



## 3 DIMENSIONAL (3D) SYSTEMS IN DENTISTRY DİŞ HEKİMLİĞİNDE 3 BOYUTLU (3B) SİSTEMLER

Zülal Deniz GÜNER<sup>1</sup>, Nilsun BAĞIŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Res. Asst., Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Ankara University, Ankara / TURKEY,

**ORCID ID:** 0009-0009-6439-5404

<sup>2</sup> Prof., Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Ankara University, Ankara / TURKEY,

**ORCID ID:** 0000-0003-4301-8502

**Corresponding Author:**

Zülal Deniz Güner

Address: Ankara University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology, Beşevler-ANKARA /TURKEY,

**e-mail:** [z.denizguner@gmail.com](mailto:z.denizguner@gmail.com), **Phone:** +90 0530 176 5595



## Abstract

Hard tissue deficiencies in the craniofacial region are caused by a variety of diseases, ailments, injuries, and proper rehabilitation treatments are required to improve the quality of life for those affected. Bone defects are anatomically complex and occasionally subjected to extremely high stresses. The challenges associated with current treatment options have led to the search for regenerative strategies aimed at developing biological materials that can restore, preserve or improve the function of tissues. 3D printing, commonly known as additive manufacturing, has opened up countless possibilities for the creation of different tissues in medicine and dentistry, with the possibility of incorporating living cells into the procedure. This review includes a survey of the current literature on the use of three-dimensional systems in the reconstruction of bone and soft tissue defects in dentistry, printing techniques and biomaterials used in these systems.

**Keywords:** 3D, Bioprinting, Biomaterial, Bone Defect.

## Özet

Maksillofasiyal bölgedeki sert doku eksiklikleri çok sayıda hastalık, bozukluk ve yaralanmanın sonucudur ve etkilenen bireylerin yaşam kalitesini yeniden sağlamak için uygun rehabilitasyon tedavileri gereklidir. Kemik defektleri anatomik olarak karmaşıktır ve zaman zaman aşırı kuvvetlere de maruz kalabilir. Mevcut tedavi seçenekleriyle ilişkili zorluklar, dokuların işlevini geri kazandırabilecek, koruyabilecek veya iyileştirebilecek biyolojik materyaller geliştirmeyi amaçlayan rejeneratif stratejilerin araştırılmasına yol açmıştır. Yaygın olarak eklemeli üretim olarak bilinen 3B (3 boyutlu) baskı, tıp ve diş hekimliği alanında, canlı hücreleri prosedüre dahil etme imkanı ile birlikte farklı dokuların oluşturulması için sayısız olasılığın önünü açmıştır. Bu derleme, diş hekimliğinde kemik ve yumuşak doku defektlerinin rekonstrüksiyonunda üç boyutlu sistemlerin kullanılması, baskı teknikleri ve bu sistemlerde kullanılan biyomateryaller hakkında güncel literatür araştırmasını içermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** 3B, Biyo-baskı, Biyo-materyal, Kemik Defekti.

## OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Kraniyofasiyal bölgedeki kemik kaybı diş çekimi, travma, patolojiler veya periodontal hastalıklar nedeniyle meydana gelir (1). Kemik defektlerinin rejenerasyonu otojen, allojenik veya ksenojenik greftleme kullanılarak tedavi edilmektedir (2). Otojen greftler osteojenik, osteokondüktif ve osteoindüktif özellikleri nedeniyle kemik dokusu rejenerasyonunda "altın standart" olarak kabul edilir (3). Ne yazık ki, otojen kemik greftlerinin alınması için genellikle ikinci bir cerrahi saha gereklidir ve donör bölgede ağrıya neden olur. Ayrıca sinir yaralanması, hematoma, enfeksiyon ve komşu dokularda hasar gibi daha az sıklıkla karşılaşılan başka komplikasyonlara da neden olabilir (4). Allojenik ve ksenojenik kemik greftlerinin klinik kullanımı, osteoindüksiyon, hastalık bulaşma olasılığı



ve bozulma oranı nedeniyle önemli ölçüde sınırlıdır. Kemik defektleri anatomik olarak karmaşıktır ve zaman zaman aşırı kuvvetlere de maruz kalabilir.

Mevcut tedavi seçenekleriyle ilişkili zorluklar, dokuların işlevini geri kazandırabilecek, koruyabilecek veya iyileştirebilecek biyolojik materyaller geliştirmeyi amaçlayan rejeneratif stratejilerin araştırılmasına yol açmıştır (5). Son yirmi yılda, 3B baskı teknikleri, günlük diş hekimliği pratiğinde kademeli olarak tanıtılmış ve bu alanda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (6). 3B baskı teknolojisi, seçilen bir malzeme ve belirli bir bilgisayar destekli tasarıma dayalı olarak kişiselleştirilmiş bir 3B nesnenin üretilmesine olanak tanıyan sistemlerdir (7).

Bu derlemenin amacı, diş hekimliğinde kemik ve yumuşak doku defektlerinin rekonstrüksiyonunda yeni bir rejenerasyon stratejisi haline gelen 3B sistemler, baskı teknikleri ve bu sistemlerde kullanılan biyomateryaller hakkında güncel literatür bilgilerini derlemektir.

Yaygın olarak eklemeli üretim olarak bilinen 3B baskı, biyomalzeme endüstrisini tamamen dönüştürme potansiyeline sahip, hızla gelişen bir teknolojidir. 3B baskı, geleneksel işleme süreçlerine bir alternatif olarak geliştirilmektedir. 3B baskı kullanarak, malzemenin bileşimini hassas bir şekilde kontrol etmek, malzeme israfını en aza indirmek ve katman katman karmaşık 3B yapılar oluşturmak mümkündür. 3B teknolojisinin uygulanmasıyla, rejeneratif tıp ve doku mühendisliğinde kullanılmak üzere iskeletler, hastaya özgü implantlar ve diğer araçlar oluşturulabilir. Bu teknoloji ile yapılar, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi yaygın olarak kullanılan tıbbi tabanlı görüntüleme yöntemleri ile elde edilen doku görüntüleri kullanılarak tasarlanabilir. Geleneksel üretim yöntemleri ile bu mümkün değildir (8). Konik ışın veya çok kesitli bilgisayarlı tomografi (BT) tarama görüntüleri kullanılarak defekt bölgesinin 3B görüntüsünün elde edilmesinin ardından, dijital (DICOM) dosyalar tıbbi 3B görüntü tabanlı bir yazılıma yüklenir ve hastanın kemik yapılarını izole etmek için bir kontrast eşiği kullanılarak maske oluşturulur. Maske, ilgilenilen bölgeyi ve bitişik dokuları içeren BT tarama kesitlerinden oluşturulan sahte bir katı cisimdir. Bu, gerçek bir 3B model oluşturulmadan önce görüntüleri artefaktlardan temizlemek için seçilen verilerin manipüle edilmesini sağlar. İşlemden sonra maske, çıktı kalitesi yüksek olarak ayarlanmış sürekli bir 3B modele dönüştürülür, daha fazla işlem ve şablon model oluşturma için bir tasarım optimizasyon yazılımınastereolitografi (STL) dosya türü olarak aktarılır. Hastaya özgü anatomik modeli temsil eden STL dosyaları, daha sonra özel iskeletlere 3B olarak basılan özel implant şablon modellerinin oluşturulmasına rehberlik etmek için kullanılır. Şablon modeller, hasta kemiğinin yüzeyinde ideal bir şablon konturunun izlenmesi ve ardından dikey hacmin oluşturulmasıyla elde edilir. Modelleme tamamlandıktan sonra, implant şablon modelleri STL dosyaları olarak dışa aktarılır ve yazıcıya özel yazılıma yüklenir. Çoğu yazılım, .stl modelinin yazıcı diline (G kodu) dilimlenmesi sırasında gözenek şekilleri (biriktirme düzeni) ve dolgu yoğunlukları (genel gözeneklilik) gibi cihazın iç parametrelerinin uyarlanmasını sağlar. Bilgisayar destekli tasarım (CAD) yazılımı tarafından oluşturulan 3B model daha sonra kesit dilimlerine dönüştürülür ve bir nesne üretmek için seçilen malzemeden katman katman



biriktiren 3B yazıcıya gönderilir. Bu tür "eklemeli üretim" kontrollü bir iç yapının üretilmesine izin verir, malzeme israfını azaltır, nesne ayrı parçalardan bir araya getirilmek yerine tek bir birim olarak üretilir ve tasarlanan dosyalar elektronik olarak aktarılabilir, kolayca paylaşılabilir ve fiziksel alan işgal etmeden süresiz olarak saklanabilir. Sonuç olarak, üretim süresi ve maliyetler azalır (9).

