T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOPOLİMERİK MALZEMEDEN ÜÇ BOYUTLU YAZDIRMA TEKNOLOJİSİYLE SERVİKAL İMPLANT VE DOKU İSKELESİ ÜRETİMİ

Burçak AY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı

Malzeme Programı

Danışman

Doç. Dr. Cem AKÇA

Kasım, 2019

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOPOLİMERİK MALZEMEDEN ÜÇ BOYUTLU YAZDIRMA TEKNOLOJİSİYLE SERVİKAL İMPLANT VE DOKU İSKELESİ ÜRETİMİ

Burçak AY tarafından hazırlanan tez çalışması 04.11.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı, Malzeme Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Cem AKÇA
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Cem AKÇA, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Afife Binnaz HAZAR YORUÇ, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

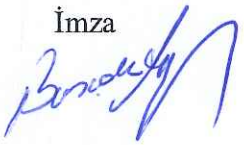
Dr. Öğr. Üyesi Kadriye KIZILBEY, Üye
Yeni Yüzyıl Üniversitesi



Danışmanım Doç. Dr. Cem AKÇA sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Biyopolimerik Malzemeden Üç Boyutlu Yazdırma Teknolojisiyle Servikal İmplant Ve Doku İskelesi Üretimi başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Burçak AY

İmza



Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü' nün 3294 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Aileme

ve

kız kardeşime

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca benden bilgisini ve hoşgörüsünü esirgemeyen çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Cem AKÇA'ya, öğrencisi olduğum Yıldız Teknik Üniversitesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği bölümündeki diğer hocalarıma, hayatım boyunca her konuda destekçim olan aileme ve tez çalışmam boyunca gösterdiği destek ve yardımları için değerli meslektaşım Çetin Kutay ÖNEY' e teşekkürlerimi sunarım.

Burçak AY

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ viii

KISALTMA LİSTESİ ixxi

ŞEKİL LİSTESİ xi

TABLO LİSTESİ xiiiiii

ÖZET xivv

ABSTRACT xvi

1 Giriş **1**

1.1 Literatür Özeti 1

1.2 Tezin Amacı 4

1.3 Hipotez 4

2 Kadın Üreme Sistemi Ve Doğum Kontrol Yöntemleri **5**

2.1 Uterus Ve Yapısı 5

2.2 Serviks Ve Yapısı 6

2.3 Menstrüal Döngü 7

2.4 Doğum Kontrol Yöntemleri 8

2.4.1 Rahim İçi Araçlar 13

2.5 Rahim İçi Araç Kullanımında Tıbbi Vakalar 16

3 Katmanlı Üretim Teknolojisi **18**

3.1 Tarihçe 18

3.2 Katmanlı Üretim Teknolojisinde Genel Prensipler 19

3.3 Katmanlı Üretim Teknolojisi Çeşitleri 20

3.3.1 FDM Tekniği 23

3.4 Medikal Alanda Katmanlı Üretim 26

3.4.1 Protezler, İmplantlar Ve Doku İskeleleri 29

4 Polimerler 34

4.1 Biyopolimerler 35

4.1.1 Doğal Biyopolimerler 35

4.1.2 Sentetik Biyopolimerler 35

4.2 FDM Tekniğinde Kullanılan Polimerler 37

4.2.1 ABS 37

4.2.2 PLA 37

5 Deneysel Çalışma 40

5.1 Kullanılan Cihaz Ve Materyaller 41

5.2 Prototip Tasarımları 43

5.3 Yazdırma Prosesi 46

5.4 Üretim Sonrası İşlemler 49

6 Sonuç ve Öneriler 51

Kaynakça 55

Tezden Üretilmiş Yayınlar 59

SİMGE LİSTESİ

µm	Mikron
% vol	Yüzdece Hacim
mg	Miligram
°C	Santigrat Derece
g/l	Gram/litre
mm/s	Milimetre/saat (hız)
W	Watt (güç birimi)
ml	Mililitre

KISALTMA LİSTESİ

ABS	Akrilonitril Bütadien Stiren
AFO	Ankle Foot Orthosis
ALP	Alkalen Fosfataz
AM	Additive Manufacturing
CAD	Computer Aided Design
CAP	Soğuk Atmosferik Plazma
CF	Karbon Fiber
DMD	Dijital Ayna Cihazı
DPMA	Medroksiprogesteran Asetat
EVA	Etilen Vinil Asetat
FDA	Food And Drug Administration
FDM	Fused Deposition Modelling
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HA	Hidroksiapatit
MJ	Malzeme Jeti
PA	Poliamid
PBS	Phosphate Buffered Saline
PC	Polikarbonat
PCL	Polikaprolakton
PDA	Polidopamin
PDLA	Poli-D-Laktikasit
PDLLA	Poli-D-L-Laktikasit
PEI	Polietilenimin
PETG	Polietilen Terafitalat
PLA	PoliLaktikAsit
PLLA	Poli-L-Laktikasit
PVC	Polivinilklorür
RİA	Rahim İçi Araç
RP	Rapid Prototyping
SLA	Stereolitografi
SLS	Seçici Lazer Sinterleme
SUF	Yapay Rahim Sıvısı

TCP	Trikalsiyum Fosfat
TPU	Termoplastik Poliüretan
UV	Ultra Viyole
XPS	X-Ray Fotoelektron Spektroskopisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Dikey Kesitte Uterus Bölümleri 6
Şekil 2.2 Çok Katlı Skuamoz Epitel (x20) 6
Şekil 2.3 28 Günlük Bir Döngüdeki Üç Ana Faz 7
Şekil 2.4 Servikal Kap Ve Diyafram Örnekleri 10
Şekil 2.5 Kullanımı En Sık Tercih Edilen Bakırlı RİA ve Mirena 13
Şekil 2.6 Doğum Kontrol Yöntemlerinin Karşılaştırılması 16
Şekil 3.1 Katmanlı Üretim Teknolojileri 19
Şekil 3.2 SLA Prosesi 21
Şekil 3.3 SLS Prosesi 22
Şekil 3.4 MJ Yazdırma Prosesi 23
Şekil 3.5 FDM Prosesi 24
Şekil 3.6 Bir Hasta Kalbinin Üç Boyutlu Modeli 27
Şekil 3.7 a)Vasküler Sistemi Bulunan Bir Kafatası, b)ABS Kullanılarak Vurgulanan Bir Kemik Tümörü, c)İnsan Organında Damarlanma Gösteren Öğrenme Araçları 27
Şekil 3.8 Dental Kılavuz 29
Şekil 3.9 3 Boyutlu Yazdırma Teknolojisiyle Üretilen İşitme Cihazı Ve Dental Hizalayıcı 29
Şekil 3.10 Yüz Kanserinden Muzdarip Hastalar İçin Özel Olarak Üretilen Yüz Protezleri 31
Şekil 3.11 PCL Ve TCP'den Üretilmiş Kemik Ve Kıkırdak Karışımı Oluşturmak İçin Tavşana İmplante Edilen Doku İskelesi 33
Şekil 4.1 Polimerlerin Kaynaklarına Göre Sınıflandırılması 34
Şekil 4.2 Biyobozunur Polimerlerin Sentezlendikleri Kaynaklara Göre Sınıflandırması 36
Şekil 4.3 ABS'nin Kimyasal Formülü 37
Şekil 4.4 Hammaddeden Polilaktide Akış Şeması 38
Şekil 4.5 PLA'nın Kimyasal Formülü 39
Şekil 5.1 Deneysel Çalışmaya Ait Akış Şeması 40
Şekil 5.2 CoreMax200Pro Model Yazıcı 42
Şekil 5.3 Servikal Araç Tasarımları (a,b) 43
Şekil 5.4 Servikal Araç Tasarımları (c,d,e) 44
Şekil 5.5 Doku İskelesi Tasarımları (a) 44

Şekil 5.6 Doku İskelesi Tasarımları (b,c,d) 45
Şekil 5.7 Doku İskelesi Tasarımları (e,f,g) 45
Şekil 5.8 Referans Plakanın Tasarımı 45
Şekil 5.9 PLA İçin FTIR Analizi Ve Literatürden Bir PLA İçin FTIR Analizi 46
Şekil 5.10 Yazıcı Kontrol Paneli 47
Şekil 5.11 Servikal Araç Tasarımı (a) Prototipi 47
Şekil 5.12 Servikal Araç Tasarımı Prototipleri (b,c,d,e) 48
Şekil 5.13 Servikal Doku İskelesi Tasarımlarının Prototipleri (a,b,c,d) 48
Şekil 5.14 Servikal Doku İskelesi Tasarımlarının Prototipleri (e,f,g) 48
Şekil 5.15 Referans Plaka 49
Şekil 5.16 SUF İçindeki Referans Plaka 49
Şekil 5.17 Hassas Terazide Referans Plaka 50

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1 FDM'de Kullanılan Polimerler 25
Tablo 3.2 Yazdırma Yöntemleri Geometrilere Uygunluk Durumları 28
Tablo 3.3 Protezler İçin Yöntem ve Uygunluk Gösteren Tablo 31
Tablo 5.1 Çalışmada Kullanılan PLA Filament 41
Tablo 5.2 Filament Kutusu Üzerindeki Bilgiler 41
Tablo 5.3 SUF Çözeltisi Bileşenleri 41
Tablo 5.4 PLA İçin FTIR Analizi Ve Literatürden Bir PLA İçin FTIR Analizi 50
Tablo 6.1 Referans Plakaya Ait Tartım Değerleri Ve Tartım Zamanları 51
Tablo 6.2 Ağırlık(g)/Zaman(s) Grafiği 52
Tablo 6.3 Ağırlık(g)/Zaman(gün) Grafiği 52
Tablo 6.4 Ortalama Azalma Miktarı(g)/Gün Grafiği 53

ÖZET

Biyopolimerik Malzemeden Üç Boyutlu Yazdırma Teknolojsiyle Servikal İmplant ve Doku İskelesi Üretimi

Burçak AY

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Cem AKÇA

Üç boyutlu yazdırma teknolojisi sürekli gelişmekte olan yeni bir teknolojidir. Özellikle son zamanlarda çokça ilgi görmüş ve kullanım alanları hızla genişlemiştir. Üç boyutlu baskı, bir dijital modelden her şekil ve boyutta üç boyutlu bir nesnenin üretimine oldukça kısa sürede imkan sağladığından, günümüzde özellikle medikal alanda dikkat çeken ve kullanılmaya başlanan bir yöntem olmuştur. Bu sebeplerden ötürü; tez kapsamında, günümüz doğum kontrol yöntemlerinden rahim içi araçlara (RİA) alternatif bir servikal araç ve doku iskelesinin biyobozunur polimerlerden üç boyutlu yazdırma teknolojisi ile üretimi düşünülmüştür.

Amaç; RİA'ların olası yan etkilerini en aza indirmek ve rahim içine gelmeden daha serviks bölgesinde spermisit etki göstererek doğum kontrolü sağlayacak servikal bir araç ve doku iskelesinin biyobozunur polimer kullanılarak üç boyutlu yazdırma ile üretilmesidir.

Tasarımda FDA tarafından onaylı biyobozunur polilaktik asit (PLA) polimeri kullanılmıştır. Optimum yüzey pürüzlülüğüne ulaşmak adına ve tasarım geometrileri gereği FDM (Fused Deposition Modeling) tekniği seçilmiştir. Kullanılan PLA

filamentten üretilen prototipin yapay uterus sıvısı içerisinde bozunma davranışı gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: 3B yazdırma, RİA, FDM, biyobozunur polimerler, PLA

ABSTRACT

Cervical Implant And Scaffold Production From Biopolymeric Material With 3D Printing Technology

Burçak AY

Department of Metallurgy and Materials Engineering

Master of Science Thesis

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Cem AKÇA

3D printing is a new technology in constant evolution. Especially; in recent years, it has attracted intensive attention and its usage areas has rapidly expanded. 3D printing has become a remarkable method especially in the medical field due to the ability of making a three-dimensional object of virtually any shape from a digital model in a short time. Due to this reason, within the scope of the thesis; production of a cervical device and a scaffold that will be alternative for IUDs from biodegradable polymers with using three-dimensional printing technologies were thought.

The aim of this thesis; is produce a cervical device and a scaffold from biodegradable polymers which will minimize the side effects and will provide an effective contraceptive control by stopping the entry of sperm in the cervical region rather than in the uterus.

Biodegradable PLA polymer which is approved by FDA were used. For achieved optimum surface roughness and because of design geometries, FDM (Fused Deposition Modelling) technology were chosen. Degradation behavior of produced design in simulated uterine fluid were examined.

Keywords: 3D Printing, IUD, FDM, biodegradable polymers, PLA

1
Giriş

1.1 Literatür Özeti

Faustino R Pérez-López ve arkadaşları (2010), kadın pelvik aktinomikoz ve rahim içi doğum kontrol araçları isimli makalelerinde aktinomikoz enfeksiyon riskinin rahim içi araç kullanımıyla bağlantısını araştırmışlardır. Aktinomikoz enfeksiyonun lokal şişme, şişkinlik, apse oluşumu, doku fibrözü, tübal-yumurtalık kütleleri ve fistül oluşumu ile gözlemlenen bir enfeksiyon olduğunu ve perineden vajina ve servikse uzanan enfektif bir yol oluşturduğunu belirtmişlerdir. Yapılan araştırmalar sonucunda nispeten nadir görülen bir enfeksiyon olsa da RİA kullanımıyla doğrudan ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [1].

F.S.Senatov v.d. (2015), % 15 Hidroksiapatit içeren PLA ile FDM tekniğini kullanarak poröz doku iskeleleri üretmek üzerine çalışmışlar, ve yaptıkları bu çalışmada ürettikleri doku iskelelerinin yapısal karakteristiklerini, mekanik ve şekil hafıza özelliklerini incelemişlerdir. Şekil hafıza efektini aktif hale getirebilmek için por büyüklüğü ve porozitesi; 700µm ve %vol 30 olacak şekilde üretilen doku iskelelerine direkt ısıtma uygulamışlardır. Isıtma-sıkıştırma-soğutma döngüsünde ürettikleri doku iskeleleri içerisindeki HA'lar sert bir faz oluşturarak çatlak oluşumunun büyümesini engellemiş ve %96 ilk şekle dönme kabiliyeti kazandırmıştır. Bu sebeplerden %15 HA içeren PLA doku iskelelerinin küçük kemik bozuklukları için kendiliğinden uyum sağlayan implantlar grubunda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır [2].

J.M. Chacón ve arkadaşları (2017), düşük maliyetli üç boyutlu yazıcılarla üretilen PLA numunelerin mekanik performanslarını etkileyen üretim yönü, tabaka kalınlığı ve besleme hızı gibi faktörleri karakterize etmek amacıyla bir çalışma yapmışlar, üç ayrı oryantasyonda üretilen numunelere çekme testi ve üç noktalı eğme testi yapılmış; dikey doğrultuda üretilen numunenin en düşük mekanik davranışı gösterdiği gözlemlenmiş. Bunlara ek olarak yatayda kenar üzerine ve yüzey üzerine üretilen numunelerde tabaka kalınlığı ve besleme hızı arttıkça sünekliğin azaldığı sonucuna varılmış [3].

Mike Barbeck v.d. (2017), kıkırdaksal hataların rejenerasyonunda kullanılabilecek doku isklelerinin üç boyutlu yazdırma ile üretilebileceğini düşünmüş. PLA ve PLA/bioglass

G5 kombinasyonu ile FDM üç boyutlu yazdırma tekniği kullanılarak üretilen doku iskelelerinin in vivo ve in vitrodaki morfolojik, mekanik özellikleriyle moleküler ağırlık kayıplarını incelemişler. In vivo çalışmalarda farelere yerleştirilen doku iskelelerinde; doku reaksiyonları, implant yatağı damarlanması histolojik ve histomorfolojik metotlara odaklanılmıştır. In vitro çalışmalarda; yapay vücut sıvısı sonrası mekanik-morfolojik özellikler ile ağırlık kaybı odak noktası olmuştur. Sonuç olarak ise G5 ilaveli doku iskelelerinde moleküler ağırlık kaybının daha az olmasıyla birlikte mekanik dayanımın arttığı ve doku iskelesi çevresinde damarlanmanın daha yoğun gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Böylelikle G5 ilaveli doku iskelelerinin kıkırdaksal hataların rejenerasyonunda daha etkin kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir [4].

Ying-Chao Chou ve arkadaşları (2017), enfeksiyöz profilaksi için kemik fiksasyonunu ve antibiyotiğe gömülmüş poli (D, L) -laktit-ko-glikolid (PLGA) nanofibröz membranı desteklemek için biyolojik olarak parçalanabilir üç boyutlu baskılı (FDM) bir PLA kafes geliştirmeyi amaçlamışlar. Ve çalışmalarını bir tavşan femoralindeki parçalanmış metafizyel kırıkların tedavisinde gözlemlemişlerdir. In vitro çalışmalarında, üç boyutlu baskılı kafesin mekanik özelliklerinin ölçülmesi ve nano-liflerden vankomisin ve seftazidimin salınım aktivitelerinin belirlenmesi incelenmiş, çalışmanın in vivo kısmında ise kombine edilen biyobozunur polimerler ile bunlar olmadan tedavi edilen femoral metafizyal parçalanmış kırığın karşılaştırmaları yer almıştır. Sonuçlar, vankomisin ve seftazidimin, 3 hafta boyunca kırık bölgesi etrafındaki lokal doku sıvısında etkili seviyelerin üzerinde sürdürülebilir bir şekilde tespit edildiğini göstermiştir. Hayvan çalışmaları, 3D kafes implantasyonu olan tavşanların daha iyi kortikal bütünlüğe, bacak uzunluk oranına ve maksimum eğilme kuvvetlerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışma sonucunda, bu kombine polimerlerin femoral metafiz ile parçalanmış kırığın tedavisi sırasında kırık fiksasyonunu destekleyebileceği öne sürülmüştür [5].

Rafael Thiago Luiz Ferreira v.d. (2017), FDM ile üretilen PLA malzemelerin mekanik karakterizasyonu üzerine çalışmışlar ve çalışmalarında PLA ve PLA + CF%15 olmak üzere iki grup malzeme kullanmışlar. Tek yönlü ve özel olarak yönlendirilmiş örneklerde testler sonrası kırılma yüzeylerini incelemek için tarama elektron mikroskobunu tercih etmişlerdir. Kısa CF'lerin FDM ile üretilmiş numunede birikme doğrultusunda yönlendiğini görmüşler ve malzemelerdeki farklılıkların CF uzunluklarından kaynaklandığı sonucuna varmışlardır [6].

Prashanth Ravi ve arkadaşları (2017), biyomedikal uygulamalar için PLA filament üretimi üzerine yaptıkları çalışmada, PL-32 peletlerinden FDM tekniği için PLLA ekstrüze etmişlerdir. Üretilen numunede olası vücut içi kullanımda oluşması planlanan madde kaybını analiz etmek için PBS 'de 6 ay boyunca bekleterek ayda bir ölçüm yapmışlardır. 6 ay sonunda fark edilir yapısal bozunma gözlemlemişler ve sonuç olarak PL-32 peletlerinden üretilen PLLA filamentin biyomedikal aplikasyonlar için kullanılanılabileceğini ve bozunmasının uygun olduğunu öne sürmüşlerdir [7].

Mian Wang v.d. üç boyutlu yazıcı ile üretilen doku iskelelerinin dokuları ve matriksleri taklit etmesi gerekliliğinden yola çıkarak, yüzey pürüzlülüğünü doku iskelelerinin taklit yeteneğini arttırmak için kullanmışlar ve gerekli yüzey pürüzlülüğüne ulaşmak için soğuk atmosferik plazma (CAP) yöntemini seçmişlerdir. Nano ölçekte pürüzlülük ve yüzeyde optimum kimyasal kompozisyonu sağlayan CAP sonrası ıslanma açısı düşmüş ve pürüzlülük artmış. XPS analiziyle incelenen numunelerde oksijenin karbona oranı artmış, hidrofiliklik ve nano ölçekte pürüzlülük arttığından osteoblast bağlanması ve mezenkimal kök hücre bağlanması-çoğalması önemli ölçüde desteklenmiş. Sonuç olarak üç boyutlu yazdırma ile üretilen numunelerde optimum yüzey pürüzlülüğüne ulaşmanın CAP yöntemiyle mümkün olabileceği sonucuna varmışlar [8].

Anamaria Ragina v.d. (2016), poröz Chitosanın mekanik dayanımlarının kemik-doku mühendisliği çalışmaları için düşük kalmasından ötürü, yüksek por büyüklüklü 3 boyutlu yazdırılmış PLA'nın yük taşıma özelliği ile Chitosan-HA hidrojelinin biyolojik özelliklerini bir arada kullanmayı düşünmüşler. Üretilen yüksek gözenekli PLA'da %60 boşluk bırakarak donma jelasyonu ile gözenekli kompozit üretmeyi başarmışlar. Sonuç olarak deneysel çalışmalarında 21 gün boyunca daha yüksek kök hücre oluşumu gözlemlenmiş ve uygun mekanik özelliklere ulaşılmış [9].

