

Primjena aditivne proizvodnje u medicini

Gakić, Marinko

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Mechanical Engineering and Naval Architecture / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet strojarstva i brodogradnje***

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:235:075508>

Rights / Prava: [In copyright/Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-15***

Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Mechanical Engineering and Naval Architecture University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE

ZAVRŠNI RAD

Marinko Gakić

Zagreb, 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE

ZAVRŠNI RAD

Mentor:

Prof. dr. sc. Damir Godec

Student:

Marinko Gakić

Zagreb, 2023.

ZADATAK

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE
 Središnje povjerenstvo za završne i diplomske ispite
 Povjerenstvo za završne i diplomske ispite studija strojarstva za smjerove.
 proizvodno inženjerstvo, računalno inženjerstvo, industrijsko inženjerstvo i menadžment, inženjerstvo
 materijala, autonomni sustavi i računalna inteligencija i mehatronika i robotika



Sveučilište u Zagrebu	
Fakultet strojarstva i brodogradnje	
Datum	Prilog
Klasa: 602 - 04 / 23 - 6 / 1	
Ur.broj: 15 - 1703 - 23 -	

ZAVRŠNI ZADATAK

Student:

Marinko GakićJMBAG: **0035221360**

Naslov rada na hrvatskom jeziku:

Primjena aditivne proizvodnje u medicini

Naslov rada na engleskom jeziku:

Application of additive manufacturing in medicine

Opis zadatka:

Pri aditivnoj proizvodnji do konačnog proizvoda dolazi se izradom u 3D pisačima izravno na temelju CAD modela proizvoda, bez potrebe za primjenom dodatnih alata. Takvo načelo omogućuje konkurentnu proizvodnju male serije različitih proizvoda ili pojedinačnih proizvoda koji mogu biti prilagođeni pojedincu. Upravo takve tehnologije predstavljaju idealan izbor kada je riječ o razvoju i proizvodnji proizvoda u području medicine, gdje se vrlo često razvijaju i proizvode unikatni proizvodi prilagođeni pacijentu (implantati, proteze, ortoze, organi, itd.).

U okviru završnog rada, potrebno je:

- načiniti pregled najvažnijih područja primjene aditivne proizvodnje u medicini
- opisati postupke aditivne proizvodnje koji se najčešće primjenjuju za izradu medicinskih proizvoda
- dati pregled materijala koji se mogu primjenjivati za pojedine grupe medicinskih proizvoda
- u praktičnom dijelu rada potrebno je prikazati jedan proces razvoja i proizvodnje medicinskog proizvoda.

U radu je potrebno navesti korištenu literaturu i eventualno dobivenu pomoć.

Zadatak zadan:

20.4.2023.

Datum predaje rada:

2. rok (izvanredni): 12. 7. 2023.
3. rok: 21. i 22.9. 2023.

Predviđeni datumi obrane:

2. rok (izvanredni): 14. 7. 2023.
3. rok: 25. 9. – 29. 9. 2023.

Zadatak zadao:

Prof. dr. sc. Damir Godec

Predsjednik Povjerenstva:

Prof. dr. sc. Damir Godec

IZJAVA

Izjavljujem da sam ovaj rad izradio samostalno koristeći znanja stečena tijekom studija i navedenu literaturu.

Zahvaljujem mentoru, prof.dr.sc Damiru Godecu na razumijevanju i odvojenom vremenu tijekom izrade ovog rada.

Velika hvala obitelji i prijateljima na razumijevanju i podršci tijekom preddiplomskog studija.

U Zagrebu, 19. rujna 2023.

Marinko Gakić

SAŽETAK

U ovom radu predstavljeni je primjena aditivnih postupaka za proizvodnju medicinskih proizvoda. Načinjen je pregled najvažnijih područja primjene aditivne proizvodnje u medicini, opisani su postupci koji se najčešće primjenjuju za izradu medickinskih proizvoda. Predstavljeni su materijali koji se mogu primjenjivati za pojedine grupe medicinskih proizvoda. U praktičnom dijelu rada prikazan je proces razvoja i prozvodnje dvodijelnog silikonskog kalupa za oblikovanje implantata od koštanog cementa.

Ključne riječi: aditivna proizvodnja, 3D ispis, implantati, CAD

SUMMARY

In this paper, we present the application of additive manufacturing processes for the production of medical products. We provide an overview of the key areas where additive manufacturing is applied in medicine and describe the procedures most commonly used for manufacturing medical products. Furthermore, we introduce materials that can be applied to specific groups of medical products. In the practical part of the paper, we showcase the development and production process of a two-part silicone mold used for shaping bone cement implants.

Key words: additive manufacturing, 3D printing, implants, CAD

Sadržaj

ZADATAK.....	I
IZJAVA.....	II
SAŽETAK.....	III
SUMMARY.....	IV
POPIS KRATICA, OZNAKA I MJERNIH JEDINICA FIZIKALNIH VELIČINA.....	VI
POPIS SLIKA.....	VII
POPIS TABLICA.....	IX
1. UVOD.....	1
2. PODRUČJA PRIMJENE ADITIVNE PROIZVODNJE U MEDICINI.....	2
2.1. Priprema operacija i edukacija.....	2
2.2. Implantati.....	4
2.3. Alati, instrumenti i dijelovi medicinskih uređaja.....	8
2.4. Medicinska pomagala i proteze.....	11
2.5. Inženjerstvo tkiva	13
3. POSTUPCI ADITIVNE PROIZVODNJE I NJIHOVA PODJELA.....	15
3.1. Taložno očvršćivanje.....	18
3.2. Stereolitigrafija.....	20
3.3. Selektivno lasersko srašćivanje	22
3.4. Ispis materijala	24
4. MATERIJALI ZA PROIZVODNJU MEDICINSKIH PROIZVODA.....	26
4.1. Karakteristike biomaterijala [22]	26
4.2. Podjela materijala za proizvodnju medicinskih proizvoda	28
4.2.1. Piprema operacija i edukacija	28
4.2.2. Implantati.....	29
4.2.3. Alati, instrumenti i dijelovi za medicinske uređaje [27]	32
4.2.4. Medicinska pomagala i proteze [28]	32
4.2.5. Inženjerstvo tkiva [29].....	33
5. PRAKTIČNI DIO	34
5.1. Uvod.....	34
5.2. Priprema računalnog modela.....	34
5.3. Izrada personaliziranog implantata	36
6. ZAKLJUČAK	40

POPIS KRATICA, OZNAKA I MJERNIH JEDINICA FIZIKALNIH VELIČINA

Oznaka	Značenje/opis
3D	trodimenzionalno
3DP	trodimenzionalno printanje (engl. 3D printing)
ABS	akrilonitril/butadien/stiren
ASTM	Američko društvo za ispitivanje i materijale (engl. American Society for Testing and Materials)
CAD	konstruiranje pomoću računala (engl. Computer Aided Design)
CT	Računalna tomografija (engl. computed tomography)
ECM	izvanstanična matrica (engl. extracellular matrix)
EBM	taljenje elektronskom zrakom (engl. Electron Beam Melting)
FDM	taložno očvršćivanje (engl. Fused Deposition Modeling)
FFF	Izrada fizijskim filamentom(engl. Fused Filament Fabrication)
HA	hidroksiapatit
ISO	Međunarodna organizacija za normizaciju (engl. Međunarodna organizacija za normizaciju)
LENS	izravno taloženje metala laserom (engl. Laser Engineering Net Shaping)
LOM	proizvodnja laminiranih objekata (engl. Laminated Object Manufacturing)
MRI	Magnetska rezonancija (engl.Magnetic resonance imaging)
PA	poliamid
PC	polikarbonat
PCL	polikaprolakton
PEEK	poli(eter-eter-keton)
PLA	polilaktid
PMMA	poli(metil-metakrilat)
PU	poliuretan
SLA	stereolitografija (engl. Stereolithography)
SLM	selektivno lasersko taljenje (engl. Selective Laser Melting)
SLS	selektivno lasersko srašćivanje (engl. Selective Laser Sintering)
STL	programske jezike za prostorni opis volumena (eng. Standard Tessellation Language)
TCP	trikalcijev fosfat
UV	ultraljubičasto zračenje (engl. Ultraviolet)

POPIS SLIKA

Slika 1. Prototipovi lubanja s krvožilnim sustavom [2]	2
Slika 2. Edukacija na realističnom modelu [3]	3
Slika 3. Realističan model srca [3].....	3
Slika 4. Implantat kralješka [4]	4
Slika 5. 3D ispisana čašica kuka [5]	5
Slika 6. 3D ispisani prototipovi stabla kuka s dizajniranom poroznošću [5]	5
Slika 7. 3D ispisana krunica [6]	6
Slika 8. 3D ispisani stent [8]	7
Slika 9. 3D ispisani zalisak [9].....	7
Slika 10. Alati proizvedeni aditivnom tehnologijom [10].....	8
Slika 11. Planiranje operacije [11]	9
Slika 12. 3D ispisani predložak za vođenje svrdla [11]	9
Slika 13. Centrifugalni stroj [12]	10
Slika 14. Postupak izrade proteze lica [13].....	11
Slika 15. 3D ispisana proteza noge [2]	12
Slika 16. 3D ispisana proteza ruke [12]	12
Slika 17. 3D ispisana ortoza [12]	12
Slika 18. Glavni koraci u tkivnom inženjerstvu [14]	13
Slika 19. 3D ispisano bioničko uho [15].....	14
Slika 20. 3D ispisani porozni nosači [5]	14
Slika 21. Faze izrade aditivnom proizvodnjom [2]	16
Slika 22. FDM postupak [18].....	18
Slika 23. Postupak sterelitografije [19].....	20
Slika 24. SLS postupak [18]	22
Slika 25. PolyJet postupak [19]	24
Slika 26. Ulagani podaci za AM u medicini [19].....	35
Slika 27. Dijagnostički postupak CT/MRI [19]	35
Slika 28. Pretvorba iz DICOM formata u 3D računalni STL model.....	36
Slika 29. CAD implantat konstruiran po mjeri pacijenta.....	36
Slika 30. 3D ispisani model defekta i prototip implantata	37
Slika 31. CAD model kalupa za izradu implantata.....	38
Slika 32. Proces 3D ispisa kalupa	38
Slika 33. Izrada implantata za vrijeme operacije	39

Slika 34. Ugradnja akrilnog implantata 39

Slika 35. Snimka pacijenta nakon operacije 39

POPIS TABLICA

Tablica 1. Postupci aditivne proizvodnje [1].....	15
Tablica 2. Svojstva metalnih legura [26].....	30
Tablica 3. Svojstva polimera [26]	31

1. UVOD

U današnjem vremenu, medicina prolazi kroz revolucionarnu transformaciju zahvaljujući ubrzanim razvoju tehnologije i inovacija u području aditivne proizvodnje, poznate i kao 3D ispis. Ova tehnologija je donijela do sada neviđene mogućnosti i potpuno nove perspektive u medicinsku industriju, otvarajući vrata za stvaranje personaliziranih rješenja, naprednih medicinskih uređaja i čak zamjenskih tkiva i organa. Aditivna proizvodnja se temelji na slojevitoj izgradnji predmeta, gdje se materijali polako nanose sloj po sloj kako bi se stvorio trodimenzionalni (3D) objekt. U medicini, ova tehnologija omogućuje stvaranje anatomske preciznih modela organa i tkiva, što medicinskim profesionalcima pomaže u dijagnostici i planiranju kirurških zahvata. Osim toga, 3D printanje omogućuje izradu prilagođenih medicinskih uređaja kao što su proteze, implantati i ortoze, što značajno poboljšava kvalitetu života pacijenata. Jedno od najuzbudljivijih područja primjene aditivne proizvodnje u medicini je stvaranje zamjenskih tkiva i organa. Iako smo još uvijek u ranoj fazi razvoja ove tehnologije, istraživanja su već dovela do uspješnih transplantacija 3D printanih organa u eksperimentalnim uvjetima. Ovaj napredak otvara vrata za buduće mogućnosti u liječenju bolesti i ozljeda koje su nekada bile teško ili nemoguće izlječive. U ovom radu, istražit ćemo različite aspekte primjene aditivne proizvodnje u medicini, uključujući dijagnostiku, personalizirane medicinske uređaje i napredna istraživanja zamjenskih organa. Proučit ćemo kako je ova tehnologija transformirala medicinsku praksu, poboljšala preciznost i učinkovitost tretmana te na taj način unaprijedila kvalitetu života pacijenata širom svijeta.

