T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

KONJENİTAL KALP ANOMALİLERİNDEN ASD (ATRİAL SEPTAL DEFECT) ve VSD (VENTRİKÜLER SEPTAL DEFECT) BULUNAN PEDİATRİK VAKALARIN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VERİLERİ KULLANILARAK ÜÇ BOYUTLU ANATOMİK MODELLENMESİ ve CERRAHİ YAKLAŞIMLARIN BELİRLENMESİ

Ömer GÖÇ

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN
II. DANIŞMAN
Doç. Dr. İsmail DEMİRCİOĞLU

ŞANLIURFA
2022

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

KONJENİTAL KALP ANOMALİLERİNDEN ASD (ATRİAL SEPTAL DEFECT) ve VSD (VENTRİKÜLER SEPTAL DEFECT) BULUNAN PEDİATRİK VAKALARIN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VERİLERİ KULLANILARAK ÜÇ BOYUTLU ANATOMİK MODELLENMESİ ve CERRAHİ YAKLAŞIMLARIN BELİRLENMESİ

Ömer GÖÇ

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN
II. DANIŞMAN
Doç. Dr. İsmail DEMİRCİOĞLU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21026 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2022

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışman hocam olan Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN'a;

Doktora eğitimi ve tez çalışmam süresince katkı ve yardımlarını esirgemeyen ikinci tez danışman hocam Doç. Dr. İsmail DEMİRCİOĞLU'na;

Doktora eğitimi süresince problemlere yaklaşım ve çözüm yollarıyla ufkumu açan, tez çalışmamda destek olan Prof. Dr. Mustafa GÖZ'e;

Çalışmama 21026 nolu proje ile maddi destek ve olanak sağlayan Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, çalışanlarına ve Cenap ALAYBEYİ'ne;

Akademik hayatıma bilgi ve deneyimleriyle destek olan değerli hocam ve mesai arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Reşat DİKME'ye;

Tezin baskı materyallerinde bilgi ve tecrübeleriyle destek veren, BTech İnnovation Medikal Birim Yöneticisi Osman TUNÇ' a;

Sağlık Bilimleri Enstitüsü yönetimi ve tüm enstitü çalışanlarına;

Hak ettiği zamanı kendilerine ayıramadığım çocuklarım Muhammed Hasan ve Hamza ile eşim Nagihan hanım'a;

Bugünlere gelmeme vesile olan, beni yetiştiren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER **Sayfa No**

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR ..... **i**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... **vii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Kalp Anatomisi 3
2.2. Kalp Embriyolojisi 6
2.3. Konjenital Kalp Anomalileri 7
2.3.1. Konjenital Kalp Anomalilerinde Epidemiyoloji 7
2.3.2. Konjenital Kalp Anomalilerinde Belirti ve Semptomlar 7
2.3.3. Konjenital Kalp Anomalilerinde Moleküler Yolaklar 8
2.3.4. Konjenital Kalp Anomalileri Alt Türleri 9
2.4. Atriyal Septal Defekt (ASD) 10
2.4.1. ASD'nin Radyografik Özellikleri 11
2.5. Ventriküler Septal Defekt (VSD) 12
2.5.1. VSD'de Radyografik özellikler 12
2.6. Konjenital Kalp Anomalilerinde Tedavi 13
2.7. Cerrahi Uygulamalar İçin Üç Boyutlu (3B) Baskılı Organ Modelleri 13
2.8. Medikal sektörde Üç Boyutlu Modellemenin kullanılması 14
2.8. 3B Modelleme İçin Kullanılan Görüntüleme Sistemleri 15
2.8.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 15
2.8.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sistemleri 15
2.9. 3B Yazılım Programları 16
2.10. 3B Model Oluşturma Şekilleri (Modelleme Tipleri) 17
2.10.1. Poligonal Meshleme 17
2.10.2. Yüzey Tabanlı Modelleme 17
2.10.3. Volümetrik Modelleme 17
2.11. 3B Baskı Teknikleri 17