Biyomedikal uygulamalar için 3B baskının avantajları şunlardır:

3B baskı kullanarak, her hastaya özgü ve hedef dokuları veya organları boyut, biçim ve işlev açısından tam olarak kopyalamak için tasarlanmış ürünler yapmak mümkündür. 3B baskı, geleneksel üretim teknikleri kullanılarak üretilmesi zor veya imkansız olan karmaşık yapılar üretme potansiyeline sahiptir. Çeşitli malzemeler ve kombinasyonlar kullanarak, gerçek dokuları veya organları taklit edebilen heterojen, çok işlevli nesnelere oluşturabilir. Aynı zamanda 3B baskı, geleneksel üretim tekniklerine kıyasla malzeme israfını ve üretim süresini azaltabilir (10). 3B baskı 1984 yılında Charles Hull tarafından icat edilmiş ve günümüze kadar hızla gelişme göstermiştir. Bu gelişmeler Tablo 1'de özetlenmiştir.

## YIL 3B BİYOBASKI ZAMAN ÇİZELGESİ

1984	Charles Hull Stereolitografi ile 3B baskıyı icat etti.
1986	Carl Deckard Seçici lazer sinterleme (SLS) tekniğini icat etti.
1988	Hücrelerin 2B mikro konumlandırılmasıyla biyo-baskı ve ilk ticari SLA 3B yazıcı üretildi.
1996	Doku rejenerasyonu için biyomalzemelerin klinik uygulaması yapıldı.
1999	Luke Massella, Wake Forest Rejeneratif Tıp Enstitüsü desteğiyle ilk 3B baskılı mesane nakli yapıldı.
2002	Wake Forest Rejeneratif Tıp Enstitüsü'nde mikroekstrüzyon biyo-baskı kullanılarak erken evre böbrek prototipi üretildi.
2007	Seçici lazer sinterleme makinesi kullanıma sunuldu.
2010	Organovo, Inc. tamamen biyo-baskılı ilk kan damarlarına ilişkin verileri yayınladı.
2012	Ekstrüzyon tabanlı (şırınga) biyo-baskı ile ilk karaciğer dokusu üretildi.



2014	Doku üretimini basılı vaskülatür ile entegre etmek için çok kollu bir biyoyazıcı uygulanması gerçekleşti.
2015	Periodontal rejenerasyon için ilk implante 3B baskılı biyorezorbe edilebilir iskelet (Michigan Üniversitesi) üretildi
2018	İlk ticari 3B baskılı tam insan dokusu (deri) modeli Poieskin (Poietis) üretildi.
2019	Kan damarlarıyla birlikte kasılabilen ilk 3B baskılı kalp (Tel Aviv Üniversitesi) ve çevresindeki kan damarlarıyla birlikte 3B baskılı akciğer hava kesesi üretildi.
2023	İnsan plasental membranlarından türetilen yeni biyomateryal mürekkepler ilk kez gösterildi.

Tablo 1: Nesic D, Schaefer BM, Sun Y, Saulacic N, Sailer I. 3D Printing Approach in Dentistry: The Future for Personalized Oral Soft Tissue Regeneration (7) Sears NA, Seshadri DR, Dhavalikar PS, Cosgriff-Hernandez E. A Review of Three-Dimensional Printing in Tissue Engineering (11) Comperat L, Chagot L, Massot S, Stachowicz ML, Dusserre N, Médina C, Desigaux T, Dupuy JW, Fricain JC, Oliveira H. Harnessing Human Placental Membrane-Derived Bioinks: Characterization and Applications in Bioprinting and Vasculogenesis (12)

## A. Diş Hekimliğinde 3B Biyo-baskının Yeri

Bu alandaki gelişmeler diş hekimliğinde de yeni yaklaşımları beraberinde getirmektedir. 3B baskı, protetik diş tedavisi alanında her zaman büyük ilgi gören bir teknoloji olmuştur. Bu durum, 3B baskı teknolojilerinin geçici veya daimi kronlar ve sabit bölümlü protezler (SBP) üretmek için daha yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmasıyla son zamanlarda daha belirgin hale gelmiştir. Kron ve SBP üretimi için geleneksel yöntemler veya frezeleme teknolojisi ile karşılaştırıldığında, düşük maliyetli bir 3B yazıcı daha kısa üretim süresinde daha az malzeme kullanarak hassas restorasyonlar üretebilir (13). Aynı zamanda yapılan bir in vitro çalışma, 3B baskı ile üretilen hareketli protez altyapılarının da geleneksel tekniklere göre daha iyi uyum sağladığını göstermiştir (14). Bu teknoloji ile maksillofasiyal protezler de üretilebilir. Tarama teknolojisi ve 3B baskı kombinasyonu hastalar için daha konforludur ve daha yüksek doğrulukta ve defekt alanına daha iyi oturan bir protez sağlar (13).

İmplantolojide 3B baskı cerrahi kılavuz teknolojisinin uygulanması, cerrahi prosedürleri daha yüksek doğruluk ve öngörülebilirlikle optimize etmeye ve basitleştirmeye, böylece cerrahi riskleri azaltmaya ve verimliliği artırmaya hizmet eder. 3B baskı cerrahi kılavuzların geleneksel olanlara göre diğer avantajları, daha düşük yatırım maliyeti, daha kısa cerrahi süre, daha basit cerrahi süreç ve defekt bölgesine daha iyi adaptasyondur (15).



3B yazıcılar, ayarlanabilir gözeneklilik ve mekanik özelliklere sahip dental implantlar üretmek için titanyum veya implante edilebilir polimer, özellikle polieter eter keton içinde baskı yapma yeteneğine sahiptir (16). Bununla birlikte, 3B baskı teknolojisi hala implant üretmek için geleneksel presleme ve frezeleme teknolojileri ile birlikte kullanılmaktadır, çünkü presleme ve frezelemenin hızlı üretim, tek tip ve homojen malzemelerin öngörülebilir kullanımı gibi avantajları vardır (17).

Ortodontide, 3B baskı teknolojisi öncelikle maloklüzyonu tedavi etmek için ortodontik apareyleri üretmek için kullanılmaktadır. Çıkarılabilir, şeffaf apareyler, iyileştirilmiş ağız hijyeni ve estetiği ile geleneksel ortodontik apareylere alternatiftir (18).

Endodontide, 3B baskı teknolojisi giriş kavitesi hazırlığı, apikoektomi, ototransplantasyon, eğitim ve öğretim dahil olmak üzere çeşitli amaçlara hizmet etmiştir (19). Apikoektomi için 3B baskılı kılavuzlar kök apekslerinin daha kolay incelenmesine, daha küçük osteotomilere, daha düşük sinir veya sinus perforasyonu riskine, daha iyi kök ucu hazırlığına, daha iyi iyileşmeye ve daha kısa cerrahi süreye olanak sağlar (20).

Periodontolojide 3B baskı uygulaması hem sert hem de yumuşak doku rejenerasyonunun yanı sıra kılavuzlu gingivektomi için de yararlıdır. Sert ve yumuşak doku rejenerasyonu için 3B baskılı iskeletlerin üretimine odaklanan çok sayıda araştırma yapılmıştır. 3B baskı teknolojisini kullanan eklemeli biyo-üretim kavramı, rezorbe olmuş periodontal doku ve kemik eksikliklerini özelleştirilmiş bir şekilde restore etmeye hizmet eder (21).

Karmaşık yapılar oluşturmak için, baskı öncesi ve sonrası işlemlerin doğru yönetimi önemlidir. Baskı öncesi işlemler, farklı çalışma sıcaklıkları ve hücrelerin (veya farklı hücre türlerinin) yerleştirileceği uygun baskı süreleri dikkate alınarak, bu yapının in vivo olarak sahip olması gereken işleve göre ihtiyaç duyulan yapının doğru bir şekilde tasarlanması ve planlanmasıyla ilgilidir. Anatomik olarak doğru dokuları/organları elde etmek için, bilgisayar destekli tasarım/bilgisayar destekli üretim (CAD/CAM) teknolojilerinin biyo-baskı ile birlikte kullanılmasının son derece yararlı olduğu kanıtlanmıştır (22). Baskı sonrası işlemler bu yapıları canlı tutmak için gereklidir; aslında, büyük ve karmaşık yapılar normal hücre kültürleri olarak ele alınamaz, ancak metabolik ve uyarıcı ihtiyaçlarını karşılamak için aktif destek gerektirir. Biyoreaktörler, doğal dokuya tamamen benzeyen yapılar üretmek için gerekli olan uygun bir mikro ortamın geliştirilmesine izin verir. Biyoreaktörler gerçek vücut koşullarını daha yakından taklit edebilir hale gelirse, hücre büyümesi ve farklılaşmasının yanı sıra 3B Biyo-baskılı dokuların başarı oranı da artacaktır (23).

## B. Baskı Teknikleri

Baskı tekniği, bir biyomateryalin basılma kapasitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Aynı şekilde, maliyet, yapım süresi, doğruluk ve özelliklerdeki farklılıklar gibi diğer faktörler de baskı için en iyi yolu belirleyecektir (8). Sıklıkla 3B baskı olarak da adlandırılan eklemeli üretim, bilgisayar



destekli tasarım 3B bir modelden katman katman bir şekilde önceden tasarlanmış yapıların üretilmesine izin veren bir grup tekniği ifade eder (24).

