

بررسی تأثیر ساین تخلخل بر نفوذ در استخوان در ایمپلنت‌های تیتانیومی متخلخل ساخته شده با پرینت سه بُعدی

چکیده

مقدمه: مطالعه تأثیر پارامترهای گوناگون ساختارهای متخلخل تیتانیومی بر روی رشد داخلی استخوان و ادغام بافت ایمپلنت و استخوان در سال‌های اخیر مورد توجه محققان بسیاری قرار گرفته است. تحقیقات نشان داده است ایمپلنت‌های متخلخل طراحی شده با ساختار کمینه سطح متناوب (Triply Periodic Minimal Surface) TPMS و ساخته شده به روش پرینت سه بُعدی، به طور قابل توجهی تأثیرگذاری بیشتری بر سلول‌های استخوانی و استحکام مکانیکی به نسبت ایمپلنت‌های رایج دارند. در این پژوهش تأثیر ساین تخلخل ایمپلنت‌های متخلخل تیتانیومی با طرح تخلخل جایروید (Gyroid) در نفوذ استخوان و ادغام بافت ایمپلنت مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: سه ایمپلنت تیتانیومی متخلخل دیسک شکل با طرح «تخلخل حلقوی چندوجهی» در اندازه تخلخل ۴۰۰، ۵۰۰ و ۶۰۰ میکرومتر طراحی شد. همه نمونه‌ها به وسیله پرینت سه بُعدی و با تکنیک (Selective Laser Melting) SLM و از جنس تیتانیوم آلیاژی گرید مدیکال (Ti6Al4V) ساخته شدند. جهت مطالعه حیوانی، از موش صحرایی نر، نژاد ویستار با وزن ۳۵۰ تا ۴۵۰ گرم استفاده شد. بررسی رشد و ترمیم استخوان به وسیله ایجاد ضایعه در استخوان کالواریا و جایگذاری ایمپلنت‌های ساخته شده در داخل ضایعه، انجام شد. پس از دوازده هفته، نمونه‌های حیوانی قربانی شدند، پوست از استخوان کالواریا برداشته شد و ایمپلنت‌های جایگذاری شده به منظور ارزیابی هیستولوژیک خارج شدند. **نتایج:** ساختار متخلخل حلقوی چندوجهی نسبت سطح به حجم بالایی داشته و تخلخل‌ها دارای اتصال داخلی بوده‌اند که موجب چسبندگی سلولی و رشد و نفوذ استخوان می‌شود. نتایج نشان داد رشد داخلی استخوان به طور قابل توجهی در ساین تخلخل ۴۰۰ میکرومتر نسبت به سایر گروه‌های مورد آزمایش بیشتر بوده و نفوذ استخوان به داخل ساختار مشهود بود. هم‌چنین، رگزایی در ساین تخلخل ۶۰۰ میکرومتر مشاهده شد. نتیجه‌گیری: نتایج، تأثیر مثبت تخلخل در ایمپلنت‌های تیتانیومی بر تشویق استخوان به رشد داخلی و نفوذ استخوان به داخل تخلخل را تایید کرد. در ایمپلنت متخلخل تیتانیومی با ساختار حلقوی چندوجهی، ساین تخلخل ۴۰۰ میکرومتر برای تمایز و تکثیر سلول‌های استخوانی مناسب بود و موجب ادغام بافت ایمپلنت و استخوان شد.

واژگان کلیدی: ادغام استخوانی، بازسازی استخوان، تیتانیوم، پروتز و ایمپلنت، سطح تماس استخوان - ایمپلنت.

دریافت مقاله: ۳ ماه قبل از چاپ؛ **پذیرش مقاله:** ۱ ماه قبل از چاپ.