2.12. 3B Baskı Yapan Yazıcılar 18
2.13. 3B Nesnelerin Üretilme Aşamaları 19
2.13.1. Görüntü Yakalama 20
2.13.2. Görüntülerin İşlenmesi (Modelleme) 21
2.13.3. Baskı Aşaması ve Sonlandırma (3B Baskı Teknolojileri) 21
2.14. Ticari Materyaller Kullanılarak 3B Baskı Organ Modelleri Oluşturma 23
2.14.1. Sert-Plastik Malzemelerin Kullanıldığı 3B Basılı Organ Modelleri 24
2.14.2. Elastomerik (Kauçuk Benzeri) Malzemelerin Kullanıldığı 3B Basılı Organ Modelleri 25
2.14.3. Toz Bazlı Malzemelerin Kullanıldığı 3B Basılı Organ Modelleri 26
2.14.4. Biyomateryal Malzemelerin Kullanıldığı 3B Basılı Organ Modelleri 27
2.15. Doğru 3B Yazıcıyı Seçme 28
2.16. 3B Baskının Tıpta Kullanım Alanları 29
2.17. Kardiyovasküler 3B modeller 29
2.18. 3B Baskılı Organ Modellerinin Sınırlamaları 30
2.19. Entegre Fonksiyonlara Sahip 3B Baskılı Organ Modelleri 30
3. GEREÇ ve YÖNTEM 32
3.1. Etik Kurul Onayı 32
3.2. Görüntü Materyallerinin Toplanması 32
3.3. Üç boyutlu modellerin Oluşturulması 32
4. BULGULAR 34
4.1. Çalışma Grubuna Ait Demografik Veriler 34
4.2. BT görüntülerinden elde edilen 3B kalp modelleri 34
4.3. Modellenen Kalplerden Konjenital Vaka Örnekleri 35
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 48
7. KAYNAKLAR 50
EKLER 611
EK 1. Etik Kurul Kararı
EK 2. Orijinallik Raporu ve Beyan Formu
EK 3. İntihal Raporu
EK 4. Tez Veri Giriş Formu

ŞEKİLLER DİZİNİ **Sayfa No**

Şekil 2. 1. Kalbin topogragik konumu. 3
Şekil 2. 2. Kalbin dış bakıda görünümü..... 4
Şekil 2. 3. Kalbin iç yapısı ve kanın dolaşım yönü..... 5
Şekil 2. 4. DICOM görüntü formatından 3B model baskı oluşturma aşamaları..... 20
Şekil 2. 5. MR taramasının stereolitografi (STL) dosyasından G koduna dönüştürerek organ modelini 3B yazdırma. 24
Şekil 2. 6. Sert plastik malzemeler kullanılarak yapılan 3B baskılı organ modelleri..... 25
Şekil 2. 7. Elastomerik malzemeler kullanılarak yapılan 3B baskılı organ modelleri..... 26
Şekil 2. 8. Toz bazlı malzemeler kullanılarak elde edilen 3B baskılı organ modelleri ..26
Şekil 2. 9. Entegre fonksiyonlara sahip organ modelleri veya simülatörleri 31
Şekil 4. 1. BT görüntülerinden elde edilen 3B Kalp Modeli 34
Şekil 4. 2. BT görüntülerinden çift çıkım sağ ventrikül defekti 35
Şekil 4. 3. Çift çıkış sağ VSD izlenimi 35
Şekil 4. 4 Intrakardiyak yapı izlenimi…….36
Şekil 4. 5. BT'den elde edilen intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi (vaka 1) 36
Şekil 4. 6. 3B intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi (vaka 1) 36
Şekil 4. 7. Vaka 2'ye ait olan vasküler BT görüntüleri ile elde edilen 3B vasküler anomali izlenimi……..…….37
Şekil 4. 8. Vaka 2'ye ait olan vasküler anomali 3B izlenimi (fallot tetralojisi)……..38
Şekil 4. 9. Vaka 3'e ait olan kardiyak BT görüntüleri ile 3B kardiyak yapı kesitsel izlenimi 39
Şekil 4. 10. Vaka 3'e ait olan 3B kardiyak yapı kesitsel izlenimi 39
Şekil 4. 11. Vaka 4'e ait olan kardiyak BT görüntüleri ile 3B kardiyak yapı kesitsel izlenimi 40
Şekil 4. 12. Vaka 4'e ait olan 3B kardiyak yapı kesitsel izlenimi 40
Şekil 4. 13. Vaka 5'e ait olan kardiyak BT görüntüleri ile 3B intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi 41
Şekil 4. 14. Vaka 5'e ait olan 3B intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi 41
Şekil 4. 15. Vaka 6'ya ait olan kardiyak BT görüntüleri ile 3B intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi 42
Şekil 4. 16. Vaka 6'ya ait olan 3B intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi 42