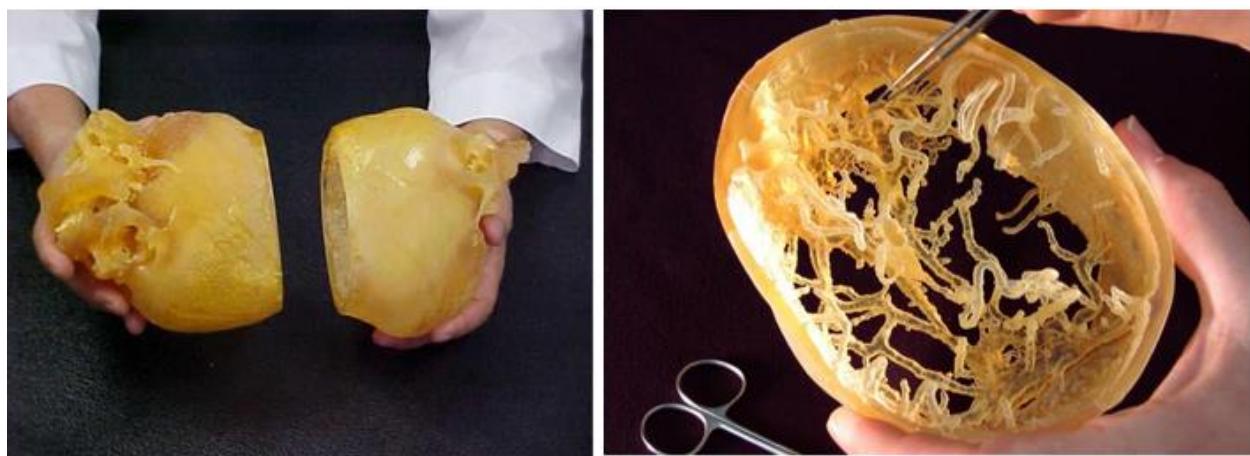
2. PODRUČJA PRIMJENE ADITIVNE PROIZVODNJE U MEDICINI

Postaje sve očitije da aditivna proizvodnja ima ključnu ulogu u medicinskom sektoru. Tome uvelike pridonosi mogućnost kreiranja i prilagodbe rješenja po mjeri svakog pojedinca. Od projekata bioispisa za razvoj tkiva do medicinskih uređaja kao što su 3D ispisani implantati, proteze ili ortoze.

2.1. Priprema operacija i edukacija

Aditivna proizvodnja pogodna je za izradu medicinskih modela koji se koriste za pripremu i planiranje složenih operacija te obuku studenata medicine. Anatomski modeli izrađeni postupkom aditivne proizvodnje imaju široku primjenu u području kirurgije i stomatologije. Njihova se uporaba pokazala korisnom, posebno u složenim operacijama lubanje, kukova, kralježnice, kardiovaskularnih operacija, operacija zuba u kojima je model korišten kao vodič prije i tijekom operacije, kako bi se bolje razumjela patologija i izbjegle zamke. Ti anatomski modeli često se također koriste za oblikovanje implantata prije operacije, što rezultira boljim pristajanjem implantata, boljim medicinskim ishodom i skraćenim kirurškim trajanjem. [1]

Na slici 2.1 prikazani su prototipovi lubanja sijamskih blizanki. Napravljen je CT (eng. *Computer Tomography - CT*) sken te iz njega 3D model lubanja. Postupkom aditivne proizvodnje napravljeni su modeli lubanja sa krvožilnim sustavom te su iz njih kirurzi mogli vidjeti anatomiju i prije početka same operacije odlučiti o najboljem rješenju odvajanja. [2]



Slika 1. Prototipovi lubanja s krvožilnim sustavom [2]

Osim prethodno navedenih prednosti, anatomski modeli mogu se koristiti za podučavanje studenata medicine te mogu poboljšati komunikaciju s pacijentima. Proizvode se svestrani, precizni, realistični modeli koji oponašaju ljudsko tkivo i kost te omogućavaju obuku prilagođenu gotovo svakom scenariju. [3]



Slika 2. Edukacija na realističnom modelu [3]



Slika 3. Realističan model srca [3]

2.2. Implantati

Implantati se proizvode kako bi zamijenili neispravne ili nedostajuće dijelove tijela. Primjena aditivne proizvodnje u izradi implantata ima značajnu korist zbog sposobnosti aditivne tehnologije za proizvodnju složenih geometrija i struktura, te omogućuje izradu implantata prilagođenih individualnim potrebama svakog pacijenta. Aditivnom tehnologijom proizvodi se širok spektar implantata kao što su implantati kukova, koljena, ramena, kralježnice, lubanje itd. [1]

Na slici 4. vidimo primjer implant kralješka izrađenog postupkom aditivne proizvodnje. Implantat savršeno pristaje na kost i nije potrebno dodatno učvršćivanje, a kako je aditivnom tehnologijom omogućeno dizajniranje poroznosti kost može urasti u implantat i tako dodatno poboljšati čvrstoću kralježnice. [4]



Slika 4. Implantat kralješka [4]

Koštano tkivo važan je dio ljudskog tijela, kao i važan dio kostiju. Ima nezamjenjivu ulogu u ljudskom organizmu. Koštano tkivo ima snažnu sposobnost regeneracije kosti te se može popraviti i zacijeliti. Međutim, kada koštani defekt dosegne određeni stupanj, koštano tkivo neće se moći popraviti, pa je potražnja za koštanim implantatima sve veća. Na slikama 5. i 6. su prikazani dijelovi kuka izrađeni postupcima aditivne proizvodnje sa dizajniranom strukturom poroznosti. [5]



Slika 5. 3D ispisana čašica kuka [5]



Slika 6. 3D ispisani prototipovi stabla kuka s dizajniranom poroznošću [5]

Osim ortopedskih implantata aditivnom tehnologijom proizvode se i stomatološki implantati. Krunice (slika 7.) i mostovi najčešći su proizvodi u stomatološkom liječenju jer se njima nadomještaju zubi koji nedostaju. Krunice se koriste za pokrivanje oštećenih ili pokvarenih zuba, a mostovi se koriste za nadoknadu zuba koji nedostaju i sastoje se od dvije krunice (po jedna na svakom kraju) i nekoliko lažnih mostova. Uloga 3D ispisa u stomatologiji postaje sve raširenija. 3D ispis smolom može se koristiti za izradu privremenih, visoko preciznih i prekrasnih 3D ispisanih krunica i mostova.[5]

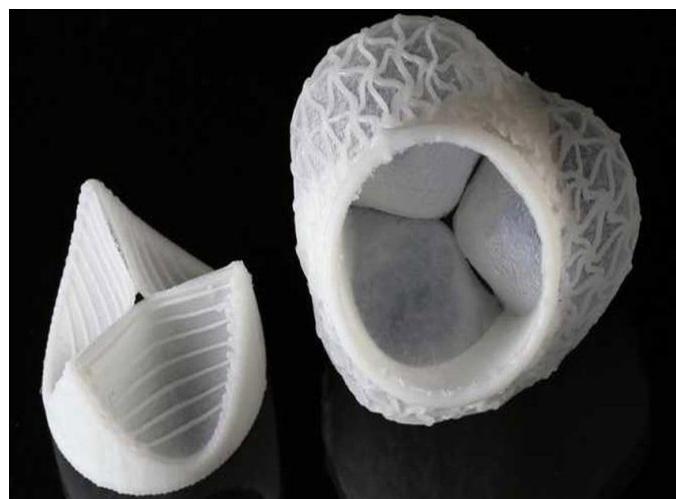


Slika 7. 3D ispisana krunica [6]

Osim čvrstih implantata koji se koriste za obnavljanje ili zamjenu mišićno-koštanog tkiva, također se proizvode kardiovaskularni implantati za liječenje problema s kardiovaskularnim sustavom. Ovi implantati dizajnirani su za primjenu u srcu i krvnim žilama kako bi se poboljšala funkcija srca i protok krvi. To uključuje stentove koji održavaju otvorene krvne žile (Slika 8), srčane zaliske (slika 9), pacemakere itd. [7]



Slika 8. 3D ispisani stent [8]



Slika 9. 3D ispisani zalisak [9]

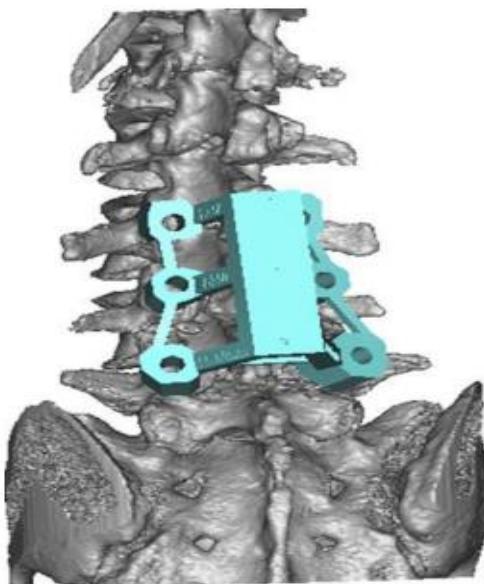
2.3. Alati, instrumenti i dijelovi medicinskih uređaja

Alati, instrumenti i dijelovi za medicinske uređaje omogućuju ili poboljšavaju kliničko djelovanje. Pincete, retraktori, medicinske stezaljke, izvijači igala, hemostati i ručke skalpela prikazane na slici 10 dio su širokog spektra kirurških alata koji su proizvedeni korištenjem tehnologije 3D ispisa. Budući da ovi alati nisu tako složeni ili tako invazivni u svojoj funkciji kao ljudski organi, aditivna proizvodnja kirurških instrumenata podliježe znatno manje regulatornih i praktičnih prepreka, te se kao takva već mnogo više koristi u zdravstvenom sektoru. Ključna prednost izrade ovih instrumenata aditivnom proizvodnjom je činjenica da se na dizajnu mogu izvršiti specifične izmjene, često na temelju povratnih informacija kirurga nakon što su upotrijebili prototip. Brzina kojom se dizajni mogu poboljšati i ispisati također znači da se izmjene mogu izvršiti brzo, ponekad istog dana. [1] [10]

