



UNIVERZITET U NIŠU
MAŠINSKI FAKULTET



Karim Najm Husain

**Anatomski oblikovan rešetkasti skafold za
velike traume kosti donje vilice**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2019



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MECHANICAL
ENGINEERING



Karim Najm Husain

**Anatomically Shaped Lattice Scaffold for Large
Mandible Trauma**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2019

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:	dr Miloš Stojković, vanr. prof. Univerzitet u Nišu, Mašinski fakultet
---------	---

Naslov:	Anatomski oblikovan rešetkasti skafold za velike traume kosti donje vilice
---------	--

Rezime:	<p>Analiza postojećih konstruktivnih rešenja potpornih struktura namenjenih regeneraciji koštanog tkiva pokazuje da postoji velika potreba da se istraži i ponudi konstrukcija skafolda koju bi bilo najlakše prilagoditi specifičnostima konkretnog pacijenta. Zahtevi za personalizacijom se mogu sagledati sa tri aspekta: atomska kongruentnost, usklađenost mehaničkih svojstava skafolda sa očekivanim specifičnostima opterećenja i deformacija i biorazgradivost.</p> <p>Osnovni cilj istraživanja (disertacije) je bio da se predloži konstrukcija i način modeliranja atomski oblikovanog rešetkastog skafolda za velike traume mandibule. Oslanjajući se na preliminarne pozitivne rezultate tekućih <i>in vivo</i> eksperimenata sa životinjama, doneta je odluka da se razradi koncept konstrukcije veoma prozračnog rešetkastog skafolda koji treba da armira koštani zamenik u ranom periodu transformacije. Što se tiče metoda reverznog modeliranja bio-formi i modeliranja personalizovanih skafolda izabrane su T-NURCCS površine i <i>SubD surfacing</i> metod. Teza je da ovaj izbor omogućava najefikasniji način modeliranja složene geometrije skafolda koja treba da bude atomski kongruentna i istovremeno lako promenljiva kako bi se njenom promenom prilagođavale zahtevane mehaničke odlike skafolda.</p> <p>U cilju dokazivanja teze, izvršena je razrada i upoređenje tri različita postupka modeliranja skafolda za slučaj regeneracije nedostajućeg dela mandibule. Rezultati upoređenja primene ova tri pristupa jasno su pokazali da primena T-NURRCS površina i <i>SubD surfacing-a</i> jeste najefikasniji pristup za remodeliranje humane kosti mandibule, a zatim i modeliranje atomski oblikovanog rešetkastog skafolda.</p> <p>Disertacija prikazuje rezultate sprovedene preliminarne strukturne analize koja je pokazala da se mehaničke odlike potporne strukture mogu najefikasnije podešavati kod skafolda dobijenog primenom T-NURRCS površina zbog najjednostavnije izmene prostornog rasporeda štapova.</p> <p>U cilju eksperimentalnih provera dizajna i analiza, izrađeni su prototipovi reprezentativnog varijantnog rešenja dizajna skafolda primenom FDM aditivne proizvodne tehnologije. Složena geometrijska struktura skafolda izrađena je simultanim nanošenjem dve vrste materijala po sloju - materijal noseće strukture rastvorljiv u vodi, a materijal skafolda biorazgradivi polimer.</p>
---------	---

Naučna oblast:	Mašinsko inženjerstvo
----------------	-----------------------

Naučna disciplina:	Proizvodni sistemi i tehnologije
Ključne reči:	Personalizovani implantati, CAD, T-spline, T-NURCCS, SubD, koštani skafold, Mandibularni defekt
UDK:	602.9:616.716.1/.4(043.3) 616.716.1/.4: [615.46+616-77(043.3)]
CERIF klasifikacija:	T210 Mašinstvo, hidraulika, vakuumska tehnologija i akustični inženjering, T130 Proizvodna tehnologija, T115 Medicinska tehnologija
Tip licence Kreativne zajednice	Odabrani tip licence: CC BY-NC-ND

Mentor:	Dr Miloš Stojković, associate prof., Uni. of Niš, Faculty of Mech. Eng.
---------	---

Naslov:	Anatomically Shaped Lattice Scaffold for Large Mandible Trauma
---------	--

Rezime:	<p>The analysis of the existing design concepts of the scaffolds aimed for bone tissue regeneration shows that there is a great interest in research of scaffold construction, which would be easiest to adapt to the particular patient. The scaffolds' personalization requirements can be perceived from three aspects: anatomical (geometric) congruency, compliance of mechanical properties with expected load and deformation specificities, and biodegradability.</p> <p>The dissertation goal is to propose the construction of anatomically shaped lattice scaffold aimed for the mandible large trauma and the method of its modeling. Relying on positive preliminary results of ongoing in vivo experiments with animals, a decision to explore cage-like scaffold design concept, which should mechanically support the bone graft in the early transformation period was made. For remodeling of bio-shapes and modeling of personalized scaffolds, the T-NURCCS surfaces and the SubD surfacing method were chosen. The thesis was that this choice would provide the most efficient way for modeling the scaffold complex geometry, which should be both anatomically congruent and easily modifiable matching the required mechanical properties of the scaffold.</p> <p>To prove the thesis, three different scaffold modeling procedures were developed and compared. The comparison results have clearly shown the application of T-NURRCS surfaces and SubD surfacing as the most efficient approach.</p> <p>The dissertation presents results of the preliminary structural analysis, which showed that mechanical characteristics of the scaffold could be most effectively adjusted if the model is made with T-NURRCS surfaces. In this case the change of spatial arrangement of the scaffold's struts is the simplest to make.</p> <p>For the purpose of experimental verification of the design and performed analyses, several prototypes of the representative scaffold design were fabricated using FDM technology. The complex geometry of the scaffold is made by depositing two types of material per layer simultaneously, where the support structure material is water soluble and the scaffold material is a biodegradable polymer.</p>
---------	--

Scientific Field:	Mechanical engineering
-------------------	------------------------

Scientific Discipline:	Production systems and technologies
------------------------	-------------------------------------

Key words:	Personalized implants, CAD, T-spline, T-NURCCS, SubD, Bone scaffold, Mandibular defect
------------	--

UDC:	602.9:616.716.1/.4(043.3) 616.716.1/.4: [615.46+616-77(043.3)]
------	--

CERIF Classification:	T210 Mechanical engineering, hydraulics, vacuum technology, vibration and acoustic engineering, T130 Production technology, T115 Medical technology
-----------------------	---

Creative Commons License Type	Selected License Type: CC BY-NC-ND
-------------------------------	---

Ovaj rad je deo projekta III41017 Virtualni koštano zglobni sistem
čoveka i njegova primena u pretkliničkoj i kliničkoj praksi koga
finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja
Republike Srbije u periodu 2011.-2019.

Zahvalnost autora

Ovom prilikom želim posebno da se zahvalim mentoru, profesoru dr Milošu Stojkoviću na ukazanom poverenju, korektnom i profesionalnom vođenju i usmeravanju tokom višegodišnjeg istraživačkog rada.

Veliku zahvalnost dugujem profesorki dr Slađani Petrović, profesorima dr Miodragu Maniću, dr Miroslavu Trajanoviću, docentima dr Nikoli Vitkoviću, dr Jeleni Milovanović i dr Nikoli Korunoviću, bez čije dobre volje, pomoći i saveta ne bi ni došlo do realizacije ključnih eksperimentalnih delova ove disertacije. Takođe, ovom prilikom, želim da se zahvalim svim članovima katedre za Proizvodno-informacione tehnologije na konstruktivnim konsultacijama, dragocenoj pomoći tokom realizacije ovog istraživanja i velikoj pomoći prilikom dobijanja neophodnih informacija za izradu ovog rada.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj porodici na razumevanju, strpljenju i podršci koju su mi pružali svih ovih godina.

U Nišu, 2019. godine

Karim Husain

Sadržaj

1. UVODNE NAPOMENE	4
2. SKAFOLDI.....	7
1.1 Kriterijumi za ocenu podobnosti skafolda.....	7
1.1.1 Biokompatibilnost	7
1.1.2 Biodegradibilnost	7
1.1.3 Mehanička svojstva	7
1.1.4 Arhitektura (konstrukcija) skafolda	8
1.1.5 Pregled postojećih arhitektura skafolda	9
1.1.6 Biomaterijali za skafolde.....	14
1.2 TEHNOLOŠKI POSTUPCI ZA IZRADU SKAFOLDA	19
1.2.1 Konvencionalni postupci.....	19
Omogućava ugradnju bioaktivnih agenasa,	21
Veoma porozne strukture	21
Veoma porozne strukture,	21
Veliki raspon veličina pora,	21
Nezavisna kontrola poroznosti i veličine pora,	21
1.2.2 Aditivne proizvodne tehnologije.....	21
3. PREGLED PRETHODNIH ISTRAŽIVANJA I POSTOJEĆIH REŠENJA.....	24
4. PREDMET ISTRAŽIVANJA	35
5. CILJ ISTRAŽIVANJA	38
6. METODE I MATERIJAL	40
1.3 Kratke napomene o anatomiji kosti donje vilice	40
1.4 Metode modeliranja anatomske oblikovanih implantata	41
1.5 Referentni geometrijski entiteti humane mandibule.....	43
1.5.1 Metoda anatomske odlike i njena primena	46
1.6 Postupak modeliranja anatomske prilagođenog implantata	46

1.6.1	Materijal	50
1.6.2	Primer: dizajniranje anatomske prilagođene fiksacione pločice.....	50
7.	REZULTATI ISTRAŽIVANJA	54
1.7	Modeliranje skafolda za veliku traumu mandibule	54
1.7.1	Modeliranje anatomske oblikovanog skafolda za veliki nedostajući deo mandibule 55	
1.8	Rezultati upoređenja primene NURBS i T-NURCCS za modeliranje geometrije mandibule i skafolda.....	69
1.9	Strukturalna analiza sklopa vilične kosti i skafolda	71
1.10	Proizvodnja konceptualnog modela skafolda aditivnim tehnologijama.....	78
8.	DISKUSIJA	84
9.	ZAKLJUČAK	88
10.	LITERATURA.....	91
11.	PRILOG	101
1.11	Spisak slika.....	101
1.12	Spisak tabela.....	106
1.13	Spisak korišćenih skraćenica	107

Sažetak

Oblast istraživanja kojoj je posvećena ova disertacija se može, u širem kontekstu, svrstati u oblast *regeneracije humanog koštanog tkiva*. U užem kontekstu, sprovedeno istraživanje je imalo za cilj da razmotri prednosti i nedostatke postojećih konstrukcija potpornih struktura namenjenih regeneraciji koštanog tkiva, tzv. skafolda, a zatim da predloži moguće izmene kako same konstrukcije, tako i načina modeliranja. U najužem fokusu istraživanja se našao tzv. **anatomski oblikovan rešetkasti skafold za velike traume kosti donje vilice** (*lat. mandibula*). Iako, na prvi pogled, može da se učini da je osnovna oblast istraživanja daleko od mašinstva, razrada konstrukcije i proizvodnje potpornih struktura za regeneraciju koštanog tkiva (*skafolda*) je najdublje povezana sa primenjenom naučnom disciplinom kakvo je mašinstvo.

Motiv istraživanja je pronađen u trendu stalnog rasta zahteva za primenom anatomski prilagođenih implantata namenjenih hirurško-estetskim intervencijama kod facijalnih rekonstrukcija. Prema rezultatima sprovedenih analiza postojećih komercijalno dostupnih konstruktivnih rešenja, kao i rešenja koja se još nalaze u fazi istraživanja (publikovanih u naučno-stručnim radovima), došlo se do zaključka da postoji potreba da se pokuša da razradi i ponudi konstrukcija skafolda koju bi bilo najlakše prilagoditi posebnim zahtevima konkretnog pacijenta. Ti zahtevi za personalizacijom se mogu sagledati u tri nivoa: anatomska kongruentnost, usklađenost mehaničkih svojstava skafolda sa očekivanim specifičnostima opterećenja i deformacija i konačno tempirana biorazgradivost. *Biorazgradivost* materijala skafolda i njegova bio-hemijska personalizacija je odlika koja ostaje izvan domena istraživanja ove disertacije. Naravno, pored navedenih aspekata personalizacije, neophodno je da skafold, najpre, obezbedi osnovne očekivane funkcije kao što su: obezbeđenje strukturne čvrstoće koštanom zameniku u ranom periodu oporavka koštanog tkiva, nesmetano prorastanje okolnog tkiva i struktura u zapreminu koju oivičava skafold (revaskularizacija, reinervacija i srastanje matičnog koštanog tkiva sa proto-tkivom koštanog zamenika). Konačno, ništa manje važan izazov koji je, svakako, morao biti analiziran, je postupak izrade ovakvog skafolda. Konstrukcija skafolda, prema tome, pored svih navedenih odlika, mora biti tehnološka, odnosno, treba biti moguće izraditi skafold primenom neke od dostupnih proizvodnih tehnologija.

Stečena saznanja, proistekla iz višegodišnjeg istraživanja na projektu III41017, ukazivala su da treba izbeći dosadašnje, u istraživanju, najčešće prisutno, nastojanje da se prirodno tkivo imitira, odnosno da se tzv. „unutrašnja arhitektura“ skafolda modelira prema

uzoru na *ekstracelularni matriks* matičnog (koštanog) tkiva. Prateći ovu smernicu, a imajući u vidu sve navedene zahteve, procenjeno je da optimalni dizajn skafolda namenjenog oporavku (regeneraciji) nedostajućeg dela kosti mandibule treba da bude u obliku potporne zatvorene rešetkaste strukture. Geometrija konturnog (obvojnog) dela rešetke je modelirana pomoću mreže štapova koji se protežu preko izo-parametarskih krivih obvojne površine mandibule pacijenta. Unutrašnji deo rešetke je „ispletan“ štapovima koji se prostiru kroz unutrašnjost *kaveza* povezujući čvorove konturnog dela rešetke omogućavajući podešavanje krutosti i čvrstoće celokupne rešetke. Rešetka se odlikuje velikom prozračnošću, tj. udeo zapremine prutova u ukupnoj zapremini prostora koji je obuhvaćen rešetkom je ispod 15%. Rešetkasta struktura skafolda koja nalikuje „kavezu“ smešta i drži koštani zamenik (*graft*) u predviđenom prostoru. Istovremeno, očekuje se da će velika prozračnost rešetke omogućiti nesmetanu interakciju grafta sa okolnim matičnim koštanim tkivom kao i prorastanje nerava i krvnih sudova u/kroz volumen grafta.

Dve osnovne teze disertacije su da: 1) za regeneraciju velikih i nedostajućih delove kosti, a u ovom slučaju, humane mandibule, treba primeniti potporne strukture koje ne nalikuju intercelularnom matriksu matičnog tkiva, već treba da nalikuju „prozračnim“ kavezima koji armiraju koštani zamenik u ranom periodu razvoja dajući mu, pri tom, željenu krutost i čvrstoću; 2) da za reverzno modeliranje bio-formi i modeliranje personalizovanih skafolda, treba primeniti T-NURCCS površine i *SubD surfacing* metod.

Valjanost opredeljenja da treba primenjivati prozračne rešetkaste, kavezaste skafolde za podršku oporavku koštanog tkiva čeka svoju potvrdu u rezultatima tekućeg eksperimenta koji se obavlja nad eksperimentalnim životinjama *in vivo* (implantacija titanijumskih kavezastih makro-skafolda za oporavak velikih nedostajućih delova kosti na proksimalnom delu dijafize tibije zeca). Dosadašnji, mada ne i konačni rezultati eksperimenta, pokazuju da kavezaste potporne strukture pružaju odlične uslove za oporavak koštanog tkiva za slučajeve velikih nedostajućih delova kosti, odnosno da omogućavaju odlično prorastanje matičnog tkiva i grafta, kao i odličnu revaskularizaciju volumena koji obuhvata skafold.

S druge strane, u cilju dokazivanja teze o efikasnosti primene T-NURCCS površina i *SubD surfacing*-a za dizajniranje skafolda, izvršena je razrada i upoređenje tri različita postupka modeliranja skafolda za slučaj regeneracije nedostajućeg dela mandibule. Prvi postupak je zasnovan na rekurentnom nizanju tzv. ćelijskih elemenata u prostor nedostajućeg dela kosti. Drugi postupak je zasnovan na aplikaciji NURBS površina za reverzno modeliranje mandibule, a modeliranja štapova rešetke skafolda je sprovedeno korišćenjem splajn-krivih koje se prostiru

po remodeliranoj površini. Treći postupak je zasnovan na primeni T-NURCCS površina i *SubD surfacing-a*.

Rezultati upoređenja primene ova tri pristupa nedvosmisleno su pokazali da je primena T-NURRCS površina i *SubD surfacing-a* najefikasniji način da se, najpre, reverzno modelira bio-forma humane kosti donje vilice, a zatim, na osnovu tako remodelirane geometrije kosti, dizajnira anatomski oblikovan rešetkasti skafold. Upravo ovi rezultati su i najvažniji, odnosno najrelevantniji rezultati istraživanja sprovedenog tokom realizacije ove disertacije.

Kao što je bilo predviđeno planom istraživanja, sprovedena je i strukturna analiza metodom konačnih elemenata. Analiza je pokazala da se elastičnost i čvrstoća u pojedinim, željenim pravcima i druge mehaničke odlike potporne strukture mogu najefikasnije podešavati kod skafolda dobijenog primenom trećeg postupka zbog najjednostavnije izmene rasporeda štapova. Takođe, na taj način moguće je prilagoditi konstrukciju skafolda odgovarajućim slučajevima opterećenja karakterističnim za konkretnog pacijenta.

U završnoj fazi istraživanja izrađeni su prototipovi reprezentativnog varijantnog rešenja dizajna skafolda primenom FDM aditivne proizvodne tehnologije. Složena geometrijska struktura skafolda izrađena je na FDM mašini simultanim nanošenjem dve vrste materijala po sloju, pri čemu je materijal koji se koristio za formiranje noseće strukture (PVA filament) rastvorljiv u vodi, a materija kojim je formiran prototip skafolda je biorazgradivi polimer (PLA filament).

S obzirom da u ovom trenutku nema mnogo postojećih rešenja skafolda namenjenih velikim traumama mandibule, može se očekivati da anatomski oblikovan rešetkasti skafold modeliran primenom T-NURCCS i *SubD surface-inga* postane uzorni i referentni primer za čitav niz budućih varijantnih rešenja dizajna makro-skafolda. Saznanja proistekla u toku istraživanja mogu se iskoristiti u razvoju varijantnih rešenja makro-skafolda za duge i pljosnate humane kosti.

1. UVOD

Produženi životni vek čoveka, zatim izuzetni uspesi na polju genetike i genetskog inženjerstva, regenerativne medicine, informatičkih tehnologija, ali i ništa manje impresivna dostignuća na polju novih materijala, elektronike i aditivnih proizvodnih tehnologija jesu elementi konteksta koji je iznedrio zahtev za sasvim novim pristupom u lečenju – lečenju koje je prilagođeno pacijentu. Termin personalizovana medicinska ili zdravstvena nega (*personalized medical* ili *health care*) upravo označava skup aktivnosti i proizvoda na polju medicine, bio-medicinskog i farmakološkog inženjerstva koje su sprovedene ili stvoreni za svakog pacijenta ponaosob tako što su prilagođeni anatomskim, genetskim, fiziološkim i patofiziološkim odlikama pacijenta sa ciljem da se maksimalno uveća učinak na zdravlje pacijenta. Prepoznata kao jedan od najvećih izazova nauke i tehnologije, ali istovremeno i poslovnih šansi u 21. veku, personalizovana medicinska nega se našla u žiži velikog broja naučnih istraživanja (Grand View Research, 2018), (EU Commission Staf Working Document, 2013)

U današnjoj kliničkoj praksi sve češće se sprovode hirurške procedure kojima se zamenjuje ili rekonstruiše tkivo pacijenta koje je ili zahvaćeno bolešću ili je oštećeno traumom (Lanza, Langer, & Vacanti, 2013). Naučna oblast u kojoj se istražuju mogućnosti ovakvih vrsta procedura lečenja se naziva regenerativna medicina (RM) ili inženjering tkiva (TE, *tissue engineering*). Inženjering tkiva se razvio kao multidisciplinarna oblast koja koristi principe i metode inženjeringa i prirodnih nauka radi fundamentalnog razumevanja i razvoja bioloških zamena pojedinih tkiva u cilju obnavljanja, zamene, održavanja i poboljšanja funkcija tkiva ili organa. Inženjering tkiva zahteva znanje iz više naučnih oblasti kako fundamentalnih nauka kao što su biologija, hemija i fizika, tako i primenjenih nauka poput medicine, tehnologije materijala i inženjerstva, a radi stvaranja ili podsticanja na stvaranje i/ili regeneraciju tkiva i čitavih organa. Glavni zadatak rekonstruktivne medicine je regeneracija, odnosno ponovna izgradnja prirodnog tkiva. Rekonstrukciju oštećenog tkiva se, najčešće, obavlja implantacijom zamenika tkiva (npr. *koštani zamenik*) tzv. *grafta* na mesto oštećenog tkiva, od koga se očekuje da se u što kraćem roku transformiše u prirodno tkivo pacijenta. Da bi se ostvario tako zamišljen, pozitivan, scenario, potrebno je, najpre, da *zamenik tkiva* bude bio-hemijski kompatibilan s okolnim tkivom. Zatim, zamenik tkiva treba da ostvari najbolju moguću *interakciju* s okolnim tkivom, što, pre svega, podrazumeva međusobno prorastanje matičnog zdravog tkiva i samog *zamenika*. Takođe, neophodno je da vegetativni nervni sistem bude „upoznat“ sa postojanjem dela tkiva koje se pokušava da transformiše i oporavi, odnosno da se

izvrši reinervacija regije u kojoj se nalazi *zamenik tkiva* i, konačno, da se revaskularizuje zapremina zamenika tkiva kako bi se neophodne hranljive materije dostavile svim ćelijama u zameniku tkiva. Priprema i implantacija zamenika tkiva se može obaviti na više načina. Prva vrsta pristupa podrazumeva transplantaciju zdravog, neoštećenog tkiva na mesto oštećenog dela tkiva kod istog pacijenta (*autograft*). Ova procedura je invazivna jer zahteva uzimanje zdravog tkiva sa drugog, neoštećenog mesta pacijenta, ali obezbeđuje maksimalnu kompatibilnost tkiva koje se zamenjuje sa okolnim tkivom. Međutim, u nekim slučajevima, usled anatomskih ograničenja pacijenta, nije moguće izvesti ovakvu zamenu tkiva. Kod druge vrste pristupa, vrši se transplantacija tkiva koje se ne uzima od samog pacijenta, već se koristi tkivo donora (*alograf* donora). Pored istih ograničenja koja mogu postojati prilikom uzimanja, odnosno pripreme *zamenika tkiva* od donora, kod primene alografta postoji opasnost od nedovoljne biokompatibilnosti grafta sa tkivom pacijenta, što konačno dovodi do pojave infekcija i odbacivanja implantiranog zamenika tkiva. Treća grupa procedura se oslanja na veštačke zamenike tkiva. Kod ovih procedura, na mesto oštećenog tkiva se ugrađuje zamenik tkiva čiji su osnovni gradivni sastojci pripremljeni veštačkim putem. S obzirom da potpurnu strukturu tkiva gradi *ekstracelularni matriks* (ECM) po kome se „nižu“ ćelije, jednog ili više različitih tipova, došlo se do zaključka da prilikom regeneracije tkiva ćelijama treba obezbediti prirodnu ili veštačku potpurnu strukturu tzv. *skafold*. Početni stavovi u vezi sa oblikom, odnosno konstrukcijom skafolda su bili da konstrukcija ili struktura skafolda treba da imitira prirodni ECM i tako podrži razvoj tkiva u prostoru. Postoje obimna istraživanja (Jafari, i drugi, 2017) koja su se bavila površinskim topografskim karakteristikama skafolda i njihovim posledicama (hrapavost i hidrofilitnost), zatim odlikama oblika strukturnih elemenata skafolda koje utiču na interakcije ćelija i skafolda (veličina pora, poroznost, međupovezanost pora, arhitekture pora i vlakana). Ono što je takođe važno i čime se bave mnoga istraživanja u ovoj oblasti je procena efekta hemijskih i strukturnih karakteristika skafolda na ponašanje ćelija kao što su adhezija, proliferacija, migracija i diferencijacija.

Deo postupka regeneracije tkiva koji se, u ovom trenutku razvoja TE, najviše odnosi na upotrebu mašinsko-inženjerskih znanja povezan je sa konstruisanjem i proizvodnjom potpornih struktura tkiva koji se nazivaju skafoldi (u doslovnom prevodu, *skele*). Od potpornih struktura za oporavak tkiva se najpre očekuje da pruže mehaničku potporu i potrebnu čvrstoću zameniku tkiva i „mladom“ tkivu u oporavku. Ova uloga je posebno važna kod zamenika koštanog tkiva, tzv. koštanih zamenika ili koštanih graftova. Pored ove uloge, o kojoj će biti više reči u daljem tekstu, veoma bitna uloga skafolda se ogleda u obezbeđivanju potrebne adhezivnosti na površinama svojih elemenata kako bi se sastojci zamenika tkiva (ćelije, ali i drugi delovi)

dovoljno čvrsto držali za potporne elemente skafolda u ranim fazama transformacije zamenika tkiva u matično funkcionalno tkivo. Treća bitna uloga, skafolda je da svojom konstrukcijom osigura nesmetano prorastanje tkiva u volumen skafolda, gde je smešten *zamenik tkiva*. Konačno, četvrta funkcija skafolda, koja je isto toliko važna, je mogućnost konstrukcije da bude pričvršćena za okolno tkivo na najbolji mogući način, odnosno da omogući efikasnu implantaciju *zamenika tkiva*. Sve pomenute uloge skafold treba da odigra u ranom periodu oporavka tkiva. Idealan skafold je onaj koji bi nakon što se prirodno tkivo oporavi, bio razgrađen i resorbovan od strane organizma, tako da bi na mestu koštanog zamenika i skafolda ostalo samo regenerisano, zdravo i funkcionalno tkivo. Imajući gore navedene uloge skafolda, sa stanovišta mašinskog inženjerstva najveći izazovi se ogledaju u osmišljavanju optimalne konstrukcije skafolda, koja bi, dakle, obezbedila tražene funkcije, a, zatim, i u osmišljavanju načina za njegovu proizvodnju.

Predmet istraživanja koje je sprovedeno tokom realizacije ove disertacije se odnosi upravo na rešavanje izazova utvrđivanja najpovoljnije konstrukcije skafolda i postupka za njegovu izradu za konkretan slučaj skafolda namenjenog regeneraciji koštanog tkiva humane mandibule, kojoj, usled traume ili bolesti ili usled kongenitalne anomalije, nedostaje veli deo. Radi se, dakle, o skafoldu koji treba da obezbedi potrebnu mehaničku potporu koštanom graftu koji će se transformisati tokom oporavka u matično tkivo i zameniti nedostajući deo kosti donje vilice. Imajući na umu da se radi o pokretnoj kosti koja je, zbog svoje funkcije, izložena velikom i veoma učestalom mehaničkom opterećenju, izazov da se konstruiše skafold koji će moći da izdrži takvu vrstu opterećenja je u tom veći. Ono što će ipak, biti posebno u fokusu istraživanja je postupak modeliranja geometrije skafolda koji treba da bude prilagođen specifičnostima anatomije i (bio) mehaničkih odlika konkretnog pacijenta. Zapravo, osnovni zadatak istraživanja je da se pronađe najefikasniji postupak modeliranja tzv. personalizovanog skafolda, namenjenog regeneraciji velikog nedostajućeg dela mandibule, koji bi stvorio geometrijski model koji se može na efikasan način da optimizuje spram pomenutih zahteva za konkretnog pacijenta.

U narednom poglavlju će detaljnije biti predstavljene razne vrste skafolda, kriterijumi za procenu njihove podobnosti, aktuelna konstrukciona rešenja kao i odgovarajući tehnološki postupci za njihovu izradu.

2. SKAFOLDI

1.1 KRITERIJUMI ZA OCENU PODOBNOSTI SKAFOLDA

Bez obzira na tip tkiva, potrebno je razmotriti izvestan broj ključnih faktora pri projektovanju ili odlučivanju o podobnosti skafolda za upotrebu u inženjeringu tkiva i oni će biti prikazani u narednom tekstu (Habib, Nikzad, & Masood, 2016), (O'Brien, 2011).

1.1.1 BIODOKOMPATIBILNOST

Biodokompatibilnost je jedan od najvažnijih faktora o kome se mora voditi računa prilikom projektovanja skafolda. Podrazumeva biološku kompatibilnost u kontaktu sa organizmom, što zahteva da materijal nije toksičan, alergen, kancerogen i mutagen, da ne izaziva povređivanje ili imunološki odgovor biološkog sistema kako bi se sprečilo izazivanje tako jake inflamatorne reakcije koja bi mogla da redukuje izlečenje ili da izazove odbacivanje od strane organizma. Biološki odgovor će zavisiti od sastava i strukture materijala, kao i karakteristika mesta gde se taj materijal primenjuje.

1.1.2 BIODOKRADIBILNOST

Materijal skafolda se mora razgrađivati zajedno sa regeneracijom tkiva i remodeliranjem ECM-a u manje netoksične supstance bez uticaja na funkciju okolnog tkiva. Stopa razgradivosti skafolda mora biti kompatibilna sa stopom rasta tkiva tako da krajnji produkti sadrže samo prirodno tkivo.

1.1.3 MEHANIČKA SVOJSTVA

U idealnom slučaju, skafold bi trebala da poseduje mehaničke osobine koje odgovaraju anatomskom mestu implantacije, a sa praktične strane mora biti dovoljno čvrst da se može njime rukovati pri implantaciji tokom hirurške intervencije. Ovo predstavlja poseban izazov kod kardiovaskularnih i ortopedskih aplikacija. Skafold treba da se odlikuje mehaničkim odlikama (elastičnošću, krutošću, čvrstoćom) i anizotropijom ovih svojstava usklađenim sa odgovarajućim mehaničkim odlikama i anizotropijom zdravog koštanog tkiva na mestu implantacije. Usklađivanje mehaničkih odlika treba da osigura jednoobrazno ponašanje skafolda i okolnog koštanog tkiva u karakterističnim slučajevima opterećenja. Izrada skafolda sa adekvatnim mehaničkim osobinama je jedan od najvećih izazova u pokušaju da se remodelira kost ili hrskavica. Za ova tkiva, implantirani skafold mora imati odgovarajuće mehanički

karakteristike da bi funkcionisao od trenutka implantacije do završetka remodeliranja tkiva. Međutim period oporavka je različit i zavisi prvenstveno od uzrasta pacijenta. Kod mlađih ljudi period oporavka je kraći. Na primer, za zalečenje preloma kosti mlađih ljudi proces je približno šest nedelja, ali se potpuna mehanička svojstva vraćaju tek posle godinu dana. Kod starijih ljudi proces oporavka traje duže vreme. Ovo treba imati na umu kada se projektuje skafold za ortopedске aplikacije. Skafold bi trebalo da poseduje i mogućnost sterilizacije i adekvatan kvalitet površine. Visok kvalitet površine u mašinskom pogledu, odnosno niska vrednost hrapavosti, u kontekstu skafolda nisu obavezno bolji od hrapavijih površina. Površina strukturnih elemenata skafolda treba da obezbedi odgovarajuću adhezivnost, neophodnu za osiguranje pričvršćivanja bioloških struktura, tj. ćelija. Ipak, treba voditi računa da se u težnji za očuvanjem ili postizanjem mehaničkih karakteristika skafolda ne zanemare neka druga, isto tako, bitna svojstva skafolda. Ustanovljeno je da uspostavljanje ravnoteže između mehaničkih svojstava i poroznosti, koja bi bila takva da omogući infiltraciju ćelija i vaskularizaciju, predstavlja ključ uspeha bilo kog skafolda (O'Brien, 2011).

1.1.4 ARHITEKTURA (KONSTRUKCIJA) SKAFOLDA

Oblik potporne strukture, ili tzv. arhitektura skafolda je od ključne važnosti za njegovu primenu. Na osnovu analiza postojećih konstruktivnih rešenja skafolda, uspešnosti njihove primene u praksi kao i biomedicinskih zahteva došlo se do nekih zaključaka vezanih za konstruktivne zahteve koje skafold treba da ispuni kako bi obezbedio uspešnu i relativno brzu regeneraciju tkiva. Ipak treba napomenuti da se do idealne arhitekture skafolda još uvek nije došlo tako da je svaki pomak u ovom polju vrlo značajan za uspešnost postupka kvalitetne i brze regeneracije tkiva.

1.1.4.1 Poroznost i povezanost pora

Skafoldi treba da imaju odgovarajući nivo poroznosti i međusobno povezanu strukturu pora da bi se omogućilo nesmetano prodiranje, „naseljavanje“ ćelija u zapreminu skafolda i adekvatna difuzija hranljivih materija u ćelije unutar konstrukcije skafolda i ka ekstracelularnom matriksu, formiranom od strane ovih ćelija. Takođe, porozna, međusobno povezana struktura skafolda je neophodna da bi se omogućilo nesmetano odnošenje proizvoda fizioloških i drugih procesa iz zapremine skafolda, tj. iz tkiva koje se regeneriše. Proizvode razgradnje samog skafolda (fizički, hemijski i biološki) treba, takođe, izneti iz tela bez interference sa drugim organima i okolnim tkivima. Najčešći problemi koji se javljaju kod ugradnje skafolda proističu iz

nedovoljne vaskularizacije zapremine skafolda i neadekvatnog uklanjanja „otpada“ iz središnje prostorne zone skafolda.

1.1.4.2 Veličina pora skafolda

Pore treba da budu dovoljno velike da omoguće ćelijama da migriraju u strukturu, ali i dovoljno male da uspostave dovoljno visoku specifičnu površinu kako bi se omogućilo efikasno vezivanje kritičnog broja ćelija na skafold. Zato za bilo koji skafold postoji kritični raspon veličina pora koji može varirati u zavisnosti od tipa ćelije koja se koristi i tkiva koje se projektuje. Veliki broj pora, naravno, olakšava vaskularizaciju prostora koji zauzima skafold. Treba istaći da ovakav pristup u sagledavanju skafolda, prejudicira da je skafold veštački zamenik za ECM tkiva, odnosno da imitira ECM („mikro-potporne“ strukture tkiva)¹. Postoje situacije, međutim, posebno u oblasti regeneracije koštanog tkiva, gde skafold ima veoma važnu ulogu ne kao mikro,- već kao „makro-nosač“ proto tkiva, koštanog zamenika. U tom slučaju, *skafold* ima ulogu „armature“ za žitki materijal koštanog zamenika. U tom slučaju, veličina pora, odnosno, preciznije rečeno, veličina prostora između nosećih struktura skafolda, treba biti što veća.

1.1.5 PREGLED POSTOJEĆIH ARHITEKTURA SKAFOLDA

Prilikom dizajniranja ili konstruisanja skafolda, najčešće, postoji izražena težnja da se omogući maksimalna kontrola unutrašnje arhitekture, odnosno kontrola oblika i rasporeda nosećih elemenata skafolda. Takođe, potrebno je da se tako formirana, često, veoma složena geometrija izradi. Razvoj savremenih *Computer Aided Design* programskih aplikacija omogućio je modeliranje geometrije skafolda, a pojava tzv. aditivnih proizvodnih tehnologija (popularno nazvane jednom laičkom odrednicom: *3D štampa*) omogućila je izradu i najsloženijih oblika (Milovanović, 2013).

*1.1.5.1 Koncept jediničnih gradivnih elemenata, tzv. **unit cell***

Pristup modeliranja geometrije skafolda primenom tzv. *jediničnih ćelija* omogućava kreiranje potporne strukture skafolda uređenim nizanjem ili ređanjem jediničnih strukturnih elemenata u tri pravca unutar prostora koji oivičava obvojne ili konturna površina skafolda (Habib, Nikzad, & Masood, 2016), (Gomez, Shokoufandeh, & Sun, Unit-Cell Based Design and Modeling in Tissue Engineering Applications, 2007). Jedinični (geometrijski) elementi (neka vrsta *3D ornamenta*) ili *ćelije* se modeliraju u CAD programskoj aplikaciji tako da imaju unapred definisanu, parametarski kontrolisanu geometriju. Najčešće, ti jedinični elementi bivaju

¹ Veštačke potporne strukture koje imitiraju oblik ECM ili samo tkivo se nazivaju bio-mimetički skafoldi

oblikovani u više varijantnih rešenja, tzv. *familije* u zavisnosti od vrednosti parametara i organizovani u biblioteke (Slika 2-1).

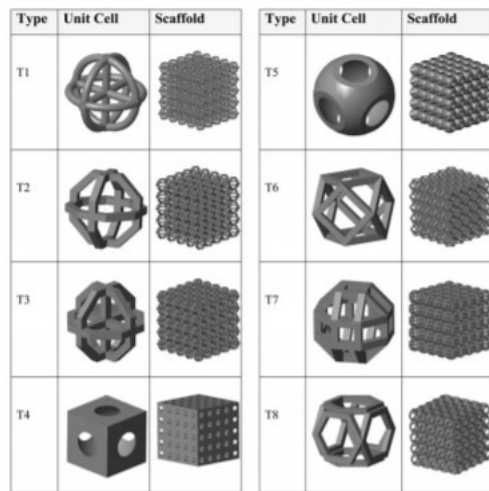
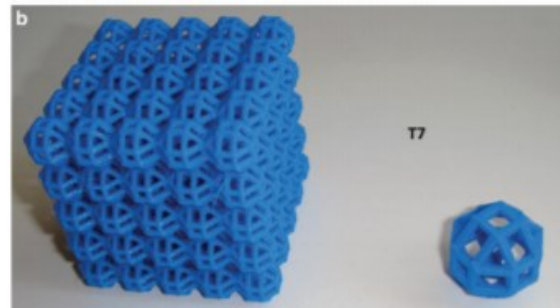


FIG. 1. Computer-aided design model of unit cells and scaffolds of all (eight) types.

Biblioteka jediničnih ćelija i odgovarajućih kubičastih skafolda

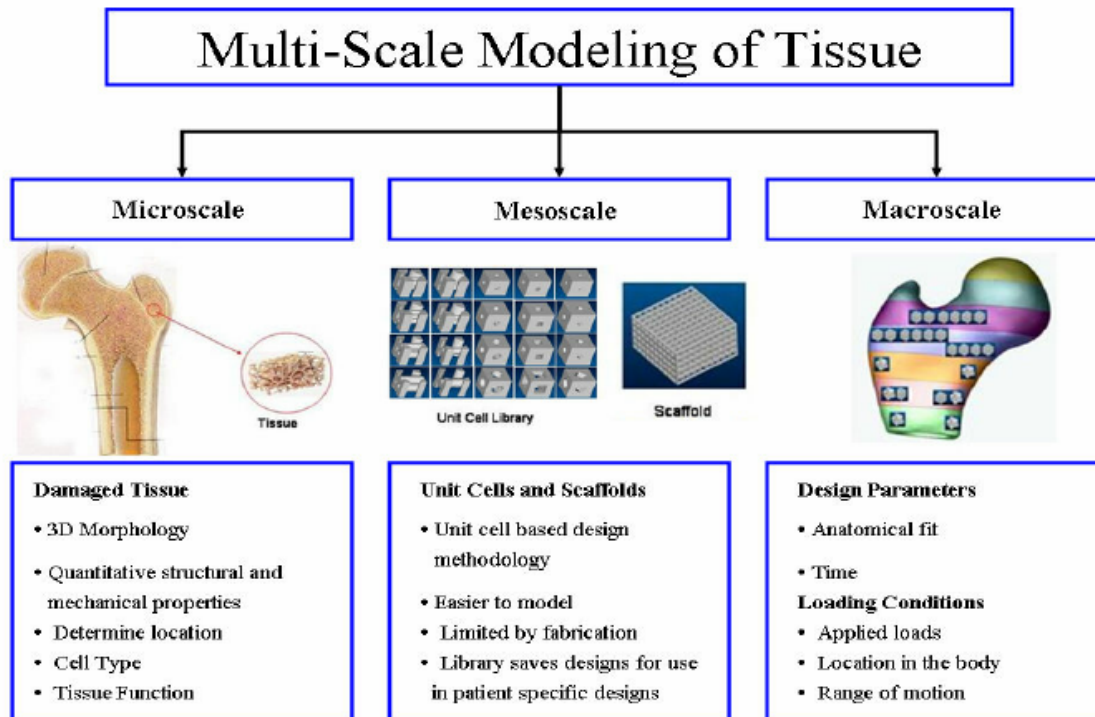


Primer skafolda izrađenog na 3D štampaču modeliranog u vidu kubičastog prostornog niza jediničnih elemenata (5 x 5 x 5)

Slika 2-1 Koncept skafolda načinjenog od tzv. jediničnih ćelija

Treba istaći i to da se *replikacijom* jediničnih ćelija različitih geometrija, mogu kreirati heterogena arhitektura skafolda, koje se takođe mogu da čuvaju u biblioteci. Geometrija obvojnne površine implantata se obično dobija putem reverznog modeliranja na osnovu podataka o geometriji dobijenih iz radiografskih snimaka (MRI, CT ili rentgen).