Chia-Tze Kao ve arkadaşlarının amacı (2015); insan yağ hücrelerinden türetilmiş kök hücrelerde, hücre tutunmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenlemek için deniz kabuğu benzeri bir kaplama ile işlevselleştirilmiş bir PLA doku iskelesi üretmek olmuş ve Polidopamin ile kaplanmış PLA doku iskelerinin kimyasal karakterizasyonunu XPS ile analiz etmişlerdir. PDA kaplama ile adhezyon, çoğalma ve hücre döngüsü artmış; sitogenez deneyinde PDA/PLA üzerinde kültürlenen hücrelerin ALP aktiviteleri ve osteokalsin, saf PLA üzerinde kültürlenen hücrelerden daha yüksek çıkmıştır. Sonuç olarak; biyo kaplamaların sentetik PLA doku iskelelerinde yüzey aktifleştirici olarak

kullanılabileceğini ve hücrelerin spesifik tepkilerine fırsat verdiğini kanıtlamışlardır [10].

Levent Aydın v.d. (2015), öncelikle açık kodlu kaynak yazılım geliştirerek bir üç boyutlu yazıcı imal etmişler. Ve bu açık kaynak kodlu yazıcıyı geliştirerek, ayak bileği ortezi üretmek için kullanmışlar. Özel bir AFO bir CAD yazılımı ile modellenmiş, bu model geliştirilen yazıcı ile FDM tekniği kullanılarak basılmış ve başarılı olmuştur. Böylelikle daha kısa sürede ve daha ekonomik üretim yapılabileceğini kanıtlamışlardır [11].

1.2 Tezin Amacı

Sağlıklı bir rahim, her ay düzenli olarak yumurtlar ve bu sırada endometriyum tabakasını kalınlaştırır. Gebelik gerçekleşmediği takdirde ise endometriyum tabakası dökülerek menstrüal döngü gerçekleşir. İstenmeyen gebeliklerin önlenmesi adına rahimin çalışma mekanizmasında ya yumurtlamayı baskılamak ya da yumurtanın spermle buluşmasını önlemek gerekir. Korunma sağlanırken de rahim dokusuna zarar vermeyecek, hormonlarda ve menstrüal döngüde dengesizlik yaratmayacak yöntemler seçilmelidir. Bu hem sağlık hem de hasta psikolojisi açısından oldukça önemlidir. RİA'lar 1800'lü yıllardan beri etkin şekilde kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılanları ise bakır iyonları veya levonorgestrel hormonu salarak (drug delivery) spermisit etki ile gebelik oluşumunu önlemektedirler. Fakat RİA'lar rahim içine yerleştirildikleri andan itibaren yabancı bir cisim olarak algılanmakta ve bölgede enfeksiyona sebep olabilmektedir. Aynı zamanda rahim içinde asılı halde bulunuyor olmalarından ötürü hareket edebilmekte ve karın boşluğu, fallop tüpleri gibi bölgelere göç edebilmektedirler. Bu projenin amacı; bu yan etkilerin yaşanmayacağı etkin koruma sağlayan yeni bir aracın tasarlanması ve prototipinin üretilmesidir.

1.3 Hipotez

Bu çalışmada kullanılacak olan Polilaktik Asit polimeri laktik asit parçalanma ürünlerinden oluşan alifatik poliester grubundan bir biyobozunur biyopolimerdir. Rahim kendisi de laktik asit ürettiğinden; yeni tasarlanan PLA aracın diğer rahim içi araçlarda olduğu gibi yabancı cisim olarak algılanmasının önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Aracın rahim içine değil servikse yerleştirilmesi sayesinde de hem hareketliliğinin kısıtlanması hem de daha rahim ağzında korunmanın başlaması varsayılmaktadır. Ayrıca biyobozunur materyal tekrar çıkarılmaya ihtiyaç duymayacaktır.

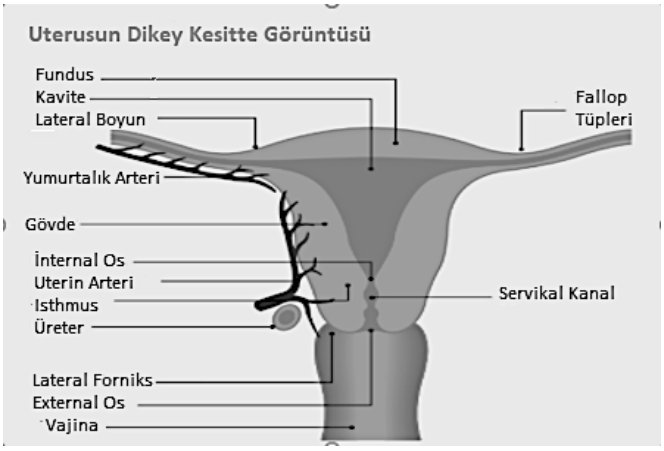
2
Kadın Üreme Sistemi ve Doğum Kontrol Yöntemleri

2.1 Uterus ve Yapısı

Uterus dişi üreme sisteminin fibromasküler yapılı bir organıdır. Fetüsün hamilelik sırasında geliştiği ince kapalı bir zar olarak düşünülebilir. Armut biçimlidir ve yaklaşık 7,6 cm uzunluğunda, 4,5 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlığındadır. Bu ölçüler hamilelik sırasında değişmekte olup, uterusun uzunluğu 35 cm'ye kadar çıkabilmektedir [12].

Uterus anatomik olarak iki kısma ayrılmaktadır; korpus veya gövde ve serviks veya rahim ağzı. Uterus gövdesi serviks şeklinde devam eden isthmus adı verilen bir bel ile daralmaktadır. İsthmus yaklaşık 1,5 mm uzunluğundadır. Uterus boşluğu içindeki uterus gövdesinin birleşimi iç os olarak adlandırılmıştır ve histolojik görünümü uterus gövdesinin endometriyal astarına benzemektedir [13]. Uterusun serviks kısmında dış os olarak gösterilen kısım vajinaya açılırken, gövde kısmı fallop tüplerine bağlanmaktadır. Fallop tüpleri uterusun üst kısmında fundus adı verilen bölgenin iki yanından yatay olarak giriş yapar. Her bir fallop tüpü yaklaşık 10 cm uzunluğunda yumurtalıklara kadar ulaşan iki boru şeklindedir. Tuba uterina veya uterus tüpleri de denir. İnsanda döllenme olayı burada gerçekleşir.

Uterus boşluğu dikey kesitte üçgen, sagital kesitte yarık benzeridir. Çocukluk döneminde serviks uterus gövdesinin iki katı kadardır ancak ergenlik döneminde uterus gövdesinin büyümesiyle nispi yetişkin büyüklüğüne ve oranlarına genişler. Şekil 2.1'de uterusun dikey kesitte bölümleri gösterilmektedir [13].

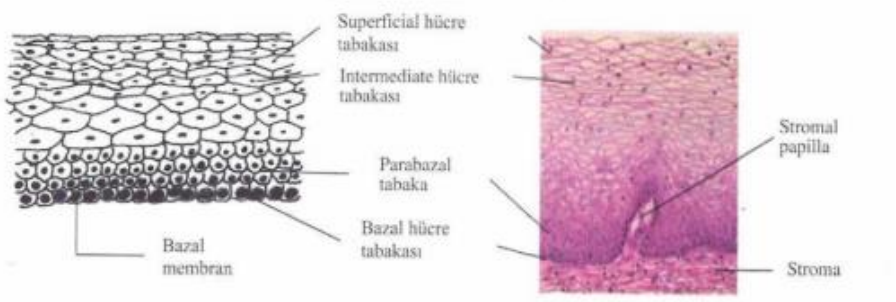


Şekil 2.1 Dikey Kesitte Uterus Bölümleri (Uterusun üreter ve üterin arteriyle ilişkisi de gösterilmektedir.)[13]

2.2 Serviks ve Yapısı

Serviks erişkinlerde, uterusun alt bölümünü oluşturan 3-4 cm uzunluğunda, 2-3 cm çapında silindirik şekilli bir organdır. Kadının yaşına, doğum sayısına ve hormonal durumuna bağlı olarak büyüklüğü ve şekli değişir. Endoserviksi uçtan uca geçen endoservikal kanal internal os ile uterusa, external os ile vajinaya açılır. Eksternal os doğurmamış kadınlarda küçük, yuvarlak iken, doğum yapmış kadınlarda enine bir yarık olarak görünür. Gebe olmayan serviks burun ucu kıvamındadır, gebelikte ise yumuşayarak dudakların yumuşak kıvamına gelir [14].

Serviks iki tip epitel ile kaplıdır; skuamokolumnar bileşkede birleşen çok katlı yassı epitel ve kolumnar epitel. Skuamoz epitel ektoserviksin geniş bir kısmını kaplayan, nonkeratinize, glikojen içeren, çoklu hücre (15-20) tabakasından oluşur (Şekil 2.2). Gözle muayenede soluk pembe renkli görünür. Koyu boyanan, büyük çekirdekli ve küçük sitoplazmalı, yuvarlak bazal hücrelerden oluşan tek tabakalı bir bazal membran içerir [14].



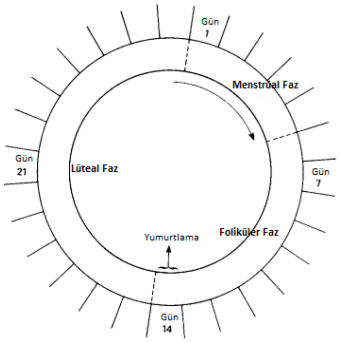
Şekil 2.2 Çok Katlı Skuamoz Epitel (x20) [14]

Kolumnar epitel; endoservikal kanalı döşeyen, çekirdekleri koyu boyanan tek tabaka hücrelerdir. Gözle muayenede damarlı, kırmızı renkli görünür. Kolumnar hücreler serviksi ve vajinayı ıslatan mukus salgılarlar. Bu salgılar menstrüal döngünün erken evresinde artış gösterir. Salgılanan mukus miktarındaki değişiklikler ovulasyon evresinde en yüksek noktaya ulaşarak spermin uterusa nakli için ideal koşulları sağlar [14].

2.3 Menstrüal Döngü

Menstrüal döngünün amacı; her ay bir yumurtanın yumurtlanmasını ve döllenme sonrası embriyo için uterusun hazır olmasını sağlamaktır. Menstrüal kelimesi, “ay” anlamına gelen Latince “Mensis” kelimesinden gelmektedir. Ve ortalama bir menstrüal döngü, ay takvimine göre 29,5 gündür. Ancak döngü uzunluğu kadından kadına değişebilmekte, 25-35 gün arası gidip gelebilmektedir. 28 günlük bir döngü uzunluğuyla, bir kadın ergenlikten üreme (doğurganlık) ömrünün sonuna kadar yılda yaklaşık 13 yumurta veya 37 yılda 481 yumurta yumurtlamaktadır. Kadının geçireceği hamilelik ve emzirme dönemleri bu toplam sayılara etki edebilir. Çünkü bu dönemlerde yumurtlama baskılanmaktadır. Yumurtlamayı baskılayan kontraseptif yöntemlerin kullanılması da bu sayıyı azaltabilir [15]. Bu tip yöntemlerden bir sonraki başlık altında bahsedilecektir. Her bir menstrüal döngü üç ana bölümden oluşmaktadır. Bunlar: regl olarak da adlandırılan menstrüasyon fazı, foliküler ("proliferatif" veya "östrojenik") faz ve luteal ("salgı" veya “progestasyonel") fazdır [15].

Şekil 2.3 ‘te 28 günlük bir döngüdeki üç ana fazın uzunlukları gösterilmektedir. Döngünün ilk günü regl döneminin ilk günüdür.



Şekil 2.3 28 Günlük Bir Döngüdeki Üç Ana Faz [15]

Ortalama bir regl süresi 5-6 gündür. Bu evre menstrüal faz olarak adlandırılır. Reglin bitişiyle döngüde foliküler faza geçilir ve bu fazda regl dönemi sırasında büyümeye başlamış olan yumurtalar büyümeye devam ederek östrojen salgılarlar. Salgılanan östrojen hormonu uterus endometriyumunu kalınlaştırır. Endometriyumun kalınlaşması evresi yumurtlamaya kadar devam etmektedir. Yumurtlama genellikle bir sonraki menstrüal fazın başlamasından 14 gün önceye tekabül etmektedir. Yumurtlama sonrası lüteal fazda yumurtlanan folikülün dışında korpus luteum denilen bir katman oluşur ve bu katman uterusu embriyoya hazırlayan estradiol-17β ve progesteron salgılar. Lüteal fazın sonunda; döllenme olmamış ise yumurta parçalanarak endometriyum kalıntılarıyla birlikte kanama olarak atılır. Döllenme meydana gelirse; oluşan embriyo uterus duvarına implante olur ve sonraki döngüler baskılanır [15].
Tüm bu menstrüal döngü sırasında salgılanan hormonlar sebebiyle uterus duvarlarında, yumurtalıklarda ve fallop tüplerinde meydana gelen değişiklerin yanısıra servikste de bir takım değişiklikler meydana gelmektedir. Aylık döngünün ilk evresinde yani regl bitiminden hemen sonra serviks daha aşağıda, mukus açısından fakir ve sıkıca kapalıdır. Foliküler fazın ilerleyen evrelerinde yumurtlama dönemine doğru artan östrojen seviyesiyle birlikte uterus ve serviksten sperm iletimi sağlayacak ve kadın vücudunda spermin daha uzun süre (3-5 gün) yaşamasını sağlayacak mukus üretimi artar. Ve ovülasyon sırasında serviksin vajinaya bağlanan os'unda ufak bir açıklık meydana gelir. Ovülasyonda serviks daha yukarda, yumuşak ve ıslaktır. Ovülasyon sonrası lüteal fazın sonlarına doğru serviks tekrar mukus açısından fakirleşir; daha serttir ve sıkıca kapalıdır [16].

2.4 Doğum Kontrol Yöntemleri

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre üreme sağlığı; üreme sistemi, işlevleri ve prosesleri ile ilgili herhangi bir rahatsızlık ve sakatlık halinin olmamasının yanı sıra tam bir fiziksel, psikolojik ve sosyal iyilik halidir. Aynı zamanda üreme sağlığı, insanların tatmin edici ve güvenli bir cinsel yaşam sürdürebilecekleri anlamına gelir ve üremenin ne zaman ve ne sıklıkla olacağı kendi özgür iradelerine bağlıdır [17].

Aile planlaması günümüzde oldukça önemli bir yere sahiptir. Aile planlamasıyla istenmeyen gebeliklerin önüne geçilebilir ve ailelerin istedikleri zamanda, istedikleri aralıklarla, istedikleri kadar çocuk sahibi olmalarına olanak sağlar. Gerek kişilere güvenli bir cinsel yaşam sunmak, gerek çeşitli ülkelerde nüfus kontrolünü sağlamak gerekse yine bazı ülkelerde çokça yaşanan ergen-hamileliklerinin önüne geçmek adına

yıllardır kullanılan bir takım doğum kontrol yöntemleri mevcuttur. Bu bölümde en yaygın kullanılan doğum kontrol yöntemlerinden bahsedilecek ve bir sonraki başlıkta tez konusu kapsamında rahim içi araçlara odaklanılacaktır.

Doğum kontrol yöntemlerine kontraseptif yöntemler de denmektedir ve temelde bu yöntemler modern kontraseptifler ve geleneksel kontraseptifler olarak ikiye ayrılmaktadır. Kombine oral doğum kontrol hapları, mini haplar, hormon içeren rahim içi araçlar, bakır içeren rahim içi araçlar, bariyer yöntemler, depo enjeksiyonlar, cerrahi sterilizasyon ve deri altı implantlar modern kontraseptifler sınıfına girmektedir. Takvim yöntemi, coitus interruptus (geri çekme) yöntemi, vajinal lavaj geleneksel yöntemler sınıfındadır.

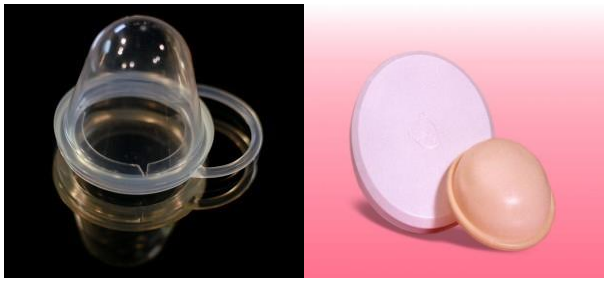
Takvim Yöntemi: Geleneksel kontraseptiflerden olan takvim yönteminde kadın menstrüal siklus uzunluğu üzerinden basit bir hesaplama yapmaktadır. Kullanılan basit hesaplama yöntemi; ovülasyon tarihinden reglin başlangıcına kadar olan sürenin sürekli olarak 14 gün olduğunu varsayar. Son güvenli gün menstrüal siklusun toplam uzunluğundan 18 gün çıkarılmasıyla elde edilen gündür. (29 günlük bir siklusta 29-18=11. gün gibi) İlk güvenli gün; 29 günden 11 in çıkarılmasıyla elde edilir [18]. Yani siklus başlangıcından itibaren 18. Gün itibariyle yeni siklus sonrası 11. güne kadar olan günlerde cinsel birliktelik yaşanabilir sonucu verir. Bu aralıklar menstrüal döngü başlığında da verildiği gibi lüteal faz ve foliküler fazın başlangıcıdır. Dolayısıyla yumurtlama henüz olmamış veya olduktan sonrada yumurtanın canlılık süresi dolmuştur. Bir yumurtanın kadın vücüdunda 24-48 saat arası canlı kalabildiği bilinmektedir [18].

Takvimdeki günleri takip etmenin yanı sıra kadın vücut ısını ve serviksini elle muayene ederek bu yönteme destek sağlar. Hesaplanan tarihlerde serviks kısmen kuru ve oldukça serttir. Bu yöntemde vücudun doğal ortamına müdahale eden herhangi bir kimyasal madde ve hormon olmaması avantajdır. Fakat bazı kadınların servikal kontrol yapamaması ve tam bir döngünün uzunluğunu kesin belirlemek ve yumurtlamanın hangi gün olduğunu belirli oranda kesinleştirebilmek adına birkaç ay tablo ve kayıt yapılması gerekliliği dezavantajları arasındadır. Ayrıca modern yöntemlerde olduğu gibi yüksek oranlarda kesin koruyuculuk sunmamaktadır [18].

Bariyer Yöntemler: Bariyer yöntemler prezervatif, servikal kap, spermisit ve diyafram gibi araçların kullanıldığı yöntemlerdir. Kullanımları oldukça yaygındır. Sadece cinsel

birleşme sırasında kullanılan araçlardır. Bu yöntem de korunma mekanizması spermlerin üst vajinal kanala geçmesini önleyecek bir bariyer oluşturmaktır. Spermisit; kelime anlamı olarak "spermin ölümü" demektir. Sperm canlılığını olumsuz etkilemesinin yanı sıra spermin uterusa taşınmasına karşı mekanik bir bariyer sağlar. Krem, jel, aeresol köpük formunda veya köpük tablet ve fitil şeklinde olabilmektedirler. Vajinanın üst kısmına, serviksin dış açıklığına yakın bir yerlere sıkılarak veya yerleştirilerek kullanılırlar. Krem, jel, aeresol köpük formunda olan spermisitlerin doğru etkinlik gösterebilmeleri için birleşmeden bir saat önce uygulanması, tablet ve fitil formundakilerin ise 15 dk ile 1 saat önce uygulanması gerekmektedir. Birleşmenin güvenliliğini arttırmak adına birleşmeden 6 ila 8 saat sonrasına kadar vajinal duş yapılmamalıdır. İçeriklerinde aktif bileşen olarak, genellikle nonoxynol-9 veya oktoksinol içerirler ve bu maddeler sperm zarının yapısını bozan yüzey aktif maddelerdir [15].

Diyafram; esnek bir tel halkanın üzerine gerilmiş, sığ ince kauçuk bir kaptır; bu araç vajina içine yerleştirilir, böylece dış servikal os'u kaplar. Servikal kap; serviksi bloke eden küçük bir kaptır. Vakum sistemi ile yerinde tutulur. Bu tür kapakların çoğu şeffaf, sert plastik veya kauçuktan yapılır ve spermisit ile, veya spermisitsiz kullanılabilir [15]. Fakat etkililiği arttırmak adına spermisit ile kullanımları önerilmektedir. Aşağıda diyafram ve servikal kapa örnek görseller mevcuttur [15].



Şekil 2.4 Servikal Kap ve Diyafram Örnekleri [19 , 20]

Günümüzde oldukça yaygın kullanılan bir diğer bariyer yöntem de prezervatiflerdir. Tarihte ketenden, deriden ve hayvan bağırsağından yapılmış pek çok çeşidi mevcuttur. Günümüzde kullanılan temel prezervatif, iki aşamalı daldırma işlemiyle üretilen ince, gerilebilir bir lateks filmdir. Latex prezervatif; koitus sırasında spermin vajinaya ve uterusa ulaşmasını engeller. Bu sayede korunma sağlanır. İstenmeyen gebeliği önlemenin yanı sıra cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı da korunma sağlar. Özellikle

kadının hormonal kontraseptif bir yöntem kullanamadığı ilişkilerde tercih edilmektedir [21].

Bariyer yöntemlerin ucuz, kolay ulaşılabilir olmaları, koruma yüzdelerinin oldukça yüksek olması ve cinsel yolla bulaşabilen hastalıklara karşı da koruma sağlamaları avantajları arasındadır. Spontane ilişkiyi engelleme, latekse alerjik olma durumu, sistit ve mantar yapma ihtimali, servikal kap ve diyaframda yenilenmesi gereken spermisit kullanımı dezavantajları arasında sayılabilir.