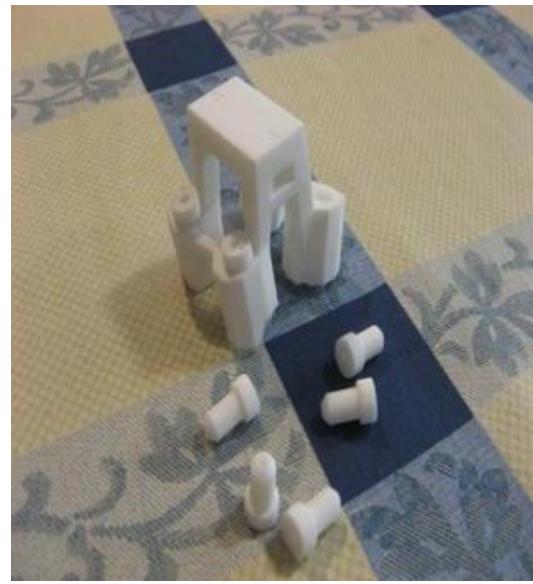


Slika 10. Alati proizvedeni aditivnom tehnologijom [10]

Na slikama 11 i 12 prikazan je 3D ispisani predložak za vođenje svrdla korišten za precizno usmjeravanje svrdla pri operaciji kralježnice. Ova metoda prikladna je za neiskusne kirurge. Slobodna ručna tehnika ima visoki postotak neplaniranih prodora, što je glavna komplikacija kod postavljanja vijaka i postoji veliki rizik od oslabljivanja kosti, ozljeđivanja leđne moždine, korijena živaca i krvnih žila. Način za sprječavanje ovakvih slučajeva je proizvodnja personaliziranih predložaka. [11]



Slika 11. Planiranje operacije [11]



Slika 12. 3D ispisani predložak za vođenje svrdla [11]

Aditivna proizvodnja pronalazi svoj put i u proizvodnji dijelova medicinskih uređaja/strojeva. Proizvođači centrifugalnog stroja značajno su poboljšali ekonomičnost svoje serijske proizvodnje aditivnom proizvodnjom i u potpunosti iskorištavaju prednosti 3D ispisa. Hettich je izumio i patentirao novu vrstu centrifuge koja omogućuje taloženje i odvajanje komponenti krvi u jednom uređaju. Stroj (slika 13) se sastoji od motora bubenja sa šest spremnika i sabirnih posuda. Kontejneri imaju složenu geometriju i smješteni su pod velikim brzinama rotacije, s ubrzanjima do 1200 puta većim od ubrzanja gravitacije. Kada se proizvodi konvencionalno, svaki rotor za pranje sastoji se od 32 odvojena dijela koji se moraju sastaviti. Za to su potrebni složeni alati i dugotrajan proces sastavljanja, posebno zato što se injektori od nehrđajućeg čelika moraju mukotrpno očistiti. Prelazak na EOS tehnologiju Hettichu se isplatio, naime rotor za pranje je redizajniran i sada se sastoji od 3 sklopna dijela umjesto 32 i to s poboljšanom funkcionalnošću. Spremnici se proizvode bez alata uz niže troškove proizvodnje.

Lako se mogu implementirati male serije proizvodnje i regionalne prilagodbe. Sastavljanje više ne zahtijeva alate, a dugotrajni korak skidanja srha potpuno je eliminiran.

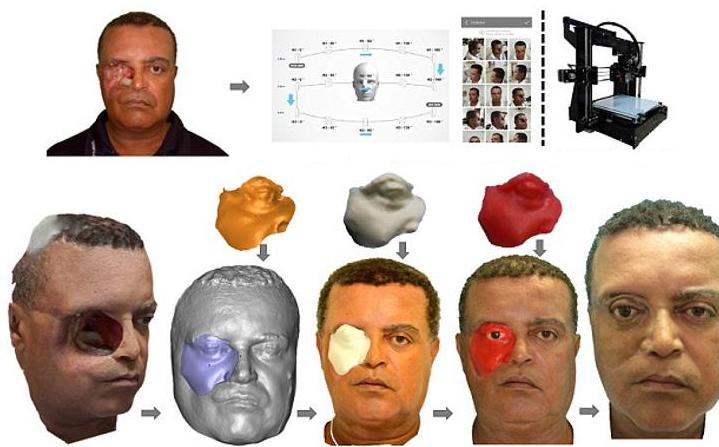


Slika 13. Centrifugalni stroj [12]

2.4. Medicinska pomagala i proteze

Proteze i ortoze uobičajeni su pomoćni uređaji koji pomažu osobama s invaliditetom da zadovolje svoje biomehaničke potrebe. Proteze se koriste za zamjenu nedostajućih dijelova tijela bilo kojeg donjeg uda ili gornjeg ekstremiteta. Ležište proteze je struktura nalik čašici koja pristaje oko zaostalog ekstremiteta amputiranih osoba i mehanički prenosi opterećenje od tijela do proteze. Ortoze, kolokvijalno poznate kao proteze, podržavaju i mijenjaju strukturne i funkcionalne karakteristike ljudskog mišićno-koštanog sustava. Gotovi proizvodi su dostupniji i jeftiniji od prilagođenih proizvoda; međutim, prilagođeni proizvodi koji uzimaju u obzir individualne karakteristike bolje pristaju uz tijelo pacijenta, što je najvažniji čimbenik zadovoljstva korisnika. Dok tradicionalne metode proizvodnje uključuju skupo odlijevanje proteze kako bi se osiguralo da odgovara anatomiji pacijenta, proces aditivne proizvodnje omogućuje daleko veću kontrolu konačnog proizvoda, omogućavajući složenije dizajne i čineći 3D ispisanoj protetiku lakšom i jačom zbog korištenih materijala. [1]

Zanimljiv primjer je pacijent iz Brazila kojem je nakon operacije raka na licu ostala velika rupa na mjestu oka, nosa i jagodične kosti. Pacijent je godinama živio sa rupom i neudobnom protezom koja je stalno otpadala. Ponuđen mu je inovativni postupak koji koristi pametni telefon za izradu i ispis 3D slike dijela njegova lica koji nedostaje. Pomoću aplikacije Autodesk 123D Catch koja pretvara fotografije u 3D modele, doktor je poslikao 15 fotografija područja traume. Iz 3D modela, postupkom aditivne proizvodnje izrađena je silikonska proteza, koja je magnetima pričvršćena na tri titanijska vijka ispod njegove obrve i koja se lako može ukloniti radi pranja, promijenila je njegov život vraćajući mu samopouzdanje. [13]



Slika 14. Postupak izrade proteze lica [13]

Estetika proteze nije samo površinska briga, već igra značajnu ulogu u cjelokupnom emocionalnom i mentalnom stanju pacijenata. Kroz estetski zadovoljavajuće proteze, pacijenti se osećaju samopouzdano, prihvaćeno i sposobno da se nose sa izazovima koji su proizašli iz gubitka udova. Na slikama 15 i 16 prikazane su proteze koje osim svoje funkcije imaju i dobru estetiku koja se pokazala kao bitan faktor vraćanja samopouzdanja pacijenta nakon gubitka uda.



Slika 15. 3D ispisana proteza noge [2]



Slika 16. 3D ispisana proteza ruke [12]

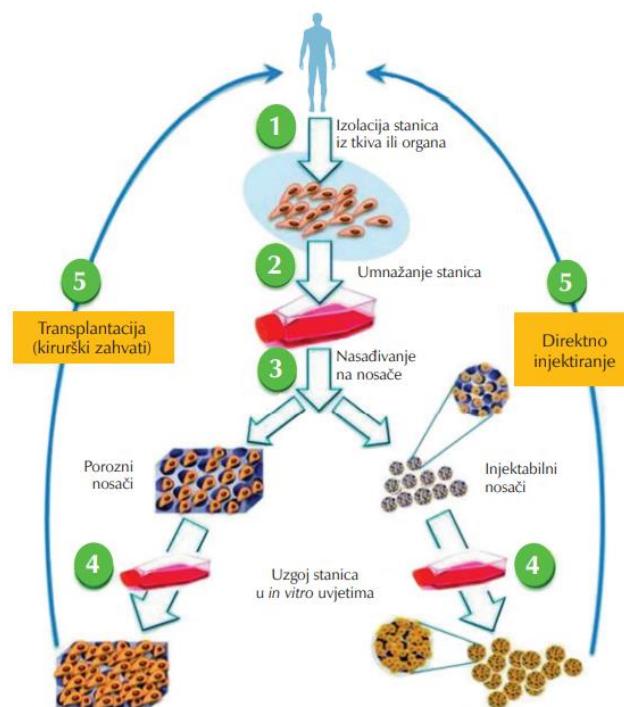
Ortoze mogu stabilizirati, rasteretiti, imobilizirati, voditi ili korigirati oštećeni dio tijela. Budući da je anatomija svakog pacijenta drugačija, korištenje aditivne proizvodnje idealno je za dizajniranje laganih, a čvrstih proteza prilagođenih svakom pacijent (slika 17). [12]



Slika 17. 3D ispisana ortoza [12]

2.5. Inženjerstvo tkiva

Jedna od najočitijih i vrlo poželjnih praktičnih primjena aditivne tehnologije je 3D ispis živih ljudskih tkiva i organa prikladnih za implantaciju. Inženjerstvo tkiva, koje se često naziva regenerativna medicina i reparativna medicina, interdisciplinarno je polje koje zahtijeva zajedničke napore staničnih biologa, inženjera, znanstvenika za materijale, matematičara, genetičara i kliničara u cilju razvoja bioloških nadomjestaka koji obnavljaju, održavaju ili poboljšavaju funkciju oboljelog ili oštećenog tkiva ili cijelog organa. Funkcionalno tkivo dobiva se izoliranjem stanica pacijenta i dalnjeg nasadišvanja na porozni nosač, posebno dizajniran za indukciju stanica. Nakon što se stanice nasade na nosač one zahtijevaju određene biosignale (kao što su faktori rasta) za daljnju kultivaciju. Kombinacija ovih triju stavki: stanica, nosača i biosignalova predstavlja "trijadu inženjerstva tkiva". Umjetni sustav razvija se u specifičnom okruženju, gdje metaboličke, mehaničke i električne podražaje osigurava bioreaktor. U ovom sustavu dizajniranom specifično za tkivo, stanice počinju proizvoditi izvanstaničnu matricu, što dovodi do sazrijevanja tkiva. Produkt proizведен tkivnim inženjerstvom zatim se implantira u pacijenta. U zadnjih nekoliko godina ova industrija doživjela je procvat i danas se u istraživanjima nalaze transplantati kože, krvnih žila, hrskavice, kostiju te ostalih organa. Glavni koraci u inženjerstvu tkiva prikazani su na slici 18. [14]

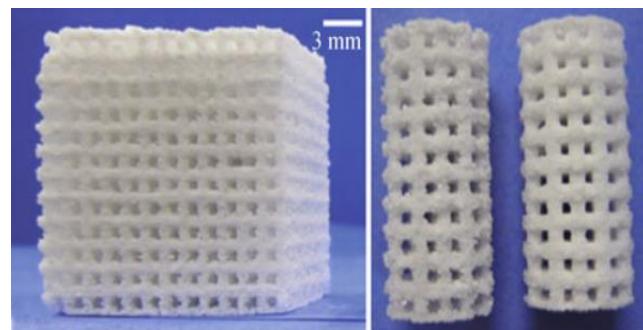


Slika 18. Glavni koraci u tkivnom inženjerstvu [14]