Gomez (Gomez, PhD Thesis: A Unit Cell Based Multi-scale Modeling and Design Approach for Tissue Engineered, 2007), (Gomez, Shokoufandeh, & Sun, Unit-Cell Based Design and Modeling in Tissue Engineering Applications, 2007) je predstavila sagledavanje postupka *bio-mimetičkog* modeliranja tkiva u tri nivoa: mikro, mezo i makro. Na tzv. *mikro razmeri* se utvrđuju mikro-odlike tkiva koje se treba da regeneriše, a u koje je Gomez izdvojila npr. tip ćelija, funkcija tkiva, mehaničke odlike (npr. elastičnost i čvrstoća), morfologija tkiva. Na *mezo-nivou*, se razrađuje konstrukcija jediničnih elemenata veštačkog skafolda, a zatim i modelira sam skafold uzimajući u obzir tehnološka ograničenja (produktivnost). Na *makro-skali*, se vrši oblikovanje konturne površine modeliranog skafolda spram anatomije specifičnog pacijenta, modeliraju dodatna ograničenja i sistemi opterećenja potrebni za dalju analizu (npr. bio-mehaničku). Ono što je posebno bitno, u kontekstu modeliranja skafolda, promena parametara na jednom od ova tri nivoa menja karakteristike proizvoda na ostalim nivoima uključujući i promene karakteristike skafolda odnosno njegovih jediničnih elemenata. Tako i svaka jedinična ćelija koja se razrađuje na „mezo-nivou“ poseduje niz parametara čijom promenom se utiče na različita svojstva skafolda na mikro i makro nivou.

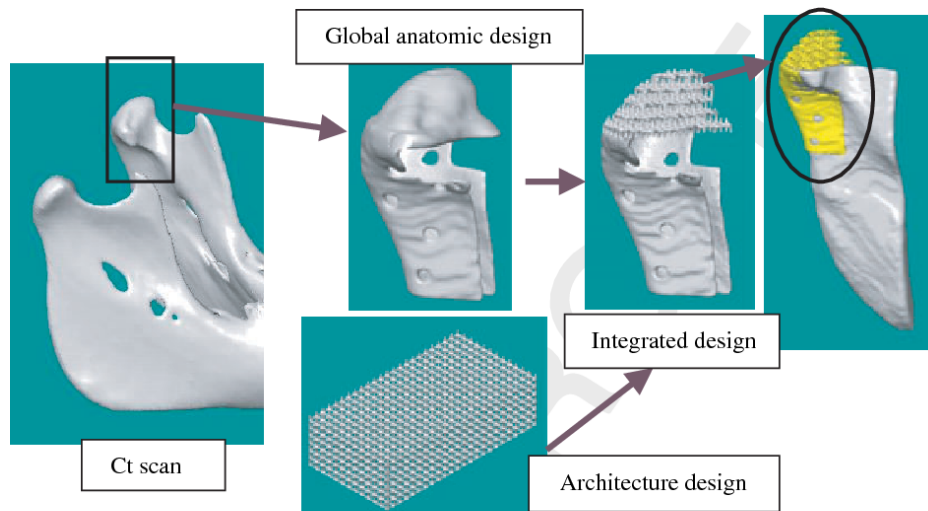


Slika 2-2 Biomimetičko modeliranje skafolda kroz tri nivoa: mikro, mezo i makro

1.1.5.2 Konturno oblikovanje skafolda od jediničnih elemenata

U kliničkoj praksi je, veoma često, potrebno izmodelirati skafold tako da se konturna površina skafolda poklapa (u dovoljnoj meri) sa specifičnom anatomijom određenog pacijenta. U pokušaju rešenja ovog izazova pojavio se pristup modeliranja skafolda koji koristi radiografske snimke (CT, MR) za oblikovanje konturnih površina. Jedan od primera koji koristi metod modeliranja (granica) skafolda na osnovu radiografskih snimaka je prikazan u radu (Hollister, Levy, Chu, Halloran, & Feinberg, 2000). Radi se o anatomski oblikovanom kranio-maksilofacijalnom skafoldu. U ovom pristupu, modeliranje skafolda se, takođe, izvodi nizanjem jediničnih elemenata u prostoru, ali se izbor već unapred definisanih topologija jediničnih elemenata, kao i način ređanja u prostoru, vrši na osnovu gustine prostorne distribucije tzv. voxel-a (tačkaka u prostoru 3D radiografskog snimka). Primer primene ovog metoda je izveden na slučaju projektovanja skafolda za mandibularnu kondilu kod eksperimentalnih životinja (mini-prasića). Proces je prikazan na slici (Slika 2-3). CT snimci se koriste da bi se formirala obvojnja površina dela kosti (tkiva) za koji treba modelirati skafold. Formiranjem mnoštva trougaonih elementarnih površina, mapiranjem voxel-a dobijenih iz CT snimaka u temena trouglova, stvara se tzv. mozaički model površine kosti. Zatim se mozaički model dela kosti modifikuje dodavanjem otvora za fiksaciju. Arhitektura skafolda (oblik i veličina jediničnih elemenata) se definiše prema gustini voxela CT snimaka, a modeliranje samog skafolda se

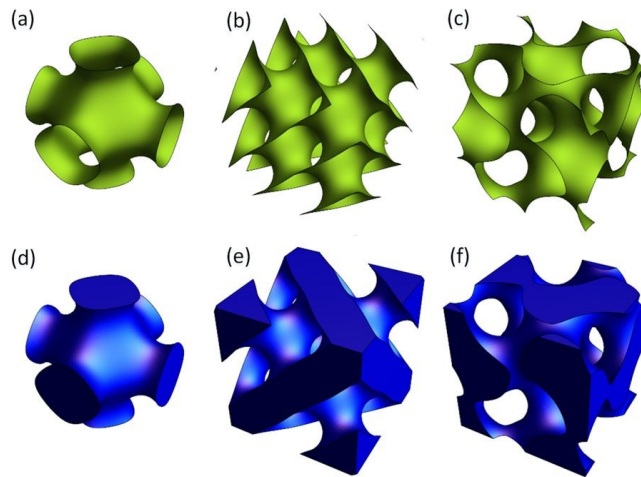
odvija ređanjem izabranih jediničnih elemenata u prostoru. U poslednjem koraku vrši se integracija, odnosno kombinovanje Bulovom operacijama *unije i preseka* mozaičkog modela i skafolda u jednu celinu.



Slika 2-3 Proces modeliranja skafolda na osnovu radiografskih snimaka na primeru mandibularne kondile kod mini-prasića (Hollister, i drugi, 2005)

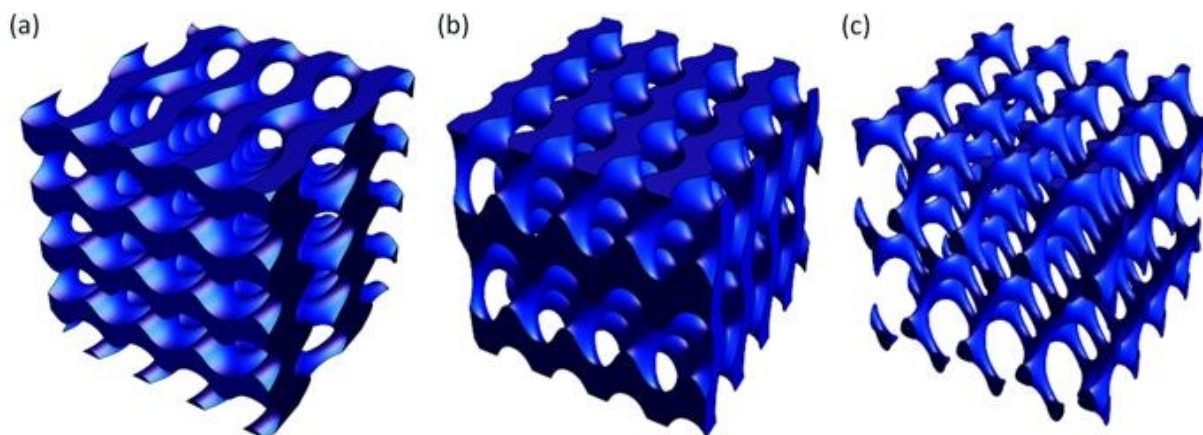
1.1.5.3 Bio-mimetičko matematičko modeliranje skafolda - TPMS

Metod modeliranja skafolda koji se zasniva na primeni *trostruko periodične minimalne površi* (*Triply Periodic Minimal Surfaces-(TPMS)*) (Shi, i drugi, 2018), (Yoo D.-J. , 2011) spada u grupu tzv. matematičkih metoda gde se noseća struktura skafolda direktno gradi umesto da se najpre modeliraju jedinični elementi, a zatim kombinuju u celinu. Ovaj pristup je veoma primenljiv za biološki-inspirisane mikro forme (ćelijske membrane i sl.). TPMS predstavljaju kompleksne površine koje se odlikuju periodičnim ponavljanjem u tri pravca u prostoru pri čemu se formira minimalna vrednost površine (ekvivalentno površini koja ima srednju nultu zakrivljenost) i može se beskonačno proširiti u tri periodična pravca. TPMS je iskorišćen za izradu veoma složenih topoloških formi vezivnih elemenata strukture. Pore, u ovom postupku, nastaju posledično praznine između vezivnih elemenata. Takođe, TPMS je pogodan jer praktično nema ograničenja u formiranju oblika vezivnih elemenata (i njihovih zapreminskih elemenata – pora). Prikaz različitih tipičnih TPMS površina dati su na slici (Slika 2-4.)



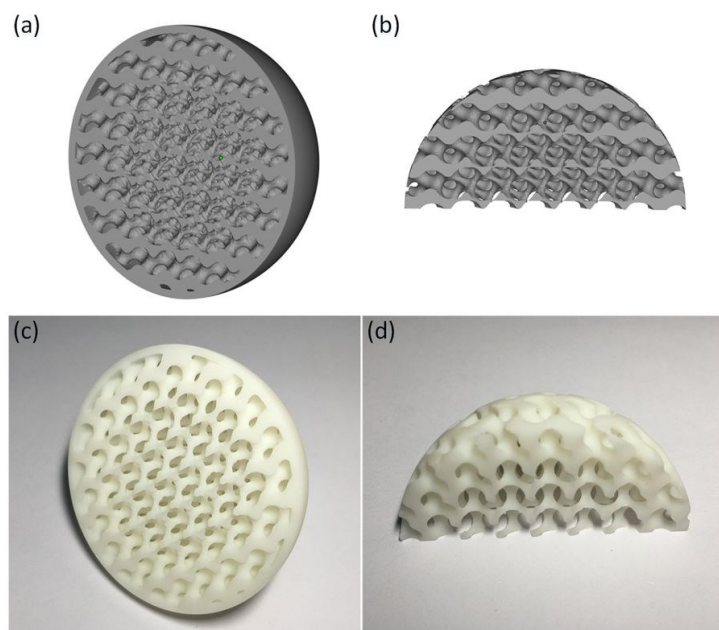
Slika 2-4 Tipične TPMS površine (mozaički modeli): a), b) c) – otvorene implicitne površine, d), e), f) – zatvorene implicitne površine (Shi, i drugi, 2018)

Na slici (Slika 2-5) su prikazani modeli tzv. bioničkih (bio-mimetičkih) skafolda, koji su izgrađeni primenom TPMS. Promena parametara TPMS funkcija utiče na oblik ponavljajućih struktura kao i na veličinu praznina u zapremini koju zaokuplja skafold.



Slika 2-5 Geometrija bioničkih skafolda formirana kao varijanta trostruko periodične minimalne površi (Shi, i drugi, 2018)

Na slici (Slika 2-6) prikazani su primerci skafolda modeliranog kao TPMS, a potom izrađenih aditivnom proizvodnom tehnologijom.



Slika 2-6 TMPS skafold izraden aditivnom tehnologijom (Shi, i drugi, 2018)

1.1.6 BIOMATERIJALI ZA SKAFOLDE

Za izradu skafolda u inženjeringu tkiva koriste se različite klase biomaterijala (Mano, Sousa, Boesel, Neves, & Reis, 2004), (O'Brien, 2011) i to: prirodni i veštački polimeri (Seal, Oterob, & Panitch, 2001), keramike, kompoziti i metali. Uopšteno, biomaterijali koji se koriste u inženjeringu tkiva mogu se svrstati u dve kategorije, prema njihovom poreklu, odnosno mogu biti prirodni i sintetički biomaterijali (Drotleff, i drugi, 2004).

Prirodni polimeri se mogu klasifikovati kao proteini (svila, kolagen, želatin, fibrinogen, elastin, keratin, aktin i miozin), polisaharidi (celuloza, amiloza, dekstran, hitin i glikozaminoglikani) ili polinukleotidi (DNA, RNA). Prirodni biomaterijali imaju odličnu biokompatibilnost. Međutim, prirodni materijali imaju ograničenu fizičku i mehaničku stabilnost i zbog toga nisu poželjni za primene koje zahtevaju veliko opterećenje.

Sintetički biomaterijali se svrstavaju u neorganske i organske sintetičke polimere. Sintetički polimeri predstavljaju najveću grupu biorazgradivih polimera kao što su PLA, PGA, PLGA, PVA, PVC, PLLA, najlon, poliuretan i dr. Sintetički biomaterijali mogu se prilagoditi tako da imaju bolje kontrolisane fizičke i mehaničke osobine i mogu se koristiti za zamenu mekih i tvrdih tkiva. Biokompatibilnost je glavni nedostatak sintetičkih biomaterijala kao i poteškoće u rastu i vezivanju. Do sada su razvijeni mnogi procesi koji modifikuju svojstva površine materijala kako bi se poboljšala njihova biokompatibilnost.

Kompozitni skafoldi su najbolje rešenje za prevazilaženje nedostataka prirodnih i sintetičkih skafolda, pomažu u međusobnom poboljšanju svojstava skafolda i na taj način omogućavaju kontrolisanu degradaciju i poboljšavaju biokompatibilnost u aplikacijama rekonstrukcije tkiva. Kao što je već pomenuto polimeri često nemaju potrebnu mehaničku čvrstoću što se može unaprediti dodavanjem pojačanja koja rezultiraju stvaranjem kompozita. Zato se razvoju kompozita na bazi polimera i keramike pridaje posebna pažnja u cilju poboljšanja mehaničkih karakteristika skafolda i interakcije sa okolnim tkivom. Pregled najčešće korišćenih materijala u inženjeringu tkiva dat je u tabeli (Tabela 2-1)

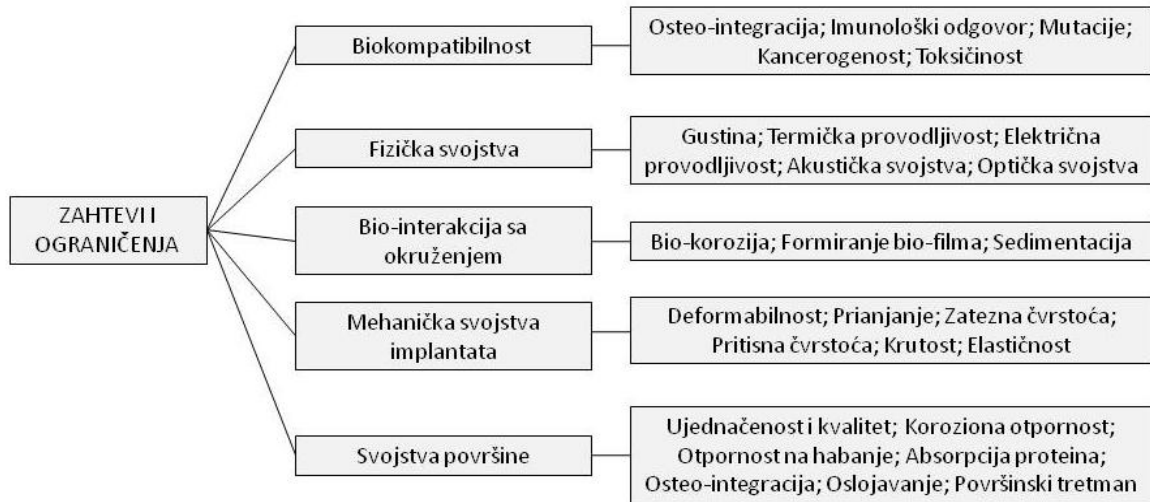
Tabela 2-1 Materijali koji se najčešće koriste u inženjeringu tkiva

Klasa materijala	Tip
Prirodni polimeri	Kolagen komponenta ECM, fibrin, gelatin... (PHB) poli(hidroksibutirat), (PS) polisaharidi: hijaluronska kiselina, hitosan, skrob i alginati
Veštački polimeri	Poliesteri : poli(α hidroksi kiseline): (PLA) polilaktična kiselina i (PGA) poliglikolna kiselina , poli ϵ -kaprolaktani, (PPF) poli(propilen fumarati), polianhidridi, poliortoestri
Crystalline ceramics (Kristalna keramika)	Hidroksiapatit (HA) koji je najčešće u upotrebi obzirom da je neorganska komponenta prirodne kosti
	(TCP) trikalcijum fosfat
	Kalcijum metafosfat
Amorphous glasses (Amorfna stakla)	Biostaklo
Kompoziti	Hidroksiapatit/ poli(ϵ -kaprolaktan)/hitozan i/ili kolagen; Titanijum/kalcijum fosfat, polivinil alkohol i/ili bor: Polilaktična kiselina, trikalcijum fosfat, silicijum i/ili keramika
Metali	Nerđajući čelik Titanijum i njegove legure

Svaki biomaterijal poseduje fizička, hemijska, mehanička (Tabela 2-2) i biološka svojstva. S obzirom da biološka svojstva ukazuju na ponašanje materijala u biološkom okruženju ona su presudna za izbor biomaterijala. Sa druge strane, biološka svojstva su u nekim slučajevima ograničavajući faktor ako nisu adekvatna i za materijale koji imaju izuzetna mehanička i fizičko- hemijska svojstva. Pored ovih zahteva svakako treba pomenuti i otpornost na koroziju i habanje.

Izbor odgovarajućeg biomaterijala za konkretnu primenu u inženjeringu tkiva nije ni malo lak zadatak s obzirom da on zavisi od mnogo faktora kao i od samog mesta implantacije. Najvažniji

svojstva biomaterijala koje treba uzeti u obzir u procesu izbora biomaterijala za izradu skafolda u inženjeringu tkiva data su na slici (Slika 2-7).



Slika 2-7 Svojstva važna za izbor biomaterijala za izradu skafolda (Mitu, 2013), (Petković, 2016)

Tabela 2-2 Mehaničke karakteristike određenih klasa biomaterijala koji se koriste u inženjeringu tkiva (Middleton & Tipton, 2000), (Lanza, Langer, & Vacanti, 2013), (Milovanović, 2013)

Materijali	Pritisna (C), Zatezna(T), Savojna (F) Čvrstoća (MPa)	Modul (MPa)
Kalcijum fosfati	30–200 T 20–900 C	30–103
Hidroksiapatit	40 T >400 C	100
Biostaklo 45S5	42 T 500 C	35
A-W(apatit-volastonit)	215 (savijanje) 1080 C	118
Parent glass of A-W	72 (savijanje)	NA
Bioverit I	140–180 (sav.) 500 C	70–90
Polimeri		
PDLLA	Pellet: 35–150*	film ili disk: 1.9–2.4
	film ili disk: 29–35	
PLLA	Pellet: 40–120	film ili disk: 1.2–3.0
	film ili disk: 28–50	
	vlakno: 870–2300	vlakno: 10–16
PGA	vlakno: 340–920	vlakno: 7–14
PLGA	41.4–55.2	1.4–2.8
PPF	2–30*	
Polianhidridi	25–27	0.14–1.4
Poliortoestri	4–16*	2.5–4.4
PDLLA	Pellet: 35–150*	film ili disk: 1.9–2.4
Kolagen tip 1	Umreženo vlakno 46.8–68.8	Umreženo vlakno 0.383–0.766

Nastavak tabele 2-2

Materijali		Pritisna (C), Zatezna(T), Savojna (F) Čvrstoća (MPa)	Modul (MPa)
Kompoziti			
Keramike	Polimeri		
HA vlakna	PDLLA	45 (F)	$1.75-2.47 \times 10^3$
	PLLA	50-60 (F)	$6.4-12.8 \times 10^3$
HA	PLGA	22 (F)	1.1×10^3
	Chitosan	12 (F)	2.15×10^3
	Chitosan+PLGA	43 (F)	2.6×10^3
	PPhos		
	Collagen		
β -TCP	PLLA-co-PEH	51 (F)	5.18×10^3
	PPF	7.5-7.7 (C)	191-134
A/W	PE	18-28 (F)	$0.9-5.7 \times 10^3$
Ca ₃ (CO ₃) ₂	PLLA	50 (C)	$3.5-6 \times 10^3$
Amorfan CaP	PLGA		65
β -TCP	Chitosan-Gelatin	0.32-0.88 (C)	3.94-10.88
HA	PLLA	0.39 (C)	10-14
	PLGA	0.07-0.22 (C)	2-7.5
	PLGA		337-1459
Biostaklo	PLGA	0.42 (C)	51
	PLLA	1.5-3.9 (T)	137-260
	PLGA		
	PDLLA	0.07-0.08 (C)	0.65-1.2
Fosfatno staklo A/W	PLA-PDLLA	0.017-0.020 (C)	0.075-0.12
	PDLLA		
Ljudska kortikalna kost		50-150 (T); 130-180 (C)	$12-18 \times 10^3$
Ljudska trabekularna kost		4-12 (C)	100-500

1.2 TEHNOLOŠKI POSTUPCI ZA IZRADU SKAFOLDA

Danas postoje brojni tehnološki postupci kojima se, obradom sintetičkih i prirodnih materijala kao i metala, mogu izrađivati *porozne konstrukcije* skafolda. Ovi postupci se, generalno, mogu podeliti u dve kategorije i to: konvencionalni i napredni. Konvencionalni postupci su postupci ručne izrade skafolda bez mogućnost kontrole geometrije strukturnih elemenata odnosno arhitekture skafolda, dok napredni podrazumevaju automatsku izradu skafolda na osnovu CAD modela skafolda, prevashodno, primenjujući aditivne proizvodne tehnološke postupke.

1.2.1 KONVENCIONALNI POSTUPCI

Konvencionalni postupci za izradu skafolda se međusobno razlikuju prema korišćenju rastvarača, toplote, pritiska ili agenasa za pravljenje pora. Najčešće korišćeni su *particulate leaching* (PL), *gas foaming*, *phase separation*, *TIPS* i sl. (Lu, Li, & Chen, 2013). Njihov glavni nedostatak je nemogućnost izrade poroznih skafolda koji imaju složenu geometriju.

1.2.1.1 Rastvaranje čestica soli u polimernom rastvoru (*Particulate-leaching*)

Ovaj postupak podrazumeva nasipanje mlevenih čestica soli odgovarajućih veličina u module u koje se uliva rastvor polimera. Nakon isparavanja rastvarača, kristali soli se odstranjuju potapanjem u vodu, kako bi se formirale pore unutar skafolda. Veličinom kristala soli i masenim odnosom soli i polimera mogu se kontrolisati veličina pora i poroznost. Pomenuta tehnika je jeftina, jednostavna ali ga karakteriše slaba kontrola nad unutrašnjom strukturom skafolda i ima ograničenu povezanost pora.

1.2.1.2 Fazna separacija polimera (*Phase separation*)

Pri ovom postupku polimerni rastvor se pod određenim uslovima razdvaja na dve faze, polimerom bogatu fazu i polimerom siromašnu fazu. Nakon uklanjanja rastvarača, vrši se uklanjanje dodatne vlage hlađenjem do mržnjenja (*freeze drying*). Na taj način, dolazi do očvršćavanja polimerom bogate faze. Međutim, pore dobijene ovim postupkom obično imaju prečnik od nekoliko mikrona do nekoliko desetina mikrona i najčešće nisu uniformno raspoređene, što predstavlja glavni nedostatak primene ovog postupka u TE.

1.2.1.3 Termički indukovana fazna separacija polimera *TIPS*

Thermally Induced Phase Separation TIPS postupak (Conoscenti, i drugi, 2017), (Maquet V. , Boccaccini, Pravata, Notingher, & Jerome, 2004), (Maquet V. , Boccaccini, Pravata, Notingher, & Jérôme, 2003) se zasniva na rastvaranju i dugom mešanju polimera u dimetilkarbonatu kako bi se dobio homogeni rastvor polimera. U rastvor polimera može biti dodata određena količina

staklenog ili keramičkog praha. Mešavina se prenosi u posudu i ultrazvučno tretira. Nakon toga, posuda se naglo hladi u tečnom azotu i drži 2h na temperaturi od -196°C . Smrznuta mešavina se nakon toga ostavlja u kupatilo za hlađenje na -10°C , u vakuumu. Rastvarač sublimiše na -10°C tokom 48h, a zatim na 0°C narednih 48h, nakon čega sledi sušenje na sobnoj temperaturi u vakuumu dok se ne dostigne konstantna masa.

1.2.1.4 Gasno ekspaniranje polimera (Gas Foaming)

Tokom postupka *gas foaming*, biorazgradivi polimeri se pod visokim pritiskom na sobnoj temperaturi zasićuje ugljen dioksidom CO_2 i azotom, vodom ili fluoriform (Salerno, Oliviero, Maio, Iannace, & Netti, 2009), (Ning & Xiongbiao, 2013). Ovo dovodi do nukleacije i rasta mehurića gasa sa veličinama u rasponu između 100 i 500 μm u polimeru, dok se poroznost koja se može postići korišćenjem ove tehnologije postiže do 93%. Glavna prednost ovog postupka je da ne koristi organske rastvarače i visoku temperaturu, a glavni nedostatak je da daje poroznu strukturu sa, uglavnom, nepovezanim porama.

Neke od glavnih nedostataka konvencionalnih postupaka za proizvodnju poroznih konstrukcija skafolda su:

- dug i zahtevan proces proizvodnje jer podrazumeva ručnu intervenciju,
- nemogućnost precizne kontrole veličine pora, njihove geometrije, prostornog rasporeda i konstrukcije unutrašnjih kanala unutar skafolda,
- korišćenje toksičnih organskih rastvarača i porogena koje je teško potpuno ukloniti iz strukture.

Tabelarni prikaz prednosti i nedostataka pomenutih, konvencionalnih tehnologija za izradu skafolda su dati u tabeli: Tabela 2-3

Tabela 2-3 Prednosti i nedostaci, kao i najvažnije karakteristike pomenutih konvencionalnih tehnologija za izradu skafolda u inženjeringu tkiva (Leong, Cheah, & Chua, 2003)

Proces	Prednosti	Nedostaci	Postignuta veličina pora (μm)	Poroznost (%)
Fazna separacija polimera	Omogućava ugradnju bioaktivnih agenasa, Veoma porozne strukture	Nedostatak kontrole nad mikro-arhitekturom, Problemi sa preostalim rastvaračem, Ograničen opseg veličina pora.	<200	<97
Rastvaranje čestica soli u polimernom rastvoru	Veoma porozne strukture, Veliki raspon veličina pora, Nezavisna kontrola poroznosti i veličine pora, Kristalnost se može prilagoditi.	Ograničena debljina membrane, Nedostatak mehaničke čvrstoće, Problemi sa preostalim rastvaračem, Preostali porogeni.	30-300	20-50
Gasno ekspaniranje polimera	Proces bez visokih temperatura i organskih rastvarača, Omogućava ugradnju bioaktivnih agenasa, Visoka poroznost Kontrola poroznosti i veličine pora, Mogućnost izrade većih skafolda.	Neporozna spoljašnja površina, Zatvorena struktura pora, Loša povezanost pora 10-30%	5-200	<93
Termički indukovana fazna separacija polimera	Jednostavna metoda, Dobijanje različitih materijala Ne zahteva skupu opremu, velika povezanost pora.	Teško se postiže potpuna i potreba skidanja površinskog sloja, Zahteva se najčešće korišćenje organskih rastvarača.	5-500	<93

1.2.2 ADITIVNE PROIZVODNE TEHNOLOGIJE

Kod aditivnih tehnologija, delovi se proizvode sukcesivnim slaganjem, dodavanjem ili očvršćavanjem slojeva materijala po principu *sloj-po-sloj*. Mašine koje primenjuju neku od aditivnih proizvodnih tehnologija koriste samo CAD model dela, koji se želi proizvesti, kao ulazni set podataka. Sam proces čine sledeći koraci:

- Pretvaranje native CAD datoteke trodimenzionalnog, solid modela u tzv. *STL* zapis (format), što, zapravo, podrazumeva tetraedizaciju zapreminskog modela (približno

predstavljanje eksplicitno definisane zapremine modela velikim brojem malih tetraedrova),

- Sekcionisanje STL modela, što znači formiranje niza dvodimenzionalnih preseka konačne debljine koji, naslagani jedan na drugi, grade zapreminu STL modela,
- Podešavanje parametara režima rada mašine APT,
- Izrada modela na mašini,
- Uklanjanje modela sa mašine,
- Postprocesiranje tj. naknadna obrada.

Postoji veliki broj komercijalnih aditivnih tehnologija koje koriste različite materijale (Miar, Shafiee, Guda, & Narayan, 2018), (Li, Li, Lu, Gao, & Jack, 2015), (Milovanović, 2013). Razlika se ogleda u vrsti materijala od kojeg se objekti izrađuju i metodama spajanja materijala, što utiče na kvalitet i karakteristike izrađenog objekta. Najčešće korišćene aditivne tehnologije su: *selektivno lasersko sinterovanje-SLS* (Wiria, Chua, & Leong, 2008) (Salmoria, Ahrens, Klauss, & Paggi, 2007), *slaganje istopljenog materijala-FDM* (Zein, Hutmacher, Tan, & Teoh, 2002), (Ceretti, Ginestra, Neto, Fiorentino, & Da Silva, 2017) i *stereolitografija-SLA*.

Zbog mogućnosti izrade izuzetno složenih oblika u jednom obradnom zahvatu i iz jedne neprekinute zapremine materijala (bez naknadne obrade i montaže), aditivne proizvodne tehnologije su postale „zlatni standard“ za izradu skafolda za regeneraciju tkiva (koštanog) (Miar, Shafiee, Guda, & Narayan, 2018). Takođe, zbog jednostavnosti pretvaranja zapisa datoteka koje predstavljaju tro-dimenzionalne modele, dobijene radiografskim (CT, MRI) snimanjem (DICOM) i one koje koriste APT mašine (STL), integracija aditivnih tehnologija biomedicinske svrhe i rekonstrukciju tkiva je još i indikativnija. Postupak izrade delova primenom APT je idealan za izradu jedinstvenih delova, te je zbog toga izrada skafolda oblikovanih prema anatomiji konkretnog pacijenta lako ostvariva. Takođe, način formiranja zapremine delova dodavanjem slojeva materijala, omogućava izradu izuzetno složenih geometrijskih i topoloških formi. Ujedno, iako ove tehnologije nisu idealne za izradu visoko preciznih geometrijskih detalja, one ipak postižu visoku tačnosti detalja koja je u slučajevima primene nekih APT (npr. DMLS) dovoljna i za aplikaciju u izradi mašinskih alata. U slučaju izrade skafolda za rekonstrukciju koštanog tkiva, većina ovih tehnologija zadovoljava zahtevanu tačnost. Ono što je, međutim, najvažnije jeste da APT omogućavaju potpunu *kontrolu* unutrašnje arhitekture (veličine i rasporeda pora i vezivnih elemenata) i konturne površine skafolda.

Aditivne tehnologije se mogu koristiti direktno (Sachols & Czernuszka, 2003), (Taboas, Maddox, Krebsbach, & Hollister, 2003) za izradu skafolda ili indirektno (Lee, Dunn, & Wu, 2005), (Goodridge, Dalgarno, & Wood, 2006) za izradu kalupa u kojima će se izrađivati skafoldi.

Tabelarni prikaz prednosti i nedostataka aditivnih proizvodnih tehnologija za izradu skafolda su dati u tabeli: Tabela 2-4 Tabela 2-3

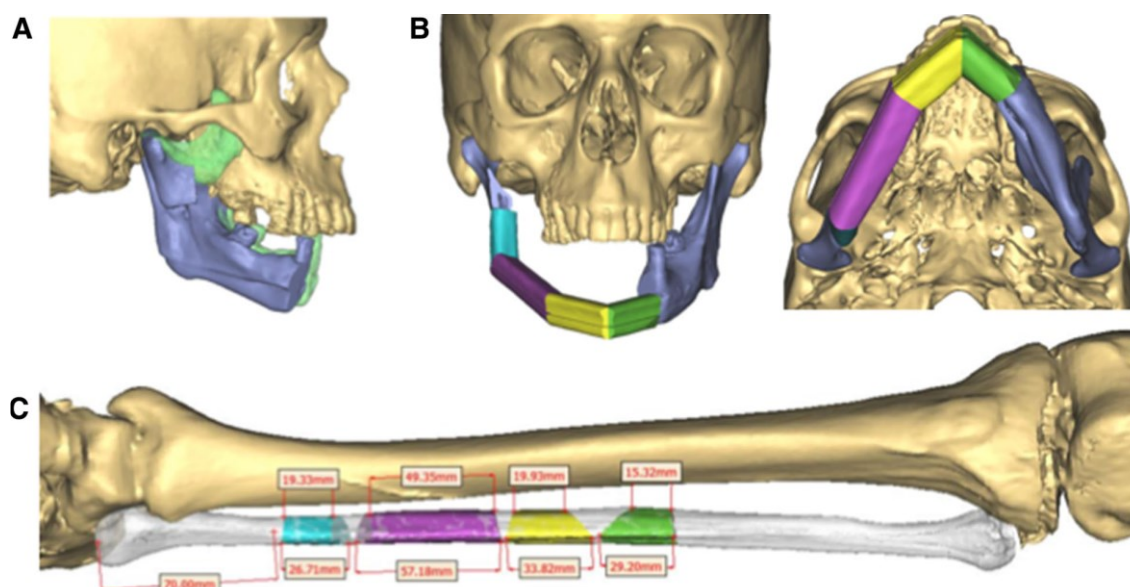
Tabela 2-4 Prednosti, nedostaci i osnovne karakteristike najčešće korišćenih APT pri izradi skafolda

AT	Rezolucija izrade/mm	Tačnost izrade /mm	Prednosti	Nedostaci
3DP	0.1 Postignuta veličina pora=45–100 μm	0.02	Lak proces Velika poroznost Veliki odnos površine vezivnih elemenata prema zapremini koju zauzima skafold Potpuna međupovezanost pora Kontrola oblika Nezavisna kontrola poroznosti i veličine pora Veliki izbor materijala	Korišćenje toksičnih organskih rastvarača Slabe mehaničke karakteristike Ograničena na izradu pora malih dimenzija
FDM	0.05 Postignuta veličina pora =250–1000 μm	0.127	Velika poroznost Veliki odnos površine vezivnih elemenata prema zapremini koju zauzima skafold Potpuna međupovezanost pora Kontrola oblika Nezavisna kontrola poroznosti i veličine pora Dobra pritiska čvrstoća Ne koristi rastvarače	Visoke temperature izrade Ograničen izbor materijala Nepravilno (nekonzistentno) formiranje pora u x-,y- i z-pravcu Pojava čepova (okluzija) u porama na konturnim površinama Zahteva noseće strukture za nepravilne oblike
SLS	0.076 Postignuta veličina pora =45–100 μm	0.25	Visoka poroznost Veliki odnos površine vezivnih elemenata prema zapremini koju zauzima skafold Potpuna međupovezanost pora Kontrola oblika Nezavisna kontrola poroznosti i veličine pora Dobra pritiska čvrstoća Ne koristi rastvarače Veliki izbor materijala	Visoke temperature izrade Ograničena na izradu pora malih dimenzija

3. PREGLED PRETHODNIH ISTRAŽIVANJA I POSTOJEĆIH REŠENJA

(u oblasti aplikacije implantata za rekonstrukciju velikih trauma mandibule pomoću makro-skafolda)

U naučno-stručnoj literaturi ne postoji mnogo radova u kojima se izveštava o primeni makro-skafolda za rekonstrukciju velikih nedostajućih delova mandibule. Kod velike većine prikazanih rešenja, zamena nedostajućeg tkiva se vrši autogenim tkivom druge kosti, najčešće delovima fibule ili kosti karlice: Slika 3-1 (Kirke, Randall, Carrao, Miles, & Kass, 2016), (Tsai & Wu, 2014), (Fonseca Oliveira, Rocha, Batista, Costa de Moraes, & Zanetta-Barbosa, 2013), (Zenha, Barroso, & Costa, 2012).

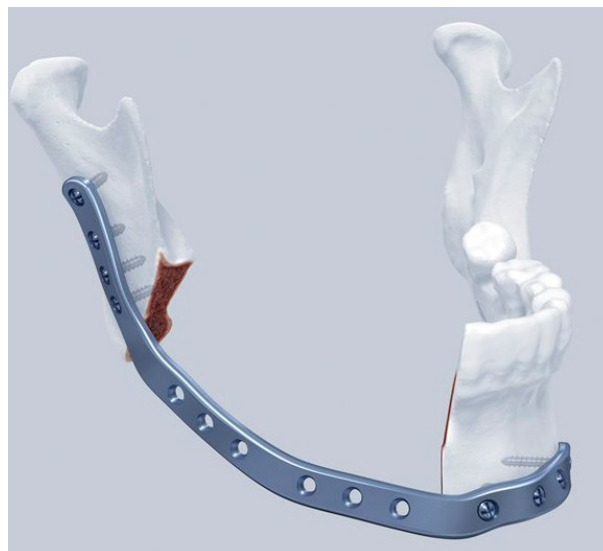


Slika 3-1 Rekonstrukcija nedostajućeg dela mandibule sa četiri segmenta fibule (Kirke, Randall, Carrao, Miles, & Kass, 2016)

U zavisnosti od mogućnosti i aplikacije, mogu se koristiti samo spongiozni deo zamenske kosti ili zamenik koji ima i spongiozni i kortikalni deo. Najčešće se nastoji da spongiozni deo koštanog zamenika, koji sadrži i autolognu koštanu srž (a u njoj faktore rasta, matične i osteoprogenitorske ćelije) bude implantiran tako da ostvari što bolju komunikaciju sa okolnim tkivom radi ostvarivanja maksimalne revaskularizacije (Melville, i drugi, 2017). Kortikalni deo kosti je dobrodošao kao prirodna struktura koja povećava strukturalnu čvrstoću implantata. U nedostatku prirodne kosti, alternativa za spongiozni deo zamenske kosti je visoko porozni β -trikalcijum fosfat. U ovim slučajevima naglašava se značaj upotrebe CAD programskih aplikacija kojima se modeliraju vođice za osteotomiju (rezanje) kosti od koje će se izgraditi

koštani zamenik (npr. fibule). Takođe, ističe se sve veća primena aditivnih proizvodnih tehnologija (često, u laičkom žargonu, prepoznate kao 3D štampa). Primena CAD i APT pruža mogućnost da se najpre projektovanje, a zatim i izrada vođica za isecanje delova koštanog zamenika izvede za određenog pacijenta, tj. da se personalizuju. Iako su prednosti primene personalizovanih koštanih zamenika za velike nedostajuće delove mandibule, dobijenih na ovaj način, značajne, uočeno je da je postupak projektovanja, a zatim i izrada personalizovanih elemenata vođica za precizno isecanje delova koštanog zamenika vremenski jako zahtevno, a samim tim i skupo. Zapravo, za svaku personalizaciju, neophodno je angažovanje iskusnog konstruktora (CAD eksperta) kao i materijalnih i ljudskih resursa za izradu pomoću APT. (Bosc, i drugi, 2017)

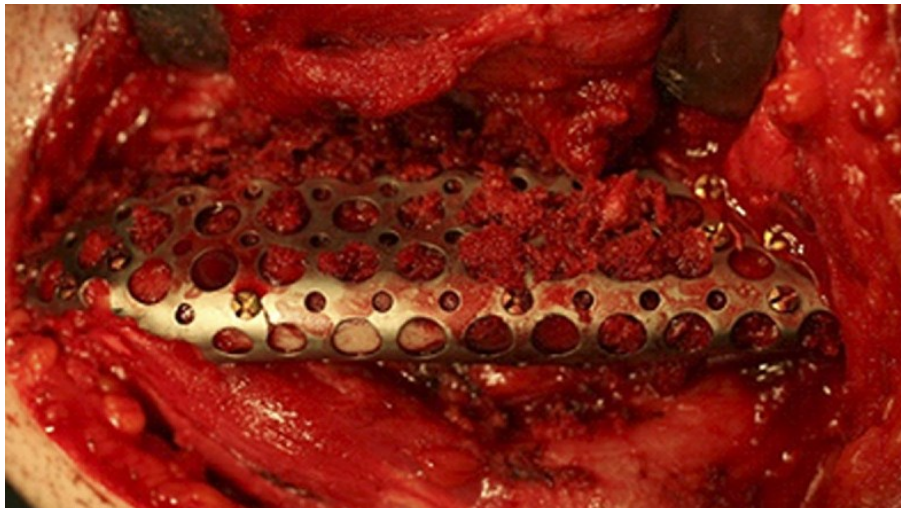
S obzirom da se radi o delovima (parčićima) fibule ili kosti karlice, neophodno je da se izvrši pričvršćivanje tih delova za zdravi ili neoštećeni deo mandibule formirajući tako funkcionalnu celinu, čiji delovi mogu, tokom vremena, da srastu u jedinstvenu kost. Fiksacioni elementi su, po pravilu, pločice koje se izrađuju od bio-kompatibilnih titanijumskih legura. Te pločice se izrađuju u više različitih konstrukcionih varijanti spram unapred definisanih varijanti aplikacija. Istovremeno, fiksacione pločice se izrađuju u više različitih veličina spram unapred definisanih tablica morfometrijskih veličina (tzv. konfekcijski pristup). Sa pojavom aditivnih proizvodnih tehnologija, a posebno onih koje mogu da solidifikuju prah titanijumskih biomedicinskih legura kao što su DMLS i EBM, ove pločice je moguće konstruisati i izrađivati, u potpunosti prilagođene specifičnoj anatomiji pojedinačnog pacijenta.



