




BİYOMEDİKAL UYGULAMALARINDA EKLEMELİ İMALAT TEKNOLOJİLERİ

Kübra SIVACI *
Elif Ecem ÖZGÜVENÇ **
Yahya BOZKURT ***

Alınma: 04.09.2021 ; düzeltme: 17.02.2022 ; kabul: 07.03.2022

Özet: Genellikle üç boyutlu (3B) baskı olarak adlandırılan eklemeli imalat (Eİ) teknolojisi son yıllarda pek çok alanda kullanılmaktadır. Teknolojinin tanıtılmasıyla, sektörler arası yayılımı artmakta ve tıpta biyofabrikasyon alanının gelişimini hızlandırmaktadır. Eklemeli imalattaki son gelişmeler, hastaya özel sağlık bakım çözümlerinin daha da geliştirilmesini kolaylaştırmaktadır. Özellikle kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerine istinaden üretimin planlanması onu sağlık uygulamalarında tercih nedeni saymaktadır. İmplantlar, ilaç dağıtım cihazları, tıbbi aletler, protezler gibi pek çok sağlık ürünü ve hizmetinin özelleştirilmesi, eklemeli imalat teknolojileri olmadan, imkânsız değilse bile son derece zor olmaktadır. Bugün, eklemeli imalat; çeşitli uygulamalara tabi tutulabilen, metal, seramik, polimer malzemeler ve biyomalzemeler kullanılarak gerçek üç boyutlu nesne yapmak için iyi bilinen teknolojidir.

Bu çalışma, eklemeli imalatın tıp alanındaki uygulamalarını, biyobaskı teknolojisi ile doku ve organ gelişimini, medikal alandaki malzeme yelpazesini ve bu teknoloji için gelecekteki araştırma ihtiyaçlarını sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Eklemeli imalat, üç boyutlu biyobaskı, doku mühendisliği, üç boyutlu tarama ve modelleme, biyomalzeme, dört boyutlu baskı.

Additive Manufacturing Technologies in Biomedical Applications

Abstract: Additive manufacturing (AM) technology, which is generally called three dimensional (3D) printing, has been used in many fields in recent years. With the introduction of technology, its cross-industry spread is increasing and is accelerating the development of the field of biofabrication in medicine. Recent advances in additive manufacturing are facilitating the further development of patient-specific healthcare solutions. Especially with regard to personalized treatment methods, production planning makes it preferable in healthcare applications. The customization of many healthcare products and services, such as implants, drug delivery devices, medical instruments, and prostheses, is extremely difficult, if not impossible, without additive manufacturing technologies. Today, additive manufacturing; is a well-known technology for making real three-dimensional objects using metal, ceramic, polymer materials, and biomaterials that can be subjected to a variety of applications. This article presents the medical applications of additive manufacturing, tissue and organ development with bioprinting technology, the range of materials in the medical field, and future research needs for this technology.

Keywords: Additive manufacturing, three dimensional bioprinting, tissue engineering, three dimensional scanning and modelling, biomaterials, four dimensional printing.

** Marmara Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü, 34722, İstanbul.

İletişim Yazarı: Elif Ecem ÖZGÜVENÇ (elifozguvenc@gmail.com)

1. GİRİŞ

Eklemeli imalat (Eİ), 1980'lerin sonlarından günümüze geliştirilen yeni üretim teknolojileri grubudur. Bu teknoloji, fiziksel parçaların otomatik olarak, katman katman üretilmesini esas almaktadır (Tuomi ve diğ., 2014a). 3B (3 boyutlu) baskı veya hızlı prototipleme olarak da bilinen Eİ, tıbbi cihazların nasıl tasarlanması gerektiği ve neyin üretilip prototiplenebileceği konusundaki perspektifini hızla değiştirmektedir. Eİ teknolojisi ile bilgisayar destekli tasarım (CAD) modeli, geleneksel üretim yöntemlerinin uzun süreçlerinden kaçınarak, nispeten daha kısa bir sürede ve düşük maliyetle üretilip doğrudan bir 3B nesneye dönüştürmektedir (Culmone ve diğ., 2019). ASTM ve ISO standardizasyon organizasyonu, Eİ sürecini yedi farklı kategoriye ayırmaktadır: Toz yatağı füzyonu (PBF), malzeme ekstrüzyonu (ME), tank içinde fotopolimerizasyon (P), malzeme püskürtme (MJ), bağlayıcı püskürtme (BJ), lamine nesne imalatı (LOM) ve yönlendirilmiş enerji biriktirme (DED) dir. PBF işlemlerinin türleri seçici lazer sinterleme (SLS), seçici lazer ergitme (SLM), doğrudan metal lazer sinterleme (DMLS) ve elektron ışını ergitme (EBM) dir. P ise stereolitografi (SLA) ve direkt ışık işleme (DLP) tekniklerini içermektedir. En yaygın ME işlemi eriyik biriktirme modelleme (FDM) dir. MJ sürecinde çok jetli modelleme mevcuttur bunlar multijet/ polyjet 3B baskıdır (Haleem ve Javaid, 2020; Salmi 2021).

Eİ teknolojilerinin çeşitli tıbbi uzmanlık uygulama alanları bulunmaktadır. Eİ teknolojileri, tıbbi uygulamalar için bireysel hasta verilerine ve gereksinimlere göre kapsamlı özelleştirme sağlamaktadır. Bireysel hasta modelleri, özelleştirilmiş yazılımla geliştirilen 3B tasarımlardır. Yeni Eİ çağı, tasarımcının imalattan önce implant tasarımını simüle etmesini, implantın şekli, boyutu ve mekanik özellikleri gibi hastanın özel gereksinimlerine göre nitelendirilmiş protez implantların tasarlanmasını ve üretilmesini, implant üretiminin maliyetini ve süresini azaltmayı sağlamaktadır (Javaid ve Haleem, 2018; Singh ve diğ., 2017). Biyomedikal sektörde parçalar insan sağlığı ile ilgili doğrudan ilişkilidir ve 3B baskı teknolojileri profesyonel anlamda üretimde titizliğin gerçekleştirildiği bir alan olarak tıpta yerini almaktadır. Biyomedikal cihazlar kişi vücuduna özgü hazırlanan bir eşi olmayan ürünler olduğundan seri üretime ihtiyaç duyulmaz, bunun için Eİ yöntemlerinden uygun olanı seçilerek parça üretimi sonuçlandırılmaktadır (Trivedi ve diğ., 2018).

Eİ süreçleri, kalça ve diz protezleri gibi hacmen büyük parçaların üretilmesi potansiyeline sahiptir. Eİ teknolojilerindeki yeniliklerle birlikte biyomalzeme, biyolojik bilimler ve biyotıp alanındaki gelişmeler, Eİ tekniklerinin biyomedikal alanda büyük ölçüde ortopedik implantlar, doku iskeleleri, yapay organlar, tıbbi cihazlar, mikro-damar ağları gibi ürünlere uygulanmasını genişletmektedir (Guo ve Leu, 2013). Eİ teknolojilerinin medikal alanda doğru şekilde uygulanması, tıbbi parçaların üretim aşamalarının sayısını, üretim sırasında malzeme israfını azaltmaktadır ve parçanın tamamını daha kısa sürede ve maliyetle imal edilmesini sağlamaktadır (Haleem ve Javaid, 2020; Velu ve diğ., 2020). Geçmişten günümüze sürekli gelişmekte ve iyileşmekte olan Eİ teknolojileri operasyona yardımcı olacak fikirleri tıbbi uygulama öncesi cerraha vermektedir. Uygulama alanı ile ilgili fiziksel bir modelin oluşturulması ve bu sayede tıbbi implantların tasarımı ve geliştirilmesi ile daha doğru sonuçlar sağlanmaktadır (Javaid ve Haleem, 2018; Haleem ve Javaid, 2018).

Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 virüsü ile mücadelede Dünya Sağlık Örgütü (WHO) başta olmak üzere ulusal ve yerel hizmetler önlem alıcı pek çok yenilik ortaya koymaktadır. Koruyucu tabaka içeren yüz maskeleri, siperlikler, test kitleri, antiviral hijyenik gereçler, özel salınımlı ilaçlar, aşılar vb. virüsün hızla yayılmasıyla hastanelerde ekipman sıkıntısı krizi de beraberinde geldi. Ekipmanlar yetersiz kalmakla birlikte mevcut aletlerin de uzmanlar tarafından hastalığın saptanması ve tedavisi sürecinde konforsuz olduğu anlaşıldı. Dünya genelinde hastaneler, yüz siperleri, test numunesi çubukları, solunum cihazları ve daha fazlası gibi klinik cihaz temellerinin rahatsız edici eksiklikleri ile karşı karşıya kaldı. Bu aşamada geleneksel tedarik zincirleri çözüm arayışına girdi ve yeni kalıplar eşliğinde cihaz

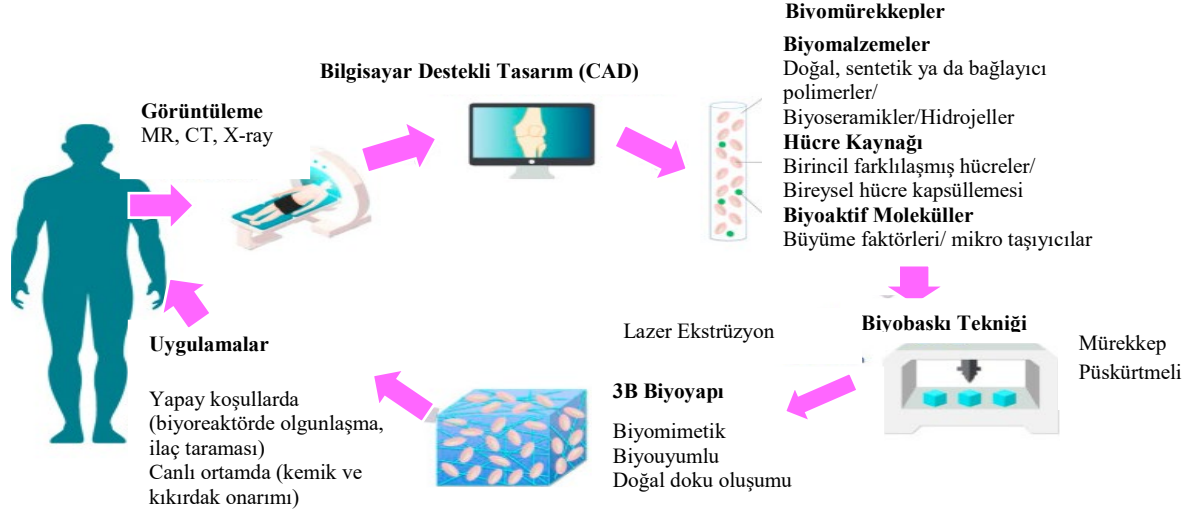
tasarlamaya başladılar. Sektörde 3B baskı işletmeleri de diğerleri gibi çalışmalara başladı. 3B baskı ile yeni kalıp tasarımlarına ihtiyaç duymadan istenen parametrelere uygun yeni ürün numuneleri üretilebilmektedir. Kendisinden hızlı bir seri üretim beklenmese de tasarım dosyalarını tüm üretim ağıyla paylaştığı takdirde hızlı üretim gerçekleştirilmiş olmaktadır. COVID-19 tanısı için sürüntü testi yapılması gerekmektedir. Bir tıp uzmanı için sürüntü numunesi toplama hasta konforu ve yetkilinin sağlık güvenliği açısından meşakkatli bir işlemdir. Robotik sistemler sağlık sektöründe COVID-19 için toplu taramada olağanüstü bir potansiyele sahiptir. Bu boşluğu doldurmak için Güney Danimarka Üniversitesi Robotik araştırmacıları, COVID-19 boğaz sürüntüleri almak için dünyanın ilk tamamen programlanmış robotunu geliştirdiler. 3B baskılı robot, sağlık hizmetleri çalışanlarının kontaminasyon tehlikesine maruz kalmaması amacıyla atılmış bir adımdır (Thwe ve Ren 2020; Wang ve diğ., 2020; Zhang ve diğ., 2020; Patel ve Gohil 2021).

