

## ACELLULAR 3D PRINTING IN BONE DEFECT SURGICAL RECONSTRUCTION

## ACELULARNA 3D ŠTAMPA U HIRURŠKOJ REKONSTRUKCIJI KOŠTANIH DEFEKATA

Milutin Mičić<sup>1</sup>, Marija Đurić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za anatomiju, Centar za biologiju kosti, Beograd, Srbija

**Correspondence:** milutindmicic@gmail.com

### Abstract

In medicine, 3D printing represents one of the fastest-growing fields, which has awakened the highest expectations in biomedicine. It is predominantly used when replacing autografts and xenografts with alloplastic personalized tissue substitutes and constructs. This publication will present an overview of contemporary literature dealing with acellular 3D printing in reconstructing bone defects. It will also describe the 3D printing technology, the scope and the main problems it faces in reconstructing bone defects. This review will include the application of 3D printing technology in preoperative surgical planning, the creation of personalized medical models and surgical guides, as well as acellular 3D printing in bone tissue engineering, i.e. in the production of bone scaffolds. It will briefly refer to the application of 3D printing in our country since the available literature indicates a contrast between the current needs and the use of this technology in reconstructive skeletal surgery in Serbia. The neglected and unused benefits of modern 3D printing methods burden the health system with significant socio-economic consequences for public health.

### Keywords:

medical 3D printing,  
medical models,  
surgical guides,  
virtual surgery planning,  
bone defect  
reconstruction,  
bone tissue replacement,  
bone grafts

## Sažetak

Trodimenzionalna (3D) štampa u medicini predstavlja jedno od najbrže rastućih polja, koje je probudilo i visoka očekivanja. Pre svega, 3D štampa se koristi tokom zamene autotransplantata i ksenotransplantata aloplastičnim personalizovanim tkivnim zamenicima i konstruktima. U ovoj publikaciji je predstavljen pregled savremene literature koja se bavi acelularnom 3D štampom u rekonstrukciji koštanih defekata, samom tehnologijom 3D štampe, kao i dometima i glavnim problemima sa kojima se ova tehnologija suočava u rekonstrukciji koštanih defekata. Pregled uključuje i opis primene tehnologije 3D štampe u preoperativnom planiranju hirurškog zahvata, izradi personalizovanih medicinskih modela i hirurških vodiča, kao i acelularnu 3D štampu u inženjerstvu koštanog tkiva, odnosno u proizvodnji koštanih zamenika. Ukratko je analizirana primena 3D štampe u našoj zemlji i pokazano je da postoji kontrast između postojećih potreba i upotrebe ove tehnologije u rekonstruktivnoj hirurgiji skeleta u Srbiji. Neiskorišćeni potencijali primene savremenih metoda 3D štampe u rekonstrukciji skeleta predstavljaju teret zdravstvenom sistemu sa značajnim socioekonomskim posledicama na javno zdravlje.

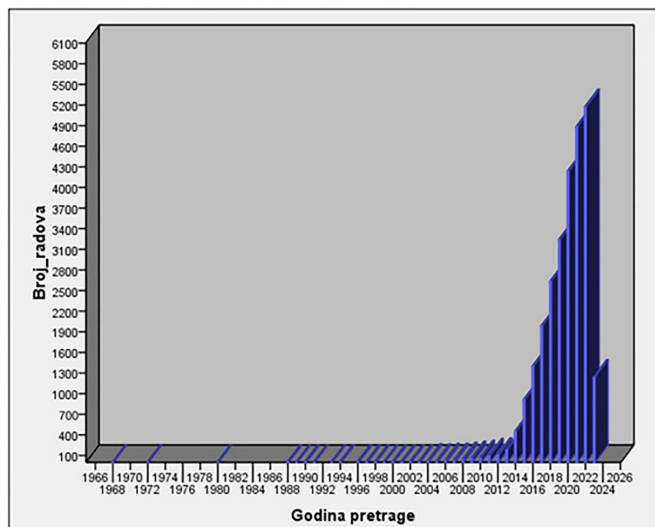
### Ključne reči:

medicinska 3D štampa, medicinski modeli, hirurški vodiči, virtuelno planiranje hirurgije, rekonstrukcija koštanih defekata, koštani zamenici, koštani konstrukti

## Uvod

U poslednjih deset godina zabeležen je eksponencijalni rast upotrebe tehnologije trodimenzionalne (3D) štampe u naučnim radovima u polju biomedicinskih nauka (**slika 1**). Razumevanje savremenih trendova personalizovane medicine zahteva i upoznavanje sa ovom tehnologijom, njenim vrstama, načinima i trendovima upotrebe.

Pojava i upotreba 3D štampe u medicini vezana je,



**Slika 1.** Grafikon pretrage PubMed baze podataka o učestalosti termina „3D printing“ (trodimenzionalna ili 3D štampa) u naučnim publikacijama, od prvog javljanja ovog termina 1968. godine do danas. Uočava se eksponencijalno rastući trend broja publikacija u poslednjih deset godina, što ukazuje na globalno prepoznavanje značaja ove tehnologije i koristi njene primene u savremenoj medicini.