Slika 3-2 Fiksaciona pločica prilagođena anatomskim specifičnostima određenog pacijenta

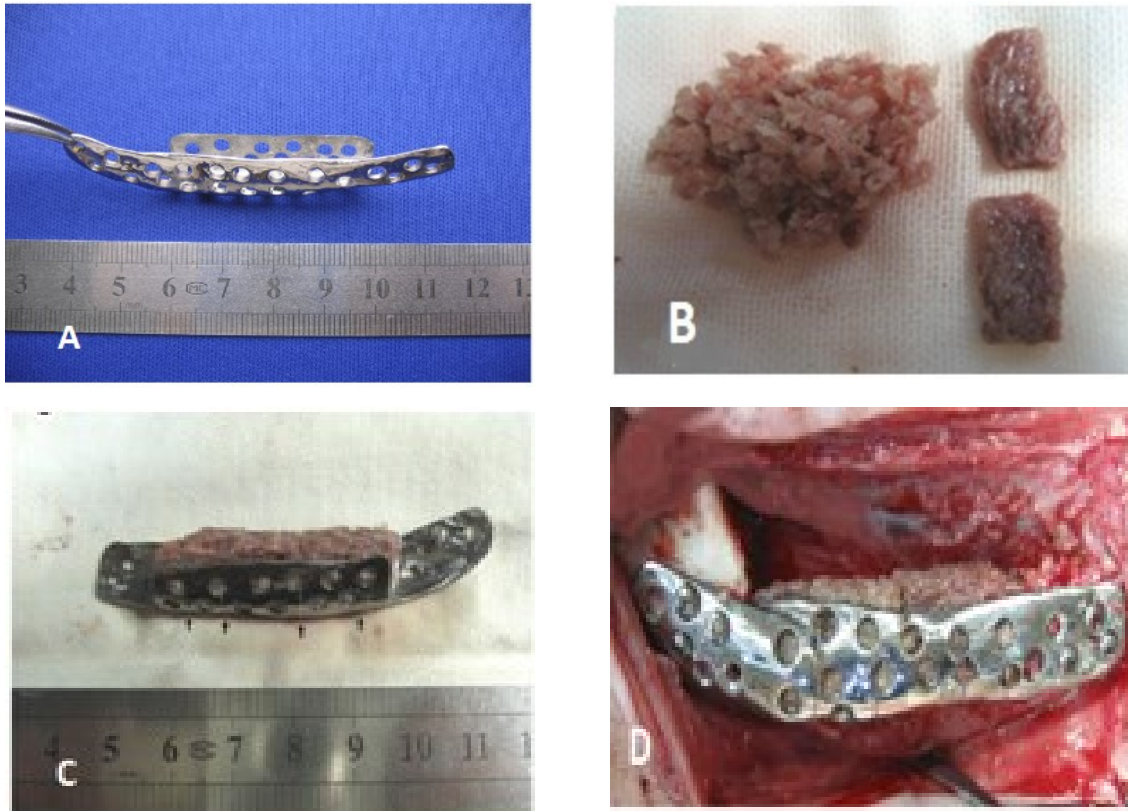
Pored fiksacionih pločica, u praksi se veoma često koriste i tzv. „olučni“ nosači koštanog zamenika koji se skoro po pravilu postavljaju sa donje strane tela mandibule i pričvršćuju za

zdrave, okolne delove mandibule. Osnovna uloga ovih nosača je da pruži potrebnu strukturalnu čvrstoću implantatu. *Olučni nosači* su, obično, perforirani velikim brojem otvora kako bi se maksimalno povećala mogućnost komunikacije koštanog zamenika sa okolnim tkivom.



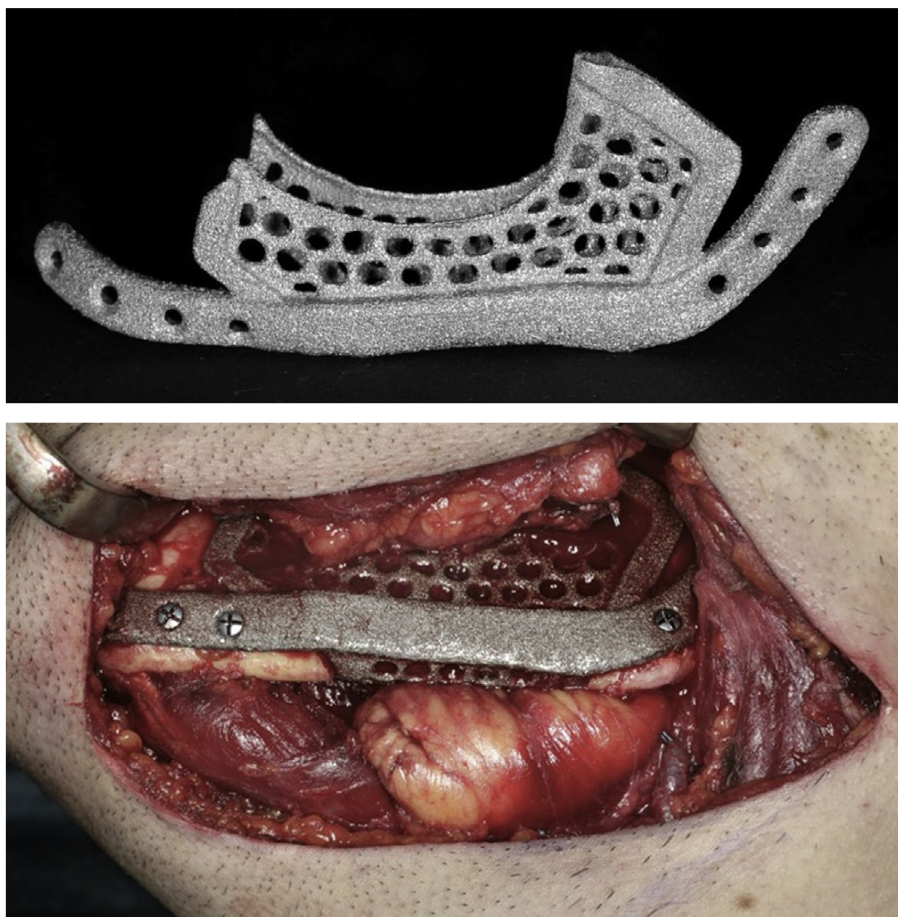
Slika 3-3 Titanijumski olučni nosač (tray) perforiran radi osiguranja komunikacije koštanog zamenika sa okolnim tkivom (Matsuo, i drugi, 2011)

U radu, (Zhou, i drugi, 2011) prikazana je, takođe, fiksaciona pločica olučaste forme sa otvorima, izrađena od bio-inertne Ti-legure. Međutim, u ovom slučaju, olučasti nosač je modeliran u skladu sa anatomijom pacijenta i proizveden aditivnom tehnologijom direktnog sinterovanja metala laserom koja obezbeđuje visoku tačnost oblika. Prilikom implantacije, ploča se ispunjava granulama autologne kosti koja je uzeta od samog pacijenta, ali sa druge lokacije. Nastavci za fiksaciju (ušice) su modelirani tako da precizno naležu na zdrave delove kosti pa nije potrebna nikakva dodatna operativna intervencija: tačna forma vilične konture titanijumskog držača prilagođenog anatomiji pacijentu je pomogla da se rekonstruiše estetika lica i oralna funkcija. Rekonstrukcija koštanog kontinuiteta u držaču mogla je poslužiti kao baza za zubne implantate, Slika 3-4.



Slika 3-4 (a) Anatomski prilagođena olučasta fiksaciona ploča za sa autolognim koštanim graftom; (b) čestice spongiozne kosti u pripremi grafta; (c) koštani graft umetnut u olučni držač, spreman za ugradnju; (d) implantacija i fiksacija grafta i fiksacione ploče.

U radu (Stoor, Suomalainen, Mesimaki, & Kontio, 2017) je prikazan slučaj primene personalizovanog implantata namenjenog rekonstrukciji mandibule kojoj nedostaje veliki deo tela. Model implantata je konstruisan u obliku fiksacione pločice koja je oblikovana prema anatomiji mandibule određenog pacijenta. Ono što konstrukciju ove fiksacione pločice čini posebnom jeste nadograđeni olučni nosač čije su stranice perforirane, a koji zajedno sa fiksacionom pločicom, čini jednu celinu (Slika 3-5). Implantat se izrađuje od Ti-legure u vidu pudera: Ti6Al4V (Grade 23), aditivnim tehnološkim postupkom EBM (Electron Beam Melting). Ovaj model pokazuje, pre svega, mogućnost korišćenja aditivnih proizvodnih tehnologija da se izradi anatomski oblikovani veoma složeni oblik implantata kao i prednosti primene ovakvih vrsta implantata.

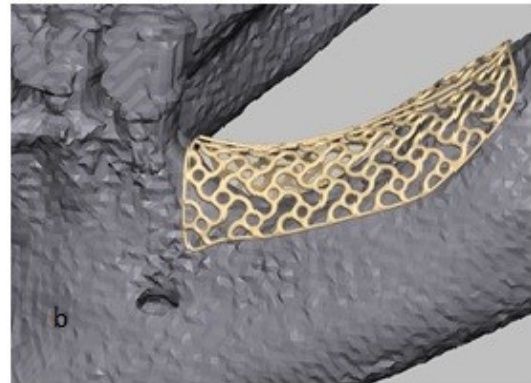


Slika 3-5 Personalizovni implant koji se sastoji od fiksacione pločice i perforiranog olučnog nosača

Takođe, u poslednjih 10 godina, za slučajeve „dogradnje“ nedostajućih delova mandibule, često se koriste tzv. „plaštane mrežice“ (Sandor, i drugi, 2013). Tipičan primer ovakve vrste makroskafolda, koji je uspeo da se komercijalizuje i nađe u realnoj praksi, je Yxoss CBR® Ross® rešenje (Slika 3-6 a, b). Kod ovog rešenja, radi se o vrsti tankog perforiranog „plašta“, odnosno mrežice, koja se izrađuje od bio-inertne titanijumske legure. Osnovna funkcija plaštane mrežice je da pričvrsti zrnastu strukturu koštanog zamenika (Slika 3-6 c) koji se nalazi ispod nje u odgovarajućem delu prostora dok ne dođe do srastanja koštanog zamenika i okolnog tkiva (Slika 3-6 d). Zapravo, prilikom zagrižaja, usled mehaničkog opterećenja, ukoliko bi se koštani graft našao bez mehaničke potpore, došlo bi do njegovog istiskivanja iz prostora implantacije. Titanijumska plaštana mrežica se smešta ispod periosta. Oblik mrežice se modelira prema anatomiji pacijenta, nastojeći da „isprati“ spoljašnju, obvojnu površinu nedostajućeg dela vilične kosti. Mrežica se ispunjava granulama autologne (autogene) kosti uzete sa druge lokacije istog pacijenta. U marketinškom materijalu proizvoda, navodi se da primena minimizuje vreme oporavka, zatim da se lako se uklanja nakon potpunog oporavka kosti i da je manje podložna infekcijama, ali i da se prevashodno koristi za slučajeve „povlačenja“ kosti.



a)



b)



c)



d)

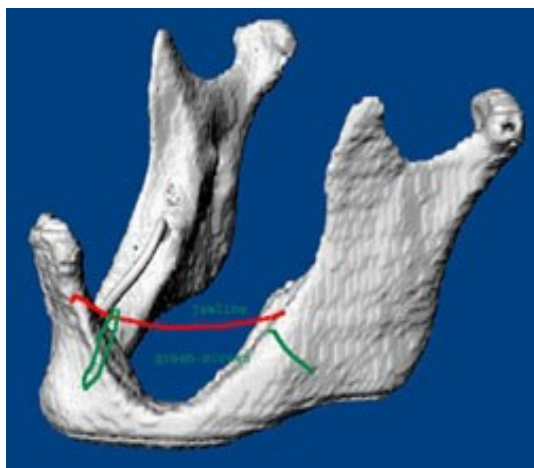
Slika 3-6 Model plaštane mrežice od bio-inertne legure titanijuma (a); postavljanje mrežice na defekt (b); materijal koštanog zamenika za ispunu (c); Implantirana plaštana mrežica, fiksirana za zdravi deo kosti vijcima (d)

U radu (Russmueller, i drugi, 2015) se prikazuje primena jedne vrste polilaktidne membrane ili folije koja je perforirana i koja drži koštani zamenik u prostoru implantacije (primena na delu mandibule je dat na slici: Slika 3-7). Radi se o bio-razgradivom polimeru (Poly-lactide-co-glycolide) koji je savitljiv i može se oblikovati spram koštanog zamenika na temperaturi od 65 °C. Prednost ove vrste materijala se ogleda, pre svega, u biorazgradivosti (aktuelni naziv ove vrste fiksacionog materijala je PolyMax™ i RAPIDSORB™). Ova membrana, međutim, nije u stanju da obezbedi značajniju mehaničku potporu koštanom zameniku i iz tog razloga je primenljivija za fiksacione elemente delova kostiju u craniofacijalnom regionu (koji je mehanički manje opterećen u odnosu na mandibulu).

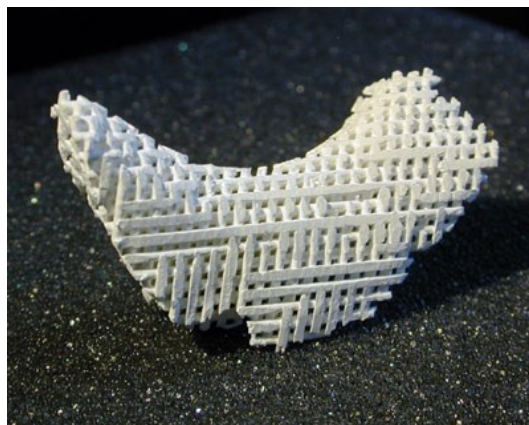


Slika 3-7 Primer polilaktidne perforirane membrane u ulozi mehaničkog nosača koštanog zamenika pre i posle postavljanja u prostor (Russmueller, i drugi, 2015)

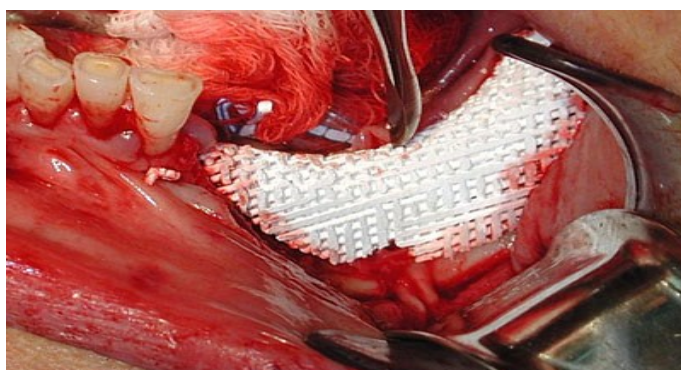
Konačno, najmlađa klasa mehaničkih potpornih struktura koje se koriste za rekonstrukciju velikih nedostajućih delova mandibule jesu makro-skafoldi koji se mogu anatomske oblikovati prema specifičnom pacijentu, a koji su izgrađeni u vidu trodimenzionalnog uređenog niza osnovnih strukturnih elemenata, tzv. ćelijskih elemenata (npr. štapova ili prutova) skafolda (vidi 1.7.1.1). Članak na MedicalXpress web portalu marta iz 2014 (Vogt, 2014), (Berger, i drugi, 2015) prikazuje upravo ovu vrstu skafolda, koji je projektovan prema anatomiji konkretnog pacijenta uz pomoć CAD koristeći CT snimke (Slika 3-8). Nedostajući deo kosti je oblikovan tako da donja, nalegajuća, površina ovog skafolda skoro u potpunosti geometrijski odgovara gornjoj, kontaktnoj, površini preostale kosti mandibule u traumatizovanom regionu. Gornja površina skafolda, ona koja odgovara obvojnoj površini dentalnog platoa (grebena), je oblikovana tako da nastoji da geometrijski odgovara prvobitnoj površini mandibule u tom regionu. Upravo ovaj deo skafolda treba da omogući kasniju implantaciju zuba. Geometrija skafolda je modelirana rekurentnim ređanjem 3D ćelijskih strukturnih elemenata u prostoru. Sam materijal, koji se koristi za izgradnju ovih elemenata, odnosno njihovu solidifikaciju primenom postupka FDM u konačnu formu, je keramički prah sastavljen od nano-čestica medicinskog titanijumskog oksida. Kada se završi proces formiranja konačnog oblika, skafold se zagreva do temperature kada dolazi do hemijskih reakcija koje rezultuju formiranjem penaste, porozne mikro strukture samih ćelijskih elemenata (štapova) skafolda. Za konačnu implantaciju ovako izrađenog skafolda, kao i u ranijim slučajevima, i ovde, skafold treba biti obogatiti koštanom srži, faktorima rasta, matičnim i osteoprogenitorskim ćelijama. Upravo ovaj deo je najkritičniji za ovu vrstu, ćelijskih skafolda jer je prostor između ćelijskih elemenata veoma mali, a veliki deo volumena zauzima potporna struktura skafolda. S obzirom da se radi o anatomske prilagođenom skafoldu, implantat se relativnog lako pozicionira i fiksira za preostali, zdravi deo kosti. Još jedna prednost ovakve vrste skafolda je njegova strukturna čvrstoća što je od velikog značaja za kosti koje trpe veliko opterećenje (kao mandibula).



a)



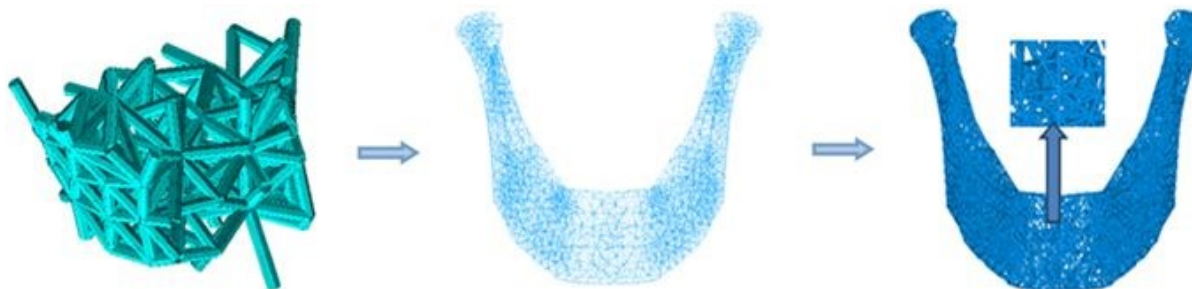
b)



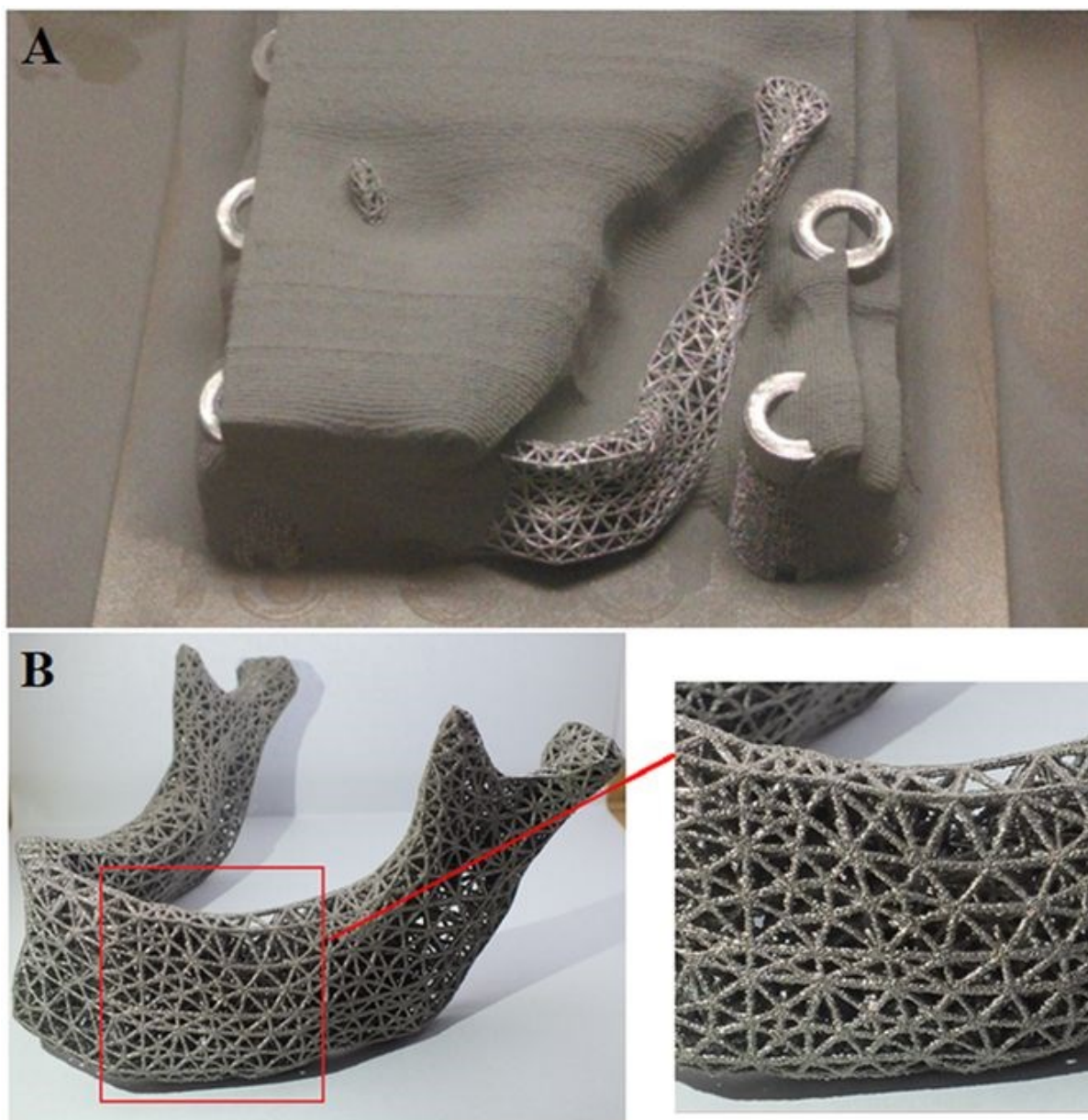
c)

Slika 3-8 Čelijski skafold, a) definisanje granica skafolda, model skafolda, skafold u pacijentovoj viličnoj kosti (dole)

Sličan primer je prikazan u radu (Yan, i drugi, 2018). Izgrađen je 3D čelijski skafold čiji su osnovni elementi zvezdasti kompleks štapova okruglog poprečnog preseka ($d=0.7\text{mm}$), Slika 3-9. Skafold je načinjen od Ti-6Al-4V praha primenom EBM postupka na Arcam AB mašini.



Slika 3-9 Postupak rekurentnog slaganja čelijskih strukturnih elemenata (zvezdastih kompleksa štapova okruglog poprečnog preseka) u konačnu formu skafolda (Yan, i drugi, 2018)



Slika 3-10 Prikaz postupka izrade skafolda EBM postupkom iz praha medicinski kompatibilne titanijumske legure (Yan, i drugi, 2018)

Geometrija prikazanog skafolda je modelirana rekurentnim ređanjem pojedinačnih štapova ili čitavih zvezdastih kompleksa štapova nad čvorovima mreže poligonalnog geometrijskog modela mandibule, koji je, uobičajeno modeliran na osnovu rekonstrukcije CT snimaka. Dakle, radi se o personalizovanom, tj. anatomski-oblikovanom skafoldu, namenjenom konkretnom pacijentu. Poroznost koja je dosegnuta formiranjem ovakvog skafolda je 81.4%, s tim da su komunikacijske trajektorije između elementarnih zapremina znatno kraće nego u slučaju „penastih“ struktura te je i efikasnost ostvarivanja komunikacije okolnog tkiva sa proto-tkivom u zapremini skafolda očekivano znatno veća. Takođe, treba istaći da su autori sproveli strukturnu analizu čitavog skafolda MKE i preliminarnu optimizaciju rasporeda ovih ćelijskih

struktura tako da se osigura uravnoteženje napona (autori navode da je korišćen tzv. bionički optimizacioni metod, ali, u radu, nisu prikazali detalje same analize niti optimizacione studije). Bitno je napomenuti i to da je skafold izgrađen od Ti-legure, odnosno skafold bi bio trajno implantiran u telo pacijenta. Treba pretpostaviti da bi se to moglo u skorijoj budućnosti, s napretkom AT, zameniti biorazgradivim polimerom. Ipak, kao najveći nedostatak ovakvog koncepta skafolda se može učiniti velika gustina štapova na obodnim površinama. To, u velikoj meri, otežava plasman materijal koštanog zamenika u zapreminu (unutrašnjost) skafolda.

U zaključku razmatranja prikazanih rešenja implantata koji se koriste za rekonstrukciju velikih nedostajućih delova mandibule, s posebnim osvrtom na skafolde, može se, najpre, konstatovati da je izazov veoma aktuelan, odnosno da se trenutno mnogo istraživačkog napora ulaže u istraživanje i razvoj ovih implantata. Zatim, moguće je uočiti da postoje nekoliko razvijenih konceptualnih rešenja kao i više njihovih varijanti. Konstruktivna rešenja implantata koja se zasnivaju na primeni personalizovanih tro-dimenzionalnih makro-skafolda, u užem smislu te reči, međutim, nisu ni blizu tako zastupljena u praktičnoj primeni kao, na primer, primena personalizovanih fiksacionih pločica i olučnih nosača. Zapravo, tek se očekuju rezultati tekućih i budućih istraživanja u domenu 3D makro-skafolda za rekonstrukciju koštanog tkiva (mandibule u ovom slučaju), a sa njima i novi predlozi konstruktivnih rešenja i proizvodnih postupaka za njihovu izradu. Glavni izazovi koji stoje pred ta buduća rešenja su:

1. Ostvariti optimalnu konstrukciju skafolda spram nekoliko kriterijuma istovremeno:
 - a. Kongruentnost obvojnih površina skafolda sa specifičnostima anatomije konkretnog pacijenta,
 - b. Usklađenost mehaničkih odlika skafolda sa *zdravim* delom kosti, kao i usklađenost sa specifičnostima modela opterećenja i oslonaca,
 - c. Efikasnost implantacije:
 - i. Velika propusnost ka unutrašnjosti prostora koji zaokuplja skafold, kao osnovni preduslov brzog rasta proto-tkiva ubačenog u skafold i srastanja tog proto-tkiva sa okolnim zdravim tkivom:
 1. Lakoća ubacivanja biološkog materijala (koštanog zamenika) u zapreminu skafolda,
 2. Lakoća komunikacije okolnog tkiva sa koštanim zamenikom u skafoldu što se odnosi na prodiranje krvnih sudova i nervnih završetaka u zapreminu, tj. u biološki materijal koštanog zamenika kao i na potrebu da postoje što kraći „putevi

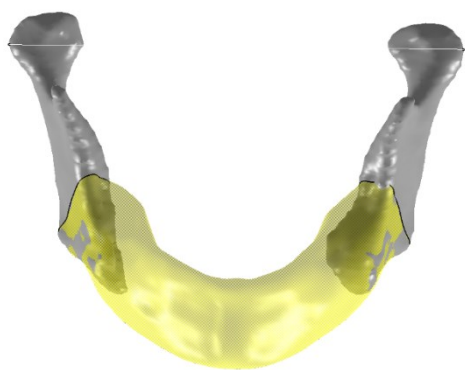
komunikacije“ okolnog matičnog tkiva i proto-tkiva koštanog zamenika,

- ii. Lakoća pričvršćivanja skafolda sa koštanim zamenikom za okolno matično koštano tkivo,
2. Ostvariti tempiranu biorazgradivost materijala skafolda,
 3. Stvoriti tehnološki postupak kojim bi se na efikasan način mogao izrađivati skafold koji bi ispunjavao gore navedene zahteve
 - a. Treba očekivati da, u budućnosti, personalizovani skafoldi budu izrađivani u mikro-tehnološkim sistemima klinike i budu deo procesa pripreme hirurške intervencije i celokupnog lečenja, a ne da budu izrađivani izvan klinika, u preduzećima koja se bave izradom sadašnjih „konfekcijskih“ implantata.

U poglavljima koja slede biće predstavljeni, najpre, predmet i cilj istraživanja, a zatim i usvojeni okvir, materijal i metode razrade rešenja personalizovanog makro-skafolda namenjenog rekonstrukciji velikih nedostajućih delova humane mandibule. U poglavlju *Rezultati istraživanja*, biće prikazana tri različita postupka geometrijskog modeliranja makro-skafolda i njihovo upoređenje. Takođe, u tom poglavlju će biti dat izveštaj o obavljenoj preliminarnoj analizi naponsko-deformacionog stanja skafolda u uslovima osnovnog modela opterećenja-oslonaca metodom konačnih elemenata, kao i analiza primenljivosti aditivnih proizvodnih tehnologija za izradu ove vrste proizvoda.

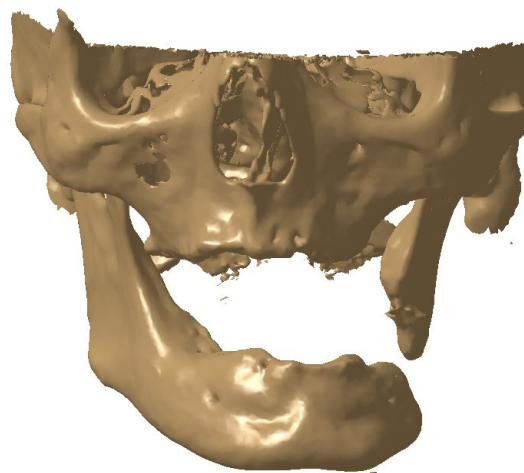
4. PREDMET ISTRAŽIVANJA

Povrede lica koje, nažalost, prema statistici bivaju sve češće, zatim rastući zahtevi za estetskim hirurškim intervencijama kao i nove tehnološke mogućnosti za izradu implantata za facijalnu rekonstrukciju koji su prilagođeni anatomiji pacijenta nagoveštavaju trend značajnog rasta tržišta tzv. facijalnih implantata u narednoj dekadi (Facial Implant Market Analysis, 2016), (Cranio-maxillofacial Implants Market, 2016). Lečenje velikih oštećenja donje vilice se sve više fokusira na primenu tzv. prilagođenih implantata u koje najčešće ubrajamo endoproteze i fiksacione pločice čiji je oblik prilagođen anatomiji pacijenta (Parthasarathy, 2014). Takođe, kod implantata namenjenih oporavku kostiju koje su izložene većem i čestom mehaničkom opterećenju, u koje, pored kostiju udova, spada i mandibula, neophodno je pored anatomskog prilagođenja ostvariti mehanička svojstva specifična za konkretnog pacijenta. Konačno, najveći izazov je ostvariti fiziološku kompatibilnost implantata, a jedan od najefektnijih rešenja u tom pogledu je primena bio-razgradivih implantata koji bi organizam resorbovao nakon što se novo koštano tkivo formira i kompletna funkcija kosti oporavi. Imajući u vidu ove izazove, za *predmet istraživanja* je izabran personalizovani makro-skafold namenjen oporavku velikog nedostajućeg dela mandibule.



a)

Slučaj 1 - Nedostaje čitavo telo mandibule



b)

Slučaj 2 - Nedostaje deo kosti koji povezuje frontalni deo tela i ramus mandibule

Slika 4-1 Primeri koji ilustruju predmet istraživanja – rekonstrukciju nedostajućih delova humane mandibule

U užem smislu reči, bilo je potrebno je istražiti moguća unapređenja postojećih konstrukcija, metoda projektovanja i postupaka izrade personalizovanih skafolda namenjenih oporavku većih oštećenja mandibule sa zadatkom da se odgovori kombinovanom zahtevu u pogledu ostvarenja anatomske kongruencije, specifičnih mehaničkih, ortodontskih, i dentofacijalnih estetskih odlika. Takođe, bilo je potrebno da konceptualni dizajn bude tehnološki i aplikativan,

odnosno da se može proizvesti postojećim proizvodnim tehnologijama i da ga je moguće ugraditi u telo pacijenta uz minimalne izmene postojećih hirurških zahvata.

Gubitak ili veće oštećenje dela mandibule kod pacijenta koje se nalazi u opsegu od 10% do 80% volumena kosti, a koje može da nastane kao proizvod degenerativnih patoloških promena ili usled različitih fizičkih povreda, predstavljaju jednu od najsloženijih izazova aktuelne maksilofacijalne, ortodontske i dentofacijalne medicinske prakse (Slika 4-1). Preliminarna analiza konceptualnog dizajna implantata je izvršena usvajanjem *polaznog pristupa* u kreiranju medicinskog tretmana: „*pomoći prirodi da se sama obnovi izbegavajući nastojanje da se prirodno tkivo imitira i zameni veštačkim*“. Polazeći od ovako definisanog pristupa, a imajući u vidu sve navedene zahteve, procenjeno je da bi optimalni dizajn implantata namenjenog oporavku (i izgradnji) nedostajućeg dela kosti donje vilice mogao biti u obliku potporne zatvorene rešetkaste strukture, odnosno u vidu makro-skafolda (Stojkovic, et al., 2013). Geometrija obvojnog dela rešetke bi bila modelirana da, u najvećoj mogućoj meri, prati anatomiju virtuelne mandibule, odnosno spoljašnji štapovi rešetke bi pratili spoljašnju površinu nedostajućeg dela reverzno-modelirane geometrije mandibule. Unutrašnji štapovi bi se prostirali kroz unutrašnjost kaveza povezujući čvorove obvojnog dela rešetke i istovremeno bi poslužili za podešavanje krutosti i čvrstoće rešetke. Rešetka bi se odlikovala izuzetno velikom prozračnošću, tj. udeo zapremine prutova u ukupnoj zapremini prostora koji bi bio obuhvaćen rešetkom bi bio jako mali (ispod 15%). Zatvorena rešetkasta struktura ili kavez skafolda bi poslužili za smeštaj i držanje koštanog zamenika (*grafta*) u predviđenom prostoru, istovremeno omogućavajući nesmetanu interakciju grafta sa okolnim tkivom i prorastanje nerava i krvnih sudova u volumen grafta što se smatra neophodnim za uspešno pretvaranje grafta u koštano tkivo. Gustina, prostorni raspored štapova rešetke kao i oblik poprečnog preseka štapova mogu se iskoristiti kao konstrukcioni parametri u procesu optimizacije mehaničkog ponašanja kako same potporne strukture skafolda tako i celog sklopa sačinjenog od skafolda i preostalog dela mandibule spram zahteva specifičnih za određenog pacijenta. Izborom prostornog rasporeda, odnosno izborom uglova između osa štapova na spojnim (čvornim) tačkama i gustine štapova u obvojnog delu rešetke moguće je ostvarivati ciljanu krutost strukture lokalno (npr. u regionu periosta i dentalnom grebenu ili u bazu tela mandibule) tokom vremena oporavka. Konačno, očekuje se da će rešetkasta struktura skafolda pružiti više mogućnosti hirurgu u pogledu načina pričvršćivanja za zdrave okrajke kosti u odnosu na uobičajene pune endoproteze. Zapravo, veliki broj čvornih tačaka na rubovima rešetke mogu poslužiti za postavljanje odgovarajućih fiksacionih elemenata kojima se rešetka može pričvrstiti za okolno tkivo. Složenost geometrije

će zahtevati primenu odgovarajuće aditivne tehnologije za izradu skafolda. Dodatni zahtev koji će opredeliti izbor aditivne tehnologije se odnosi na mogućnost upotrebe dvo- ili više-komponentnih mešavina bio-kompatibilnih i bio-razgradivih polimernih materijala.

U nastojanju da se dokaže fleksibilnost konceptualnog dizajna u pogledu optimizacije spram ciljanih mehaničkih odlika konstrukcije, predviđeno je da se sprovede serija numeričkih analiza i simulacija mehaničkog ponašanja skafolda izloženog očekivanom, referentnom opterećenju.

Za dobijanje realnih modela koji će poslužiti za eksperimentalnu potvrdu simuliranih mehaničkih odlika kao i mogućnosti implantacije predviđeno je da se izradi serija reprezentativnih varijantnih rešenja dizajna primenom aditivnih proizvodnih tehnologija (FDM, SLA) i korišćenjem aktuelnih bio-razgradivih polimera (PCL, PLA) i potencijalno od celuloze.

5. CILJ ISTRAŽIVANJA

Strateški cilj istraživanja je omogućiti unapređenje lečenja pacijenta koji imaju veliko oštećenje mandibule, kosti koja trpi značajno i učestalo mehaničko opterećenje. Imajući u vidu izuzetan napredak istraživanja u oblasti inženjeringa tkiva i rekonstruktivne medicine s jedne strane i razvoja informatičkih tehnologija, te alata za digitalno projektovanje i aditivnih proizvodnih tehnologija s druge strane, stvoreni su uslovi za istraživanjem nove klase koštanih implantata – privremenih potpornih struktura za oporavak koštanog tkiva, tzv. skafolda ili preciznije makro-skafolda. Opšti ciljevi istraživanja u vezi sa ovom vrstom koštanih implantata, kao dela oblasti bio-inženjerstva, usmereni su, pre svega, na razvoj:

- bio-kompatibilnih i bio-razgradivih skafolda koji će biti u stanju da pruže i povratne informacije o statusu oporavka tkiva,
- novih konstrukcija koštanih makro-skafolda i metoda njihovog geometrijskog modeliranja koje treba da omoguće efikasno projektovanje anatomske prilagođenih i biomehanički optimizovanih potpornih struktura,
- novih aditivnih proizvodnih tehnologija, koje će moći efikasno da izrađuju složene anatomske oblike od specifičnih kompozitnih bio-materijala.