Bu teknikler;

## **B.1. Optik 3B Baskı Tekniği (SLA)**

Optik 3B baskı veya stereolitografi (SLA), üretim hızını, çözünürlüğü ve pürüzsüzlüğü önemli ölçüde artırma potansiyeline sahiptir. SLA'da model, UV ve lazer ışığı kullanılarak bir reçine havuzuna (fotopolimerize edilebilir) yansıtılır. Bir monomer birimi, bir foto başlatıcı ve bağlayıcılar reçineyi oluşturur. Yatak hareket ettiğinde, birbirini izleyen malzeme katmanları yerleştirilir ve yöntem istenen nesne elde edilene kadar devam eder. Bu, reçinenin üzerine bir UV veya lazer ışını yansıtılarak gerçekleştirilir, bu da ışının etkisi altında polimerleşmesine ve katılaşmasına neden olur. Optik 3B baskı tekniği, karmaşık biyomimetik iskeletleri hızlı bir şekilde üretmek için güvenilir ve çok yönlü bir yöntemdir (8). Önemli olarak, UV radyasyonunun kullanımı serbest radikal üretimini teşvik ederek oksidatif hücre hasarına ve ölümüne neden olabilir (25).

Bu teknikler ilk olarak diş hekimliği için cerrahi kılavuzlar üretmek üzere keşfedilmiştir. Cerrahi kılavuzlar dental alanda implant cerrahisi, diş ototransplantasyonu, kılavuzlu endodonti ve ortognatik cerrahi sırasında yaygın olarak kullanılmaktadır (6).

## **B.2. Seçici Lazer Sinterleme (SLS)**

SLS, toz malzeme parçacıklarını seçici olarak kaynaştırmak için güçlü bir lazer kullanan üç boyutlu bir baskı tekniğidir. Biyomateryal tozunun ince bir kaplamasının bir yapı platformu üzerine dağıtılmasını içerir. Daha sonra istenen 3B yapının kesitini taramak için bir lazer kullanılır ve katı bir katman oluşturmak için parçacıkları seçici olarak eritip birbirine kaynaştırır. Yapı platformu indirilir ve yüzeye yeni bir toz tabakası yayılır. Bu teknik, tam bir üç boyutlu yapı inşa edilene kadar tekrarlanır. Doğal dokuların özelliklerini taklit eden gözenekli yapılar da dahil olmak üzere karmaşık geometrilerin inşasına izin verir. Biyomateryal tozlarının kullanımı, hastaya özel implantların, doku iskeletlerinin ve ilaç dağıtım sistemlerinin üretilmesini sağlar. Ek olarak, SLS yüksek doğruluk ve çözünürlük elde edebilir, bu da onu hassas biyomedikal yapılar için uygun hale getirir (26).

## **B.3. Ekstrüzyon Tabanlı 3B Baskı Tekniği**

Ekstrüzyon Tabanlı Biyo-baskı (EBB), pnömatik veya mekanik olabilen silindirik bir ekstrüzyon işlemi aracılığıyla bir şırınga kullanarak doğrudan temas yoluyla hücreleri ve biyomalzemeleri bir alt tabakaya bırakır (27). Ekstrüzyon tabanlı üç boyutlu baskı yöntemleri, hücre yüklü biyo-maddeleri biyo-mürekkep olarak bir hedef maddeye veya alt tabakaya uygulamak için katman katman baskı tekniği kullanır. İskeletlerin, tıbbi cihazların, protezlerin ve doku mühendisliğinin gövdelerinin



üretilmesi de dahil olmak üzere çeşitli biyomedikal uygulamalar için düzenli olarak kullanılan prototipleme yöntemlerinden biridir (8).

EBB, düşük çözünürlüğe sahiptir. Özellikle yüksek viskoziteli ve yüksek hücre yoğunluklu biyomürekkepler için uygundur. Bu da doğal dokunun hücre yoğunluğuna daha iyi benzeyen 3B biyo-baskılı yapıların üretilmesini sağlar. Tekniğin diğer güçlü yönleri, sürekli filament birikimi ve geniş hız aralığı nedeniyle yüksek yapısal bütünlüktür. EBB, ekstrüzyon mekanizması ve daha büyük nozül çapları nedeniyle mevcut biyo-baskı modaliteleri arasında en büyük esnekliğe sahiptir. Bu nedenle hem isketlet içermeyen hem de iskelet bazlı (örneğin hidrojel) mürekkepler de dahil olmak üzere çok çeşitli biyomürekkeplerle birlikte kullanılabilir (23). Ayrıca bu teknik, hücre canlılığının korunmasına (baskı sonrası canlılık genellikle %40-80 oranında gözlenmektedir) ve çok kanallı baskı sistemleri kullanılarak kıkırdak, kemik gibi yüksek düzeyde yapısal ve işlevsel karmaşıklıkların elde edilmesine olanak sağlamaktadır (23) (28).

#### B.4. Inkjet Tabanlı 3B Baskı Tekniği

Damlacık tabanlı biyo-baskı (DBB) olarak da bilinen inkjet tabanlı biyo-baskı (IBB), biyo-mürekkebin sıvı damlacıklar şeklinde salınmasıyla doku yapılarının oluşturulmasını sağlar. Yüzey gerilimi ve viskozite gibi sıvı özelliklerinden yararlanılarak 3B yapı şekillendirilir (23). Mürekkep püskürtmeli yazıcılarda, sıvı mürekkep damlalarını önceden belirlenmiş bir düzende boşaltmak için termal veya piezoelektrik aktüatörler kullanılır. Mürekkep püskürtme tabanlı üç boyutlu baskı yaklaşımı canlı hücreler için biyo-uyumludur, yazdırılabilir ve ayrıca baskıdan sonra mekanik olarak stabildir. Mürekkep içindeki malzemelere veya hücrelere zarar vermeyen düşük sıcaklık ve düşük basınçlı bir işlemdir. Hızlı (10.000 damla/sn'ye kadar), verimli, iyi çözünürlüklü (50-300 µm) ve çok çeşitli malzemeleri kullanabilen ve farklı şekil ve boyutlarda yapılar oluşturabilen çok yönlü bir işlemdir (8).

DBB, yüksek baskı hızı ve nispeten düşük maliyetler gibi çeşitli avantajlar sunmaktadır. DBB teknolojisinin başlıca uygulamaları deri, kıkırdak, kemik ve kan damarları biyo-baskısıdır. Kemik benzeri yapılar, hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat damlacıklarının tozlar üzerine biriktirilmesini sağlayan DBB teknolojisi kullanılarak üretilmiştir. Bu teknik EBB'den daha yüksek çözünürlüğe sahiptir ve doğal dokuların yapılarını ve işlevlerini taklit edebilen milimetre altı yapılar olan mikro dokular üretmek için EBB'den daha üstündür (23).

#### B.5. Biyomateryaller ile Partikül Bağlama (PB)

Bir bağlayıcı madde kullanarak veya biyomalzemelerin doğal özelliklerinden yararlanarak partiküllerin birbirine bağlanmasını içerir. Kimyasal reaksiyonlar, mekanik sıkıştırma veya ısı kaynaklı füzyon gibi çeşitli mekanizmalarla elde edilebilir. PB'de süreç, biyoyumlu partiküller ve bir bağlayıcı malzemedan oluşan bir toz karışımı ile başlar. Toz karışımı ince tabakalar halinde yayılır ve partikül





füzyonunun istendiği bölgelere seçici olarak bir bağlayıcı madde uygulanır. Bağlayıcı madde katılarak partikülleri birbirine yapıştırır ve katı bir tabaka oluşturur. Bu teknik, nihai üç boyutlu yapı oluşturulana kadar tekrarlanır. PB, malzeme seçimi açısından esneklik sunar ve çok malzemeli yapıların imalatına izin verir. Tek bir yapı içinde değişen malzeme özelliklerine sahip karmaşık tasarımların oluşturulmasını sağlar (8).

## B.6. Electrospinning

Elektrospinning, polimerik bir çözülden nano ila mikron boyutunda lifler oluşturmak için bir elektrik alanı kullanan bir tekniktir. Bu lifler, dokuların hücre dışı matrisine (ECM) benzer ağlar üretmek için statik bir platformda rastgele veya dinamik bir toplayıcı (örneğin rotasyon tamburu) kullanılarak belirli bir oryantasyon derecesiyle toplanabilir. Dental uygulamalara yönelik elektrospun iskeletler üretmek için çeşitli doğal bazlı polimerler (örn. kolajen, hyaluronik asit) ve sentetik (örn. PCL, PLGA) kullanılmıştır. Elektrospinning, dişeti dokusu, alveolar kemik rejenerasyonu, dental pulpa kaplaması, rejeneratif yaklaşımlar için biyofilm bariyeri ve dental implant entegrasyonu, periodontal ligament ve dentin gibi dental rejenerasyon uygulamaları için kullanılan iskeletlerin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (6).

Bu teknikle üretilen ağlar yüksek gözenekliliğe sahiptir ve hücrelerin tutunması için yüksek bir yüzey alanı sunar. Üretilen ağlarda genellikle gözlemlenen sınırlamalardan biri, küçük gözenek boyutu (yani, genellikle hücrelerin boyutundan daha küçük) ve ağın kalınlığı boyunca yoğunlaşması nedeniyle hücrelerin ağın iç bölgelerinden sınırlı göçüdür. Yakın zamanda, lif birikimi üzerinde daha fazla kontrol sağlamak için yeni bir çözelti bazlı elektrospinning aparatı geliştirilmiş ve elektrospun liflerin sürekli birikiminden oluşan makro gözenekli ve destekli ağların oluşturulmasına olanak sağlanmıştır (29).