غزاله مرادخانی،^۱ دکتر مراد کریم‌پور،^۲ دکتر محمود طاهری

مقدمه

استخوان نقش اساسی در ساختار اسکلتی بدن انسان دارد و از این ساختار به عنوان یک فریم پشتیبانی می‌کند. محافظت از اندام‌های حیاتی بدن، ذخیره مواد معدنی و چربی، کمک به حرکت بدن و تولید سلول‌های خونی از جمله وظایف استخوان است. بافت استخوانی پویا است و یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های آن بازسازی و خودترمیمی است. ترومای شدید، بیماری‌های سیستمیک مانند سرطان و ایجاد تومورهای سرطانی یا افزایش سن ممکن است بر توانایی بافت استخوان برای انجام وظایف معمول خود تأثیر بگذارد و استخوان ممکن است نتواند بافت از دست رفته را ترمیم کند. بنابراین، نیاز به ایمپلنت استخوانی در دهه‌های اخیر به طور گسترده افزایش یافته است.^(۱) ایمپلنت‌های استخوانی برای کاربردهای پزشکی باید معیارهای مختلفی از جمله زیست‌سازگاری و خواص بیومکانیکی را رعایت کنند. زیست‌سازگاری رابطه بین ماده ایمپلنت و بافت میزبان بیولوژیکی را توصیف می‌کند. به طور کلی، زیست‌سازگاری علاوه بر بیان غیرسمی بودن ایمپلنت‌ها، به معنای تعامل با فعالیت سلول‌های زنده و کمک به افزایش فعالیت سلول‌ها برای تشکیل بافت جدید می‌باشد.^(۲)

بیومواد فلزی مانند تیتانیوم، علاوه بر زیست‌سازگاری، به دلیل خواص مکانیکی عالی از جمله استحکام بالا، مدول الاستیک مناسب، چقرمگی شکست و استحکام خستگی، به طور گسترده در ایمپلنت‌های load bearing استفاده می‌شوند.^(۳) مدول الاستیک تیتانیوم بسیار بالاتر از استخوان انسان است که تنش‌ها را از استخوان حذف می‌کند و طبق قانون ولف^(۴) باعث خود جذب استخوان و سپر تنشی می‌شود. این پدیده دلیل اصلی شل شدن ایمپلنت و

۲. استادیار

۳. استاد، دانشکده علوم مهندسی،
دانشکده‌گان فنی دانشگاه تهران، تهران، ایران.

۲۰۱. دانشکده مکانیک، پردیس دانشکده‌گان
فنی دانشگاه تهران، تهران، ایران.

نویسنده مسئول:

مراد کریم‌پور

Email:
m.karimpour@gmail.com

هدف از این مطالعه، بررسی پیش‌بالینی تأثیر اندازه تخلخل بر ادغام بافت استخوان و ایمپلنت‌های تیتانیومی متخلخل ساخته شده با پرینت سه بُعدی است.

مواد و روش‌ها

آماده‌سازی نمونه‌ها

به منظور طراحی ایمپلنت متخلخل، از ساختار متخلخل حلقوی چندوجهی (Gyroid) استفاده شد. سه ساختار متخلخل حلقوی چندوجهی دیسکی شکل با سه اندازه تخلخل ۴۰۰، ۵۰۰ و ۶۰۰ میکرومتر طراحی شد. ضخامت دیواره در تمام نمونه‌ها ۰/۱۷ میلی‌متر ثابت در نظر گرفته شد. قطر ایمپلنت طراحی شده ۵ میلی‌متر و ارتفاع آن ۱/۵ میلی‌متر بود.

تمام ایمپلنت‌ها با روش ساخت افزودنی (ذوب لیزری انتخابی) و با استفاده از پودر تیتانیوم آلیاژی گرید پزشکی (Ti6Al4V)، همان طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، ساخته شدند.

شکل ۱- نمونه‌های تیتانیومی پرینت شده با سه اندازه تخلخل ۴۰۰، ۵۰۰ و ۶۰۰ میکرومتر (به ترتیب از چپ به راست)



به دلیل آنکه درصد تخلخل ساختار متخلخل بر روی ادغام بافت استخوانی و ایمپلنت تأثیر می‌گذارد، تخلخل هر نمونه پس از ساخت، با استفاده از رابطه زیر محاسبه شد:

$$P = \left(1 - \frac{W_p}{W_s}\right) \times 100 \quad (1)$$

که در آن W_p وزن نمونه متخلخل و W_s وزن نمونه جامد است که از طریق چگالی Ti6Al4V قابل محاسبه است. هر نمونه پرینت شده به طور جداگانه توزین شد. همه نمونه‌ها پیش از کاشت، به وسیله اتوکلاو استریل شدند.