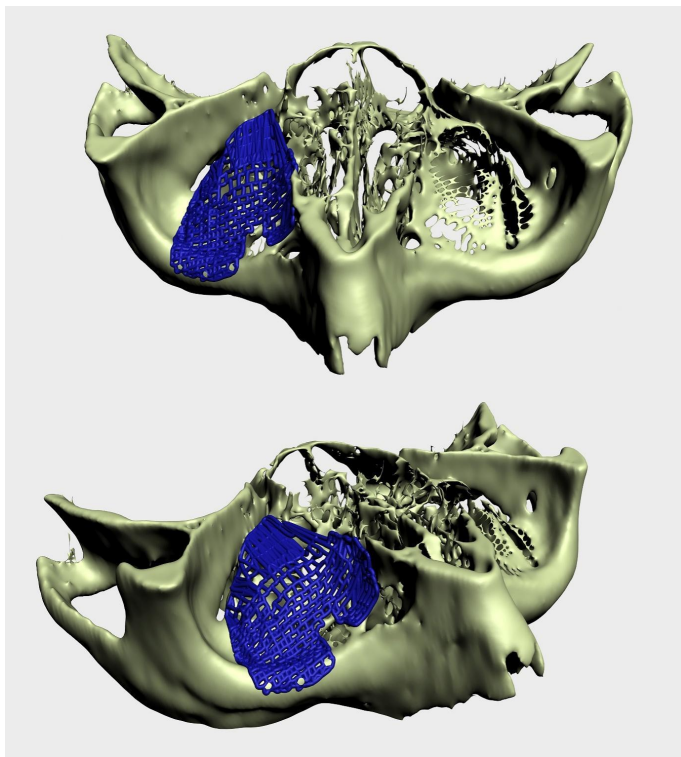
pre svega, za ideju personalizovane medicine, tj. za planiranje i sprovođenje medicinskog tretmana specifičnog za pacijenta. Personalizovani pristup u rekonstrukciji skeleta ne podrazumeva samo inženjerstvo i proizvodnju koštanog zamenika već i čitav proces od inicijalne dijagnoze, radiološke dijagnostike do planiranja terapije kompjuterski potpomognutim dizajnom (engl. *Computer*

*Aided Design* - CAD) i proizvodnjom (engl. *Computer Aided Manufacturing* - CAM) medicinskih modela (MM) i hirurških vodiča (HV) (1-3). Savremena istraživanja su pokazala da upotreba MM i HV značajno smanjuje trajanje same operacije i vreme ishemije, te da smanjuje rizike operativnog zahvata i daje predvidljiviji ishod i manje troškove lečenja (1-5).

Generalno, na osnovu radioloških slika dobijenih primenom magnetne rezonance i/ili kompjuterizovane tomografije u vidu posebnih digitalnih fajlova (engl. *Digital Imaging and Communication in Medicine* - DICOM), generišu se volumenske rekonstrukcije i anatomske 3D modeli specifični za svakog pacijenta, što omogućava adekvatno planiranje resekcije (u slučaju oboljenja ili tumora), kao i adekvatnu rekonstrukciju ne samo skeleta već i drugih tkiva (6-8). Važno je napomenuti da uspešnost svih metoda 3D štampe u rekonstrukciji skeleta zavisi, pre svega, od precizne dijagnoze, praćene odgovarajućom radiološkom dijagnostikom, volumenskim rekonstrukcijama i 3D modelima za adekvatno planiranje hirurških procedura, kao i od makro- i mikro-CAD-a (**slika 2**). Poželjno je da CAD predvidi i konkretnu regionalnu mikroporoznost koštane nadoknade i da se tako maksimalno iskoristi rezolucija 3D štampe do granice koju omogućava njena tehnološka razvijenost u ovom trenutku.

Posle formiranja 3D modela anatomije pacijenta, HV ili drugih pomagala u rekonstrukciji skeleta u softverima za 3D modelovanje, ti 3D modeli pripremaju se za 3D štampu u posebnoj vrsti softvera čija je uloga da zadati trodimenzionalni oblik prevedu u takozvani G-kod, tj. u instrukcije 3D štampaču za pravljenje zadatog objekta (1, 3). S obzirom na svoje mogućnosti, 3D štampa je postala dominantna tehnologija za proizvodnju kompleksnih oblika kakve zahtevaju MM ljudske anatomije, mikroarhitektura koštanog tkiva ili HV, u odnosu na starije CAM metode (mašinsku obradu materijala i tradicionalno uzgajanje tkivnih skafolda) (9-12).

Oko 90% ukupne upotrebe 3D štampe u medicini je u hirurgiji, od čega se 90% koristi upravo za proizvodnju MM i HV (13). Što se ostalih vidova upotreba u biomedicini tiče, personalizovani implantati, proizvedeni



**Slika 2.** Prikaz virtuelnog planiranja poda orbite za 3D štampu titanijumom. Uočljiv je makrodizajn koji prati anatomske oblike poda orbite, kao i porozna struktura sa otvorima za fiksaciju.

ovom vrstom tehnologije, danas predstavljaju tek oko 10% njene ukupne upotrebe (13). Šabloni za proizvodnju specifičnih implanata izlivanjem takođe pripadaju proizvodnji personalizovanih implanata i/ili tkivnih nadoknada, dok su ostale namene 3D štampe u medicini zastupljene u neznatnom procentu (**slika 3**). Proizvodnja i upotreba personalizovanih tkivnih nadoknada je rastući trend i krajnje ishodište ove tehnologije (14). Razlog zbog kog je učešće proizvodnje personalizovanih implanata u ukupnoj upotrebi 3D štampe u rekonstrukciji skeleta još uvek relativno nisko leži u kompleksnosti zahteva mikroarhitekture