Inženjeri u SAD-u napravili su bioničko uho s pomoću 3D pisača. Tehnikom aditivne proizvodnje napravljen je proizvod sloj po sloj koristeći biološke stanice kao tintu. Korištene su tri različite tinte: silikonska s nanočesticama srebra za elektroniku, samo silikonska za potpornu strukturu, te stanice u gelu odgovorne za proizvodnju hrskavice. Nakon što je uho ispisano, postavljeno je medij za inkubaciju kako bi se hrskavica formirala i spojila. Rezultat je uho bez kože sa sporalnom antenom koja oponaša strukturu unutarnjeg uha. [15]



Slika 19. 3D ispisano bioničko uho [15]



Slika 20. 3D ispisani porozni nosači [5]

Ljudske kosti imaju sposobnost samopopravljanja i regeneracije, ali ova sposobnost je ograničena. Kada oštećenje kosti premaši svoj prihvatljivi kapacitet, izgubit će svoju funkciju samozajeljivanja i trebat će umjetni popravak. Idealan tretman je popravak oštećenog području presađivanjem kostiju iz drugih dijelova samog pacijenta, čime se posjeduje ista sposobnost koštane provodljivosti. Primjena ove metode ograničena je ograničenjem transplantabilnih kostiju samog pacijenta i mogućih komplikacija nakon transplantacije. Također je moguća transplantacija kostiju vanjskog donora, međutim mogućnost imunološkog sustava da odbaci vanjskog donora predstavlja velike poteškoće za obnovu kosti. Stoga, kako bi prevladali ova ograničenja tradicionalnih popravaka kostiju, istraživači počeo proučavati mogućnost zamjene ljudskih kostiju transplantacijama. Tehnologija aditivne proizvodnje igra veliku ulogu u medicinskom polju zbog svojih jedinstvenih prednosti. Istraživači koriste stanice i biokompatibilne materijale i iskorištavaju karakteristike personalizirane prilagodbe 3D ispisa za pripremu različitih organa i struktura tkiva, čime će se u velikoj mjeri riješiti problem nedovoljnog broja donora organa. Posebno, za primjene u kostima i koštanim nosačima, 3D ispis nudi rješenje za liječenje bolesnika sa složenim koštanim defektima. Raskrije tehnologije 3D ispisa i biomedicinsko područje zasigurno će postati vrhunac moderne medicine. Na slici su prikazani porozni nosači izrađeni SLS postupkom aditivne proizvodnje. [16]

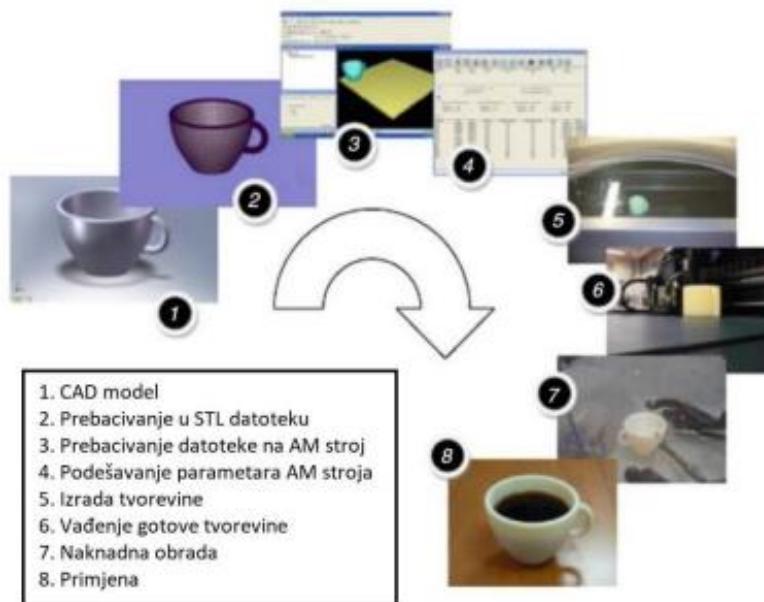
3. POSTUPCI ADITIVNE PROIZVODNJE I NJIHOVA PODJELA

Prema organizacijama ASTM i ISO postupke aditivne proizvodnje možemo podijeliti u sedam kategorija: postupci ekstrudiranja, sterelitografski postupci, postupci tiskanja materijala, postupci laserskog sraščivanja, postupci tiskanja veziva, postupci laminiranja i postupci izravnog taloženja metala laserom [1]

Postupak AM	Tehnika izrade sloja	Početno stanje materijala	Plastika	Metal	Keramika	Trgovačka/druga imena
Lasersko sraščivanje	Sraščivanje s pomoću lasera	Prah	+++	+++	+	SLS DMLS SLM
Ekstrudiranje materijala	Materijal se ekstrudira kroz mlaznicu	Punilo Pasta Pelet	+++	++	++	FDM FFF
Stereolitografija	Fotopolimerizacija s pomoću izvora svjetla	Kapljevina (smola)	+++	+	++	SLA DLP
Ispis materijala	Ispis i fotopolimerizacija s pomoću izvora svjetla	Kapljevina	+++	+	+	Polyjet NJP
Ispis veziva	Ispis veziva na sloj praha	Prah	+++	++	+	3DP ColorJet
Laminiranje	Rezanje slojeva i međusobno povezivanje	Tanki listovi	++	++	-	LOM UAM
Izravno taloženje metala laserom	Taljenje čestica praha laserom	Prah Žica	-	+++	+	LENS EBAM

Tablica 1. Postupci aditivne proizvodnje [1]

U svim postupcima aditivne proizvodnje tvorevina faze izrade su iste i prikazane su na slici 21.



Slika 21. Faze izrade aditivnom proizvodnjom [2]

Faze izrade aditivnom proizvodnjom:

1. CAD model

Prvi korak svih postupaka aditivne proizvodnje je izrada 3D modela u nekom CAD programu. Također za izradu 3D modela može se koristiti 3D skener.

2. Prebacivanje u STL datoteku

3D model se spremi u STL datoteku koja ga prikazuje kao mrežu povezanih trokuta. Gotovo svi strojevi podržavaju STL datoteku i na osnovi nje stvaraju bazu za proračun slojeva.

3. Prebacivanje datoteke u stroj

STL datoteka se prebacuje u stroj i njome se manipulira kako bi se prototip stavio u odgovarajući položaj, odredio smjer izrade itd.

4. Podešavanje parametara

Podešavaju se parametri stroja kao što su debljina sloja, brzina, snaga itd.

5. Pravljenje tvorevine

Stroj izrađuje tvorevinu sloj po sloj i u načelu nije potrebno nadgledanje.

6. Vađenje gotove tvorevine

Prilikom vađenja treba paziti da su temperature dovoljno niske za rukovanje i da nema dijelova koji se kreću.

7. Naknadna obrada

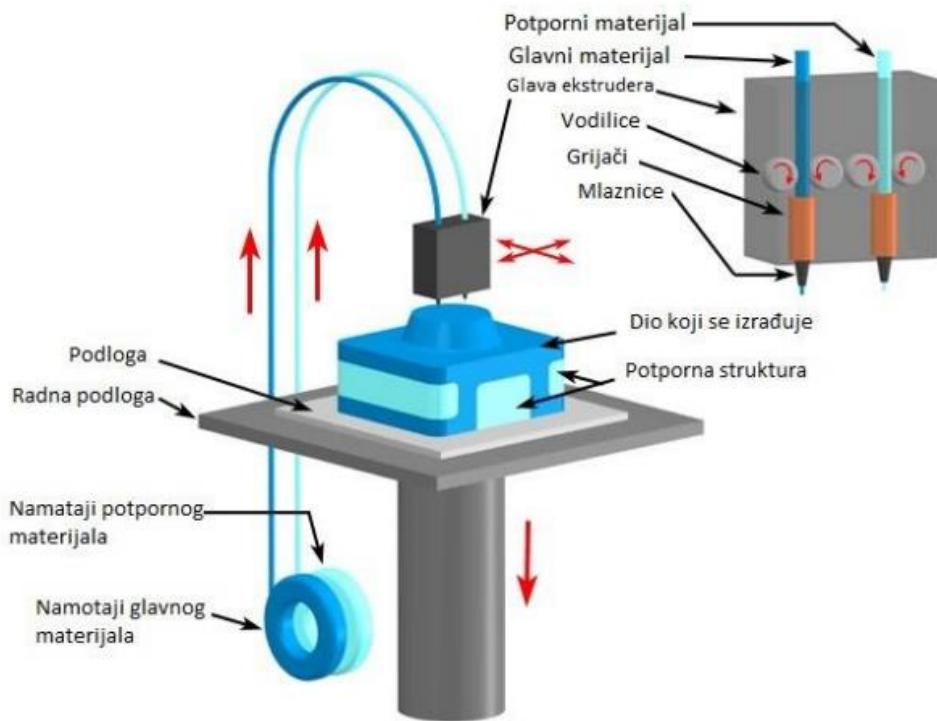
Nakon vađenja često je potrebna naknadna obrada poput čišćenja, micanje viša materijala i potporne strukture, bojanje, sterilizacija itd.

8. Primjena

Proizvod je spreman za upotrebu.

3.1. Taložno očvršćivanje

Taložno očvršćivanje (eng. Fused Deposition Modeling - FDM) spada u postupke ekstrudiranja materijala i jedan je od najčešće korištenih postupaka aditivne proizvodnje za izradu prototipa i funkcionalnih dijelova. Postupak omogućuje izradu dijelova složenih oblika uz kratko vrijeme proizvodnje i malu potrošnju materijala te ga to čini temeljem većine „niskobudžetnih“ printerja. Proces se temelji na ekstruziji punila, najčešće plastičnog u obliku žice, kroz mlaznicu. Materijal zagrijan na temperaturu malo iznad temperature taljenja istiskuje se kroz vrh mlaznice na podlogu na kojoj se hlađi dok ne očvrsne i tako formira prvi sloj. Softver kontrolira kretanje mlaznice na temelju poprečnog presjeka dijela koji se proizvodi. Nakon što pisač završi sloj postolje se pomiče stvarajući prostor za idući sloj. Ovaj proces se nastavlja sve dok ne dobijemo gotov proizvod. [17]



Slika 22. FDM postupak [18]

Prednosti FDM postupka [19]

- Izrada vrlo trajnih proizvoda
- Postojanost oblika
- Veliki potencijal za miješanje novih materijala
- Malo rasipanje materijala
- Jednostavni printeri i njihovo održavanje

Nedostaci FDM postupka [19]

- Moguće ispis samo u X-Y ravnini
- Potrebna pomoćna struktura
- Mogućnost ispisa samo u jednoj boji
- Razlučljivost i kvaliteta površine su niži od ostalih postupaka

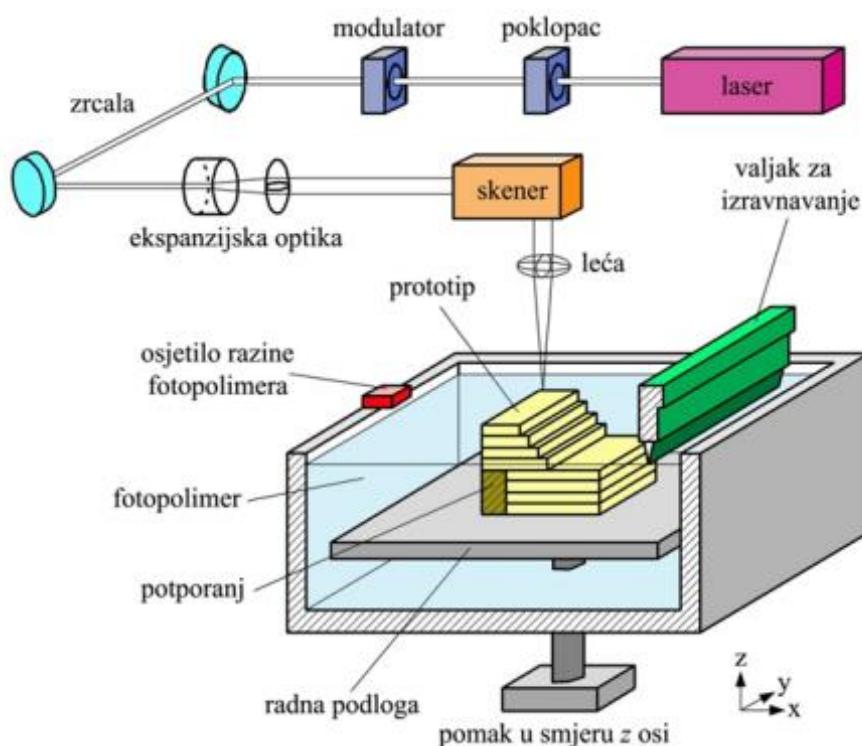
Vrste materijala [19]

Tehnologija FDM koristi plastomere za primjene koje zahtijevaju niske tolerancije, žilavost i stabilnost na okoliš ili specijalizirana svojstva kao što su prozirnost, biokompatibilnost, razinu zapaljivosti VO itd.