Kombine Doğum Kontrol Hapları: İnsan kontrasepsiyonunda hormonların olası kullanımı üzerine bilimsel araştırma 1897'de, Edinburgh Üniversitesi'nde bir anatomist olan John Beard, corpus luteum'un hamileliğin erken döneminde yumurtlamayı inhibe ettiğini tahmin ettiğinde başlamıştır [15]. Bu tarihten itibaren peş peşe yapılan çalışmalar sonucunda kanda belirli progesteron ve östrojen oranının yumurtlamayı inhibe ettiği sonucuna varılmış ve kombine doğum kontrol hapları geliştirilmiştir. Günümüzde kullanılan tüm doğum kontrol hapları çeşitli sentetik progesteron ve östrojenleri içermektedirler [21].

Kombine doğum kontrol hapları, yumurtlamayı inhibe ederek gebe kalmayı önlemektedirler. Östrojen ve progesteron kombinasyonu, menstrüal siklusun ortasında normalde yumurtlamaya meydan veren ve hipofiz bezinden salgılanan FSH ve LH hormonlarının salgılanmasını engeller. Temelde; bu haplar mestrüal siklusun luteal fazında ve hamilelik döneminde mevcut olan östrojen ve progesteronun negatif geri dönüşüm etkilerini taklit ederek çalışırlar. Hap yumurtlamayı önleyemese bile hamilelik oluşmaz çünkü hap kullanımı sırasında servikal mukus sperm hareketini kısıtlayıcı bir hal alır. Yine bazı spermler yumurtaya ulaşır ve döllerse bile hap uterin endometriyumunu embriyo için elverişsiz hale getirdiğinden gebelik gerçekleşmez [21].

Kombine doğum kontrol haplarında östrojen ve progesteron fazlalıklarına atfedilen bir takım yan etkiler de mevcuttur. Bunlardan östrojen fazlalığına atfedilenler; mide bulantısı, baş ağrısı, baş dönmesi, sıvı tutulumu ve dolayısıyla akut kilo alımı, meme tıkanıklığı, hipertansiyon ve mukus akıntısıdır. Progestron fazlalılığı ise; artan kilo alımı, yorgunluk, depresyon ve libido azalmasıdır [21].

Ayrıca kombine doğum kontrol haplarında tromboflebit ve derin ven trombozu gibi yan etkiler de mevcuttur [18].

Tüm bunların yanında neredeyse %90'a yakın koruma garantisi vermesi, ağrılı, sancılı ve uzun regl dönemlerini azaltması, yumurtalık kistleri ve yumurtalık kanseri insidansında azalma göstermesi avantajları arasında sayılır [18].

Mini Haplar: Mini haplar sadece progesteron içeren doğum kontrol haplarıdır. Kombine oral haplar gibi günlük olarak alınırlar fakat kombine haplardaki placebo haplar ya da ara verme durumu olmaz. Haplar alınırken regl gerçekleşir. Pek çok kombine doğum kontrol hapının tersine sadece ovulasyonu baskılamak yerine %15-40 arası ovulasyonu engelledikleri gözlemlenmiştir. 1950'lerin ortalarında geliştirilmeye başlanmış bu haplar kombine hapların daha düşük dozlarda steroid içermeleri nedeniyle klinisyenler tarafından yaygın olarak tercih edilmemiştir [22].

Ani kanama, depresyon, akne oluşumu, baş ağrısı gibi yan etkileri mevcuttur. Ayrıca her gün mutlaka aynı saatte alınmalı, en fazla üç saat gecikmeye izin verilmelidir. Östrojen kullanmaması gereken kadınlar için avantajlıdır [18].

Depo Enjeksiyonlar: Depo enjeksiyonlar halk arasında doğum kontrol iğneleri olarak da bilinmektedirler. Ayda bir ve üç ayda bir enjekte edilen türleri mevcuttur. Depo enjeksiyonlar progesteron hormonu içerirler. Halen en yaygın kullanılan iki tip; depo medroksiprogesteron asetat (DPMA) ve noretisteron enantatdır. İlk enjeksiyon menstrüal siklusun ilk beş günü içerisinde yapılmalıdır. Devam enjeksiyonları ilave yedi gün içerisinde yapılmalıdır. Enjekte edilen depo-progestinler, adet gecikmesi, adet düzensizliği veya adet miktarında azalmaya neden olabilirler. Baş ağrısı, kilo alma, memede duyarlılık gözlemlenebilir. Yöntem bırakıldığında doğurganlığın geri gelmesi yaklaşık 5-7 ay sürer [23].

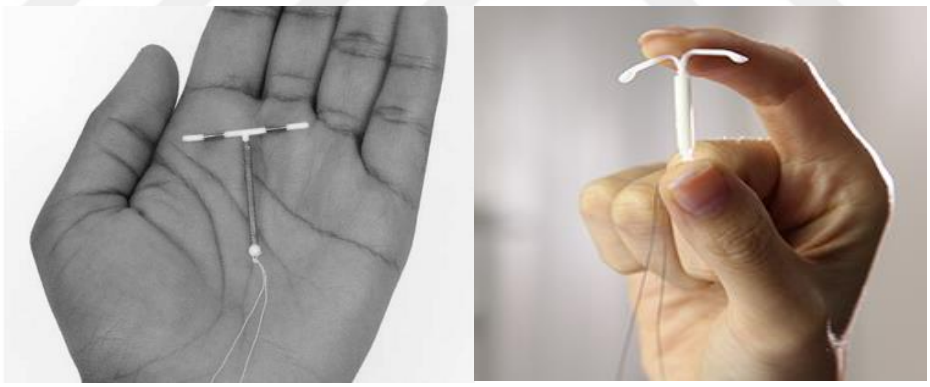
Deri Altı İmplantlar: Deri altı implantların dünya çapında en yaygın kullanılanları Norplant ve Implanon'dur. Norplant, her biri 36 mg levonorgestrel içeren altı küçük, esnek, kapalı kapsülden oluşmaktadır. İlk çalışmalar "sert tüp" silastik implantlarla yapılmıştır, ancak şu anda kullanılan tipler "yumuşak tüp" olup, daha yüksek günlük salınım yapmaktadırlar ve daha düşük gebelik oranları göstermektedirler [24]. Norplant'ın yaklaşık beş yıllık kullanım süresi vardır. Üst kolun iç kısmına, deri altına yerleştirilirler. 3,4 cm uzunluğunda, 2,4 mm çapındadır, ortalama 36 mg kristalize levonorgestrol içerirler. Gebelik, açıklanamayan vajinal kanama, mevcut meme kanseri durumlarında kontrendikedirler [24].

İmplanon; tek çubuk şeklinde 68 mg etonogestrel içeren ve üç yıl koruma sağlayan bir deri altı implant çeşididir. Siklusun 1-5. günleri arasında uygulanır [23]. Steroid kristalleri, ince bir EVA kopolimer zarı ile kaplanan bir etilenevinilasetat (EVA) kopolimeri çubuğuna yerleştirilmiştir [25].

2.4.1 Rahim İçi Araçlar (RİA)

Rahim içi araçlar (RİA), dünya çapında en çok kullanılan, uygulaması klinik ortamda yapılan ve kolay olan, güvenilir, cinsel yaşamı bozmayan kontrasepsiyon yöntemleridir [26]. Ülkemizde de en çok kullanılan modern yöntemlerden olan RİA'ların son yıllarda kullanım oranlarında ciddi düşüş gözlemlenmiştir. RİA'lar basit bir tanımla uterus içerisine yerleştirilen, genellikle bakırlı ve hormonlu çeşitleri bulunan küçük cisimlerdir. Rahim içi araçların ülkemizde kullanılan iki çeşidi mevcuttur, bunlar [27]:

- Bakırlı RİA'lar: TCu – 380 A, TCu – 380S, TCu – 200, TCu – 200B, Multiload (ML Cu 250 ve 375) ve Nova T gibi.
- Hormonlu RİA'lar: Progestasert, Levonova (Mirena)[26]



Şekil 2.5 Kullanımı En Sık Tercih Edilen Bakırlı RİA: TCu – 380 A [27] ve Mirena [29]

Tüm RİA'larda genel etki mekanizması ise şöyledir; endometriyal kavite içerisinde spermisidal bir ortam oluşturarak, spermin üst genital yollara ulaşmasını engelleyerek ovumun transportunu engellerler. Ayrıca hormonlu RİA'lar servikal mukusu kalınlaştırarak spermin uterusa geçişine engel olur ve koruyuculuk oranları yaklaşık olarak %98'dir [26].

Özellikle bakırlı RİA'larda bakır salınımı endometriyumda travma yaratarak rahimin RİA'yı yabancı cisim olarak algılamasını sağlar ve sonuçta sperm ve embriyo için toksik bir ortam oluşturur [26].

RİA; uzun bir süre bebek sahibi olmayı düşünmeyen fakat sonrası için gebeliği düşünen herhangi yaş grubundaki kadınlar için oldukça uygundur. Ayrıca; hiç çocuk sahibi olmak istemeyen lakin cerrahi sterilizasyona da sıcak bakmayan kadınlarda, emziren kadınlarda, her cinsel birleşme öncesi bir hazırlık gerektiren yöntemleri tercih etmeyen kadınlarda ve genital yol enfeksiyonu ve cinsel yolla bulaşan hastalık riski düşük olan kadınlarda tercih edilebilirler.

Kadının gebe olmadığından emin olunduğu reglin 3. ve 10. günleri arasında, yeni doğum yapmış kadınlarda ise doğumdan 12 saat sonra uygulanabilir. Hiç gebe kalmamış kadınlarda, regl dönemleri yoğun kanamalı ve yoğun ağrılı geçenlerde, fazla akıntısı olanlarda ise RİA kullanımı önerilmemektedir [28].

RİA'ların çıkarıldıklarında doğurganlığa dönüşün hızlı olması, yüksek koruma oranı göstermeleri ve uzun süreli yöntemler olmaları, sadece yılda bir kez doktor kontrolünün yeterli olması avantajları arasında sayılabilir [26]. Fakat bunların yanında olası komplikasyolar ve dezavantajlarda mevcuttur.

RİA'ların olası komplikasyonları:

- Uterin kanama
- Pelvik enfeksiyon
- Uterin perforasyon
- RİA varken gebelik oluşması

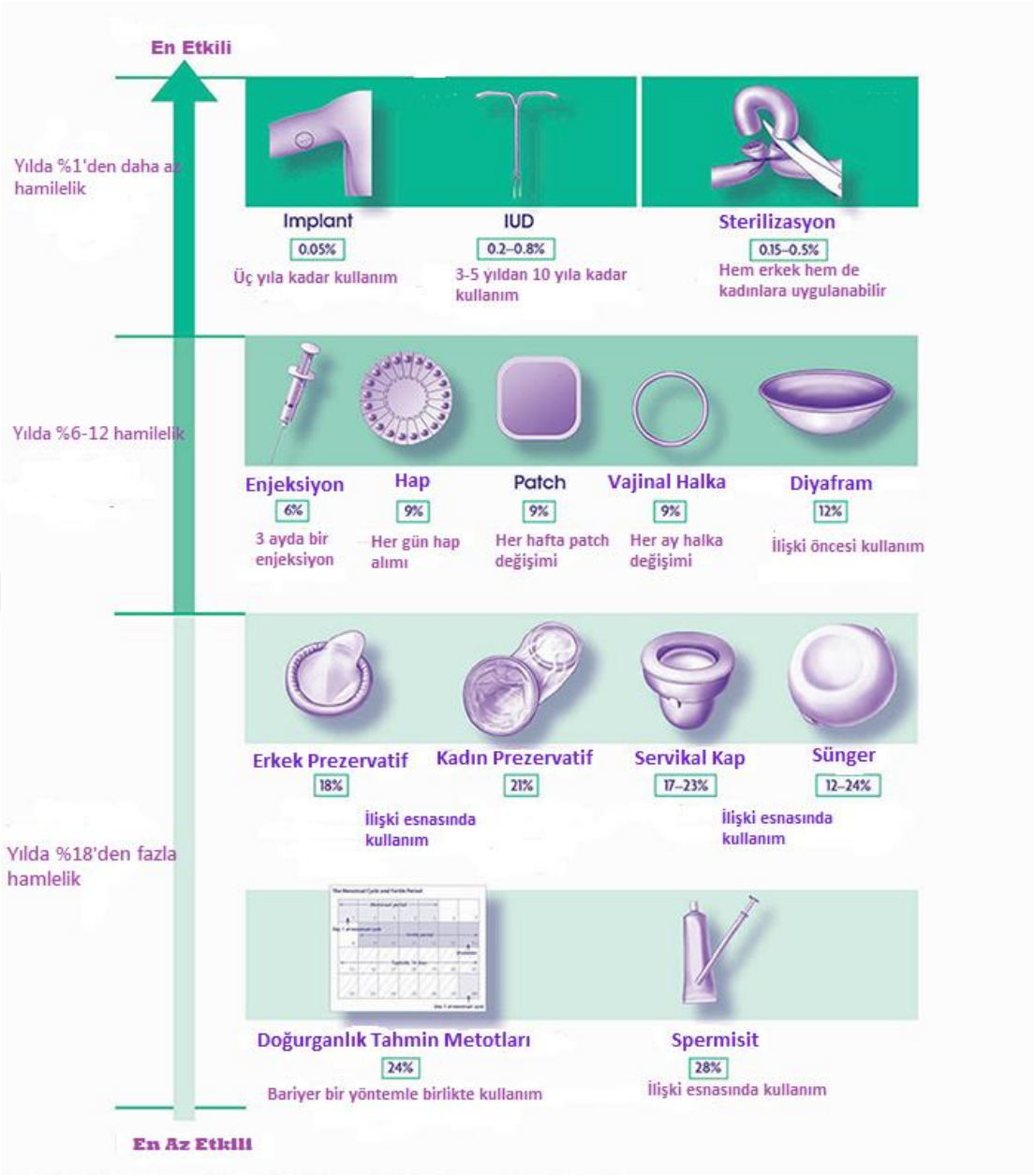
RİA'ların endometriyumda oluşturdukları histopatolojik değişiklikler; doğrudan temas bölgelerinde damarsal erozyonlar olarak, doğrudan temas etmeyen bölgelerde damarsal geçirgenlik olarak ortaya çıkmaktadır. İlk aylardaki kanama artışının sebebi klinik muayenelerle ortaya konulmalıdır. Kanamanın sebebi yabancı cisim olarak algılanan RİA'ya tepki olabilirken, ektopik gebelik oluşumu da olabilir. İkinci durum mevcut değil ise kanamanın RİA takıldıktan bir iki ay sonra azalması beklenir.

Pelvik enfeksiyon da ise kendini aşırı kanama ve akıntı, karında hassasiyet, baş ağrısı, bulantı, kusma, cinsel ilişki sırasında ağrı ile gösterir ve ciddi sonuçları olabilir. Pelvik enfeksiyon sonucu tüp-yumurtalık apseleri ile doğurganlığa zarar gelebilme ihtimali

vardır. Özellikle bu belirtiler RİA takıldıktan birkaç adet dönemi sonrasında kendini gösterdiyse mutlaka müdahale edilmelidir.

Uterin perforasyon; RİA'nın rahim duvarına ve/veya servikal duvara gömülmesi olarak açıklanabilir. RİA'ların geometrik yapısı gereği uzman olmayan ellerde takılan RİA'lar bu tip bir komplikasyon oluşturabilir, buna erken perforasyon denir. Böylesi bir durumda vajinal kanama ve şiddetli ağrı görülür. Eğer RİA takıldıktan belirli bir süre sonra şiddetli ağrı ve aşırı kanama gözlemlenir ve kadın RİA'nın iplerinin yerinde olmadığı kanısına varırsa acilen RİA çıkarılmalıdır. Aksi halde RİA'nın karın boşluğuna yerleşmesi, aylar içinde rahim kasılmalarının da etkisiyle miyometriyumu geçerek periton boşluğuna yerleşmesi, bağırsak hareketlerini engellemesi gibi ciddi sorunlarla karşılaşılabilmektedir [26].

Bu tez çalışması kapsamında amaç; günümüzde kullanılan ve kullanım oranlarının bu gibi komplikasyonlar nedeniyle giderek azaldığı RİA'lara alternatif bir araç üretmektir. Şekil 2.6'da kontrasepsiyon yöntemerinin koruma oranlarının bir karşılaştırılması sunulmuştur.



Şekil 2.6 Doğum Kontrol Yöntemlerinin Karşılaştırılması [30]

2.5 Rahim İçi Araç Kullanımında Tıbbi Vakalar

RİA kullanan kadınlarda, bir önceki başlıkta bahsedilen olası komplikasyonlardan özellikle uterin perforasyon ve RİA varken gebelik oluşumu üzerine literatürde belirtilen ve üzerine çalışılan pekçok vaka mevcuttur. Bu başlıkta bu tarz vakalara bir kaç örnek verilmektedir.

Vaka 1: 27 yaşında, daha önce vajinal doğum yapmış bir kadına doğumdan altı ay sonra bakırlı RİA yerleştirilmiş ve RİA yerleştirildikten üç ay sonra tekrar hamile kaldığı farkedilmiştir. Muayenede RİA'nın ipleri görünmemekle birlikte, yabancı cisim kanıtı olmayan ultrasyon sonucu, 12 haftalık fetüste bir problem olmaması gerekçesiyle hasta

taburcu edilmiştir. Sorunsuz geçen hamilelik dönemi sonrası tekrar vajnal yoldan doğum gerçekleşmiştir. Doğumdan altı yıl sonra hastanın tesadüfen çektirdiği bir kalça röntgeninde pelvisin solunda RİA benzeri yabancı bir cisim farkedilmiş, yapılan muayenenin ardından RİA'nın sol yumurtalığa yapışmış olduğu görülmüş ve operasyonla RİA'nın çıkarılması gerekmiştir [54]

Vaka 2: 28 yaşında sezaryen doğum yapan hastaya doğum sonrası hormonlu RİA yerleştirilmiş ve bir yıl sonra RİA rahim içindeyken hasta tekrar hamile kalmıştır. Hamilelik farkedildiğinde hasta, RİA'nın çıkarılması için doktora başvurmuş ancak; RİA çıkarılırken ipleri zorlama nedeniyle kopmuştur. Operatif histeroskopi sonrası RİA'nın gövdesinin ön uterus duvarından uterus boşluğuna çıkıntı yaptığı gözlemlenmiştir. Hem direk histeroskopik görüş altında hem de kapalı polip forseps kullanarak yapılan RİA'yı çıkarma girişimleri başarısız olmuş, RİA'nın miyometriyuma derinden gömülü olduğu görülmüştür. Tanısal laporoskopi sonrası uterusun normal olması fakat RİA'nın miyometriyuma gömülü olması nedeniyle RİA; uterin duvarına açılan 1 cm'lik inizyon ile açığa çıkarılmış ve çevre dokudan çekilerek alınmıştır [54].

Vaka 3: 31 yaşında sezaryen yoldan ikiz doğum yapan hastaya doğumundan 7 hafta sonra hormonlu RİA takılmıştır. Bir yıl sonra yapılan kontrol muayenesinde RİA'nın iplerinin görünmediği farkedilmiştir. Pelvik ultrasonografi sonucu herhangi bir anormallik bulunmayan boş uterus gözemlenmiş olup; aynı yıl çekilen bel omurgası röntgeninde RİA'nın pelvis içinde olduğu farkedilmiştir. Tanısal laporoskopiye alınan hastada RİA'nın uterin arka duvarının arkasında serbest halde olduğu gözlemlenince RİA operasyonla çıkarılmıştır [54].

Verilen vakalar RİA'ların pelvik perforasyon, RİA varken hamile kalma ve pelvik enfeksiyon komplikasyonlarının görüldüğü vakalardır. Amacımız bu tarz vakaların yaşanma oranını düşürmek ve koruyuculuğu arttırmak adına farklı bir aracın tasarlanması olduğundan; perforasyona sebep olan keskin RİA geometrisinden uzaklaşılmaya çalışılmış ve RİA benzeri işlev görecek bu yeni aracın rahim ağzına (serviks) yerleştirilmesiyle hareketinin kısıtlanacağı öngörülmüştür. Ayrıca RİA varken hamile kalma oranı çoğunlukla perforasyon sonucu karşılaşılan bir durum olsa da, korunmanın uterus gövdesi içinde değil de daha rahim ağzında başlamasının koruyuculuk yüzdesini arttıracağı ve RİA'lardan çok daha güvenli bir yöntem olacağı düşünülmektedir.