Bu çalışmada, Eİ'nin tıp ve medikal alandaki kullanımından, fırsatlarından ve sunduğu konfordan bahsedilmiştir. Tıpta kullanılan 3B tarama ve modelleme, 3B biyobaskı süreci açıklanmış ve hastanın kusurlu anatomisinin bilgisayarlı tomografi (CT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tarama verilerinden tıbbi prototipler ve implantlar elde etme metodolojisi vurgulanmıştır. Çeşitli tıbbi uygulama alanları, biyomalzemeler, doku ve organlar, ilaç salınım sistemleri, implantlar, tıbbi aletler, protez ve ortezler için kullanılan Eİ tekniklerine ve bunlarla ilgili vaka çalışmalarına odaklanılmıştır. Gelecekte 3B baskının yerini alacak dört boyutlu (4B) baskıda en son yenilik ve gelişmeler incelenmiştir.

2. TIPTA EKLEMELİ İMALAT

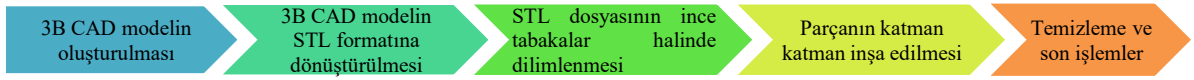
2.1. Tıbbi 3B Tarama ve Modelleme

3B baskı teknolojisinin tıp alanında çeşitli uygulamaları vardır. Basılı bir tıbbi modelin oluşturulması birkaç adımı içermektedir. Şekil 1'de 3B biyobaskı süreci şematik olarak gösterilmektedir. Günümüzde tıbbi teşhis taramaları, örneğin CT ve MRI birçok hastalığın teşhisi ve tedavisinin değerlendirilmesi için önemlidir. Kliniklerde, uzmanlar esas olarak tıbbi görüntüyü dayanak kabul etmektedir. Tıbbi görüntüleme cihazlarındaki son gelişmeler, tıbbi uygulamalardaki nesnelere veya organları bölümlere ayırmaya, sınıflandırmaya ve tanımlamaya yardımcı olmaktadır (Nadagouda ve diğ., 2020; Alalwan ve diğ., 2021). Tıbbi modellerin kullanımını hızla artmaktadır. Eİ, tıbbi görüntülerden ilk verileri kullanarak bu modelleri imal etmek için kullanılmaktadır. Bu modeller daha sonra ameliyat öncesi planlama, eğitim ve cerrahi simülasyon amaçları için kullanılabilir (Salmi ve diğ., 2013). Tümör hacmi, şekli, konumu ve karaciğer hacmi dahil olmak üzere CT'den alınan doğru ölçümler, doktorların doğru hepatoselüler karsinom (karaciğer birincil kanseri) değerlendirmesi ve tedavi planlaması yapmasına yardımcı olmaktadır. Organın şekil ve dokusundaki anormallikler, CT ve MRI görüntülerde görülen lezyonlar, hastalık teşhisi ve ilerlemesi için önemli biyobelirteçlerdir (Li ve diğ., 2018; Christ ve diğ., 2017). Bir başka örnek ise Alzheimer hastalığıdır. Bu hastalık, kişinin bilişsel fonksiyonlarını etkilemekte ve de unutkanlık yapmaktadır. Hastalığın ileriki safhaları ciddi nörolojik sonuçlara sebebiyet vermektedir. 3B MR görüntüleri hastanın beyinde oluşan doku değişimlerini görüntülemektedir. Tarama verileri hacimsel olarak beyin sürekli olarak değişimini içermektedir (Öziç ve Özşen, 2020).



Şekil 1:
3B biyobaskı prensibi (Stanco ve diğ., 2020).

Şekil 2’de süreç basamakları sırasıyla gösterilmektedir.



Şekil 2:
Eİ prosesinin işlem basamakları (Çelik ve diğ., 2013).

CT veya MRI taramalarından (Ducom formatında) toplanan veriler, Mimics veya 3B bilgisayar yazılımı yardımıyla 3B modellere dönüştürülmektedir. Sanal model tamamlandığında, veriler ayrıca makineler aracılığıyla hızlı prototipleme için kullanılan standart üçgen (STL) formatına çevrilmekte ve bir Eİ kurulumuna aktarılmaktadır. Bugüne kadar, yumuşak iskele, insan osteosarkomu (kemik hücrelerinde oluşan bir tür tümör), kan damarları, kırıldak, kalça eklemi, diz eklemi, kemik, yumuşak dokular, vb. dâhil olmak üzere Eİ ile çok sayıda tıbbi uygulama yapılmıştır (Javaid ve Haleem, 2018; Singh ve diğ., 2017). Bir diğer medikal 3B tarama ve modelleme yöntemi ise 3B ultrasondur. Bazı durumlarda daha maliyetli olan CT ve MRI çalışmalarının yerini almaktadır. 3B ultrason verilerini elde etmek için prob, ilgili bölge üzerinde manuel olarak tarandığında kaydedilmektedir ve elde edilen taramalardan ve bunların ilgili pozisyonlarından bir 3B hacim oluşturulmaktadır (Gee ve diğ., 2004). Tıbbi ultrasonik görüntüleme ve Eİ’yi birleştirmek için Nelson ve Bailey öneride bulunmuş olup sonraları Werner obstetrik (gebelik ve gebelik sonrası kadın ve çocuk bakımı ile ilgilenen tıbbi uzmanlık alanı) görüntüleme için kullanılan 3B ultrasonografiyi Eİ aracılığıyla fiziksel fetüs modelleri üretmek için piyasaya sunmuştur (Huotilainen ve diğ., 2014).

2.2. Biyomalzeme

Biyomalzeme, vücuda yerleştirilen bir tıbbi cihazın bir parçası olarak vücut dokusuna dahil edilebilen ya da bir organın yerini tamamen alabilen doğal veya sentetik bir madde olarak tanımlanmaktadır. Metaller, seramikler, polimerler ve hatta doğal dokular, tıbbi bir cihaz olarak biyomalzeme oluşturmada kullanılabilir. Bu malzemeler, ortopedik ve diş implantları, kalp kapakçıkları, kontakt lensler, koroner stentler ve kemik plakaları dahil olmak üzere çeşitli tıbbi cihazlarda kullanılmak üzere parçalar, kaplamalar, köpükler ve kumaşlar halinde tasarlanabilmektedir (Munir ve diğ., 2020; Biswal ve diğ., 2020).

Ti alaşımları, daha iyi biyoyumluluk ve gelişmiş korozyon direnci özellikleri ile diğer metalik biyomalzeme alaşımları ile karşılaştırıldığında daha düşük mutajeniteye (canlı organizmaların normalin üzerinde mutasyona uğramasına sebep olan etmenler) sahiptir. Alaşım biyomalzemelerinin kristal yapısına bağlı olarak diş implantları, omurga cerrahisi vidası, kırık tespit plağı vb. alanlarda kullanılmaktadır (Yan ve diğ., 2018; Vanmeensel ve diğ., 2018; Narushima ve diğ., 2019; Yadav ve diğ., 2020).

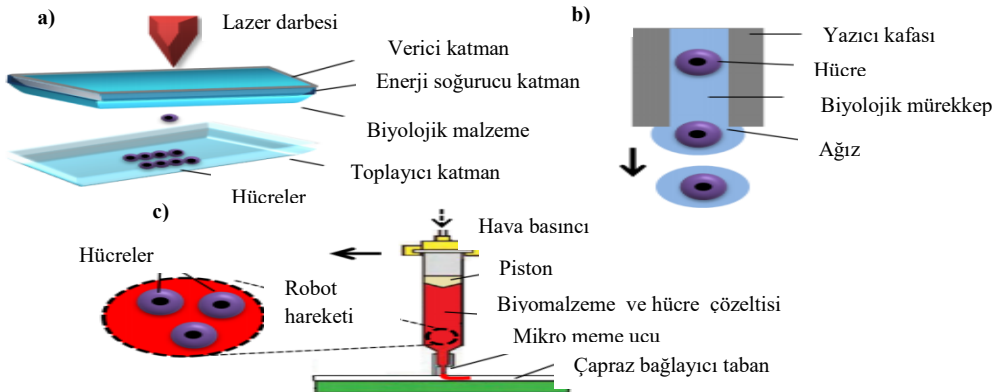
Seramik biyomalzemeler, doğal işleme zorlukları nedeniyle Eİ için nispeten yeni gelişmelerdir. Medikal uygulamalarda kalsiyum fosfatlar, biyoglass, HA, silikatlar, karbürler, sülfidler, refrakter hidritler ve seramik kompozitler gibi farklı biyoseramikler kullanılmaktadır (Shuai ve diğ., 2011; Munir ve diğ., 2020; Bose ve Ke, 2017; Riza ve diğ., 2020).

Biyopolimerler doğal ve sentetik biyopolimerler olarak ikiye ayrılabilir. Doğal biyopolimerler, doğada kendiliğinden bulunabilen biyopolimerlerdir. Kolajen ve jelatin Eİ'de kullanılan popüler biyopolimerlerdir. Bu polimerler biyolojik olarak parçanabilen ucuz polimerlerdir. Kolajen, mükemmel biyoyumluluğundan dolayı doku mühendisliği iskele malzemesi olarak kullanılırken, jelatin salınımlı ilaçlarda kullanılmaktadır. Fangueiro ve arkadaşları (Fangueiro ve diğ., 2009), bir kan damarının hasarlı bölümlerinde kan akışını yeniden oluşturan ve özellikle vasküler cerrahide yararlı olan PLA ve polietilen tereftalattan (PET) yapılmış örgülü oluklu vasküler protez üretimi için bir teknolojiyi patentlemiştir. Bu iki biyoyumlu iplik, PLA'nın insan vücudu tarafından emilebileceği, diğerinin ise mekanik destek sağladığı yapılar elde etmek için kullanıldı. Ayrıca Fangueiro ve arkadaşları PLA ve PGA'dan yapılan bağların geliştirilmesinde geniş deneyime sahiptir (Bose ve Ke, 2017; Rebelo ve diğ., 2017).