مطالعه حیوانی و فرآیند جراحی

به منظور مطالعه حیوانی، از هفت موش صحرایی نر بالغ ویستار استفاده شد که وزن هر یک از آنها بین ۳۵۰ تا ۴۵۰ گرم بود. بیهوشی با تزریق عضلانی ترکیبی از کتامین و زایلازین القا شد. حیوانات در

جراحی‌های مجدد است^(۵). یکی از راه‌حل‌هایی که به تازگی برای رفع این مشکل در نظر گرفته شده طراحی تخلخل در ایمپلنت‌های فلزی است.

تخلخل، مدول الاستیک را در مقایسه با مواد جامد کاهش می‌دهد^(۶،۷). اتصال داخلی ساختارهای متخلخل با ایجاد امکان انتقال گسترده مایعات بدنی از طریق منافذ ایمپلنت، ادغام بافت ایمپلنت و استخوان و تثبیت بیولوژیکی را تقویت می‌کند، همچنین به گسترش سطح تماس بافت میزبان و ایمپلنت کمک می‌کند^(۸). ریزساختار و پارامترهای ایمپلنت‌های متخلخل، از جمله اندازه و شکل منافذ، اتصال درونی منافذ و درصد تخلخل، از عوامل مؤثر در استحکام مکانیکی، تمایز و تکثیر سلولی، نفوذ سلولی و تشکیل استخوان جدید هستند^(۹). درصد تخلخل ساختار، یک پارامتر مهم در افزایش تعامل سلولی است. تخلخل نه تنها باید از تحرک و استخوان‌سازی سلول پشتیبانی کند، بلکه پایداری مکانیکی مورد نیاز آن را نیز فراهم کند^(۱۰).

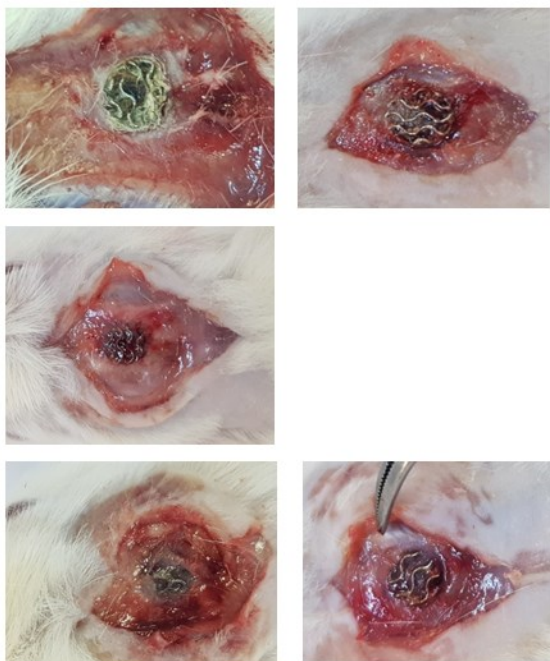
ساختارهای کمینه سطح متناوب، TPMS (Triply periodic minimal surface)، به دلیل خواص منحصر به فرد خود، برای کاربردهای ایمپلنت استخوانی مناسب هستند. در این ساختارها، میانگین انحنا در هر نقطه معین صفر است و انحناهای مقعر و محدب در سراسر ساختار متقارن هستند^(۱۱،۱۲). ساختارهای کمینه سطح متناوب، نسبت سطح به حجم بالایی دارند^(۱۳) و دارای اتصال درونی هستند که استخوان‌سازی و رشد درونی استخوان را تسهیل می‌کند^(۱۴). فقدان گوشه‌های تیز و قابلیت همگرایی ملایم از ویژگی‌های این ساختارها است که تمرکز تنش و سپرتنشی را به حداقل می‌رساند^(۱۵).