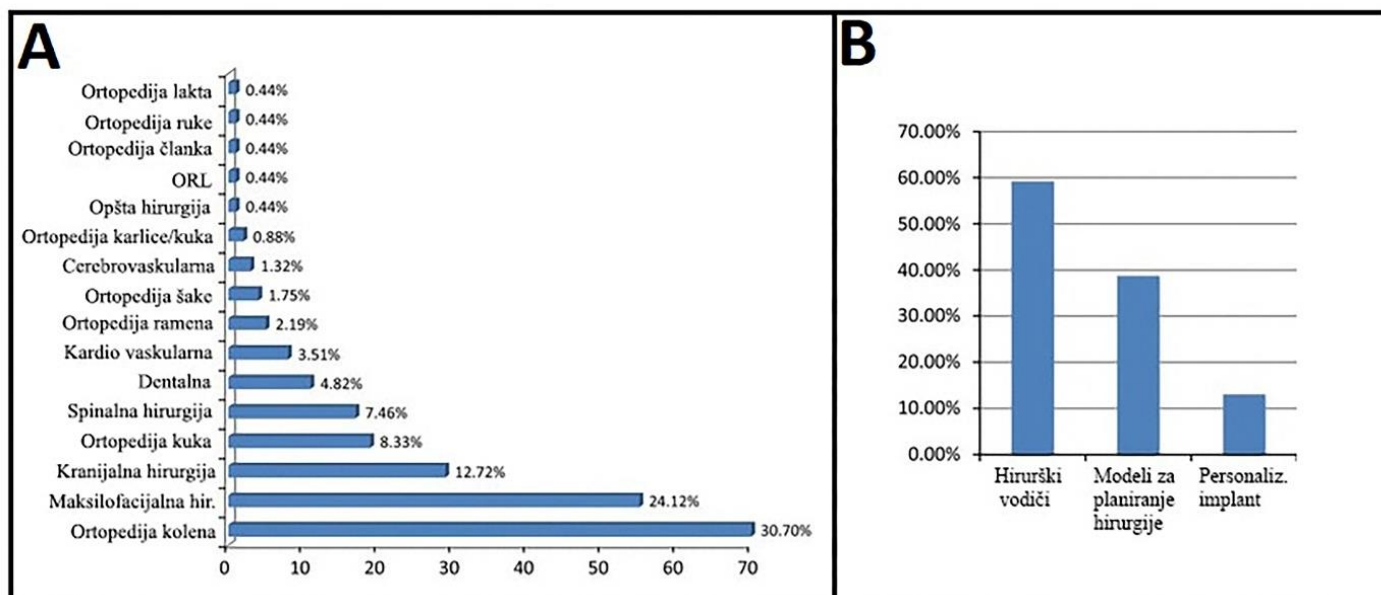
koštanih tkiva ili skafolda, s jedne strane (15,16), kao i u specifičnim i složenim zahtevima za prilagođavanje tehnologije 3D štampe izradi ovakvih skafolda i tkivnih nadoknada, s druge strane (17).

Ovaj pregledni članak ima za cilj da upozna čitaoca sa varijetetima i dostignućima 3D štampe u rekonstrukciji skeleta, da objasni različite vrste acelarne vrste 3D štampe koje se koriste u rekonstrukciji koštanih defekata za proizvodnju MM, HV i koštanih zamenika (18,19), da prikaže konkretne rezultate upotrebe ove tehnologije u pojedinim oblastima biomedicine, kao i upotrebe ove tehnologije u našoj zemlji, ističući pojedine prednosti i mane dostupnih tehnologija 3D štampe u medicini.

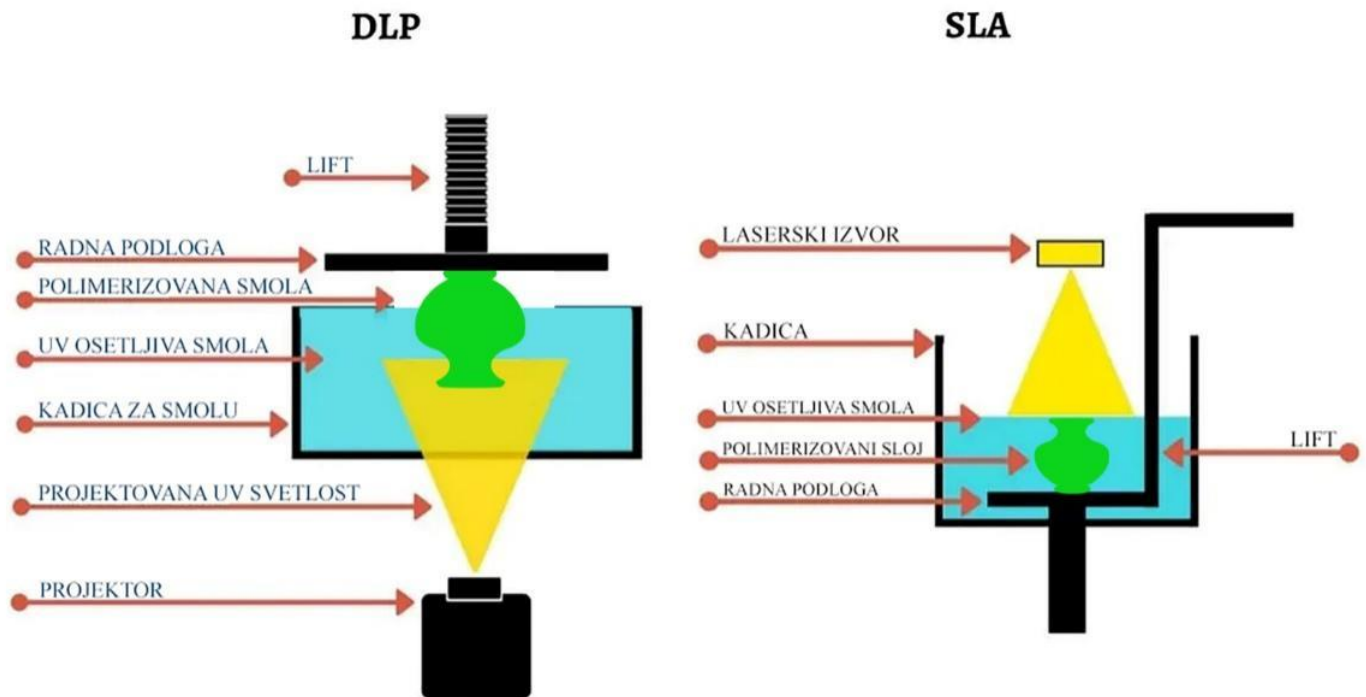
## Vrste acelarne trodimenzionalne štampe

### Trodimenzionalna štampa uz pomoć fotopolimera

Digitalna obrada svetla (engl. *Digital Light Processing* - DLP), ekran tečnog kristala (engl. *Liquid Cristal Display* - LCD) i stereolitografija (engl. *Stereolitography* - SLA) za 3D štampu koriste fotopolimere odgovarajućeg viskozitetu, koji se stvrdnjavaju prilikom izlaganja svetlosti. Za fotopolimerizaciju se najčešće koristi ultraljubičasto svetlo talasne dužine od 365 do 405 nm. Široka paleta različitih fotopolimera se razvila za razne namene u medicini: od prvih i najčešćih namena za izradu MM (10), preko keramičko-akrilne suspenzije hidroksiapatitom za proizvodnju poroznih koštanih skafolda (20), do smola za proizvodnju privremenih i stalnih krunica u stomatološkoj protetici (21,22). Treba napomenuti da neki od najnovijih 3D štampača LCD tehnologije dostižu rezoluciju štampe od 22 μm (8K rezolucija u radnoj zapremini od 165 x 72 x 180 mm), što nije moguće sa bilo kojim drugim vidovima 3D štampe, i za postizanje takve rezolucije koriste specijalne smole izuzetne finoće (poput *Phrozen 8K Aqua Gray* smole).