U tu kategoriju spadaju akrilonitril/butadien/stireni (ABS), polilaktične kiseline (PLA), poliamidi (PA), polikarbonati (PC) i mnoštvo drugih.

3.2. Stereolitigrafija

Stereolitografija (eng. Stereolithography – SLA) je prvi komercijalni postupak aditivne proizvodnje, te danas najčešće upotrebljavana tehnologija aditivne proizvodnje. Postupak se temelji na foto-polimerizaciji tekućeg polimera s pomoću izvora svjetlosti, a to je laser. Tekući polimer i radna podloga nalaze se u posudi u kojoj se izrađuje proizvod. Zraka lasera usmjeravana pomoću zrcala prati presjek dijela te ozračuje tanki sloj fotopolimera. Ozračeni fotopolimer očvršćuje stvarajući sloj dijela. Nakon svakog sloja radna podloga se spušta po vertikalnoj osi stvarajući mjesto za novi sloj. Nakon spuštanja podloge kroz posudu sa fotopolimerom prolazi valjak za poravnavanje kako bi se proces mogao nastaviti na sloju vodoravnog svježeg fotopolimera. Novi sloj prijanja na prethodni sloj. Ovaj proces se ponavlja sve dok se ne izrade svi slojevi. Nakon toga radna podloga se podiže iznad posude sa fotopolimerom i gotov proizvod se očisti od ostatka tekućeg fotopolimera. Postupak je prikazan na slici 23. [20]



Slika 23. Postupak stereolitografije [19]

Prednosti [19]

- visoka kvaliteta površine
- mogućnost izrade složenih geometrija
- visoka točnost
- visoka razlučljivost detalja

Nedostaci [19]

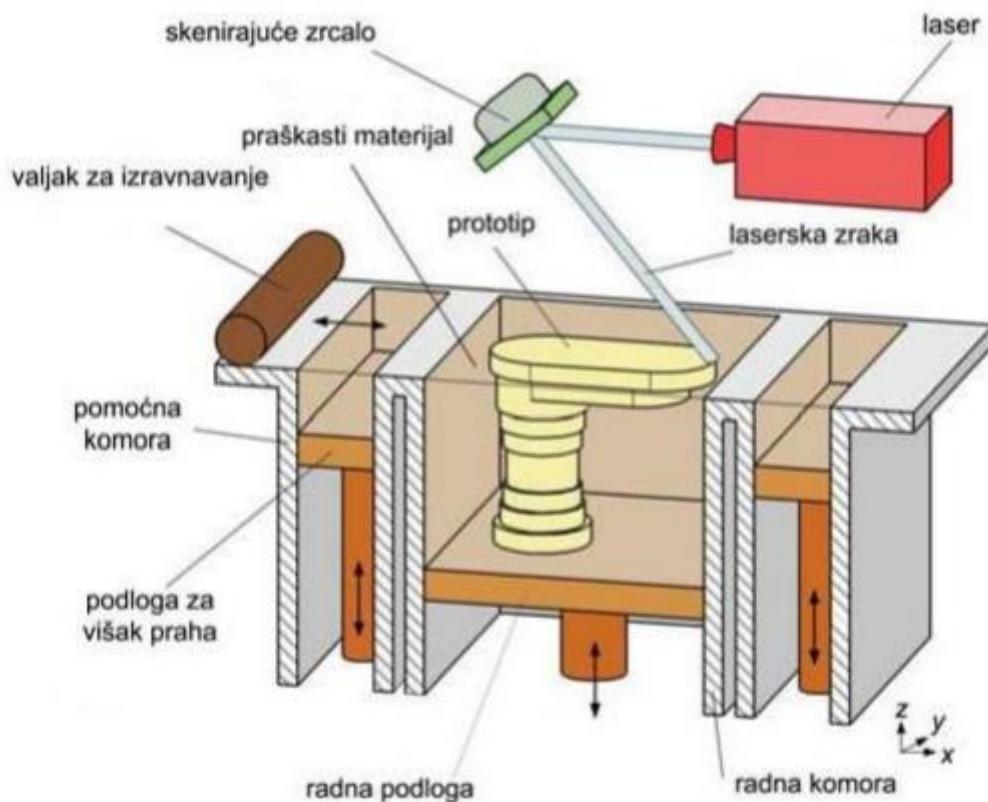
- fotopolimeri u tekućem stanju su otrovni
- printanje je moguće samo u X-Y ravnini na radnoj platformi
- potrebna je naknadna obrada izrađenog proizvoda
- visoki troškvi materijala i uređaja
- moguća deformacija pri očvršćivanju

Vrste materijala [19]

SLA za izradu dijelova koristi kapljevite materijale koji se temelje na akrilnim, epoksidnim i vinilnim smolama.

3.3. Selektivno lasersko sraščivanje

Selektivno lasersko sraščivanje (eng. Selective Laser Sintering – SLS) je postupak aditivne proizvodnje koji se često koristi za izradu trodimenzionalnih objekata od praha različitih materijala. Ovaj proces se odvija sraščivanjem materijala s pomoću laserskog zračenja. Kao i kod ostalih postupaka prvi korak je kreiranje CAD modela proizvoda koji želimo napraviti. Proces kreće tako da se laser visoke snage, s pomoću zrcala usmjeruje na sloj praha prateći presjek prema informacijama iz digitalnog modela. Ozračeni prah trenutno očvršćuje stvarajući sloj dijela koji proizvodimo. Nakon što sloj bude gotov radna podloga se spušta stvarajući mjesto za idući sloj. Prije ozračivanja prašak je potrebno ravnomjerno raspodijeliti po radnoj površini i tako za svaki sloj. Nakon što su svi slojevi sinterirani dobiveni dio je potrebno očistiti od viška praha i u nekim slučajevima zahtjeva dodatnu obradu kako bi se postigla željena hrapavost ili preciznost. [21]



Slika 24. SLS postupak [18]

Prednosti [19]

- moguće koristiti sve materijale koji se mogu sinterirati (polimeri, metali, keramika)
- za većini slučajeva nije potrebna pomoćna struktura
- koristi se čitav radni volumen printer-a
- malo rasipanje materijala, neupotrebljeni materijal može se ponovno koristiti

Nedostaci [19]

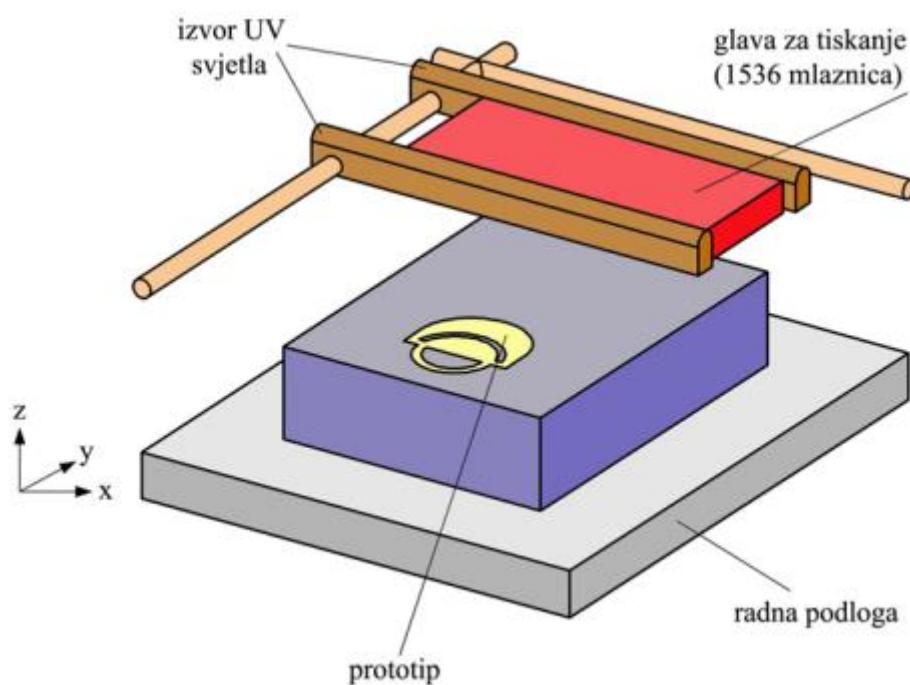
- poroznost proizvoda
- nemogućnost izrade proizvoda u boji
- vrijeme hlađenja može čak biti dulje od vremena izrade
- moguća deformacija proizvoda pri hlađenju

Vrste materijala [19]

SLS postupkom obrađuju se svi materijali koje je moguće sinterirati od plastike (PA, PC, PS, PEEK, ...) metala (čelik, titan, kobalt-krom) do keramike i kompozita.

3.4. Ispis materijala

Postupak ispisa materijala (eng. Material Jetting – MJ) također poznat pod nazivom PolyJet je Stratasys-ova moćna tehnologija 3D printanja koja proizvodi glatke, točne dijelove, prototipe i alate. Postupak se temelji na ispisu kapljevitog polimera i njegove fotopolimerizacije pomoću izvora izvora UV svjetla. Shema pojednostavljenog PolyJet postupka prikazana je na slici 25. Pisač sadrži glavu za ispis, spremnik materijala, radnu podlogu i izvor UV svjetlosti. Na početku samog procesa tekući polimer se zagrijava kako bi se postigla optimalna viskoznost. Glava za ispis izbacuje tisuće kapljica fotopolimera u skladu sa informacijama koje dobije iz CAD modela. UV svjetlo ozračuje naneseni fotopolimer i momentalno ga očvršćuje stvarajući sloj. Nakon što je jedan sloj dovršen radna podloga se pomiče stvarajući mjesto za idući sloj. Ovakvim postupkom moguće je dobiti slojeve debljine od 0,014 mm. Postupak se nastavlja dok ne željeni dio ne ispiše. [3]



Slika 25. PolyJet postupak [19]

Prednosti [19]

- mogućnost ispisa u više boja
- širok spektar materijala
- mogućnost ispisa više dijelova odjednom u sklopu
- visoka preciznost i rezolucija

Nedostaci [19]

- ispis moguć samo u X-Y ravnini
- visoki troškovi materijala
- potrebna pomoćna struktura

Vrste materijala [19]

Materijali koji se koriste u ovome postupku su smole akrilata osjetljive na UV zračenje.