2.3. 3B Biyobaskı

3B biyobaskı, belirli bir dijital modeli izleyen karmaşık biriktirmelerden oluşan sıralı 3B yapılar üretebilen bir imalat yöntemidir. Organ hedefli 3B biyobaskı yüksek düzeyde biyolojik uyumluluğa ve biyolojik olarak parçalanabilirliğe sahip olup canlı hücrelerin veya biyoaktif moleküllerin mürekkep içinde iyi bir şekilde birleştirilmesini esas almaktadır (Liu ve diğ., 2021).

3B biyobaskı, uygun malzeme ile işlenebilecek doku ve organları yenilemek veya değiştirmek için ortaya çıkmış bir yöntemdir. Lazer tabanlı, mürekkep püskürtmeli (ink-jet) ve ekstrüzyon tabanlı olmak üzere çeşitleri mevcuttur (Şekil 3) (Bozkurt ve diğ., 2021; Karasu ve diğ., 2018; Uygunoğlu ve Özgüven, 2021). Farklı teknolojiler arasında, ekstrüzyon tabanlı 3B biyobaskı, tıpta en yaygın kullanılan yöntemdir (Cleymand ve diğ., 2021).



Şekil 3:

Biyolojik baskı teknikleri **a)** hücrelerin lazer tabanlı yazımı, **b)** mürekkep püskürtmeli sistemler ve **c)** ekstrüzyon tabanlı biriktirme (Özbolat ve Yu, 2013).

2.4. Eklemeli İmalat ile Üretilmiş Malzemelerin Biyomedikal Uygulamaları

Eİ'de kullanılan teknolojiler şekil, boyut ve doku üretimi için esneklik sağlamaktadır. Farklı teknolojiler farklı türde malzemeler için kullanılmaktadır. 3B yazıcılar plastik, kompozit, metal, seramik ve organik malzemeler gibi farklı malzemeleri basmak için günden güne gelişmektedir. Eİ'nin tıbbi uygulamaları için kullanılacak çeşitli malzemeler bulunmaktadır. Malzeme seçimi, planlama prosedürleri, özelleştirilmiş implantlar, protez uzuvlar, cerrahi aletler, doku iskeleleri vb. gibi Eİ modelinin amacına bağlıdır. Bunun dışında, karşılaştırılabilir mekanik özellikler ve iyi biyouyumluluk, seçilen malzeme için gerekliliklerdir. İyi biyouyumluluklara ve biyolojik bozunma davranışlarına sahip alaşımlar, implant üretiminde popüler hale gelmektedir (Haleem ve Javaid 2020; Sanadhya ve diğ., 2015; Liu ve diğ., 2021).

3. TIBBİ ALANLARDA EKLEMELİ İMALATIN UYGULANMASI

3.1. Ortopedi

Tıp alanında, ortopedi atelleri geleneksel üretim süreci uygulayan kişinin becerilerine bağlıdır. Üretim süresi uzun ve ortezler, hastanın uyumu açısından çeşitli sorunlar yaratmaktadır. Ortopedik alçılar ve implantlar geleneksel üretim yöntemleri olan dövme, talaşlı üretim, döküm yolları ile üretilirken modern bir uygulama olan Eİ teknolojileri, tasarımda özelleştirmeyi getirerek endüstride standart imalat algısını ortadan kaldırmaktadır (Bozkurt ve diğ., 2021). Geleneksel alçının ortopedik implantlardaki bir başka olumsuz yönü ise, hastalar tarafından bazı günlük aktivitelerde kullanım zorluğudur. Yukarıdaki sorunlar, Eİ teknolojileri kullanılarak çözülebilmektedir. Bu nedenlere bağlı olarak, ateller veya ortezler Eİ ve 3B baskı ile iyileştirilmiş muadilleri ile değiştirilmelidir. Aşağıda süreç adımları verilmektedir.

- Ortopedi alanına uygulanan biyomedikal sektörüne ait bir ürünün tasarımı ve üretimi.
- 3B tarama tekniklerinin uygulanması ve tersine mühendislik yazılımları kullanılarak modelleme.
- 3B baskı kullanarak bir ortez üretmek için Eİ tekniklerinin uygulanması (Blaya ve diğ., 2018).

Örneğin; bireysel ortopedik korse için 3B modelleme ve imalatı, korsenin kişiye özel 3B modeli, hastaya göre tasarlanıp üretilecek bir modelin 3B taraması ile elde edilen verilere göre CAD yazılımı kullanılarak oluşturulmaktadır ve imalat sonrası kullanım mümkün olmaktadır. 3B taramalara göre oluşturulan varyantlar, korselerin 3B modelleri olarak tasarlanmaktadır (Molnár ve diğ., 2018). Ortopedik alanda, 3B baskı özellikle karmaşık eklem kemiği kırıklarında uygulanmaktadır (Frizziero ve diğ., 2019; Vaish, 2018). MRI, modern çok sıralı dedektör bilgisayarlı tomografi (MDCT), CT taraması, X-ışınları ve 3B tarayıcılar doğru, hızlı, yüksek çözünürlüklü veri sağlamak ve hastanın anatomisinin 3B görünümünü kolayca hazırlamaktadır (Javaid ve Haleem, 2018). Travmatoloji ve ortopedideki başlıca uygulamalar arasında cerrahi kılavuzlar, biyomalzemeler, implant, ortez, travmatoloji, ortopedi, vb. yer almaktadır (Kumar ve diğ., 2019). Eİ'nin ortopedideki uygulamalarına ilişkin literatür taramaları aşağıda gösterilmektedir.

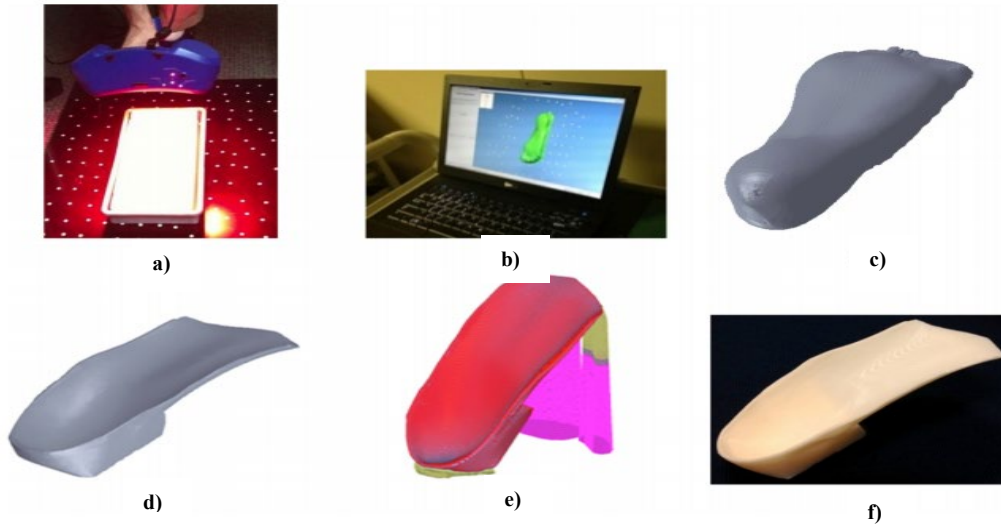
- Mok ve diğ. (2016), 3B baskının hastaya özel implant basmak için nasıl kullanılabileceğini gözden geçirmişler ve ayrıca kullanılan teknikleri hücre/malzeme etkileşimlerine, işleme yöntemlerine, mekanik özelliklere ve kimyasal özelliklere dayalı olarak bir implant için gerekli olan malzemeleri tartışmışlardır.
- Ariz ve diğ. (2021), ortopedik cerrahide 3B baskının uygulamalarını gözden geçirmişler ve 3B baskı tekniğinin, tasarım özgürlüğü ve esnekliği açısından geleneksel yöntemlerden farklı olduğunu savunmuşlardır.
- Herbert ve diğ. (2015), Eİ ile basit bir protez ayak geliştirmişlerdir.

• Li ve diğ. (2020), çocuk hastalar için düşük maliyetli 3B baskılı bir el hazırladı. Sonrasında yapılan anket sonuçları protez elin evde ve okulda çok sayıda aktivite bağlamında çocukların yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir.

• Beliën ve diğ. (2017), omuz kırıklarının tedavisi için bir 3B model kullanmıştır.

• Lal ve Patralekh (2018)'in çalışmalarında yer alan bir vaka ise ameliyat sırasında özel bir 3B baskılı rezeksiyon kılavuzu kullanarak, 18 yıl önce 8 yaşında yanlış birleştirilmiş sağ dirsek kırığını takiben kolun içe doğru 40 derecelik deformitesini olan bir erkeği ameliyat sırasında tedavi etmiştir.

Ortopedik çalışmalara bir başka örnek ise Şekil 4'deki Eİ kullanılarak üretilmiş ayak ortezinin imalat aşamalarıdır. İlk olarak, bir 3B tarayıcı, ya köpük kutununun (Şekil 4a) üzerini tarayarak ya da doğrudan hastanın ayağını tarayarak 3B geometriyi yakalamaktadır. Orteziler, şekil 4b'de gösterildiği gibi geometriyi değiştirmek için bir CAD yazılımı kullanılmaktadır. Değiştirilen geometri (Şekil 4c), bir STL dosyası olarak dışa aktarılmakta ve katı bir model yapmak için belirli bir temsili yüzeyin kalınlığını oluşturmak üzere "ofset" işlevi ile başka bir yazılıma aktarılmaktadır. Bir iyileştirme bloğu oluşturulmakta ve başka bir STL dosyası olarak dışa aktarılmaktadır. Bu iki STL dosyası birleştirilmekte ve ayak ortezinin katı temsiline tek bir STL dosyası oluşturulmaktadır (Şekil 4d). Ayak ortezinin bu katı temsili, FDM yöntemine dayalı takım yolu planlaması için şekil 4e'de gösterildiği gibi Eİ için kullanılabilir. FDM tarafından üretilen bir ayak ortezi şekil 4f'de gösterilmektedir.



Şekil 4:

Ayak ortezi için Eİ prosedürü: a) köpük kutusunun 3B taranması, b) CAD'de geometri modifikasyonu, c) pozitif ayak modelinin modifiye STL dosyası, d) birleştirilmiş ayak ortezi (iç taban ve topuk), e) Eİ için ayak ortezi kurulumu ve f) ayak ortezi FDM tarafından yapılmıştır (Chen ve diğ., 2016).