**Slika 3.** Upotreba 3D štampe prema specifičnim domenima hirurgije (A) i prema vrsti namene u hirurgiji (B) (adaptirano prema rezultatima Tack *et al.* 2016 (13)).



**Slika 4.** Shematski prikaz sličnosti i razlika DLP i SLA tehnologije 3D štampe (modifikovano prema: *Manufactur3D, The Difference between DLP and SLA 3D Printing Technology* (23)).

Iako sve tri vrste ove tehnologije rade pomoću svetlosti i fotopolimera (**slika 4**) i potapanja pokretne platforme u kadicu za smolu sa dnom od transparentne lako otpuštajuće folije, koja je obično od posebnog materijala (engl. *fluorinated ethylene propylene* - FEP) i ima ulogu da propusti UV svetlo i lako otpusti polimerizovani sloj smole, razlika između njih je u tome što:

- LCD tehnologija podrazumeva potapanje platforme za štampu u kadicu, ispod čijeg se dna sa svetlosno propustljivom membranom nalazi LCD ekran koji maskira poprečni presek objekta programiran u G-kodu (engl. *slice*) objekta, t.j. propušta UV svetlost (izvora koji se nalazi ispod ekrana) samo na onaj deo površine budućeg objekta koji treba da se polimerizuje. Na ovaj način se odjednom polimerizuje čitav sloj objekta koji se izrađuje;

- DLP tehnologija podrazumeva digitalni projektor svetlosti kao izvor i, kao i LCD tehnologija, osvetljava ceo sloj štampe, t.j. čitavo dno kadice sa smolom. Svetlost se selektivno usmerava uz pomoć desetina hiljada digitalnih ogledala sa mikromotorima (engl. *digital micromirror device* - DMD) koja usmeravaju svetlost;

- SLA tehnologija funkcioniše tako što se platforma na kojoj se polimerizuje budući objekat zaranja ispod površine fotopolimera u kadici, dok po površini fotopolimera, ili dnu kadice, u zavisnosti od dizajna, polimerizaciju vrši laserski zrak koji „iscrtava“ putanju zadatu G-kodom putem pomeranja sistema ogledala t.j. galvanometara.

Preciznost, odnosno rezolucija 3D štampe i brzina SLA tehnologije ograničene su dimenzijom laserskog fokusa, što je oko 250  $\mu\text{m}$  (9) i brzinom kojom reflektujuća optika pomera laserski fokus. Iako je brzina prednost i LCD i DLP tehnologija, zbog polimerizacije čitavog sloja 3D štampe odjednom DLP tehnologija zaostaje za LCD

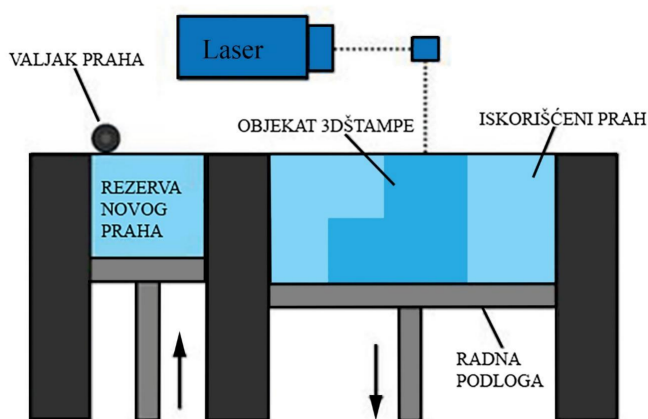
tehnologijom po rezoluciji (savremeni LCD 3D štampači standardno dostižu rezolucije od 50  $\mu\text{m}$  na celoj radnoj površini, dok DLP štampači operišu sa ukupno manjom rezolucijom koju mogu ili fokusirati na manji deo radne površine ili je „razvući“ na celu radnu površinu). Osim toga, DLP štampači su značajno skuplji od LCD.

Naknadna obrada (engl. *postprocessing*) ovako proizvedenih MM, HV ili implantabilnih koštanih nadoknada je neophodna i podrazumeva uklanjanje potpornog materijala, ispiranje nepolimerizovanih slojeva smole u izopropil alkoholu (ili drugim odgovarajućim rastvaračima), kao i dodatnu polimerizaciju u takozvanim UV pećnicama tipičnim za određene materijale i talasne dužine njihove polimerizacije. Koraci ispiranja i uklanjanja nepolimerizovane smole su naročito važni i složeni kod koštanih skafolda kod kojih je unutrašnja poroznost ključna osobina. Ova vrsta štampe daje dobre površinske karakteristike odštampanog modela, bez potrebe za brušenjem, poliranjem i sličnim završnim obradama površine materijala. Treba napomenuti da je grubost površine 3D štampanog modela kod svih vidova štampe direktno zavisna od takozvane Z-rezolucije (osa kartezijskog koordinatnog sistema), tj. debljine sloja 3D štampe.

Nedavna dostignuća na polju upotrebe ove tehnologije predstavljaju materijali za permanentnu protetiku u stomatologiji (22), kao i razvoj eksperimentalnih polimernih smola sa dodacima keramike (hidroksiapatit i trikalcijum-fosfat) (24,25). Skafoldi napravljeni od ovih smola, i pored superiorne poroznosti, nemaju mehaničke karakteristike koje bi ih kvalifikovale za rekonstrukciju skeleta na mestima koja trpe značajno mehaničko opterećenje.