4. MATERIJALI ZA PROIZVODNJU MEDICINSKIH PROIZVODA

4.1. Karakteristike biomaterijala [22]

Biomaterijali su tvari koje se primjenjuju u terapeutskim ili dijagnostičkim sustavima i u kontaktu su s tkivom ili biološkim kapljevinama. Temeljne karakteristike koje bi biomaterijal trebao posjedovati kako bi uspješno funkcionirao u živom sustavu navedene su u nastavku.

Netoksičnost

Biomaterijal trebao bi služiti svojoj svrsi u okruženju živog tijela bez utjecaja na druge organe. Za to bi biomaterijal trebao biti netoksičan. Toksičnost za biomaterijale odnosi se na tvari koje migriraju iz biomaterijala. Općenito, netoksičnost se odnosi na nekancerogene, nealergene, kompatibilne s krvljem i neupalne biomaterijale. Razumno je reći da biomaterijal ne bi trebao ispuštati ništa iz svoje mase osim ako nije posebno projektiran za to. U nekim slučajevima, biomaterijal je dizajniran da oslobodi potrebnu količinu mase koja se smatra toksičnom. Ova toksičnost dizajniranih biomaterijala daje prednost. Primjer sustava za isporuku lijekova "pametne bombe" koja cilja stanice raka i uništava ih.

Biokompatibilnost

Biokompatibilnost se općenito definira kao sposobnost biomaterijala, proteze ili medicinskog uređaja da djeluje uz odgovarajući odgovor domaćina tijekom specifične primjene. Svi materijali namijenjeni za primjenu kod ljudi kao biomaterijali, medicinski uređaji ili proteze podliježu odgovoru tkiva kada se implantiraju u živo tkivo. "Odgovarajući odgovor domaćina" uključuje nedostatak zgrušavanja krvi, otpornost na bakterijsku kolonizaciju i normalno zagrijavanje. Da bi implantat od biomaterijala ispravno funkcionirao u tijelu pacijenta, implantat mora biti biokompatibilan.

Odsustvo reakcije na strano tijelo

Slijed reakcija koji nastaje zbog prisutnosti stranog tijela u živom biološkom sustavu naziva se "reakcija stranog tijela". Ova će se reakcija razlikovati po intenzitetu i trajanju ovisno o anatomskom mjestu koje je zahvaćeno. Praktično, medicinski uređaj trebao bi raditi kako je predviđeno i ne predstavlja značajnu štetu pacijentu ili korisniku; međutim, postojat će mogućnost da se razvije reakcija stranog tijela, budući da je svaki materijal osim autorazvijenog tjelesnog materijala (biološki materijal) strani materijal. Dakle, biomaterijal ne bi trebao pokazivati nikakvu reakciju na strano tijelo.

4.1.4 Mehanička svojstva i performanse

Najvažniji zahtjev biomaterijala je usklađenost njegovih fizičkih svojstava sa željenim organom/tkivom u živom sustavu u koji se želi implantirati. Biomaterijali i uređaji moraju nužno imati odgovarajuće mehaničke zahtjeve i zahtjeve u pogledu performansi jednake onima zamjenskog organa/tkiva. Stoga su materijali dizajnirani prema karakteristikama tkiva gdje će se koristiti.

1. Mehanička izvedba

Mehanička izvedba biomaterijala ukazuje na mehaničke karakteristike dizajniranih biomaterijala kao medicinskih proizvoda za predviđenu funkciju u okruženju živog tijela. Mehaničke karakteristike biomaterijala variraju ovisno o mjestu primjene. Biomaterijali s jakim i krutim svojstvima koji nalaze primjenu u razvoju zglobova kuka potpuno su neprikladni za razvoj srčanih zalistaka, što bi zahtjevalo biomaterijale sa svojstvima poput fleksibilnosti i žilavosti.

2. Mehanička trajnost

Trajnost označava minimalno razdoblje do kojeg biomaterijal učinkovito obavlja svoju predviđenu funkciju. Očito je da se pločica srčanog zalistka mora savijati bez kidanja tijekom cijelog života ili da kuka mora funkcionirati pod teškim opterećenjem više od 10 godina.

3. Fizička svojstva

Biomaterijali bi trebali posjedovati određena fizikalna svojstva kako bi obavljali svoju namjenu. Čašica kuka mora imati visoku mazivost kako vi se smanjilo trenje.

4.2. Podjela materijala za proizvodnju medicinskih proizvoda

Medickinski proizvodi se proizvode od različitih materijala ovisno o svrsi i zahtjevima proizvoda.

4.2.1. Piprema operacija i edukacija

1. Polilaktička kiselina (PLA)

Polilaktička kiselina (PLA) je biokompatibilni plastomerni polimer koji je zbog svoje jednostavnosti i pristupačnosti jedan od najčešće korištenih polimera u aditivnoj proizvodnji. PLA je biorazgradiv materijal, što ga čini ekološki prihvatljivim, a njegova biokompatibilnost omogućuje sigurnu interakciju s ljudskim tkivom. Uz lagantu obradivost i mogućnost korištenja širokog raspona boja ovaj materijal je pogodan za izradu modela i prototipa koji zahtijevaju estetske detalje. [23]

2. ABSplus

ABSplus je materijal čvršći od PLA, može izdržati udarna opterećenja i ima bolju otpornost na abraziju pa se koristi za modele koji to zahtijevaju. Lako se obrađuje i prihvata boje. [3]

3. Somos BioClear

Somos BioClear je komercijalni fotopolimer tvrtke Stratasys posebno razvijen za upotrebu u medicinskim i stomatološkim primjenama. Dijelovi proizvedeni od ovog materijala su prozirni i imaju mehanička svojstva slična ABS-u i dobru kombinaciju čvrstoće i žilavosti. Materijal je vrlo otporan na vlagu i mnoga uobičajena otapala i kemikalije. [3]

4. TissueMatrix

TissueMatrix je najmekši komercijalni materijal razvijen u Stratasys-u koji omogućuje stvaranje modela koji se ponašaju poput ljudskog tkiva kada se na njih djeluje silom. Materijal je mekan i fleksibilan, ali dovoljno izdržljiv za šivanje i rezanje. [3]

4.2.2. *Implantati*

Ortopedski implantati [24]

Materijali od kojih se proizvode ortopedski implantati moraju zadovoljiti visoke standarde biokompatibilnosti, čvrstoće i trajnosti. Ovo su neki od uobičajenih materijala koji se koriste za ortopedske implantate:

1. Titanova legura Ti6Al4V

Ti6Al4V je legura titana koja se najčešće koristi kao materijal, kako medicinske, tako i stomatološke implantate zbog svoje biokompatibilnosti i izvrsnih mehaničkih svojstava. Visoka čvrstoća i otpornost na trošenje čine ga idealnim za izradu implantata koji moraju podnosići velika opterećenja. Osim toga materijal je biokompatibilan i otporan na koroziju pa neće negativno utjecati na tijelo. Temperaturna stabilnost omogućava mu da se podvrgne postupku sterilizacije koji je izuzetno važan u medicini.

2. Kobalt- krom legura (CoCrMo)

Kobalt- krom legura ima slične karakteristike kao Ti6Al4V, dakle biokompatibilnost, otpornost na koroziju, visoka čvrstoća i otpornost na trošenje, temperaturna stabilnost. Ova legura je nešto gušća od titanove pa će implantati biti teži, ali ova legura se bez obzira na to često koristi kao materijal za izradu implantata.

3. Polietereterketon (PEEK):

PEEK je polimer visokih performansi, izvrsne kemijske otpornosti, uz savršenu kombinaciju čvrstoće, žilavosti i krutosti. Osim toga, vrlo je tolerantan na gama zračenje, iznimno je stabilan protiv hidrolize i pogodan je za sterilizaciju. [23]

4. Poli(metil metakrilat) (PMMA)

PMMA je poznat pod mnogo različitih naziva, uključujući pleksiglas i akril. Biokompatibilnost PMMA materijala priskrbila mu je medicinski nadimak "koštani cement". Zbog njegovih izvanrednih optičkih svojstava (transparentnost i sjaj), krutosti, dimenzionalne

stabilnosti, tvrdoće i otpornosti na grebanje ovaj materijal je postao alternativa za izradu i jeftinih implantata umjesto skupih legura titana. [25]

5. Keramika

Keramika se najčešće koristi za izradu čašice umjetnog kuka zbog visoke čvrstoće i malog koeficijenta trenja. Uz minimalnu provodnost topline i struje materijal se čini pogodan za medicinsku primjenu, međutim krhkost keramike može stvarati probleme.

Kardiovaskularni implantati [26]

1. Metali u kardiovaskularnom sustavu

U kardiovaskularnom sustavu za izradu mehaničkih zalistaka i stentova koriste se metalne legure titana, kobalt-krom legure i nehrđajući čelik. U tablici 2 su prikazane karakteristike metalnih legura i njihova međusobna razlika.

Svojstvo	Nehrđajući čelik	Kobalt-krom legura	Legura titana
Krutost	+++	++	+
Čvrstoća	++	+	+++
Otpornost na koroziju	+	++	+++
Hemokompatibilnost	+	++	+++

Napomena: + (dobro) , ++ (bolje), +++ (najbolje)

Tablica 2. Svojstva metalnih legura [26]

2. Polimeri u kardiovaskularnom sustavu

Polimeri se naširoko koriste kao materijali za implantate za kardiovaskularnu primjenu. Prilagođena svojstva polimera i bolja biokompatibilnost čine ih idealnim izborom u usporedbi s metalnim biomaterijalima. Primjena polimera u kardiovaskularnoj primjeni kreće se od umjetnih žila do stentova, umjetnih srčanih zalistaka, katetera, uređaja za pomoć srcu (pacemakera), i tako dalje. U tablici 3 su prikazani najčešće korišteni polimer za kardiovaskularne implantate.

Svojstvo	Poliamid	Poliofelin	Poliester	Politetrafluoretlen	Poliuretan
Čvrstoća	+++	+	+	++++	++
Tvrdoća	+++	++++	++++	++++	+++
Krutost	+++	++++	++++	++++	+++
Hemokompatibilnost	+	++	+++	-	+

Napomena: - (nisko), + (dobro), ++(bolje), +++(srednje), ++++(visoko)

Tablica 3. Svojstva polimera [26]

- Poliamid (PA) također poznat kao najlon primjenjuje se za izradu prozirnih cijevi, membrana za hemodializu, proizvodnju katetera itd.
- Poliofelin se zbog svoje biokompatibilnosti i kemijske otpornosti koristi za izradu cijevi i kućišta za opskrbu krvlju, te za izradu vrećica za pohranu krvi
- Poliester također poznat kao PET najčešće se koristi za izradu stenta
- Politetrafluoretlen (PTFE) se najčešće se primjenjuje za izradu umjetnih srčanih zalistaka, sintetičkih krvnih žila, i uređaja za pomoć pri pumpmanju
- Poliuretan (PU) je vrlo biokompatibilan što dopušta njegovu neograničenu uporabu u uređajima koji dolaze u kontakt s krvlju

4.2.3. Alati, instrumenti i dijelovi za medicinske uređaje [27]

Alati, instrumenti i dijelovi za medicinske uređaje se najčešćim brojem izrađuju od materijala na bazi polimera kao što su akrilonitril butadien stiren (ABS), PLA, poliamidi (najlon), polikarbonati (PC), smole i materijali slični gumi.