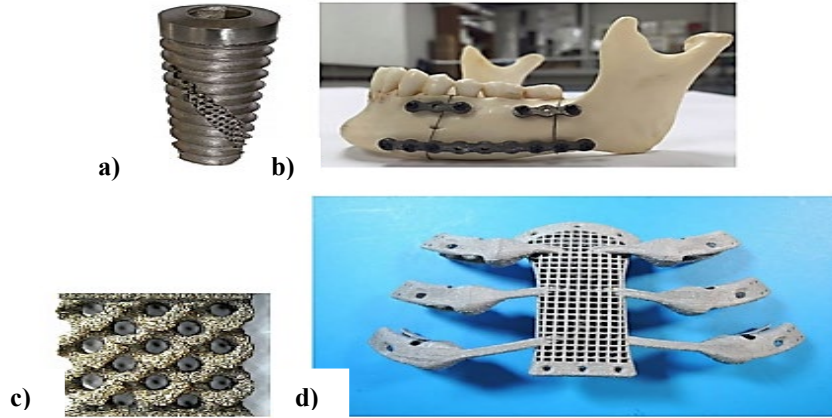
Bir ayak ortezinin ayağı 90° tutması, sert ve bükülmez olması, hafif ve ince olması, vücudu ayakla birlikte dengede tutması beklenmektedir. FDM tekniği ile üretilen ortezlerde et kalınlığının homojenliğinden dolayı yük dağılımı eşit olmaktadır. Ayrıca ortez üretimi zahmetli ve vakit alıcı bir işlemdir. FDM yöntemi ile bu dezavantaj hastanın lehine çevrilmekte ve çok daha kısa sürede ortez üretilmektedir. Ayrıca FDM metodu ile üretilen ortezlerde son işlem gereksinimi duyulmadığından iş gücü, enerji ve zaman tasarrufu sağlamaktadır (Harper ve diğ., 2014; Palousek ve diğ., 2014; Şahin ve diğ., 2018).

3.2. Diş Hekimliği

Eİ medikal alanda diş hekimliği ile ivme kazanmıştır (Saheb ve diğ., 2020). Eİ uygulamaları, diş hekimlerinin herhangi bir implant ve diş cihazını imal etmesine, bir diş hekiminin günlük işlerini iyileştirmesine yardımcı olmaktadır. Diş implantı ameliyatı sırasında, Eİ, eksik dişlerin yerine konulmasına yardımcı olan bir 3B model şablonu oluşturarak en iyi çözümü sağlamak için önemli bir rol oynamaktadır (Demircioğlu 2018; Javaid ve diğ., 2019). Şekil 5’de Eİ teknikleriyle üretilen implant örnekleri gösterilmektedir. Ti implantlar için popüler bir malzemedir. Bu sebeple Ti ile alaşımlandırılmış malzemeler kullanılmaktadır.

Bir diş protezi genellikle çıkarılabilmekte ve günlük olarak temizlenebilmektedir. Yaşlı hastalar veya tüm dişlerini kaybetmiş kaza mağdurları durumunda tam protez gerekmektedir. Eİ, kısmi ve tam protezlerin oluşturulmasında da kullanılmaktadır. Metalik protezler, DMLS tekniği kullanılarak oluşturulabilmektedir. Protezleri oluşturmak için kobalt, krom ve molibden içeren bir alaşım kullanılmaktadır (Bhargav ve diğ., 2017).

Karmaşık diş implantlarının üretilmesi için yöntem olarak, 3B baskı, tek başına frezeleme ile üretilmeyen kemik benzeri bir morfoloji gibi karmaşık geometriler üretme yeteneğine sahiptir (Dawood ve diğ., 2015). İmplantlar, kusurlu veya eksik dokuyu değiştirmek için doğrudan veya dolaylı olarak ilave olarak üretilebilmektedir. Aynı zamanda kronlar ve köprüler gibi dental uygulamaları da içermektedir. Malzemenin doku uyumlu olması gerekmektedir. Çoğu tipik implant, PBF işlemi kullanılarak metallere yapılır ve bu, desteklerin işlenmesi, cilalama ve ısıtma işlemleri gibi farklı işlem sonrası aşamaları gerektirmektedir (Salmi 2021).



Şekil 5:

Eİ teknikleriyle üretilen tıbbi implant örnekleri. a) Ti alaşımlı diş implantı, b) Ni-Ti kemik sabitleme plakası, c) SLM tekniği ile üretilmiş NiTi kafes yapısı ve d) EBM tekniği ile yapılan fabrikasyon Ti sternum (göğüs kemiği)/kaburga implantı (Nematollahi ve diğ., 2019).

Eİ'nin dental uygulamaları üzerine yapılmış çalışmalar aşağıda gösterilmektedir.

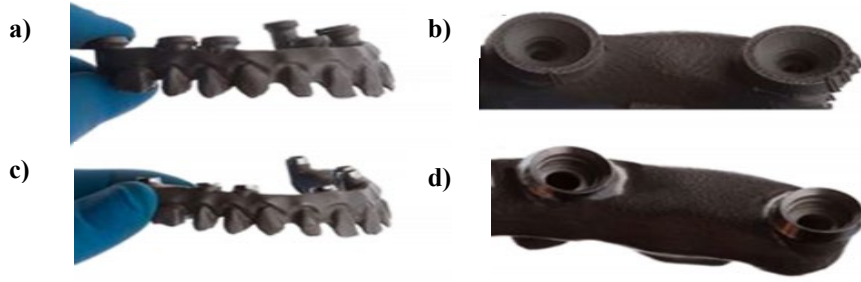
- Osman ve diğ. (2017), özelleştirilmiş zirkonya diş implantlarını yeterli boyutsal doğrulukla verimli bir şekilde basmak için SLA yöntemini kullanmıştır. Çalışmada boyutsal doğruluk, yüzey topografyası ve mekanik özellikleri değerlendirilmiştir (Galante ve diğ., 2019).

- Wally ve diğ. (2019), Eİ'nin Ti implant tasarımının mekanik özelliklerini, implant gövdesi boyunca gözeneklilik dağılımı değerlendirmiştir (Revilla-León ve diğ., 2020).

- Patzelt ve diğ. (2014), bir laboratuvar tarayıcısı ve üç farklı ağız içi tarayıcı ile gerçekleştirilen dijital taramalardan elde edilen öğütülmüş ve Eİ tanı kalıplarının doğruluğu karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre, SLA kalıpları frezelenmiş diğer yöntemlere göre daha yüksek doğruluk göstermiş, ancak doğruluk en iyi ihtimalle protez uygulamaları için hala

tartışılmaktadır. Hazeveld ve diğ. (2014), sonuçların ortodontik alçıkların üretimi için klinik olarak kabul edilebilir bir yöntem olarak DLP'yi doğruladığı Eİ teknolojisi kullanılarak üretilen tanısal kalıpların doğruluğunu karşılaştırmışlardır (Methani ve diğ., 2020).

• Dişi hasara karşı koruyan diş kronları altın ve gümüş gibi inert metaller veya seramikler kullanılarak yapılmaktadır. Bu kronlar, kron tipine bağlı olarak SLS veya SLM yoluyla üretilmektedir (Javaid ve Haleem, 2018). Kobalt(Co)-Krom(Cr) çerçevelerin üretimi için PBF teknolojilerini kullanan çalışmalar, bunların doğruluğunu ve seramiğe bağlanma mukavemetini araştırmıştır (Huang ve diğ. 2015; Methani ve diğ. 2020). SLM teknolojisinin kullanıldığı implant çerçevelerinin temsili örnekleri Şekil 6'da sunulmaktadır.



Şekil 6:

a) SLM katkı maddesi ile üretilmiş tam üst çeneye ait Co-Cr implant çerçevesi, b) 3B yazdırılmış çerçevenin dokusunun ayrıntılı fotoğrafı, c) son implant çerçevesi ve d) frezelenmiş implant arayüzünden sonra ayrıntılı fotoğrafı (Revilla-León ve Özcan 2017).

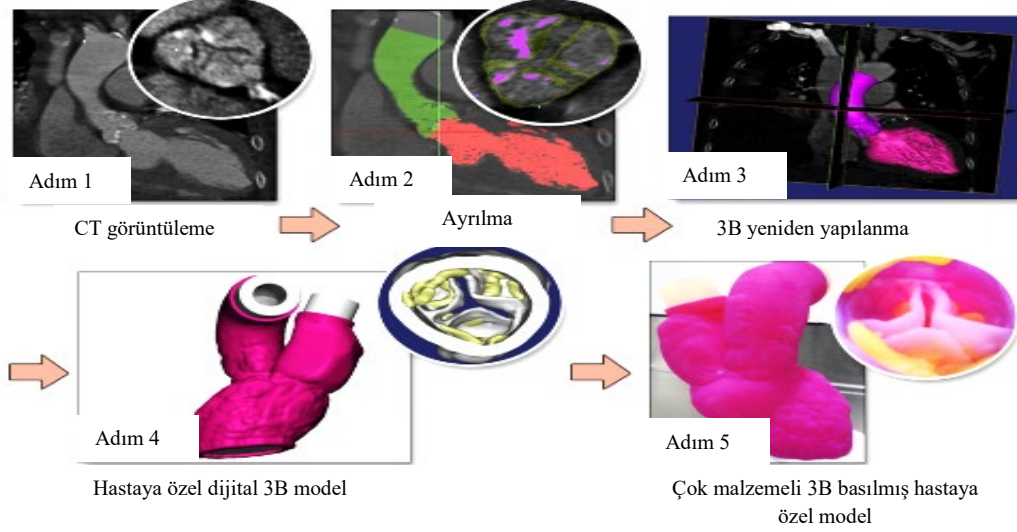
Diş implantların ve protezleri karmaşık yapılardır. Bu tip yapılarda hassas ve en az toleranslı üretim söz konusu olmaktadır. SLS ve SLM ile toz formundaki malzeme lazer yönlendirmesi ile istenen şekilde üretilmektedir. Ayrıca implant veya protezlerin akma ve çekme dayanımları bu yöntemlerle üretildiğinde geleneksellerine göre yüksek olmaktadır. Lazer kullanımı homojen bir mikroyapı oluşturmaktadır. Kim ve diğ. (2016), farklı tekniklerle üretilmiş Cr-Co alaşımı protezlerin mekanik özelliklerini incelemiştir. Bu inceleme sonucunda geleneksel bir yöntem olan döküm ile SLM'yi kıyaslamış ve en iyi sonucu SLM yönteminin verdiğini saptamıştır.

3.3. Kardiyoloji

Kardiyovasküler hastalıklar, tedavisi meşakkatli süreçlerden geçen ve iyileşmesi zaman alan hastalıklar arasındadır. Pek çok insanın kardiyovasküler alanda yardıma ihtiyacı vardır. Eİ, bu hastaların daha iyi bir yaşam kalitesi ve hızlı iyileşme sağlamasına yardımcı olmaktadır. Kardiyolojide, kalp kapağı replasmanının sonucunu tahmin etmek zordur. Eİ uygulamaları aracılığıyla, kalbin kapakçıklarının durumu hakkındaki bilgiler CT ve MRI verileri ile doğru bir şekilde iletilmektedir. Karmaşık cerrahi vakalarda, bu teknolojiyle basılan model, cerrahi ekip için yardımcı olmaktadır. Günümüz klinik bakımında güçlü bir araçtır (Haleem ve diğ., 2018). Kardiyak manyetik rezonans (CMR) veya kardiyak bilgisayarlı tomografi (CCT) gibi gelişmiş görüntüleme teknikleri, anormal kardiyak anatomisi olan hastalarda karmaşık bir prosedürü planlamak için gereken bazı anatomik ayrıntıları sağlamaktadır. Hacimsel bir görüntüleme veri seti, anatomik bilginin 3B bilgisayarlı modele dönüştürülmesi ve ardından fiziksel olarak basılmış modele dönüştürülmesi için kaynak görevi görmektedir. Bu veri seti CMR, CCT, ekokardiyografi veya rotasyonel anjiyografiden elde edilebilmektedir. (Farooqi ve diğ., 2019; Tripathi ve diğ., 2020).