محدوده‌های مختلف اندازه تخلخل اثرات متفاوتی بر روند بازسازی استخوان دارند. اندازه‌های کوچکتر از ۱۸۸ میکرومتر تمایز سلولی را تشویق می‌کنند، در حالی که اندازه منافذ بزرگتر از ۳۹۰ میکرومتر برای تکثیر سلولی و رشد درونی استخوان مناسب هستند^(۱۶). نتایج مطالعات قبلی قادر به تعیین اندازه بهینه منافذ نبوده‌اند. یکی از دلایل اصلی غیرقطعی بودن نتایج این است که اکثر مطالعات قبلی تأثیر سایر پارامترهای ساختاری، مانند درصد تخلخل، هندسه ساختار و مساحت سطح تماس را که نقش مهمی در استخوان‌زایی دارند، در نظر نگرفته‌اند^(۱۷،۲۰).

اخیراً استفاده از ساختارهای متخلخل در ایمپلنت‌های ارتوپدی برای افزایش ادغام بافت استخوان و ایمپلنت، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. به عنوان مثال، تخلخل در کاپ‌های استابولوم برای کمک به نفوذ استخوان و افزایش فیکسیشن استفاده شده است^(۲۱). سایر موارد استفاده از ساختارهای متخلخل در ایمپلنت‌های ارتوپدی شامل کیج‌های ستون فقرات^(۲۲)، کامپوننت تیبیال در جراحی تعویض مفصل زانو^(۲۳) و coneها و آگمنت‌های فلزی در جراحی‌های مجدد تعویض مفصل زانو (ریویژن) است^(۲۴).

در گروه ۴۰۰ میکرومتر به طور قابل توجهی بیشتر از سایر گروه‌ها بود به طوری که نفوذ استخوان به منافذ قابل تشخیص بود (مطابق شکل ۲). با این حال، تشکیل عروق در گروه ۶۰۰ میکرومتر نسبت به گروه‌های دیگر بارزتر مشاهده شد.

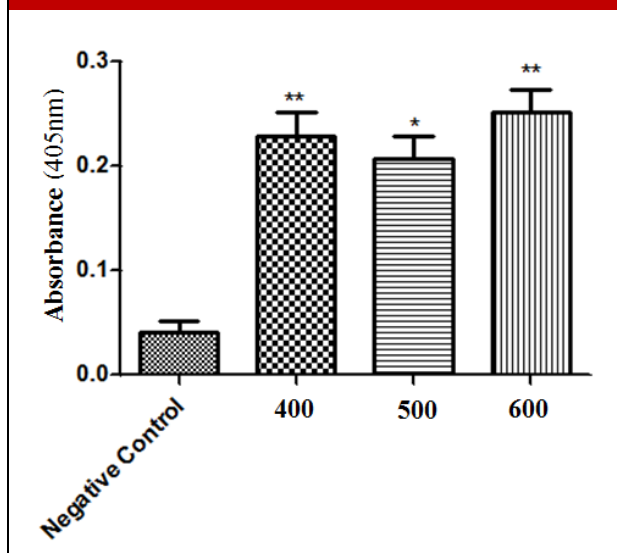
شکل ۲. نتیجه ترمیم استخوان و ادغام بافت استخوان و ایمپلنت پس از ۱۲ هفته در گروه‌های ۴۰۰، ۵۰۰ و ۶۰۰ میکرومتر (به ترتیب از بالا به پایین)



هیستولوژی

شکل ۳ شرایط مختلف برای القای استخوان‌سازی را در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد

شکل ۳. شرایط مختلف القای استخوان‌زایی



دستگاه استریوتاکسی قرار گرفتند. موهای روی جمجمه تراشیده و با بتادین ضد عفونی شد. در قسمت پشتی جمجمه، ضایعه مدور با استفاده از مته ایجاد گردید. حیوانات به سه گروه دوتایی تقسیم شدند:

۱- ضایعه با یک ایمپلنت متخلخل با اندازه تخلخل ۴۰۰ میکرومتر پر شد.