Alati kao što su škare, svrdla, vijci, pločice, žice i slično proizvode se od metalnih materijala od kojih je najzastupljeniji nehrđajući čelik 316L također poznat pod imenom „kirurški čelik“. Čelik 316L je biokompatibilan i otporan na koroziju i ima visoku čvrstoću. U ovu svrhu koriste se još legure titana i kobalt-kroma, ali u manjoj mjeri nego nehrđajući čelik.

4.2.4. Medicinska pomagala i proteze [28]

Materijali koji se koriste u 3D ispisu pomagala i proteza moraju biti izdržljivi i lagani, poput polimera, ugljičnih vlakana, titana i aluminija. Akrilonitril butadien stiren (ABS) i polilaktična kiselina (PLA) su najčešće korišteni materijali za izradu proteza. Proteze izrađene od fleksibilnih materijala i FDM postupkom ispisa koriste komercijalne polimere NinjaFlex ili Filaflex. Kemijski naziv za NinjaFlex je poliuretan. Filaflex je elastomer s poliuretanskom bazom i nekim dodacima. Oba ova materijala ostaju fleksibilna nakon što se prvo zagriju, a zatim ohlade. Proteze izrađene SLS postupkom izrađene su od poliamida (PA). Proteza izrađena SLA postupkom ispisa izrađen je od akrilne plastike, a ona izrađena PolyJet postupkom od komercijalnog FullCure 720 materijala, koji je fotopolimerna smola. Materijali rezultiraju jakim dijelovima koji se jedva mijenjaju s obzirom na mehanička svojstva tijekom vremena. Iako ti kruti dijelovi stvaraju snažnu strukturu, površina ljudskog tijela nije popustljiva. Novi materijali NinjaFlex i Filaflex mogli bi biti moguće rješenje i za ispis mekih dijelova. Mješavina krutih i fleksibilnih dijelova može se koristiti za napraviti jaku protezu s dobrim prijanjanjem.

4.2.5. Inženjerstvo tkiva [29]

Biotinte sadrže žive stanice i biomaterijale koji oponašaju okolinu izvanstanične matrice, podržavajući staničnu adheziju, proliferaciju i diferencijaciju nakon ispisa. Za razliku od tradicionalnih materijala za 3D ispis, biotinte moraju imati:

- temperature ispisa koje ne prelaze fiziološke temperature
- blage uvjete umrežavanja
- bioaktivne komponente koje su netoksične i koje stanice mogu modificirati nakon ispisa

Dok se širok izbor materijala koristi za biotinte, najpopularniji materijali uključuju želatinski metakrilol (GelMA), kolagen, poli(etilen glikol) (PEG), Pluronic, alginat i materijale na bazi decellularizirane izvanstanične matrice.

Uz biotinte, za izradu 3D bioispisanih struktura također se koriste nosači. Za izradu nosača koriste se bezstanični materijali koji obično pružaju strukturnu potporu tkivnim konstrukcijama i kada se koriste s biotintama stvaraju funkcionalna, bioispisana tkiva. Nosači su porozne strukture koje rekapituliraju mehanička i biokemijska svojstva prirodne izvanstanične matrice (engl. extracellular matrix - ECM). Poroznost omogućuje migraciju stanica, rast tkiva, formiranje krvnih žila i održivost stanica unutar ovih struktura. Popularni materijali za izradu nosača uključuju: kolagen, fibrin, kitozan, nanoceluloza, polilaktička kiselina (PLA), polikaprolakton (PCL), hidroksiapatit (HA) i trikalcijev fosfat (TCP).

5. PRAKTIČNI DIO

5.1. Uvod

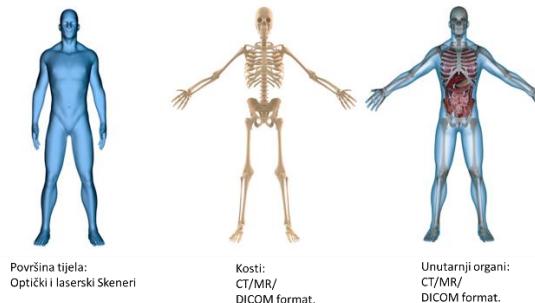
Suvremeni zahtjevi na tržištu postavljaju sve oštije zahtjeve na razvoj proizvoda i njihovu proizvodnju. Uz zahtjeve na povišenjem kvalitete proizvoda, smanjenjem troškova razvoja, fleksibilnosti tijekom razvoja i skraćenja vremena razvoja proizvoda, postavljaju se i dodatni zahtjevi kao dio megatrendova koji su posljedica razvoja čovječanstva u globalnim razmjerima. Jedan od očitih trendova je napuštanje masovne proizvodnje u korist maloserijske ili pojedinačne (personalizirane) proizvodnje koji vode ka promjeni proizvodne paradigme. Pri tome primjena aditivne proizvodnje (eng. Additive Manufacturing - AM) predstavlja očiglednu prednost, jer za proizvodnju nije nužno razvijati i izrađivati prerađbenu opremu već se proizvodnja odvija izravno na opremi za aditivnu proizvodnju na temelju CAD modela proizvoda. Aditivna proizvodnja stoga predstavlja vrlo moćan alat za ostvarivanje nove proizvodne paradigme - proizvesti određeni proizvod u trenutku kada je on potreban i na lokaciji gdje je potreban. Jedno od područja primjene aditivne proizvodnje gdje personalizirana proizvodnja kao i ova paradigma posebice dolaze do izražaja je medicina. U radu će biti prikazan primjer primjene PolyJet Matrix aditivne tehnologije u svrhu izrade implantata za kranioplastiku.

5.2. Priprema računalnog modela

Prvi korak primjene aditivne proizvodnje u medicini jest dobivanje CAD modela ljudskog (dijela) tijela. Ulazne podatke za izradu računalnog modela pacijenta moguće je dobiti na tri načina: laserskim i optičkim skenerima, računalnom tomografijom (engl. computed tomography - CT) ili magnetskom rezonancicom (engl. magnetic resonance imaging - MRI).

1. Laserskim i optičkim skenerima skeniraju se vanjske površine tijela pacijenta (na primjer za izradu proteza). Ovaj postupak je relativno jednostavan i jedna načinu dobivanja modela u tehničkom području.
2. Primjenom medicinskog dijagnostičkog postupka CT/MRI u DICOM formatu dobivaju se računalni modeli kostiju pacijenta za izradu medicinskih implantata po mjeri za nadomjestak oboljele ili nepostojeće kosti, izradu različitih kirurških vodilica za precizno pozicioniranje reza ili postavljanje implantata.

3. Primjenom medicinskog dijagnostičkog postupka CT/MRI u DICOM formatu dobivaju se računalni modeli unutarnjih organa i tkiva za postupke planiranja komplikiranih kirurških zahvata, te u novije vrijeme sve raširenijeg područja izrade organa 3D ispisom matičnih stanica.



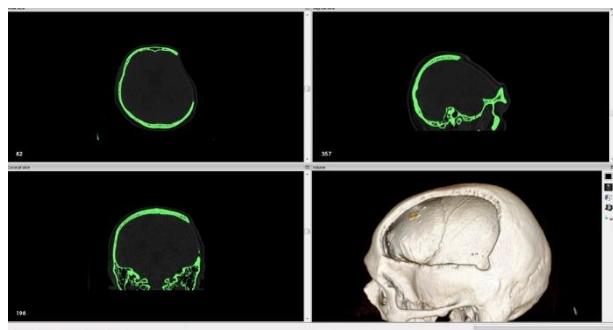
Slika 26. Ulazni podatci za AM u medicini [19]

Postupak dobivanja računalnog modela pacijenta upotrebom medicinskih dijagnostičkih postupaka CT/MRI je vrlo složen te zahtijeva specifična znanja o samoj anatomiji čovjeka, kao i za tumačenje dobivenih rezultata pa je za uspješnost vrlo važna bliska suradnja medicinske i tehničke struke.



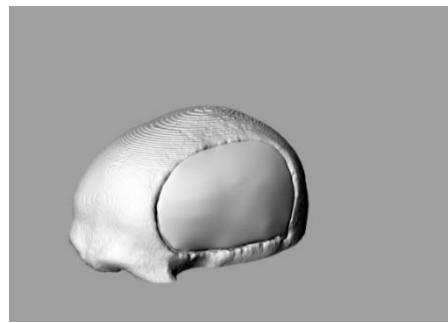
Slika 27. Dijagnostički postupak CT/MRI [19]

Model dobijen upotrebom medicinskih dijagnostičkih postupaka CT/MRI u DICOM formatu potrebno je pretvoriti u 3D računalni STL model. Metoda se temelji na postupku dobivanja oblaka točaka u trodimenzionalnom (3D) prostoru. Oblak točaka pojedinog dijela tijela za koji je potrebno napraviti CAD model se segmentira i izdvaja specijaliziranim računalnim programima.



Slika 28. Pretvorba iz DICOM formata u 3D računalni STL model

Prvi računalni model dijela tijela ili organa pacijenta potreban za primjenu u aditivnoj proizvodnji dobiva se generiranjem površina koje prolaze kroz izdvojeni oblak točaka pojedine organe ili dijela tijela. Taj računalni model dobiva se u obliku STL datoteke.



Slika 29. CAD implantat konstruiran po mjeri pacijenta

5.3. Izrada personaliziranog imlantata

Danas se u medicini za proizvodnju implantata najčešće koriste titanske legure, zatim keramički i polimerni materijali PE-UHMW, PMMA, PEEK. Cijena izrade ovakvih implantata je vrlo visoka i za sada ovakvi postupci nisu u redovnoj primjeni u hrvatskom zdravstvenom sustavu zbog neraspoloživosti većeg broja različitih biokompatibilnih materijala. Kao alternativa za proizvodnju jeftinih akrilnih implantata koristi se koštani cement (PMMA) zbog svoje cijene i biokompatibilnosti. Do sada se u neurokirurgiji koštani cement koristio na način da kirurg tijekom operacije ručno oblikuje implantat ili oblikovanjem u silikonskom kalupu. Vrijeme polimerizacije koštanog cementa je vrlo kratko (oko 8 minuta), što otežava ručno oblikovanje i produžjuje vrijeme operacije uz upitan estetski rezultat. Idealni estetski i dimenzijski rezultati i puno bolja preciznost izrađenog implantata postiže se izradom u silikonskom kalupu. Sam postupak izrade silikonskog kalupa traži izradu pramodela pa je uz dugotrajno vrijeme polimerizacije silikona i vrijeme izrade implantata dugo. Suradnjom Centra za aditivne tehnologije (CATeh), Fakulteta strojarstva i

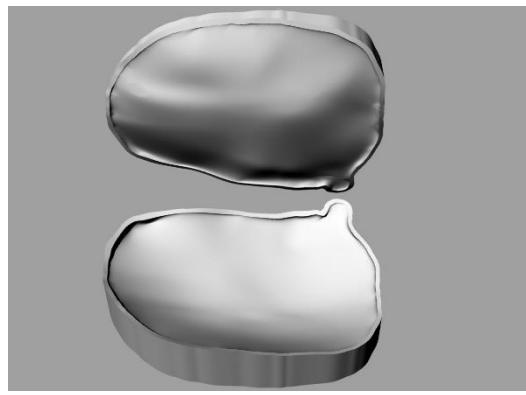
brodogradnje, Sveučilišta u Zagrebu i Odjela neurokirurgije KBC Osijek, razvijena je metoda izravnog oblikovanja implantata od koštanog cementa u 3D ispisanim kalupu tijekom operacije. Tom metodom skraćeno je vrijeme izrade implantata, a postižu se i idealne proporcije implantata po mjeri pacijenta.