Ipak, u najužem fokusu istraživanja koji je sprovedeno i čiji se rezultati prikazuju u disertaciji su sledeći ciljevi:

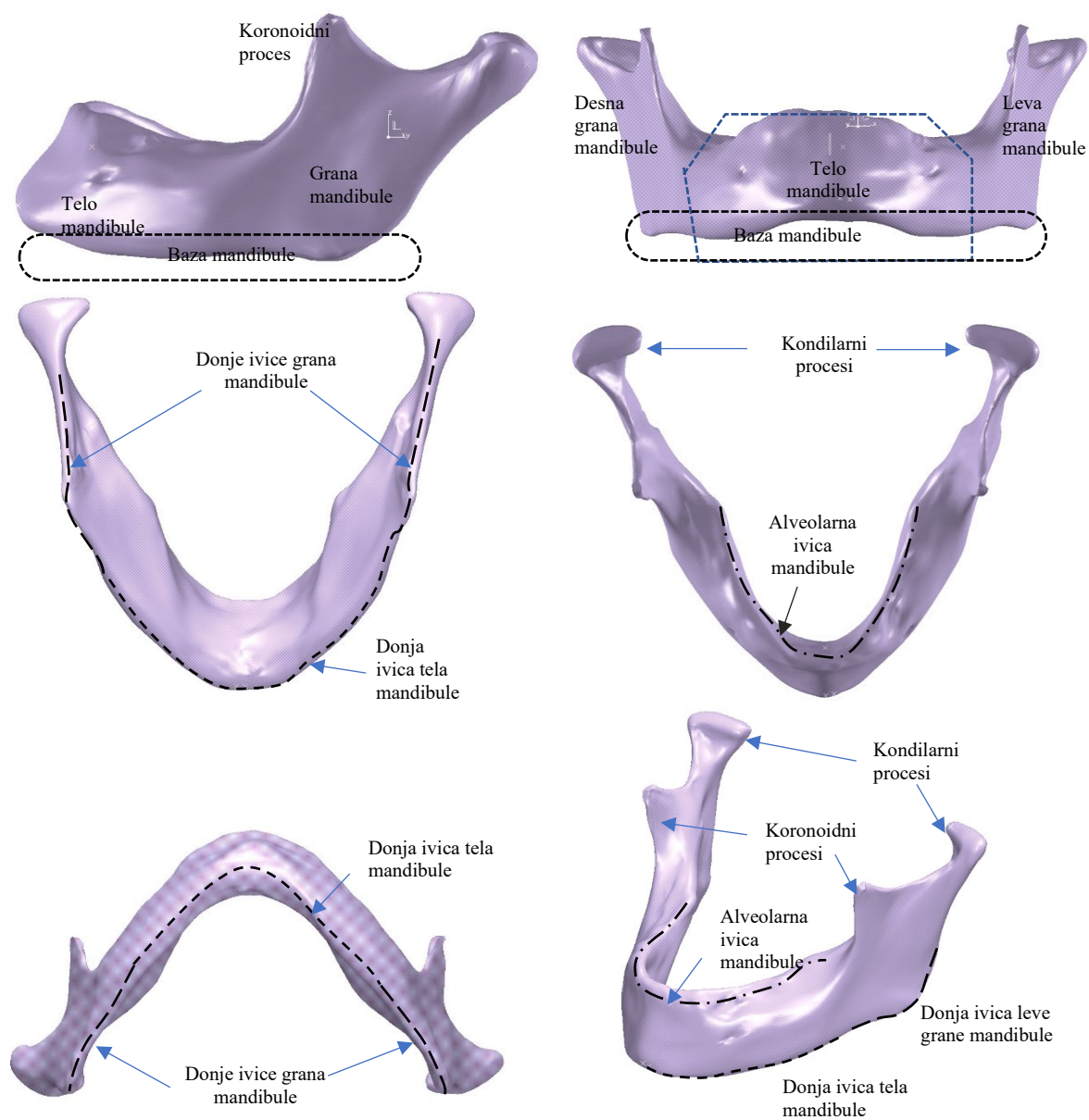
1. Proučiti postojeća rešenja skafolda namenjenih oporavku koštanog tkiva i pružiti sistematičnu klasifikaciju makro-skafolda koji su namenjeni oporavku velikih oštećenja kostiju, posebno sa stanovišta konstrukcije i proizvodnih mogućnosti. Tokom realizacije istraživačkih projekta III 41017 i TR12010 stvoren je osnovni skup naučnih rezultata i iskustva koji se tiču makro-skafolda namenjenih velikim oštećenjima kostiju donjih ekstremiteta. Upravo ova iskustva će pomoći u istraživanju koje se namerava sprovesti u okviru disertacije, a tiče se humane mandibule.
2. Prepoznati i sistematski analizirati izazove dizajna implantata iz klase makro-skafolda namenjenih za nedostajuće delove kosti koje su izložene velikim i učestalim mehaničkim opterećenjima i posebno za slučaj mandibule,
3. Predložiti koncept dizajna skafolda namenjenog velikim traumama kosti donje vilice,
4. Proceniti u kojoj meri predloženi dizajn anatomske oblikovnog rešetkastog skafolda za velike traume mandibule odgovara zahtevima u pogledu funkcionalnosti (prevažno, spram anatomske i mehaničke zahteva), tehnološke (u kojoj meri je dizajn tehnološki) i implantacije,

5. Prepoznati i ukazati na buduće izazove u vezi sa konstrukcijom i proizvodnjom veštačkih struktura za oporavak i inženjering bioloških tkiva.

6. METODE I MATERIJAL

1.3 KRATKE NAPOMENE O ANATOMIJI KOSTI DONJE VILICE

Kost donje vilice, *mandibula*, je neparna, najveća i jedina pokretna kost lobanje (Dozic, 2017). Topologija i geometrija mandibule je vrlo složena i sastoji se od *tela* (*corpus*) i dve *grane*, leve i desne (*ramus*) iz kojih se formiraju *mišićni* i *zglobni nastavak* (*processus coronoideus et condilaris*). Vilična kost se smatra simetričnom kosti čija ravan simetrije je *sagitalna ravan*. Vilična kost je povezana sa kostima lobanje preko temporomandibularnog zgloba. (Slika 6-1)



Slika 6-1 Oblik humane mandibule, ortogonalni i izometrijski pogledi

Telo je predstavlja najmasivniji, horizontalni deo mandibule. Na njemu razlikujemo tzv. spoljnu (ka usnama) i unutrašnju (ka jeziku) obvojnu površinu i dve ivice, alveolarnu i donju. Alveolarna ivica se pruža preko donjeg zubnog luka (*arcus alveolaris*) dok se donja (niža) ivica pruža preko oboda baze mandibule (*basis mandibulae*), vidi Slika 6-1. Grane mandibule su kompleksnog oblika, mada se često, pojednostavljeno, opisuju da kao pravougaone morfološke celine koje se razvijaju iz tela mandibule u dva pravca, naviše i nazad. Pravac pružanja donje ivice grane mandibule gradi ugao sa donjom ivicom tela mandibule od 90° – 140° , a najčešće 120° – 130° , sa viličnim telom. Grane mandibule, takođe, imaju dve strane: spoljašnju i unutrašnju i četiri ivice: gornju, donju, prednju i zadnju. Gornja ivica grane se pruža preko mišićnog (*processus coronoideus*) i zglobnog nastavka (*processus condylaris*).

1.4 METODE MODELIRANJA ANATOMSKI OBLIKOVANIH IMPLANTATA

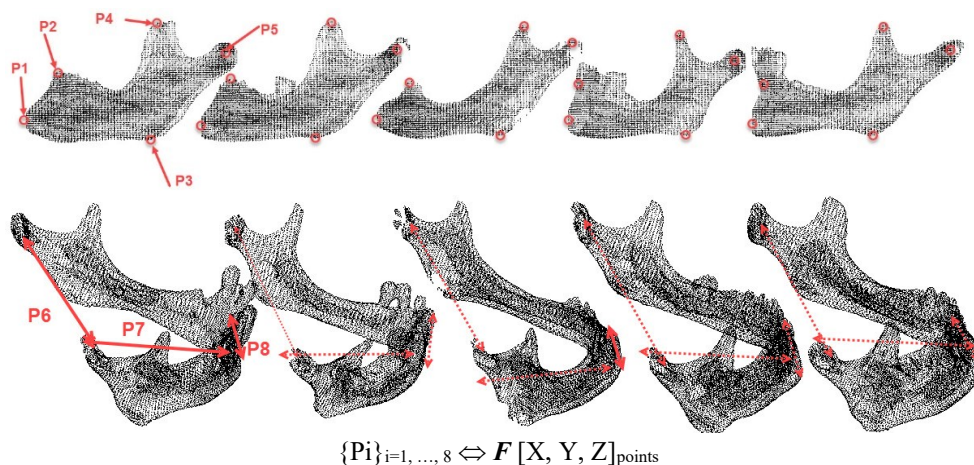
Dobijanje anatomske oblikovanih implantata započinju posebno razvijenim procedurama za reverzno modeliranje kosti. Cilj primene tih procedura je da se na efikasan način dobiju geometrijski modeli kosti koji se u velikoj meri poklapaju sa geometrijom (anatomijom) realne kosti. Nakon što se takav model kreira, on se koristi dalje za dizajniranje, odnosno konstruisanje tzv. personalizovanog implantata koji može biti endoproteza, fiksacioni element (ploče) ili skafold, ili kombinacija prethodno navedenih u vidu personalizovanog sklopa, na primer, skafolda i fiksacionog elementa. Zbog topološke specifičnosti geometrije svake kosti, a da bi se postigao visok nivo efikasnosti, potrebno je za svaku kost (npr. za vilicu, za butnu kost) razraditi poseban postupak reverznog modeliranja.

Modeliranje personalizovane geometrije koštanog implantata obično započinje korišćenjem medicinskih radiografskih snimaka kostiju koji mogu biti dobijeni sledećim metodama:

1. rentgenskim zračenjem u više pravaca, tzv. kompjuterizovanom tomografijom (CT), kojom se utvrđuje prostorni raspored tačaka koje pripadaju koštanom tkivu, tzv. oblak tačaka (*cloud of points*),
2. magnetnom rezonancom (MRI), kojom se, takođe, dobija tzv. prostorni oblak tačaka koje pripadaju koštanom tkivu,
3. rentgenskim zračenjem u jednom pravcu, kojim se dobija raspored tačaka koje pripadaju koštanom tkivu, ali u ravni (upravnoj na pravac zračenja).

Pored radiografskih snimaka, moguće je koristiti i ultrazvučnu ehografiju, kojom se mogu dobiti 2D, ali i 3D digitalni zapisi, mada sa smanjenom preciznošću i sposobnošću za diferencijacijom tkiva.

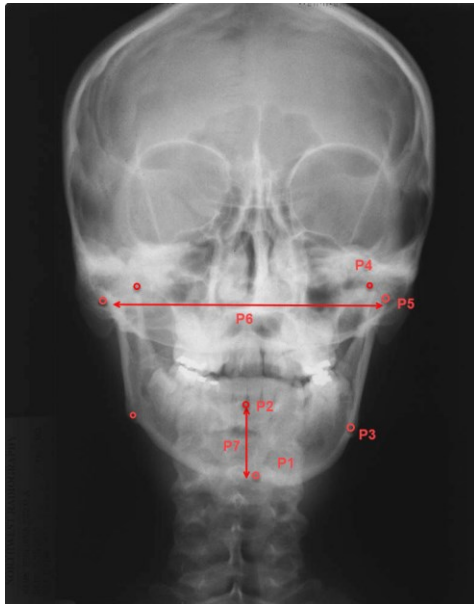
U pogledu rezolucije i preciznosti snimanja geometrije koštanog tkiva, najprecizniji metod je svakako kompjuterska tomografija, ali je istovremeno, to i metoda kojom se pacijent najviše izlaže štetnom zračenju. MRI ima zanemarljivo zračenje, ali postojeći MRI uređaji imaju manju sposobnost za razlikovanje više različitih tkiva u odnosu na CT (prevažodno su namenjeni za meka tkiva), a i njihova dostupnost je manja. CT i MRI daju 3D modele koji se najlakše mogu iskoristiti za merenje morfometrijskih parametara i simulaciju postavljanja implantata putem CAD softvera (npr. Materialize Mimics) (Calhoun, Kuszyk, Heath, Carley, & Fishman, 1999). U realnoj praksi, najdostupniji su rentgenski aparati za snimanje u jednom pravcu (standardni rentgenski aparati). Oni, međutim nemaju mogućnost snimanja prostornog rasporeda koštanog tkiva, već samo 2D slika. S ciljem da se omogući korišćenje i 2D projekcija kakve se dobijaju rentgenskim snimcima, tim istraživača sa Mašinskog fakulteta u Nišu razvio je posebnu metodu koja na osnovu odgovarajućeg skupa parametara može stvoriti imaginarni *oblak tačaka* te kosti kao da je bila skenirana kompjuterskom tomografijom. Ti parametri se utvrđuju merenjima relativnog odnosa između pojedinih prominentnih tačaka (orijentira) anatomije kosti na 2D snimcima. To, naravno, nije apsolutno tačan geometrijski model, odnosno, ne poklapa se u potpunosti sa geometrijom realne kosti, ali je tačnost zadovoljavajuća sa stanovišta daljeg medicinskog tretmana. Za razliku od uobičajenih zahteva u pogledu geometrijske tačnosti u oblasti mašinstva, ortopedska i ortodonska primena je daleko tolerantnija (npr. odstupanje do 1 [mm] je prihvatljivo). Ta metoda je stvorena tokom istraživanja na projektu III41017 i naziva se metoda anatomskih odlika (MAF) (Majstorovic, Trajanovic, Vitkovic, & Stojkovic, 2013), (Vitković, Stojković, Trajanović, Milovanović, & Husein, 2018), (Vitekovic, i drugi, 2015) (Slika 6-2).



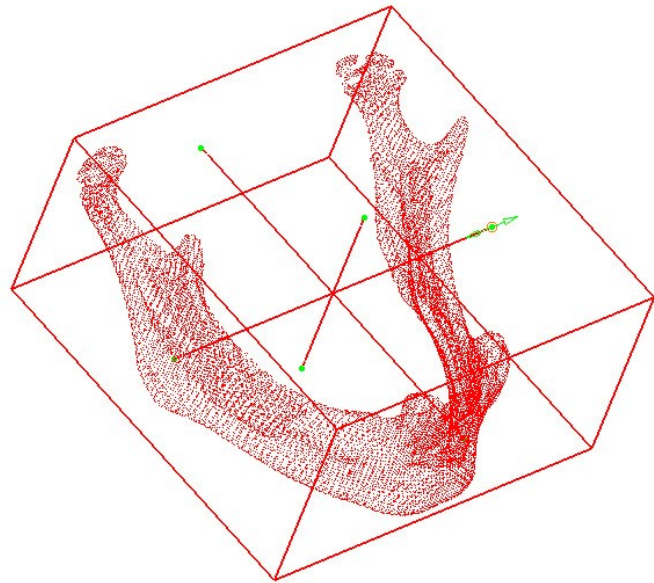
Analiza prominentnih tačaka (orijentira) anatomije kosti radi dobijanja parametarskih funkcija

Slika 6-2 Prikaz postupka metode anatomskih odlika u fazi prikupljanja podataka morfometrijom i utvrđivanja pravilnosti geometrijskih odnosa između pojedinih anatomsko-morfoloških entiteta

MAF spada u tzv. *statističke* (može se sresti i odrednica *predikcije*) metode za kreiranje 3D modela kostiju. One omogućavaju stvaranje virtuelnih geometrijskih modela kostiju na osnovu manjeg skupa referentnih morfometrijskih parametara čije se geometrijske relacije sa ostalim geometrijskim entitetima kostiju utvrđuju statističkim analizama tih odnosa na velikom broju uzoraka te kosti, a u ovom slučaju, humane mandibule (Slika 6-3).



a) Prikupljanje morfometrijskih parametara



$$[X, Y, Z]_{\text{points}} \leftarrow F^{-1} \{P_i\}_{i=1, \dots, 8}$$

b) Generisani virtuelni oblak tačaka primenom parametarskih funkcija

Slika 6-3 Prikaz postupka metode anatomskih odlika u fazi primene parametarskih funkcija sa argumentima (vrednosti morfometrijskih veličina), kada se generiše virtuelni oblak tačaka

Ove metode mogu dati valjane geometrijske modele, ali su ograničene ulaznim skupom koštanih uzoraka, tipom primenjene metode i izborom i brojem morfometrijskih parametara (Sholukha, i drugi, 2011), (Vitković, i drugi, 2013).

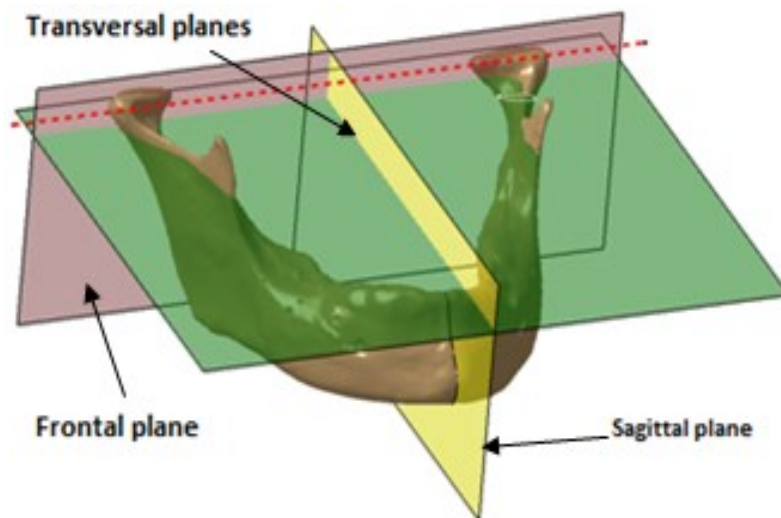
1.5 REFERENTNI GEOMETRIJSKI ENTITETI HUMANE MANDIBULE

Potreban preduslov za uspešnu primenu reverznog modeliranja geometrije mandibule uz pomoć MAF je određivanje referentnih geometrijskih entiteta (RGE). RGE mogu biti tačke, ose, ravni, krive-vodilje i neke elementarne površine (lopta, cilindar i sl.). Za svaku pojedinačnu kost neophodno je identifikovati i definisati skup RGE-ova. RGE su svojevrсни orijentiri anatomije određene kosti, koji ne moraju da se poklapaju sa orijentirima anatomije koji su relevantni za medicinsko sagledavanje, a služe da se olakša reverzno modeliranje složenih bioloških formi u CAD programskim aplikacijama. Osnovni princip pri izboru i određivanju RGE je da se geometrija kosti (u ovom slučaju mandibule) izmodelira pomoću minimalnog skupa

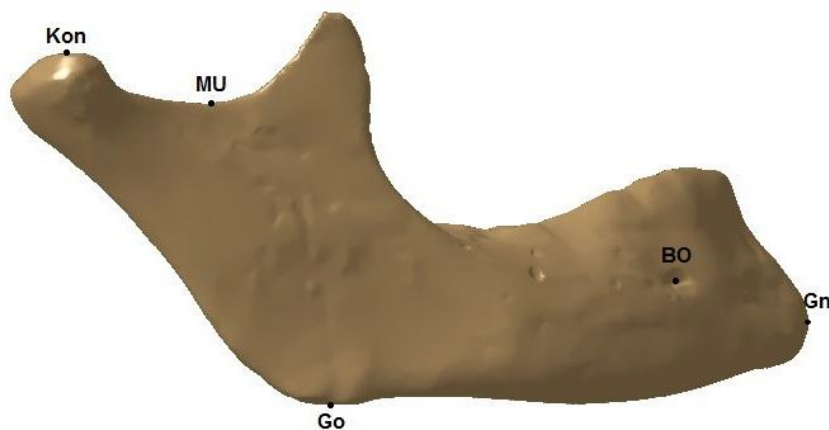
fundamentalnih RGE-ova a da pri tome geometrijska tačnost bude zadovoljavajuća. Pored RGE, treba utvrditi geometrijska ograničenja i odnose između pojedinih topoloških elemenata geometrije kosti, ali koji, takođe, treba da budu zasnovani na minimalnom specifičnom skupu RGE-ova. Utvrđivanje ovih geometrijskih orijentira anatomije kosti (mandibule) obezbeđuje mogućnost za rekonstrukciju velikih koštanih defekta ili nedostataka.

Detaljna analiza RGE-ova humane mandibule je prikazana u (Vitkovic, i drugi, 2015), (Vitković, i drugi, 2013) (Majstorovic, Trajanovic, Vitkovic, & Stojkovic, 2013), (Arsić, i drugi, 2010). Sve tačke geometrije vilične kosti se mogu referencirati prostorno uz pomoć navedenih RGE-ova. Na slici (Slika 6-4) su prikazane tri najvažnije referentne ravni mandibule koje su članovi ukupnog skupa referentnih geometrijskih entiteta mandibule:

- Središnja linija (medijalna linija) je linija koja obično deli lice na dva slična i jednaka dela, i prolazi normalno na mesto između središnjih inciziva (sekutića),
- Sagitalna ravan je ravan koja prolazi kroz vilično telo i deli ga na dve jednake polovine, levu i desnu,
- Frontalna ravan koja deli telo na dva dela, prednji i zadnji, a prolazi kroz telo paralelno sa čelom u pravcu levo-desno, i
- Transverzalne ravni koje, u glavnom anatomskom položaju, prolaze kroz telo paralelno sa tlom (horizontalno).

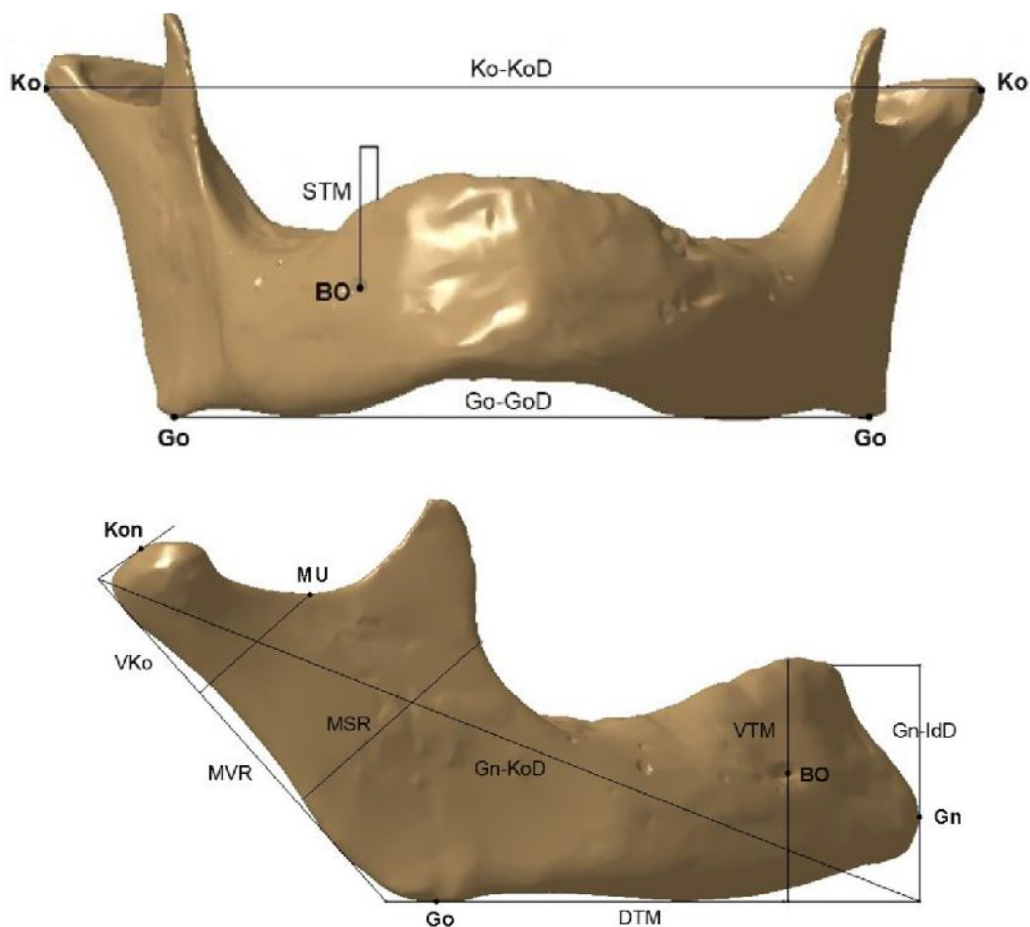


Slika 6-4 Tri referentne ravni humane mandibule u procesu reverznog geometrijskog modeliranja (Vitkovic, et al., 2015)



Slika 6-5 Istaknute anatomske tačke (tzv. landmarks) (Vitkovic, i drugi, 2015)

U radu (Vitkovic, i drugi, 2015) je dat skup referentnih morfometrijskih parametara koji, zajedno sa referentnim geometrijskim entitetima, mogu poslužiti za rekonstrukciju 3D površine ili zapreminskog modela dela vilice koji je oštećen ili nedostaje. Tako dobijeni modeli se, zatim, koriste kao referentni model za konstrukciju modela tzv. personalizovanih implantata uključujući i skafolde.



Slika 6-6 Referentni morfometrijski parametri (Vitkovic, i drugi, 2015)

1.5.1 METODA ANATOMSKIH ODLIKA I NJENA PRIMENA

Metoda anatomskih odlika je razrađena sa ciljem da se omogući stvaranje raznih tipova geometrijskih modela ljudskih kostiju i osteofiksacionog materijala. Jedan od najvažnijih ishoda primene MAF je stvaranje jednog generičkog parametarskog modela određene ljudske kosti. Uopšte, parametarski model se može definisati kao model čija se geometrija može menjati primenom različitih vrednosti parametara dok njena topologija ostaje ista. U slučajevima ljudskih kostiju (u ovom slučaju, kost donje vilice), parametarski model se definiše kao skup funkcija čiji argumenti su referentni morfometrijski parametri (RMP) (Slika 6-6) čije se vrednosti mogu meriti sa 2D ili 3D medicinskih slika (Vitković, i drugi, 2013), (Stevanović, i drugi, 2013). RMP su dimenzije koje se individualno definišu za svaku kost u ljudskom telu. Oni se koriste da bi se modifikovao generički parametarski model prema odlikama anatomije datog pacijenta (Sholukha, i drugi, 2011), (Vitkovic, i drugi, 2015). Unosom izmerenih vrednosti, tj. morfometrijskih parametara, generički parametarski model kosti se transformiše u 3D personalizovani geometrijski model date ljudske kosti.

Najvažniji ishod primene MAF je da stvori potpun 3D geometrijski model pacijentove kosti, čak i u slučajevima kada su uneti podaci, dobijeni iz medicinskih slika, nepotpuni. Razlozi za nedostatak, odnosno nepotpunost podataka mogu biti raznoliki. Najpre, moguće je da snimci obiluju šumom koji suštinski utiče na kvalitet snimka i rezoluciju snimka. Zatim, postoje situacije kada je nemoguće obaviti CT skeniranje zbog preporuke da se izbegne izlaganje pacijenta većoj radijaciji (u slučajevima kod dece) ili zbog toga što zdravstvena ustanova nema CT uređaj. Takođe, usled velikih trauma ili defekata kada nedostaju veliki delovi kostiju, ima nedovoljno podataka za potpunu 3D rekonstrukciju. Personalizovani model ljudske mandibule, napravljen na ovaj način, može se upotrebiti za pred-operaciono planiranje i simulaciju u ortodontici i maksilofacijalnoj hirurgiji, za pravljenje fiksacionih pločica i drugih vrsta implantata prilagođenih anatomiji konkretnog pacijenta.

1.6 *SADT* OPIS POSTUPKA MODELIRANJA

U nastavku će biti prikazan detaljan postupak ili procedura modeliranja anatomski prilagođenog fiksacionog elementa tipa pločice uz pomoć MAF (Husain, i drugi, 2018). Tretiranje viličnih fraktura je izabrano kao primer ovog procesa jer su te vrste frakture vrlo česte (Olson, Fonseca, Zeitler, & Osbon, 1982) (Ellis, Moos, & El-Attar, 1985) (Koshy, Feldman, Chike-Obi, & Bullocks, 2010) u današnjoj kliničkoj praksi.

Postupak je opisan uz pomoć notacije strukturne analize i tehnike projektovanja (*SADT*). *SADT* je metodologija koja koristi dijagrame za opisivanje funkcionalnosti procesa (Marca &

McGowan, 1987). Osnovni elementi SADT-a su: ulazni elementi, resursi, kontrolni elementi, izlazni elementi i razni tipovi veznih elemenata. Proces prilagođavanja geometrije fiksacionog elementa predstavljen je na slici (Slika 6-7), a po SADT notaciji definisan je kao A0 proces sa sledećim elementima:

- Ulazni elementi: 3D ili 2D slika pacijentove kosti, parametarski modeli vilične frakture,
- Kontrolni elementi: poznavanje anatomije ljudskih kostiju, poznavanje analize radiografskih snimaka, pravila morfometrije, pravila sprovođenja MAF,
- Resursi: doktor, projektant, softverski paketi (softver za obradu radioloških snimaka, CATIA) i
- Izlazni elementi: geometrijski model(i) personalizovane fiksacione pločice (dalje u tekstu PFP).

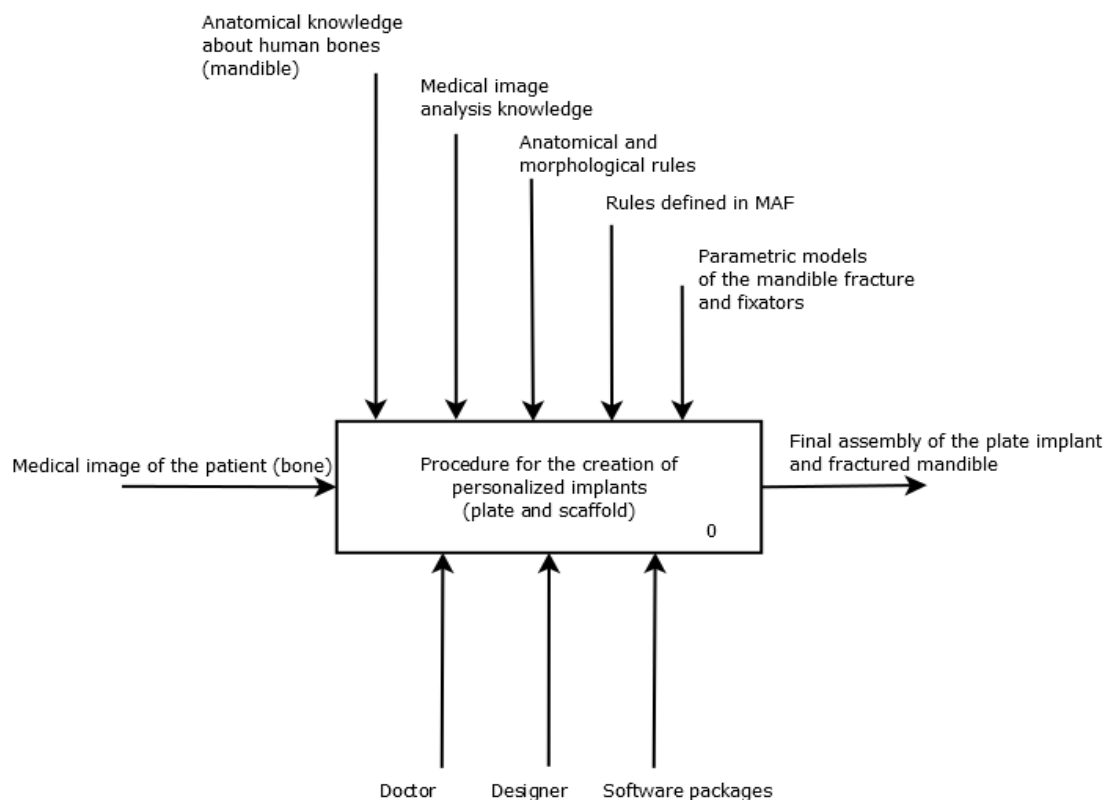
Kontekstni dijagram procesa A-0 je raščlanjen na podprocese kao što je prikazano na slici (Slika 6-7). Na tom dijagramu, cela procedura za pravljenje PFP je vizuelno prikazana. Procedura se može podeliti u četiri pod-aktivnosti koje smo dole opisali:

- A1 – analiza medicinske slike – U ovoj aktivnosti vrši se analiza dobijenih radioloških snimaka. Hirurg koristi snimak pacijentove kosti kako bi odredio tip frakture, njen položaj i orijentaciju, kao i da odluči koji će se pločasti implantat koristiti za fiksaciju kosti. Jedan važan deo ove aktivnosti je merenje vrednosti morfometrijskih parametara. Ove vrednosti se koriste za podešavanje parametarskog modela vilice i frakture prema geometriji i obliku kosti (datog) pacijenta, odnosno za stvaranje „personalizovanog“ geometrijskog modela mandibule i frakture (PMMF). Vrednosti se mere uz pomoć tehničkih osobina primenjenog medicinskog softvera (npr. Vitrea). Izlaz iz procesa je složena informacija, a definiše se kao “Prikupljeno znanje o viličnoj frakturi”.
- A2 – Primena izmerenih podataka u CAD softveru – Izmerene vrednosti morfometrijskih parametara se unose u parametarski model odgovarajućeg entiteta (mandibule, frakture) i formiraju se personalizovani modeli. Ova aktivnost se sastoji od dve pod-aktivnosti, a to su:
 1. Modeliranje poligonalnog modela mandibule sa frakturom. Ovaj model se gradi na bazi parametarskog modela mandibule, onog koji je već napravljen i opisan u (Vitkovic, i drugi, 2015). Položaj frakture se definiše merenjima

izvršenim u procesu analize radioloških snimaka – on je, takođe, uslovljen vrednostima morfometrijskih parametara.

2. Pravljenje solid-modela personalizovane fiksacione pločice (PFP) sledeći preporuke i procedure opisane u literaturi (www.aofoundation.org, 2019).

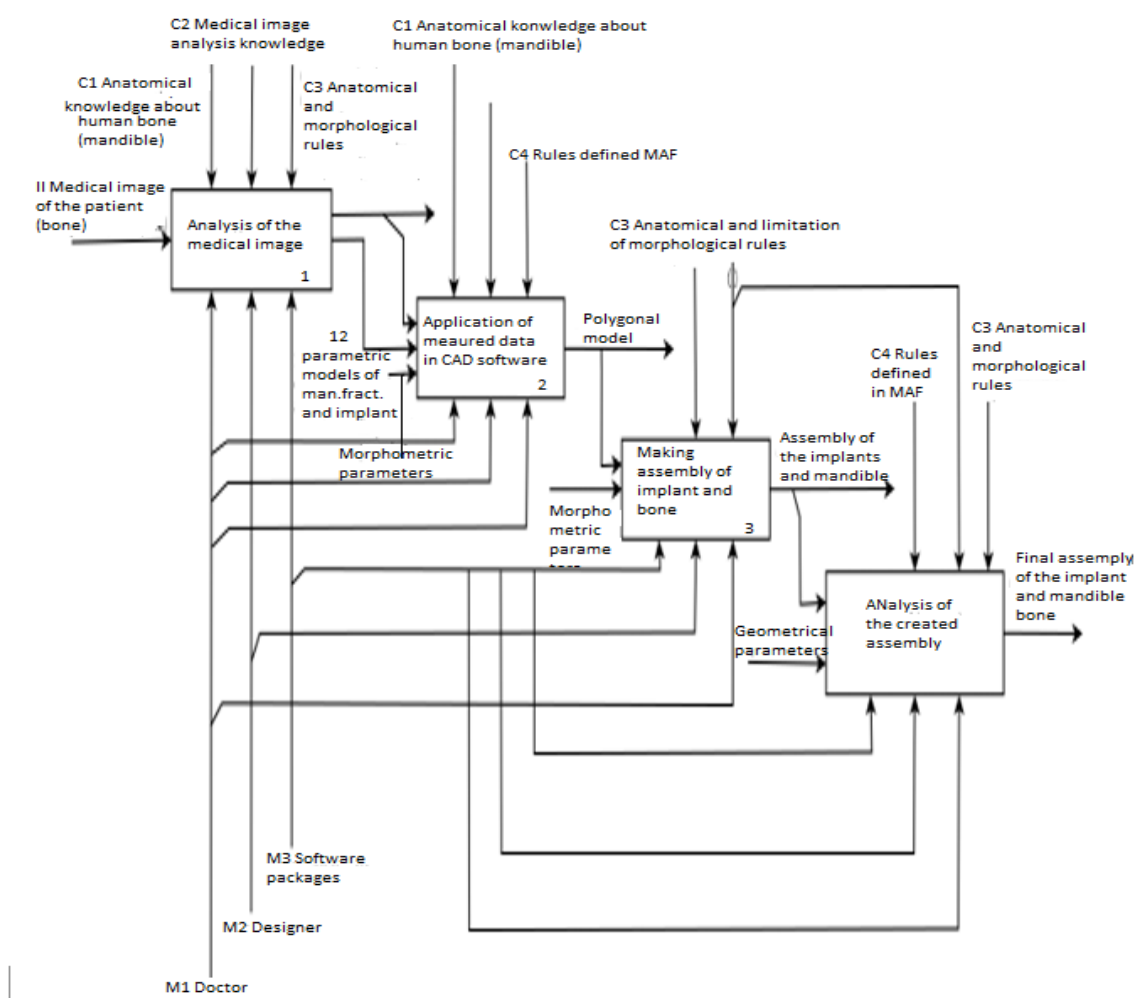
Veoma često, ako ne i uvek, stvoreni poligonalni, mozaički model ima geometrijske i topološke greške, ali se one mogu „ozdraviti“ uz pomoć alata CAD softvera za reverzno modeliranje, npr. povećanjem ili smanjenjem broja trougaonih pločica, njihove orijentacije, ispunjavanje otvora, itd. Korektivne aktivnosti su neophodne da bi se poligonalni model „ozdravio“ u dovoljnoj meri i, kasnije, mogao da iskoristi za formiranje, najpre površinskog modela, a zatim i solid-modela.



Slika 6-7 Pravljenje geometrijskih modela mandibule sa frakturom i odgovarajućim implantatom – kontekstni dijagram A-0 (Husain, i drugi, 2018)

- A3 – Izrada sklopa od PFP i kosti – formira se sklop solid-modela sa frakturom i PFP uz pomoć alata CAD softvera,
- A4 – Analiza napravljenog sklopa – U ovoj aktivnosti, vrši se geometrijska analiza napravljenog sklopa modela mandibule sa frakturom i fiksacione pločice (implantata). Prilikom razmatranja geometrije upoređuje se odstupanje oblika i dimenzija između digitalnog modela i realne kosti. Takođe, proverava se da li su na digitalnom modelu mandibule i implantata prisutni svi anatomske entitete

i morfološke specifičnosti od važnosti za pravilno pozicioniranje PFP. Dimenziona odstupanja do 1 mm se mogu smatrati prihvatljivim u slučajevima ortopedskih i ortodontskih intervencija. Ako analiza geometrije zadovoljava, onda je sklop spreman za dalje aktivnosti kao što su npr. strukturna analiza naponsko-deformacionog stanja sklopa ili implantata spram odgovarajućih modela opterećenja i ograničenja, zatim priprema hirurške intervencije. Takođe, sprovodi se analiza tehnološkiosti i razmatra proces izrade implantata. Ako neka od ovih aktivnosti zahteva izmene konstrukcije pločice, deo procesa se obnavlja do ispunjenja svih zahteva.



Slika 6-8 Detaljna struktura procesa pravljenja geometrijskog modela – proces AI

Opisan postupak se može koristiti u kliničkim slučajevima velikih trauma kosti donje vilice (fraktura ili defekata). U slučajevima kada nedostaju delovi kosti, moguće je sklopu kosti i PFP dodati još i komponentu personalizovanog skafolda kako bi se omogućio što efikasniji oporavak povređenog tkiva i, shodno tome, brži oporavak pacijenta. Slučaj koji poslužio kao uzorni primer primenljivosti ovako definisane procedure je klinička situacija u kojoj je na

mandibuli pacijenta formirana fraktura tipa *B*. Da bi se obezbedila funkcionalna stabilnost mandibule sa takvom frakturom izabrano je da se izradi i ugradi najmanje jedna personalizovan zatezna trakasta fiksaciona pločica sa četiri otvora (Joshi & Kurakar, 2014).

1.6.1 MATERIJAL

Radiološki snimci, korišćeni u ovom slučaju, su dobijeni kompjuterskom tomografijom (64-slice CT MSCT, Aquilion 64, Toshiba, Klinički centar Niš, Srbija). Parametri skeniranja su podešeni prema standardnom protokolu: Radijacija 120 [kVp], struja 150 [mA], rotacija 0.5 [s], vreme ekspozicije 500 [ms], debljina 0.5 [mm], rezolucija 512x512 px, veličina približno 0.36-0.42 [mm]. Za analizu je skenirano 10 mandibula odraslih pacijenata, uključujući namerno različite polove i uzraste; šest mandibula muških pacijenata starosti od 25 do 67 godina i četiri mandibule ženskih pacijenta starosti od 22 do 72 godine.

Za pojedine slučajeve (vidi poglavlje 1.7.1.3) korišćeni su radiološki snimci dobijeni kompjuterskom tomografijom (XORAN MiniCAT rotacioni CT skener, TechnoNaissGroup, Niš, Srbija) :

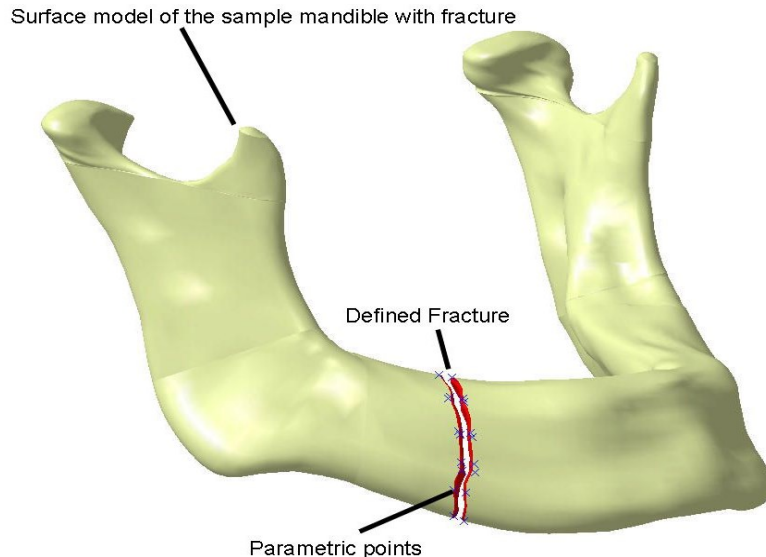
Broj frejmova	600	
Vreme izrade frejma	33	[ms]
Vreme ekspozicije	6900	[ms]
Napon X-ray cevi	120	[kVp]
Ekspoziranost	48,3	[mAs]
Struja X-ray cevi	7	[mA]
Efektivna doza zračenja	0,17	[mSv]
Voxel veličina	0,2	[mm]

1.6.2 PRIMER: DIZAJNIRANJE ANATOMSKI PRILAGOĐENE FIKSACIONE

PLOČICE

Parametarski model mandibule je zapravo matematički model (skup funkcija) koji opisuje odnose između pojedinih tačaka (iz oblaka tačaka dobijenog obradom radioloških snimaka) koje odgovaraju prominentnim referentnim geometrijskim entitetima (RGE) kosti, kao i odnosima između pojedinih morfometrijskih parametara za datu kost. Izbor referentnih geometrijskih entiteta kosti kao i izbor referentnih morfometrijskih parametara (RMP) koji treba da uključiti u model je pitanje koje je presudno za definiciju modela. Većina autora iz oblasti medicine navodi sličan skup tih RGE i RMP (Drake, Vogl, Mitchell, & Gray, 2005), (Arsić, i drugi, 2010). Istovremeno, prilikom definisanja geometrijskih modela na osnovu ovih

parametara, postoje određene razlike u izboru pojedinih članovima skupa RGE i RMP što je prouzrokovano načinom kako se ti modeli formiraju. (Benazzi, Stansfield, Kullmer, Fiorenza, & Gruppioni, 2009) (Kumar & Lokanadham, 2013), (Vitkovic, i drugi, 2015). Primena regersione analize ili veštačkih neuronskih mreža može pomoći da se utvrdi međusobne matematičke, odnosno geometrijske relacije između svih tačaka u oblaku i tako identifikuje tzv. minimalni skup nezavisnih RGE i RMP s kojima je moguće da se većina drugih tačaka oblaka lociraju u prostoru s prihvatljivim odstupanjem (npr. 1mm). U radu (Vitkovic, i drugi, 2015) je ponuđen skup od deset definisanih RMP koji služe da odrede lokacije svih tačaka u oblaku u odnosu na RGE kosti (Slika 6-6). Koordinate svih drugih tačaka u oblaku su definisane u odnosu na ove RMP i RGE parametarskim funkcijama kao što je opisano u radu (Majstorovic, Trajanovic, Vitkovic, & Stojkovic, 2013). Takođe, pozicija i oblik frakture se određuje na sličan način – izborom tipa frakture i izborom referentnih tačaka u oblaku tačaka kako bi smo utvrdili lokaciju i prostornu orijentaciju frakture. Očekivane referentne tačke za liniju frakture su definisane na bazi klasifikacije standardnih viličnih fraktura opisanih u (Joshi & Kurakar, 2014). Za slučaj fraktura koja je klasifikovana kao B tip, a koji je bio korišćen u ovom istraživanju, izabrane su odgovarajuće tačke, predstavljene na slici (Slika 6-9) (Husain, i drugi, 2018).