## C. Biyomateryaller

Malzeme seçimi, tasarım parametreleri ve ortaya çıkan iskeletin özellikleri arasında doğrudan bir ilişki vardır. Diş ve kraniyofasiyal kemik rejenerasyonunda kullanılan biyomedikal cihazlar için, mekanik özelliklerin ilgili dokuya uygun olmasını sağlamak amacıyla malzeme seçimi önemlidir. Buna ek olarak, gözeneklilik (veya çoğu 3B baskı yazılımında dolgu), katman kalınlığı ve gözenek boyutu ve gözenek şekli gibi tasarım parametreleri mekanik özellikleri önemli ölçüde etkileyebilir. Kullanılan biyomalzemelere bağlı olarak farklı fabrikasyon teknolojileri kullanılabilir (9).

Biyomateryaller ve 3B baskı teknikleri, tıbbi zorluklara kişiselleştirilmiş çözümler sunarak rejeneratif tıp ve doku mühendisliği alanında devrim yarattı. 1970'lerde "biyomateryal" kavramı ortaya çıktı (8). Uygun bir biyomateryal seçerken, bazı teknik hususlar göz önünde bulundurulmalıdır: 1) hedeflenen dokununkini taklit eden kimyasal koşullar sağlamalı; 2) biyoyumlu olmalı; 3) hücresel yeniden şekillenmeye izin vermek için kontrollü biyobozunurluğa sahip olmalı; 4) kapsüllenmiş hücrelere minimum stres ile ekstrüzyona izin veren kesme inceltme davranışı göstermelidir; 5) sol-jel



geçişini mümkün kılmalı; 6) nozülü tıkamadan ekstrüde edilebilmeli; 7) uygun dayanıklılık ve sertlik sağlamalı; 8) uygun alan yaratma kabiliyeti ile yeterli stabiliteyi sağlamalı; ve 9) gazların ve besin maddelerinin difüzyonu için uygun yoğunluk ve gözenekliliğe sahip olmalıdır. (30) Mükemmel, kusursuz bir biyomürekkep yoktur; fabrikasyon için uygunluk ile kapsüllenmiş hücreleri barındırma yeteneği arasında bir uzlaşma sağlanmalıdır. Bu uzlaşma "biyofabrikasyon penceresi" olarak bilinir. Kemiğin biyo-baskısı, hücre canlılığını ve biyoaktivitesini korurken aynı zamanda sıvı halden daha yoğun bir yapıya dönüşme yeteneğine sahip biyomürekkeplerin kullanılmasını gerektirir (31).

Polimerik veya sentetik biyomateryaller, seramik, metal alaşımları dahil olmak üzere 3B baskı için kullanılacak çeşitli biyomateryal türleri vardır (8).

## C.1. BiyoSeramikler

Yüksek oranda doğal doku olan biyo-seramikler gibi inorganik malzemeler dento-alveolar doku rejenerasyonu için sıkça tercih edilen bir seçenektir. En yaygın biyo-seramikler,  $\beta$ -trikalsiyum-fosfat ( $\beta$ -TCP), hidroksiapatit (HA), biyoaktif camlar (BAG) ve cam seramikler dahil olmak üzere kalsiyum fosfat (CaP)-biyomateryalleridir. CaP'ler osteoblastların yapışmasını ve proliferasyonunu destekleyen osteokondüktif özelliktedir. Diş pulpası kök hücrelerini (DPSC) kapsülleyen kendiliğinden birleşen peptit hidrojelleri ile doldurulmuş CaP 3B baskılı iskeletlerin arayüzde odontojenik farklılaşmayı destekleyerek pulpa-dentin kompleks mühendisliği için uygun olduğu gösterildiğinden CaP'ler aynı zamanda odontokondüktiftir (6).

Bir jel köpük üzerine tohumlanan ve bir hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat (HA/TCP) taşıyıcı etrafına sarılan periodontal ligament kök hücreleri (PDLSC) bir mini domuz modelinde fonksiyonel bir periodontal ligament oluşturabilir (32). Ayrıca,  $\beta$ -TCP iskeleleri üzerine tohumlanan PDLSC'ler osteogenez ve adipogenez gerçekleştirebilmiştir (33).

BAG'ler esas olarak klinikte kemik dolgu maddesi olarak kullanılmaktadır (6) ve yüzey kaplamalarında, örneğin osteointegrasyonu artırmak için titanyum diş implantlarında yüzey kaplaması olarak araştırılmaktadır (34). Magnezyum süstitüe kalsiyum silikat iskelelerin tavşanların alt çenelerinde kemik rejenerasyonunu desteklediği gösterilmiştir (35). Ayrıca, molibden içeren 3B baskılı BAG seramik iskeletler osteoblast aracılı kemik oluşumunu teşvik edebilir ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek bir köpek modelinde gelişmiş alveolar kemik rejenerasyonuna yol açabilir (36).

Son olarak, biyo-seramikler mineralize dento-alveolar doku rejenerasyonu (alveolar kemik ve dentin) için en uygun biyomateryal sınıfı gibi görünmektedir; ancak, gözenekli yapılar kullanıldığında, çığneme kuvvetlerine maruz kalan alanlarda kullanılmadan önce kırılabilirlik ve kırık oluşumu gibi üstesinden gelinmesi gereken birkaç sorun vardır. Bu malzeme sınıfının ana avantajı, insan mineralize dokusunun (kemik ve diş) mineral içeriğine yakın kimyasal benzerlikleridir, biyouyumlu, immünojenik



ve toksik değildirler ve en önemlisi, aynı mineralize doku yeniden şekillenme sürecini takiben canlı dokuya entegre olan biyoaktif bir davranış sergilerler. Ancak yük taşıyan alanlarda kullanımlarını en aza indiren önemli kırılabilirlik sergilerler. Şekillendirme zorluğu, zaman alan fabrikasyon, gözenekliliği kontrol etme zorluğu, homojen olmayan partikül boyutu ve şekli, bozunma oranı ve mineralize doku mühendisliğinde kullanımlarını sınırlayabilecek kristaliniteye bağlı yoğunluk gösterirler (6).

Şu anda seramiklere doğrudan baskı yapmak için en umut verici teknikler toz yatağı (PB) ve mürekkep püskürtmeli baskıdır. Kalsifiye kemikte kalsiyum fosfat fazı olarak yaygın olarak bulunması nedeniyle HA, 3B baskıda sıklıkla kullanılır. Bir poliakrilik asit çözeltisi ile birleştirilebilir ve kendi kendini destekleyen iskeletler oluşturmak için sinterlenebilir. TCP ise vücut emilim hızı HA'ya göre daha hızlı olduğu için kullanılmaktadır. Fosforik asit TCP ile en sık kullanılan bağlayıcıdır. Kalsiyum tuzunu kısmen çözer, kuruduktan sonra yeniden kristalleşmesine ve parçacıklar arasında yeni köprüler kurmasına olanak tanır (8).

## C.2. Polimerler:

Polimerler doğal, sentetik veya ikisinin karışımı olabilir. Büyüme faktörlerini ve hücreleri kapsüllemek üzere hidrojel oluşturmak için polimerler sıklıkla kullanılır. Yerinde çapraz bağlanabilirler ve dolayısıyla enjekte edilebilirler, bu da onları pulpa boşluğu gibi dar ve kıvrımlı bölgelere yerleştirmeye uygun hale getirir veya biyobaskı teknikleriyle ekstrüde edilebilir (6).

### C.2.1. Doğal Polimerler

**Kolajen ve jelatin:** Kolajen, çeşitli diş dokularının hücre dışı matrisinde (ECM) bulunan baskın bir yapısal proteindir. Kollajen biyoyumlu ve düşük sitotoksikite sunan doğal bir biyomateryaldir. Kolajen, yapısındaki uygun amino asitler nedeniyle doğal olarak hücre yapışmasını, göçünü ve büyümesini destekler. Kollajenaz enzimi, hafif bir inflamatuvar reaksiyonla birlikte kollajeni parçalar. Bununla beraber yüksek çekme dayanımına sahiptir; bu nedenle sünger, jel ve tabaka gibi çeşitli formlara işlenebilmektedir (6).

Üstelik 37 C°'de hidrojel oluşturarak hücrelerin kapsüllenmesini mümkün kılar. Dentoalveolar alanda, kolajen tip I ve II ile kapsüllenmiş diş pulpası kök hücreleri (DSPC'ler), %95'in üzerinde canlılık göstermiştir (37). Bununla birlikte, düşük mekanik özellikler, biyo-baskı için kullanmak amacıyla diğer malzemelerle kombinasyon, çapraz bağlama veya doğal kolajen üzerinde modifikasyonlar gerçekleştirme olasılığını araştırmayı gerekli kılmıştır (38). Bu tür modifikasyonlar sayesinde kolajen, dentoalveolar dokulara ek olarak deri, kemik, kırık, kardiyovasküler, karaciğer ve sinir dokuları dahil olmak üzere farklı dokuların rejenerasyonu için inkjet, ekstrüzyon tabanlı ve lazer tabanlı biyo-baskıda yaygın olarak kullanılmaktadır (5).