۲- ضایعه با یک ایمپلنت متخلخل با اندازه تخلخل ۵۰۰ میکرومتر پر شد.

۳- ضایعه با یک ایمپلنت متخلخل با اندازه تخلخل ۶۰۰ میکرومتر پر شد.

گروه کنترل نیز شامل یک موش صحرایی بود که ضایعه ایجاد شده خالی باقی ماند.

پریوستیوم پس از کاشت جایجا شد و با نخ ویکریل ۴-۰ بخیه شد و پوست نیز با سیلک ۳-۰ بخیه شد. موش‌ها در اتاقی با دمای کنترل شده با چرخه نور/ تاریکی ۱۲ ساعت/ ۱۲ ساعت، با دسترسی آزاد به غذا و آب قرار گرفتند. به جز یک نمونه در گروه با اندازه تخلخل ۵۰۰ میکرومتر، همه حیوانات تا پایان مطالعه زنده ماندند.

پس از ۱۲ هفته، همه حیوانات قربانی شدند. پوست از کالاریا برداشته شد و ایمپلنت‌ها برای بررسی بافت‌شناسی خارج شدند.

بررسی آماری

از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) با آزمون مقایسه چندگانه فیشر برای ارزیابی تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. $p < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

هیستولوژی در هفته دوازدهم

رنگ‌آمیزی آلیزارین رد (Alizarin Red S) برای ارزیابی درجه معدنی شدن سلول‌های استئوبلاست انجام شد. آلیزارین رد معمولاً برای شناسایی استئوسیت‌های حاوی کلسیم در کشت تمایز یافته سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان و جوندگان (MSCs) استفاده می‌شود. به عبارت دیگر، بافت استخوانی که در داخل ساختار متخلخل نفوذ کرده و در تماس با آلیزارین رد قرار دارد، قرمز می‌شود و طیف رنگ، بسته به مقدار کلسیم موجود تغییر می‌کند. در آخر رنگ جذب شده با استفاده از اسپکتروفوتومتر (در طول موج ۴۰۵ نانومتر) اندازه‌گیری شد.

نتایج

مشاهدات ماکروسکوپی

درصد تخلخل محاسبه شده تمام ایمپلنت‌ها بیش از ۶۰ درصد بود. در مرحله ترمیم، عفونت ماکروسکوپی زخم مشاهده نشد و زخم‌ها پس از چهار هفته به طور کامل بهبود پیدا کردند. ایمپلنت‌ها به طور کامل و با استحکام مناسبی به استخوان چسبیده بودند. رشد داخلی استخوان

جدول ۱. نتایج آزمون‌های فیشر برای تفاوت میانگین‌ها

Difference of Levels	Difference of Means	SE of Difference	95% CI	T-Value	Adjusted P-Value
G 400	0.1886	0.0272	(0.1021, 0.2750)	6.94	0.006
G 600	0.2107	0.0272	(0.1243, 0.2972)	7.76	0.004
G 400-600	0.0222	0.0272	(-0.0643, 0.1086)	0.82	0.474

Simultaneous Confidence level = 90.17%

• بر اساس داده‌های تجربی (به ویژه نتایج بافت‌شناسی)، اندازه تخلخل به میزان ۴۰۰ میکرومتر، برای رشد درونی استخوان و ادغام بافت استخوان و ایمپلنت مناسب‌تر است.

• ارزیابی آماری نشان می‌دهد که تفاوت در تشکیل استخوان در ساختارهایی با اندازه تخلخل ۴۰۰ و ۶۰۰ میکرومتر ناچیز است

• بنابراین با در نظر گرفتن تمامی عوامل مؤثر و همچنین نتایج به دست آمده، نتیجه می‌گیریم که اندازه تخلخل ۴۰۰ میکرومتر در ساختار حلقوی چندوجهی به دلیل استحکام مکانیکی بالاتر، نسبت به اندازه تخلخل ۶۰۰ میکرومتر، به منظور استفاده در ایمپلنت‌های تیتانیومی متخلخل مناسب‌تر است^(۳۰).