Görüntü segmentasyonu, CT, CMR veya 3B ekokardiyografi hacimsel görüntüleme veri kümeleri ile elde edilen 3B anatomik bilginin, hedef anatomik yapıların hastaya özel 3B bir dijital modeline dönüştürülmesi işlemidir. Anatomik modellemeye artan ilgi ve kişiselleştirilmiş

yapısal kalp müdahalelerine artan ihtiyaç, segmentasyon tekniklerinin evrimini teşvik etmiştir. Şekil 7’de yapay kalp üretimi için izlenen adımlar gösterilmektedir.



Şekil 7:

Hastaya özgü anatominin 3B basılmış modellemesi (Vukicevic ve diğ., 2017).

Basılı 3B modeller, kulakçık ve ventriküllerdeki kusurlar gibi dahili kardiyak özelliklerin değerlendirilmesinde uygulamalar bulmaktadır (Valverde 2017).

Noecker ve diğ. (2005), poliüretan malzemeler kullanarak birkaç kalp modeli oluşturmuştur. Bununla birlikte, 3B baskı için ham veriler elde edilirken hastalar için CT kullanılmıştır. 2007’de Biglino ve diğ. (2012) ve Armillotta ve diğ. (2013), perkütan pulmoner kapak implantasyonunun ameliyat öncesi yönlendirmesi için çeşitli sağ ventriküler çıkış yolu modellerini yazdırmak için MRI veri setlerini kullanmıştır. 3B ekokardiyografi ilk olarak 2014 yılında 3B baskı için kullanılmıştır (Luo ve diğ., 2017). Tablo 1’de Eİ ile kardiyoloji alanında yapılmış çalışmalardan bazıları gösterilmektedir.

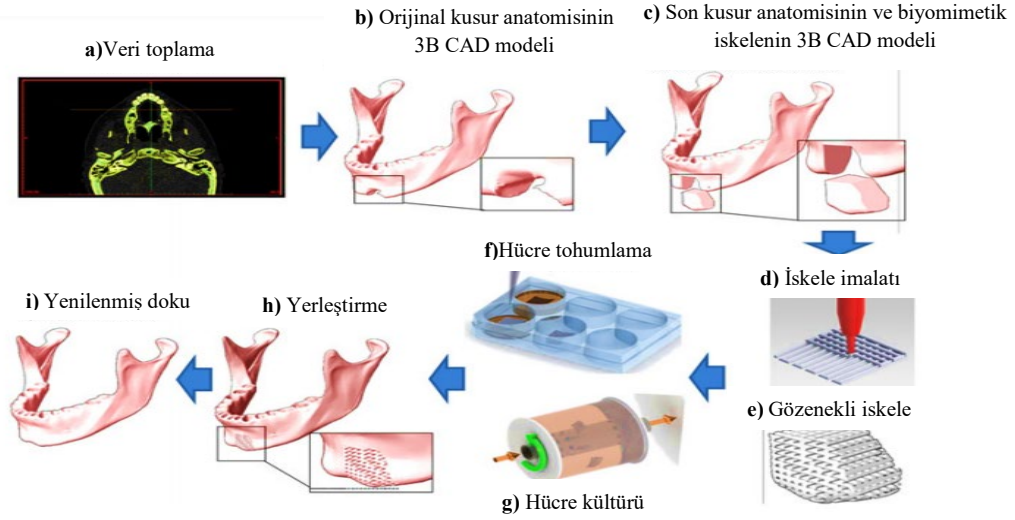
3.4. Doku ve Organlar

Doku mühendisliği esas olarak, doku yenilenene veya tamamen büyüyene kadar implant içinde normal doku büyümesini kolaylaştıran implantlar üretmek için canlı hücreleri biy uyumlu malzemelerle tohumlamak ile ilgilenmektedir. 3B baskı, gözenekli implant ve canlı hücrelerden oluşan 3B karmaşık organoidlerin üretilmesine izin verdiği için doku uygulamalarına imkan vermektedir. Doku mühendisliğinin hem canlı içinde hem de canlı dışında uygulamaları vardır (Sheoran ve diğ., 2020).

Biyofabrikasyon, doğal dokuların bileşimine ve yapısına daha yakından uyan yapılar üretme fırsatı sunmaktadır. Biyofabrikasyon ve diğer Eİ türleri arasındaki fark, hücrelerle birlikte biyomürekkep olarak adlandırılan hidrojelardan geliştirilen, basılı, biyomalzemedeki hücrelerin dahil edildiği doku kültürlerini içermesidir. Biyomalzemelerin, biyomoleküllerin ve hücrelerin basılı birleşiminin kademeli olarak istenen dokuya olgunlaşması beklenmektedir. Dahil edilen biyomalzeme ideal olarak gerekli ilk mekanik desteği, kütle ve gaz transferi için yapısal desteği ve uygun mekanik dönüşüm yollarını etkinleştirmek için fiziksel ipuçlarını sağlamaktadır. Aynı zamanda, mürekkebe dahil edilen biyomoleküller, doku rejenerasyon sürecini yönlendirmek için gerekli biyolojik ipuçlarını sağlamaktadır (Zadpoor ve Malda, 2017; Ahangar ve diğ., 2019).

Karaciğer, kalp, böbrek, damar sistemi 3B biyobaskı ile canlı organ olarak üretilebilmekte (Sun ve diğ., 2020) ve çeşitli doku yapıları, deri, kemik, kıkırdak, sinir ve gibi doğal dokuları da 3B baskı yaklaşımları kullanılarak başarılı bir şekilde biyobasılmaktadır (Matai ve diğ., 2020). Doku ve organ baskı süreci, biyoaktivite, biyolojik olarak parçalanabilirlik, şekil, boyut, gözeneklilik, vb. farklı ihtiyaçları karşılayan biyomalzemeler ile başlamaktadır. Bu biyomalzemeler, fiziksel modifikasyon, kimyasal modifikasyon ve daha iyi etkileşime sahip yüzey kaplamaları olmak üzere üç strateji kullanan hücre yapışma kabiliyetine sahiptir. Bu teknoloji, kalp dokularının değiştirilmesi ve hücrelerin yenilenmesi için de kullanılmaktadır. İhtiyacı karşılamak için verimli bir şekilde yapay organ, doku ve implantlar üretilmektedir. Şekil 8'de insan anatomisine ait bir çene kemiğinin üzerini örten kas dokusunda meydana gelen oyuk şeklindeki kusur ve bu kusurun doku tamamlama yöntemi ile yenilenmiş hali gösterilmektedir (Javaid ve Haleem, 2020).

Cohen ve diğ. (2010), aljinat ve kondrosit kullanarak gelişigüzel geometrilere sahip 3B implantlar hazırlamışlardır. Yüksek hücre canlılığına sahip basılı yapı iskeleti oluşturmuşlardır. Das ve diğ. (2015), çok başlı bir 3B yazıcı kullanarak termoplastik biyomalzemeleri dağıtarak üretilmiş çift hücre yüklü osteokondral dokular imal etmişlerdir. Lee ve diğ. (2015), cilt grefti mühendisliği için yüksek hücre canlılığına sahip çok katmanlı bir yapı basmışlardır. Mannoor ve arkadaşları, tasarlanmış kulakları işlevsel elektroniklere dahil ederek 3B yazdırılmış biyonik kulaklar geliştirmişlerdir (Xia ve diğ., 2018).



Şekil 8:

İskele tabanlı doku mühendisliği yaklaşımındaki bazı temel adımların şematik gösterimi. a) tıbbi görüntüleme tekniği ile veri toplama; b, c) Doku kusuru ve biyomimetik iskelenin 3B katı modeli; d, e) katman katman 3B iskele imalatı; f, g) hücre tohumlama ve doku mühendisliği yapılmış yapının dinamik hücre kültürü; h, i) iskele yerleşimi ve doku yenilenmesi (Mota ve diğ., 2012).

4. EKLEMELİ İMALATIN SAĞLIK ALANINDAKİ GELECEĞİ

Diğer alanlarla karşılaştırıldığında, Eİ süreci tıp endüstrisi için daha uyumludur çünkü karmaşık biyoyumlu bileşenler, minimum kısıtlamalarla birlikte üretilebilir ve yüksek düzeyde kişiselleştirme elde edilebilmektedir. Ancak, Eİ tekniklerinin tüm faydalarından yararlanmak için tekrarlanabilirlik, güvenilirlik ve sorunsuz iş akışı gibi çok sayıda faktör göz önünde bulundurulmaktadır (Velu ve diğ., 2020). Eİ teknolojisi ve uygulamaları, tasarımlar, malzemeler, yeni süreçler ve makineler, süreç modelleme ve kontrolü, biyo katkılı üretim, enerji

ve sürdürülebilirlik uygulamaları açısından önemli ölçüde daha fazla araştırma ve geliştirme gerektirmektedir (Guo ve diğ., 2013).

4B baskı teknolojisinin devrimi, 3B yazdırılabilir akıllı malzemelerin geliştirilmesinden büyük ölçüde esinlenmiştir. 4B baskı, zaman içinde harici uyarıcı unsurlara maruz kalan, kendi kendini dönüştürme özelliğine sahip 3B nesnelere basılması anlamına gelmektedir. Aslında 4B biyobaskı, temelde baskı işleminden sonra canlı hücrelerin olgunlaşması ile ilgili olan sağlık hizmetlerinde 4B baskının uygulamalarından biridir. Doku mühendisliği ve rejeneratif tıptaki gelişmeler, daha iyi biyomimetik ürünlerin üretimi için Eİ teknolojilerindeki gelişmelerle iç içe geçmektedir. Hidrojeller, polimerler ve lipidler, biyomedikal uygulamalar için 4B baskı malzemesi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu akıllı malzemelerin piyasaya sürülmesi, biyomürekkeplerin ortak eğilimlerini değiştirmekte ve yeni bir neslin, malzeme ve teknolojilerin değiştirilmesine yol açmaktadır (Singh ve diğ., 2019; Sinha ve diğ., 2020; Ghomi ve diğ., 2021).

Endüstri 4.0, üretim sisteminin dijital olarak kontrol edildiği tasarımda ve imalatta esneklik sağlamaktadır. Endüstri 4.0, tıp alanında benimsendiğinde üretkenliği en üst düzeye çıkarma, vücut hareketini doğru şekilde kopyalayan CT ve MRI taraması yardımıyla akıllı bir malzeme kullanarak model üretme, hastaya özel implant ve cihazların verileri farklı olduğundan, özelleştirilmiş tıbbi alanın birincil gereksinimi haline gelme ve geliştirilmiş malzeme yönetimi gibi işlevleri yerine getireceği beklenmektedir (Xie ve diğ., 2020; Javaid ve Haleem 2018; Javaid ve Haleem 2019).