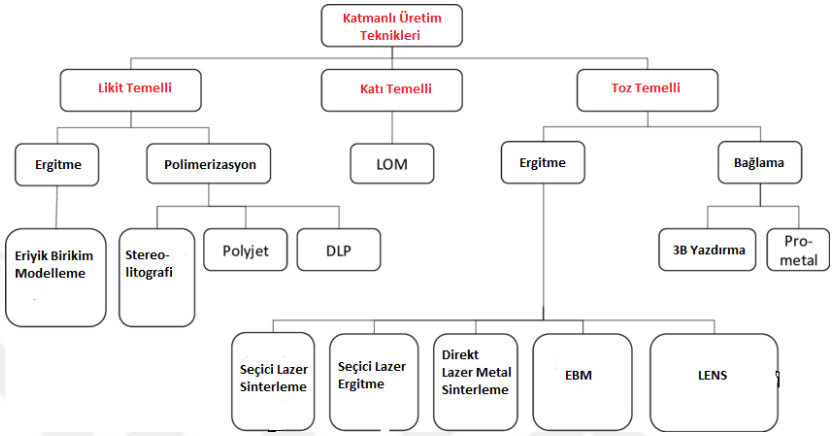
3
Katmanlı Üretim Teknolojisi

3.1 Tarihçe

Üç boyutlu yazdırma, dijital ortamda hazırlanan üç boyutlu dosyadan (CAD çizimleri) üç boyutlu katı nesneler üretme sürecidir. Bu işlemleri gerçekleştiren makineler üç boyutlu yazıcı olarak adlandırılır. Üç boyutlu model, bilgisayar ortamında dilimlenerek katmanlara ayrılır ve bu katmanlar üç boyutlu yazıcı ile baskı esnasında ergitilen malzeme üst üste gelecek şekilde yazdırılarak somut nesneler haline dönüştürülür. 3-boyutlu yazıcı teknolojileri katmanları üst üste yığma tekniği ile çalışmaktadır. Fakat bu katmanları oluşturma yöntemleri farklılık gösterebilir. Bu yöntemlerden en yaygın olarak bilineni plastik malzemenin ergitilerek katı nesneler oluşturanlarıdır [31].

Katmanlı üretim (AM), hızlı prototipleme (RP) veya katı serbest form teknolojisi olarak da bilinen üç boyutlu yazdırma kavramı; ilk olarak Charles Hull tarafından geliştirilmiştir. Colorado Üniversitesi Mühendislik Fiziği bölümünden mezun olan Hull, 1980'lerin başında Kaliforniya'daki Ultra Violet Products'ta fotopolimerlerden plastik cihaz imalati üzerinde çalışmaya başlamıştır. 1986 yılında Hull, 3D Systems şirketini kurmuş ve 3-boyutlu objelerin bilgisayar destekli programlarda çizilmesini sağlayan STL dosya formatını geliştirmiş ve aynı zamanda stereolitografi için patent almıştır. Ardından Hull ve 3D Systems SLA-250 isimli ilk ticari üç boyutlu yazıcıyı piyasaya sürmüştür. 1990 senesinde Scott Crump, Fused Deposition Modeling (FDM) "Ergitmeli Model Yığma" teknolojisini icat etti. Basit mum yapılı bir malzemenin sıvı faza ısıtılması prensibine dayanan ilk başarılı ticari 3-boyutlu yazıcı 1994 yılında ModelMaker adı ile Sanders Prototype tarafından piyasaya tanıtıldı. Diğer bir mum bazlı yazıcı Actua 2100, 1996 yılında 3D Systems tarafından üretildi ve 2000 yılında geliştirilerek ThermoJet adıyla tekrar piyasaya sürüldü. Buraya kadar verilen bilgilerden anlaşılacağı gibi ilk nesil baskı makineleri mumsu termoplastiklerin ısıtılarak objelerin imal edilmesi prensibine dayanıyordu ve konsept modelleme ve hassas döküm modelleri için çok uygundular. 1996 yılında Z Corporation yüksek çözünürlüğe sahip ürünler üreten ilk üç boyutlu yazıcıyı tasarladı. 2007 yılında Reprap adıyla ilk açık kaynak kodlu yazıcılar piyasaya çıkmaya başladı. Dolayısıyla üç boyutlu yazıcıları

geliştirme imkânı hızla arttı. 2008 yılında Object Geometries şirketi, Connex500 ile aynı anda farklı malzemeler kullanarak ürün üretebildi. 2009 yılından itibaren Makerbot ve 3D Systems'in geliştirmiş olduğu Cubify gibi modeller sayesinde ev tipi üç boyutlu yazıcıların satışları giderek artmıştır [31]. Şekil 3.1 günümüzde kullanılan katmanlı üretim teknolojilerinin sınıflandırılmasını göstermektedir.



Şekil 3.1 Katmanlı Üretim Teknolojileri [52]

3.2 Katmanlı Üretim Teknolojisinde Genel Prensipler

Temel olarak bir üç boyutlu yazdırma prosesi incelenecek olursa sekiz basamaktan oluştuğu görülmektedir. Bunlar; bilgisayar destekli tasarım, STL formatına çevrim, dosyanın yazıcıya aktarılması, yazıcının başlatılması, üretim, parçanın alınması, üretim sonrası işlemler ve gerekliyse kullanım alanına yönelik post proses işlemlerin yapılması olarak sıralanabilmektedir. Yıllar boyunca endüstriyel ortamlarda uygulanan köklü yöntemlerden ve daha spesifik uygulamalar için kullanılan araştırma laboratuvarlarında geliştirilmekte olan daha yeni tekniklerden oluşan çeşitli üç boyutlu baskı teknikleri bulunmaktadır [31].

- 1.Basamak: CAD dosyası oluşturma

Tüm katmanlı üretim ürünleri dış geometriyi tam olarak tanımlayan bir yazılım modelinden başlamaktadır. Bu dosya; çıktısında 3-boyutlu katı model veya yüzey gösterimi veren herhangi bir CAD katı modelleme programıyla yapılabilmektedir.

- 2. Basamak: STL formatına çevrim

STL dosyası 3D System şirketinin stereolitografiyi keşfetmesinden sonra 1987'de geliştirilmiştir. Standart mozaikleme dili olarak da adlandırılmaktadır. Başka dosya

tipleri de mevcut olmakla beraber STL dosyası her çeşit katmanlı üretim tekniği için ortaktır [50]. Bu dosya; CAD modelinin dış kapalı yüzeylerini açıklar ve dilimlerin hesaplanması için temel oluşturur [31].

- 3.Basamak: STL dosyasının üç boyutlu yazıcıya aktarılması

Üretimin başlayabilmesi için STL dosyasının üç boyutlu yazıcıya aktarılması gerekmektedir. Yazıcıya aktarılan dosyada boyut, konum ve oryantasyon için gerekirse elle ayar yapılabilir.

- 4. Basamak: Yazıcının başlatılması

Yazdırma prosesine başlamadan önce, katman kalınlığı, malzeme kısıtlamaları, enerji kaynağı, zamanlama vb. yapı parametreleri ayarlanır.

- 5.Basamak: Yazdırma prosesi

Yazdırma prosesi otomatik bir prosestir. Yazıcıya yüklenen dosyanın başlatılmasından sonra kullanılan tekniğe göre dosyadaki dilimler ve katmanlar takip edilerek parça oluşturulur. Güç, yazılım arızası, malzeme yetersizliği gibi durumlar nedeniyle prosesin bölünme ihtimaline karşı, proses boyunca gözlem yapılmasında fayda vardır [31].

- 6.Basamak: Parçanın alınması
- 7.Basamak: Üretim sonrası işlemler

Makineden çıkarılan parçalar, bazen ek temizliğe ihtiyaç duyabilirler. Bu yanlış sıcaklık seçimi, uygun olmayan teknik seçimi veya parça geometrisinin karmaşık olmasından kaynaklanabilir. Böyle durumlarda temizliğin elle yapılması önerilmektedir.

- 8. Basamak: Kullanım alanına yönelik işlemler

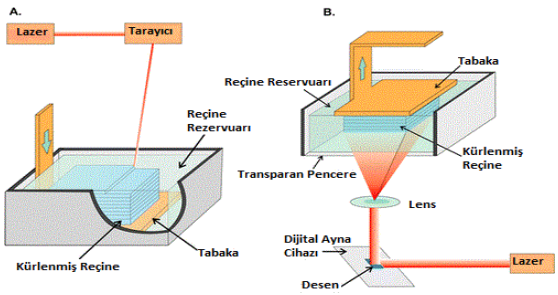
Post-proses işlemlerden sonra parçalar kullanıma uygun olabilmekle birlikte bazen kullanım alanlarına göre veya çalışmanın amacına göre ek bir ya da birkaç işleme gerek duyabilirler. Bunlar; beklenen yüzey dokusu ve yüzey bitişi için astarlama veya boya gibi ek işlemler vb. olabilirler [31]. Bu tez kapsamında sadece post proses işlemler yapılmıştır.

3.3 Katmanlı Üretim Teknolojisi Çeşitleri

Literatürde bahsedilen ve piyasada kullanılan pek çok katmanlı üretim tekniği mevcuttur. Ancak; bu tez kapsamında medikal alanda kullanımı yaygın olan tekniklere

odaklanılacaktır. Stereolitografi (SLA, 3D Systems), Polijet (Material Jetting, MJ), seçici lazer sinterleme (SLS), ergiyik birikim modelleme (FDM, Stratasys) baskılarında polimer malzeme kullanan ve medikal alanda en çok tercih edilen yöntemlerdir.

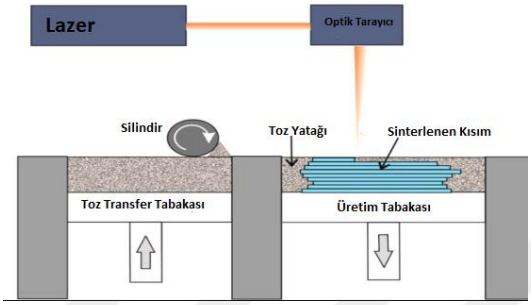
SLA; ticarileştirilen ilk hızlı prototipleme tekniğidir. SLA için doğrudan/lazer yazdırma ve maske tabanlı yazdırma gibi yaklaşımların yanı sıra pek çok yaklaşım mevcuttur. Doğrudan/lazer yazdırma hareketli bir taban, sıvı reçine deposu, bir UV ışını demeti ve bir bilgisayar ara biriminden oluşmaktadır. Maske tabanlı yazdırma hareketli bir taban, reçine küveti, bilgisayar ve UV ışını ile tek bir tabakanın kürlenme işlemini sağlayan maske biçiminde dijital ayna cihazından (DMD) oluşmaktadır. Doğrudan/lazer yazdırma prosesinin şematik görseli Şekil 1'de gösterilmektedir. (A) Banyolu Lazer Yazdırma Prosesi. Taban sıvı reçinenin yüzeyinin hemen altında bulunur. Tek bir lazer, istenilen tabaka tamamen kürleninceye kadar, reçinenin yüzeyi boyunca sırayla hareket eder. Bir sonraki katmanı başlatmak için tabaka reçine içine düşürülür ve yüzey tekrar reçine ile kaplandığında kürleme tekrar gerçekleştirilir. (B) Projeksiyon esaslı kür yöntemiyle katman konfigürasyonlu SLA yazıcının şematik yapısı. SLA yazıcının bu özel konfigürasyonunda, taban, fotopolimer rezervuarına belirli bir mesafede su altına batırılır. Daha sonra, lazer ile taban arasındaki rezervuardaki malzemeyi polimerize etmek için bir lazer tabana yönlendirilir. Projeksiyon tabanlı kürleme metodunda, dijital ayna cihazı, bütün bir tabakanın aynı anda kürlenmesini sağlar. Bu işlemler, nesne yazdırılana kadar tekrarlanır. Bu yöntemin en büyük avantajı hızlı olmasıdır. Özellikle ince detaylı yapılarda ve düzgün yüzey kalitesi istenen parçalarda kullanılır. Medikal alanda dental implantlarda tercih edilir [34].



Şekil 3.2 SLA Prosesi [34]

SLS; toz bazlı üç boyutlu model imalat yöntemlerinden biridir. SLS, mürekkep püskürtmeli baskıya benzer olmasına rağmen, polimer tozlarını sinterlemek için yüksek güçlü bir lazer kullanarak 3-boyutlu model oluşturur. SLS işleminde, birinci toz tabaka bir silindir tarafından bir alt tabakaya eşit şekilde dağıtılır ve daha sonra toz erime

noktasının hemen altındaki bir sıcaklığa ısıtılır. STL dosyasında belirtilen kesitsel profilleri takiben, toz parçacıklarını bir araya getirmek için yerel sıcaklığı tozun erime noktasına yükselten bir lazer ışını toz üzerinde taratılır. Birinci tabaka tamamlandıktan sonra, ikinci bir toz katmanı ilave edilir, düzleştirilir ve arzulanan alanlar sinterlenir. Bu adımlar, bir 3-boyutlu model oluşturmak için tekrarlanır. Lazerle sinterlenmeyen tozlar, işlem sırasında destek malzemesi olarak işlev görür ve imalattan sonra çıkarılır. Şekil 3.3, SLS prosesinin şematik bir görüntüsünü vermektedir.



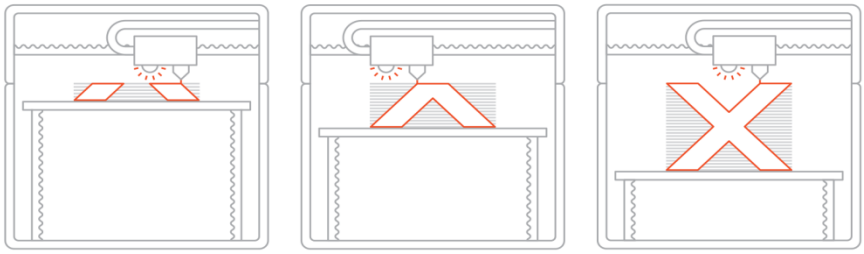
Şekil 3.3 SLS Prosesi [34]

SLS'in bir avantajı, polikarbonat (PC), polivinil klorür (PVC), akrilonitrilbütadienstiren (ABS), PA11, PA12, reçine ve polyester gibi polimerlerden metal ve seramiklere kadar çok çeşitli materyallerin kullanılabilmesidir. Ayrıca, SLS'de bağlayıcı bir sıvı malzeme gerekli değildir. Bununla birlikte, SLS baskılı modeller, lazerden termal ısıtma ve daha sonraki soğuma nedeniyle büzülme veya deformasyona uğramaktadır. SLS tekniklerinde elde edilebilir çözünürlükler, lazer gücü ve odaklama dahil çoklu parametrelere ve toz maddenin ebatına bağlıdır [34].

Malzeme Jeti (MJ), iki boyutlu yazıcılara benzer şekilde çalışan bir katmanlı üretim prosesidir. MJ'de, bir yazıcı kafası (standart mürekkep püskürtmeli baskı için kullanılan baskı kafalarına benzer), ultraviyole (UV) ışığı altında katılaşan, ışığa duyarlı bir polimerin damlacıklarını dağıtarak katman katman üretim sağlar. MJ'in genel çalışma mekanizması şu şekildedir:

İlk olarak, yazdırma işlemi için optimum viskoziteye ulaşması açısından sıvı reçine 30-60° C'ye kadar ısıtılır. Daha sonra, baskı kafası yapı platformunun üzerinden geçer ve bu sırada yüzlerce minik fotopolimer damlacığı istenen yerlere atılır. Baskı kafasına tutturulan bir UV ışık kaynağı çökelmiş malzemeyi kürleyerek katılaştırır ve parçanın ilk tabakasını oluşturur. Katman tamamlandıktan sonra, yapı platformu bir katman

yüksekliğinde aşağı doğru hareket eder ve işlem tüm parça tamamlanana kadar tekrar eder [32].



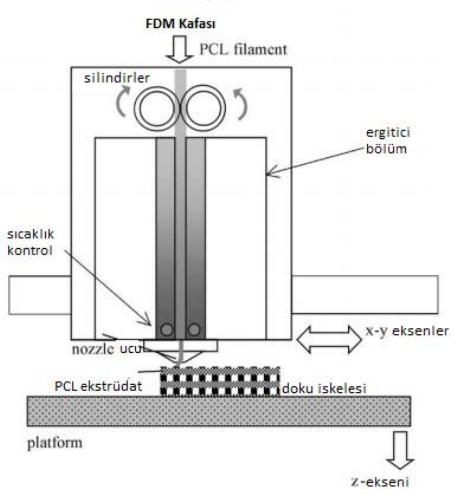
Şekil 3.4 MJ Yazdırma Prosesi [32]

MJ'de kullanılan malzemeler, sıvı halde bulunan termoset fotopolimerlerdir (akrilikler). MJ, çok düzgün bir yüzey kalitesi ile yüksek boyutsal doğruluk beklenen parçaları üretir. MJ'de birden çok malzeme baskısı ve çok çeşitli malzemeler (ABS benzeri, kauçuk benzeri ve tamamen şeffaf malzemeler) mevcuttur. Bu özellikler MJ'yi hem görsel prototipler hem de takım imalatı için çok cazip bir seçenek haline getirmektedir. Yine de, malzeme jetinin bazı kilit kısıtlamaları vardır; bu yöntemle üretilen bazı parçalar, mekanik özellikleri zayıf olduğundan dolayı işlevsel olmayan prototipler için uygundur. MJ malzemeleri ışığa duyarlıdır ve mekanik özellikleri zamanla bozulabilir. Teknolojinin yüksek maliyeti, Malzeme Jeti'nin bazı uygulamalar için mali açıdan uygun olmamasına sebep olabilir. Malzeme Jeti'nde, sıvı malzeme fotopolimerizasyon adı verilen bir işlem ile katılaştırılır. Bu SLA'da kullanılan ile aynı mekanizmadır. SLA'ya benzer şekilde, malzeme püskürtmeli parçaların homojen mekanik ve termal özellikleri vardır, fakat SLA'nın aksine, kullanılan çok küçük tabaka yüksekliğinden dolayı optimal özelliklerini elde etmek için ek bir son kürleme gerektirmezler [32].

3.3.1 Eriyik Birikim Modelleme (FDM) Tekniği

FDM; bugün hızlı prototipleme için kullanılan en yaygın üç boyutlu yazdırma yöntemlerinden biridir. Temel mekanizması ekstrüzyon işlemine dayanmaktadır. Termoplastik malzemeleri ekstrüze ederek ve yarı erimiş materyali bir tabaka üzerine katman katman biriktirerek üç boyutlu model imal edilmektedir. Şekil 3'teki şematik proseste de gösterildiği gibi üç boyutlu model üretmek için kullanılan termoplastik filamentler, extrüderin nozuluna iki silindir ile hareket ettirilir ve nozula gelinceye kadarki bölgede ısı ile yarı katı hale getirilirler. Baskı kafası, her tanımlanmış enine kesitsel tabakanın tasarımını yatay olarak izlerken, yarı-eriyik malzemeler ağızlıktan

dışarı doğru çekilir ve arzu edilen alanlarda katılaşırlar. Tabaka düşürülür ve diğer katmanlar aynı şekilde biriktirilir. Bu basamaklar katmanlı bir şekilde üretilen üç boyutlu modelin imalatı için tekrarlanır [34]. Her katmanı oluşturma işlemi parametreleri, dilimleme yazılımına daha önce girilen verilere bağlıdır. Bu veriler; FDM kafa hızı, silindir hızı, dilim aralığı ve her bir tabakadaki biriktirme yönüdür. Her katman, X ve Y yönlerinde, kafeste, konturda veya her ikisinin birleşiminde biriktirilen "yollar" dan yapılmıştır. Biriktirme yönü, kafes doldurma için "kafes açısı" olarak bilinir ve bu, X eksenine göre her katman için 0° ile 180° derece arasında belirtilebilir. Yol genişliği, hem termoplastik malzemenin erime sıcaklığının üstünde ayarlanmış bir sıcaklıktaki akış parametreleri ve hem de kullanılan nozul ucu küçüklüğü tarafından kontrol edilir [37]. FDM tarafından üretilen parçaların hassasiyeti, SLA, katı zemin kürleme gibi diğer hızlı prototipleme işlemlerinde ortaya konanlardan biraz daha azdır. FDM işlemi ile oluşturulan prototiplerin yüzey pürüzlülüğü, merdiven etkisi (dikey eksen ve yüzey teğetleri arasındaki açı) nedeniyle oldukça önemli bir konudur. Üretilen prototiplerin yüzey performansı, alt yüzey kalitesi nedeniyle zayıflayabilir. Performans temel olarak; parçanın geometrisine, tabakanın kalınlığına, oryantasyon açısına ve yapım stratejisine bağlıdır ve bu nedenlerden kaynaklanan eksikliklerin yol açtığı yüzey kalitesinin düşmesi FDM'in avantajlarının önüne geçebilmektedir [38].



Şekil 3.5 FDM Prosesi [37]

Tüm bunların yanında FDM'in en göze çarpan avantajı; deneysel kullanım için prototip imalatında daha fazla kullanıcı kontrolüne izin vermesi ve yazdırılabilen materyal çeşitliliğinin fazla olmasıdır. Polikarbonat (PC), Polistiren, Akrilonitrilbütadienstiren

(ABS) gibi konvansiyonel materyallerin yanı sıra; cam takviyeli polimerler, metaller, seramikler ve biyoemilebilir polimerler de FDM ile kullanılabilmektedir. Tablo 3.1'de kullanılan malzemeler ve karakteristikleri gösterilmektedir [34].