## Trodimenzionalna štampa naslojavanjem i slepljivanjem praha

Trodimenzionalna štampa naslojavanjem i slepljivanjem (fuzijom) praha (engl. *powder-fusion printing* - PFP) koristi materijale u prahu, čija granulacija i sastav zavise od namene objekata koji se štampaju. Tipično se ovi materijali nanose u slojevima od 0,1 mm, tako što valjak praha i/ili nivelišuća oštrica kupi prah iz rezervoara i ravnomerno ga naslojava na površini radne zapremine (čija se platforma posle svakog završenog sloja štampe spušta za debljinu sloja), kao što je prikazano na **slici 5**. Ova vrsta štampe uključuje i: direktno sinterovanje metala laserom (engl. *direct metal laser sintering* - DMLS), topljenje elektronskim zrakom (engl. *electron beam melting* - EBM), selektivno toplotno sinterovanje (engl. *selective heat sintering* - SHS), selektivno lasersko topljenje (engl. *selective laser melting* - SLM) i selektivno lasersko sinterovanje (engl. *selective laser sintering* - SLS).

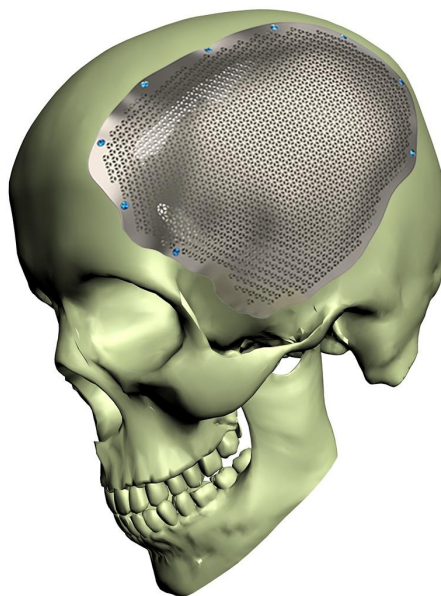


**Slika 5.** Princip rada PFP tehnologije. Najpre valjak vrši nanošenje sloja od 0,1 mm na radnu zapreminu, a zatim laser selektivno topi sloj poprečnog preseka modela. Platforma radne zapremine (desno) zatim tone za 0,1 mm, dok se platforma rezervnog praha (levo) podiže za 0,1 mm i valjak vrši nanošenje novog sloja materijala u radnoj zapremini preko prethodno selektivno istopljenog (ili slepljenog) sloja. Potom se dalji koraci ponavljaju kružno sve dok čitav model nije na ovaj način stvoren u radnoj zapremini, gde ostaje zajedno sa neistopljenim prahom i potpornim materijalom koji se uklanja tokom naknadne obrade (adaptirano prema rezultatima Jokanović *et al.* 2017 (27)).

Dijapazon materijala koji PFP koristi ide od metala (titanijum i njegove legure, kobalt-nikl legure, nerđajući čelik) do plastike i različitih mešavina neorganskih materija kosti, kao što su trikalcijum-fosfat i hidroksiapatit (27, 9). Ono što (uprkos bioinertnosti pomenutih metala, na čijoj se biološkoj aktivaciji aktivno radi) (28) čini ovu vrstu štampe najčešće primenjivanom za koštanu nadoknada je laka mogućnost izrade poroznih koštanih nadoknada sa superiornim mehaničkim osobinama, što im daje primarnu stabilnost i mogućnost ugradnje na mestu defekata kosti gde postoji značajno mehaničko opterećenje (28).

Jedna od bitnih osobina metalnih skafolda, pored poroznosti i dobrih mehaničkih karakteristika, jeste

i termalna provodljivost. Pošto metal ima mnogo veću termalnu provodljivost nego tkiva u ljudskom organizmu, velika kranijalna koštana nadoknada (**slika 6**) od neporoznog metala bi, pri promeni temperatura, dovela do osećaja nelagodnosti i mogućnih glavobolja. Ovaj nedostatak se prevazilazi poroznošću i time smanjenjem ukupne mase metala. Rezolucija ove vrste 3D štampe određena je takođe veličinom laserskog fokusa, ali i dimenzijama granula praha. Tipično za ove sisteme je da su gredice skafolda koje pravi oko 400  $\mu\text{m}$ , dok je minimalna dimenzija šupljine oko 50  $\mu\text{m}$  (9).



**Slika 6.** Virtuelni prikaz kranijalnog titanijumskog implanta porozne strukture (modifikovano prema: *Xilloc Medical Int B.V., Sittard-Gellen, Netherlands*, dostupno na <https://www.xilloc.com/> (29)).

Interesantna podvrsta štampe naslojavanjem praha je takozvano prskanje vezivnog materijala (engl. *binder jetting*) gde, umesto lasera koji topi sloj praškastog materijala i tako ga vezuje, ovaj tip štampača koristi tečni vezivni materijal, nanoseći precizno po praškastom površinskom sloju mikrokapljice vezivnog materijala iz kertridža u glavi štampača piezoelektričnim metodom. Koristeći ovaj metod 3D štampe, Lim i saradnici (30) našli su značajno bolje

### PROCES NAKNADNE OBRADNE



**Slika 7.** Shematski prikaz tipičnog procesa naknadne obrade (engl. *postprocessing*) 3D štampe metala.

rezultate u rekonstrukciji mandibule fibularnom graftom, sa resekcionim i rekonstrukcionim HV mandibule u odnosu na korišćenje samo resekcionih vodiča. Pored ovih prednosti, uslovne mane ove vrste 3D štampe su visoka cena 3D štampača i opreme za naknadnu obradu, a i sama naknadna obrada konstrukta proizvedenih ovom metodom najzahtevnija je u poređenju sa ostalim metodama (slika 7). Treba uzeti u obzir da samo prvi korak naknadne obrade, termička obrada, može trajati od minimalno nekoliko sati do više od jednog dana, u zavisnosti od debljine zida objekta koji se obrađuje (slika 7).