Sıcaklığa, UV ışınlarına, kendi kendine bozunmaya veya su emilimine tepki olarak kendi kendine birleşen malzemeler dahil olmak üzere fonksiyonel 3B baskı veya 4B baskı için birçok akıllı malzeme ortaya çıkmaktadır. MIT'deki bir araştırma grubu, su altında şekil değiştiren çoklu malzemeler basmıştır. İki malzemeli yapıları basmak için farklı gözeneklilik ve su emme kapasitesine sahip iki farklı malzeme kullanılmış ve su emici taraf, su emilimi nedeniyle hacim olarak artarken, diğer taraf değişmeden kalmıştır (Choi ve diğ., 2015; YueJia ve diğ., 2020).

Statista verilerine göre, 3B baskı ürünleri ve hizmetleri için dünya çapındaki pazar, 2020'de yaklaşık 12,6 milyar ABD doları değerindeydi. Endüstrinin 2020 ile 2023 arasında yıllık yüzde 17'lik bir bileşik büyüme oranıyla büyümesi beklenmektedir. General Electric, bu pazarın dünyadaki en fazla 3B baskı patentine sahip şirketi olurken Amerika Birleşik Devletleri pazarının ev sahipliğini yapmaktadır (Global 3D printing products and services market size from 2020 to 2026, 2021).

5. SONUÇ

Eİ, 3B baskı teknolojisini de beraberinde getirerek tıp sektöründe uygulanmaya devam etmekte ve klinik çalışmalara büyük katkı sağlamaktadır. Eİ, doğrudan CAD modellerinden 3B parçalar oluşturmak ve karmaşık şekilleri hızla üretmek için kullanılmaktadır. Eİ, talebe göre farklı şekil ve boyutlarda farklı malzemeler kullanarak tıbbi parçalar üretmekte ve genellikle isteğe bağlı tıbbi aletlerin üretilmesi için ucuz ve hızlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Prototipleri basmak için kullanılan temel malzeme ucuz sayılabilir ancak kullanılan baskı teknolojisi genellikle pahalıdır.

Tıp alanında 3B baskı teknolojisi kullanılarak büyük ilerleme kaydedilmekte ve organ modelleri, kalıcı implantların üretim teknolojisi daha olgun hale gelmektedir. Bu teknolojinin popüleritesi ve gelişimi, implant tasarımı ve üretimi, doku mühendisliği, ortopedi, kardiyoloji, eczacılık, ameliyat öncesi cerrahi planlama gibi alanlarda gelişmektedir. 3B biyoiskeleler, önemli mekanik ve biyolojik özelliklere sahip klinik uygulamaların ihtiyacına göre tasarlanmaktadır. Verileri yakalamak için CT ve MRI taraması kullanılmakta ve ameliyatı başarılı kılmak için Eİ teknolojileri kullanılmaktadır. CT ve MRI taraması ile oluşturulan 3B görüntüler somut nesne görüntüsünü desteklerken hastalıklı anatominin karmaşıklığının da incelenmesini de sağlamaktadır.

Bu çalışmadan da anlaşılacağı üzere geçmişteki uygulamalar, günümüzdeki gelişmeler ve gelecekteki araştırmalar canlı vücudu için 3B biyobaskı kullanarak doğal dokuları yakından

taklit etmek için 3B yapısal ve biyokimyasal karmaşıklık gösteren uygun mekanik kararlılığa, biyolojik uyumluluğa ve parçalanabilirliğe sahip hücre ile doku iskeleleri geliştirilmesi mümkündür. Eİ canlı doku ve organ oluşturma sürecini optimize etmek için tekniklerin tamamlayıcı bir şekilde birleştirilmesine odaklanmaktadır.

Önümüzdeki yıllarda 4B baskı teknolojisi tıp alanında gelişerek büyümeye devam edecektir. Kalite, verimlilik ve performans açısından üstün bir tekniktir. Tıpta, her model kişiye özeldir ve hastadan hastaya değişmekte, bireysel hasta kaynaklı, daha kısa sürede kolayca basılmakta ve insanlığa büyük fayda sağlamaktadır. Özelleştirilmiş akıllı implantların, aletlerin ve cihazların imalatında daha iyi doğrulukla tıp alanında destek sağlamaktadır. 4B baskı teknolojisi, organ baskısı, doku mühendisliği ve insan ölçeğinde biyomalzemelerin kendiliğinden birleştirilmesi gibi sağlık sektöründe önemli bir dönüşüme öncülük etmektedir. Gelecekte, ortaya çıkan bu teknoloji daha faydalı hale gelecek ve tıp alanında sonsuz olanaklar yaratılmasına yardımcı olacaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar, bilinen herhangi bir çıkar çatışması veya herhangi bir kurum/kuruluş ya da kişi ile ortak çıkar bulunmadığını onaylamaktadırlar.

YAZAR KATKISI

Kübra SIVACI ve Elif Ecem ÖZGÜVENÇ çalışmanın kavramsal ve tasarım süreçlerinin belirlenmesi ve yönetimi, veri toplama, analiz ve yorumlama, makale taslağının oluşturulması, fikrinsel içeriğin eleştirel incelemesi, Yahya BOZKURT çalışmanın kavramsal ve tasarım süreçlerinin yönetimi, fikrinsel içeriğin eleştirel incelemesinde katkı sağlamışlardır. Çalışmanın son onay ve tam sorumluluğunu tüm yazarlar üstlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ahangar, P., Cooke, M.E., Weber, M.H., Rosenzweig, D.H. (2019) Current Biomedical applications of 3D printing and additive manufacturing, *Applied Sciences*, 9(8):1713. doi:10.3390/app9081713.
2. Alalwan, N., Abozeid, A., ElHabshy, A.A., Alzahrani, A. (2021) Efficient 3D deep learning model for medical image semantic segmentation, *Alexandria Engineering Journal*, 60(1): 1231-1239. doi:10.1016/j.aej.2020.10.046.
3. Ariz, A., Tasneem, I., Bharti, D., Vaish, A., Haleem, A., Javaid, M. (2021) Is additive manufacturing of patient-specific implant beneficial for orthopedics, *Apollo Medicine*, 18(1): 33-40. doi:10.4103/am.am_20_20.
4. Beliën, H., Biesmans, H., Steenwerck, A., Bijnens, E., Dierick, C. (2017) Prebending of osteosynthesis plate using 3D printed models to treat symptomatic os acromiale and acromial fracture, *Journal of Experimental Orthopaedics*, 4(1): 34. doi:10.1186/s40634-017-0111-7.
5. Bhargav, A., Sanjairaj, V., Rosa, V., Feng, L.W., Yh, J.F. (2017) Applications of additive manufacturing in dentistry, *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials*, 106(5):2058-2064. doi: 10.1002/jbm.b.33961.
6. Biglino, G., Capelli, C., Binazzi, A., Reggiani, R., Cosentino, D., Migliavacca, F., Bonhoeffer, P., Taylor, A.M., Schievano, S. (2012) Virtual and real bench testing of a new percutaneous valve device: a case study, *EuroIntervention*, 8: 120-128. doi: 10.4244/EIJV8I1A19.

7. Biswal, T., BadJena, S.K., Pradhan, D. (2020) Sustainable biomaterials and their applications, *Materials Today: Proceedings*, 30(2): 274-282. doi:10.1016/j.matpr.2020.01.437.
8. Blaya, F., Pedro, P.S., Silva, J.L., Amato, R.D., Heras, E.S., Juanes, J.A. (2018) Design of an orthopedic product by using additive manufacturing technology: the arm splint, *Journal of Medical Systems*, 42(54). doi:10.1007/s10916-018-0909-6.
9. Bose, S., Ke, D., Sahasrabudhe, H., Bandyopadhyay, A. (2017) Additive manufacturing of biomaterials, *Progress in Materials Science*, 93: 45-111. doi: 10.1016/j.pmatsci.2017.08.003.
10. Bozkurt, Y., Gülsoy, H.Ö., Karayel, E. (2021) Eklemeli imalat teknolojilerinin tıbbi ekipmanların üretiminde kullanımı, *El-Cezerî Fen ve Mühendislik Dergisi*, 8(2): 962-980. doi: 10.31202/ecjse.902023.
11. Chen, C.K., Jin, Y., Wensman, J., Shih, A. (2016) Additive manufacturing of custom orthoses and prostheses, *Additive Manufacturing: Part A*, 12: 77-89. doi:10.1016/j.addma.2016.04.002.
12. Choi, J., Kwon, O.C., Jo, W., Lee, H.J., Moon, M.W. (2015) 4D printing technology, *3D printing and additive manufacturing*, 2(4): 159-167. doi:10.1089/3dp.2015.0039.
13. Christ, P.F., Ettliger, F., Grün, F., Elshaer, M.E.A., Lipkov, J., Schlecht, S., Ahmaddy, F., Tataavarty, S., Bickel, M., Bilic, P., Rempfler, M., Hofmann, F., Anastasi, M.D., Ahmadi, S.A., Kaissis, G., Holch, J., Sommer, W., Braren, R., Heinemann, V., Menze, B. (2017) Automatic liver and tumor segmentation of CT and MRI volumes using cascaded fully convolutional neural networks. doi:10.48550/arXiv.1702.05970.
14. Cleymand, F., Poerio, A., Mamanov, A., Elkhoury, K., Ikhelf, L., Jehl, J.P., Kahn, C.J.F., Poçot, M., Tehrani, E.A., Mano, J.F. (2021) Development of novel chitosan/guar gum inks for extrusion-based 3D bioprinting: Process, printability and properties, *Bioprinting*, 21. doi:10.1016/j.bprint.2020.e00122.
15. Cohen, D.L., Lipton, J.I., Bonassar, L.J., Lipson, H. (2010) Additive manufacturing for in situ repair of osteochondral defects, *Biofabrication*, 2(3). doi:10.1088/1758-5082/2/3/035004.
16. Culmone, C., Smit, G., Breedveld P. (2019) Additive manufacturing of medical instruments, *Additive Manufacturing*, 27: 461-473. doi:10.1016/j.addma.2019.03.015.
17. Çelik, İ., Karakoç, F., Çakır, M.C., Duysak, A. (2013) Hızlı prototipleme teknolojileri ve uygulama alanları, *Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 31: 51- 70.
18. Das, S., Pati, F., Choi, Y.J., Rijal, G., Shim, J.H., Kim, S.W., Ray, A.R., Cho, D.W., Ghosh, S. (2015) Bioprintable, cell-laden silk fibroin–gelatin hydrogel supporting multilineage differentiation of stem cells for fabrication of three-dimensional tissue constructs, *Acta Biomaterialia*, 11: 233-46. doi: 10.1016/j.actbio.2014.09.023.
19. Dawood, A., Marti, B., Sauret-Jackson, V., Darwood A. (2015) 3D printing in dentistry, *British Dental Journal*, 219(11):521-9. doi: 10.1038/sj.bdj.2015.914.
20. Demircioğlu, P. (2018) Diş ve implant mikromorfolojik yapıların sinyal ve görüntü işleme yöntemleri ile değerlendirilmesi, *El-Cezerî Fen ve Mühendislik Dergisi*, 5(3): 741-748. doi:10.31202/ecjse.417791.
21. Fanguero, R., Carrilho, R., Antoniassi, L., Pina, P. (2009) Braided corrugated textile vascular prosthesis and process of producing same.