Tablo 3.1 FDM'de Kullanılan Polimerler [32]

Malzeme	**Karakteristik**
ABS	-İyi dayanım -İyi sıcaklık direnci -Çarpılmaya duyarlılık
PLA	-Mükemmel görsel kalite -Kolay baskı -Düşük darbe dayanımı
PA	-Yüksek dayanım -Mükemmel aşınma dayanımı ve kimyasal direnç -Düşük nem direnci
PETG	-Gıda temasına uygun -Yüksek dayanım -Kolay baskı
TPU	-Çok esnek -Boyutsal doğruluk zor
PEI	-Ağırlığa mükemmel dayanıklılık -Mükemmel kimyasal direnç -Yüksek fiyat

3.4 Medikal Alanda Katmanlı Üretim

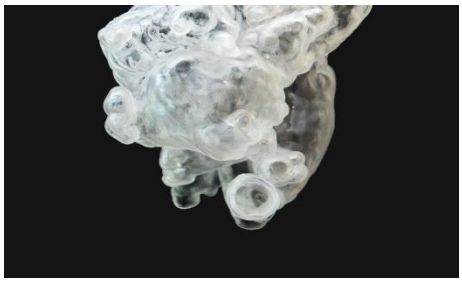
Tıp ve medikal alanda üç boyutlu yazdırma teknolojisinin bu denli kullanılmasının nedeni; öncelikle tıbbi kaynaklardan hastaya özgü verileri dahil etme yeteneğidir, böylece tıbbi sorunlara yönelik özelleştirilmiş çözümler bulunabilmektedir. Bu nedenle üç boyutlu yazdırma teknikleri özellikle aşağıdaki alanlarda kullanılmaktadır [31].

- Cerrahi öğrenme ve tanılama yardımcıları
- Protez ve implantların geliştirilmesi
- Medikal ürünlerin imalatı
- Doku Mühendisliği

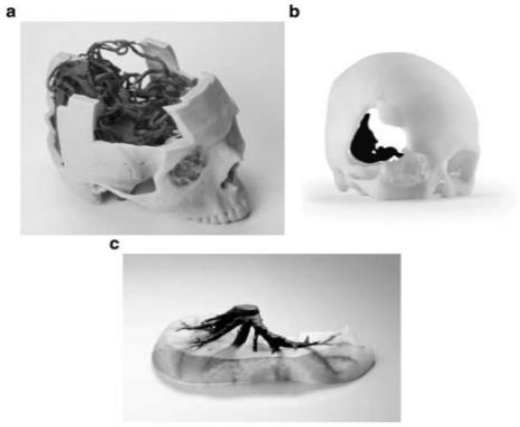
Bu bölümde katmanlı üretimin bu uygulama alanlarına ve uygulamalarını çevreleyen bazı konulara nasıl faydalı olduklarına dair örnekler verilmektedir.

Tıp endüstrisinde 3-boyutlu baskıya odaklanmanın çoğu, hastalar tarafından kullanılan implantlar ve tıbbi cihazlar etrafında gerçekleşirken, en geniş uygulama alanlarından biri anatomik replikalar olmaktadır. Tarihsel olarak, klinik eğitim, bir klinik simülasyonda uygulamalı deneyim için hayvan modellerinin, insan kadavralarının ve mankenlerin kullanımına dayanmıştır. Bu seçenekler kısıtlı tedarik, pratik eğitim ve depolama masrafları, modellerde patoloji olmaması, insan anatomisi ile tutarsızlıklar ve yaşayan insanların doku karakteristiklerini doğru olarak temsil edememe gibi çeşitli eksikliklere sahiptir.

Doktorlar artık hasta taraması verilerinden katmanlı üretim tarafından üretilen modelleri hastalığın teşhisini iyileştirmek, tedavi kararlarını aydınlatmak, planlamak ve hatta bazı durumlarda gerçek tedavilerden önce seçilmiş cerrahi müdahaleleri uygulamak için kullanabilmektedir. Modeller hekimlerin özellikle minimal invaziv teknikler kullanırken görselleştirilmesi zor olan hasta anatomisini anlamalarına yardımcı olmaktadır. Modeller ayrıca tıbbi cihazların doğru boyutlandırılmasına da yardımcı olmaktadır. Şekil 3.6 ve Şekil 3.7 bu amaçla kullanılan birkaç örneği göstermektedir [31].



Şekil 3.6 Bir Hasta Kalbinin Üç Boyutlu Modeli [32]



Şekil 3.7 a)Vasküler Sistemi Bulunan Bir Kafatası, b) ABS Kullanılarak Vurgulanan Bir Kemik Tümörü, c) İnsan Organında Damarlanma Gösteren Öğrenme Araçları [31]

Tablo 3.2, bu alanda kullanılabilecek üç boyutlu baskı teknolojilerinin hangi durumlarda uygun olduğunu göstermektedir.

Tablo 3.2 Yazdırma Yöntemleri Geometrilere Uygunluk Durumları [32]

Yöntem	Uygunluk
FDM	FDM, yüksek düzeyde detay gerektirmeyen geometrisi basit cerrahi modeller için idealdir. Geniş bir renk yelpazesi mevcuttur. Baskı katmanı çizgileri görünebilmektedir.
SLA	Çok düzgün yüzeyli küçük modeller için en uygun olan yöntemdir. Çok karmaşık detaylar ve özellikler üretilebilmektedir.
SLS	Çok karmaşık geometrilere ve iyi mukavemete sahip parçalar üretilebilmektedir. Parçalar tipik olarak mat ve pürüzlü bir yüzey ile beyazdır. Kemiği kopyalamak için mükemmeldir.
MJ	İnce detay, çok renkli, çok malzemeli baskılar için uygundur. Şeffaf parçalar da üretebilir. Yüzey kalitesi çok düzgün ve modeller FDM veya SLA'dan daha büyük boyutlarda olabilir.

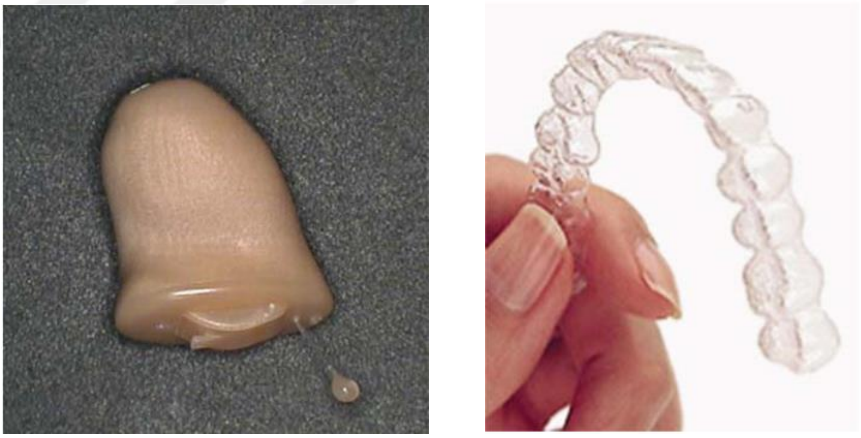
Bahsedilen cerrahi öğrenme ve tanılama yardımcılarının yanında birtakım cerrahi kılavuzların ve aletlerin de 3-boyutlu yazıcı ile üretilmesi avantajlıdır. Tarihsel olarak, cerrahi kılavuzlar ve aletler titanyum veya alüminyumdan yapılmış genel cihazlar olmasına karşın katmanlı üretim uygulayarak, doktorlar, hastanın benzersiz anatomisini

tam olarak takip eden, operasyon sırasında kullanılan matkapları veya diğer ekipmanları doğru şekilde yerleştiren kılavuzlar oluşturabilmektedirler. Katmanlı üretim kılavuzları ve araçları, restoratif tedavilerin (vidalar, plaklar ve implantlar) yerleştirilmesini daha kesin bir hale getirmek ve daha iyi postoperatif sonuçlar elde etmek için kullanılmakta ve bu da yapılan işin kalitesine avantaj sağlamaktadır. Takip eden görsel dental bir kılavuzu göstermektedir [32].



Şekil 3.8 Dental Kılavuz [32]

Medikal ürünlerin imalatında ise endüstrideki en iyi bilinen iki örnek, Siemens ve Phonak gibi firmaların ürettiği kulak içi işitme cihazları ve Align Technologies tarafından geliştirilen Invisalign ortodontik hizalayıcılardır [31].



Şekil 3.9 3 Boyutlu Yazdırma Teknolojisiyle Üretilen İşitme Cihazı ve Dental Hizalayıcı [31]

3.4.1 Protezler, İmplantlar ve Doku İskeleleri

Katmanlı üretimin cerrahi implantların yüzeyinde ince gözenek veya kafes yapıları üretebilme yeteneği daha iyi osseointegrasyona sebep olmakta ve dokunun implantı reddetme oranlarını azaltabilmektedir. Maksillofasiyal (çene ve yüz) cerrahi ve ortopedi uygulamalarında titanyum ve kobalt krom alaşımları gibi biyo-uyumlu malzemeler mevcuttur. Ancak 3-boyutlu yazıcılar tarafından üretilen üstün yüzey geometrisinin,

geleneksel ürünlere kıyasla iki kat daha fazla implant sağkalım oranını arttırdığı gösterilmiştir. Bu ürünlerin gözenekliliği, yüksek seviyede kişiselleştirme ve geleneksel tıbbi malzemelerden üretilebilme kabiliyeti ile birleştiğinde, katmanlı üretim implantların medikal endüstrisinin en hızlı büyüyen segmentlerinden biri haline gelmesi kaçınılmaz olmuştur. 3-boyutlu yazdırma, düşük maliyetli protezlerin üretiminde de kullanılmaktadır [31].

Konu protezlere geldiğinde ise; her bir protez kişiye özel veya kullanıcının ihtiyaçlarına uygun olmalıdır. 3 boyutlu yazdırma teknolojisi, kullanıcının anatomisine mükemmel şekilde uyan, protezlerin hastaya özel bileşenlerini üretmek için düzenli olarak kullanılabilmektedir. 3-boyutlu yazdırma teknolojisi, bir kullanıcıya rahatça uyan bir protez bacak bağlantısından, bir kanser hastasına yönelik karmaşık ve son derece özelleştirilmiş bir yüz protezine kadar her şeyi üretmek için kullanılabilmektedir. Tipik olarak, fonksiyonel protezlerin yapısal bölümünü üretmek için geleneksel üretim teknikleri ve malzemeleri kullanılır. 3-boyutlu yazdırma genellikle arayüz bölümünde, rahatlığı ve uyumu geliştiren, anatomisi kullanıcılarına mükemmel uyan karmaşık konturlar üreterek uygulanmaktadır. 3-boyutlu yazdırma, protezlerin mekanik doğasını gizleyen canlı ve organik dış kabuklar üretmek için protezlerin dış yüzeyi üzerinde de uygulanmaktadır. Bu ayrıca kullanıcının protezlerini tercih ettiği tasarım veya stile tamamen uyarlamasını sağlamaktadır. Tablo 3.3, protezlerin 3 boyutlu üretim yöntemlerini ve uygunluklarını göstermektedir [32].

Tablo 3.3 Protezler İçin Yöntem ve Uygunluk Gösteren Tablo [32]

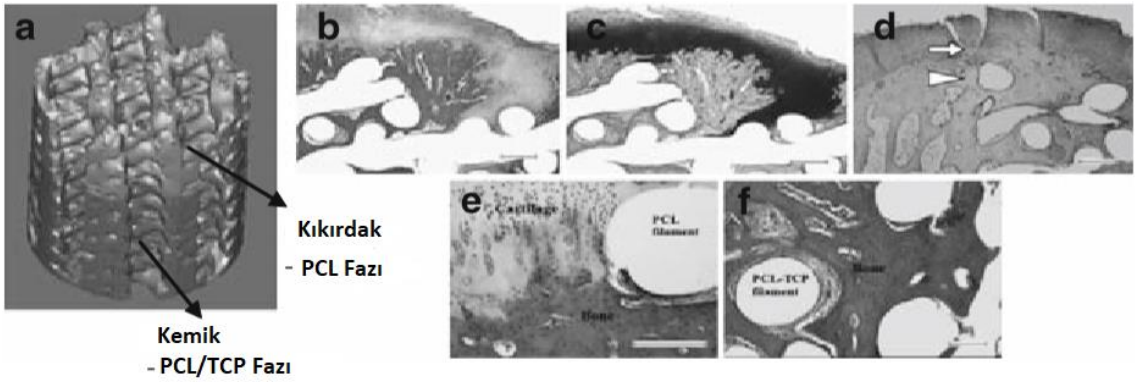
Yöntem	**Uygunluk**
FDM	Basit geometriler için düşük maliyetli çözüm. Çok anizotropik olan çoğu fonksiyonel uygulama için uygun değildir.
SLA	Çok yüksek detay seviyesi. Parçalar kırılgandır bu yüzden estetik uygulamalar için uygundur. Parçaların düz bir yüzeyi vardır ve boyanabilirler.
SLS	Yüksek dayanım. Protezin hastayla temas eden kısımları için uygundur.
MJ	SLA gibi estetik parçalar için uygundur. Parçaların istenilen renklerde basılması ve ince ayrıntılar elde edilmesi mümkündür.



Şekil 3.10 Yüz Kanserinden Muzdarip Hastalar İçin Özel Olarak Üretilen Yüz Protezleri [33, 32]

Tıbbi implantların üretiminde en üst seviye, yedek vücut parçalarının doğrudan üretimi olacaktır. Bu, biriktirilen malzemelerin, entegre doku yapılarının oluşumuna yardımcı

olan canlı hücreler, proteinler ve diğer materyaller olduğu 3-boyutlu yazdırma teknolojisi kullanılarak yapılabilir. Ancak, bu alanda aktif bir araştırma yapılmasına rağmen, pratik uygulamalar hala oldukça uzun bir yoldur. En olası yaklaşım, bu biriktirme sürecini gerçekleştirmek için baskı ve ekstrüzyon tabanlı teknolojiyi kullanmak olarak görülmektedir. Bunun nedeni, damlacık bazlı baskı teknolojisinin, çok az miktarda sıvı malzeme yerleştirme yeteneğine sahip olması ve ekstrüzyon temelli tekniklerin yumuşak doku iskelesi inşa etmek için çok uygun olmasıdır. Ancak, bu malzemelerin hücre büyümesine, farklılaşmasına ve çoğalmasına yol açan çevresel koşullar altında bırakılmasının sağlanması oldukça önemlidir. Bu metodoloji sonunda karaciğer, böbrekler ve hatta kalpler gibi karmaşık, çok hücreli yumuşak doku yapılarının üretilmesine yol açabileceği düşünülmektedir. Kemik dokusunun rejenerasyonu için daha uygun olan biraz daha dolaylı bir yaklaşım, doku yapısının şeklini temsil eden ve daha sonraki bir noktada canlı hücrelerin eklendiği, biyo-uyumlu bir materyalden bir iskele oluşturmaktır. İskele geometrisi normalde birkaç yüz mikron gözenekli bir yapı gerektirir. Bu boyut, iyi bir girişe ve hücrelerin içe doğru büyümesine izin verir. Mikro gözeneklilik, hücrelerin doku iskelesi duvarlarına sıkıca tutunabilmesine izin vermek için de sıklıkla istenir. Farklı materyaller ve yöntemler şu anda araştırılmaktadır, ancak normal olarak bu tür yaklaşımlar implantasyondan önce hücreleri inkübe etmek için biyoreaktörleri kullanır. Şekil 3.11, kemik ve kıkırdak karışımı üretmek için oluşturulan bir doku iskelesini göstermektedir ve daha sonra bir tavşana implante edilmiştir [35]. Doku iskelesi, aynı zamanda biyolojik olarak parçalanabilen bir matris malzemesi olarak işlev gören bir polikaprolakton karışımından yapılmış olup, buna karıştırılan Tri-kalsiyum fosfat, kemik rejenerasyonunu teşvik etmiş ve aynı zamanda iskelenin basınç modülünü arttırarak kemikle biyo-uyumluluğunu arttırmıştır. Bu yaklaşımla bile, sağlıklı ve güçlü kemik oluşumu için yeterli zaman süresinde doku iskelesinin bütünlüğünü korumak hala zorlu bir iş olmaktadır [31].

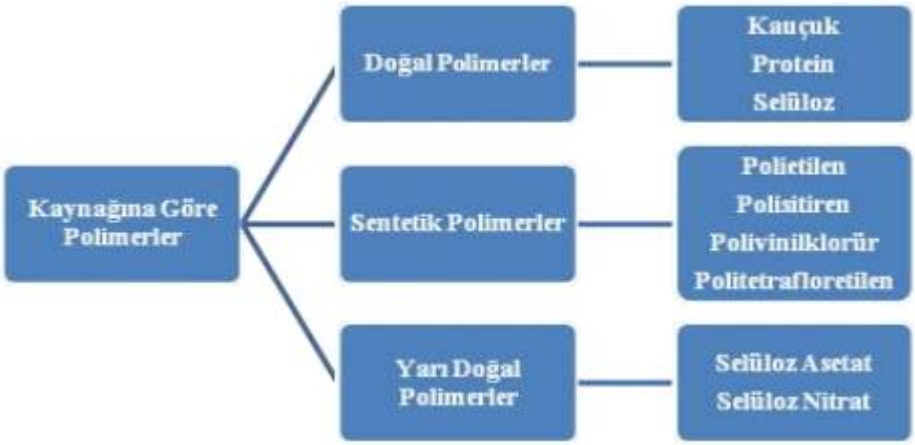


Şekil 3.11 PCL ve TCP' den Üretilmiş Kemik ve Kıkırdak Karışımı Oluşturmak İçin Tavşana İmplante Edilen Doku İskelesi [31]

Tez kapsamında olası bir takım sebeplerden hasar görmüş serviks dokusu için literatürdeki PLA doku iskeleleri örnek alınarak FDM tekniği ile doku iskelesi üretimi üzerine de çalışılmıştır.

4
Polimerler

Polimer, tekrarlanan birimlerden (monomer) meydana gelen, basamaklı polimerizasyon veya zincir reaksiyonuyla elde edilen, doğrusal ve/veya dallanmış yapıda zincir yapılı bileşiklerdir. Tekrarlanan birimler tek bir tür olabileceği gibi iki veya daha fazla farklı türlerde de olabilmektedirler (homopolimer ve kopolimer). İhtiyaca göre, iki veya daha fazla polimerin karıştırılmasıyla kristalin, yarı-kristalin ve amorf özelliklerde çeşitli polimerler üretilebilmektedir [51]. Polimerler sağlık alanında çok özel kullanım alanlarına sahip olmuşlardır ve zamanla daha çok önem kazanmaktadırlar. Polimerler yapılarına, üretildikleri tepkime türüne, fiziksel özeliklerine ya da teknolojik kullanımlarına göre farklı şekillerde sınıflandırılabilirler. Şekil 4.1'de polimerlerin sınıflandırılmasına dair örnek bir tablo mevcuttur.



Şekil 4.1 Polimerlerin Kaynaklarına Göre Sınıflandırılması [39]

Ticari olarak kullanılan polimerler, doğal gaz ve petrol gibi biten kaynakların %5'inin bu alanda kullanılmasıyla elde edilmektedirler ve endüstriyel olarak üstün mekanik ve termal özelliklerinin olması polimerleri birçok alanda tercih edilen malzemeye dönüştürmüştür. Fakat petrol bazlı kaynaklardan elde edilen polimerlerin doğaya verdikleri zarar nedeniyle polimer üretim sektöründe çevre uyumu ve geri dönüşümün kolaylığını sağlamak açısından yeni organik polimerler arayışları ortaya çıkmıştır. Sentetik ve doğal polimerlerin çok büyük bir kısmı organik polimerlerden oluşmaktadır.

4.1 Biyopolimerler

Daha öncede bahsedildiği gibi petrol kaynaklı ürünlerden üretilen polimerlerin geri dönüştürülmelerindeki zorluklar, çevreye verdikleri zarar, bazı polimerlerin sentezleri sırasında açığa çıkan zararlı ürünler gibi sorunlar nedeniyle başlayan arayışlar biyopolimer kavramını doğurmuştur.

Biyopolimer terimi birçok çeşitli malzeme için kullanılabilmektedir fakat genelde iki temel kategoride sınıflandırılır:

- mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlar gibi biyolojik sistemler tarafından üretilen polimerler

- aminoasitler, şekerler ve doğal yağlar gibi biyolojik başlangıç malzemelerinden kimyasal olarak sentezlenen polimerler [41]

Biyopolimerlerin biyobozunur gıda ambalajları, cerrahi kullanım, biyomedikal uygulamalar, tarımsal uygulamalar, otomotiv uygulamaları, kozmetik uygulamalar gibi pek çok kullanım alanı mevcuttur [40].