Slika 6-9 Površinski model vilice sa definisanim modelom frakture i parametarskim tačkama

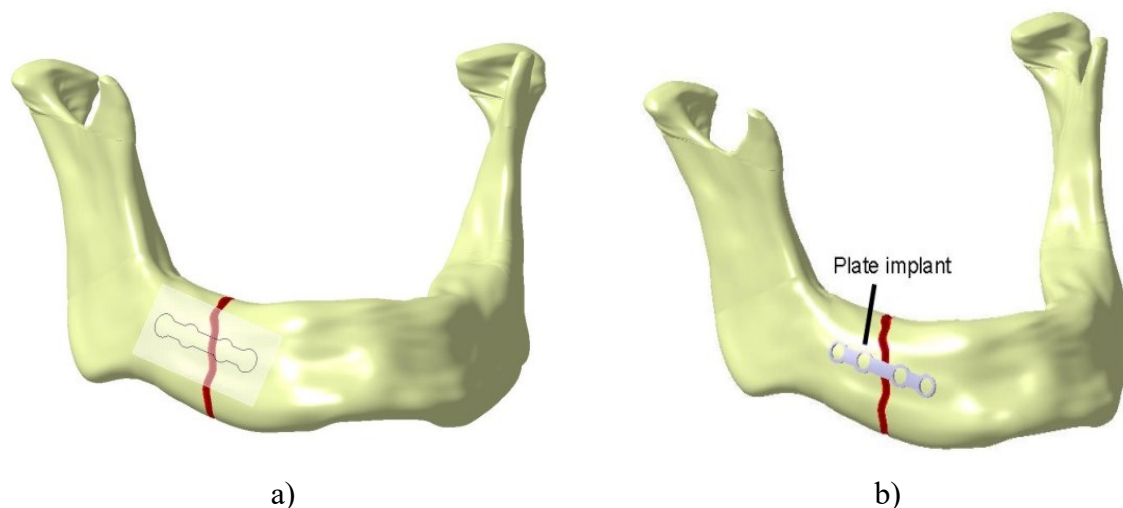
Personalizovani model mandibule i fiksacione pločice (PMMFP) je odrednica koja se odnosi na površinski ili solid geometrijski model mandibule određenog pacijenta koja može da uključi i traumu, odnosno u ovom slučaju frakturu. Površinski model mandibule sa frakturom prikazanog na slici (Slika 6-9) se gradi upotrebom niza CAD tehničkih elemenata (feature-ova)

iz klase NURBS (*Non-Uniform Rational Bésier Spline*) kakvi su *multi-patch surface* ili *multi-section surface*². Bilo koji od CAD tehničkih elemenata da se koristi za izgradnju NURBS-ova, da bi se ostvarila maksimalna geometrijska tačnost i kongruencija digitalnog modela sa realnim modelom, potrebno je da se izvrši niz „pred-obradnih“ radnji nad oblakom tačaka i mozaičkim modelom. Mozaički model je zapravo osnova za izgradnju NURBS. Te radnje su rafinisanje ili uklanjanje nekonzistentnih tačaka i trougaonih elementarnih površina (tzv. *faceta*); Zatim, u pojedinim lokalnim topološkim zonama sa naglim prelazima, treba sprovesti detaljniju interpolaciju površine nizanjem *faceta* koristeći veći skup tačaka (veću rezoluciju); Konačno, nakon detaljne poligonalizacije, često je potrebno obaviti i tzv. *omekšavanje* površine, odnosno relaksaciju pojedinih zona gde odstupanje od skeniranih tačaka nije od velikog značaja, a omogućava primenu jednostavnijih NURBS elemenata.

Izgrađeni PMMFP model i definisani (izabrani) postupak za redukciju i fiksaciju frakture viličnog tela (www.aofoundation.org, 2019), modelira se personalizovani solid-model zatezne trakaste fiksacione pločice debljine 2 mm sa četiri standardna otvora (Slika 6-10 *a* i *b*). Modeliranje geometrije personalizovane pločice se obavlja u četiri koraka (Stevanović, i drugi, 2013), (Husain, i drugi, 2018):

- Stvaranje ravni za projektovanje spoljašnje konture pločice – radi se o ravni koja tangira obvojnju površinu modela mandibule u neposrednoj blizini linije frakture. Ova ravan istovremeno, svojom normalom, definiše pravac projektovanja spoljašnje konture na obvojnju površinu kosti. (Slika 6-10);
- Iscrtavanje spoljašnje konture fiksacione pločice na ravan za projektovanje;
- Izgradnja zapreminskog modela pločice – nakon projektovanja spoljašnje konture pločice na obvojnju površinu mandibule, vrši se ekstruzija površine oivičene ovom konturom u smeru od površi ka spolja primenom CAD elementa *Surface Thickness* sa parametrom debljine od 2 [mm]. Na ovaj način, deo površine modela mandibule pacijenta, izdvojene od ostataka projektovanom konturom pločice, postaje podnožna ili oslona površina solid-modela fiksacione pločice: Slika 6-10 (b).
- Završne modifikacije – otvori za zavrtnjeve, zaobljenja i ivična uzdignuće se modeliraju na solid-modelu fiksacione pločice uz pomoć odgovarajućih CAD tehničkih elemenata. Položaj i broj otvora su definisani u skladu sa specifikacijama definisanim u (www.aofoundation.org, 2019).

² Termini koji su preuzeti iz Dassault Systems CATIA CAD softvera.



Slika 6-10 Personalizovana fiksaciona pločica: a) Iscrtavanje spoljašnje konture zatezne fiksacione ploče u ravni koja tangira površinu tela mandibule blizu linije preloma; b) projekcija konture na obvojnu površinu ekstrudira u solid-model fiksacione pločice sa 4 otvora (Husain, i drugi, 2018)

Model zatezne fiksacione pločice čija je geometrija prilagođena anatomskim specifičnostima pacijenta se može iskoristiti kao ulazni skup podataka za neku od mašina aditivnih proizvodnih tehnologija (npr. za direktno lasersko sinterovanje metala) i tako direktno proizvesti stvarni implantat. Takođe, raspolaganje geometrijski tačnim modelima mandibule sa frakturom i fiksacionom pločicom olakšava hirurzima da obave pred-operativne zadatke, planiraju i simuliraju operaciju (Derand, Rannar, & Hirsch, 2012).

7. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

ANATOMSKI OBLIKOVANI REŠETKASTI SKAFOLDI ZA VELIKE TRAUME / DEFEKTE MANDIBULE

1.7 MODELIRANJE SKAFOLDA ZA VELIKU TRAUMU MANDIBULE

U situacijama kada mandibula ima veliki defekt i/ili nedostajući deo, bilo da se radi urođenim anatomskim anomalijama ili su prouzrokovane traumom (složenim prelomima) ili patološkim promenama (tumorom), potrebno je obaviti rekonstrukciju nedostajućeg dela koštanog tkiva. Jedan od načina za regeneraciju tkiva u takvim situacijama uključuje upotrebu potpornih struktura tzv. makro-skafolda (Berger, i drugi, 2015), (Vogt, 2014), (Liu, Zhu, Dong, & Peng, 2011), (Hutmacher, Sittinger, & Risbud, 2004). Geometrija skafolda koji su namenjeni mehaničkoj podršci koštanih zamenika (graftova) za delove kostiju izloženih velikim mehaničkim opterećenjima je od ključne važnosti za uspešnost i efikasnost izgradnje novog tkiva (kosti). Ugradnja anatomski oblikovanog, personalizovanog mandibularnog skafolda se često prepoznaje kao najbolja opcija za regeneraciju tkiva, upravo zbog moguće personalizacije kako anatomske tako i mehaničke, a u skoroj budućnosti, verovatno i bio-hemijske. Glavni cilj rekonstrukcije mandibule je oporavak osnovne funkcije, zatim obezbeđivanje potpore okolnom mekom tkivu, što, posledično, pospešuje funkcionalnu i estetsku rehabilitaciju, ubrzava izlečenje i unapređuje kvalitet postoperativnog života. Da bi se ponovo izgradio oštećen ili nedostajući deo mandibule, najpre se mora se izmodelirati tačna obvojna geometrija, a tek potom razmotriti geometrija potpornih spoljašnjih i unutrašnjih strukturnih elemenata. U poglavlju 0 je izneto opredeljenje u vezi sa osnovnim odlikama skafolda čiji se dizajn želi razraditi, a koje je utvrđeno na osnovu preliminarnih rezultata i iskustava stečenih tokom sprovođenja niza eksperimenata *in vitro* i *in vivo* nad eksperimentalnim životinjama (ugradnja titanijumskog makro-skafolda za velike traume proksimalne dijafize zečije tibije)³. I pored tog jasnog opredeljenja u vezi sa konstrukcijom skafolda, u okviru ovog istraživanja sprovedena su i prikazana još dva pristupa u modeliranju personalizovanog skafolda za nedostajuće delove humane mandibule. Ovo je urađeno s ciljem dodatne analize i utvrđivanja mogućih nedostataka i prednosti više različitih konstrukcija. Konstrukcija makro-skafolda treba da omogući proliferaciju krvnih sudova (zbog donošenja nutrijenata) i nervnih završetaka u volumen skafolda kao i komunikaciju okolnog tkiva sa koštanim zamenikom, koji je smešten u kavez skafolda. Takođe, konstrukcija skafolda treba da olakša, odnosno ne ometa umnožavanje i

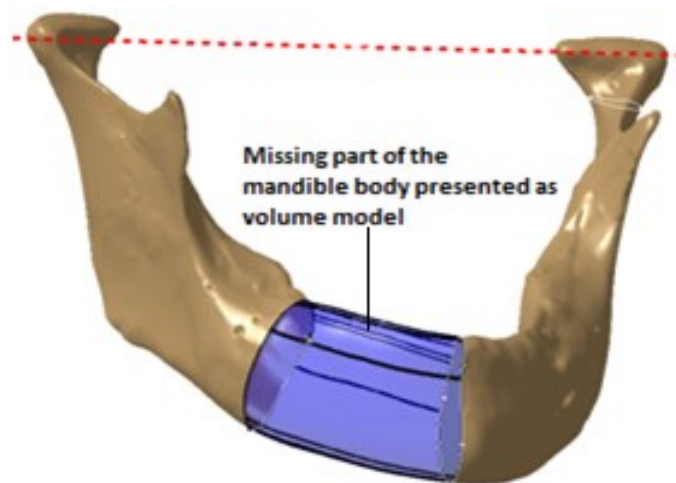
³ Još ne postoji zvanični izveštaj u formi naučno-stručnog rada, ali su rezultati već poznati svim članovima projektnog tima III41017

migraciju ćelija, odnosno transformaciju proto-tkiva koštanog zamenika u funkcionalno tkivo i njegovo prorastanje. Takođe, pored razrade dizajna, istraživanje je obuhvatilo i preliminarnu strukturalnu naponsko-deformacionu analizu metodom konačnih elemenata kako bi se sagledale osnovne mehaničke odlike, a koje su od velike važnosti kod kostiju koje su svojom funkcijom namenjene izlaganju velikim mehaničkim opterećenjima.

1.7.1 MODELIRANJE ANATOMSKI OBLIKOVANOG SKAFOLDA ZA VELIKI NEDOSTAJUĆI DEO MANDIBULE

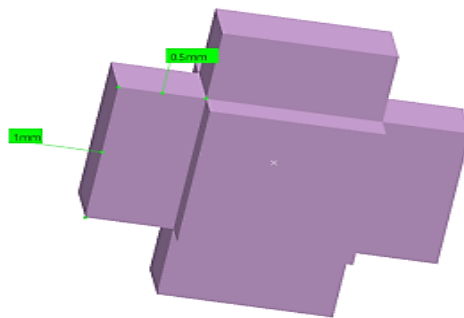
1.7.1.1 Skafold načinjen od 3D niza ćelijskih elemenata

Prvi primer razrade konstrukcije skafolda za veliki nedostajući deo humane mandibule je sproveden na modelu humane mandibule odraslog čoveka kome je usled patoloških promena bilo neophodno odstraniti deo tela mandibule. Kako je već, u prethodnom tekstu, navedeno, najpre je bilo potrebno izmodelirati obvojnu površinu mandibule koja je dovoljno kongruentna realnoj kosti. Koristeći ranije opisani pristup reverznog modeliranja, proces je započeo učitavanjem CT snimaka i formiranjem oblaka tačaka (Grove, Rajab, Piegl, & Lai-Yuen, 2011), (Stojković, i drugi, 2010). Nedostajući deo kosti, koji usled tumoroznog tkiva nije mogao biti valjano snimljen, je rekonstruisan metodom MAF (vidi poglavlja 1.4 - 1.5.1) (Vitkovic, et al., 2015) (Majstorovic, Trajanovic, Vitkovic, & Stojkovic, 2013). Zapravo, nedostajući deo oblaka tačaka i poligonalnog modela je formiran virtuelno na osnovu izmerenih prominentnih morfometrijskih parametara i potom predprocesiran kako bi se obezbedio odgovarajući nivo geometrijskog poklapanja. Obvojna površina nedostajućeg dela je modelirana uz pomoć NURBS *multi-section surface* geometrijskog tehničkog elementa (feature-a) – kao što je prikazano na slici (Slika 7-1),



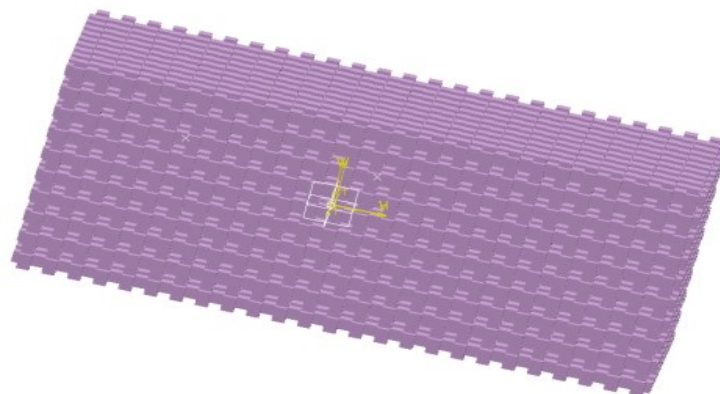
Slika 7-1 Velika vilična trauma predstavljena na poligonalnom modelu vilice (Husain, i drugi, 2018)

Konstrukcija skafolda, odnosno njegovih strukturnih elemenata, u ovom primeru, je zasnovana na ređanju jednoobraznog strukturnog elementa, tzv. ćelijskog elementa (Slika 7-2), u prostor koji oivičava modelirana obvojna površina nedostajućeg dela kosti (Liu, Zhu, Dong, & Peng, 2011), (Yan, et al., 2018), (Hollister & Lin, Computational design of tissue engineering scaffolds, 2007), (Moesen, 2009), (Husain, i drugi, 2018). Zapravo radi se o trodimenzionalnom uređenom nizu jednoobraznih strukturnih elemenata koji zapremaju prostor ovičen obvojnomo površinom nedostajućeg dela kosti (Slika 7-1). Za ćelijski strukturni element je izabran i modeliran tzv. **box** element prikazan na slici (Slika 7-2).



Slika 7-2 Box ćelijski element

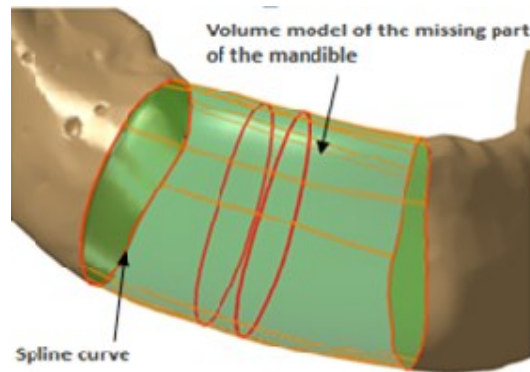
Dimenzija elemenata je određena tehnološkim ograničenjem minimalne preporučene vrednosti veličine detalja za izradu ovu vrstu geometrije sinterovanjem (SLS i DMLS) ili topljenjem (SLM; EBM) za titanijumske legure (Rashid, i drugi, 2017). Za slučaj da je potrebno izraditi manje gustu strukturu od ove, ova dimenzija može biti veća. Rekurentno ređanje ćelijskog elementa *inverzne* zapremine skafolda je izvedeno primenom CAD feature-a *3D rectangular pattern* (Slika 7-3).



Slika 7-3 Uređeni 3D niz Box ćelijskih elemenata inverznog skafolda

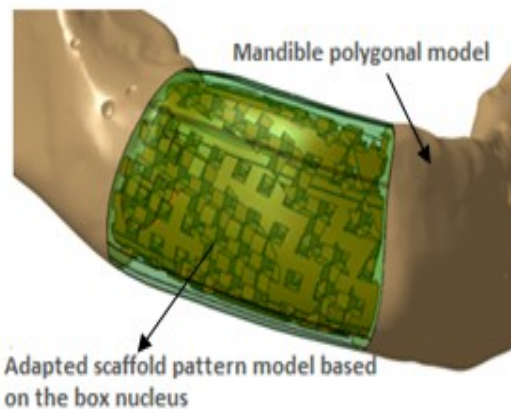
Konačni oblik skafolda se dobija Bulovom operacijom oduzimanja inverzne zapremine skafolda od zapremine nedostajućeg dela kosti. Da bi se to izvelo, potrebno je modelirati

zapreminski model nedostajućeg dela kosti što se lako ostvaruje koristeći obvojnju površinu kao referentni element za ispunjavanje (Slika 7-4).



Slika 7-4 Ispunjavanje volumena koji oivičava obvojnja površina mandibule i pročelja formiraju zapreminski model nedostajućeg dela kosti

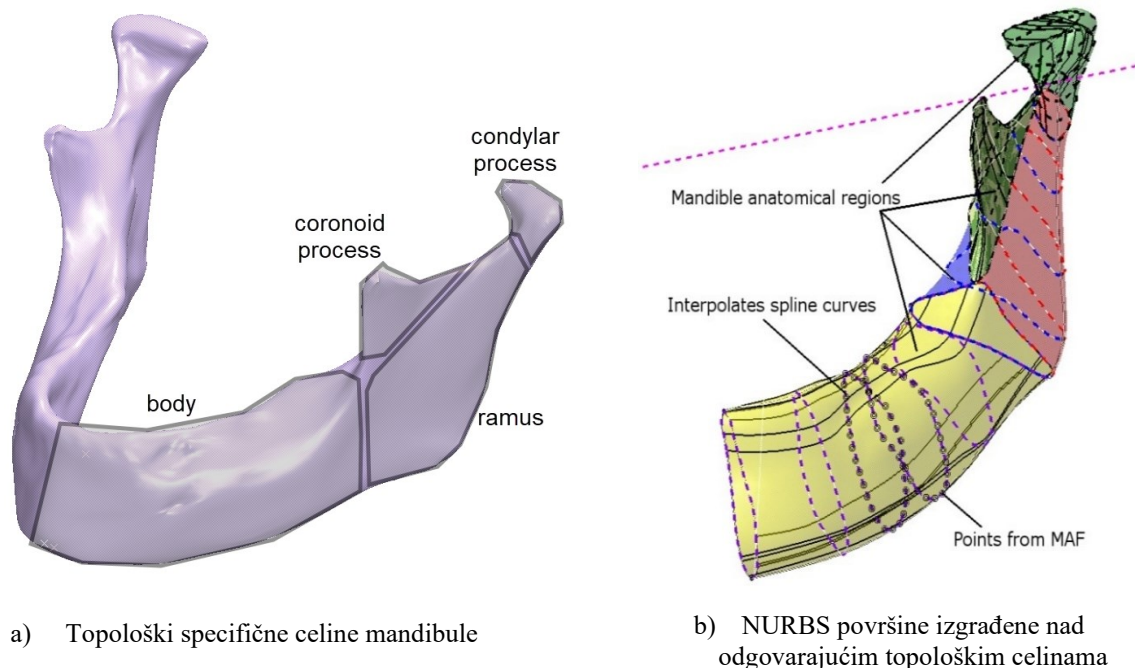
Proces pravljenja se zasniva na primeni Bulove operacija oduzimanja (*Remove*) gde je bazni element zapravo zapreminski model nedostajućeg dela kosti, a operand oduzimanja je inverzna zapremina skafolda (Slika 7-3). Nakon primene ove operacije, 3D niz ćelijskih elemenata skafolda se seče sa obvojnjom površinom mandibule pacijenta kao što je prikazano na slici (Slika 7-5).



Slika 7-5 Model skafolda za nedostajući deo tela mandibule

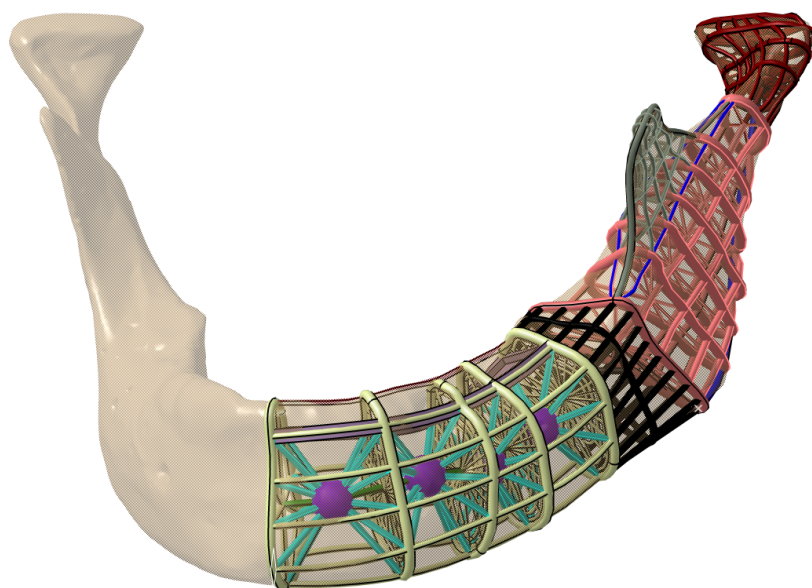
1.7.1.2 Skafold načinjen od prutova koji prate NURBS površine

Drugi primer razrade konstrukcije skafolda za veliki nedostajući deo humane mandibule su sprovedena na modelu humane mandibule odraslog čoveka kome treba rekonstruisati levi deo mandibule. U ovom slučaju, prikazan je primer kreiranja skafolda sačinjenog od prutova čija geometrija i prostiranje je moguće u potpunosti kontrolisati. I za ovaj pristup u razradi geometrije skafolda, najpre je potrebno kreirati obvojnu površinu kompletne nedostajuće polovine mandibule, a zatim iskoristiti tu površinu da se po njoj, kao po potki, nanižu prutovi u raznim pravcima. Za razliku od pristupa u kome se nižu jednoobrazni ćelijski elementi u prostoru, ovaj pristup omogućava kontrolu anizotropije mehaničkih karakteristika skafolda po morfološkim entitetima (*corpus*, *ramus*, *coronoidni* i *condilarni proces*). Modeliranje obvojne površine čitave polovine mandibule koji nedostaje se izvodi iz delova. Prvo je potrebno kreirati obvojne površine svake topološke celine, odnosno anatomske regije (Slika 7-6).



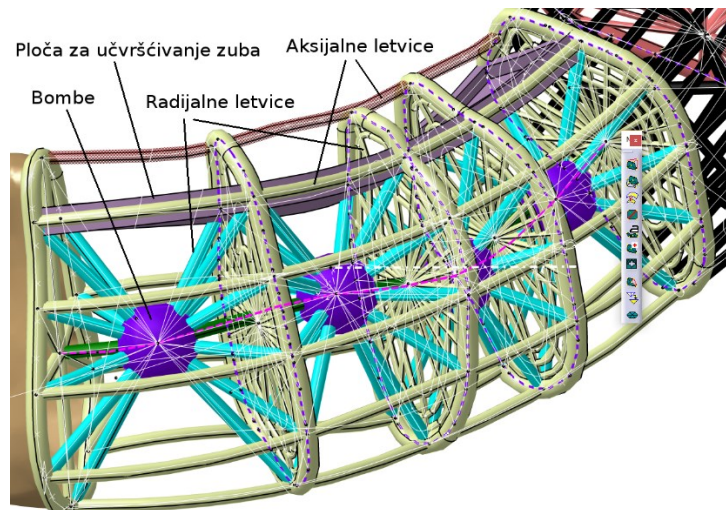
Slika 7-6 Pristup modeliranja topoloških celina mandibule uz pomoć NURBS površina

Spram topoloških svojstava svake regije, primenjuje se odgovarajući način modeliranja NURBS obvojne površine (Grove, Rajab, Piegl, & Lai-Yuen, 2011), (Yoo D. J., 2011) (Stojković, i drugi, 2010). Nakon što se naprave obvojne površine, pristupa se modeliranju odgovarajućih skafolda za svaku specifičnu topološku celinu.



Slika 7-7 Skafoldi namenjeni svakoj specifičnoj topološkoj celini bio-forme mandibule

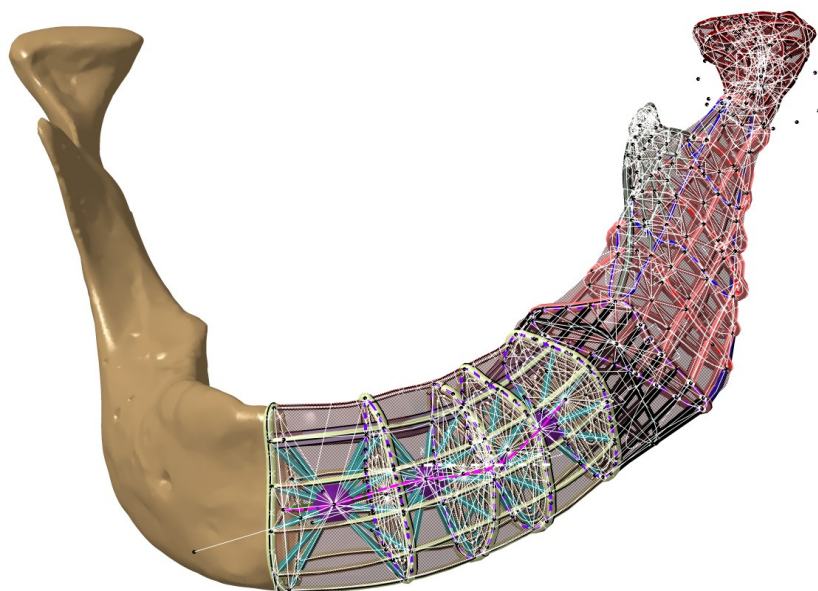
Modeliranje svakog od skafolda započinje tako što se kreiraju tačke po NURBS krivama koje su nastale u procesu formiranja preseka (sekcionisanja) poligonalne površine mozaičkog modela i/ili NURBS obvojne površine. Raspored tačaka može biti proizvoljan, a mogu se ređati i po uređenom nizu (na primer, na jednakim udaljenjima). Oblik i prostiranje tih krivih, pa prema tome i raspored tačaka na njima, u velikoj meri zavise od načina na koji je sekcionisanje topoloških celina odrađeno. Sledi formiranje duži od tačke do tačke ili krivih-vodilja, takođe, od tačke do tačke, ali u ovom slučaju, te krive naležu na obvojnu površinu, a mogu i da prate izo-parametarske pravce u , v NURBS obvojne površine. U završnom delu postupka, formiraju se zapreminski strukturni elementi korišćenjem *Volume Sweep* CAD geometrijskog elementa. Poprečni presek ovih prutova je najlakše napraviti u obliku kruga, ali je svakako moguće dizajnirati specifične oblike. Obično prutovi, koji se modeliraju prateći krive koje se nižu po obvojnoj površini, (na Slika 7-8 prikazani kao *aksijalni* i *radijalni*), formiraju tzv. spoljašnju potpornu rešetku, dok prutovi koji se modeliraju prateći duži između tačaka formiraju tzv. unutrašnju potpornu rešetku.



Slika 7-8 Prutovi potporne rešetke se izrađuju kao Volume Sweep feature-i

U poslednjem koraku procedure se proverava postojanje nepovezanosti i eventualne topološke nekonzistentnosti spojeva prutova. Ukoliko takvi spojevi postoje, najčešće i najlakše je potrebno dodati osnovne geometrijske forme kao na primer lopte (označene kao „bombe“ na slici *Slika 7-8*) u delu prostora gde su ti kritični spojevi, koje će ih obuhvatiti.

Nakon što se modeliraju skafoldi za pojedine topološke celine, sledi povezivanje pojedinačnih skafolda u finalni sklop, pri čemu se, obezbeđuje kontinualnost zapremine skafolda iz razloga prenosa opterećenja. Na slici (*Slika 7-9*) prikazan je formiran skafold za levi nedostajući deo mandibule.

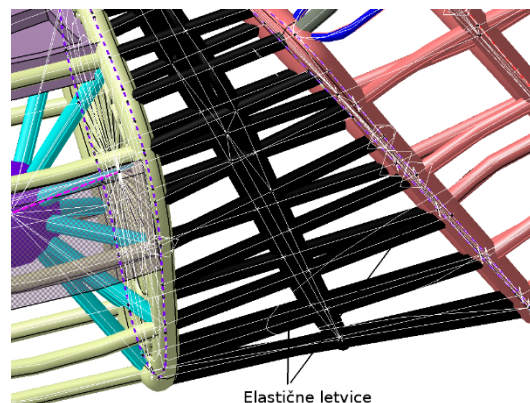


Slika 7-9 Skafold za nedostajući deo mandibule prikazan sa konstrukcionim krivama

Kao što se vidi na slici dati model nije kreiran kao kontinualna konstrukcija, već se način konstrukcije rešetke razlikuje prema topološkoj celini ili anatomskoj regiji. U daljem tekstu biće prikazan način kreiranja pojedinačnih modela određenih anatomskih regija.

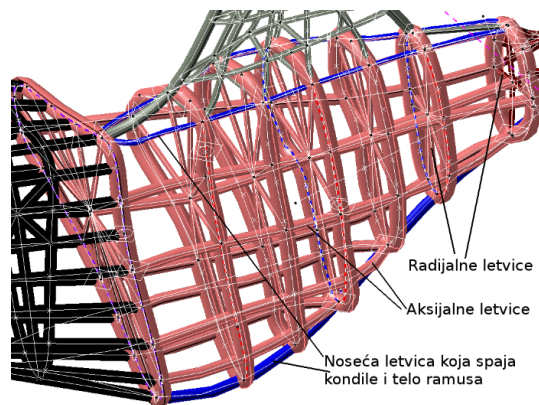
Prvo je modelirana topološka celina *tela mandibule*. Krive vodilje za formiranje prutova su kreirane u dva pravca. *Radijalne* krive su zapravo krive sekcionisanja poligonalnog modela, dok *aksijalne* krive-vodilje prate izo-parametarske pravce u , v obvojne NURBS površine. Takođe, kao centralna kriva vodilja, koristi se prostorni splajn (NURBS) koji prolazi kroz težišta sekcionisanih preseka poligonalnog modela. Krive i prutovi kreirani na telu mandibule prikazane su na (Slika 7-8). Čvorni elementi omogućavaju vezu radijalnih prutova i centralnog pruta, koji prolazi kroz ceo skafold, pružajući dodatnu torzionu krutost skafoldu. Radijalni i aksijalni prutovi su direktno povezani međusobno ili preko drugih vezivnih elemenata (čvornih elemenata i centralnog pruta), obezbeđujući na taj način potrebnu mehaničku stabilnost skafolda.

Na prelazu *tela* u *ramus* može se formirati rešetka prutova od materijala veće elastičnosti (Slika 7-10) kako bi deo taj skafolda omogućavao odgovarajuće ugibe i istezanja kako bi se konstrukcija skafolda pratila deformaciju mandibule.



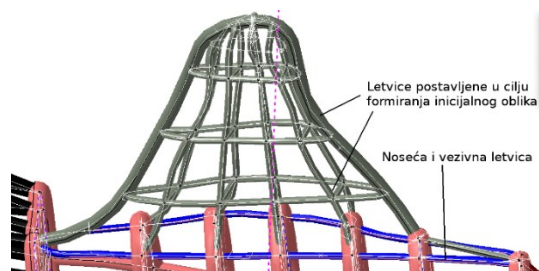
Slika 7-10 Skafold u delu tela mandibule i na prelazu iz tela u ramus

Skafold za regiju *ramusa* i pripoja *messeter* mišića je modeliran, takođe, pomoću tzv. radijalnih i aksijalnih prutova (Slika 7-11). Radijalni prutovi se modeliraju kao *Volume Sweep* koji se prevlači preko krivih nastalih sekcionisanjem poligonalne površine i NURBS obvojne površine. Aksijalni prutovi slede u , v krive NURBS obvojne površine.



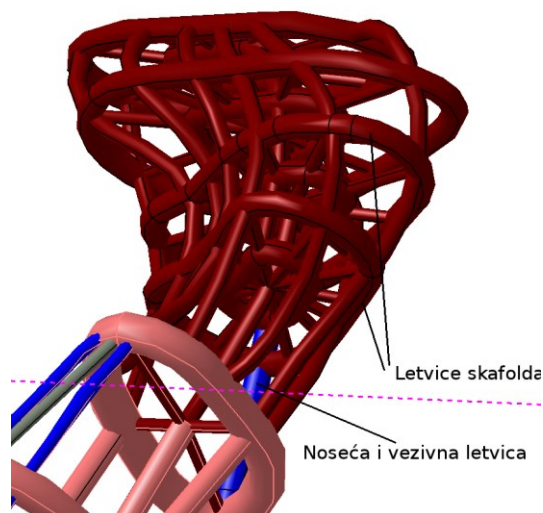
Slika 7-11 Skafold za regiju ramusa

Skafold modeliran za regiju *koronoidnog procesa* je modeliran na isti način (Slika 7-12).



Slika 7-12 Skafold za regiju koronoidnog procesa mandibule

Upravo na ovom mestu se može videti bitan nedostatak ovakvog pristupa modeliranja složene topologije. Spojevi topoloških celina su neprirodni, što se pronosi i na spojeve skafolda (u ovom slučaju skafolda za regiju *ramusa* i *koronoidnog procesa*).



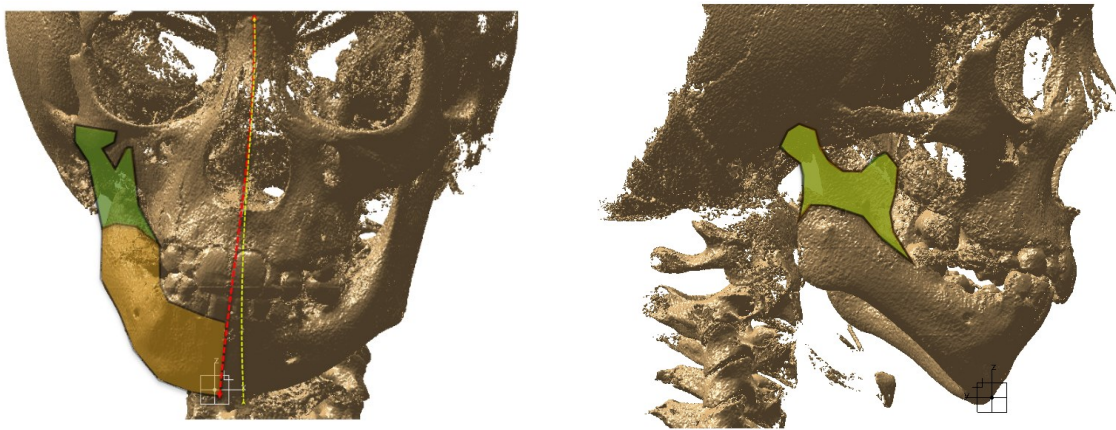
Slika 7-13 Model skafolda za glavu i vrat mandibule

Poslednja topološka celina (anatomska regija) je *glava* sa *kondilarnim procesom* i delom *vrata mandibule*. Ovaj deo se odlikuje najslabijom topologijom (u odnosu na ostale delove mandibule) i veoma je teško, najpre, sekcionisati poligonalnu površinu, odnosno kreirati

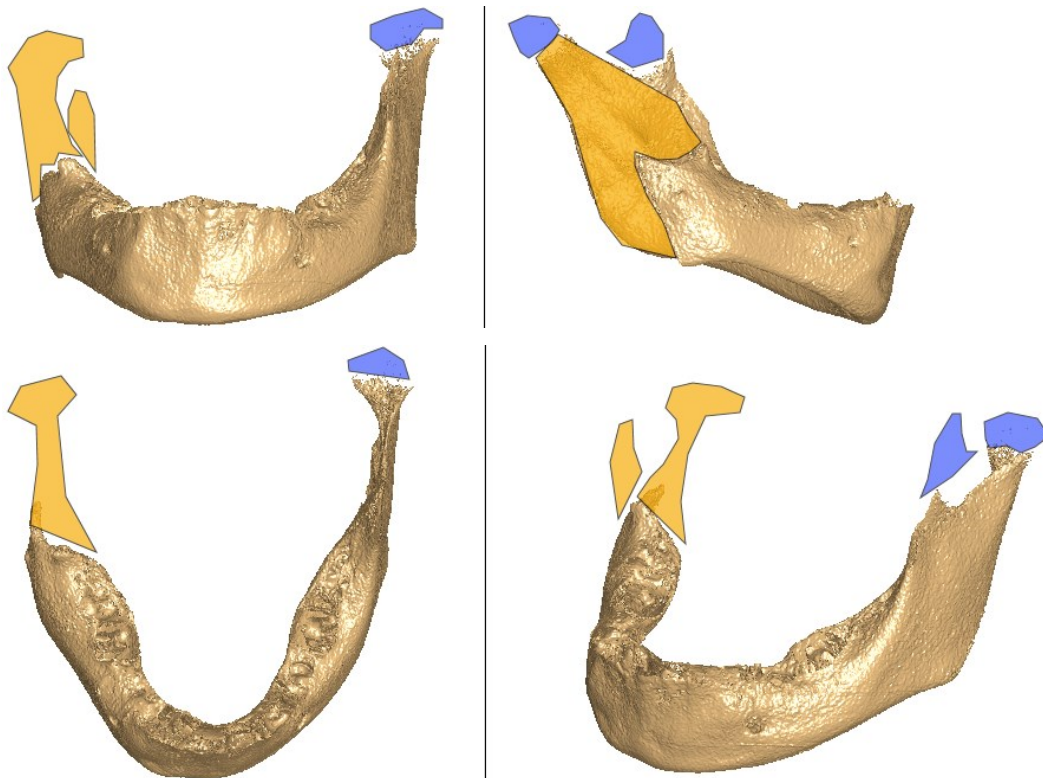
radijalne krive, a zatim i formirati odgovarajuće NURBS površine bez prekida i tzv. *uštinuća*, odnosno nabora. Konačno, te neregularnosti se pronose i na krive-vodilje za formiranje prutova (Slika 7-13). Modeliranjem a zatim i povezivanjem svih pojedinačnih skafolda u jednu celinu formira se personalizovani skafold za mandibulu.