22. Farooqi, K.M., Cooper, C., Chelliah, A., Saeed, O., Chai, P.J., Jambawalikar, S.R., Lipson, H., Bacha, E.A., Einstein, A.J., Jorde, U.P. (2019) 3D printing and heart failure: The Present and the Future, *JACC: Heart Failure*, 7(2): 132-142. doi:10.1016/j.jchf.2018.09.011.
23. Frizziero, L., Liverani, A., Donnici, G., Osti, F., Neri, M., Maredi, E., Trisolino, G., Stilli, S. (2019) New methodology for diagnosis of orthopedic diseases through additive manufacturing models, *Symmetry*, 11(4):542. doi: 10.3390/sym11040542.
24. Galante, R., Figueiredo-Pina, C.G., Serro, A.P. (2019) Additive manufacturing of ceramics for dental applications, *Dental Materials*, 35(6): 825-846. doi: 10.1016/j.dental.2019.02.026.
25. Gee, A., Prager, R., Treece, G., Cash, C., Berman, L. (2004) Processing and visualizing three-dimensional ultrasound data, *The British Journal of Radiology*, 77:186-193. doi: 10.1259/bjr/80676194.
26. Ghomi, E.R., Khosrav, F., Neisiany, R.E., Singh, S., Ramakrishna, S. (2021) Future of additive manufacturing in healthcare, *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 17. doi:10.1016/j.cobme.2020.100255.
27. *Global 3D printing products and services market size from 2020 to 2026*, (2021). Erişim Adresi: <https://www.statista.com/statistics/315386/global-market-for-3d-printers/> (Erişim Tarihi: 12.02.2022)
28. Guo, N., Leu, M.C. (2013) Additive manufacturing: technology, applications and research needs, *Frontier in Mechanical Engineering*, 8(3): 215-243. doi:10.1007/s11465-013-0248-8.
29. Haleem, A., Javaid, M. (2020) 3D printed medical parts with different materials using additive manufacturing, *Clinical Epidemiology and Global Health*, 8(1):215-223. doi:/10.1016/j.cegh.2019.08.002.
30. Haleem, A., Javaid, M., Saxena, A. (2018) Additive manufacturing applications in cardiology, *The Egyptian Heart Journal*, 70(4): 433-441. doi:/10.1016/j.ehj.2018.09.008.
31. Harper, N.G., Russell, E.M., Wilken, J.M., Neptune, R.R. (2014) Selective laser sintered versus carbon fiber passive-dynamic ankle-foot orthoses: a comparison of patient walking performance, *Journal of Biomechanical Engineering*, 136(9). doi: 10.1115/1.4027755.
32. Hazeveld, A., Slater, J.J.R.H., Ren, Y. (2014) Accuracy and reproducibility of dental replica models reconstructed by different rapid prototyping techniques, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 145: 108-115. doi: 10.1016/j.ajodo.2013.05.011.
33. Herbert, N., Simpson, D., Spence, W.D., Iyon, W. (2015) A preliminary investigation into the development of 3-D printing of prosthetic sockets, *Journal of Rehabilitation Research and Development (JRRD)*, 42(2): 141-146. doi:10.1682/JRRD.2004.08.0134.
34. Huang, Z., Zhang, L., Zhu, J., Zhang, X. (2015) Clinical marginal and internal fit of metal ceramic crowns fabricated with a selective laser melting technology, *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 113: 623-7. doi: 10.1016/j.prosdent.2014.10.012.
35. Huotilainen, E., Paloheimo, M., Salmi, M., Paloheimo, K.S., Bjoörkstrand, R., Tuomi, J., Markkola, A., Maükitie, A. (2014) Imaging requirements for medical applications of additive manufacturing, *Acta Radiologica*, 55(1): 78-85. doi: 10.1177/0284185113494198.
36. Javaid, M., Haleem, A. (2018) 4D printing applications in medical field, *Clinical Epidemiology and Global Health*, 7(3): 317-321. doi:/10.1016/j.cegh.2018.09.007.

37. Javaid, M., Haleem, A. (2018) Additive manufacturing applications in orthopaedics, *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 9(3): 202-206. doi:10.1016/j.jcot.2018.04.008.
38. Javaid, M., Haleem, A. (2018) Additive manufacturing applications in medical cases, *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4): 411-422. doi:10.1016/j.ajme.2017.09.003.
39. Javaid, M., Haleem, A. (2019) Industry 4.0 applications in medical field, *Current Medicine Research and Practice*, 9(3): 102-109. doi:10.1016/j.cmrp.2019.04.001.
40. Javaid, M., Haleem, A. (2019) Current status and applications of additive manufacturing in dentistry, *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 9(3):179-185. doi: 10.1016/j.jobcr.2019.04.004.
41. Javaid, M., Haleem, A. (2020) 3D printed tissue and organ using additive manufacturing: an overview, *Clinical Epidemiology and Global Health*, 8(2): 586-594. doi:10.1016/j.cegh.2019.12.008.
42. Karasu, B., Karabulut, D., Biçer, A., Varol, U.C., Oytaç, Z.E. (2019) Seramik sektöründe ink-jet dekorasyon uygulamaları, *El-Cezerî Fen ve Mühendislik Dergisi*, 6(3): 691-711. doi:10.31202/ecjse.572176.
43. Kim, H. R., Jang, S., Kim, Y. K., Son, J. S., Min, B. K., Kim, K., Kwon T. (2016) Microstructures and mechanical properties of Co-Cr dental alloys fabricated by three CAD/CAM-based processing techniques. *Materials*, 9(7):1-14. doi:10.3390/ma9070596.
44. Kumar, R., Kumar, M., Chohan, J.S. (2021) The role of additive manufacturing for biomedical applications: A critical review, *Journal of Manufacturing Processes*, 64: 828-850. doi: 10.1016/j.jmapro.2021.02.022.
45. Lal, H., Patralekh, M.H. (2018) 3D printing and its applications in orthopaedic trauma: a technological marvel, *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 9(3): 260-268. doi: 10.1016/j.jcot.2018.07.022.
46. Lee, V.K., Dias, A., Ozturk, M.S., Chen, K., Tricomi, B., Corr, D.T., Intes, X., Dai, G. (2015) 3D Bioprinting and 3D Imaging for Stem Cell Engineering, In: *Turksen K. (eds) Bioprinting in Regenerative Medicine, Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Springer*, 33-66. doi:10.1007/978-3-319-21386-6_2.
47. Li, C., Psignano, D., Zhao, Y., Xue, j. (2020) Advances in medical applications of additive manufacturing, *engineering*, 6(11): 1222-1231. doi:10.1016/J.ENG.2020.02.018.
48. Li, X., Chen, H., Qi, X., Dou, Q., Fu, C.W., Heng, P.A. (2018) H-denseunet: hybrid densely connected unet for liver and tumor segmentation from CT volumes, *IEEE Transactions on Medical Imaging*. doi: 10.1109/TMI.2018.2845918.
49. Liu, G., Zhang, X., Chen, X., He, Y., Cheng, L., Huo, M., Yin, J., Hao, F., Chen, S., Wang, P., Yi, S., Wan, L., Mao, Z., Chen, Z., Wang, X., Cao, Z., Lua, J. (2021) Additive manufacturing of structural materials, *Materials Science and Engineering: R: Reports*. doi:/10.1016/j.mser.2020.100596.
50. Liu, N., Ye, X., Yao, B., Zhao, M., Wu, P., Liu, G., Zhuang, D., Jiang, H., Chen, X., He, Y., Huang, S., Shu, P. (2021) Advances in 3D bioprinting technology for cardiac tissue engineering and regeneration, *Bioactive Materials*, 6(5): 1388-1401. doi:10.1016/j.bioactmat.2020.10.021.
51. Luo, H., Szary, J.M., Wang, Z., Sabiniewicz, R., Liu, Y. (2017) Three-dimensional printing in cardiology: current applications and future challenges, *Cardiology Journal*, 24(4): 436-444. doi: 10.5603/CJ.a2017.0056.

52. Matai, I., Kau, G., Seyedsalehi, A., McClinton, A., Laurencin, C.T. (2020) Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering, *Biomaterials*, 226. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119536.
53. Methani, M.M., Cesar, P.F., Miranda, R.B. de P., Morimoto, S., Özcan, M., Revilla-León, M. (2020) Additive manufacturing in dentistry: current technologies, clinical applications, and limitations, *Current Oral Health Reports*, 7: 327-334. doi:10.1007/s40496-020-00288-w.
54. Mok, S.W., Nizak, R., Fu, S.C., Ho, K.W.K., Qin, L., Saris, D., Chan, K.M., Malda, J. (2016) From the printer: potential of three dimensional printing for orthopaedic applications, *Journal of Orthopaedic Translation*, 6: 42-49. doi:10.1016/j.jot.2016.04.003.
55. Molnár, I., Morovič, L. (2018) Design and manufacture of orthopedic corset using 3D digitization and additive manufacturing, IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, XXIII International Conference on Manufacturing (Manufacturing 2018), 448. doi:10.1088/1757-899X/448/1/012058.
56. Mota, C., Puppi, D., Chiellini, F., Chiellini, E. (2012) Additive manufacturing techniques for the production of tissue engineering constructs, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. doi: 10.1002/term.1635.
57. Munir, K., Biesiekierski, A., Wen, C., Li, Y. (2020) Introduction to biomedical manufacturing, *Metallic Biomaterials Processing and Medical Device Manufacturing*, 3-29. doi:10.1016/B978-0-08-102965-7.00001-1.
58. Nadagouda, M.N., Rastogi, V., Ginn, M. (2020) A review on 3D printing techniques for medical application, 28: 152-157. doi:10.1016/j.coche.2020.05.007.
59. Narushima, T. (2019) New-generation metallic biomaterials, *Metals for Biomedical Devices (Second Edition)*, Woodhead Publishing Series in Biomaterials, 495-521. doi:10.1533/9781845699246.4.355.
60. Nematollahi, M., Jahadakbar, A., Mahtabi, M.J., Elahinia, M. (2019) Additive manufacturing (AM), *Metals for Biomedical Devices (Second Edition)*, Woodhead Publishing Series in Biomaterials, 331-353. doi:10.1016/B978-0-08-102666-3.00012-2.
61. Noecker, A.M., Kopcak, M.W., White, R.D., Duncan, B.W. (2005) Creating three dimensional patient-specific models of pediatric hearts, *ASAIO Journal*, 51(2):16A. doi:10.1097/00002480-200503000-00063.
62. Osman, R.B., Veen, A.J., Huiberts, D., Wismeijer, D., Alharbi, N. (2017) 3D-printing zirconia implants; a dream or a reality? An in-vitro study evaluating the dimensional accuracy, surface topography and mechanical properties of printed zirconia implant and discs, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 75: 521-528. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.08.018.
63. Özbolat, İ., Yu, Y. (2013) Bioprinting towards organ fabrication: challenges and future trends”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(3): 691-699. doi: 10.1109/TBME.2013.2243912, Epub 2013 Jan 30. PMID: 23372076.
64. Öziç, M.Ü., Özşen, S. (2020) 3B Alzheimer MR görüntülerinin hacimsel kayıp bölgelerindeki voksel değerleri kullanarak sınıflandırılması, *El-Cezeri Fen ve Mühendislik Dergisi*, 7(3): 1152-1166. doi:10.31202/ecjse.728049.
65. Palousek, D., Rosicky, J., Koutny, D., Stoklásek, P., & Navrat, T. (2014) Pilot study of the wrist orthosis design process, *Rapid Prototyping Journal*, 20(1): 27-33. doi: 10.1108/RPJ-03-2012-0027.