Jelatin, kolajenin doğal üçlü sarmal yapısını hidroliz yoluyla tek iplikli moleküllere parçalayarak kolajenden türetilen çözünür bir proteindir. Jelatinin öncüsüne göre daha az immünojenik olduğu ve



arginin-glisin-aspartik asit (RGD) dizisi gibi bilgi sinyallerini tutabildiği, dolayısıyla hücre yapışmasını, göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik ettiği düşünülmektedir (39). Ayrıca kolajenden daha uygun maliyetlidir (5).

Kolajen ve jelatin hidrojeller oluşturabilir, mekanik ve fiziksel özellikleri veya bozunma oranları çapraz bağlayıcılar (örn. glutaraldehit ve genipin) seçilerek veya diğer doğal veya sentetik malzemelerle hibrit iskeletler oluşturularak özelleştirilebilir. UV ışığı foto-çapraz bağlama gibi diğer çapraz bağlama stratejileri, jelatin-metakrilat (GelMA) oluşturmak için jelatinin metakrilasyonu ile mümkündür ve bu malzemeyi diş hekimliği uygulamaları için biyofabrikasyon yaklaşımlarında sıklıkla kullanılır hale getirir (6).

**Fibrin:** Fibrin, fibrinojen monomerlerinden oluşan bir glikoproteindir ve kanın pıhtılaşmasında, inflamatuvar yanıtlarda ve yara iyileşmesinde kritik bir role sahip olduğu bilinmektedir (5). Fibrin hidrojel sistemi, fibrinojen, trombin ve Faktör XIII kullanarak uyarlanabilir. Fibrinojen, Ca<sup>2+</sup> varlığında proteaz trombin tarafından enzimatik olarak fibrin monomerlerine dönüştürülür. Bu fibrin monomerleri, dallanmış fibröz ağlar oluşturan lifler halinde paketlenmiş protofibriller oluşturmak için kendi kendine birleşme ve yanal agregasyona uğrar. Faktör XIII, fibrinojen peptidleri arasında kovalent bağların oluşumunu teşvik ederek fibrin liflerinden oluşan bir ağ oluşturur. Faktör XIII'ün daha yüksek konsantrasyonları, fibrin kovalent çapraz bağlanmasını ve liflerin sıkıştırılmasını katalize ederek fibrin sertliğini arttırmıştır. Bu biyomateryalin avantajları kolajenle karşılaştırıldığında nispeten düşük maliyet, mükemmel biyoyumluluk, sınırlı immune yanıt, iyi tekrarlanabilirlik ve mükemmel hücre yapışma özellikleridir (5). Fibrinin, DSPC'lerin odontoblastlara farklılaşmasını ve diş dokularının vaskülarizasyonunu desteklediği ve onu dentoalveolar doku mühendisliği için umut verici bir aday haline getirdiği rapor edilmiştir (40).

Çalışmalar Fibrinin, insan pulpa kök hücrelerinin (hDPSC) canlılığını ve yeni diş pulpası dokusunun oluşumunu desteklemede kolajenden üstün olduğu gösterilmiştir (41). Ana dezavantajları hızlı büzülme, hızlı bozulma ve düşük mekanik sertliktir. Büzülmeyi azaltmak için sabitleme maddeleri (örneğin, trombin ve Faktör XIII) kullanılabilirken, bozunma oranı çapraz bağlama veya enzim inhibitörlerinin (örneğin aprotinin) kullanılmasıyla kontrol edilebilir. Fibrin ve polietilen, aljinat veya hyaluronik asit gibi doğal veya sentetik bir ağdan oluşan iç içe geçmiş bir polimer ağı (IPN), mekanik özellikleri geliştirebilir (6).

**İpek fibroin:** İpek, biyoyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik, sınırlı toksisite, yüksek mekanik mukavemet ve esneklik sunan doğal bir protein oluşturan liftir. Yan zincir çeşitliliği, çeşitli büyüme ve yapışma faktörlerinin konjugasyonunu mümkün kılar, böylece hücre yapışmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını destekler. Enjekte edilebilir hidrojeller, gözenekli süngerler ve suda çözünmeyen implantlar dahil olmak üzere farklı formlarda işlenebilir. Geçirgenlik nedeniyle vaskülarizasyona izin verir. İpek fibroin iki yıla kadar sürebilen bozunma hızına sahiptir. Bu durum ipeğin pulpa dentin kompleksi doku mühendisliği için uygunluğunu azaltır ve genellikle daha uzun



vadeli stabilitenin gerekli olduğu periodontal membran ve alveolar kemik uygulamaları için daha uygun hale getirir (6). Diş tomurcuğu rejenerasyonu bağlamında, farklı gözenek boyutlarına sahip ve RGD peptidi içeren ve içermeyen ipek iskeletler üzerine tohumlanan diş foliküler hücrelerinin tüm iskelet koşullarında kemik dokusu oluşumunu desteklediği gösterilmiştir. En büyük gözeneklere ve RGD peptidine sahip iskelet, diş dokusu oluşumu için en iyi sonuçları göstermiştir (42).

**Kitosan:** Kitosan, N-asetilglukozamin ve  $\beta$ -1,4-glikozidik bağlarla bağlanan glukozamin kalıntılarının bir kopolimeri olan çözünmeyen kitinin kısmi deasetilasyonu ile elde edilen bir polisakarittir. Kabuklu hayvanların (yengeçler ve karidesler gibi), mantarların veya böceklerin diş iskeletinde bulunan doğal polimer ve yapıdaki yapısal elementtir. Kitosanın asetilasyon derecesi ve moleküler ağırlığı, sadece fizikokimyasal özellikleri değil aynı zamanda reolojik ve jelleşme davranışlarını da etkileyerek değişebilir. Kitosan, biyoyumluluğa ek olarak antimikrobiyal ve immünomodülatör olması, biyolojik olarak parçalanabilirliği, düşük immünojenite, jel oluşturma yeteneği ve osteoindüktivite özellikleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür (6). Membranlar, jeller, nanolifler, boncuklar ve süngerler gibi farklı formlarda işlenebilir. Kitosanın dezavantajları düşük mukavemet, gözenek boyutunu kontrol etmenin zorluğu ve kimyasal modifikasyonlar sırasında oluşan kalıntıların neden olduğu olası toksisitedir (6). Ayrıca, kabukluların kabuklarından izole edilen kitosan insan vücudunda olası bir alerjik reaksiyona neden olabilir. Sonuç olarak, fermantasyon teknolojisi ile mantar hücre duvarlarından kitosan hazırlanması, diş doku mühendisliğinde kullanılan iskelelerin imalatı için cazip bir alternatif haline gelmiştir. Fungal kitosan genellikle hayvansal kitosana kıyasla daha düşük bir molekül ağırlığına sahiptir, bu da daha hızlı bir bozunma oranı ve daha yüksek kitooligosakkarit salınımı ile ilişkilendirilmiştir (43). Kitooligosakkaritlerin antimikrobiyal aktivite, immünomodülasyon, yara iyileşmesi ve ardından doku rejenerasyonunda önemli bir role sahip olduğu öne sürülmüştür (44).

Bu nedenle, fungal kitosan kullanımı zorlu ağız ortamında doku onarımı ve rejenerasyonu için çeşitli avantajlar sunabilir. Kitosan periodontal rejenerasyon için umut verici bir materyaldir ve alveolar kemik rejenerasyonu gibi sert doku hedeflendiğinde demineralize kemik matrisi, kolajen veya hidroksiapatit gibi farklı materyallerle birleştirilebilir (6). Kitosanın jelatin ile birleştirilmesi, jelatindeki hücre bağlanmasını artıran RGD benzeri bir dizi nedeniyle biyolojik aktiviteyi artırabilir. Ayrıca, çapraz bağlı kitosan-jelatin iskeletler, iskelenin mekanik özelliklerini ve biyolojik bozunma kinetiğini geliştirmiştir (43). Buna ek olarak, 3B yazdırılabilir kitosan bazlı bir kopolimerin hDPSC'lerin canlılığını ve çoğalmasını desteklediği gösterilmiş ve bu biyomalzeme sınıfını diş doku mühendisliği için en umut verici olanlardan biri haline getirmiştir (45).

**Aljinat:** Aljinat, biyobaskı alanında oldukça popüler hale gelen, suda çözünebilir ve iyonik çapraz bağlanma yoluyla hidrojeller oluşturabilen, biyoyumlu, immünojenik olmayan alg türlerinden elde edilebilir doğal bir polisakarittir (5). Bazı dezavantajlar arasında düşük mekanik sertlik ve kontrolsüz in vivo bozunma hızı sayılabilir (6). Basınç modülü, sertlik veya jelleşme hızı gibi malzeme



özelliklerinin, polimer yoğunluğunun ve çapraz bağlanma yoğunluğunun optimize edilmesiyle kolayca değiştirilebilir. Bununla birlikte, aljinatın ana dezavantajı, hücrelerin aljinata yapışmasını önleyen ve hücre ölümüne yol açan biyolojik işaretlerin bulunmamasıdır (5).