1.7.1.3 Skafold izgrađen od prutova koji prate mrežu NURCCS

Treći primer razrade konstrukcije skafolda za veliki nedostajući deo humane mandibule je sproveden na modelu humane mandibule predadultnog pacijenta (dečaka) koji ima urođeni defekt vilice (Stojković, Trajanović, & Vitković, Personalized Orthopedic Surgery Design Challenge: Human Bone Redesign Method, 2019). Mandibuli pacijenta nedostaje desni ramus sa koronoidnim procesom, vrat i glava mandibule sa kondilarnim procesom (Slika 7-14). Na levoj strani, glava mandibule sa kondilarnim procesom nije u potpunosti razvijena, a takođe i koronoidni proces delom nedostaje. (Slika 7-15)



Slika 7-14 Kongenitalni defekt mandibule (predadultni pacijent)

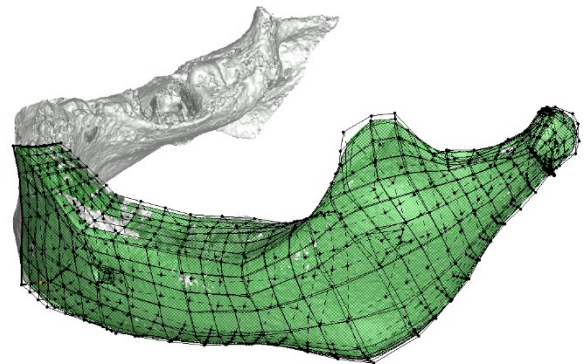


Slika 7-15 Nedostajući delovi mandibule

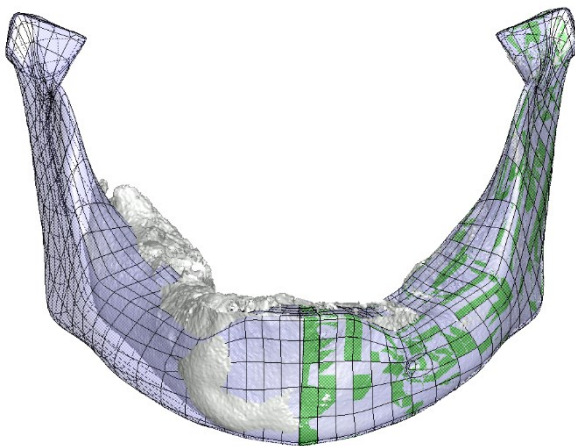
Kako je već, u prethodnom tekstu, navedeno, najpre je bilo potrebno izmodelirati obvojnju površinu mandibule koja je dovoljno kongruentna realnoj kosti. Pristup koji je iskorišćen u ovom primeru je primena Cutmull-Clark površine sa T-splajnovima (T-NURCCS) (Sederberg, Yheng, Bakenov, & Nasri, 2003), (Scott, i drugi, 2013). Proces modeliranja započinje unosom SubD primitivom zatvorene površine (u ovom slučaju je bila kocka), u prostor, čija se površina zatim deli i oblikuje sve dok se u dovoljnoj meri ne preklapa sa oblikom poligonalne mozaičke površine (Slika 7-16).



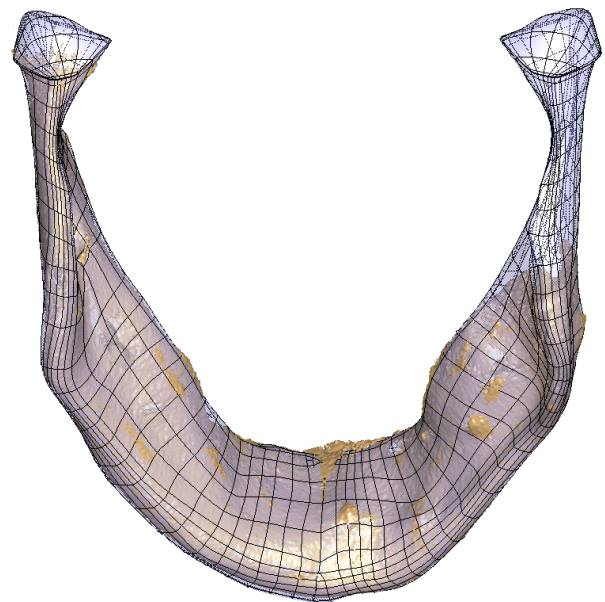
1. korak: Uvoz CT snimka, tj. oblaka tačaka i formiranje referentne poligonalne površine prema kojoj se oblikuje SubD primitive do skoro potpunog preklapanja



2. korak: SubD oblikovanje T-NURRCS površine sa referentnom poligonalnom površinom se ostvaruje manipulacijom tačkama kontrolnog polihedrona

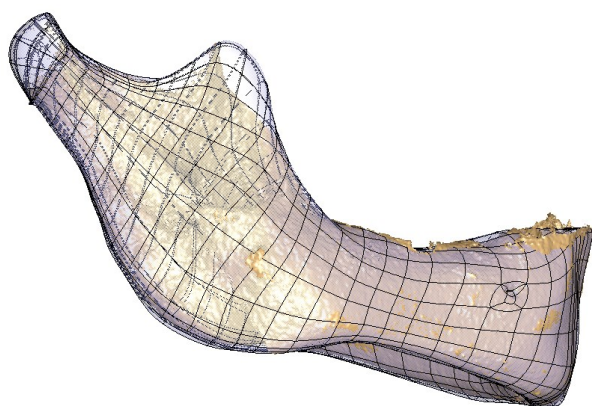


3. korak: Složena asimetrija realnog modela onemogućava primenu jednostavnog *mirror feature* (primetno je odstupanje)

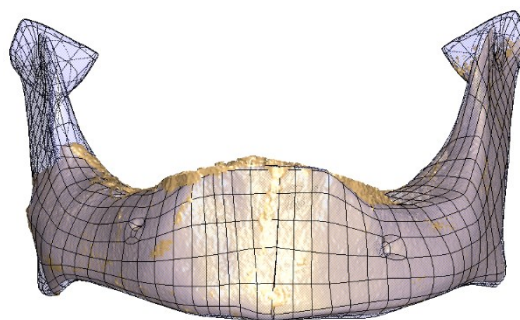


4. korak: Dodatno SubD oblikovanje T-NURRCS površine da bi se ostvarila realna asimetrija kosti (pogled odozdo)

Slika 7-16 Prikaz procesa modeliranja mandibule primenom T-NURCCS površina



a) Bočni pogled na T-NURCCS površinu koja koincidira geometriju realne kosti



b) Frontalni pogled na T-NURCCS površinski model

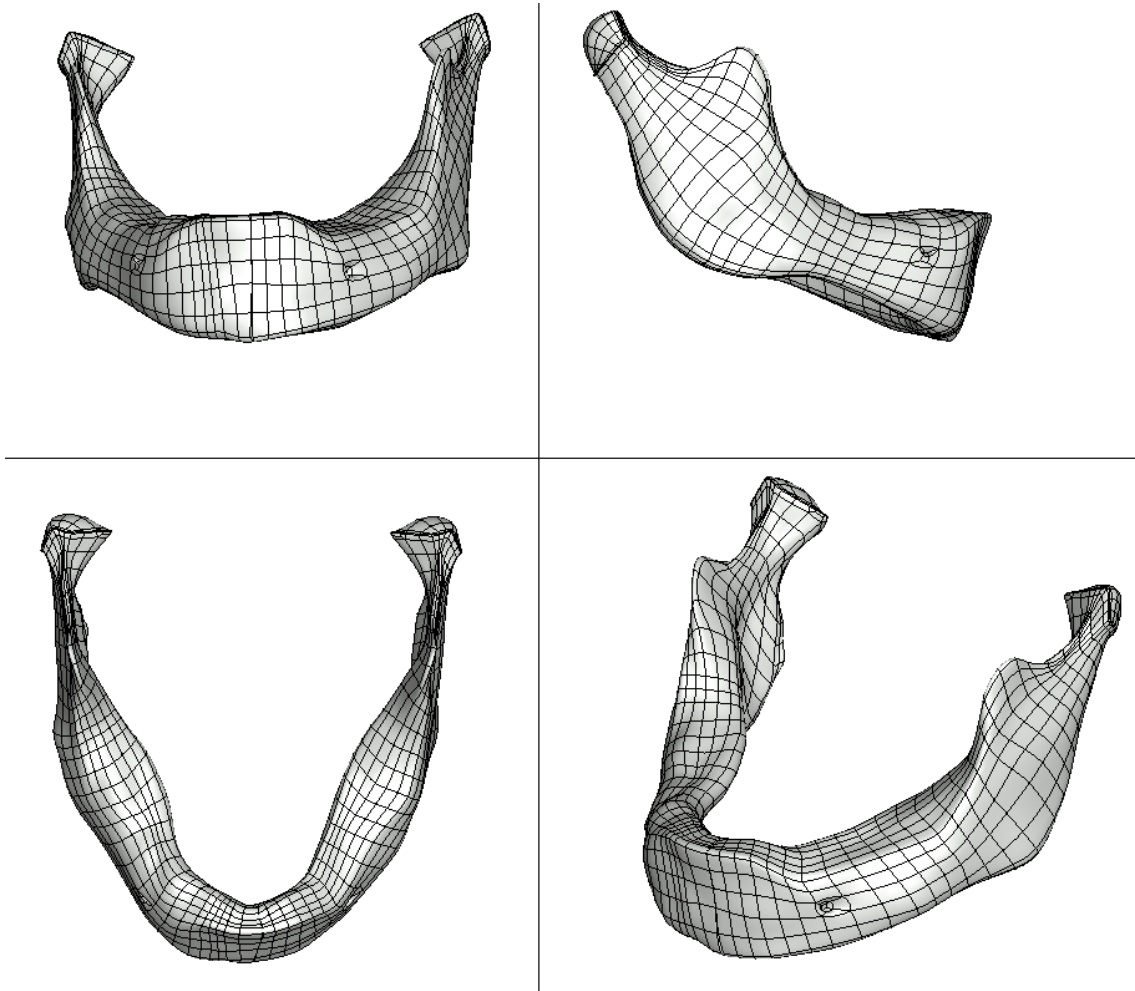
Slika 7-17 Poklapanje T-NURCCS površinskog modela sa mozaičkim modelom (CT snimcima)

Postoje nekoliko bitnih prednosti primene T-NURCCS površina u odnosu na korišćenje NURBS:

1. Površina T-NURCCS je jedna celina, odnosno ne sastoji se iz više segmenata (Slika 7-17) i, prema tome, ne postoje problemi sa spojevima između segmenata površina kao kod NURBS pristupa,
2. Moguće je modelirati ovako složenu topologiju, a da se pri tom, zadrži regularna mreža površinskih sub-elemenata koja se prirodno pruža ili obuhvata bio-formu kosti, izbegavajući nabiranja i uštinuće. Kasnije, ovi sub-elementi se koriste za modeliranje rešetkaste strukture skafolda,
3. T-spojevi T-NURCCS površina omogućavaju daleko efikasniju i prirodniju rafinaciju površine lokalno gde god je to potrebno i tako u znatnoj meri olakšava oblikovanje topoloških detalja (Sederberg, i drugi, 2004), (Escobar, Cascón, Rodríguez, & Montenegro, 2011)
4. Polihedron tačaka, koji kontroliše oblik T-NURCCS površine, može se parametrizovati mapiranjem njegovih tačaka sa skupom morfometrijskih parametara koje ortodontist hirurg može utvrditi sa radioloških slika (čak i sa 2D rentgenskih snimaka). MAF metoda tada može pomoći da se stvori artificijelni referentni model, tj. oblak tačaka za dalje modeliranje. Na ovaj način, moguće je da se generički model određene kosti (u ovom slučaju, mandibule) prilagodi, odnosno oblikuje prema prominentnim morfometrijskim parametrima određenog pacijenta.

Kompleksna topologija mandibule nalaže mnogo koraka prerade (CAD postprocesiranja) za slučaj da se koriste NURBS. T-NURCCS površina ne zahteva toliko aktivnosti i dodatnog napora za „ozdravljenje“ geometrije. Pored toga, modeliranje nedostajućeg dela kosti je mnogo intuitivnije izvesti sa T-NURCCS površinama. Metodologija modeliranja nedostajućih delova

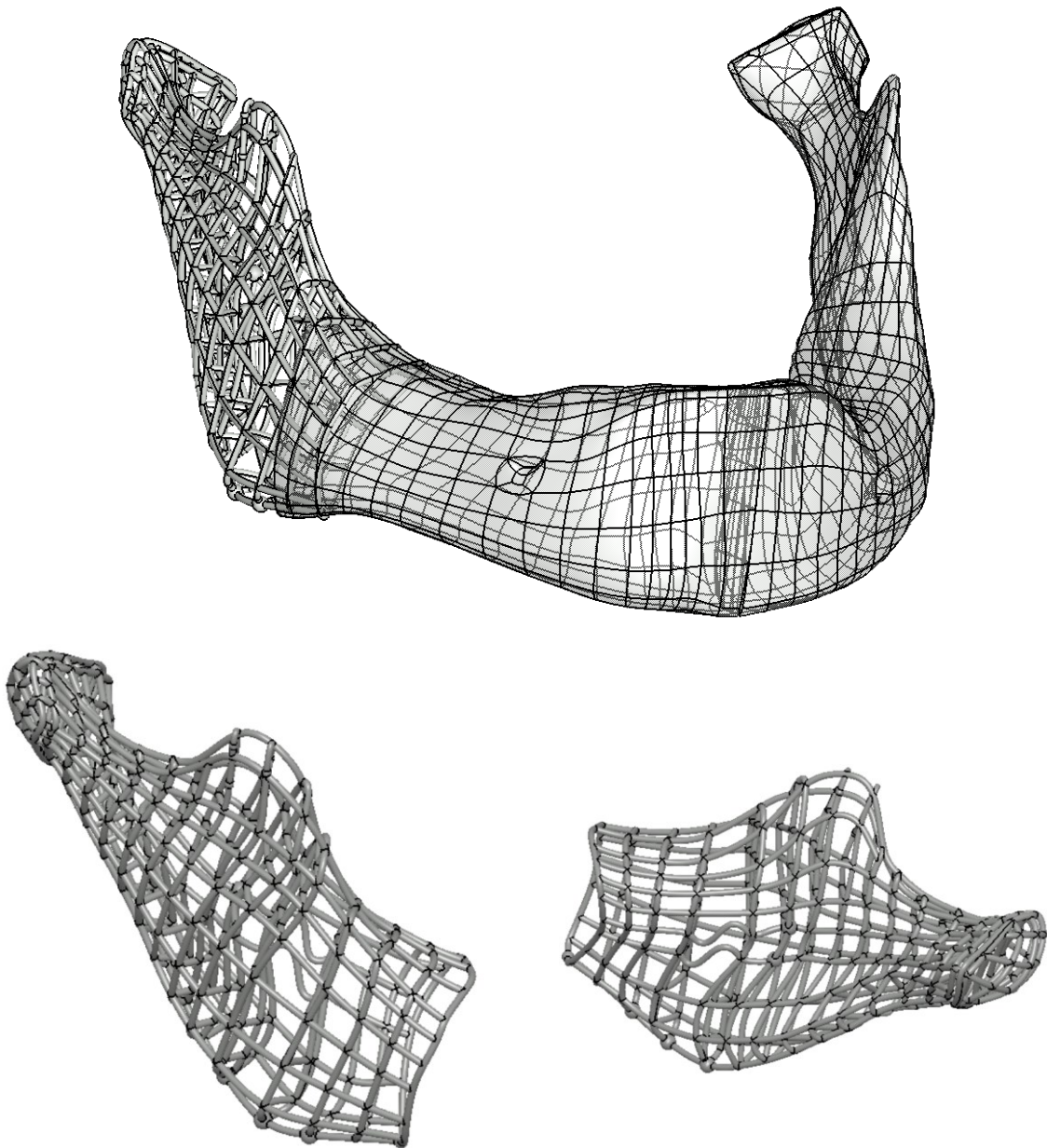
bio-oblika digitalnim vajanjem, pomeranjem tačaka kontrolnog poliedra sa T-spojnicama, je neuporedivo lakša nego kreirati niz sekcija i izo-parametarskih površina. Primena T-NURCCS površina za modeliranje bioloških oblika kakve su humane kosti i odgovarajući implantati, u koje spadaju anatomske oblikovane fiksacione ploče, endoproteze i skafolde, pokazala se kao najproduktivnija aktuelna CAD tehnika.



Slika 7-18 Mreža subelemenata T-NURCCS površine je regularna, bez uštinuća i nabora

Upravo pravilnost ove mreže sub-elemenata T-NURCCS površine omogućava veoma efikasno modeliranje spoljašnje rešetke skafolda (Slika 7-18). Za dobijanje prutova se koriste ivične linije sub-elemenata ili splajnovi koji se pružaju oko čitave površine (Slika 7-19). Takođe, naknadnom rafinacijom i pojednostavljenjem ove mreže moguće kontrolisati spoljašnju rešetku skafolda, kao i čvorna mesta za unutrašnje štapove (prutove). Takođe, relativno lako je moguće izmeniti, lokalno, deo mreže izgradnjom splajnova na T-NURCCS površini i tako izgraditi dodatne ili specifične prutove rešetke kao i ojačanja. Za razliku od pristupa u kome se koriste NURBS površine kao osnova za modeliranje skafolda, kod ovog pristupa nema potrebe za

posebnim elementima koji povezuju skafolde pojedinih topoloških celina jer je T-NURCCS jedinstvena topološka celina.



Slika 7-19 Skafold nastao nad ivičnim linijama sub-elemenata T-NURCCS površine

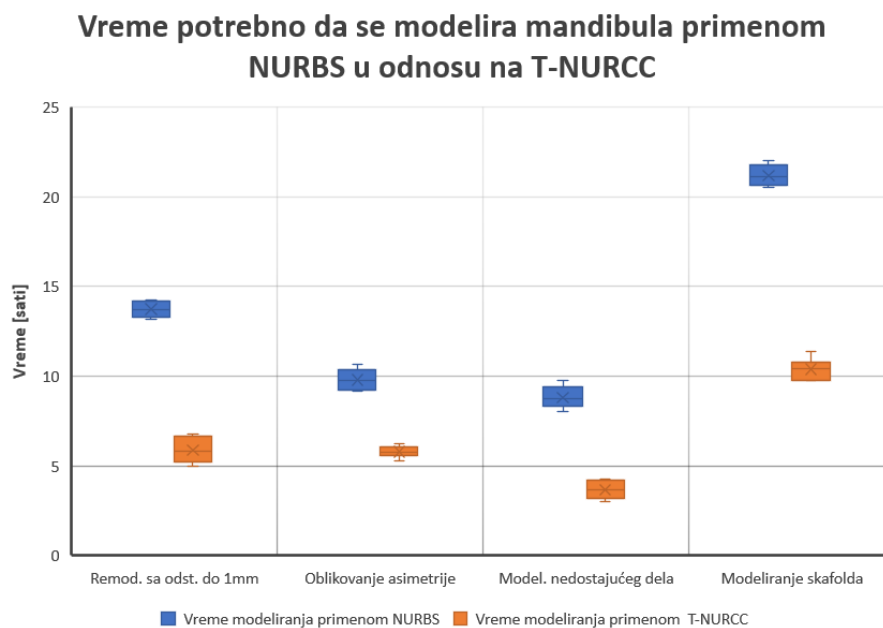
Upravo zbog svojih očiglednih prednosti nad ostalim pristupima, upotreba T-NURCCS površina je izabrana kao najbolje rešenje za modeliranje anatomske oblikovanog rešetkastog skafolda za mandibulu koja je pretrpela veliku traumu ili mandibulu sa velikom anatomske anomalijom.

1.8 REZULTATI UPOREĐENJA PRIMENE NURBS I T-NURCCS ZA MODELIRANJE GEOMETRIJE MANDIBULE I SKAFOLDA

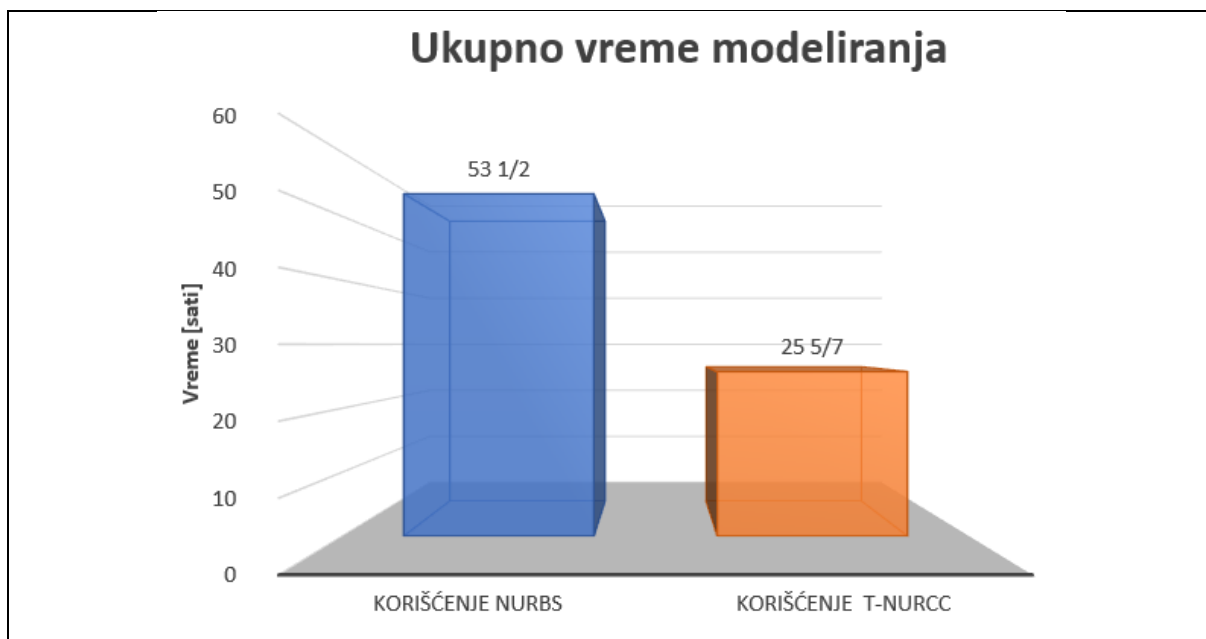
Iako je bilo očigledno da T-NURCCS obezbeđuje bolje performanse u odnosu na NURBS za slučajeve poput ovih, gde treba remodelirati složenu topologiju bio-oblika, bilo je zanimljivo kvantifikovati ovu prednost. Da bismo uporedili ova dva pristupa, sproveden je niz eksperimenata. Sledeći ranije opisanu proceduru za remodeliranje mandibule i projektovanje odgovarajućeg skafolda, izabrane su sledeće sekvence za merenje napora:

1. Vreme za remodeliranje geometrije kosti sa ciljem da se ostvari zadovoljavajući nivo geometrijske tačnosti (maksimalno odstupanje do 1 mm);
2. Vreme za naknadno remodeliranje, odnosno oblikovanje asimetričnih geometrijskih elemenata;
3. Vreme za modeliranje (nadogradnju) nedostajućih delova geometrije kosti na osnovu postojećih delova;
4. Vreme da se skafold projektuje.

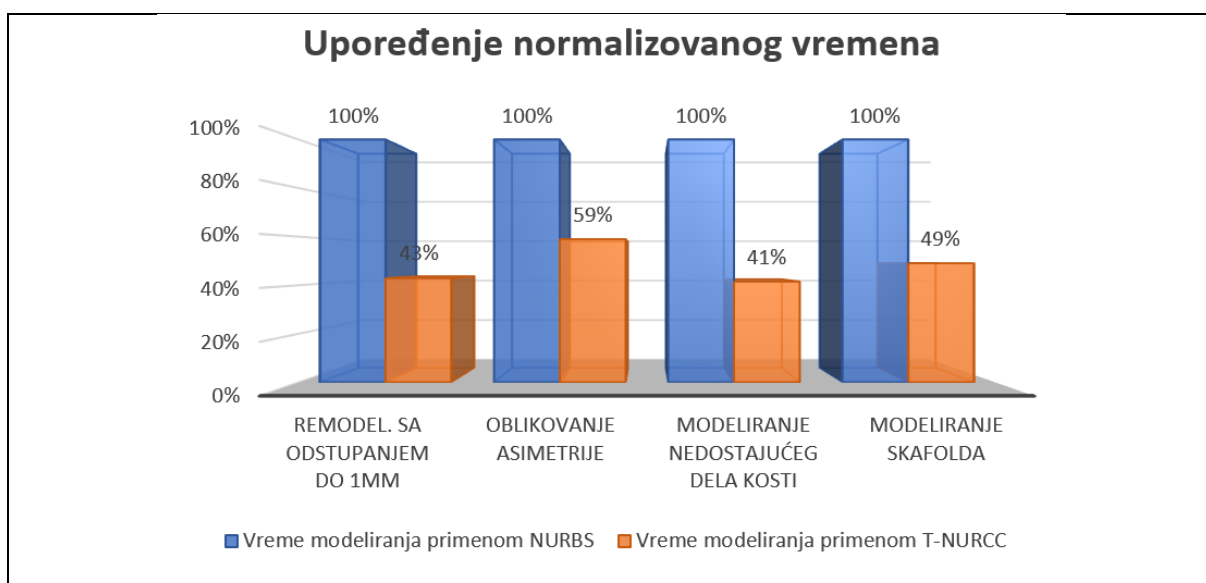
Treba napomenuti da se potrebe eksperimenta upoređenja metoda koristila ista CAD programska aplikacija (CATIA V5 R21) kao i isti skup podataka (CT snimci). Što se tiče detalja postupka modeliranja primenom NURBS-ova, odnosno T-NURCCS-ova, odabrani su oni postupci koje su se potvrdili kao najefikasniji (postupci su verifikovani na šest uzoraka mandibule). Dijagram 7-1, Dijagram 7-2, Dijagram 7-3 (Stojković, Trajanović, & Vitković, 2019)



Dijagram 7-1



Dijagram 7-2



Dijagram 7-3

1.9 STRUKTURNA ANALIZA SKLOPA VILIČNE KOSTI I SKAFOLDA

U odeljku 1.1.3 istaknuto je da mehanička svojstva skafolda predstavljaju veoma važan kriterijum za ocenu njegove podobnosti, pri čemu je najvažnije da se izvrši harmonizacija mehaničkih svojstava skafolda sa mehaničkim svojstvima okolnog tkiva. Ovde je, nakon pregleda relevantne literature, prikazana strukturna analiza skafolda namenjenog regeneraciji velike traume vilične kosti, koja je obavljena u cilju ispitivanja kompatibilnosti njegovih mehaničkih svojstava sa mehaničkim svojstvima preostalog dela vilične kosti.

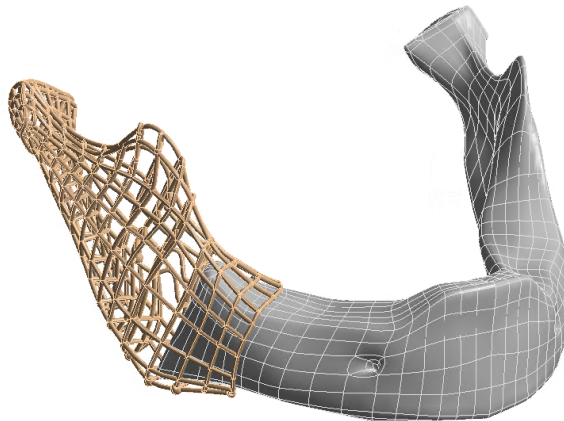
1.9.1.1 Pregled literature

U literaturi je objavljeno više studija koje se odnose na identifikaciju ili optimizaciju elastičnih svojstava skafolda. Većina njih vršena je na idealizovanim modelima ili na modelima reprezentativnih zapreminskih elemenata skafolda izloženih aksijalnom opterećenju, sa ili bez poređenja sa eksperimentalnim rezultatima. Manji broj studija uzeo je u obzir realne, fiziološke uslove opterećenja i geometriju čitavog sklopa kosti i skafolda. U radu (Ryan, McGarry, Pandit, & Apatsidis, 2009) tri titanijumska skafolda različite poroznosti podvrgnuta su strukturnoj analizi metodom konačnih elemenata (MKE), a rezultati analiza su upoređeni kako međusobno tako i sa eksperimentalnim rezultatima. Dok se analiza primenom MKE pokazala kao dobra tehnika za predviđanje elastičnih svojstava skafolda, rezultati su se značajno razlikovali od eksperimentalnih. Razlog za to leži u činjenici da je prava geometrija skafolda, koji je bio proizveden primenom aditivnih tehnologija, bila sasvim drugačija od idealizovane geometrije skafolda korišćene u okviru strukturne analize. Slični rezultati su dobijeni u (Cahill, Lohfeld, & McHugh, 2009), gde su poliamidni i polikaprolaktonski skafoldi, proizvedeni selektivnim laserskim sinterovanjem, podvrgnuti testovima zatezanja i kompresije kao i strukturnoj analizi. U (McIntosh, Cordell, & Wagoner, 2009), reprezentativni zapreminski elementi skafolda i kostiju podvrgnuti su analizi primenom MKE. Dobar pregled studija dostupnih u literaturi dat je u (Wieding, Souffran, Mittelmeie, & Bader, 2012). U radu (Stojkovic, i drugi, 2013) prikazan je deo procesa izrade konceptualnog dizajna anatomske oblikovane rešetkaste konstrukcije skafolda za sanaciju traume na proksimalnom delu tibije zeca, koji se odnosi na naponsku analizu primenom MKE. Cilj analize je bio da se identifikuje funkcionalni odnos između konstrukcionih parametara i elastičnih svojstava skafolda. Razmatrani su sledeći konstrukcioni parametri: površina poprečnog preseka gređica, gustina gređica i ugao gređica. Analiza je pokazala da se fleksibilnost konstrukcije skafolda može lako promeniti modifikacijom tri odabrana konstrukciona parametra. Na ovaj način potvrđeno je da predloženi tip skafolda ima važnu sposobnost da se njegove elastične osobine mogu prilagoditi osobinama okolnog tkiva,

uz zadržavanje odgovarajuće propustljivosti i usklađenosti geometrije skafolda sa geometrijom traume.

1.9.1.2 Postavka analize

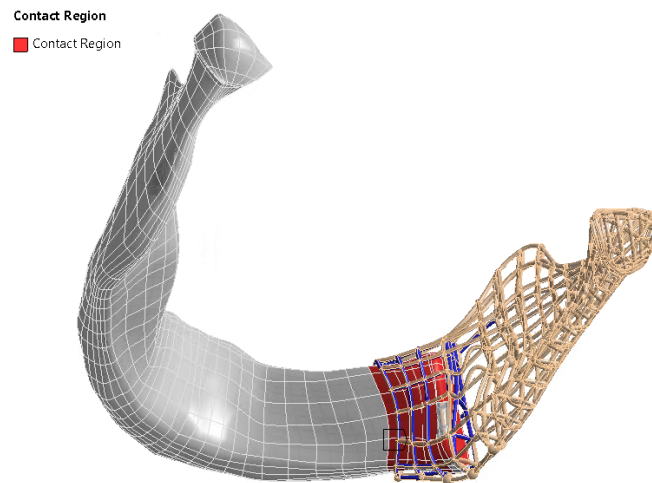
Kao osnova za analizu poslužio je geometrijski model sklopa vilične kosti i skafolda kreiran u CAD programu CATIA. Geometrijski model je uvezen u program za analizu metodom konačnih elemenata ANSYS uz upotrebu originalnog formata, čime je zadržana maksimalna geometrijska tačnost (Slika 7-20). Model predstavlja sklop koji se sastoji od dve komponente: vilične kosti i skafolda.



Slika 7-20 Geometrijski model sklopa vilične kosti i skafolda nakon uvoza u program za analizu

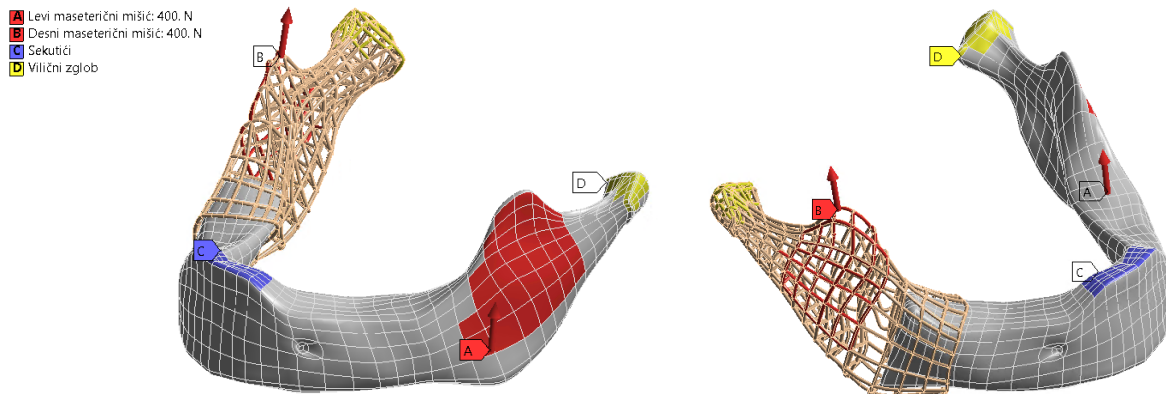
Komponentama je pridružen linearno elastični model materijala. Za materijal skafolda izabrana je titanijumska legura Arcam Ti6Al4V, Jungovog modula elastičnosti 120 GPa, Poasonovog koeficijenta 0.36, napona na granici tečenja 950 MPa i zatezne čvrstoće 1020 MPa. Vilična kost se sastoji od kortikalne kosti, spongiozne kosti i zuba koji još uvek nisu nikli. Usled složenosti strukture vilice kao i ograničenih mogućnosti primenjenog programa za analizu u pogledu modeliranja nehomogenih karakteristika materijala, detaljno modeliranje materijala prema metodama opisanim u (Korunović, i drugi, 2013), (Korunović, i drugi, 2016) nije bilo izvodljivo. Zbog toga je viličnoj kosti pridružen homogen materijal, modula elastičnosti 7000 MPa, Poasonovog koeficijenta 0.25, granice tečenja 105 MPa i zatezne čvrstoće 110 MPa. Ekvivalentna vrednost modula elastičnosti homogenizovanog materijala pretpostavljena je na osnovu rada (Simeonov, Korunović, Trajanović, Zehn, & Mitković, 2017). U pomenutom radu ona je izabrana tako da maksimalna vrednost pomeranja modela kosti čiji je materijal detaljno modeliran odgovara maksimalnoj vrednosti pomeranja modela kosti čiji je materijal modeliran pomoću ekvivalentne vrednosti modula elastičnosti.

Kontakt između komponenti modeliran je pomoću kontaktnog para koji podrazumeva da su komponente međusobno „zalepljene“ (*bonded*) (Slika 7-21).



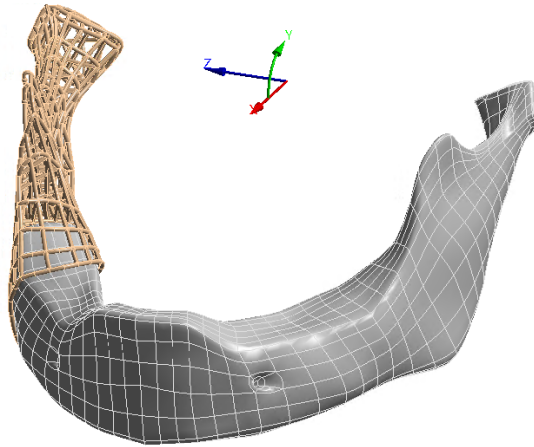
Slika 7-21 Kontakt između vilične kosti i skafolda, definisan „lepljenjem“, tj. međusobnim povezivanjem stepeni slobode bliskih čvorova na odgovarajućim kontaktnim površinama

Granični uslovi zadati su tako da odgovaraju zagrižaju pri kome su prednji sekutići u međusobnom kontaktu, ili u kontaktu sa komadom hrane (Slika 7-22).



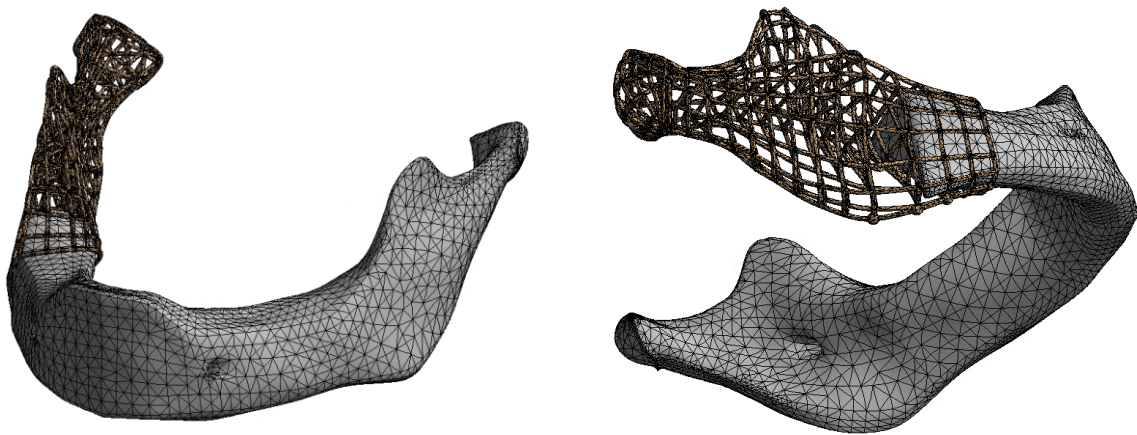
Slika 7-22 Granični uslovi koji odgovaraju zagrižaju prednjih sekutića

Vilični (temporomandibularni) zglob je modeliran pomoću oslonaca kojima je u odgovarajućem cilindričnom koordinatnom sistemu (Slika 7-23) dozvoljena rotacija oko ose Z i translacija po osi Z, dok je translacija po osi X zabranjena. U ovoj, preliminarnoj, analizi modelirani su samo maseterični mišići, levi i desni. Intenzitet (400 N) i pravac dejstva sila u ovim mišićima usvojeni su na osnovu studije (Pinheiro & Alves, 2015). Na mestu zagrižaja postavljen je nepokretni oslonac.



Slika 7-23 Cilindrični koordinatni sistem, kreiran radi zadavanja adekvatnog oslonca kojim je modeliran vilični zglob

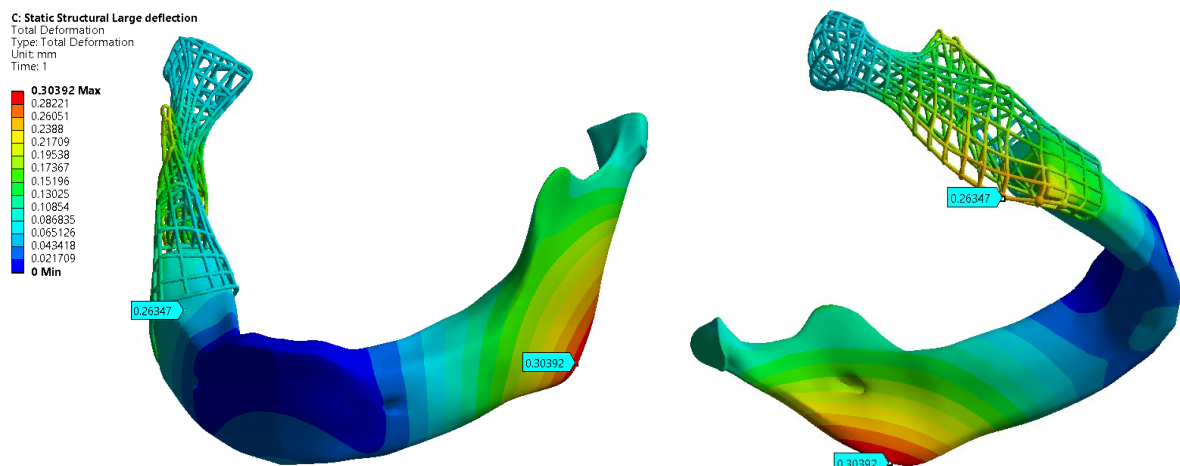
Geometrijski model je transformisan u diskretizovani model (MKE model) primenom metoda za adaptivno generisanje mreže. Mreža konačnih elemenata prese sastojala se od 164739 čvorova koji su formirali 87123 elementa (Slika 7-24). Mreža konačnih elemenata generisana je primenom SOLID 186 elemenata sa kvadratnom interpolacionom funkcijom, dok su kontaktne površine generisane upotrebom CONTA 174 i TARGE 170 konačnih elemenata. S obzirom na veliku vitkost gredica skafolda i rezultate preliminarnih analiza, u obzir je uzet uticaj velikih deformacija na krutost strukture (opcija *large deflection* – ON), što je podrazumevalo da se matrica krutosti strukture iterativno menja u toku deformisanja. Sami tim, analiza je postala nelinearna.