66. Patel, P., Golhi, P. (2021) Role of additive manufacturing in medical application COVID-19 scenario: India case study, *Journal of Manufacturing Systems*, 60: 811-822. doi:10.1016/j.jmsy.2020.11.006.
67. Patzelt, S.B.M., Bishti, S., Stampf, S., Att, W. (2014) Accuracy of computer-aided design/computer-aided manufacturing-generated dental casts based on intraoral scanner data, *The Journal of the American Dental Association*, 145: 1133-1140. doi: 10.14219/jada.2014.87.
68. Rebelo, R., Fernandes, M., Fanguero, R. (2017) Biopolymers in medical implants, *Procedia Engineering, 3rd International Conference on Natural Fibers: Advanced Materials for a Greener World*, 200: 236-243. doi:10.1016/j.proeng.2017.07.034.
69. Revilla-León, M., Özcan, M. (2017) Additive manufacturing technologies used for 3D Metal printing in dentistry, *Current Oral Health Reports*, 4: 201-208. doi:10.1007/s40496-017-0152-0.
70. Revilla-León, M., Sadeghpour, M., Özcan, M. (2020) A review of the applications of additive manufacturing technologies used to fabricate metals in implant dentistry, *Journal of Prosthodontics*, 29(7): 579-593. doi: 10.1111/jopr.13212.
71. Riza, S.H., Masood, S.H., Rashid, R.A.R., Chandra, S. (2020) Selective laser sintering in biomedical manufacturing, *Metallic Biomaterials Processing and Medical Device Manufacturing, Woodhead Publishing Series in Biomaterials*, 193-233. doi:/10.1016/B978-0-08-102965-7.00006-0.
72. Saheb, S.H., Kumar, J.V. (2020) A comprehensive review on additive manufacturing applications, *Third International Conference on Inventive Material Science Applications, AIP Conference Proceedings*, 2281. doi:10.3844/ajassp.2019.244.272.
73. Salmi, M. (2021) Additive manufacturing processes in medical applications, *Materials*, 14. doi:10.3390/ma14010191
74. Salmi, M., Paloheimo, K.S., Tuomi, J., Wolff, J., Mäkitie, S. (2013) Accuracy of medical models made by additive manufacturing (rapid manufacturing), *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 41: 603-609. doi: 10.1016/j.jcms.2012.11.041.
75. Sanadhya, S., Vij, N., Chaturvedi, P., Tiwari, S., Arora, B., Modi, Y. K. (2015) Medical applications of additive manufacturing, *International Journal of Scientific Progress and Research (IJSPR)*, 12.
76. Sheoran, A.J., Kumar, H., Arora, P.K., Moona, G. (2020) Bio-medical applications of additive manufacturing, *Procedia Manufacturing*, 51: 663-670. doi:/10.1016/j.promfg.2020.10.093.
77. Shuai, C., Gao, C., Nie, Y., Hu, H., Zhou, Y., Peng, S. (2011) Structure and properties of nano hydroxypatite scaffolds for bone tissue engineering with a selective laser sintering system, *Nanotechnology*, 22: 285703. doi: 10.1088/0957-4484/22/28/285703.
78. Singh, A.V., Ansari, M.H.D., Wang, S., Laux, P., Luch, A., Kumar, A., Patil, R., Nussberger, S. (2019) The adoption of three-dimensional additive manufacturing from biomedical material design to 3D organ printing, *Applied Science*, 9(4). doi:10.3390/app9040811.
79. Singh, S., Ramakrishna, S., Singh, R. (2017) Material issues in additive manufacturing, *Journal of Manufacturing Processes*, 25: 185-200. doi:10.1016/j.jmapro.2016.11.006.
80. Sinha, S.K. (2020) Additive manufacturing (AM) of medical devices and scaffolds for tissue engineering based on 3D and 4D printing”, 3D and 4D printing of polymer

- nanocomposite materials, processes, *Applications, and Challenges*, 119-160. doi:10.1016/b978-0-12-816805-9.00005-3.
81. Stanco, D., Urban, P., Tirendi, S., Ciardelli, G., Barrero, J. (2020) 3D bioprinting for orthopaedic applications: Current advances, challenges and regulatory considerations, *Bioprinting*, 20. doi:10.1016/j.bprint.2020.e00103.
 82. Sun, H., Jia, Y., Dong, H., Dong, D., Zheng, J. (2020) Combining additive manufacturing with microfluidics: an emerging method for developing novel organs-on-chips, *Current Opinion in Chemical Engineering*, 28: 1-9. doi: 10.1016/j.coche.2019.10.006.
 83. Şahin, İ., Sarı, İ.M., Şahin, T. (2018) Hızlı prototipleme yaklaşımı ile ortez üretimi: kaynak araştırması, *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 6(1): 27-39. doi: 10.29130/dubited.307201.
 84. Thwe, P.M., Ren, P. (2020) How many are we missing with ID NOW COVID-19 assay using direct nasopharyngeal swabs? Findings from a mid-sized academic hospital clinical microbiology laboratory, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 98(2). doi:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115123.
 85. Tripathi, S., Manoria, A., Agrawal, P. (2020) Additive manufacturing applications in medical field like cardiology and dentistry, *EasyChair*.
 86. Trivedi, M., Jee, J., Silva, S., Blomgren, C., Pontinha, V.M., Dixon, D.L., Tassel, B.V., Bortner, B.J., Williams, C., Gilmer, E., Haring, A.P., Halper, J., Johnson, B.N., Kong, Z., Halquist, M.S., Rocheleau, P.F., Long, T.E., Roper, T., Wijesinghe, D.S.(2018) Additive manufacturing of pharmaceuticals for precision medicine applications: A review of the promises and perils in implementation, 23: 319-328. doi:/10.1016/j.addma.2018.07.004.
 87. Tuomi, J., Paloheimo, K.S., Vehviläinen, J., Björkstrand, R., Salmi, M., Huutilainen, E., Kontio, R., Rouse, S., Gibson, I., Mäkitie, A.A. (2014) A novel classification and online platform for planning and documentation of medical applications of additive manufacturing, *Surgical Innovation*, 21(6): 553-559. doi: 10.1177/1553350614524838.
 88. Uygunoğlu, T., Özgüven, S.,B. (2021) 3D yazıcılar için tasarlanan harçlarının ekstrüde edilebilirlikleri, *El-Cezerî Fen ve Mühendislik Dergisi*, 8(1):410-420. doi:/10.31202/ecjse.852736.
 89. Vaish, A., Vaish, R. (2018) 3D printing and its applications in orthopedics, *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 9(1): 74-75. doi: 10.1016/j.jcot.2018.02.003.
 90. Valverde, I. (2017) Three-dimensional printed cardiac models: applications in the field of medical education, cardiovascular surgery, and structural heart interventions, *Revista Española de Cardiología*, 70(4): 282-291. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.012.
 91. Vanmeensel, K., Lietaert, K., Vrancken, B., Dadbakhsh, S., Li, X., Kruth, J.P., Krakhmalev, P., Yadroitsev, I., Humbeeck, J.V. (2018) Additively manufactured metals for medical applications, *Additive Manufacturing Materials, Processes, Quantifications and Applications*, 261-309. doi:/10.1016/B978-0-12-812155-9.00008-6.
 92. Velu, R., Calais, T., Jayakumar, A., Raspall, F. A. (2020) Comprehensive review on bio-nanomaterials for medical implants and feasibility studies on fabrication of such implants by additive manufacturing technique, *Materials*, 13(1): 92. doi: 10.3390/ma13010092.
 93. Vukicevic, M., Mosadegh, B., Min, J.K., Little, S.H. (2017) Cardiac 3D printing and its future directions, *JACC: Cardiovascular Imaging*, 10(2): 171-184. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.12.001.

94. Wally, Z.J., Haque, A.M., Feteira, A., Claeysens, F., Goodall, R., Reilly, G.C. (2019) Selective laser melting processed Ti6Al4V lattices with graded porosities for dental applications, *Journal of Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 90: 20-29. doi:10.1016/j.jmbbm.2018.08.047.
95. Wang, X., Tan, L., Wang, X., Liu, W., Lu, Y., Cheng, L., Sun., Z. (2020) Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2 detection in 353 patients received tests with both specimens simultaneously, *International Journal of Infectious Diseases*, 94: 107-109. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.023.
96. Xia, Z., Jin, S., Ye, K. (2018) Tissue and organ 3D bioprinting, *SLAS Technology*, 23(4): 301–314. doi: 10.1177/2472630318760515.
97. Xie, Z., Gao, M., Lobo, A.O., Webster, T.J. (2020) 3D bioprinting in tissue engineering for medical applications: the classic and the hybrid, *Polymers*, 12(8):1717. doi: 10.3390/polym12081717.
98. Yadav, D., Garg, R.K., Ahlawat, A., Chhabra, D. (2020) 3D printable biomaterials for orthopedic implants: solution for sustainable and circular economy, *Resources Policy*, 68. doi: 10.1016/j.resourpol.2020.101767.
99. Yan, Q., Dong, H., Su, J., Han, J., Song, B., Wei, Q., Shi, Y. (2018) A review of 3D printing technology for medical applications, *Engineering*, 4(5): 729-742. doi:10.1016/j.eng.2018.07.021.
100. YueJia, L., FengHua, Z., YanJu, L., JinSong, L. (2020) 4D printed shape memory polymers and their structures for biomedical applications, *Science China Technological Sciences*, 63: 545-560. doi:10.1007/s11431-019-1494-0.
101. Zadpoor, A.A., Malda, J. (2017) Additive manufacturing of biomaterials, tissues, and organs, *Annals of Biomedical Engineering*, 45: 1-11. doi: 10.1007/s10439-016-1719-y.
102. Zhang, B., Liu, S., Dong, Y., Zhang, L., Zhong, Q., Zou, Y., Zhang, S. (2020) Positive rectal swabs in young patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), *Journal of Infection*, 81(2): 49-52. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.023.