Aljinat, TCP iskelelerin biyoyumluluğunu ve mekanik sağlamlığını arttırmak için kullanılacak doğal bir polimer olup, diş implantları ve kemik iskeletleri gibi yüksek güç ve dayanıklılık gerektiren 3 boyutlu baskı uygulamalarında kullanılmaktadır (5). Peptitlerle (örneğin RGD) modifiye edilmiş aljinat, pulpa-dentin kompleksi ve periodontal rejenerasyon için uygun bir matris sağlayabilir. Hem TGF- $\beta$  içeren hem de asitle muamele edilmiş aljinat hidrojenlerin, odontoblast benzeri hücre farklılaşmasını indüklediği ve DPSC'lerle tohumlandığında dentin matrisi üretimini teşvik ettiği gösterilmiştir (37). Aljinat, ayarlanabilir reolojik özellikleri ve kalsiyum iyonları aracılığıyla basit çapraz bağlanma nedeniyle biyobaskıda sıklıkla kullanılır. Tatmin edici ve ayarlanabilir mekanik özellikler, aljinatın kemik veya kırık gibi biyobaskı dokuları alanında geniş bir şekilde kullanılmasına yol açmıştır (5). Hücreler için bağlanma bölgelerinin bulunmamasından dolayı polimer matris ile etkileşim sınırlıdır; aljinatın diğer doğal türevli veya sentetik polimerlerle farklı kombinasyonları sıklıkla araştırılmaktadır (6).

**Hyaluronik asit:** Hyaluronik asit, bağ dokusunun ECM'sinde bulunan bir glikozaminoglikandır ve biyoyumluluk, düşük immünojenik potansiyel ve hyaluronik asit teşvik edici hücre yapışması ve çoğalmasında RGD peptitleri gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca hyaluronik asit, hyaluronidaz tarafından enzimatik olarak vücut tarafından kolayca uzaklaştırılan toksik olmayan yan ürünlere parçalanır. Hyaluronik asit suda yüksek oranda çözünür, zayıf mekanik özelliklere sahiptir ve in vivo olarak hızlı bir bozunma oranına sahiptir. Bu tür dezavantajlar çapraz bağlama ve kimyasal modifikasyon yoluyla geliştirilebilir (6). Örneğin aljinat ve hyaluronik asit hidrojenlerinin ko-polimerizasyonu fiziksel ve mekanik özellikleri geliştirmiştir (46).

Hyaluronik asit hidrojenleri enjekte edilebilir ve diş pulpasının yenilenmesi için uygun iskele görevi görebilir. Hyaluronik asit süngerlerinin kollajene kıyasla diş pulpası rejenerasyonu için uygun bir yapıya, biyoyumluluğa ve bozunma oranına sahip olduğu gösterilmiştir (47).

Dentoalveolar rejenerasyon alanında, hyaluronik asit bazlı malzemeler, hem alveoler kemiğin hem de pulpa dokusunun mekanik özelliklerini arttırmak için farklı stratejilerle rejenerasyonu için hücre kapsülleyici hidrojenler olarak kullanılmıştır. Alveolar kemik rejenerasyonu için hyaluronik asitin bir tiyol türevi jelatiyle (jelatin-DTPH) birleştirilmesi ve polietilen glikol diakrilat ile çapraz bağlanmasının yanı sıra polikaprolaktonun destek olarak kullanılması önerilmiştir. İn vivo implantasyondan sonraki dört hafta içinde mineral birikimi gözlemlendiğinden kapsüllemenin uygun olduğu kanıtlanmıştır (48). Bununla birlikte, ECM'den elde edilen biyomateryallerin en büyük dezavantajlarından biri işleme, sterilizasyon zorluğu ve partikül varyasyonlarıdır (6).



## C.2.2. Sentetik Polimerler

Doğal polimerler biyolojik tepki açısından doku mühendisliği için mükemmel malzemeler olsa da fiziksel, mekanik ve biyolojik özelliklerin değişkenliği, yalnızca doğal polimerlere dayanan güvenilir bir biyomürekkebin üretimini zor bir hale dönüştürmektedir. Üstelik çoğu doğal polimer, düşük mekanik özelliklere sahiptir, bu da baskı prosedüründeki güvenilirliğini ve kemik gibi sert dokuları yeniden oluşturma kapasitelerini azaltır. Öte yandan sentetik polimerler, tekli monomer bloklarından oluşan sentez prosedürlerinin ayarlanabilir doğasından dolayı, basınç modülü veya bozunma hızı gibi farklı fiziko-mekanik özellikler üzerinde yüksek bir kontrol sunar. Bu nedenle, özelliklerinde değişkenliği azaltılmış hidrojel üretmek için doku mühendisliği stratejilerinde çeşitli sentetik polimerler kullanılmıştır. Bununla birlikte, çoğu sentetik polimerin en büyük zorluklarından biri, hücre yapışma bölgelerinin eksikliğini telafi etmektir, bu da bu tür moleküllerin polimer omurgasına dahil edilmesi veya bunların doğal polimerlerle birleştirilmesi ihtiyacına yol açar (5).

**Polilaktik Asit (PLA):** PLA en sık kullanılan, biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen sentetik polimerdir. İşlenme kolaylığı ve bulunabilirliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. PLA doğası gereği biyoaktif değildir, bu nedenle özelliklerini geliştirmek için sıklıkla biyoaktif seramiklerle birleştirilir (8).

**Polikaprolakton (PCL):** PCL, polilaktik asite benzer, esnek ve biyolojik olarak parçalanabilen bir polimerdir ve yeni biyouyumlu malzemelere yönelik artan istek nedeniyle kullanımında bir artış yaşanmıştır. Yavaş bozunma davranışına sahiptir, bu da onu ilaç ve büyüme faktörü dağıtımı için uygun kılar. PCL bazlı iskeletler doku mühendisliğinde çeşitli uygulamalar için kullanılmıştır. PCL ısıtıldığında olağanüstü reolojik ve viskoelastik özellikler sergiler ve bu nedenle onu eriyik bazlı tipte ekstrüzyon baskı için mükemmel bir seçenek haline getirir. Lazer ısıtma kullanılarak eritilerek kaynaştırılabilen, 10 ila 100 nm boyut aralığında boncuklar olarak da kullanılan PCL, SLS sistemlerinde kullanılan temel polimerdir. PCL ve SLS ile yapılan yapı iskeletleri kemikle kıyaslanabilir bir basınç modülüne, ayrıca iyi gözenekliliğe, yüksek ara bağlantıya ve uygun yüzey pürüzlülüğüne sahiptir (8).

**Poli-D, L-laktik Asit (PDLLA):** PDLLA, iyi mekanik mukavemet sergileyen, biyolojik olarak parçalanabilen başka bir polimer türüdür. Uzun süreli parçalanma ve biyoaktif bileşiklerin düzenli salınımını gerektiren uygulamalarda sıklıkla kullanılır. PDLLA, kemik rejenerasyonu, yara iyileşmesi ve doku mühendisliği dahil olmak üzere çeşitli biyomedikal alanlarda etkili bir şekilde kullanılmakta olup, çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılan çok yönlü bir biyomateryal olarak kapasitesini göstermektedir (8).

**Kendiliğinden birleşen peptid hidrojelleri:** Kendiliğinden birleşen peptid (SAP) hidrojelleri sentetik sınıfa aittir ve amino asitler kullanılarak üretilir. Bu peptitler, fizyolojik koşullarda nano lifli hidrojeller oluşturmak üzere kendi kendine birleşir ve bu kendi kendine birleşme, peptidin spesifik amino asit dizisine bağlıdır. Bu yapı iskeletleri, doğal ECM'yi yakından taklit eden, yaklaşık 10 nm



çapında olduğu düşünölen liflere ve 5-200 nm gözeneklere sahip >%99 sudan oluşur. Arginin-alanin-aspartik asit-alanin-16(RADA-16), 16 kalıntıdan oluşun, kendi kendine birleşen peptit ailesinin bir üyesidir ve fizyolojik salin içinde stabil  $\beta$ -tabaka yapıları oluşturarak nano lifler oluşturmak üzere kendi kendine birleşebilir. Bu da iç içe geçmiş bir nano lifli hidrojel oluşturur. (RADA-16) Kendiliğinden birleşen peptid hidrojel çeşitli diş pulpası doku mühendisliği çalışmalarında değışken başarı dereceleriyle kullanılmıştır (6).

**Polipropilen fumarat (PPF):** PPF, ayarlanabilir mekanik niteliklere sahip iskeletlerin üretilmesini sağlayan çapraz bağlanabilen bir polyesterdir. Kemik dokusu mühendisliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Viskoziteyi azaltmak için, tipik olarak dietil fumarat (DEF) çözücü olarak eklenir ve bisakrilfosfin oksit, SLA'da bir baskı çözeltisi olarak bir foto başlatıcı olarak eklenir. PPF/DEF oranı ve çözelti viskozitesi, bitmiş iskeletin mekanik gücü ve basılabilirliği üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (8).