• ساختارهای متخلخل به ویژه ساختار حلقوی چندوجهی با توجه به ویژگی‌های ذکر شده، در انواع ایمپلنت‌های ارتوپدی با هدف ادغام بافت استخوان و ایمپلنت و تثبیت بیولوژیکی کاربرد فراوانی خواهند داشت.

• یکی از محدودیت‌های این تحقیق عدم امکان ارزیابی با استفاده از روش‌های متداول هیستولوژی به دلیل جنس فلزی ایمپلنت‌ها و عدم امکان برش لایه نازک در این نوع ایمپلنت‌ها بود.

• از کاربردهای این پژوهش، استفاده از ساختار متخلخل مطالعه شده، در تمامی ایمپلنت‌های ارتوپدی تیتانیومی است که نیاز به یکپارچگی استخوانی (osseointegration) دارند. استفاده از ساختارهای متخلخل در این ایمپلنت‌ها علاوه بر ایجاد تثبیت بیولوژیکی، به جلوگیری از شل شدن (loosening) نیز کمک می‌کند.

نتیجه‌گیری

ایمپلنت‌های تیتانیوم متخلخل با استفاده از فناوری ذوب لیزری انتخابی، (Selective Laser Melting) SLM، با موفقیت ساخته شدند. در این پژوهش، زیست‌سازگاری، رشد و ترمیم استخوانی و استخوان‌سازی در ساختار تخلخل حلقوی چندوجهی در سه اندازه تخلخل ۴۰۰، ۵۰۰ و ۶۰۰ میکرومتر ارزیابی شد. تجزیه و تحلیل بافت‌شناسی نشان داد که میزان بافت استخوانی جدید و استواینتگراسیون در گروه ۴۰۰ میکرومتر بیشتر از سایر گروه‌ها بود. بنابراین، ایمپلنت‌های تیتانیوم متخلخل با ساختار تخلخل حلقوی چندوجهی، پتانسیل بالایی برای کاربردهای بالینی ارتوپدی دارند.

با توجه به جدول ۱، تفاوت بین گروه‌های ۴۰۰ و ۶۰۰ میکرومتر با گروه کنترل معنی‌دار است.

بحث

حداقل تخلخل ۶۰٪ نکته مشترک در اکثر مطالعاتی است که برای دستیابی به رشد بهتر استخوان در داخل ساختار متخلخل پیشنهاد شده است^(۲۵). تیتانیوم و آلیاژهای تیتانیوم جایگزین‌های مناسبی برای بافت استخوان از دست رفته هستند و به طور گسترده در ارتوپدی استفاده می‌شوند^(۲۶). برای کاربردهای ارتوپدی، حداقل اندازه تخلخل ۳۰۰ میکرومتر برای تشویق تشکیل استخوان جدید و رگ‌زایی توصیه می‌شود. اندازه تخلخل در رشد استخوان به داخل آن مؤثر است. کوچکی اندازه منافذ تأمین اکسیژن مورد نیاز برای تشکیل بافت استخوانی را دشوار می‌کند و باعث تشکیل استئوکندرال قبل از تشکیل استخوان می‌شود، این در حالی است که اندازه بزرگتر منافذ تشکیل استخوان را قبل از تشکیل بافت غضروفی به دلیل رگ‌زایی تشویق می‌کند^(۲۷).

در سال‌های اخیر، ساخت افزودنی به دلیل توانایی منحصر به فرد آن در حفظ کنترل سه‌بعدی بر اندازه تخلخل، کسر حجمی (درصد تخلخل) و ارتباط داخلی ساختار متخلخل مورد توجه قرار گرفته است^(۲۸).

• یکی از دلایل اصلی عدم قطعیت میان نتایج تحقیقات قبلی این است که اکثر مطالعات قبلی تأثیر سایر پارامترهای ساختاری مانند تخلخل، هندسه منافذ و مساحت سطح ویژه را که نقش مهمی در استخوان‌زایی دارند، نادیده گرفته‌اند^(۲۰ تا ۲۱). اما به طور کلی نتایج این پژوهش به طور مشابه نشان داد که اندازه منافذ ۴۰۰ تا ۶۰۰ میکرومتر برای رشد استخوانی مناسب است^(۲۹).