4.1.1 Doğal Biyopolimerler

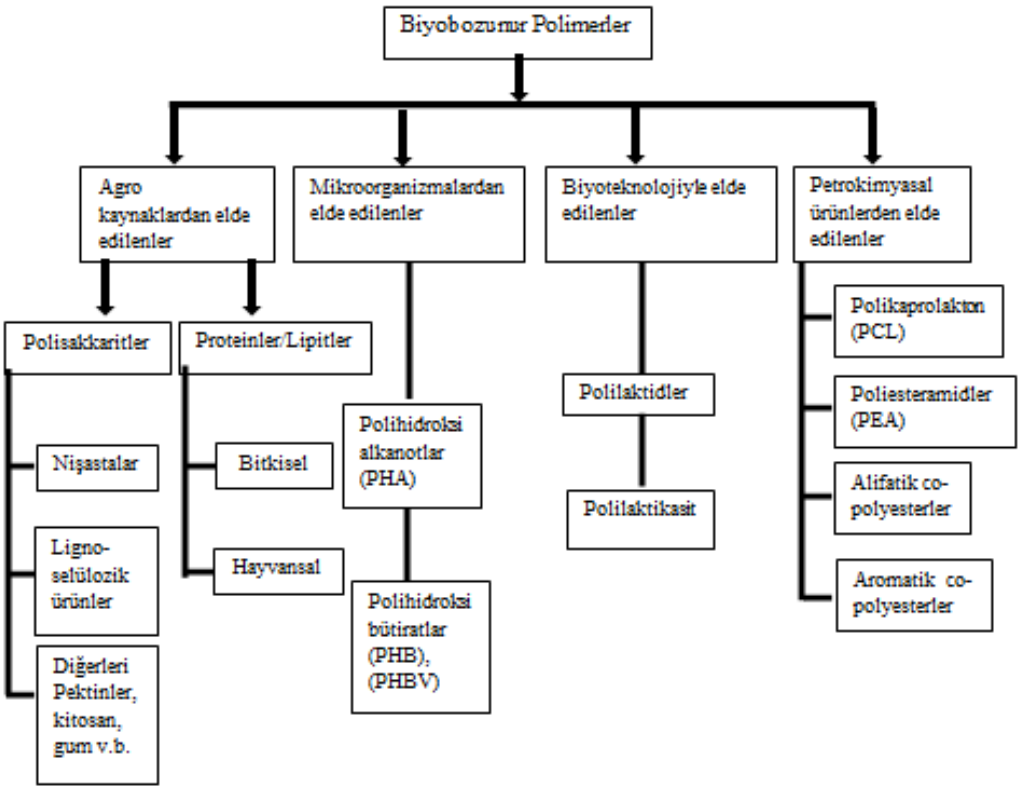
Yenilenebilir kaynaklardan üretilen doğal olarak meydana gelen polimerler yani doğal biyopolimerlerden nişasta, selüloz ve kauçuk gibi büyük bir miktarı çeşitli malzeme uygulamalarında verimli olarak kullanılmaktadır. Doğal polimerler değişik şekillerde sınıflandırılabilmektedirler. Örneğin; fiziksel karakteristiklerine göre nişasta ve selüloz farklı gruplarda bulunurken, kimyasal sınıflandırmaya göre aynı grupta bulunurlar [42].

Doğal biyopolimerlerin biyouyum özellikleri çok yüksektir, mekanik özellikleri ise pekçok uygulama için yetersiz kalabilmektedir. Hücre ile etkileşimleri çok yüksektir ve biyobozunurdurlar. Doğada bol miktarda bulunmalarının yanında, kompleks yapıları sebebiyle modifikasyonları ve saflaştırılmaları oldukça zordur [43].

4.1.2 Sentetik Biyopolimerler

Sentetik biyopolimerlerin çoğu kimyasal yolla sentezlenirler. Şekil, gözenek büyüklüğü, bozunma hızı ve mekanik özellikler gibi özellikleri nedeniyle doku uygulamaları ve vücut içi diğer uygulamalar için oldukça uygundurlar. Safsızlıklarının kontrol edilebilmesi, bağışıklık destekleyicilikleri diğer avantajlarıdır [44].

Biyobozunur polimerler çeşitli şekillerde sentezlenebilmektedirler ve sentezlendikleri kaynaklara göre yapılan sınıflandırmaya bir örnek Şekil 4.2'de sunulmuştur.



Şekil 4.2 Biyobozunur Polimerlerin Sentezlendikleri Kaynaklara Göre Sınıflandırması [42]

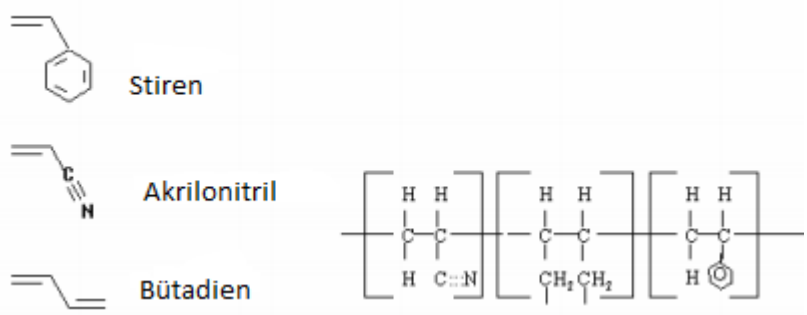
Doygun alifatik poliesterler de denen sentetik biyobozunur biyopolimerlerden bazıları; poli(laktik asit) (PLA), poli(glikolik asit) ve poli(laktik asit-ko-glikolik asit) poli-α-hidroksi esterlerdir. Bu polimerler de-esterifikasyon mekanizması ile hidrolitik bozunma göstermektedirler. Bir kez bozunmaya başladıklarında ortaya çıkan her bir polimerin monomerik bileşenleri doğal yollar aracılığıyla giderilmektedir. İnsan vücudu laktik asit ve glikolik asiti tamamen uzaklaştırabilen oldukça düzenli mekanizmalara sahiptir. Bu özellikler nedeniyle medikal alanda ve ilaç salınım sistemlerinde kullanımları umut vericidir ve FDA tarafından onaylanmışlardır [44].

4.2 FDM Tekniğinde Kullanılan Polimerler

Bölüm 3.3.1 FDM Tekniği başlığında da bahsedildiği gibi bu teknikte ABS, PLA, PA, PETG, TPU, PEI gibi pek çok polimer kullanılabilmektedir. Ancak günümüzde FDM tekniğini kullanan basit yazıcıların çoğunda genel olarak PLA ve ABS kullanımı tercih edildiğinden bu iki polimer üzerine odaklanılacaktır.

4.2.1 Akrilonitril Bütadien Stiren

ABS polimeri akrilonitril, bütadien ve stiren monomerlerinin reaksiyonu ile elde edilmektedir. Amorf bir termopastik polimerdir. Sürekli faz olan matrix(stiren-akrilonitril) ve dağılmış faz olan kauçuk faz(bütadien) olmak üzere iki fazan oluşmaktadır. ABS içerisindeki kauçuk faz miktarıyla istenilen özellikler kazandırılablir ya da değiştirilebilir [45].



Şekil 4.3 ABS Formülü [45]

ABS polimerinin 15'ten fazla tipi mevcuttur. Polimerde akrilonitril yapısı ısı dayanımı ve kimyasal direnç gibi özellikleri sağlarken; bütadien darbe dayanımını, stiren ise rijitlik ve ısı ile şekllendirilebilme kabiliyeti kazandırır. Yüksek darbe dayanımı, yüksek sertlik, kimyasallara karşı direnç, iyi yüzey kalitesi avantajları arasında sayılabilmektedir [46].

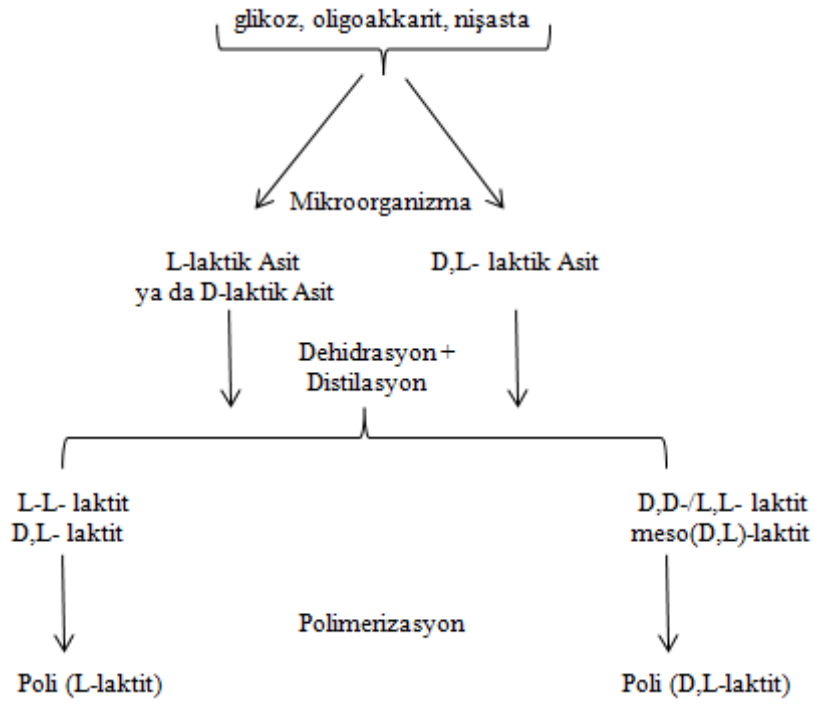
4.2.2 Polilaktik Asit

Polilaktik asit, laktik asitin türevi olan alifatik polyester grubundan biyobozunur biyopolimerdir. Mısır, şeker kamışı, nişasta gibi yenilenebilir doğal kaynaklardan sentezlenmektedir [47]. Polilaktik asitler rijit termoplastik yapıdadırlar. Bu polimerler hem PET karakteristiği göstermeleri hem de PP özelliği göstermeleri nedeniyle oldukça ilgi çekmektedirler. Çevre dostu olmasının yanı sıra biyouyumluluğunun çok yüksek

olması ve biyobozunurluk özelliği nedeniyle ziraat endüstrisinde, ambalaj sektöründe, tıp ve medikal alanda oldukça büyük bir kullanım potansiyeli göstermektedirler.

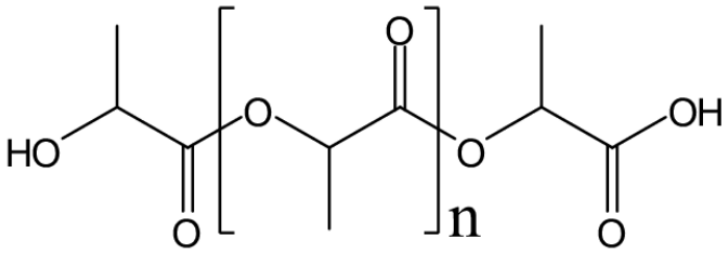
Laktik asit vücutta kendiliğinden oluşabilen doğal bir asittir. Kas, kan ve çeşitli organlarda bulunabilmektedir ve insanda ve hayvanlarda kas dokusuyla entegre olduklarından vücudun doğal metabolik mekanizması içinde çözünebilmektedirler. Bu mekanizma içinde laktik asit pruvik asite çevrilir, karbondioksit ve su sağlamak için trikarboksilik asit döngüsüne girer ve dokularda ve organlarda herhangi bir kalıntıya rastlanmaz [48].

Polilaktik asit polimerinin elde edilişine bir örnek Şekil 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.4 Hammaddeden polilaktide akış şeması [49]

Polilaktik asit –L ve –D formlarında veya oranlarına göre –L-D formlarında sentezlenebilmektedir. Bu birleşim oranları polimerin özelliklerini etkilemektedir. PLA'nın PLLA ve PDLA olmak üzere iki optik izomeri bulunmaktadır ve yarı-kristalin yapıdadırlar. PDLLA ise amorf yapılıdır [49].



Şekil 4.5 PLA'nın Kimyasal Formülü [53]

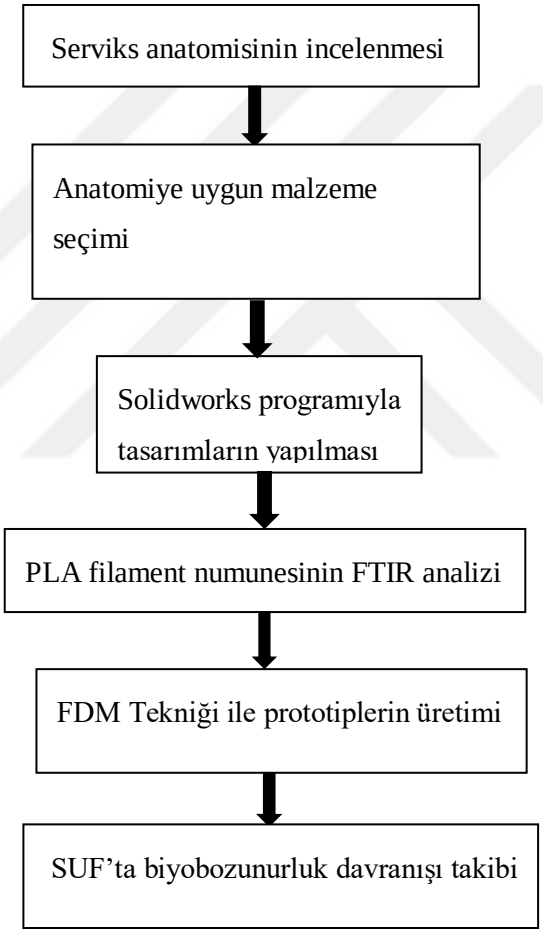
PLLA izomeri optikçe safken oldukça kırılgan yapıdadır ve eriyebilmesi için gereken sıcaklık yaklaşık olarak 175-185℃'dir. PDLA ise amorf yapıda ve şeffaf olduğundan yaklaşık olarak 50-60°C'de camsı geçiş sıcaklığı verirler. Yüzde 50 oranlarında –L ve –D formlarını içeren polilaktik asitte ise erime sıcaklığı 180°C, camsı geçiş sıcaklığı ise 65℃ civarındadır. Ve PLLA ve PDLA dan farklı mekanik ve fiziksel özellikler göstermektedirler.

Enzimatik polimerizasyon, laktik asitin kondenzasyon polimerizasyonu ile düşük molekül ağırlıklı polimerlerinin sentezi, laktik asitin halkasal dimerlerinin halka açılması polimerizasyonu ile yüksek molekül ağırlıklı polimerlerinin sentezi gibi yöntemlerle üretilebilirler [47].

PLA vücut içi akışkanlarla temas konusunda FDA'dan onaylı olması nedeniyle hem de yukarıda bahsedilen yüksek biyouyumluluk ve uygun biyobozunurlukları sebebiyle tıp ve medikal alanında oldukça tercih edilmektedir. Özellikle cerrahi dikiş ipleri, bağ doku, tendon yapıları vasküler ve ürolojik cerrahi için olan stent uygulamaları ve rotatör manşet yırtığı tedavisinde ve ilaç salımlı sistemlerde uygulama alanına sahiptirler. Bunların yanında otomotiv ve ziraat sektöründe de kendine yer bulmuş bir biyopolimerdir [48].

5
Deneysel Çalışma

Deneysel çalışmaya bölge anatomisi araştırılarak başlanmış, ardından materyal seçimine geçilmiştir. Tasarımlar Solidworks programıyla çizilmiş olup, Simplify 3D dilimleme programı kullanılarak Gcode formatına çevrilmiştir. FDM tipi yazıcı ile yazdırma prosesleri gerçekleştirilmiştir. Bu başlık altında aşamalardan ayrıntılı olarak bahsedilmiş olup, deneysel çalışmaya ait akış şeması Şekil 5.1'de verildiği gibidir.



Şekil 5.1 Deneysel Çalışmaya Ait Akış Şeması

5.1 Kullanılan Cihaz ve Materyaller

Deneysel çalışma kapsamında kullanılan materyaller; PLA filament ve yapay rahim sıvısı (simulated uterine fluid, SUF) çözeltisidir.

Kullanılan filament çeşidine ait açıklamayı ve üretici firma bilgisini içeren tablolar, Tablo 5.1 ve Tablo 5.2 olarak verilmektedir.

Tablo 5.1 Çalışmada kullanılan PLA filament

Polimer	Açıklama	Üretici
PLA	PLA 3d printing filament, White, 175 kDa	SIGMA – ALDRICH

Tablo 5.2 Filament Kutusu Üzerindeki Bilgiler

Malzeme	Elite PLA
Renk	Beyaz
Çap	1.75 mm
Net Ağırlık	Min. 0,75 kg
Sıcaklık	195-225 °C
Yatak sıcaklığı	50-60 °C
Stok kodu	PLA175-07-01

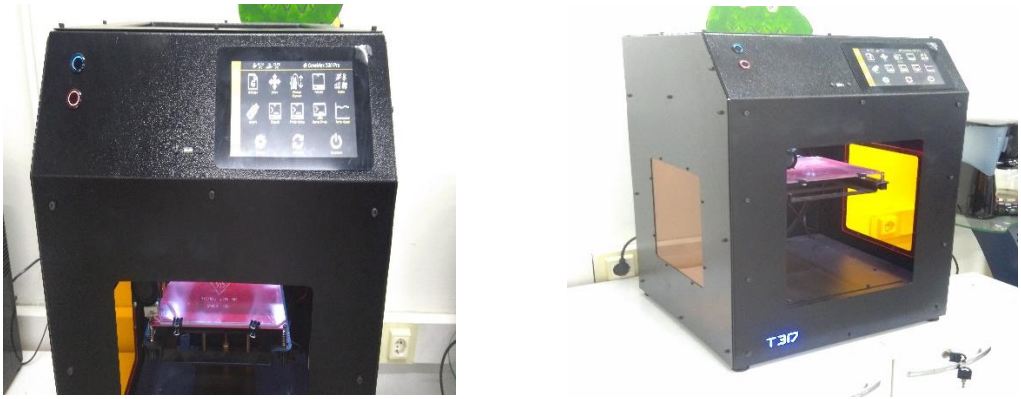
Biyobozunurluk davranışını gözlemlemek için kullanılan SUF çözeltisine ait kimyasal bileşim tablosu Tablo 5.3'de sunulmuştur.

Tablo 5.3 SUF Çözeltisi Bileşenleri [55]

SUF Çözeltisi Bileşenleri (g/l)					
NaHCO3	NaH2PO4.2H2O	Glikoz	NaCl	CaCl2	KCL
0,25	0,072	0,5	4,97	0,167	0,224

Prototiplerin yazdırılması için kullanılan üç boyutlu yazıcı T3dizayn isimli üreticiden temin edilmiş olup, cihaz özellikleri aşağıdaki gibidir.

- 200x200x190 mm baskı alanı
- 200mm/s hızda baskı kapasitesi
- 50 mikrona kadar baskı hassasiyeti
- 200W'luk ısıtıcı tabla
- 1,75 mm filament desteği
- PLA, ABS, PETG ve Flex Filament ile baskı imkanı
- Direct Drive Extruder ve Single / Dual Extruder Seçeneği
- Soğutucu fan



Şekil 5.2 CoreMax200Pro model yazıcı

Kullanılan diğer cihaz ve materyaller:

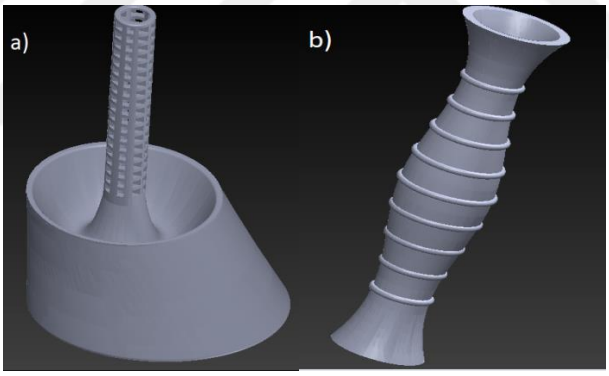
- Kısa form dereceli beher (50ml)
- Saf su
- Parafilm
- Hassas Terazi
- Saç Spreyi
- Cımbız

5.2 Prototip Tasarımları

Çalışma kapsamında amacımız RİA'lara alternatif bir doğum kontrol yöntemi olarak servikse yerleştirilen bir araç tasarımı yapmak ve bunun prototipini üretmek olduğundan öncelikle servik anatomisi incelendi. Böylelikle hem RİA'nın oluşturabileceği olası komplikasyonların riskini en aza indirmek hem de uterusa gelmeden daha rahim ağzında korumayı başlatmak için serviksin eksternal ve internal osundan oldukça ince orta noktasında ise genişleyen yapısı göz önünde bulundurularak tasarımlar yapıldı.

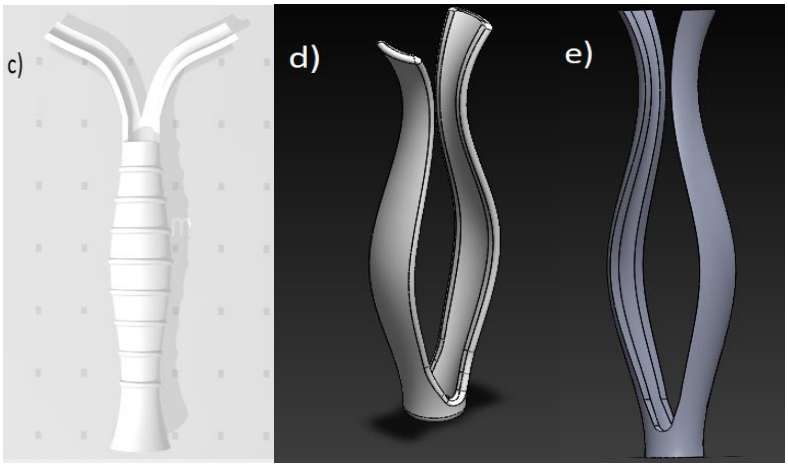
Tasarımlar Solidworks programı ile şekillendirildi. Solidworks programında .sldprt formatında çizilen tasarımlar STL formatında kaydedildi. Ardından Simplify3D Software isimli dilimleme programında STL formatındaki çizimler Gcode formatına çevrildi. Ve Yazıcıyla uzaktan bağlantı kurularak Gcode verileri yazıcıya aktartıldı.

Aşağıda yapılan tasarımların görselleri mevcuttur. Yükseklik 25mm, orta çap 10 mm, açıklıklar için çap 6 mm olacak şekilde çizimler yapılmıştır.