**Polietilen glikol (PEG):** Polietilen glikol (PEG), düşük toksisiteye sahip, biyolojik olarak uyumlu sentetik bir polimerdir ve in vivo olarak parçalanabilir. Ana dezavantaj, PEG zincirlerinin yapışkan olmayan doğasından dolayı biyolojik aktivitenin çok az olması veya hiç olmamasıdır. RGD peptidleri ile modifiye edilmiş PEG hidrojelleri, 3B yapı iskelesi içinde hücre yapışmasını, hücre hayatta kalmasını ve matris oluşumunu destekler. PEG hidrojellerinin mekanik gücü, polimerlerin moleküler ağırlığına, çapraz bağlanmasına ve konsantrasyonuna bağlıdır. Triblok kopolimerler PLA-PEG-PLA'yı oluşturmak için sentez sırasında polilaktik asit (PLA) gruplarının eklenmesi, biyoaktif moleküllerin kontrollü salınımı için hidrojelleri uygun hale getirmek için bir alternatif olabilir. Bu kopolimerin daha fazla metakrilatlanması, foto-çapraz bağlanmaya izin verir ve bozunmayan PEG dimetakrilat ile kombinasyon, hücre çoğalmasına, farklılaşmaya ve yeni mineralize doku oluşumuna izin verirken hidrojel bozunmasının ayarlanmasına izin verir. PLA-PEG-PLA hidrojellerinin bozunma hızı, PLA bölümlerinin polimer içeriği veya uzunluğu değıştirilerek değıştirilebilir. Dental pulpa mühendisliği bağlamında PEG hidrojelleri, fibrin ve kollajen hidrojellerine göre daha düşük hücre canlılığı göstermektedir (6).

**Polietheretherketone (PEEK):** PEEK, kişiye özel kraniyofasiyal implantlar oluşturmak için olağanüstü performansa sahip termoplastik bir polimerdir. PEEK, üstün mekanik nitelikleri, biyoyumluluğu ve radyölüsensinin yanı sıra biyoinertliği, düşük ısı transferi veya iletkenliği, elastikiyeti ve kortikal kemikle kıyaslanabilir gücü nedeniyle eksik kemiğin yerine konması için mükemmel bir malzemedir. PEEK işleme gereksinimleri diğer polimerlere göre daha zorludur çünkü kullanımını kısıtlayan yüksek erime noktası (yaklaşık 350 °C) seçici lazer sinterlemeyle sınırlıdır. Ortopedi ve diş uygulamalarında yaygın olarak kullanılır (8).

**Polibütölen Tereftalat (PBT):** PBT mükemmel mekanik özelliklere sahip yarı kristal bir polyesterdir. Biyoyumluluğuna rağmen, 225 santigrat derecelik yüksek erime sıcaklığı nedeniyle 3B





baskı malzemesi olarak tercih edilmemektedir. Genellikle boyutsal stabilite, kimyasallara ve solventlere karşı direnç gerektiren uygulamalarda kullanılır (8).

**Akrilonitril Bütadien Stiren (ABS):** ABS, dayanıklılığı ve darbe direnciyle bilinen popüler bir termoplastik malzemedir. ABS, 105 °C erime noktasına sahip petrokimyasallardan türetilmiş bir triblok kopolimerdir. Biyobaskıda yaygın olarak uygulamalar için kullanılır (8).

### C.3. Metaller

Metaller, 50 yılı aşkın süredir diğer uygulamaların yanı sıra ligasyon klipsleri, vidalar, sabitleme plakaları, kemik iskeletleri, diş implantları, vasküler stentler ve eklem replasmanları gibi çeşitli tıbbi cihazlar için klinik olarak kullanılmaktadır. Titanyum (Ti), yüksek mekanik özellikleri, biyoyumluluğu, inertliği ve en önemlisi başarılı klinik kullanımının uzun geçmişi nedeniyle tıbbi sınıf metallerin altın standardı olarak kabul edilir. Gerçekten de titanyum, kemik rejenerasyonunu destekleyen 3B baskılı tıbbi cihazlar için kullanılan ana malzemedir. Bununla birlikte, titanyum emilemediğinden, cihazın çıkarılması için ikinci bir cerrahi prosedür gerektirme gibi doğal bir dezavantaja sahiptir. Magnezyum, çinko ve demir gibi biyolojik olarak parçalanabilen metaller, kemik rejenerasyonunu teşvik eden 3B baskılı iskeletler için ilginç fırsatlar sunmaktadır, ancak gelişimleri hala çok erken aşamalarda. Ayrıca, titanyum 3B baskılı cihazlar değiştirilebilir iç yapıya sahip değildir ve bu nedenle defektler içindeki kemik rejenerasyon süreci üzerinde sınırlı kontrole sahiptir; çoğunlukla rejenerasyon için uygun alan yaratan bir bariyer olarak kullanılmaktadır (9).

Geleneksel teknikler ile karşılaştırıldığında 3B baskılı titanyum membran kullanmanın avantajı cerrahi sürenin kısılmasıdır. Sumida ve ark., ticari titanyumu bireysel defekt topografyasına uyarlamak için önemli ölçüde zaman ve çaba gerektiğinden, özel 3B baskılı titanyum grubunun ameliyat süresinin ( $75,4 \pm 11,6$  dakika) geleneksel gruptan ( $111,9 \pm 17,8$  dakika) önemli ölçüde daha kısa olduğunu bildirmiştir ( $p < 0,01$ ) (49).

Özel 3B baskılı titanyum membranların kullanımından kaynaklanan komplikasyonlar, otojen kemik blok greftleri ve titanyumla güçlendirilmiş PTFE membranlar gibi ileri alveoler kemik defektlerini yeniden yapılandırmak için kullanılan diğer cerrahi prosedürlere benzerdir. Duyu değişikliklerini, hematomları ve enfeksiyonları içerir (9). En sık görülenler cerrahi sonrası komplikasyon yara açılmasıdır. Chiapasco ve ark. yaptıkları çalışmada elde edilen sonuçlar da yara açılması oranının (53 sahada 11- %20,75) bu tekniğin hala önemli bir dezavantajı olduğunu doğrulamaktadır (50).

Lizio ve ark. 19 kemik defektini özelleştirilmiş titanyum mesh ile yaptığı cerrahi sonrasında kaydedilen toplam yara açılması sayısı 10'dur (%52,63) Altısı erken (<6 hafta) ve dördü geç ( $\geq 6$  hafta) olmak üzere, genel ortalama yara açılma süresi  $9 \pm 8,43$  haftadır (51). Bazı durumlarda yara açılmasının, cerrahi sonrası 5 ay gibi geç bir sürede meydana geldiği gösterilmiştir (50). Geleneksel



titanyum membrane ile karşılaştırıldığında, 3B baskılı özel titanyum membranlar önemli ölçüde daha düşük yara açılma oranları sergiler (3B baskılı titanyum %7,7 ve geleneksel ağ %23,1) (49).

3B baskı için biyomalzeme seçimi yaparken biyouyumlu olmasına, kullanım amacına uygun mekanik özelliklere sahip olmasına, bozulma oranına ve hücre uyumluluğuna dikkat edilmelidir. Aynı zamanda sterilizasyona, maliyet ve bulunabilirlik, düzenleyici onay göz önünde bulundurulmalıdır (8).

## SUMMARY / SONUÇ

3B rejeneratif tıp, geleneksel tedavilerin yetersiz ya da eksik kaldığı dentoalveolar tedaviler alanında yeni ufuklar açmış olsa da bu uygulamaların klinik rutinde kullanımları hala sınırlıdır. Kemik ve yumuşak doku defektlerinin rejenerasyonunda güvenli, öngörülebilir ve etkili klinik sonuçlar veren biyolojik materyal ve teknikler için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## Acknowledgements / Teşekkürler

*Funding: None*

*Conflict of interest: None*

## References / Referanslar

1. Janjua OS, Qureshi SM, Shaikh MS, Alnazzawi A, Rodriguez-Lozano FJ, Pecci-Lloret MP, Zafar MS. Autogenous Tooth Bone Grafts for Repair and Regeneration of Maxillofacial Defects: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 20;19(6):3690.
2. Urban IA, Montero E, Amerio E, Palombo D, Monje A. Techniques on vertical ridge augmentation: indications and effectiveness. *Periodontology*. 2000. 2023:1-30.
3. Ortega-Oller I, Padial-Molina M, Galindo-Moreno P, O'Valle F, Jódar-Reyes AB, Peula-García JM. Bone regeneration from PLGA micro- nanoparticles. *Biomed Res Int*. 2015;2015:415289.
4. Myeroff C, Archdeacon M. Autogenous bone graft: Donor sites and techniques. *J Bone Joint Surg*. 2011;93(23):2227-2236.
5. Salar Amoli M, EzEldeen M, Jacobs R, Bloemen V. Materials for Dentoalveolar Bioprinting: Current State of the Art. *Biomedicines*. 2021 Dec 30;10(1):71.
6. EzEldeen M, Moroni L, Nejad ZM, Jacobs R, Mota C. Biofabrication of engineered dento-alveolar tissue. *Biomater Adv*. 2023 May;148:213371.
7. Nesic D, Schaefer BM, Sun Y, Saulacic N, Sailer I. 3D Printing Approach in Dentistry: The Future for Personalized Oral Soft Tissue Regeneration. *J Clin Med*. 2020 Jul 15;9(7):2238.
8. Bhatti SS, Singh J. 3D printing of biomaterials for biomedical applications: a review. *Int J Interact Des Manuf* (2023).