### Štampa ekstruzijom

Štampa ekstruzijom (engl. *fused deposition modeling* - FDM) radi sa materijalima, gotovo isključivo polimerima (ili mešavinom u kojoj postoji visok procenat polimera), koji su u formi žice. Ekstruder koji greje i pod pritiskom istiskuje plastiku formira zadati model tako što precizno nanosi materijal sloj po sloj, vođen preciznim pozicioniranjem u koordinatnom sistemu (ekstruder se kreće u tri ose - X, Y, Z). Rezolucija X i Y ovakvih štampača, pored preciznosti sistema za pozicioniranje ekstrudera (step-motori, zupčanci, navojna vretena, nazubljeni kaiševi i slično), zavisi direktno od prečnika nozle ekstrudera za ispuštanje materijala, koja poželjno treba da bude adekvatna nameni štampanog objekta (standardno od 0,1 do 1 mm prečnika). Rezolucija Z, pored sistema za pokretanje, zavisi samo od visine „sloja“ zadatog u pripremi G-koda. Pored ekstrudera i sistema za pozicioniranje, pojedini FD 3D štampači imaju radnu podlogu (platformu na koju se vrši depozicija materijala) koja se može zagrevati na preko 100 °C i/ili zatvorenu komoru sa kontrolisanom temperaturom, što je važno zbog adhezije štampanog polimera za podlogu i zbog sprečavanja deformacija polimera usled naglih promena temperature. Ova vrsta tehnologije zahteva nešto više potpornog materijala prilikom štampe nego što je to slučaj sa prethodne dve metode. Naknadna obrada odštampanih modela je, međutim, jednostavnija i svodi se uglavnom na uklanjanje potpornog materijala. Jedinstvena mogućnost ove metode u odnosu na druge jeste kombinovanje različitih materijala prilikom 3D štampe. Ovo se postiže sa više zasebnih ekstrudera sa zasebnim nozlama i grejnim sistemom, sa više pogonskih mehanizama ekstrudera koji dele grejač i nozlu ili uz pomoć jednog ekstrudera i naprave koja u odgovarajućem vremenu prekida žicu jednog materijala i nastavlja je na žicu sledećeg materijala u toku 3D štampe. Na ovaj način se može kombinovati organska, neorganska, pa i bioštampa u okviru 3D štampe istog objekta, ili se u štampu može uvoditi i elektrokonduktivni materijal za razne aplikacije.

Tipični biokompatibilni materijali za ovu vrstu štampe imaju relativno nisku tačku topljenja i kristalne tranzicije (kao polilaktid (PLA) 180/60 °C, polikaprolakton (PCL) 60/-60 °C) i nisku termičku deformaciju, kao i solidne mehaničke osobine na sobnoj temperaturi (31-33). Izuzetak i novinu u biokompatibilnim materijalima ove vrste 3D štampe predstavlja polieter-eter-keton (PEEK),

bioinertni polimer visoke termičke otpornosti i poželjnih mehaničkih osobina, čiji su modul elasticiteta i snaga na savijanje slični ljudskoj kosti. Zato se ovaj materijal koristi za izradu koštanih nadoknada u maksilofacijalnoj hirurgiji i ortopediji (34, 17, 35-37).

Materijali za FDM koji nisu biokompatibilni imaju veću temperaturnu otpornost, nešto bolje mehaničke karakteristike i veću termičku deformaciju nego biokompatibilni, kao na primer akrilonitril-butadien-stiren (ABS), sa tačkom kristalne tranzicije na oko 100 °C i topljenja na oko 200 °C. Osobine ovakvih materijala, koji se sastoje od više elemenata, poput ABS-a i polietilen-tereftalat-gli-kola (PET-G), u velikoj meri zavise od odnosa elemenata u mešavini. Ovo je najekonomičniji i najdostupniji vid 3D štampe (38), koji može postići tačnost SLA štampe u izradi HV (39), ali uz duže vreme izrade za veće modele i veću grubost završenog modela. Kamio i saradnici (40) su koristili DICOM fajlove da uz pomoć FDM tehnologije proizvedu 3D modele u različitim rezolucijama, zatim su ovi modeli bili radiološki skenirani, što je pokazalo odsustvo značajne deformacije.

## Doprinos primene tehnologije trodimenzionalne štampe u rekonstruktivnoj hirurgiji kosti i situacija u Srbiji

Najčešće iskazana korist primene 3D štampe u rekonstrukciji vilične kosti je značajno smanjeno vreme operacije (u proseku za 115,5 minuta ili 21,2%) i poboljšanje finalnog estetskog rezultata, kao i zadovoljstva pacijenta operacijom (2). Kod rekonstrukcija skeletnih defekata uz upotrebu 3D štampe postoje, međutim, i drugi bitni pozitivni ishodi koji se odnose na obim krvarenja, broj komplikacija, dužinu zadržavanja pacijenta na bolničkom lečenju, postignutu simetriju u rekonstrukciji i vreme osteosinteze (41, 2, 42, 43). Pored ishoda operacije i zadovoljstva pacijenta, pokazalo se da implementacija ove tehnologije pravi značajne uštede zdravstvenom sistemu (pre svega kroz smanjenje značajnog broja bolničkih dana i smanjenje komplikacija) (42). Predviđa se značajno povećanje upotrebe 3D štampanih MM i HV u stomatologiji, maksilofacijalnoj i oralnoj hirurgiji, pre svega pomoću FDM tehnologije, zahvaljujući njenoj ekonomičnosti, kao i poboljšanjima i uštedama koje donosi u zdravstvenom sistemu (40).

Pretraga termina „3D printing“, „Bone“ i „Serbia“ daje jednocifren broj rezultata koji uglavnom uključuju samo pojedine autore iz Srbije. Očigledno je da je zastupljenost ovih tehnologija u Srbiji, kako u istraživačkom radu, tako i u kliničkoj praksi na polju rekonstrukcije koštanih defekata, zanemarljiva. Većina operacija rekonstrukcije skeleta u Srbiji izvodi se bez HV, MM i prethodnog virtuelnog planiranja (engl. *free hand*) (42, 43). Ipak pokazano je da ovakva metodologija daje značajno slabije rezultate nego ista hirurgija sa primenom HV i MM (44-49). Zbog svega prethodno navedenog od velikog je značaja unapređenje primene 3D štampe u hirurškim rekonstrukcijama koštanih defekata u našoj zemlji.