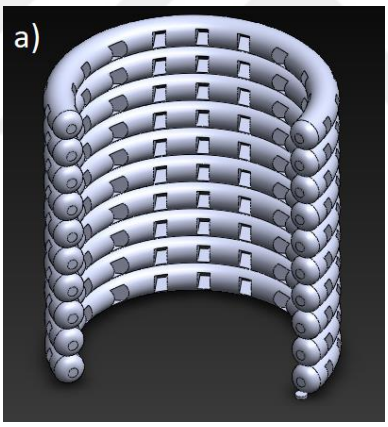
Şekil 5.3 Servikal Araç Tasarımları (a,b)

Şekil 5.3.a'da altta kalan çukur kısmın serviksin eksternal os'una yerleşmesi ve kafes biçimli uzayan gövdenin serviks içine girmesi düşünülmüştür. Şekil 5.3.a'da ovalin alt çapı 22mm, üst çapı 13mm, kafes biçimli uzayan gövdenin yüksekliği 20 mm'dir. Şekil 5.3.b'de ise serviksin açıklıklardan dar gövdesinden geniş tasarımına uygun olacak şekilde tam serviks kanalına uygun olacağı düşünülen bir geometri tasarlanmıştır.



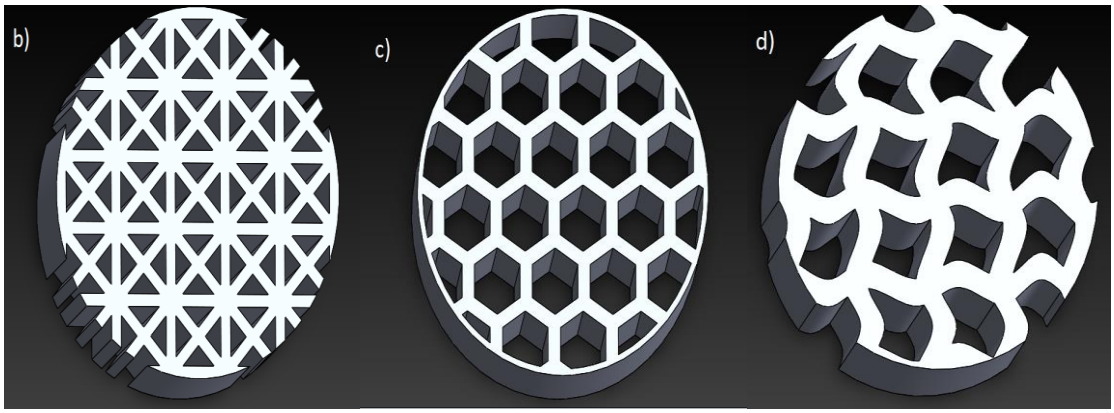
Şekil 5.4 Servikal Araç Tasarımları (c,d,e)

Şekil 5.4.c, Şekil 5.4.d ve Şekil 5.4.e'de ise yine serviks anatomisine uygun; açıklıklara denk gelen kısımların dar serviks kanalının ortasına denk gelen kısmın kısmen genişlediği geometriler düşünülmüştür. Menstrüal döngüde akışa izin vermesi açısından Şekiil 5.4.c'de ortada boş bir kanal mevcuttur. Aynı şekilde Şekil 5.4.d ve Şekil 5.4.e'de de eksternal os'a denk gelecek kısımda dairesel bir boşluk vardır.

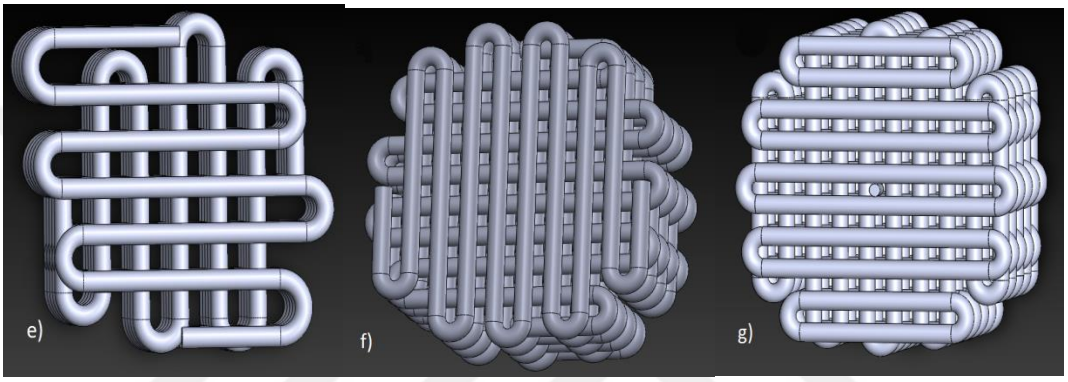


Şekil 5.5 Doku İskelesi Tasarımları (a)

Şekil 5.5.a'da gösterilen doku iskelesi tasarımında "C" şeklinde ve dairesel kanallara sahip bir tasarım yapılarak serviks kanalının içindeki dairesel bombeli yapıya uyum sağlayacağı düşünülmüştür.



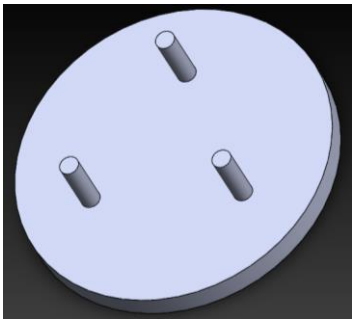
Şekil 5.6 Doku İskelesi Tasarımları (b,c,d)



Şekil 5.7 Doku İskelesi Tasarımları (e,f,g)

Doku iskelesi tasarımlarından Şekil 5.7.e; geometrisi gereği FDM tekniğiyle uyumlu olup olmayacağının denenmesi için tasarlanmış, deneme sonucunda başarılı cevap alındığından Şekil 5.7.f ve Şekil 5.7.g'deki tasarımlar geliştirilmiştir.

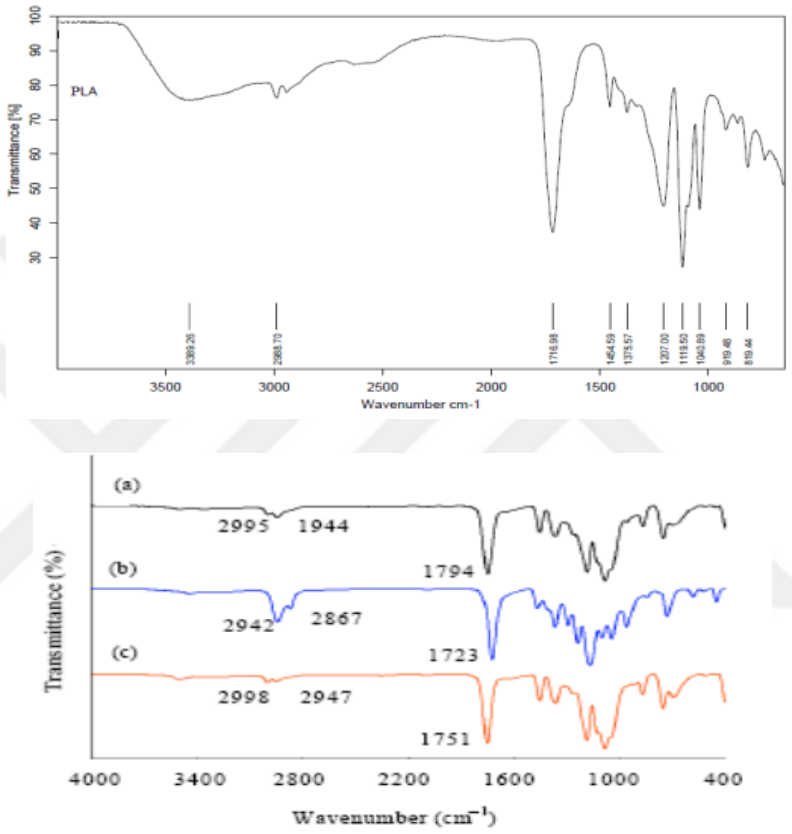
Biyobozunurluk davranışını gözlemlemek için tasarlanan plakanın Solidworks programındaki görseli ise Şekil 5.8'de veriilmiştir.



Şekil 5.8 Referans Plakanın Tasarımı

5.3 Yazdırma Prosesi

Yazdırma işlemine başlamadan önce Sigma-Aldrich üreticisinden alınan filamentten bir FTIR analizi alınmıştır. FTIR; Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi olup, organik ve inorganik numunelerin niteliksel ve niceliksel analizlerini sunmaktadır. FTIR analiziyle filamentin yapısının istenilen özelliklerde olup olmadığı kontrol edilmiştir. FTIR analizine ilişkin tablo aşağıda mevcuttur.



Şekil 5.9 PLA filament için FTIR analizi ve literatürden PLA için bir FTIR analizi [53]

Yukarıdaki analiz sonuçlarının karşılaştırılmalarından da görüldüğü gibi literatürde kullanılan PLA'lar ile uyumlu sonuç alınmıştır. FTIR analizi sonuçları alındıktan sonra PLA filament yazıcıya takıldı. Yazıcı çalıştırıldıktan sonra wifi ile bağlantısı sağlandı ve kontrol panelinden hareket menüsü seçilerek yazıcıya kalibrasyon yapıldı. Kalibrasyon sayesinde tabla ve nozül ucunun doğru temas seviyesinde olacağından emin olundu. Ardından parametreler menüsü seçilerek tabla sıcaklığı ve nozül ucu sıcaklığı ayarlanarak takılan filamentin ilk gelişi gözlemlendi. Bu aşamalardan sonra yazıcı yazdırma işlemine hazır hale geldi.



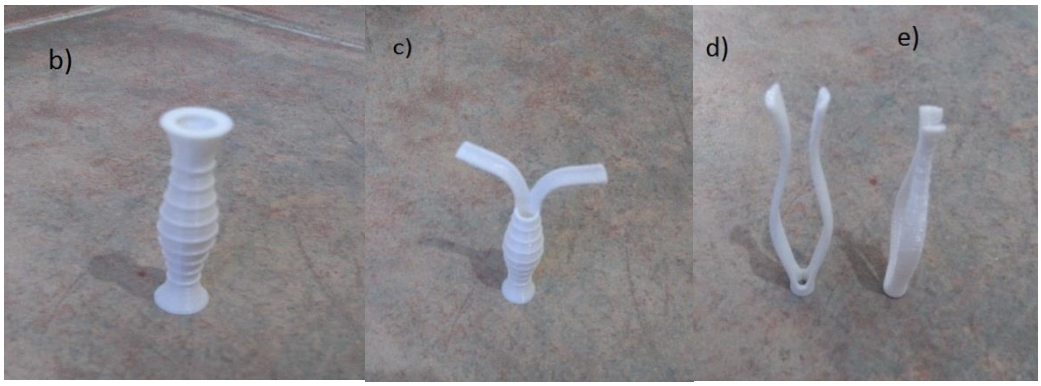
Şekil 5.10 Yazıcı Kontrol Paneli

Bir önceki başlıkta gösterilen tasarımların Gcode dosyaları uzak bağlantı yoluyla yazıcıya aktarıldı. Tabla sıcaklığı 65°C, nozül sıcaklığı 195°C, nozül çapı 0,30mm, ekstrüzyon katsayısı 0,80, retraksiyon uzaklığı 1mm, retraksiyon hızı 1800,0 mm/dk, başlangıç katman yüksekliği 0,10 mm, kontrol halkası 2 katman, iç ve dış doldurma paternleri doğrusal, doluluk yüzdesi %30 ve soğutma hızı %60 olarak ayarlandı. Tabla ısınmaya başlamadan önce tablanın orta bölgesine bastırılan prototipn proses bitiminde kolay çıkmasını sağlamak için 15 cm uzaklıktan saç spreyi sıkıldı. Tabla ve nozül ucu sıcaklığı ayarlanan değerlere çıktıktan sonra yazdırma prosesi başlatıldı. Prosesler boyunca gözle gözlem sağlandı. Yapılan tasarımların hiçbirinde teknik bir aksaklıkla karşılaşılmadı. Yazdırma prosesleri yazıcının ekstrüder kafasını yukarı, tablayı aşağı çekmesiyle sonlandı ve bir cımbız yardımıyla parçalar soğuyan tabladan çıkarıldı. Aşağıda tasarımların basılmış prototiplerine dair görseller mevcuttur.

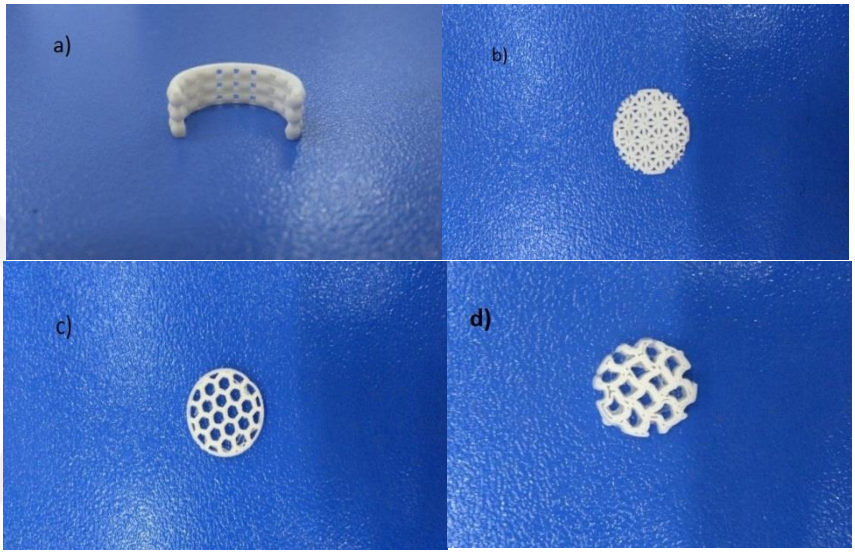


Şekil 5.11 Servikal Araç Tasarımı Prototipi (a)

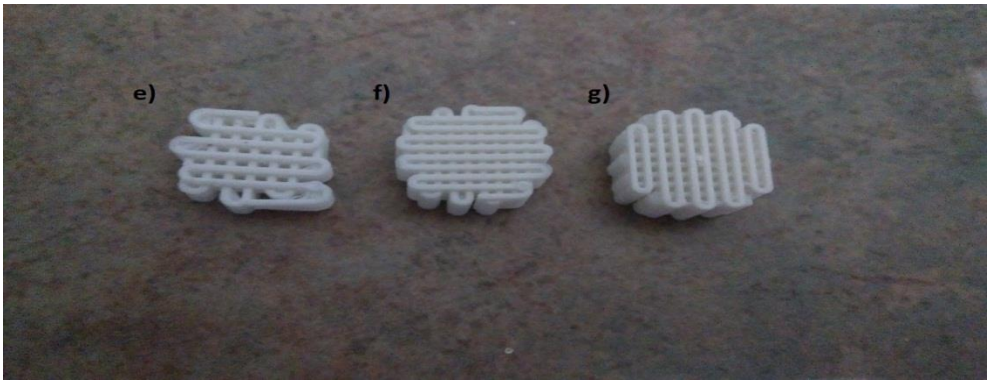
Şekil 5.11'de verilen prototip yazdırma sırasında akmalar yaşandığından geometrisi gereği teknikle uyum sağlayamamıştır.



Şekil 5.12 Servikal Araç Tasarımı Prototipleri (b,c,d,e)



Şekil 5.13 Servikal Doku İskelesi Tasarımlarının Prototipleri (a,b,c,d)

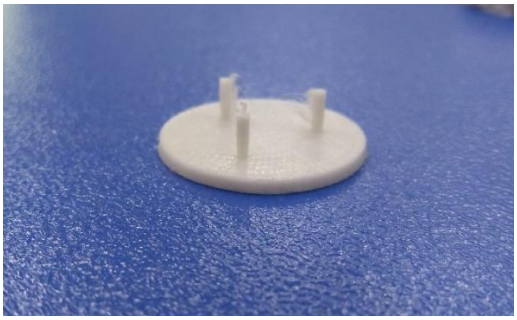


Şekil 5.14 Servikal Doku İskelesi Tasarımları (e,f,g)

Yapılan servikal doku iskelesi tasarımlarında Şekil 5.14.f ve Şekil 5.14.g; Şekil 5.14.e prototipinin geliştirilmiş versiyonlarıdır. Şekil 5.14.e'nin FDM tekniğine uygun olup

olmayacağı denenmiş ve başarılı sonuç alınmıştır. Şekil 5.14.g'deki prototipin optimum doku iskelesi özelliklerini taşıdığı kanısına varılmıştır.

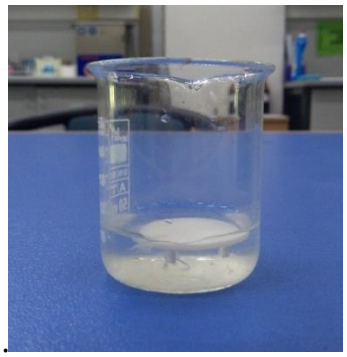
Ayrıca biyobozunurluk davranışını gözlemlemek için tasarlanan referans plaka Şekil 5.15'teki gibi elde edilmiştir:



Şekil 5.15 Referans Plaka

5.4 Üretim Sonrası İşlemler

Yazdırma prosesleri tamamlandıktan sonra yapay rahim sıvısı hazırlanmıştır. Hazırlanan SUF çözeltisi için kimyasal bileşim daha önce verilmiştir. Hazırlanan çözelti içinde referans numunenin biyobozunurluk davranışı gözlemlenmiştir. Çözeltiye koyulmadan önce, 2 ,4, 11, 18 ve 25. günlerde numunenin ağırlık takibi sağlanmıştır. Birinci gün numune saf su ile temizlenmiş, kurutulmuş, tartılmış ve çözeltiye koyulmuştur. Tartım sonucu 0,6042 gramdır. Çözelti içindeki referans plakaya ait görsel Şekil 5.16'da sunulmuştur.



Şekil 5.16 SUF İçindeki Referans Plaka

Diğer tartım günlerinde de numuneler bir cımbız yardımıyla çözeltiden çıkarılmış, saf su ile yıkanmış, kurutulmuş, tartımları hassas terazide yapılıp çözeltiye geri

koyulmuşlardır. Takip günlerinde tartım saatleri aynı tutulmuştur. Kullanılan SUF çözeltisi miktarı 20 ml'dir.



Şekil 5.17 Hassas Terazide Referans Plaka

Günlere ait ağırlıklar Tablo 5.4'teki gibidir.

Tablo 5.4 Günlere Göre Ağırlık Tablosu

Tarih	**Ağırlık(gr)**
29/07/19	0,6042
31/07/19	0,5958
02/08/19	0,5901
09/08/19	0,5861
16/08/19	0,5783
23/08/19	0,5512

Görüldüğü üzere PLA'nın biyobozunurluk yeteneğinden kaynaklı düzenli olarak ağırlık kaybı gerçekleşmiştir.

6
Sonuçlar

Bu çalışmada RİA'ların olası komplikasyonlarını en aza indirmek ve hem RİA kadar koruyuculuğu yüksek hem de daha güvenli alternatif bir doğum kontrol yöntemi oluşturmak amaçlanmıştır. Ayrıca herhangi bir sebeple hasar görmüş serviks dokusunun tedavisi için kullanılabilecek biyobozunur bir doku iskelesi tasarımı yapılmıştır.

Biyobozunur PLA polimerinden üretilen filamentler kullanılarak ergitilmiş birikim modelleme yöntemiyle üretilen prototiplerde kullanılan teknik açısından bir sorunla karşılaşılmamış, yazdırma prosesleri başarıyla tamamlanmıştır.

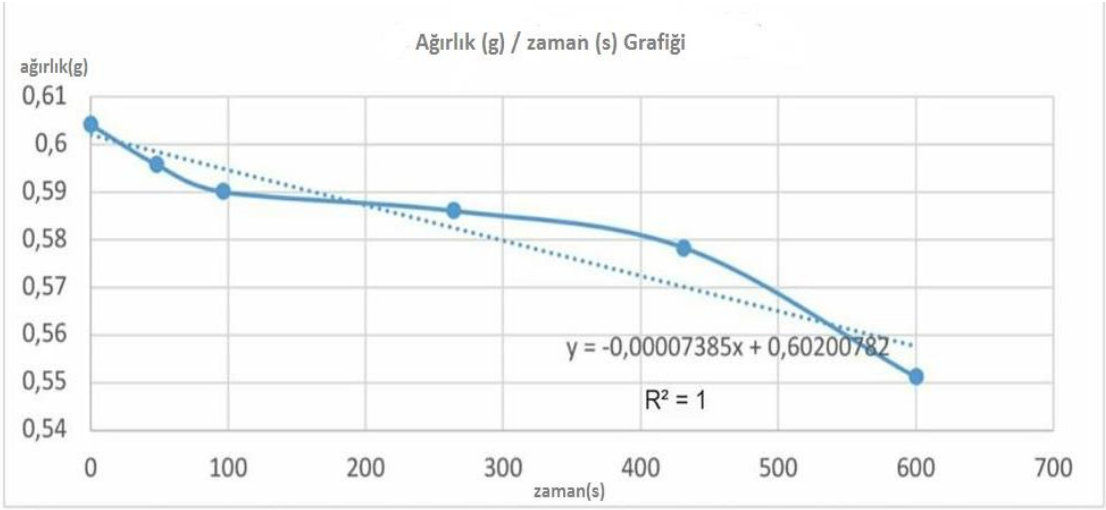
Biyobozunurluk davranışının takibinin ve gerekli hesaplamaların daha kolay yapılması için tasarlanan ve yazdırılan referans plakaya ait grafikler aşağıda verilmektedir. SUF içerisinde bekletilen plakaya ait tartım değerleri de Tablo 6.1'de mevcuttur.