9. Ivanovski S, Breik O, Carluccio D, Alayan J, Staples R, Vaquette C. 3D printing for bone regeneration: challenges and opportunities for achieving predictability. *Periodontol 2000*. 2023 Oct;93(1):358-384.
10. Zhang L, Forgham H, Shen A, Wang J, Zhu J, Huang X, Tang S-Y, Xu C, Davis TP, Qiao R. Nanomaterial integrated 3D Printing for biomedical applications. *J. Mater. Chem. B*. 10, 7473–7490 (2022)
11. Sears NA, Seshadri DR, Dhavalikar PS, Cosgriff-Hernandez E. A Review of Three-Dimensional Printing in Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev*. 2016 Aug;22(4):298-310
12. Comperat L, Chagot L, Massot S, Stachowicz ML, Dusserre N, Médina C, Desigaux T, Dupuy JW, Fricain JC, Oliveira H. Harnessing Human Placental Membrane-Derived Bioinks: Characterization and Applications in Bioprinting and Vasculogenesis. *Adv Healthc Mater*. 2024 Mar;13(6):e2303370.
13. Jeong M, Radomski K, Lopez D, Liu JT, Lee JD, Lee SJ. Materials and Applications of 3D Printing Technology in Dentistry: An Overview. *Dent J (Basel)*. 2023 Dec 19;12(1):1
14. Bajunaid SO, Altwaim B, Alhassan M, Alammari R. The fit accuracy of removable partial denture metal frameworks using conventional and 3D printed techniques: An in vitro study. *J. Contemp. Dent. Pract*. 2019, 20, 476–481
15. Alzit FR Cade R, Naveau A, Babilotte J, Meglioli M, Catros S. Accuracy of commercial 3D printers for the fabrication of surgical guides in dental implantology. *J. Dent*. 2022, 117, 103909
16. Erickson DM, Chance D, Schmitt S, Mathis J. An opinion survey of reported benefits from the use of stereolithographic models. *J. Oral Maxillofac. Surg*. 1999, 57, 1040–1043.
17. Dawood A, Marti Marti B, Sauret-Jackson V. 3D printing in dentistry. *Br. Dent. J*. 2015, 219, 521–529
18. Martorelli M, Gerbino S, Giudice M, Ausiello P. A comparison between customized clear and removable orthodontic appliances manufactured using RP and CNC techniques. *Dent. Mater*. 2013, 29, e1–e10
19. Buniag AG, Pratt AM, Ray JJ. Targeted endodontic microsurgery: A retrospective outcomes assessment of 24 cases. *J. Endod*. 2021, 47, 762–769.
20. Strbac GD, Schnappauf A, Giannis K, Moritz A, Ulm C. Guided Modern endodontic surgery: A novel approach for guided osteotomy and root resection. *J. Endod*. 2017, 43, 496–501.
21. Oberoi G, Nitsch S, Edelmayer M, Janijic K, Muller AS, Agis H. 3D printing-encompassing the facets of dentistry. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2018, 6, 172.
22. Jung JW, Lee JS, Cho DW. Computer-aided multiple-head 3D printing system for printing of heterogeneous organ/tissue constructs. *Sci. Rep*. 2016, 6, 21685.
23. Genova T, Roato I, Carossa M, Motta C, Cavagnetto D, Mussano F. Advances on Bone Substitutes through 3D Bioprinting. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 23;21(19):7012.
24. Mota C, Puppi D, Chiellini F, Chiellini E, J. *Tissue Eng. Regen. Med*. 9 (2015) 174–190.
25. Gu BK, Choi DJ, Park SJ, Kim MS, Kang CM, Kim CH. 3-dimensional bioprinting for tissue engineering applications. *Biomater. Res*. 2016, 20, 12.



26. Duan B, Wang M. Selective laser sintering and its biomedical applications. pp. 83–109 (2013).
27. Ozbolat IT, Hospodiuk M. Current advances and future perspectives in extrusion-based bioprinting. *Biomaterials* 2016, 76, 321–343
28. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat. Biotechnol.* 2014, 32, 773–785
29. Chen H, Malheiro ADBFB, van Blitterswijk C, Mota C, Wieringa PA, Moroni L. (2017). Direct Writing Electrospinning of Scaffolds with Multidimensional Fiber Architecture for Hierarchical Tissue Engineering. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(44), 38187–38200.
30. Veiga A, Silva IV, Duarte MM, Oliveira AL. Current trends on protein driven bioinks for 3D printing. *Pharmaceutics*. 2021;13(9):1444.
31. Osypko KF, Ciszynski MP, Kubasiewicz-Ross P, Hadzik J. Bone tissue 3D bioprinting in regenerative dentistry through the perspective of the diamond concept of healing: A narrative review. *Adv Clin Exp Med*. 2023 Aug;32(8):921-931.
32. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, Liu H, Gronthos S, Wang CY, Wang S, Shi S. *PLoS One* 1 (2006), e79
33. Yazdanian M, Alam M, Abbasi K, Rahbar M, Farjood A, Tahmasebi E, Tebyaniyan H, Ranjbar R, Hesam Arefi A. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 10 (2022), 987195
34. Al-Noaman A, Rawlinson SCF, Hill RG. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 125 (2022), 104948
35. Qin H, Wei Y, Han J, Jiang X, Yang X, Wu Y, Gou Z, Chen L. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 16 (2022) 409–421
36. Tian B, Li X, Zhang J, Zhang M, Gan D, Deng D, Sun L, He X, Wu C, Chen F. *Int. J. Oral Sci.* 14 (2022) 45
37. Yao L, Flynn N. Dental pulp stem cell-derived chondrogenic cells demonstrate differential cell motility in type I and type II collagen hydrogels. *Spine J.* 2018, 18, 1070–1080
38. Osidak E, Kozhukhov I, Osidak M, Domogatsky S. Collagen as Bioink for Bioprinting: A Comprehensive Review. *Int. J. Bioprint.* 2020, 22, 6.
39. Tan H, Marra KG. *Materials* 3 (2010) 1746–1767
40. Han J, Kim DS, Jang H, Kim HR, Kang HW, Shaddox LM. Bioprinting of three-dimensional dentin-pulp complex with local differentiation of human dental pulp stem cells. *J. Tissue Eng.* 2019, 10
41. Galler KM, Brandl FP, Kirchhof S, Widbiller M, Eidt A, Buchalla W, Göpferich A, Schmalz G. Suitability of Different Natural and Synthetic Biomaterials for Dental Pulp Tissue Engineering. *Tissue Eng Part A*. 2018 Feb;24(3-4):234-244. doi: 10.1089/ten.TEA.2016.0555. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28537502.
42. Zhang W, Ahluwalia IP, Literman R, Kaplan DL, Yelick PC. Human dental pulp progenitor cell behavior on aqueous and hexafluoroisopropanol based silk scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2011 Jun 15;97(4):414-22. doi:10.1002/jbm.a.33062. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21484985; PMCID: PMC3126627.
43. EzEldeen M, Loos J, Mousavi Nejad Z, Cristaldi M, Murgia D, Braem A, Jacobs R. *Eur. Cell Mater.* 41 (2021) 485–501



44. Hamed H, Moradi S, Hudson SM, Tonelli AE. Carbohydr. Polym. 199 (2018) 445–460
45. Salar Amoli M, Anand R, EzEldeen M, Amorim PA, Geris L, Jacobs R, Bloemen V. Carbohydr. Polym. 289 (2022), 119441
46. Ganesh N, Hanna C, Nair SV, Nair LS. Int. J. Biol. Macromol. 55 (2013) 289–294
47. Inuyama Y, Kitamura C, Nishihara T, Morotomi T, Nagayoshi M, Tabata Y, Matsuo K, Chen KK, Terashita M, J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. 92 (2010) 120–128
48. Hamlet SM, Vaquette C, Shah A, Hutmacher DW, Ivanovski S. 3-Dimensional functionalized polycaprolactone-hyaluronic acid hydrogel constructs for bone tissue engineering. J. Clin. Periodontol. 2017, 44, 428–437
49. Sumida T, Otawa N, Kamata YU, et al. Custom-made titanium devices as membranes for bone augmentation in implant treatment: Clinical application and the comparison with conventional titanium mesh. J Craniomaxillofac Surg. 2015;43:2183-2188
50. Chiapasco M, Casentini P, Tommasato G, Dellavia C, Del Fabbro M. Customized CAD/CAM titanium meshes for the guided bone regeneration of severe alveolar ridge defects: Preliminary results of a retrospective clinical study in humans. Clin Oral Implants Res.
51. Lizio G, Pellegrino G, Corinaldesi G, Ferri A, Marchetti C, Felice P. Guided bone regeneration using titanium mesh to augment 3-dimensional alveolar defects prior to implant placement. A pilot study. Clin Oral Implants Res. 2022;33:607-621