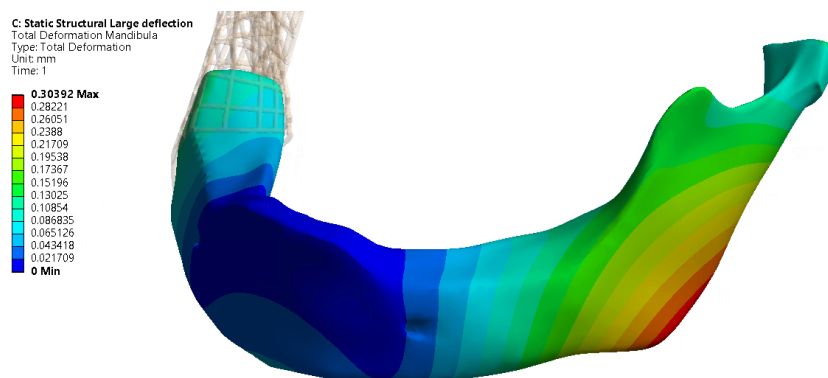
Slika 7-24 Mreža konačnih elemenata FE modela sklopa vilične kosti i skafolda

1.9.1.3 Rezultati analize

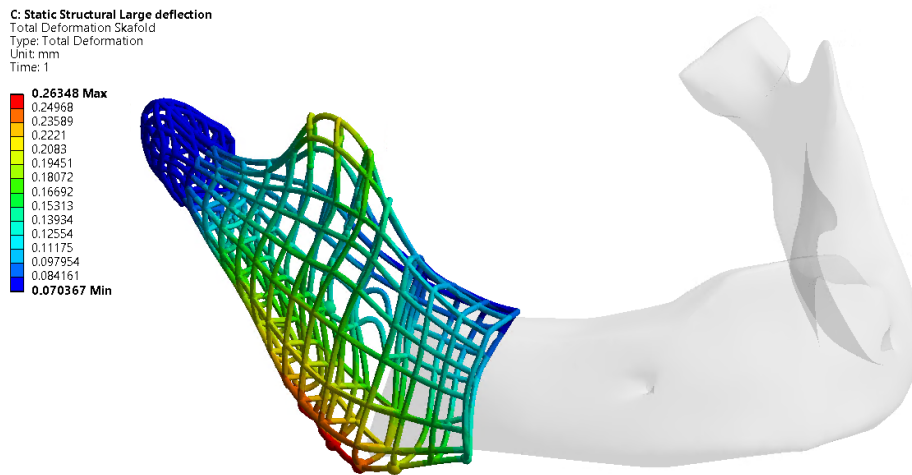
Na slici (Slika 7-25) prikazano je deformaciono stanje sklopa vilične kosti i skafolda. Na slici (Slika 7-26) zasebno je prikazano deformaciono stanje vilične kosti a na slici (Slika 7-27) deformaciono stanje skafolda. Maksimalna pomeranja na desnoj i levoj strani vilice iznose 0.30392 mm i 0.26348 mm. Pomeranja na levom kraju, na kome se nalazi skafold, manja su od pomeranja na desnom kraju za 13.3 %. Na ovaj način postignut je vrlo dobar nivo harmonizacije krutosti vilične kosti i kreiranog skafolda. Ovaj nivo se može poboljšati daljom modifikacijom materijala ili strukture skafolda.



Slika 7-25 Deformaciono stanje sklopa vilične kosti i skafolda

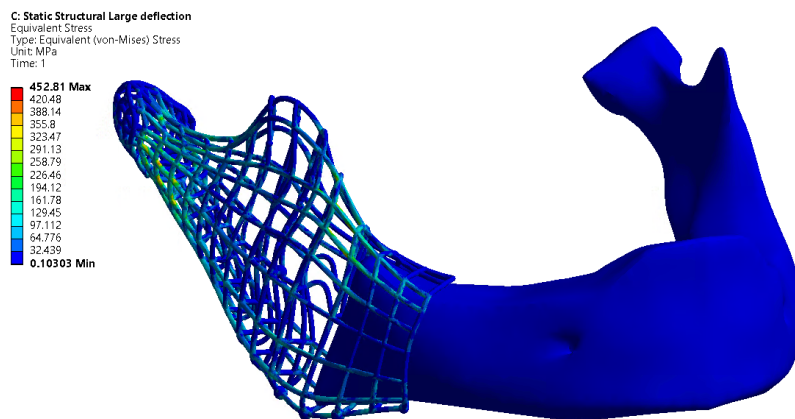


Slika 7-26 Deformaciono stanje vilične kosti



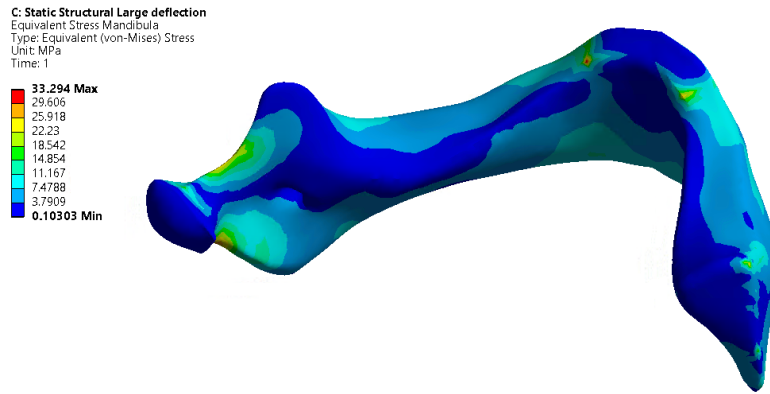
Slika 7-27 Deformaciono stanje skafolda

Na slici (Slika 7-28) prikazano je naponsko stanje sklopa vilične kosti i skafolda.

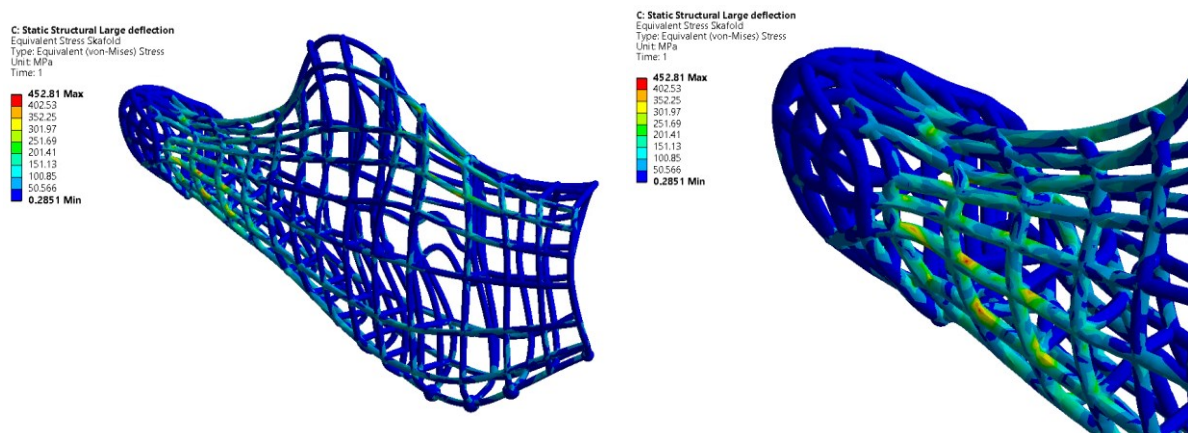


Slika 7-28 Naponsko stanje sklopa vilične kosti i skafolda

Na slici (Slika 7-29) zasebno je prikazano naponsko stanje vilične kosti a na slici (Slika 7-30) i naponsko stanje skafolda. Maksimalna vrednost ekvivalentnog napona manidbule iznosi 33.294 MPa, što je 3.17 puta manje od napona na granici tečenja kortikalne kosti. Što se tiče skafolda, maksimalni izračunati napon iznosi 452.81 MPa, što je oko 2.1 puta manje od napona na granici tečenja titanijumske legure Arcam Ti6Al4V. Stoga se može zaključiti da pri zadatim opterećenjima neće doći do razaranja skafolda ili vilične kosti.



Slika 7-29 Naponsko stanje vilične kosti



Slika 7-30 Stanje napona u štapovima skafolda

Prikazani rezultati potvrđuju da se metod konačnih elemenata može uspješno koristiti za strukturnu analizu sklopa vilične kosti i skafolda. Potvrđeno je da za izabrani slučaj opterećenja, koji se smatra ekstremnim, neće doći do razaranja nekog od elemenata sklopa kao i da je krutost skafolda bliska krutosti vilične kosti, tj. da je postignuta tražena harmonizacija mehaničkih sobina skafolda i koštanog tkiva.

Daljom primenom prikazanih metoda, u sprezi sa metodama strukturne optimizacije, bilo bi moguće izvršiti potpunu harmonizaciju krutosti kosti i skafolda, pri čemu bi se krutost skafolda modifikovala promenom geometrijskih karakteristika i karakteristika materijala.

1.10 PROIZVODNJA KONCEPTUALNOG MODELA SKAFOLDA ADITIVNIM TEHNOLOGIJAMA

Imajući u vidu kompleksnost geometrije prezentovanog modela skafolda ispitivanje mogućnosti proizvodnje (izrade) istog je vrlo važan aspekt koji je neophodno razmotriti pri predstavljanju ovog koncepta. Uzimajući u obzir mogućnosti različitih tehnologija spram kompleksnosti geometrije skafolda, dostupnosti odgovarajućih biokompatibilnih i biorazgradivih, komercijalnih materijala koje je moguće koristiti za izradu skafolda na njima, kao i mnogih drugih parametara procesa, kao jedno od realnih mogućnosti nameće se korišćenje aditivnih tehnologija za izradu istog. Ipak obzirom na specifičnost geometrije, dimenzija i položaj gredica skafolda testiranje korišćenja aditivnih tehnologija i eventualni problemi pri izradi istog svakako će značajno doprineti rezultatima ovog istraživanja.

Za testiranje mogućnosti izrade konceptualnog modela skafolda namenjenog velikim traumama kosti donje vilice izabran je 3D štampač koji koristi aditivnu tehnologiju FDM (*Fused Deposition Modeling*). Oblik materijala za FDM 3D štampače je filament, odnosno plastična nit koja je namotana na kotur. U glavi FDM 3D štampača nalaze se zupčanici koji uvlače nit plastike do grejača čija je svrha da topi plastiku. Tako rastopljena plastika kroz glavu 3D štampača izlazi pomoću mlaznice koja se nalazi blizu radne površine tj. ploče. Kako se glava 3D štampača pomiče, tako se rastopljene niti plastike polažu na radnu površinu i objekt se izrađuje *sloj po sloj*. Nakon izrade jednog sloja, glava štampača se izdiže za visinu sloja i nastavlja štampu narednog sloja i ceo proces se ponavlja dok se ne izradi čitav model.

Za izradu konceptualnog modela skafolda korišćena je mašina CreatBot DX Plus (Slika 7-31). To je 3D štampač koji koristi 2 ekstrudera što je vrlo značajno obzirom da su prethodna testiranja sa korišćenjem istog materijala za izradu modela i noseće strukture pokazala nemogućnost adekvatnog uklanjanja noseće strukture bez oštećenja mrežice tj. geometrije skafolda.

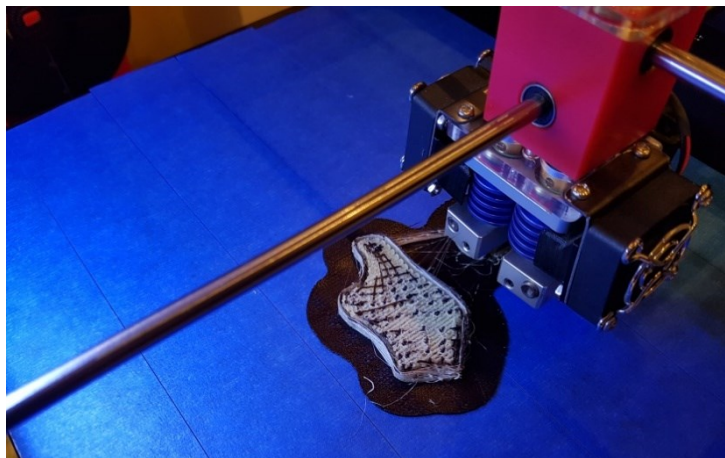


Slika 7-31 3D štampač FDM tehnologije CREATBOT DX PLUS

Kao adekvatno rešenje za kombinaciju materijala pokazala se kombinacija PLA filameta za izradu modela i PVA filameta za izradu noseće strukture. Zbog složenosti geometrije skafolda i dosta delikatnih detalja koje je trebalo očuvati na modelu, PVA se pokazao kao odličan izbor za materijal noseće strukture obzirom da se lako uklanja rastvaranjem u vodi i na taj način ne ugrožava geometriju skafolda. Određeni koraci u procesu izrade konceptualnog modela skafolda dati su na sledećim slikama (Slika 7-32, Slika 7-33, Slika 7-34, Slika 7-35).

Nakon testiranja više različitih temperatura topljenja materijal i zagrevanja radne platforme uspešnim su se pokazale temperature od 210 °C za PLA, 215 °C za PVA kao i temperatura 70 °C za radnu platformu.

Vreme izrade modela u zavisnosti od podešavanja kvaliteta izrade se kretalo od 3 do 4 h.



Slika 7-32 Skafold u procesu izrade



Slika 7-33 Skafold nakon izrade na mašini



Slika 7-34 Skafold nakon skidanja spoljašnjeg omotača tzv. Ooze Shield



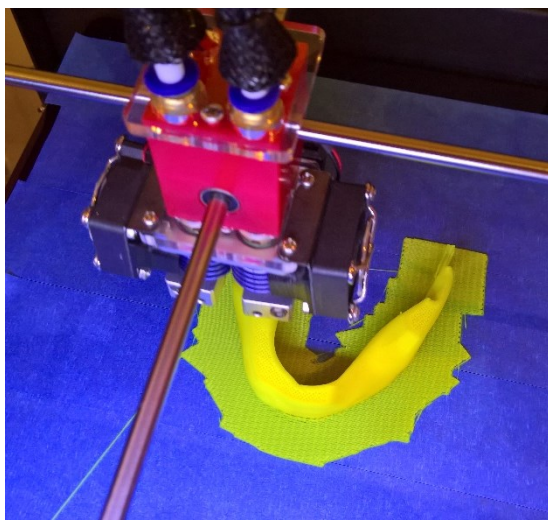
Slika 7-35 Skafold nakon uklanjanja noseće strukture od PVA materijala rastvaranjem u vodi

Konačan i veoma bitan zaključak, proistekao iz testiranja različitih varijanti primene 3D štampe FDM postupkom, je da se složena geometrija konceptualnog modela skafolda nastala modeliranjem uz pomoć T-NURCCS površina može izraditi primenom dva materijala: osnovni materijal skafolda koji je ne rastvoriv u vodi (PLA) (očekuje se da u skorijoj budućnosti to bude

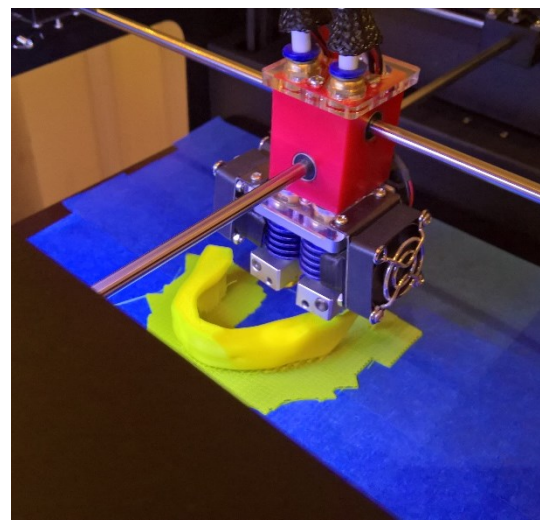
biorazgradivi i netoksični bio-polimer čiji je modul elastičnosti nešto veći od modula elastičnosti prirodnog koštanog tkiva) i materijal potporne strukture, tzv. suporta koji treba da bude lako rastvoriv u vodi (PVA).

Izbor najprimenljivije aditivne tehnologije kao i odgovarajućeg biorazgradivog i netoksičnog materijala za izradu koštanih skafolda biće predmet budućeg nastavka istraživanja u ovoj oblasti.

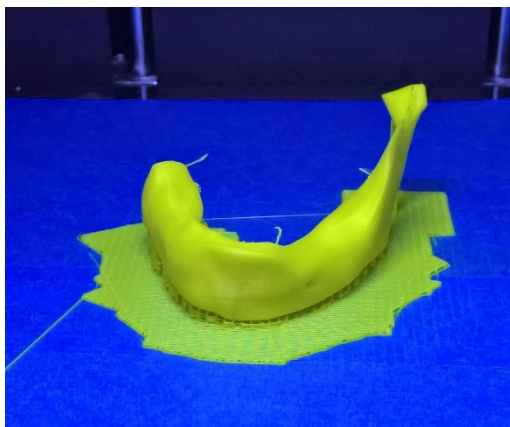
Postupak izrade prezentacionog modela mandibule nastale primenom SubD oblikovanjem T-NURCCS površine je prikazan na seriji slika (Slika 7-36 a, b, c). Prezentacioni modeli mandibule takođe su izrađeni na istom štampaču od PLA materijala.



a)



b)



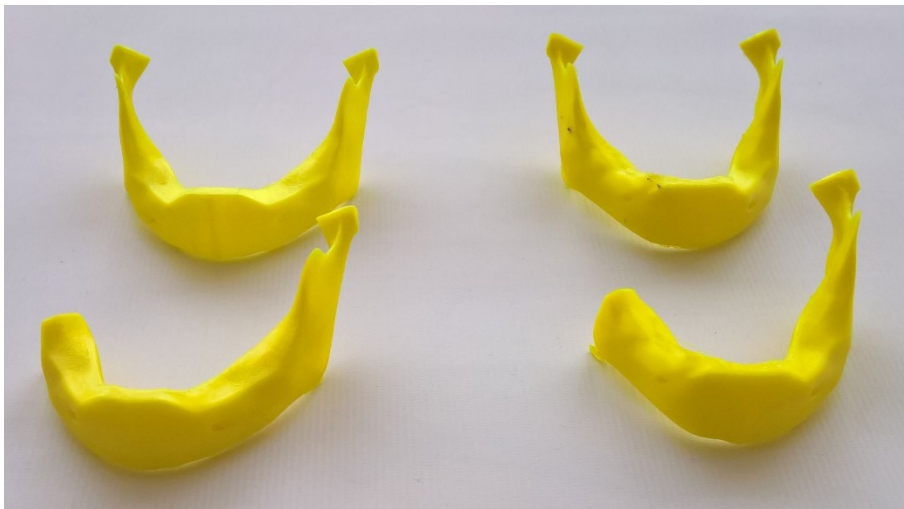
c)

Slika 7-36 Prikaz sekvenci u izradi prezentacionog, nedograđenog, realno-asimetričnog modela mandibule od PLA

a)



b)

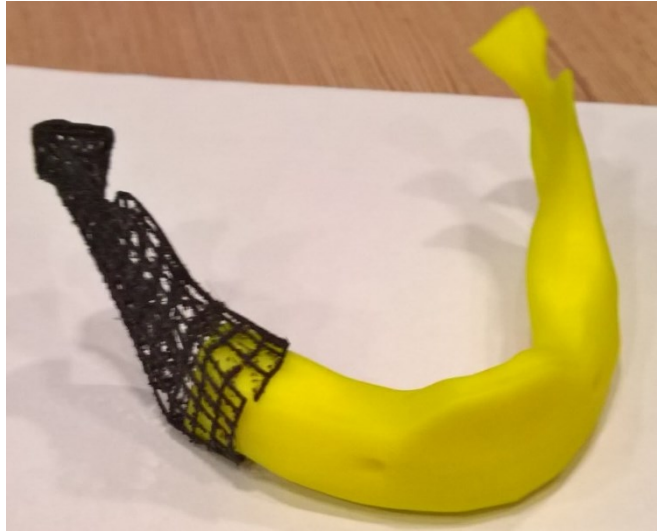


c)



Slika 7-37 Prezentacioni modeli rekonstruisane mandibule kojoj, usled kongenitalne anomalije, nedostaje veliki deo mandibule. Na slikama su prikazani nedograđeni i nadograđeni, simetrični i realno-asimetrični modeli.

a)



b)



Slika 7-38 Nedograđeni, realno-asimetrični model mandibule u sklopu sa personalizovanim skafoldom za njenu regeneraciju

8. DISKUSIJA

Uprkos uobičajenom mišljenju da je modeliranje geometrije personalizovanih implantata najmanji izazov u procesu njihovog stvaranja i implantacije, u realnosti, velike poteškoće proizlaze upravo iz nedostatka optimalnog postupka modeliranja. Zapravo, kada se govori o modeliranju geometrije bio-formi, tj. u ovom konkretnom slučaju, kosti i koštanih implantata, često se prenebregava da 3D geometrijski model ne služi samo za vizuelizaciju. Mnogo važnije od same vizuelizacije geometrije bio-forme (iako je i ona, svakako, važna) je njena dalja modifikacija ka geometrijskom modelu implantata koji se treba proizvesti. Nakon što se iskoristi oblak tačaka dobijen radiografskim snimanjem (CT, MRI, X-radiografijom) za formiranje mozaičkog geometrijskog modela bio-forme, proces oblikovanja geometrije personalizovanog implantata se odvija u nizu koraka koji zahtevaju visok nivo CAD veštine i dug vremenski period do konačnog geometrijskog modela, spremnog za proizvodnju. Jedan od najvažnijih koraka u tom nizu je pretvaranje mozaičkog geometrijskog modela u model inherentan odgovarajućem geometrijskom jezgru (kernelu) CAD i CAE programskih aplikacija kako bi se mogao koristiti za sve dalje potrebne modifikacije i analize. Osnovne težnje u realizaciji ovog koraka je izgradnja geometrijskog modela koji će biti:

1. Maksimalno kongruentan realnom bio-obliku
2. Maksimalno prilagodljiv (adaptabilan) spram promena koje analize mehaničkih odlika mogu da zahtevaju

Ostvarivanje maksimalne *kongruentnosti* geometrijskog modela sa realnim bio-oblikom je neophodno da bi se, u daljem procesu razvoja, geometrija implantata (skafolda) mogla da projektuje prema najverodostojnijim modelu kosti. Pri tome, treba istaći da je jako važno da se taj proces modeliranja kosti obavi u što kraćem roku, sa što manje napora. *Prilagodljivost* geometrije je, takođe, veoma važna jer se tim svojstvom omogućava njena brza promena u skladu sa anatomskim i bio-mehaničkim zahtevima specifičnim za određenog pacijenta. Sa tom promenom, putem tzv. *asocijativnosti* spregnutih geometrijskih modela (nastalih jedan na osnovu drugog) u savremenim CAD sistemima, ostvaruje se i adekvatna promena svih „povezanih“, sledstvenih modela uključujući i model implantata i to trenutno. Preduslov za ostvarivanje obe težnje uključujući i, uvek postojeći, zahtev za što bržim procesom projektovanja, jeste tzv. *kvalitetna parametrizacija* osnovnog⁴ geometrijskog modela. *Parametrizacija* geometrijskog modela podrazumeva izgradnju minimalno potrebnog skupa

⁴ Osnovni geometrijski model je onaj s kojim započinje proces modeliranja svih ostalih modela u nizu potrebnih do modela implantata koji se „šalje“ na proizvodnju. U ovom slučaju, to je geometrijski model kosti (mandibule).

parametara ili nezavisno promenljivih koje na najefikasniji način kontrolišu izmenu geometrije i topologije. Pri tome, parametrizacija je *kvalitetnija* što je model robusniji i što ga je lakše izmeniti bez pojave topoloških anomalija i, samim tim, naknadnih CAD intervencija.

Imajući u vidu navedene smernice i preduslove, istraživanje koje je bilo u fokusu ove disertacije - izgradnje geometrijskog modela anatomski oblikovanog (personalizovanog) skafolda namenjenog regeneraciji koštanog tkiva za slučajeve velike anomalije ili traume mandibule, donelo je bitne i nedvosmislene rezultate koji pokazuju da upotreba T-NURCCS za oblikovanje složenih bioloških površina primenom postupka „višestruke sukcesivne deobe“⁵ početnih površina, tzv. *primitiva*, predstavlja, trenutno, najefikasniji pristup u modeliranju pomenutog skafolda. Ovaj pristup omogućava brzo postizanje kongruentnosti geometrijskog modela i realne bio-forme visokog nivoa, sa prihvatljivim odstupanjem do 1 [mm]⁶. Takođe, kontrolom koordinata temenih tačka kontrolnog polihedrona kroz eksplicitne matematičke relacije sa referentnim morfometrijskim parametrima, moguće je kontrolisati geometriju T-NURCCS površine, istovremeno osiguravajući zahtevani topološki integritet. Celovitost mreže T-NURCCS površine, bez anomalija (ivičnih uštinuća, nabora) pruža veliku prednost prilikom izrade solid modela neophodnih za strukturne analize metodom konačnih elemenata u odnosu na modele nastale primenom NURBS. Konačno, to svojstvo, celovitosti i regularnosti mreže T-NURCCS površine olakšava kreiranje splajn-krivih koje će, potom, poslužiti kao *krive-vodilje* za efikasno modeliranje štapova anatomski oblikovanog rešetkastog skafolda.

Najveći nedostatak ovog pristupa leži u tome da njegova primena zahteva izvesni nivo talenta CAD stručnjaka za digitalno „vajanje“ (*sculpturing*). Takođe, trenutno, SubD površine nije jednostavno parametrizovati kao što je to slučaj sa površinama nastalim nad NURBS-ovima. Ono što, međutim, ide u prilog primene T-NURCCS jeste da već postoje ozbiljni naponi i odgovarajući rezultati razrade postupka parametrizacije kontrolnog polihedrona SubD površina (Sederberg, i drugi, 2004), (Stojković, i drugi, 2018). Prema tome, treba očekivati da se u veoma skoroj budućnosti pojavi komercijalno dostupni SubD moduli koji će uključivati i ugrađene sheme parametrizacije. U ovom trenutku, parametrizacija SubD površina je moguća preko kontrole koordinata temenih tačaka kontrolnog polihedrona i takav pristup je prihvatljiv za istraživanja kakvo je ovo (za dokazivanje potencijala metode geometrijskog modeliranja), ali ne i za komercijalnu upotrebu.

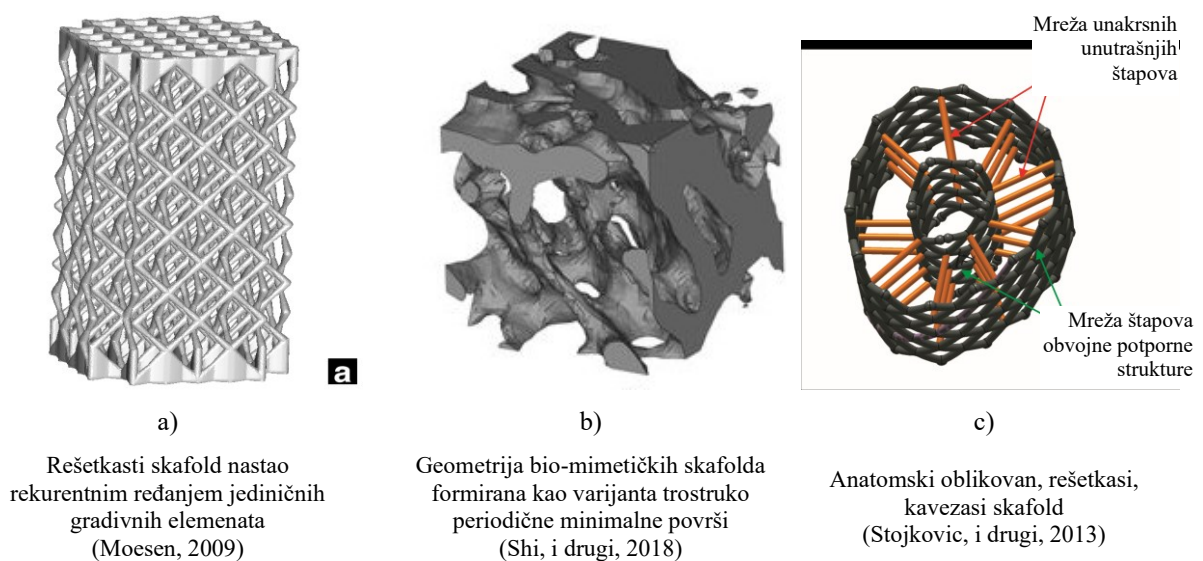
U nekom idealnom scenariju, hirurrg treba da bude u stanju da samostalno modelira personalizovani implantat na osnovu analize radiografskih snimaka kosti pacijenta koja je

⁵ *Surface subdivision* ili *SubD surfacing*

⁶ Prihvatljiv nivo sa stanovišta ortopedskih, ortodontskih intervencija.

pretrpela oštećenje, bez pomoći inženjera (CAD i CAE stručnjaka). Da bi tako nešto bilo moguće, potrebno je najpre formalizovati znanje o projektovanju personalizovanog koštanog implantata, a zatim to isto znanje ugraditi u programsku aplikaciju koju bi koristio hirurg. Verovatno da i u tako idealizovanom scenariju, hirurg ne bi mogao da izbegne dodatnu specijalizaciju iz domena geometrijskog modeliranja i mehanike kao ni obuku za rad sa takvom programskom aplikacijom. U međuvremenu, dok se takva programska aplikacija ne pojavi (ako se ikada i pojavi), biće neophodno angažovati multidisciplinarni tim koji mora da sarađuje blisko kako bi se projektovao, proizveo i implantirao personalizovani implantat. Taj tim treba da okupi: 1) CAD stručnjaka koji bi se specijalizovao za modeliranje geometrije bio-formi, 2) CAE stručnjaka koji bi bio zadužen za analizu mehaničkog ponašanja implantata, 3) stručnjaka za aditivne proizvodne tehnologije koji bi bio odgovoran za proizvodnju personalizovanog implantata (u ovom slučaju skafolda) i 4) hirurga (odnosno hirurški tim, uključujući i anesteziologa) koji bi ne samo implantirao proizvedeni skafold u telo pacijenta, već i pomagao CAD i CAE stručnjaku u toku procesa projektovanja implantata. Za slučaj ugradnje skafolda namenjenog oporavku koštanog tkiva (a ne endoproteze ili fiksacionog elementa), ovaj tim bi morao da bude uvećan makar za još jednog člana – 5) biologa koji treba da pripremi personalizovani koštani zamenik, odnosno graft.

Opređenjenje da se usvoji koncept konstrukcije skafolda koja ne nalikuje intercelularnom matriksu matičnog tkiva (Slika 8-1, b), već koja se formira od jednostavnih štapova koji formiraju „veoma prozračan“ kavez (Slika 8-1, c) tek treba da dobije punu potvrdu valjanosti na osnovu rezultata tekućeg eksperimenta.



Slika 8-1 Varijantna rešenja konstrukcije skafolda za oporavak koštanog tkiva

Ipak, već prvi rezultati koji su dobijeni (nisu i objavljeni) analizom obnovljenog koštanog tkiva kod četiri eksperimentalne životinje (kunića), pokazuju da je anatomski oblikovan rešetkasti skafold omogućio odličnu komunikaciju (prorastanje) proto-tkiva i okolnog matičnog koštanog tkiva kao i potpunu revaskularizaciju proto-tkiva po čitavoj zapremini koju obuhvata skafold. Istovremeno, kavez skafolda je uspešno „armirao“ koštani zamenik i proto tkivo u ranom periodu razvoja dajući mu željenu krutost i čvrstoću, omogućavajući životinjama da se kreću i opterećuju oštećenu kost i tako podstiču rast koštanog tkiva. Konstrukcija rešetkastog skafolda omogućava jednostavnu kontrolu prozračnosti i mehaničkih odlika promenom parametara geometrije rešetke: 1) ugla pod kojim se gredice u obvojnoj mrežici seku (ukrščaju), 2) veličine poprečnog preseka gredica, 3) odstojanja između gredica (gustina rešetke) (Stojkovic, i drugi, 2013).

9. ZAKLJUČAK

Imajući u vidu strateški cilj istraživanja (videti poglavlja 4 i 5) da se omogući unapređenje lečenja pacijenta koji imaju veliko oštećenje ili defekt mandibule, sprovedeno je istraživanje mogućih načina konstrukcije privremenih potpornih struktura za oporavak koštanog tkiva, tzv. skafolda ili preciznije makro-skafolda, što je obuhvatilo:

1. Sagledavanje i analiza prednosti i nedostataka postojećih rešenja makro-skafolda,
2. Takođe, dat je kratak uvid u geometrijsko-topološke odlike bio-forme humane mandibule naglašavajući izazove koji stoje pred postupak modeliranja, proizvodnje i ugradnje anatomski oblikovanog koštanog makro-skafolda.
3. U cilju predlaganja optimalnog koncepta dizajna skafolda, izvršena je razrada tri različita postupka modeliranja ovakve vrste konstrukcije.
 - a. U prvom primeru, prikazan je postupak modeliranja anatomski oblikovanog skafolda izgrađenog od 3D niza ćelijskih elemenata. Ovakav postupak je prikazan na primeru manjeg oštećenja, tj. nedostatka manjeg dela mandibule. Prednost ovakvog pristupa je u brzini i jednostavnosti modeliranja skafolda kao i lakoj proizvodnji (FDM postupkom). Ono što ne ide u prilog ovakvom dizajn konceptu je njegova slaba propusnost za proto-tkivo koštanog zamenika. Takođe, promena parametara dizajna ćelijskih elemenata ne obezbeđuje kontrolu željenih mehaničkih odlika, a posebno je teško kontrolisati anizotropnost mehaničkih odlika.
 - b. Drugi primer je znatno sofisticiraniji i zasnovan je na izradi veoma *prozračnih* rešetkastih potpornih struktura, koje mogu da pruže veoma dobru komunikaciju spoljašnjeg, okolnog tkiva i proto-tkiva koštanog zamenika koje se nalazi unutar volumena rešetke. S obzirom da se radi o rešetki čiji se štapovi ili prutovi prostiru između izabраниh tačaka (opciono, prostiru po NURBS površini) ovakva rešetka omogućava veliku kontrolu mehaničkih odlika. Takav pristup modeliranja, naravno, je vremenski zahtevan, ali je prednost očigledna. Nedostatak ovakvog pristupa je u korišćenju NURBS površina kao svojevrsnih podloga po kojima se prostiru, posebno, spoljašnji prutovi. S obzirom da NURBS površine veoma teško mogu da obezbede dovoljnu kongruentnost u pojedinim topološkim detaljima koji odlikuju mandibulu (kakvi su, na primer, glava i vrat, kondilarni nastavak) veoma je teško modelirati rešetku na takvim površinama (sa uštinućima i naborima).

- c. Konačno, kod trećeg primera, prikazan je postupak remodeliranja mandibule pred-adultnog pacijenta, kojoj nedostaje preko 35% površine i odlikuje se velikom anatomskom anomalijom i asimetrijom, primenom T-NURRCS površina. Ova metoda se pokazala kao najefikasnija za reverzno modeliranje složene topologije bioloških formi. Takođe, kreiranje skafolda na mreži sub-elemenata T-NURCCS površine omogućava veliku kontrolu gustine i orijentacije prutova, njihovog međusobnog odnosa i samim tim kontrolu mehaničkih odlika.
4. Sprovedena je strukturna analiza metodom konačnih elemenata koja je pokazala da se elastičnost i čvrstoća u pojedinim, željenim pravcima i druge mehaničke odlike skafolda u trećem primeru (vidi odeljke 1.7.1.3 i 1.9) mogu podešavati izborom odgovarajućih prutova i njihovim rasporedom i tako prilagoditi odgovarajućim slučajevima opterećenja karakterističnim za konkretnog pacijenta. U nastavku istraživanja, koje može biti tema nekog druge disertacije, biće potrebno verifikovati rezultate analize i simulacije mehaničkog ponašanja, putem serije eksperimenata sa prototipovima anatomski oblikovanog skafolda za mandibulu.
5. Konačno, kao prvi korak ka eksperimentalnoj potvrdi simuliranih mehaničkih odlika kao i mogućnosti ugradnje, bilo je predviđeno da se izradi serija reprezentativnih varijantnih rešenja dizajna primenom aditivnih proizvodnih tehnologija. U okviru ovog istraživanja korišćena je FDM aditivna tehnologija (vidi poglavlje 1.10). Složena geometrijska struktura skafolda zahtevala je simultano nanošenje dve vrste materijala po sloju, a materijal koji se koristio je (biorazgradivi) PLA filament za izradu modela i PVA filament za izradu noseće strukture. Ipak, najvažnije za ovaj korak u istraživanju mogućnosti proizvodnje ovakve vrste personalizovanih implantata, iz klase skafolda za oporavak koštanog tkiva, je da se pokazalo mogućim proizvesti ovako složenu geometriju aditivnim tehnologijama. U narednoj iteraciji ovog dela istraživanja očekuje se da se skafold proizvede od biorazgradivog materijala koji pri tom nema toksične efekte na tkivo i organizam. Za tu vrstu biće korišćen bio-printer sa dve ekstruzione glave i četiri šprica kojima će se u isto vreme, svakom sloju nanositi odgovarajući biološki materijal neophodan za podsticaj rasta tkiva.

Na kraju, u zaključnom komentaru, može se konstatovati da je, u skladu sa predviđenim planom i ciljevima istraživanja, izvršena razrada konceptualnog dizajna personalizovanog, anatomski oblikovanog, skafolda namenjenog velikim traumama humane mandibule. Pri tome, analizirane

su postojeće i novo-predložene metode geometrijskog modeliranja složene topologije mandibule i utvrđen, trenutno, najpovoljniji pristup koji garantuje fleksibilan dizajn, što se smatra jednim od najvažnijih odlika sa stanovišta personalizacije implantata. Za argumentaciju ovih tvrdjenja, obavljeno modeliranje geometrije serije varijantnih rešenja makro-skafolda za potpuni volumen mandibule kao i za nedostajuće delove mandibule za tri osnovna regiona (telo, grane i nastavke). S istim ciljem, pored modeliranja obavljena je preliminaran analiza mehaničkog ponašanja pod elementarnim slučajem opterećenja kako bi se utvrdili mogući nedostaci i otkazi primenom metode konačnih elemenata. Uporednom analizom na polju metoda projektovanja, zatim strukturalne analize i konačno tehnološkičnosti, izvršena je eliminacija nedovoljno kvalitetnih varijantnih rešenja. Usvojen je pristup modeliranja korišćenjem T-NURCCS površina, a za najpovoljniji tehnološki postupak izabrana je FDM aditivna proizvodna tehnologija.

S obzirom na neveliki skup postojećih rešenja namenjenih velikim traumama mandibule, očekuje se da *anatomski oblikovan rešetkasti skafold za nedostajuće delove kosti donje vilice* može postati uzorni i referentni primer za čitav niz budućih varijantnih rešenja dizajna makro-skafolda. Saznanja proistekla u toku istraživanja mogu pomoći u velikoj meri razvoju varijantnih rešenja makro-skafolda za duge kosti i pljosnate humane kosti i tako doprineti *univerzalnosti* rezultata istraživanja.

Konačno, istraživanje na polju primene aditivnih proizvodnih tehnologija za izradu personalizovanih makro skafolda za humanu mandibulu donosi bitne smernice za njihovo dalje unapređenje i očekivanja od budućih *bio-3D-printera* koji treba da budu u stanju da fabrikuju složene forme anatomski oblikovanih skafolda od kompozitnih bio-materijala.

Treba spomenuti da tekuća realizacija *in vivo* eksperimenta (projekat III41017), u okviru kojeg se ispituju mogućnosti ugradnje anatomski oblikovanog skafolda u eksperimentalne životinje, donosi prve veoma obećavajuće rezultate o kapacitetu konceptualnog dizajna anatomski oblikovanih rešetkastih skafolda da omogući efikasno prorastanja tkiva kroz volumen skafolda i tako doprinese uspešnosti oporavka košanog tkiva.