Tablo 6.1 Referans plakaya ait tartım değerleri ve tartım zamanları

Saat	0	48	96	264	432	600
Gün	0	2	4	11	18	25
Ağırlık (g)	0,6042	0,5958	0,5901	0,5861	0,5783	0,5512
Azalma Miktarı (g)	0	0,0084	0,0141	0,0181	0,0259	0,053
Ort. Azalma miktarı(g)/Gün	0	0,0042	0,0035	0,0016	0,0014	0,0021

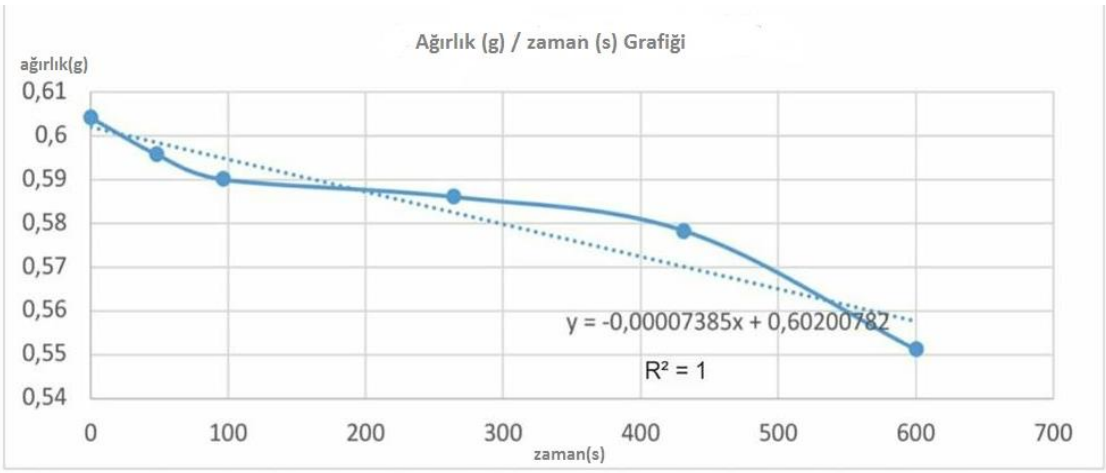
Sıfırıncı gün ve sıfırıncı saat olarak gösterilen günde verilen gramaj plakanın ilk ağırlığıdır. Bundan sonrasında belirtilen günlerde (2., 4., 11., 18. ve 25. günler) plaka çözeltiden çıkarılarak saf su ile temizlenmiş, kurutulup tartılmış ve tekrar aynı çözeltiye atılmıştır. Yukarıdaki tablodan yola çıkılarak çizilen grafikler Tablo 6.2 ve Tablo 6.3 aşağıdadır.

Tablo 6.2 Ağırlık(g)/Zaman(s) Grafiği



Tablo 6.2'de görüldüğü üzere PLA plaka SUF içerisinde zamana bağlı olarak ağırlık kaybetmiştir. Bu grafiğin gün bazında bir başka versiyonu da şu şekildedir:

Tablo 6.3 Ağırlık(g)/Zaman(gün) Grafiği



Tablo üzerinde verilen denklemden PLA'dan üretilen numunenin tamamen çözünmesi için gereken zaman hesaplanmıştır. Hesaplamalar aşağıdaki gibidir:

$$y = -0{,}001772x + 0{,}602008 \qquad (1.1)$$

Denklem (1.1) de y; ağırlığı, x; geçen gün sayısını vermektedir. Bu durumda numunenin tamamen çözünmesi için gereken gün hesaplanırken y sıfır olarak alınmış ve denklem çözülmüştür:

$$0{,}001772x - 0{,}602008 = 0 \qquad (1.2)$$

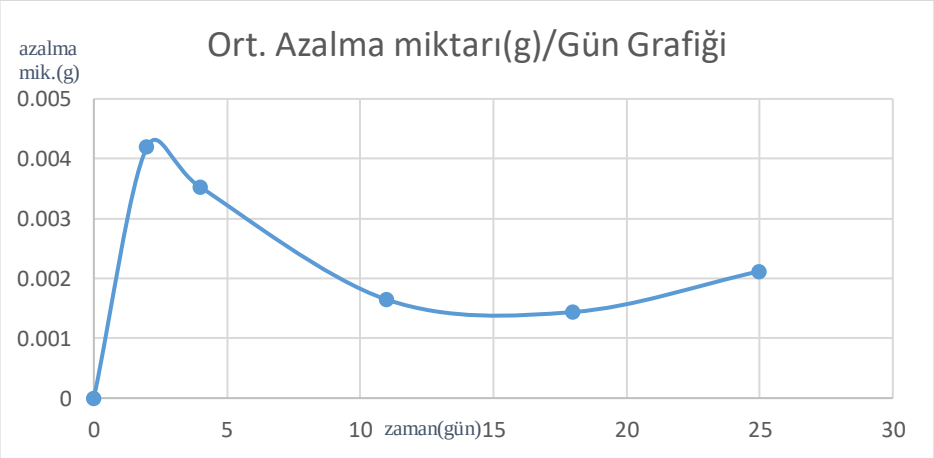
$$x = 0{,}602008 / 0{,}001772 \qquad (1.3)$$

$$x = 339{,}73 \qquad (1.4)$$

Denklem (1.4)te de görüldüğü yaklaşık olarak 11 ay gibi bir bozunma süresinin RİA'lara alternatif uzun süreli bir doğum kontrol yöntemi için uygun bir süre olduğu kanısına varılmıştır. Aynı zamanda böylesi bir bozunma süresinin olası bir doku travmasına karşı bölgeye konulacak doku iskelesi için de yeterli tedavi süresini karşılayacağı düşünülmektedir.

PLA'nın bozunma davranışına dair günlük ortalama azalma miktarına dair çizilen grafik Tablo 6.4'te verilmiştir.

Tablo 6.4 PLA'nın Zamana Göre Ağırlık Değişimi



Ortalama azalma değerlerinin günlere göre çizilen grafiğinde ikinci gündeki ilk tartımdan sonra ağırlık kaybında azalma meydana gelmiş, bu azalma 25. günde tekrar artmaya başlamıştır. Bunun sebebinin; ilk gün SUF'un oldukça derişik olması ve hızlı bir şekilde PLA'yı çözmeye başlaması olduğu, sonraki günlerde biyobozunurluk takibi aynı SUF çözeltisi ile devam ettiğinden çözeltinin çözünence zenginleşerek derişimin düşmesi sonucu SUF'un PLA'yı çözme gücünün azalması olarak düşünülmüştür. 18. günden sonra artışın; çözünen PLA liflerinin tekrar numuneye yapışması ve numunenin yıkanmasıyla temizlenip, tartım sonrası çözünence daha fakir SUF'a koyulması nedeniyle tekrar ağırlık kaybının artması olarak düşünülmüştür.

Sonuç olarak; PLA'nın bu gibi uygulamalar için kullanımının uygun olacağı kanısına varılmıştır. Servikal bir araç şeklinde bir doğum kontrol yöntemi için PLA'nın FDM gibi bir teknikle direk uygulama için üretimi birtakım zorluklar oluşturabilir. Bu teknikle üretilen PLA prototipler direk servikal alanda kullanım için oldukça serttirler. Protoip üretiminden sonraki aşamada doğum kontrol yeteneği kazandırılması açısından

ek prosesler gerekebilir. Üretilen tasarımların etilen vinil asetat gibi daha esnek bir polimerden yapılması veya PLA'dan üretilen prototiplere ve daha esnek bir polimer kullanılarak üretilen tasarımlara spermisit bir etki kazandırmak için ilaçlı ya da hormonlu bir kaplama yapılması gerekliliği vardır. Tez kapsamında amacımız yalnızca biyobozunurluk süresinin uygunluğu ve örnek prototipler üretmek olduğundan spermisit etki kazandırmak adına herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

PLA'nın çözündüğünde oluşturduğu laktik asit parçalanma ürünleri daha önce de anlatıldığı gibi vücudun laktik asit mekanizmasına katılmasından dolayı bölge için herhangi bir toksik etki yaratmayacağı sonucuna varılmıştır. Ayrıca FDM tekniği bu gibi uygulamalar açısından oldukça basit bir teknik olup, geniş materyal kullanımına olanak vermesi ve üç boyutlu yazdırmanın kişiye özgü çözümler sunması nedeniyle implantlar ve doku iskeleleri gibi uygulamalar için tıp ve medikal alanda oldukça uygundur ve gelecek vaat etmektedir.

Kaynakça

[1] F. R. Pérez-López, J. J. Tobajas ve P. Chedraui, "Female pelvic actinomycosis and intrauterine contraceptive devices," Open Acces Journal of Contraception, pp. 35-38, 2010.

[2] F. S. Senatov, K. V. Niazam, A. V. Maksimkin, S. D. Kaloshkin, Y. Z. Estrin, "Mechanical properties and shape memory effect of 3D-printed PLA-based porous scaffolds," Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials Volume 57, pp. 139-148, 2016.

[3] J. M. Chacóna, M. A. Caminerob, E. García-Plazab, P. J. Núñezb, "Additive manufacturing of PLA structures using fused deposition modelling: Effect of process parameters on mechanical properties and their optimal selection," Material and Design, vol. 124, pp.143-157, 2017.

[4] M. Barbeck, T. Serra, P. Booms, S. Stojanovic, S. Najman, E. Engel, R. Sader, C. Kirkpatrick, M. Navarro, S. Ghanaati, "Analysis of the in vitro degradation and the in vivo tissue response to bi-layered 3D-printed scaffolds combining PLA and biphasic PLA/bioglass components e Guidance of the inflammatory response as basis for osteochondral regeneration," Bioactive Materials, pp. 1-16, 2017.

[5] Y. Choua, D. Leea, T. Changa, Y. Hsua, Y. Yua, E. Chanc, S. Liua, "Combination of a biodegradable three-dimensional (3D) – printed cage for mechanical support and nanofibrous membranes for sustainable release of antimicrobial agents for treating the femoral metaphyseal comminuted fracture," Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, vol. 72, pp. 209-218, 2017.

[6] R. Ferreira, I. Amatte, T. Dutra, D. Bürger, "Experimental characterization and micrography of 3D printed PLA and PLA reinforced with short carbon fibers," Composites Part B, vol.124, pp. 88-100, 2017.

[7] P. Ravi, P. Shiakolas, T. R. Welch, "Poly-l-lactic acid: Pellets to fiber to fused filament fabricated scaffolds, and scaffold weight loss study," Additive Manufacturing, vol. 16, pp. 167-176, 2017.

[8] M. Wang, P. Favi, X. Cheng, N. H. Golshan, K. S. Ziemer, M. Keidar, T. J. Webster, "Cold atmospheric plasma (CAP) surface nanomodified 3D printed polylactic acid (PLA) scaffolds for bone regeneration," Acta Biomaterialia, vol. 46, pp. 256-265, 2016.

[9] A. Rogina, L. Pribolsan, A. Hanzek, L. Gómez-Estrada, G. Ferrer, I. Marijanovic, M. Ivankovic, H. Ivankovic, "Macroporous poly(lactic acid) construct supporting the osteoinductive porous chitosan-based hydrogel for bone tissue engineering," Polymer 98, pp. 172-181, 2016.

[10] C. Kao, C. Lin, Y. Chen, C. Yeh, H. Fang, M. Shie, "Poly(dopamine) coating of 3D printed poly(lactic acid) scaffolds for bone tissue engineering," Materials Science and Engineering C, vol. 56, pp. 165-173, 2015.

[11] L. Aydın, S. Küçük, "Üç Boyutlu Yazıcı ve Tarayıcı ile Hastaya Özel Medikal Ortez Tasarımı ve Geliştirilmesi," Politeknik Dergisi, vol. 20, no.1, pp. 1-8, 2017.

[12] F. Zara, O. Dupuis, "Biomechanics of Living Organs Hyperelastic Constitutive Laws for Finite Element Modeling," pp. 325-346, 2017.

[13] H. Ellis, "Anaesthesia & Intensive Care Medicine," vol. 12, pp. 99-101, 2011.

[14] H. Uyanıkoğlu, "Servikal Kanser Taramasında Asetikasit Sonrası İnspeksiyonla (via), Servikal Smear'in Karşılaştırılması," Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006.

[15] M. M. Jones, " Human Reproductive Biology-Academic Press," pp. 145-167, 1991.

[16] [Çevrimiçi] https://www.kidspot.com.au/birth/conception/fertility/how-your-cervix-changes-during-a-cycle/news-story/7f0992bed39208ead8d340d15595cc6a [Erişildi:16 Eylül 2019]

[17] [Çevrimiçi] https://www.who.int/westernpacific/health-topics/reproductive-health [Erişildi: 16 Eylül 2019]

[18] Tolu Oyelowo, "Mosby's Guide to Women's Health: A Handbook for Health Professionals," 2007, Pages 25-35.

[19] [Çevrimiçi] https://www.conceptionkit.com/blog/what-you-need-to-know-about-cervical-cap-insemination/ [Erişildi: 16 Eylül 2019]

[20] [Çevrimiçi] https://www.famplan.org.hk/en/health-info/contraceptive-Methods/diaphragm-and-spermicidal-jelly [Erişildi: 16 Eylül 2019]

[21] D. F. Hawkins, M. G. Elder, "Human Fertility Control: Theory and Practice," pp. 133-144, 1979.

[22] Population Reports, Oral Contraceptives, Series A, Number 3, September 1975.

[23] İnt.Dr.Eylül Taçalan, "Kontrasepsiyon Yöntemleri," [Çevrimiçi], Avaliable: www.ktu.edu.tr › dosyalar › aile_60dbc

[24] I. Sivin, "Contraception with Norplant implants," Human Reproduction, 1994; 9: 1818–26.

[25] H. B. Croxatt, "Progestin implants for female contraception," Contraception, vol.65, no.1, pp. 15–19, 2002.

[26] B. Şimşek,"15-49 Yaş Çalışan ve Çalışmayan Kadınlarda Kontraseptif Kullanımı ve Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi," Yüksek Lisans Tezi, Afyon:Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.

[27] A. Çayan, "15-49 Yaş Evli Kadınların Aile Planlaması Yöntemlerine İlişkin Tutumlarının Kullandıkları Kontraseptif Yöntemler ile İlişkisi," Yüksek Lisans Tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.

[28] Dr. S. Arı, ”Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Asistanları ve 6.Sınıf öğrencilerinin Üreme Sağlığı Hakkındaki Bilgilerinin İncelenmesi,” Tıpta Uzmanlık Tezi, Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2011.

[29] [Çevrimiçi] https://www.mirena-us.com/about-mirena/ [Erişildi: 16 Eylül 2019]

[30] [Çevrimiçi] https://www.acog.org/Patients/FAQs/Birth-Control-Especially-for-Teens?IsMobileSet=false#iud [Erişildi: 16 Eylül 2019]

[31] I. Gibson, D. W. Rosen, B. Stucker, “Additive Manufacturing Technologies Rapid Prototyping to Direct Digital Manufacturing,” Second Edition, Springer, New York., 2010.

[32] [Çevrimiçi] 3DHUBS, Additive Manufacturing Technologies: An Overwiev, https://www.3dhubs.com/knowledge-base/additive-manufacturing-technologies-Overview, [Erişildi:12 May 2018]

[33] H. Dodziuk, “ Applications of 3D printing in healthcare,” Quality in medicine, vol. 13, no. 3, pp. 283-293, 2016.

[34] B. C. Gross, J. L. Erkal, S. Y. Lockwood, C. Chen, D. M. Spence, ”Evaluation of 3D Printing and Its Potential Impact on Biotechnology and the Chemical Sciences,” Analytical Chemistry, vol. 86, no. 7, pp. 3240–3253, 2014.

[35] I. Gibson, L. K. Cheung, S.P. Chow, W. L. Cheung, S. L. Beh, M. Savalani, S. H. Lee, “The use of rapid prototyping to assist medical applications, Rapid Prototyping J, vol. 12, no.1, pp. 53–58, 2006.

[36] [Çevrimiçi] Speights K. Will 2016 Be Organovo Holdings, Inc.’s Best Year Yet? 3 reasons this 3D bioprinting company might be in for a Happy new Year. http:// www.fool.com/investing/general/2016/01/13/will-2016-be-organovo-holdings-incs-best-year-yet.aspx, [Erişildi: 16 Eylül 2019]

[37] I. Zein, D. W. Hutmacher, K. C. Tan, S. H. Teoh, “ Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications,” Biomaterials, vol. 23, no.4, pp.1169–1185, 2002.

[38] D. Singh, R. Singh, K. SinghBoparai, “Development and surface improvement of FDM pattern based investment casting of biomedical implants: A state of art review,” Journal of Manufacturing Processes, vol. 31, pp. 80-95, January 2018.

[39] M.E.B. (MEB), Polimer Kavramları ve Özellikleri 2, Ankara, 2008.

[40] B. HAMAMCI, M. ÇİFTCİ, T. AKTAŞ, ”Yeşil Kompozitlerde Biyopolimerlerin Kullanımının Önemi,” Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi, vol. 8, no. 1, pp. 12-24, 2018.

[41] E. ATAMAN, “Biyolojik Jellerde Difüzyon Mekanizmaları,” Yüksek Lisan Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2016.

[42] S. Dursun, N. Erkan, M. Yeşiltaş, “Doğal Biyopolimer Bazlı (Biyobozunur) Nanokompozit Filmler ve Su Ürünlerindeki Uygulamaları,” Journal of FisherSciences.com, cilt 4, no.1, pp.50-77, 2010.

[43] A. Koç, “Mezankimal Kök Hücrelerinin Ve Kompozit İskelelerin Kulanımıyla Kemik Doku Mühendisliği,” Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008.

[44]Ö. Özarpat, “Stronsiyum Katkılı Biyoaktif Cam Malzeme Üretimi,” Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2011.

[45] V. Babat, "Alüminyum, Cam Karbür ve Bor Karbür İlaveli Akrilonitrül Bütadien Stiren (ABS) Polimer Kompozitinin Mekanik, Sürtünme ve Aşınma Özelliklerinin İncelenmesi," Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2014.

[46] Ü. Hüner, "Plastik Esaslı Kompozit Malzemelerin Sıcak Birleştirme İşlemlerinin İncelenmesi," Yüksek Lisans Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008.

[47] D. Omay, "Yemekhane Atıklarından Poli (L-Laktik Asit)'in Enzimatik Polimerzasyonu ve Sentezlenen Karakterizasyonu ve Biyobozundurulması," İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2010.

[48] İ. Üner, E. D. Koçak, " Poli (Laktik Asit)'in Kullanım Alanları ve Nano Lif Üretimdeki Uygulamaları," İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, Sayı: 22, s. 79-88, Guz 2012.

[49] E. Tektemur, "Poli(Laktik Asit) Üretimine İşletme Parametrelerinin Etkisi," Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2011.

[50] K. V. Wong, A. Hernandez, "A Review of Additive Manufacturing," ISRN Mechanical Engineering, vol. 2012, 10 pages, 2012.

[51] [Çevrimiçi] https://docplayer.biz.tr/26965747-Genel-ticari-commodity-plastikler-ve-muhendislik-plastikleri.html [Erişildi: 17 Eylül 2019]

[52] [Çevrimiçi] https://www.researchgate.net/figure/Classification-of-additive manufacturing-technologies-based-on-Wong-and-Hernandez2012_fig1_323636695 [Erişildi: 21 Ekim 2019]

[53] H. Vargas-Villagran, E. Teran-Salgado, M. Dominguez-Diaz, O. Flores, B. Campillo, A. Flores and A. Romo-Uribe, "Non-woven Membranes Electrospun from Polylactic Acid Incorporating Silver Nanoparticles as Biocide," Mater. Res. Soc. Symp. Proc., vol. 1376, 2012.

[54] E. M. Heinberg, T. W. McCoy, R. Pasic, "The Perforated Intrauterine Device:Endoscopic Retrieval," Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons, January 2018.

Tezden Üretilmiş Yayınlar

İletişim Bilgisi: burcakay1@gmail.com

Konferans Bildirileri

1. B. Ay, C. Akça, "Biyobozunur Polimerlerden Üç Boyutlu Yazdırma Teknolojisiyle İmplant ve Doku İskelesi Üretimi," 2nd Interntional Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences, Ankara-TÜRKİYE, 2019.

Projeler

1. B. Ay, C. Akça, "Biyobozunur Polimerlerden Üç Boyutlu Yazdırma Teknolojisiyle İmplant ve Doku İskelesi Üretimi," Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü, BAP Projesi, Şubat 2018-Eylül 2019.

Patentler

1. C. Akça, B. Ay, B. Doğrul, A. Köse, E. Tarhan, E. Toprakcı, "Biyobozunur Kontrollü İlaç Salımlı Servikal Araç," 2019, Türkiye, Başvuru No. 2019BBF026, YTÜ Teknoloji Transfer Ofisi.