## Zaključak

Poslednjih godina su uočljivi značajni tehnološki proboji na polju razvoja materijala i optimizacije tehnika štampe, kao i kombinovanja sa drugim tehnologijama. Dostignuća na polju tehnologije same 3D štampe napreduju uglavnom samo u brzini i rezoluciji štampe. Pošto je rezolucija 3D štampe uveliko prevazišla rezoluciju koju možemo postići radiološkim snimcima, uticaj daljih napredaka 3D štampe na HV, MM i proizvodnju koštanih skafolda u rekonstrukciji skeleta nije verovatan u kvalitativnom smislu. Ipak, dostignut je standard koji nesumnjivo obezbeđuje poboljšani ishod rekonstrukcija koštanih defekata, veće zadovoljstvo pacijenata, manji broj komplikacija, kraći boravak pacijenata u bolnici i ukupno smanjenje troškova zdravstvenog sistema. U Srbiji se rekonstrukcije defekata skeleta izvode bez HV, MM i prethodnog virtuelnog planiranja, tako da u ovom pogledu ne pratimo dostignute standarde. Najbrža implementacija osnovnog virtuelnog planiranja, kao i upotreba MM i HV proizvedenih FDM i DLP tehnologijom, ne zahteva značajna ulaganja i moguća je u prostoru klinika ili većih hirurških centara, tako da bi se mogla realizovati u kratkom vremenskom periodu.

## Literatura

- Bücking TM, Hill ER, Robertson JL, Maneas E, Plumb AA, Nikitichev DI. From medical imaging data to 3D printed anatomical models. *PLoS One*. 2017; 12(5):e0178540.
- Serrano C, Van Den Brink H, Pineau J, Prognon P, Martelli N. Benefits of 3D printing applications in jaw reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019; 47(9):1387-97.
- Hong Q, Lin L, Li Q, Jiang Z, Fang J, Wang B, et al. A direct slicing technique for the 3D printing of implicitly represented medical models. *Comput Biol Med*. 2021; 135:104534.
- Eltes PE, Kiss L, Bartos M, Gyorgy ZM, Csakany T, Bereczki F, et al. Geometric accuracy evaluation of an affordable 3D printing technology for spine physical models. *J Clin Neurosci*. 2020; 72(438-46).
- Tel A, Costa F, Sembrionio S, Lazzarotto A, Robiony M. All-in-one surgical guide: A new method for cranial vault resection and reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018; 46(6):967-73.
- Mitsouras D, Liacouras P, Imanzadeh A, Giannopoulos AA, Cai T, Kumamaru KK, et al. Pomahac B, Ho VB, Grant GT, Rybicki FJ. Medical 3D Printing for the Radiologist. *Radiographics*. 2015; 35(7):1965-88.
- Sander IM, McGoldrick MT, Helms MN, Betts A, van Avermaete A, Owers E, et al. Three-dimensional printing of X-ray computed tomography datasets with multiple materials using open-source data processing. *Anat Sci Educ*. 2017; 10(4):383-91.
- Vyas KS, Suchyta MA, Hunt CH, Gibreel W, Mardini S. Black Bone MRI for Virtual Surgical Planning in Craniomaxillofacial Surgery. *Semin Plast Surg*. 2022; 36(3):192-8.
- Jokanović V, Čolović B, Marković D, Petrović, M, Jokanović M, Milosavljević P, et al. In Vivo Investigation of ALBO-OS Scaffold Based on Hydroxyapatite and PLGA. *J. Nanomater*. 2016; 2016:1-10.
- Klimek L, Klein HM, Schneider W, Mösges R, Schmelzer B, Voy ED. Stereolithographic modelling for reconstructive head surgery. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1993; 47(3):329-34.
- Arealis G, Nikolaou VS. Bone printing: new frontiers in the treatment of bone defects. *Injury*. 2015; 46(Suppl 8):S20-2.
- Truscott A, Zamani R, Akrami M. Comparing the use of conventional and three-dimensional printing (3DP) in mandibular reconstruction. *Biomed Eng Online*. 2022; 21(1):18.
- Tack P, Victor J, Gemmel P, Annemans L. 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review. *Biomed Eng Online*. 2016; 15(1):115.
- Genova T, Roato I, Carossa M, Motta C, Cavagnetto D, Mussano F. Advances on Bone Substitutes through 3D Bioprinting. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(19):7012.
- Shen C, Witek L, Flores RL, Tovar N, Torroni A, Coelho PG, et al. Three-Dimensional Printing for Craniofacial Bone Tissue Engineering. *Tissue Eng Part A*. 2020; 26(23-24):1303-11.
- Micic M, Antonijevic D, Milutinovic-Smiljanic S, Trisic D, Colovic B, Kosanovic D, et al. Developing a novel resorptive hydroxyapatite-based bone substitute for over-critical size defect reconstruction: physicochemical and biological characterization and proof of concept in segmental rabbit's ulna reconstruction. *Biomed Tech (Berl)*. 2020; 65(4):491-505.
- Sun C, Kang J, Yang C, Zheng J, Su Y, Dong E, et al. Additive manufactured polyether-ether-ketone implants for orthopaedic applications: a narrative review. *Biomater Transl*. 2022; 3(2):116-33.
- Bueno EM, Glowacki J. Cell-free and cell-based approaches for bone regeneration. *Nat Rev Rheumatol*. 2009; 5(12):685-97.
- Murray-Douglass A, Snoswell C, Winter C, Harris R. Three-dimensional (3D) printing for post-traumatic orbital reconstruction, a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2022; 60(9):1176-83.
- Leukers B, Gülkan H, Irsen SH, Milz S, Tille C, Schieker M, et al. Hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering made by 3D printing. *J Mater Sci Mater Med*. 2005; 16(12):1121-4.
- Della Bona A, Cantelli V, Britto VT, Collares KF, Stansbury JW. 3D printing restorative materials using a stereolithographic technique: a systematic review. *Dent Mater*. 2021; 37(2):336-50.
- Zimmermann M, Ender A, Attin T, Mehl A. Fracture load of three-unit full-contour fixed dental prostheses fabricated with subtractive and additive CAD/CAM technology. *Clin Oral Investig*. 2022; 24(2):1035-42.
- Manufactur3D, The Difference between DLP and SLA 3D Printing Technology, January 11, 2018. <https://manufactur3dmag.com/difference-dlp-sla/>
- Lim HK, Hong SJ, Byeon SJ, Chung SM, On SW, Yang BE, et al. 3D-Printed Ceramic Bone Scaffolds with Variable Pore Architectures. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(18):6942.
- Kim JW, Yang BE, Hong SJ, Choi HG, Byeon SJ, Lim HK, et al. Bone Regeneration Capability of 3D Printed Ceramic Scaffolds. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(14):4837.
- Feng Y, Zhu S, Mei D, Li J, Zhang J, Yang S, et al. Application of 3D Printing Technology in Bone Tissue Engineering: A Review. *Curr Drug Deliv*. 2021; 18(7):847-61.
- Jokanović V, Čolović B, Antonijević Đ, Mičić M, Živković S, Various methods of 3D printing and Bio-printing. *Serb. Dent. J*. 2017; 64(3):136-45.
- Li S, Huan Y, Zhu B, Chen H, Tang M, Yan Y, et al. Research progress on the biological modifications of implant materials in 3D printed intervertebral fusion cages. *J Mater Sci Mater Med*. 2021; 33(1):2.
- Xilloc Patient Specific Implants. Available from: <https://www.xilloc.com/>
- Lim SH, Kim MK, Kang SH. Precision of fibula positioning guide in mandibular reconstruction with a fibula graft. *Head Face Med*. 2016; 12:7.
- Liu L, Shi G, Cui Y, Li H, Li Z, Zeng Q, et al. Individual construction of freeform-fabricated polycaprolactone scaffolds for osteogenesis. *Biomed Tech (Berl)*. 2017; 62(5):467-79.
- Osman MA, Virgilio N, Rouabhia M, Mighri F. Development and Characterization of Functional Poly(lactic Acid)/Chitosan Porous Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Polymers (Basel)*. 2022; 14(23):5079.
- Gandolfi MG, Zamparini F, Degli Esposti M, Chiellini F, Aparicio C, Fava F, et al. Poly(lactic acid)-based porous scaffolds doped with calcium silicate and dicalcium phosphate dihydrate designed for biomedical application. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018;