10. LITERATURA

- Arsić, S., Perić, P., Stojković, M., Ilić, D., Stojanović, M., Ajduković, Z., & Vučić, S. (2010). Comparative analysis of linear morphometric parameters of the humane mandibula obtained by direct and indirect measurement. *Vojnosanitetski Pregled*, 67(10), 839-846.
- Benazzi, S., Stansfield, E., Kullmer, O., Fiorenza, L., & Gruppioni, G. (2009). Geometric Morphometric Methods for Bone Reconstruction: The Mandibular Condylar Process of Pico della Mirandola. *THE ANATOMICAL RECORD*, 292, 1088–1097 .
- Berger, M. C., Probst, F. A., Schwartz, C., Cornelsen, M., Seitz, H., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2015). A concept for scaffold-based tissue engineering in alveolar cleft osteoplasty. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 43(6), 830-6.
- Bosc, R., Hersant, B., Niddam, C. J., Bouhassira, J., De Kermadec, H., Bequignon, E., . . . Meningaud, J. P. (2017). Mandibular reconstruction after cancer: an in-house approach to manufacturing cutting guides. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 46, 24-31.
- Cahill, S., Lohfeld, S., & McHugh, P. E. (2009). Finite element predictions compared to experimental results for the effective modulus of bone tissue engineering scaffolds fabricated by selective laser sintering. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 20, 1255-1262.
- Calhoun, P. S., Kuszyk, B. S., Heath, D., Carley, J. C., & Fishman, E. K. (1999). Three-dimensional volume rendering of spiral CT data: theory and method. *Radiographics*, 19(3), 745-764.
- Ceretti, E., Ginestra, P., Neto, P. I., Fiorentino, A., & Da Silva, J. L. (2017). Multi-layered Scaffolds Production via Fused Deposition Modeling (FDM) Using an Open Source 3D Printer: Process Parameters Optimization for Dimensional Accuracy and Design Reproducibility. *Procedia CIRP*, 65, 13-18.
- Conoscenti, G., Schneider, T., Stoelzel, K., Carfi Pavia, F., Brucato, V., Goegele, C., . . . Schulze-Tanzil, G. (2017). PLLA scaffolds produced by thermally induced phase separation (TIPS) allow human chondrocyte growth and extracellular matrix formation dependent on pore size. *Materials Science and Engineering: C*, 80, 449-459.
- Cranio-maxillofacial Implants Market*. (2016, May). Preuzeto sa Markets and markets: <http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/cranio-maxillofacial-implant-market-43426581.html>

- Derand, P., Rannar, L., & Hirsch, J. (2012, September). Imaging, virtual planning, design, and production of patient-specific implants and clinical validation in craniomaxillofacial surgery. *Craniomaxillofacial Trauma & Reconstruction*, 5(3), 137-44. doi:doi:10.1055/s-0032-1313357
- Dozic, N. (2017, June 26). Preuzeto sa www.AnimatedAnatomy.com: https://www.youtube.com/watch?v=0Fu_WGsU5bw
- Drake, R. L., Vogl, W., Mitchell, A. W., & Gray, H. (2005). *Gray's anatomy for students*. (S. Standring, Ur.) New York: Elsevier.
- Drotleff, S., Lungwitz, U., Breunig, M., Dennis, A., Blunk, T., & Tessemar, J. (2004). Biomimetic polymers in pharmaceutical and biomedical sciences. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58, 385– 407.
- Ellis, E. I., Moos, K. F., & El-Attar, A. (1985). Ten years of mandibular fractures: An analysis of 2,137 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 59(2), 120-129.
- Escobar, J. M., Cascón, J. M., Rodríguez, E., & Montenegro, R. (2011). A new approach to solid modeling with trivariate T-splines based on mesh optimization. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 200, 3210-3222.
- EU Commission Staf Working Document. (2013, October 25). *Personalised Medicine*. Preuzeto sa <https://ec.europa.eu/research/health/index.cfm?pg=policy&policyname=personalised>: http://ec.europa.eu/research/health/pdf/2013-10_personalised_medicine_en.pdf
- Facial Implant Market Analysis*. (2016, January). Preuzeto sa Grand view research: <http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/facial-implant-market>
- Fonseca Oliveira, M. T., Rocha, F. S., Batista, J. D., Costa de Moraes, S. L., & Zanetta-Barbosa, D. (2013). Reconstruction of Mandibular Defects. U M. H. Motamedi, *A Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery* (str. 481-500). London: IntechOpen.
- Gomez, C. (2007). *PhD Thesis: A Unit Cell Based Multi-scale Modeling and Design Approach for Tissue Engineered*. Drexel University.
- Gomez, C., Shokoufandeh, A., & Sun, W. (2007). Unit-Cell Based Design and Modeling in Tissue Engineering Applications. *Computer-Aided Design & Applications*, 4(1), 649-659.
- Goodridge, R. D., Dalgarno, K. W., & Wood, D. J. (2006). Indirect selective laser sintering of an apatite-mullite glass-ceramic for potential use in bone replacement applications. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 57-68.

- Grand View Research. (2018). *Personalized Medicine Market Size, Share & Trends Analysis By Product (Personalized Medical Care, Therapeutics, Personalized Nutrition & Wellness), By Region (Asia Pacific, Europe, North America), And Segment Forecasts, 2019 - 2025*. Preuzeto sa Personalized Medicine Market Size & Forecast, Industry Report, 2025: <http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/personalized-medicine-market>
- Grove, O., Rajab, K., Piegl, L. A., & Lai-Yuen, S. (2011). From CT to NURBS: Contour Fitting with B-spline Curves. *Computer-Aided Design and Applications*, 8(1), 3-21.
- Habib, F. N., Nikzad, M., & Masood, S. (2016). Design and Development of Scaffolds for Tissue Engineering Using Three-Dimensional Printing for Bio-Based Applications. *3D Printing and Additive Manufacturing*, 3(2). doi:<https://doi.org/10.1089/3dp.2015.0014>
- Hollister, S. J., & Lin, C. (2007). Computational design of tissue engineering scaffolds. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 196, 2991–2998.
- Hollister, S. J., Levy, R. A., Chu, T. M., Halloran, J. W., & Feinberg, S. E. (2000). An Image-based Approach for Designing and Manufacturing Craniofacial Scaffolds. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 29(1), 67-71.
- Hollister, S. J., Yun Lin, C., Saito, E., Lin, C. Y., Schek, R. D., Taboas, J. M., . . . Partee, B. (2005). Engineering craniofacial scaffolds. *Orthodontics & craniofacial research* , 162-73.
- Husain, K. N., Rashid, M., Vitković, N., Mitić, J., Milovanović, J., & Stojković, M. (2018). Geometrical Models of Mandible Fracture and Plate Implant. *FACTA UNIVERSITATIS Series: Mechanical Engineering*, 16(3), 369 - 379.
- Husain, K. N., Stojković, M., Rashid, M. M., Vitković, N., Manić, M., Milovanović, J., . . . Trajanović, M. (2018). Digital Reconstruction of Large Missing Part of Mandible by Anatomically Shaped Scaffold. *4th International Conference Mechanical Engineering in XXI Century* (str. 317-320). Niš: University of Nis, Faculty of Mechanical Engineering.
- Hutmacher, D. W., Sittinger, M., & Risbud, M. V. (2004, July). Scaffold-based tissue engineering: rationale for computer-aided design and solid free-form fabrication systems. *Trends in Biotechnology*, 22(7), 354-62.
- Jafari, M., Paknejad, Z., Rad, M. R., Motamedian, S. R., Eghbal, M. J., Nadjmi, N., & Khojasteh, A. (2017, February). Polymeric scaffolds in tissue engineering: a literature review. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 105(2), 431-459.

- Joshi, U., & Kurakar, M. (2014, September). Comparison of Stability of Fracture Segments in Mandible Fracture Treated with Different Designs of Mini-Plates Using FEM Analysis. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 13(3), 310–319. doi:10.1007/s12663-013-0510-y
- Juodzbaly, G., Wang, H., & Sabalys, G. (2010, April). Anatomy of mandibular vital structures. Part I: mandibular canal and inferior alveolar neurovascular bundle in relation with dental implantology, 1(1), article e2. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 1(1). doi:10.5037/jomr.2010.1102
- Kirke, D. N., Randall, O. P., Carrao, V., Miles, B. A., & Kass, J. I. (2016). Using 3D computer planning for complex reconstruction of mandibular defects. *Cancers of the Head & Neck*, 1(17), 1-7. doi:DOI 10.1186/s41199-016-0019-4
- Korunović, N., Stojković, M., Milovanović, J., Vitković, N., Trifunović, M., Manić, M., & Trajanović, M. (2016). Bioengineering and tire design related research at LIPS laboratory: A summary of results. *Journal of Serbian Society for Computational Mechanics*, 10(1), 71-101.
- Korunović, N., Trajanović, M., Stevanović, D., Vitković, N., Stojković, M., Milovanović, J., & Ilić, D. (2013). Material characterization ISSUES in FEA of long bones. *SEECCM III - 3rd South-East European Conference on Computational Mechanics*. Kos.
- Koshy, J. C., Feldman, E. M., Chike-Obi, C. J., & Bullocks, J. M. (2010). Pearls of Mandibular Trauma Management. (L. H. Hollier, Ur.) *Seminars in Plastic Surgery*, 24(4), 357–374. doi:10.1055/s-0030-1269765
- Kumar, M., & Lokanadham, S. (2013, May). Sex determination & morphometric parameters of human mandible. *International Journal Of Research In Medical Sciences*, 1(2), 93-96.
- Lanza, R., Langer, R., & Vacanti, J. (2013). *Principles of Tissue Engineering, 4th Edition*. (R. Lanza, R. Langer, & J. Vacanti, Urednici) NY: Elsevier, Academic Press.
- Lee, M., Dunn, J. C., & Wu, B. M. (2005). Scaffold fabrication by indirect three-dimensional printing. *Biomaterials*, 26(20), 4281-4289.
- Leong, K. F., Cheah, C. M., & Chua, C. K. (2003). Solid freeform fabrication of three-dimensional scaffolds for engineering replacement tissues and organs. *Biomaterials*, 24(13), 2363 - 2378.
- Li, Y., Li, D., Lu, B., Gao, D., & Jack, Z. (2015). Current status of additive manufacturing for tissue engineering scaffold. *Rapid Prototyping Journal*, 21(6), 747-762.

- Liu, Y.-f., Zhu, F.-d., Dong, X.-t., & Peng, W. (2011). Digital design of scaffold for mandibular defect repair based on tissue engineering. *Biomedicine & Biotechnology*, *12*(9), 769-779.
- Lu, T., Li, Y., & Chen, T. (2013). Techniques for fabrication and construction of three-dimensional scaffolds for tissue engineering. *International journal of nanomedicine*, 337–350.
- Majstorovic, V., Trajanovic, M., Vitkovic, N., & Stojkovic, M. (2013). Reverse engineering of human bones by using method of anatomical features. *CIRP Annals - Manufacturing Technology*, *62*(1), 167–170.
- Mano, J. F., Sousa, R. A., Boesel, L. F., Neves, N. M., & Reis, R. L. (2004). Bioinert, biodegradable and injectable polymeric matrix composites for hard tissue replacement: state of the art and recent developments. *Composites Science and Technology*, *64*, 789–817.
- Maquet, V., Boccaccini, A. R., Pravata, L., Notingher, I., & Jerome, R. (2004). Porous poly(α -hydroxyacid)/Bioglass(R) composite scaffolds for bone tissue engineering. I: Preparation and in vitro characterisation. *Biomaterials*, *25*, 4185–94.
- Maquet, V., Boccaccini, A., Pravata, L., Notingher, I., & Jérôme, R. (2003). Preparation, characterization, and in vitro degradation of bioresorbable and bioactive composites based on Bioglass®-filled polylactide foams. *Journal of biomedical materials research, Part A*, *66*, 335-46.
- Marca, D. A., & McGowan, C. L. (1987). *SADT: structured analysis and design technique*. New York, NY, USA : McGraw-Hill, Inc.
- Matsuo, A., Chiba, H., Toyoda, J., Abukawa, H., Fujikawa, K., Tsuzuki, M., & Watanabe, M. (2011). Mandibular Reconstruction Using a Tray With Particulate Cancellous Bone and Marrow and Platelet-Rich Plasma by an Intraoral Approach. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *69*(6), 1807–1814. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.07.073>
- McIntosh, L., Cordell, J. M., & Wagoner, J. J. (2009). Impact of bone geometry on effective properties of bone scaffolds. *Acta Biomaterialia*, *5*, 680-692.
- Melville, J. C., Nassari, N. N., Hanna, I. A., Shum, J. W., Wong, M. E., & Young, S. (2017). Immediate Transoral Allogeneic Bone Grafting for Large Mandibular Defects. Less Morbidity, More Bone. A Paradigm in Benign Tumor Mandibular Reconstruction? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *75*, 828-838.

- Miar, S., Shafiee, A., Guda, T., & Narayan, R. (2018). Additive Manufacturing for Tissue Engineering. U A. Ovsianikov, J. Yoo, & V. Mironov, *3D Printing and Biofabrication. Reference Series in Biomedical Engineering* (str. 1-52). Cham: Springer.
- Middleton, J. C., & Tipton, A. J. (2000). Synthetic biodegradable polymers as orthopaedic devices. *Biomaterials*, *21*(23), 2335-2346.
- Milovanović, J. (2013). *Doktorska disertacija: Primena aditivnih tehnologija u izradi anatomski prilagođenih skafolda za rekonstrukciju koštanog tkiva*. Niš: Univerzitet u Nišu, Mašinski fakultet.
- Mitu, L. G. (2013). *PhD Thesis: Methods and techniques for bio-system's materials behaviour analysis*. Braşov, Romania: Universitatea Transilvania Din Brasov, Departament Product Design, Mecahatronics and Environment.
- Moesen, M. (2009). *Modeling of the Geometry and Mechanical Behavior of Bone Scaffolds*. Leuven): KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, FACULTEIT INGENIEURSWETENSCHAPPEN.
- Ning, Z., & Xiongbiao, C. (2013). Biofabrication of Tissue Scaffolds. U R. Pignatello, *Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications*. IntechOpen. doi:DOI: 10.5772/54125
- O'Brien, F. J. (2011). Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*, *14*(3), 88-95.
- Olson, R. A., Fonseca, R. J., Zeitler, D. L., & Osbon, D. B. (1982). Fractures of the mandible: a review of 580 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *40*(1), 23-28.
- Parthasarathy, J. (2014). 3D modeling, custom implants and its future perspectives in craniofacial surgery. *Annals of Maxillofacial Surgery*, *4*(1), 9-18.
- Petković, D. L. (2016). *Doktorska disertacija: Izbor biomaterijala - višekriterijumska analiza i razvojsistema za podršku*. Niš, Srbija: Univerzitet u Nišu, Mašinski fakultet.
- Pinheiro, M., & Alves, J. L. (2015). The feasibility of a custom-made endoprosthesis in mandibular reconstruction: implant design and finite element analysis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *43*(10), 2116-2128.
- Rashid, M. M., Husain, K. N., Vitković, N., Manić, M., Trajanović, M., Mitković, M. B., & Mitković, M. M. (2017, October). Geometrical Model Creation Methods for Human Humerus Bone and Modified Cloverleaf Plate. *Journal of Scientific & Industrial Research*, *76*, 631-639.
- Russmueller, G., Moser, D., Spassova, E., Plasenzotti, R., Poeschl, P. W., Seemann, R., . . . Ewers, R. (2015). Tricalcium phosphate-based biocomposites for mandibular bone

- regeneration. A histological study in sheep. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 43, 696-704.
- Ryan, G., McGarry, P., Pandit, S., & Apatsidis, D. (2009). Analysis of the Mechanical Behavior of a Titanium Scaffold With a Repeating Unit-Cell Substructure. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 90, 894-906.
- Sachols, E., & Czernuszka, J. T. (2003). Making tissue engineering scaffolds work. Review: the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. *European Cells and Materials*, 5, 29-40.
- Salerno, A., Oliviero, M., Maio, E. D., Iannace, S., & Netti, P. A. (2009). Design of porous polymeric scaffolds by gas foaming of heterogeneous blends. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20(10), 2043-2051.
- Salmoria, G. V., Ahrens, C. H., Klaus, P., & Paggi, R. A. (2007). Rapid manufacturing. *Materials Research*, 10(2), 214-221.
- Sandor, G. K., Tuovinen, V. J., Wolff, J., Patrikoski, M., Jokinen, J., Nieminen, E., . . . Miettinen, S. (2013). Adipose Stem Cell Tissue-Engineered Construct Used to Treat Large Anterior Mandibular Defect: A Case Report and Review of the Clinical Application of Good Manufacturing Practice-Level Adipose Stem Cells for Bone Regeneration. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 71, 938-950.
- Scott, M. A., Simpson, R. N., Evans, J. A., Lipton, S., Bordas, S. P., Hughes, T. R., & Sederberg, T. W. (2013). Isogeometric boundary element analysis using unstructured T-splines. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 254, 197-221.
- Seal, B. L., Oterob, T. C., & Panitch, A. (2001). Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration. *Materials Science and Engineering: R Reports*, 34(4-5), 147-230.
- Sederberg, T. W., Cardon, D. C., Finnigan, G. T., North, N. N., Zheng, J., & Lyche, T. (2004). T-splines Simplification and Local Refinement. *ACM Transactions on Graphics*, 23(3), 276-283.
- Sederberg, T. W., Yheng, J., Bakenov, A., & Nasri, A. (2003). T-splines and T-NURCCS, *ACM Transactions on Graphics*, 22(3), 477-484. *ACM Transactions on Graphics*, 22(3), 477-484.
- Shi, J., Zhu, L., Li, L., Li, Z., Yang, J., & Wang, X. (2018). A TPMS-based method for modeling porous scaffolds for bionic bone tissue engineering. *Scientific Reports*, 8(1), 7395.

- Sholukha, V., Chapman, T. J., Salvia, P., Moiseev, F., Euran, F., Rooze, M., & Van Sint Jan, S. (2011). Femur shape prediction by multiple regression based on quadric surface fitting. *Journal of Biomechanics*, 44(4), 712-8.
- Simeonov, M., Korunović, N., Trajanović, M., Zehn, M., & Mitković, M. (2017). Sensitivity of selfdynamisable internal fixator to change of bar length and clamp distance. U M. Zdravković, Z. Konjović, & M. Trajanović (Ur.), *ICIST 2017 Proceedings*, 1, str. 279-281. Kopaonik.
- Stevanović, D., Vitković, N., Veselinović, M., Trajanović, M., Manić, M., & Mitković, M. (2013). Parametrization of internal fixator by Mitković. *International Working Conference "Total Quality Management - Advanced and Intelligent Approaches"* (str. 541-44). Belgrade: Faculty of Mechanical Engineering, University of Belgrade.
- Stojkovic, M. S., Trajanovic, M., & Vitkovic, N. (2019). Personalized Orthopedic Surgery Design Challenge: Human Bone Redesign Method. *Procedia CIRP*. 84, str. 701–706. Póvoa de Varzim: Elsevier B.V.
- Stojkovic, M., Korunovic, N., Trajanovic, M., Milovanovic, J., Trifunovic, M., & Vitkovic, N. (2013). Design study of anatomically shaped lattice scaffolds for the bone tissue recovery. U M. Papadrakakis, M. Kojic, & I. Tuncer (Ur.), *Proceedings of the 3rd South-East European Conference on Computational Mechanics*, (str. 381-393). Kos island, Greece: Institute of Structural Analysis and Antiseismic Research, School of Civil Engineering, National Technical University of Athens, Athens, Greece.
- Stojković, M., Milovanović, J., Vitković, N., Trajanović, M., Grujović, N., Milojević, V., . . . Mrvić, S. (2010). Reverse modeling and solid free-form fabrication of sternum implant. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 33(3), 243-250.
- Stojković, M., Trajanović, M., & Vitković, N. (2019). Personalized Orthopedic Surgery Design Challenge: Human Bone Redesign Method. U G. Putnik, & H. Vasconcelos (Ur.), *Procedia CIRP*. 84, str. 701-706. Póvoa de Varzim, Portugal: Elsevier.
- Stojković, M., Veselinović, M., Vitković, N., Marinković, D., Trajanović, M., Arsić, S., & Mitković, M. (2018). Reverse Modelling of Human Long Bones Using TSplines. *Technical Gazette*, 25(6), 1753-1760.
- Stoor, P., Suomalainen, A., Mesimaki, K., & Kontio, R. (2017). Rapid prototyped patient specific guiding implants in critical mandibular reconstruction. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 45, 63-70.

- Taboas, J. M., Maddox, R. D., Krebsbach, P. H., & Hollister, S. J. (2003). Indirect solid free form fabrication of local and global porous, biomimetic and composite 3D polymer-ceramic scaffolds. *Biomaterials*, *24*(1), 181-194.
- Tsai, M.-J., & Wu, C.-T. (2014). Study of mandible reconstruction using a fibula flap with application of additive manufacturing technology. *BioMedical Engineering OnLine*, *13*(57), 1-15.
- Vitkovic, N., Mitic, J., Manic, M., Trajanovic, M., Husein, K., Petrovic, S., & Arsic, S. (2015). The Parametric Model of the Human Mandible Coronoid Process Created by Method of Anatomical Features. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, *3*, 1-10.
- Vitković, N., Milovanović, J., Korunović, N., Trajanović, M., Stojković, M., Mišić, D., & Arsić, S. (2013). Software system for creation of human femur customized polygonal models. *Computer Science and Information Systems*, *10*(3), 1473-1497.
- Vitković, N., Stojković, M., Trajanović, M., Milovanović, J., & Husein, K. (2018). Personalized 3D Model of Bone Scaffold Created by Application of Method of Anatomical Features. *Proceedings on Fourth International Conference: Mechanical Engineering in 21st Century MASING 2018*. Nis: Faculty of Mechanical Engineering University of Nis.
- Vogt, Y. (2014, March 18). *Shaped scaffolding helps repair mandibular bone*. Preuzeto sa MedicalXpress: <https://medicalxpress.com/news/2014-03-scaffolding-mandibular-bone.html>
- Wieding, J., Souffran, R., Mittelmeie, W., & Bader, R. (2012). Finite element analysis on the biomechanical stability of open porous titanium scaffolds for large segmental bone defects under physiological load conditions. *Medical engineering & physics*. doi:DOI: 10.1016/j.medengphy.2012.06.006),
- Wiria, F. E., Chua, C. K., & Leong, K. F. (2008). Improved biocomposite development of poly(vinyl alcohol)and hydroxyapatite for tissue engineering scaffold fabrication using selective laser sintering. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, *19*(3), 989-996.
- www.aofoundation.org. (2019, June 16). Preuzeto sa AO Foundation: https://www.aofoundation.org/Structure/search-center/Pages/AOSearchResults.aspx?include=Top%2frelated+terms%2fplates%2cTop%2fanatomy%2fhead-cm%2fmandible&logic=sl_surgery&k=Plate+types

- Yan, R., Luo, D., Huang, H., Li, R., Yu, N., Liu, C., . . . Rong, Q. (2018). Electron beam melting in the fabrication of three-dimensional mesh titanium mandibular prosthesis scaffold. *Scientific Reports*, 8, 1-10. doi:DOI:10.1038/s41598-017-15564-6
- Yoo, D. J. (2011). Three-dimensional surface reconstruction of human bone using a B-spline based interpolation approach. *Computer-Aided Design*, 43(8), 934-94.
- Yoo, D.-J. (2011). Computer-aided porous scaffold design for tissue engineering using triply periodic minimal surfaces. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing*, 12(1), 61-71.
- Zein, I., Hutmacher, D. W., Tan, K. C., & Teoh, S. H. (2002). Fused Deposition Modeling of Novel Scaffold Architectures for Tissue Engineering Applications. *Biomaterials*, 23(4), 1169-1185.
- Zenha, H., Barroso, M., & Costa, H. (2012). Advanced 3-D Biomodelling Technology for Complex Mandibular Reconstruction. U D. Danilla, *Selected Topics in Plastic Reconstructive Surgery* (str. 217-238). Rijeka: InTech.
- Zhou, L., Zhao, J., Shang, H., Liu, W., Feng, Z., Liu, G., . . . Liu, Y. (2011). Reconstruction of Mandibular Defects Using a Custom-Made Titanium Tray in Combination With Autologous Cancellous Bone. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69, 1508-1518. doi:doi:10.1016/j.joms.2010.06.185

11. PRILOG

1.11 SPISAK SLIKA

<i>Slika 2-1 Koncept skafolda načinjenog od tzv. jediničnih ćelija.....</i>	<i>10</i>
<i>Slika 2-2 Biomimetičko modeliranje skafolda kroz tri nivoa: mikro, mezo i makro.....</i>	<i>11</i>
<i>Slika 2-3 Proces modeliranja skafolda na osnovu radiografskih snimaka na primeru mandibularne kondile kod mini-prasića (Hollister, i drugi, 2005).....</i>	<i>12</i>
<i>Slika 2-4 Tipične TPMS površine (mozaički, triangularni modeli): a), b) c) - nezatvorene implicitne površine, d), e), f) – zatvorene implicitne površine (Shi, i drugi, 2018).....</i>	<i>13</i>
<i>Slika 2-5 Geometrija bioničkih skafolda formirana kao varijanta trostruko periodične minimalne površi (Shi, i drugi, 2018).....</i>	<i>13</i>
<i>Slika 2-6 TMPS skafold izrađen aditivnom tehnologijom (Shi, i drugi, 2018).....</i>	<i>14</i>
<i>Slika 2-7 Svojstva važna za izbor biomaterijala za izradu skafolda (Mitu, 2013), (Petković, 2016).....</i>	<i>16</i>
<i>Slika 3-1 Rekonstrukcija nedostajućeg dela mandibule sa četiri segmenta fibule (Kirke, Randall, Carrao, Miles, & Kass, 2016).....</i>	<i>24</i>
<i>Slika 3-2 Fiksaciona pločica prilagođena anatomskim specifičnostima određenog pacijenta</i>	<i>25</i>
<i>Slika 3-3 Titanijumski olučni nosač (tray) perforiran radi osiguranja komunikacije koštanog zamenika sa okolnim tkivom (Matsuo, i drugi, 2011).....</i>	<i>26</i>
<i>Slika 3-4 (a) Anatomski prilagođena olučasta fiksaciona ploča za sa autolognim koštanim graftom; (b) čestice spongiozne kosti u pripremi grafta; (c) koštani graft umetnut u olučni držač, spreman za ugradnju; (d) implantacija i fiksacija grafta i fiksacione ploče.</i>	<i>27</i>
<i>Slika 3-5 Personalizovni implant koji se sastoji od fiksacione pločice i perforiranim olučnim nosačem.....</i>	<i>28</i>

<i>Slika 3-6 Model plaštane mrežice od bio-inertne legure titanijuma (a); postavljanje mrežice na defekt (b); materijal koštanog zamenika za ispunu (c); Implantirana plaštana mrežica, fiksirana za zdravi deo kosti vijcima (d)</i>	<i>29</i>
<i>Slika 3-7 Primer polilaktidne perforirane membrane u ulozi mehaničkog nosača koštanog zamenika pre i posle postavljanja u prostor (Russmueller, i drugi, 2015)</i>	<i>30</i>
<i>Slika 3-8 Čelijski skafold, a) definisanje granica skafolda, model skafolda, skafold u pacijentovoj viličnoj kosti (dole)</i>	<i>31</i>
<i>Slika 3-9 Postupak rekurentnog slaganja čelijskih strukturnih elemenata (zvezdastih kompleksa štapova okruglog poprečnog preseka) u konačnu formu skafolda (Yan, i drugi, 2018).....</i>	<i>31</i>
<i>Slika 3-10 Prikaz postupka izrade skafolda EBM postupkom iz praha medicinski kompatibilne titanijumske legure (Yan, i drugi, 2018)</i>	<i>32</i>
<i>Slika 4-1 Primeri koji ilustruju predmet istraživanja – rekonstrukciju nedostajućih delova humane mandibule</i>	<i>35</i>
<i>Slika 6-1 Oblik humane mandibule, ortogonalni i izometrijski pogledi</i>	<i>40</i>
<i>Slika 6-2 Prikaz postupka metode anatomskih odlika u fazi prikupljanja podataka morfometrijom i utvrđivanja pravilnosti geometrijskih odnosa između pojedinih anatomsko-morfoloških entiteta.....</i>	<i>42</i>
<i>Slika 6-3 Prikaz postupka metode anatomskih odlika u fazi primene parametarskih funkcija sa argumentima (vrednosti morfometrijskih veličina), kada se generiše virtuelni oblak tačaka .</i>	<i>43</i>
<i>Slika 6-4 Tri referentne ravni humane mandibule u procesu reverznog geometrijskog modeliranja (Vitkovic, et al., 2015).....</i>	<i>44</i>
<i>Slika 6-5 Istaknute anatomske tačke (tzv. landmarks) (Vitkovic, i drugi, 2015).....</i>	<i>45</i>
<i>Slika 6-6 Referentni morfometrijski parametri (Vitkovic, i drugi, 2015).....</i>	<i>45</i>
<i>Slika 6-7 Pravljenje geometrijskih modela mandibule sa frakturom i odgovarajućim implantatom – kontekstni dijagram A-0 (Husain, i drugi, 2018).....</i>	<i>48</i>

<i>Slika 6-8 Detaljna struktura procesa pravljenja geometrijskog modela – proces AI</i>	<i>49</i>
<i>Slika 6-9 Površinski model vilice sa definisanim modelom frakture i parametarskim tačkama</i>	<i>51</i>
<i>Slika 6-10 Personalizovana fiksaciona pločica: a) Iscrtavanje spoljašnje konture zatezne fiksacione ploče u ravni koja tangira površinu tela mandibule blizu linije preloma; b) projekcija konture na obvojnu površinu ekstrudira u solid-model fiksacione pločice sa 4 otvora (Husain, i drugi, 2018)</i>	<i>53</i>
<i>Slika 7-1 Velika vilična trauma predstavljena na poligonalnom modelu vilice (Husain, i drugi, 2018).....</i>	<i>55</i>
<i>Slika 7-2 Box ćelijski element.....</i>	<i>56</i>
<i>Slika 7-3 Uređeni 3D niz Box ćelijskih elemenata inverznog skafolda.....</i>	<i>56</i>
<i>Slika 7-4 Ispunjavanje volumena koji oivičava obvojna površina mandibule i pročelja formiraju zapreminski model nedostajućeg dela kosti.....</i>	<i>57</i>
<i>Slika 7-5 Model skafolda za nedostajući deo tela mandibule</i>	<i>57</i>
<i>Slika 7-6 Pristup modeliranja topoloških celina mandibule uz pomoć NURBS površina</i>	<i>58</i>
<i>Slika 7-7 Skafoldi namenjeni svakoj specifičnoj topološkoj celini bio-forme mandibule</i>	<i>59</i>
<i>Slika 7-8 Prutovi potporne rešetke se izrađuju kao Volume Sweep feature-i</i>	<i>60</i>
<i>Slika 7-9 Skafold za nedostajući deo mandibule prikazan sa konstrukcionim krivama.....</i>	<i>60</i>
<i>Slika 7-10 Skafold u delu tela mandibule i na prelazu iz tela u ramus</i>	<i>61</i>
<i>Slika 7-11 Skafold za regiju ramusa</i>	<i>62</i>
<i>Slika 7-12 Skafold za regiju koronoidnog procesa mandibule</i>	<i>62</i>
<i>Slika 7-13 Model skafolda za glavu i vrat mandibule.....</i>	<i>62</i>
<i>Slika 7-14 Kongenitalni defekt mandibule (predadultni pacijent).....</i>	<i>64</i>
<i>Slika 7-15 Nedostajući delovi mandibule.....</i>	<i>64</i>

<i>Slika 7-16 Prikaz procesa modeliranja mandibule primenom T_NURCCS površina</i>	<i>65</i>
<i>Slika 7-17 Poklapanje T-NURCCS površinskog modela sa mozaičkim modelom (CT snimcima)</i>	<i>66</i>
<i>Slika 7-18 Mreža subelemenata T-NURCCS površine je regularna, bez uštinuća i nabora ...</i>	<i>67</i>
<i>Slika 7-19 Skafold nastao nad ivičnim linijama sub-elemenata T-NURCCS površine.....</i>	<i>68</i>
<i>Slika 7-20 Geometrijski model sklopa vilične kosti i skafolda nakon uvoza u program za analizu</i>	<i>72</i>
<i>Slika 7-21 Kontakt između vilične kosti i skafolda, definisan „lepljenjem“, tj. međusobnim povezivanjem stepeni slobode bliskih čvorova na odgovarajućim kontaktnim površinama</i>	<i>73</i>
<i>Slika 7-22 Granični uslovi koji odgovaraju zagrižaju prednjih sekutića.....</i>	<i>73</i>
<i>Slika 7-23 Cilindrični koordinatni sistem, kreiran radi zadavanja adekvatnog oslonca kojim je modeliran vilični zglob.....</i>	<i>74</i>
<i>Slika 7-24 Mreža konačnih elemenata FE modela sklopa vilične kosti i skafolda</i>	<i>74</i>
<i>Slika 7-25 Deformaciono stanje sklopa vilične kosti i skafolda.....</i>	<i>75</i>
<i>Slika 7-26 Deformaciono stanje vilične kosti.....</i>	<i>75</i>
<i>Slika 7-27 Deformaciono stanje skafolda</i>	<i>76</i>
<i>Slika 7-28 Naponsko stanje sklopa vilične kosti i skafolda.....</i>	<i>76</i>
<i>Slika 7-29 Naponsko stanje vilične kosti.....</i>	<i>77</i>
<i>Slika 7-30 Stanje napona u štapovima skafolda.....</i>	<i>77</i>
<i>Slika 7-31 3D štampač FDM tehnologije CREATBOT DX PLUS.....</i>	<i>79</i>
<i>Slika 7-32 Skafold u procesu izrade.....</i>	<i>79</i>
<i>Slika 7-33 Skafold nakon izrade na mašini</i>	<i>80</i>
<i>Slika 7-34 Skafold nakon skidanja spoljašnjeg omotača tzv. Ooze Shiled.....</i>	<i>80</i>

<i>Slika 7-35 Skafold nakon uklanjanja noseće strukture od PVA materijala rastvaranjem u vodi</i>	80
<i>Slika 7-36 Prikaz sekvenci u izradi prezentacionog, nedograđenog, realno-asimetričnog modela mandibule od PLA</i>	81
<i>Slika 7-37 Prezentacioni modeli rekonstruisane mandibule kojoj, usled kongenitalne anomalije, nedostaje veliki deo mandibule. Na slikama su prikazani nedograđeni i nadograđeni, simetrični i realno-asimetrični modeli</i>	82
<i>Slika 7-38 Nedograđeni, realno-asimetrični model mandibule u sklopu sa personalizovanim skafoldom za njenu regeneraciju</i>	83
<i>Slika 8-1 Varijantna rešenja konstrukcije skafolda za oporavak koštanog tkiva</i>	86

1.12 SPISAK TABELA

<i>Tabela 2-1 Materijali koji se najčešće koriste u inženjeringu tkiva</i>	<i>15</i>
<i>Tabela 2-2 Mehaničke karakteristike određenih klasa biomaterijala koji se koriste u inženjeringu tkiva (Middleton & Tipton, 2000), (Lanza, Langer, & Vacanti, 2013), (Milovanović, 2013)</i>	<i>17</i>
<i>Tabela 2-3 Prednosti i nedostaci, kao i najvažnije karakteristike pomenutih konvencionalnih tehnologija za izradu skafolda u inženjeringu tkiva (Leong, Cheah, & Chua, 2003).....</i>	<i>20</i>
<i>Tabela 2-4 Prednosti, nedostaci i osnovne karakteristike najčešće korišćenih APT pri izradi skafolda</i>	<i>23</i>

1.13 SPISAK KORIŠĆENIH SKRAĆENICA

Skraćenica	Značenje	Originalni naziv
RM	Regenerativna medicina	Regenerative Medicine
TE	Inženjering tkiva	Tissue Engineering
ECM	Ekstracelularni matriks	Extracellular Matrix
CAD	Geometrijsko modeliranje pomoću računara	Computer Aided Design
MRI	Magnetna rezonanca	Magnetic Resonance Image
CT	Kompjuterska tomografija	Computer Topography
MSCT	Višeslojna kompjuterska tomografija	Multi Sliced Computer tomography
CBCT	Kompjuterska tomografija koničnog oblika snopa X-zraka	Cone Beam Computerized Tomography
DNA	Dezoksiribonukleinska kiselina	Deoxyribonucleic Acid
RNA	Ribonukleinska kiselina	Ribonucleic Acid
PLA	Polilaktid	Poly lactide
PGA	Poliglikolid	Polyglycolide
PLGA	Poli mlečna-ko-glikolna kiselina	Poly Lactic-Co-Glycolic Acid
PVA	Poli-vinil alkoholni substrat (rastvorljiv u vodi)	Polyvinyl Alcohol
PVC	Poli-vinil hlorid - Termopolimer	Polyvinyl Chloride
PLLA	Poli-L-mlečna kiselina	Poly-L-Lactic Acid
PPF	Poli-propilen fumarati	
HSPG	Heparin sulfat proteoglikan	Heparin Sulfate Proteoglycan
TCP	Tri-kalcijum-fosfat	Tri-Calcium Phosphate
HA	Hidroksi-apatit	Hydroxyapatite
PDLLA	Poli-D, L-mlečna kiselina	Poly-D,L-Lactic Acid
β-TCP	B - Tri-kalcijum fosfat	B – Tri-Calcium Phosphate

μm	Micrometar	Micrometer
TPMS	Trostruko periodične minimalne površi	Triply Periodic Minimal Surfaces
TIPS	Termički indukovana fazna separacija polimera	Thermally Induced Phase Separation
PL	Rastvaranje čestica soli u polimernom rastvoru	Particulate Leaching
3D	Trodimenzijski	Three-Dimensional
MPA	Megapaskal (10^6 Pa)	
GPA	Gigapaskal (10^9 Pa)	
SFF	Solid-slobodne formi	Solid Free Form
CAM	Modeliranje proizvodnih procesa pomoću računara	Computer Aided Manufacturing
APT	Aditivne proizvodne tehnologije	
AM	Aditivna proizvodnja	Additive Manufacturing
STL	Format zapisa podataka za stereolitografiju	Stereolithographic Data Format
CAE	Računarom podržano inženjerstvo	Computer Aided Engineering
3DP	3D štampa	3D Printing
RP	Brza izrada prototipova	Rapid Prototyping
PI	Personalizovani implantat	Personalized Implant
FEA	Analiza metodom konačnih elemenata	Finite Element Analysis
MAF	Metoda anatomskih odlika	Method Of Anatomical Features
SADT	Strukturirana analiza i tehnika dizajna	Structured Analysis And Design Technique
RGE	Referentni geometrijski entitet	Referential Geometrical Entity
RMP	Referentni morfometrijski parametar	
PFP	Personalizovane Fiksaciona Pločica	
PMMF	Personalizovani geometrijski model mandibule i frakture	
PMMFP	Personalizovani model mandibule i fiksacione pločice	

NURBS	Nejednoobrazni racionalni Bezierov splajn	Non-Uniform Rational Biesier Spline
NURCCS	Nejednoobrazni racionalni Cutmull-Clark splajn	Non-Uniform Rational Cutmull-Clark Spline
T-NURCCS	Nejednoobrazni racionalni Cutmull-Clark splajn sa T čvorovima	Non-Uniform Rational Cutmull-Clark Spline with T nodes
MKE	Metoda konačnih elemenata	
SEM	Skeniranje elektronska mikroskopija	Scanning Electron Microscopy
SLM	Selektivno lasersko topljenje	Selective Laser Melting Technology
SLA	Stereolitografija	Stereolithography
DMLS	Direktno sintrovanje metala laserom	Direct Metal Laser Sintering
FDM	Pravljenje modela slaganjem i očvršćavanjem slojeva materijala	Fused Deposition Modeling
SLS	Selektivno lasersko sintetiranje	Selective Laser Sintering
EBM	Topljenje elektronskim snopom	Electron Beam Melting

BIOGRAFIJA AUTORA

Karim Najm Husain je rođen 01.03.1963 u Bagdadu, Republika Irak. Završio je osnovne studije 1984. godine na Akademiji za vazduhoplovstvo i protiv-vazdušnu odbranu u Sarajevu, na studijskom programu Vazduhoplovno Mašinstvo, sa prosekom 8,05. Master studije je završio na Mašinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu, 1986. godine, sa prosekom 8.15. Naslov master rada je „Analiza uticaja položaja krila i kormila na statičku i dinamičku stabilnost raketa u letu“.



Radio je u vazduhoplovnim snagama Iraka kao inženjer do 1996. godine, a potom kao istraživač u industriji oružja do 2003. Nakon 2003. godine kandidat je radio na Al-Qadisiyah Univerzitetu u Iraku kao predavač na mašinskom fakultetu.

Upisao je doktorske studije na Mašinskom Fakultetu Univerziteta u Nišu 2013 godine. Položio je sve ispite predviđene nastavnim planom i programom. 25. oktobra 2017. godine podneo je zahtev za odobrenje teme doktorske disertacije odseku za nastavna i studentska pitanja Mašinskog Fakulteta u Nišu pod radnim naslovom „*Anatomski oblikovan, rešetkasti skafold za velike traume kosti donje vilice*“ iz uže naučne oblasti proizvodno-informacione tehnologije. Naučno-stručni radovi proistekli kao rezultati tog istraživanja su publikovani u naučnim časopisima, predstavljeni na konferencijama i štampani u zbornicima.

Govori tri jezika: arapski, srpski i engleski. Ima iskustvo u menadžmentu.

Kandidat je stekao niz diploma i sertifikata iz vojne nauke, uprave i međunarodnih prava. U okviru svog aktivnog političkog angažovanja, ostvaruje blisku saradnju sa organizacijama za razvoj civilnog društva, ljudskih prava i sirotištima radi unapređenja prava i statusa žena, invalida, i dece, a posebno siročadi.

Kandidat planira da rezultate disertacije upotrebi za kreiranje posebne laboratorije za proizvodnju stomatoloških instrumenata. Takođe, kandidat ima jarku želju da iskoristi rezultate doktorata u razvoju medicinskih usluga siročadi.

Trenutno, kandidat je profesionalno angažovan na mestu direktora kompanija koje se bave proizvodnjom metalnih i plastičnih cevi i alata za spajanje.