• بر اساس نتایج ارزیابی مشاهداتی، ساختار تخلخل حلقوی چندوجهی با درصد تخلخل و اندازه تخلخل مناسب، امکان تمایز، تکثیر، رشد و نفوذ سلول‌های استخوانی را فراهم می‌کند.

• لازم به ذکر است که نباید از بهینه‌سازی ساختار به منظور بهبود ویژگی‌های بیولوژیکی آن مانند رشد سلولی و همچنین خواص مکانیکی مانند استحکام ساختاری، صرف نظر شود.

منابع

1. Yuan L, Songlin D, Cuie W. Additive manufacturing technology for porous metal implant applications and triple minimal surface structures: A review. *Bioact Mater.* 2018; 4:56-70. PMID: 30596158 PMCID: PMC6305839 DOI: 10.1016/j.bioactmat.2018.12.003.
2. Williams DF. There is no such thing as a biocompatible material. *Biomaterials.* 2014; 35(38):10009-10014. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.08.035 PMID: 25263686.
3. Bundy K.J. Biomaterials and the chemical environment of the body. *Joint Replacement Technology.* Woodhead Publishing. 56-80, 2008. DOI:10.1533/9781845694807.1.56
4. Frost H M. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod.* 1994; 64(3):175-88. PMID: 8060014 DOI: 10.1043/0003-3219(1994)064<0175:WLBSA>2.0.CO; 2.
5. Sumner D R. Long-term implant fixation and stress-shielding in total hip replacement. *J Biomech.* 2015; 18; 48(5):797-800. PMID: 25579990 DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.12.021.
6. Lopez-Heredia MA, Sohler J, Gaillard C, Quillard S, Dorget M, et al. Rapid prototyped porous titanium coated with calcium phosphate as a scaffold for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2008; 29(17):2608-2015. PMID: 18358527 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.02.021.
7. Ryan GE, Pandit AS, Apatsidis DP. et al. Porous titanium scaffolds fabricated using a rapid prototyping and powder metallurgy technique. *Biomaterials.* 2008; 29(27):3625-3635. PMID: 18556060 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.05.032.
8. Dabrowski B, Swieszkowski W, Godlinski D, Kurzydowski KJ, et al. Highly porous titanium scaffolds for orthopaedic applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010; 95(1):53-61. PMID: 20690174 DOI: 10.1002/jbm.b.31682.
9. Ghorbani F, Zamanian A. Oriented microstructure in neural tissue engineering: a review. *J Tissue Sci Eng.* 2016; 7(3):182. DOI:10.4172/2157-7552.1000182.
10. Zhang J, Zhao SH, Zhu M, Zhu Y, Zhang Y, et al. 3D-printed magnetic Fe 3 O 4/MBG/PCL composite scaffolds with multifunctionality of bone regeneration, local anticancer drug delivery and hyperthermia. *J Mater Chem B.* 2014; 2(43):7583-7595. PMID: 32261896 DOI: 10.1039/c4tb01063a.
11. Lord E, Mackay AL, Ranganathan S. *New geometries for new materials.* Cambridge University Press, 2006.
12. Sychoy M, Lebedev LA, Dyachenko SV, Nefedova LA. Mechanical properties of energy-absorbing structures with triply periodic minimal surface topology. *Acta Astronautica.* 2018;150:81-84. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2017.12.034>.
13. Yoo DJ. Advanced porous scaffold design using multi-void triply periodic minimal surface models with high surface area to volume ratios. *Int J Precis Eng Manufactur.* 2014; 15:1657-1666.
14. Aremu AO, Brennan-Craddock JPI, Panesar A, Ashcroft I, et al. A voxel-based method of constructing and skinning conformal and functionally graded lattice structures suitable for additive manufacturing. *Addit Manufactur.* 2016; 1-13. DOI: 1016/j.addma.2016.10.006.
15. Zhao M, Liu F, Fu G, Zhang DZ, Zhang T, et al. Improved mechanical properties and energy absorption of BCC lattice structures with triply periodic minimal surfaces fabricated by SLM. *Materials.* 2018; 11(12):2411. PMID: 30501050 PMCID: PMC6317040 DOI: 10.3390/ma11122411.