- 82:163-81.
34. Lal H, Patralekh MK. 3D printing and its applications in orthopaedic trauma: A technological marvel. *J Clin Orthop Trauma*. 2018; 9(3):260-8.
  35. Kumar A, Yap WT, Foo SL, Lee TK. Effects of Sterilization Cycles on PEEK for Medical Device Application. *Bioengineering (Basel)*. 2018; 5(1):18.
  36. Meglioli M, Naveau A, Macaluso GM, Catros S. 3D printed bone models in oral and cranio-maxillofacial surgery: a systematic review. *3D Print Med*. 2020; 6(1):30.
  37. Kumar P, Vatsya P, Rajnish RK, Hooda A, Dhillon MS. Application of 3D Printing in Hip and Knee Arthroplasty: A Narrative Review. *Indian J Orthop*. 2020; 55(Suppl 1):14-26.
  38. Yamaguchi JT, Hsu WK. Three-Dimensional Printing in Minimally Invasive Spine Surgery. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2019; 12(4):425-35.
  39. Pieralli S, Spies BC, Hromadnik V, Nicić R, Beuer F, Wesemann C. How Accurate Is Oral Implant Installation Using Surgical Guides Printed from a Degradable and Steam-Sterilized Biopolymer? *J Clin Med*. 2020; 9(8):2322.
  40. Kamio T, Hayashi K, Onda T, Takaki T, Shibahara T, Yakushiji T, et al. Utilizing a low-cost desktop 3D printer to develop a “one-stop 3D printing lab” for oral and maxillofacial surgery and dentistry fields. *3D Print Med*. 2018; 4(1):6.
  41. Sieira Gil R, Roig AM, Obispo CA, Morla A, Pagès CM, Perez JL. Surgical planning and microvascular reconstruction of the mandible with a fibular flap using computer-aided design, rapid prototype modelling, and precontoured titanium reconstruction plates: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 53(1):49-53.
  42. Tarsitano A, Battaglia S, Crimi S, Ciocca L, Scotti R, Marchetti C. Is a computer-assisted design and computer-assisted manufacturing method for mandibular reconstruction economically viable? *J Craniomaxillofac Surg*. 2016; 44(7):795-9.
  43. Tarsitano A, Ciocca L, Scotti R, Marchetti C. Morphological results of customized microvascular mandibular reconstruction: A comparative study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016; 44(6):697-702.
  44. Liu Z, Xin W, Ji J, Xu J, Zheng L, Qu X, et al. 3D-Printed Hydrogels in Orthopedics: Developments, Limitations, and Perspectives. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10:845342.
  45. Ganguly P, Jones E, Panagiotopoulou V, Jha A, Blanchy M, Antimisiaris S, et al. Electrospun and 3D printed polymeric materials for one-stage critical-size long bone defect regeneration inspired by the Masquelet technique: Recent Advances. *Injury*. 2022; 53(Suppl 2):S2-S12.
  46. Beheshtizadeh N, Azami M, Abbasi H, Farzin A. Applying extrusion-based 3D printing technique accelerates fabricating complex biphasic calcium phosphate-based scaffolds for bone tissue regeneration. *J Adv Res*. 2022; 40:69-94.
  47. Xu J, Ji J, Jiao J, Zheng L, Hong Q, Tang H, et al. 3D Printing for Bone-Cartilage Interface Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10:828921.
  48. Komlev VS, Popov VK, Mironov AV, Fedotov AY, Teterina AY, Smirnov IV, et al. 3D Printing of Octacalcium Phosphate Bone Substitutes. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015; 3:81.
  49. Salah M, Tayebi L, Moharamzadeh K, Naini FB. Three-dimensional bio-printing and bone tissue engineering: technical innovations and potential applications in maxillofacial reconstructive surgery. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2020; 42(1):18.