Postupak ispisivanja mlazom polimera (*PolyJet*) zbog svoje preciznosti u debljini sloja 16 µm rezultira proizvodom vrlo glatke i homogene površine. Uz to ova tehnologija pruža mogućnost korištenja kompozitnih materijala tzv. digitalnih materijala (eng. *Digital Material*). Materijal se dobije miješanjem od dva polazna izravno u 3D pisaču. Takav postupak aditivne proizvodnje naziva se *PolyJet Matrix*. U konkretnom projektu izrade implantata za krainoplastiku ovim postupkom izrađeni su modeli dijela defekta i prototipa implantata. Kako dobavljač materijala za ovaj postupak ne raspolaže certificiranim materijalima za trajnu ugradnju u ljudsko tijelo ovakav prototip se ne smije ugraditi u pacijenta. Dakle ovaj prototip služi kirurgu isključivo za vizualizaciju i pripremu operacije.



Slika 30. 3D ispisani model defekta i prototip implantata

Kalup za oblikovanje implantata konstruira se prema CAD modelu implantata. Nakon potvrde oblika i dimenzija od strane kirurga pristupilo se izradi kalupa za oblikovanje implantata.



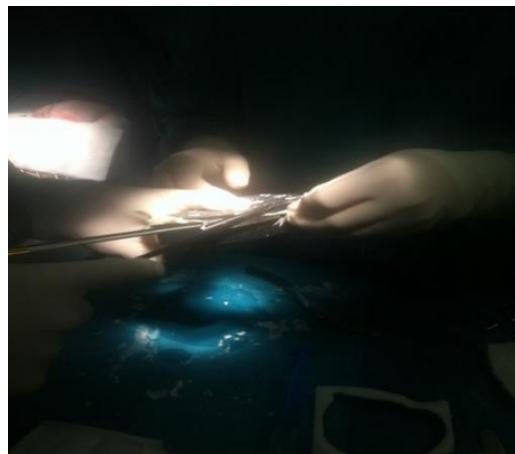
Slika 31. CAD model kalupa za izradu implantata.

Eksperimentalni istraživanjem zbog svoje elastičnosti i vrlo homogene glatke površine izabran je jedan od digitalnih materijala koji omogućuje lako vađenje akrilnog implantata iz kalupa. Materijal mora biti dovoljno otporan na egzotermnu reakciju polimerizacije koštanog cementa.

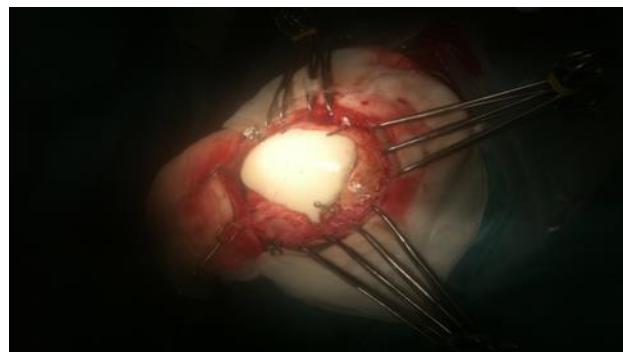


Slika 32. Proces 3D ispisa kalupa

Izrađeni kalup šalje se u bolnicu te je nakon provođenja postupa sterizacije spreman za primjenu u operacijskoj sali. Za vrijeme operacije kirurg priprema smjesu koštanog cementa, ulijeva je u sterili kalup i izrađuje implantat. Nakon hlađenja impantat se naknadno obraduje, uklanjaju se oštiri rubovi i buše se provrti za učvršćivanje na lubanju pacijenta. Implantat se na lubanju pričvršćuje titanskim pločicama i vijcima.



Slika 33. Izrada implantata za vrijeme operacije



Slika 34. Ugradnja akrilnog implantata

Izrada akrilnog implantata od koštanog cementa ovom metodom smanjeno je vrijeme operacije i oporavka pacijenta, a time je povećana ekonomičnost bolnice. Dobiveni implantat je idealno prilagođen proporcijama i mjerama pacijenta. Uz pomoć izrade 3D modela dijelova tijela sve operacije su unaprijed planirane čime je smanjena mogućnost pogreške, te povećana sigurnost kirurga. Ovisno o kompleknosti kirurškog zahvata moguća je izrada kirurških vodilica čime je dodatno povećana preciznost i smanjen faktor ljudske pogreške.



Slika 35. Snimka pacijenta nakon operacije

6. ZAKLJUČAK

U zaključku, aditivna proizvodnja kao dio 4. industrijske revolucije predstavlja ključnu tehnološku inovaciju koja je značajno promijenila pejzaž medicine. Ova tehnologija je omogućila medicinskim profesionalcima da pruže pacijentima personalizirane tretmane, preciznije dijagnoze i napredne medicinske uređaje. Također, aditivna proizvodnja je otvorila vrata istraživanju i razvoju zamjenskih tkiva i organa, potencijalno revolucionizirajući način na koji se tretiraju ozbiljne bolesti i ozljede. Međutim, uz sve ove prednosti, postavlja se važan izazov u obliku potrebe za certificiranjem i regulacijom aditivne proizvodnje u medicini. Ovo je ključan problem jer se sigurnost i učinkovitost ovih tehnologija moraju pažljivo nadzirati kako bi se izbjegli potencijalni rizici za pacijente. Certificiranje aditivno proizvedenih medicinskih uređaja i materijala postaje kritično kako bi se osiguralo da su oni u skladu s visokim standardima kvalitete i sigurnosti. U slučajevima kada se ne raspolaže takvim materijalima, moguća je primjena posredne metode, gdje se aditivnom proizvodnjom izrađuje medicinsko pomagalo (u ovom slučaju kalup) kojim se oblikuje konačni implantat od certificiranog materijala. U budućnosti, zajednica medicinskih stručnjaka, regulatorna tijela i industrija moraju zajedno raditi na uspostavljanju jasnih smjernica i standarda za certificiranje aditivne proizvodnje u medicini. Ovo će omogućiti daljnji napredak ove tehnologije i osigurati da njen potencijal bude iskorišten na najbolji način, uz istovremeno očuvanje sigurnosti pacijenata. U konačnici, aditivna proizvodnja je postala nezamjenjivo sredstvo u arsenalu medicinske zajednice, otvarajući nove horizonte i postavljajući temelje za medicinu budućnosti koja je prilagođena svakom pacijentu. S pravilnim regulativnim okvirom, ova tehnologija će nastaviti donositi revolucionarne promjene u medicinskom sektoru.

LITERATURA

1. Salmi, M. Additive Manufacturing Processes in Medical Applications. Materials 2021, 14, 191. <https://doi.org/10.3390/ma14010191>
2. M. Šercer, M. Katalenić, D. Godec, A. Pilipović : Aditivna proizvodnja u medicini
3. <https://www.stratasys.com/en/industries-and-applications/3d-printing-industries/medical/>
4. [3ders.org - Chinese surgeon performs first 3D printed vertebra surgery for 12-year-old boy | 3D Printer News & 3D Printing News](https://3ders.org/-Chinese-surgeon-performs-first-3D-printed-vertebra-surgery-for-12-year-old-boy-|_3D-Printer-News-&_3D-Printing-News)
5. Guo N. , Ming C. : Additive manufacturing: technology, applications and research needs, Front. Mech. Eng. 2013, 8(3): 215–243
6. <https://dental.formlabs.com/eu/>
7. Izvor
8. <https://axial3d.com/latest/stent-selection-could-3d-printing-be-the-answer-to-getting-the-perfect-fit>
9. <https://www.3dnatives.com/en/3d-printed-heart-valves-010820195/>
10. <https://www.qualtechs.com/en-gb/3d-printing-revolution-in-the-medical-device-industry>
11. Mešić D. : Aditivni postupci u medicini, 2014.
12. <https://www.eos.info/en>
13. <https://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3897254/Cancer-survivor-54-person-world-3D-printed-face-created-using-SMARTPHONE.html>
14. M. Ivanković, L. Bauer, A. Ressler, A. Rogina, M. Antunović i H. Ivanković : Priprava 3D poroznih nosača za inženjerstvo koštanog tkiva, 2019.
15. Manoor MS, Jiang Z, James T, Kong YL, Malatesta KA, Soboyejo WO, Verma N, Gracias DH, McAlpine MC. 3D printed bionic ears. Nano Lett. 2013 Jun 12;13(6):2634-9. doi: 10.1021/nl4007744. PMID: 23635097; PMCID: PMC3925752.
16. Li, Z.; Wang, Q.; Liu, G. A Review of 3D Printed Bone Implants. Micromachines 2022, 13, 528.

17. Mirales j., Espalin D., Robertson D., Zinniel B., Medina F., Wicker R.: Fused Deposition Modeling of Metals, 2012
18. M. Horvat: Pregled aditivnih postupaka proizvodnje, 2016.
19. M. Šercer, D. Godec, A. Pilipović, M. Katalenić: Aditivna proizvodnja s polimerima
20. F. Melchels, J. Feijen, D. Grijpma : A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering, 2010.
21. <https://xometry.eu/en/sls-3d-printing/>
22. Raghavendra, G M & Varaprasad, Kokkarachedu & Jayaramudu, Tippabattini. (2015). Biomaterials: Design, Development and Biomedical Applications. 10.1016/B978-0-323-32889-0.00002-9.
23. http://www.eng.buffalo.edu/Courses/ce435/2001ZGu/Polymers_in_medicine/PolymerInMedicineReport.htm
24. Tapscott DC, Wottowa C. Orthopedic Implant Materials. [Updated 2023 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560505/>.
25. <https://www.resinex.co.uk/polymer-types/pmma.html>
26. Jaganathan SK, Supriyanto E, Murugesan S, Balaji A, Asokan MK. Biomaterials in cardiovascular research: applications and clinical implications. *Biomed Res Int*. 2014;2014:459465. doi: 10.1155/2014/459465. Epub 2014 May 8. PMID: 24895577; PMCID: PMC4033350.
27. Culmone, C., Smit, G., & Breedveld, P. (2019). Additive manufacturing of medical instruments: A state-of-the-art review. *Additive Manufacturing*, 27, 461-473.
<https://doi.org/10.1016/j.addma.2019.03.015>
28. ten Kate, J., Smit, G., & Breedveld, P. (2017). 3D-printed upper limb prostheses: a review. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, 12(3), 300-314.
<https://doi.org/10.1080/17483107.2016.1253117>
29. <https://www.sigmaaldrich.com/HR/en/technical-documents/technical-article/cell-culture-and-cell-culture-analysis/3d-cell-culture/3d-bioprinting-bioinks>