16. Chang B, Song W, Han T, Yan J, Li F, et al. Influence of pore size of porous titanium fabricated by vacuum diffusion bonding of titanium meshes on cell penetration and bone ingrowth. *Acta Biomater.* 2016; 33:311-321. PMID: 26802441 DOI: 10.1016/j.actbio.2016.01.022.
17. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials.* 2005; 26(27):5474-91. PMID: 15860204 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.002.
18. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials.* 2005; 26(27):5474-91. PMID: 15860204 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.002.
19. Zadpoor AA. Bone tissue regeneration: the role of scaffold geometry. *Biomater Sci.* 2015; 3(2):231-45. PMID: 26218114 DOI: 10.1039/c4bm00291a.
20. Bouët G, Marchat D, Cruel M, Malaval L, Vico L. In vitro three-dimensional bone tissue models: from cells to controlled and dynamic environment. *Tissue Eng Part B Rev.* 2015; 21(1):133-56. PMID: 25116032 DOI: 10.1089/ten.TEB.2013.0682.
21. Dall'Ava L, Hothi H, Henckel J, Di Laura A, Shearing P. et al. Characterization of dimensional, morphological and morphometric features of retrieved 3D-printed acetabular cups for hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2020; 15(1):1-2. PMID: 32306995 PMCID: PMC7169042 DOI: 10.1186/s13018-020-01665-y.
22. Wu SH, Li Y, Zhang YQ, Li XK, Yuan CF, Hao YL, Zhang ZY. et al. Porous titanium-6 aluminum-4 vanadium cage has better osseointegration and less micromotion than a poly-ether-ether-ketone cage in sheep vertebral fusion. *Artif Organs.* 2013; 37(12):191-201. PMID: 24147953 DOI: 10.1111/aor.12153.
23. Elthawy B, Fouada N, Eldesouky I. Numerical Evaluation of a Porous Tibial-Knee Implant using Gyroid Structure. *J Biomed Phys Eng.* 2022; 1; 12(1):75-82. PMID: 35155295 PMCID: PMC8819261 DOI: 10.31661/jbpe.v0i0.2005-1116.
24. Faizan A, Bhowmik-Stoker M, Alipit V, Kirk AE, Krebs VE, Harwin SF. et al. Development and verification of novel porous titanium metaphyseal cones for revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 1;32(6):1946-53.
25. Ataei A, Li Y, Fraser D, Song G, Wen C. Anisotropic Ti-6Al-4V gyroid scaffolds manufactured by electron beam melting (EBM) for bone implant applications. *Materials & Design.* 2018; 345-354. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2017.10.040>.
26. Alvarez K, Nakajima H. Metallic scaffolds for bone regeneration. *Materials.* 2009; 23; 2(3):790-832. doi: 10.3390/ma2030790.
27. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials.* 2005; 1; 26(27):5474-91. PMID: 15860204. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.002.
28. Patra S, Young V. A review of 3D printing techniques and the future in biofabrication of bioprinted tissue. *Cell Biochem Biophys.* 2016; 74(2):93-8. PMID: 27193609 DOI: 10.1007/s12013-016-0730-0.
29. Frosch KH, Barvencik F, Viereck V, Lohmann CH, Dresing K, et al. Growth behavior, matrix production, and gene expression of human osteoblasts in defined cylindrical titanium channels. *J Biomed Mater Res A.* 2004; 1; 68(2):325-34. PMID: 14704974 DOI: 10.1002/jbm.a.20010.
30. Zaharin HA, Abdul Rani AM, Azam FI, Ginta TL, Sallih N. et al. Effect of unit cell type and pore size on porosity and mechanical behavior of additively manufactured Ti6Al4V scaffolds. *Materials.* 2018; 28; 11(12):2402. PMID: 30487419 PMCID: PMC6317238 DOI: 10.3390/ma11122402.