Şekil 4. 17. İntakardiyak yapının 3B baskı materyali (Oblik açıdan kesitsel görünüm).43
Şekil 4. 18. Dış kardiyak yapının 3B baskı materyali (Posterior açıdan sol atrium ve torasik aorta) 43
Şekil 4. 19. Dijital model üzerinde yapılan defekt ölçümleri 44

TABLOLAR DİZİNİ **Sayfa No**

Tablo 2. 1. Konjenital kardiyak anomalilerde anöploid koşullar……..7
Tablo 2. 2. En çok görülen konjenital kalp anomalileri 10
Tablo 4. 1. Çalışmaya alınan hastalara ait demografik özellikler 34

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

3B: Üç Boyutlu

3B-BT: Üç Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi

ABS: Akrilonitril Bütadien Stiren

ASD: Atriyal Septal Defekt

AVSD: Atriyoventriküler septal defekt

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAD: Computer Aided Design

CBCT: Cone Beam Bilgisayarlı Tomografi

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

DOLV: Çift Çıkışlı Sol Ventrikül

DORV: Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül

FDM: Füzyon Depozisyon Modelleme

HDE: Humanitarian Device Exemption

HLHS: Hipoplastik Sol Kalp Sendromu

KKH: Konjenital Kalp Hastalığı

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NMR: Nükleer Manyetik Rezonans

PACS: Picture Archiving and Communication System (Resim Arşivleme ve İletişim Sistemi)

PDA: Patent Ductus Arteriosus (Patent Duktus Arteriozus)

PET: Positron Tomografisi

PLA: Polilaktik Asit

RP: Hızlı Prototipleme

RVOT: Sağ ventrikül çıkış yolları

SLA: Stereolitografi

SLS: Seçici Lazer Sinterleme (Selective Laser Sintering)

SPECT: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

SSD: Surface Rendering

STL: Surface Tesselation Language

TPE: Termoplastik Elastomer

TPV: Transcatheter Pulmonary Valve

USG: Ultrasonografi

VRT: Volume Rendering

VSD: Ventriküler Septal Defekt

ÖZET

KONJENİTAL KALP ANOMALİLERİNDEN ASD (ATRİAL SEPTAL DEFECT) ve VSD (VENTRİKÜLER SEPTAL DEFECT) BULUNAN PEDİATRİK VAKALARIN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VERİLERİ KULLANILARAK ÜÇ BOYUTLU ANATOMİK MODELLENMESİ ve CERRAHİ YAKLAŞIMLARIN BELİRLENMESİ

Ömer GÖÇ

Perfüzyon Teknolojisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi

Klinik uygulamalardaki tıbbi hatalar büyük bir problem olup, uygulama öncesinde hata yapma düşüncesi doktorlar üzerinde stres oluşturmaktadır. Bu gibi durumları önlemek amacıyla ameliyat öncesi planlama ve prova için çeşitli görüntü ve modellere ihtiyaç duyulmaktadır. 3 boyutlu görselleştirmede geleneksel olarak kullanılan Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans taramaları birincil araçlar olarak kullanılmıştır. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans sayesinde elde edilen 3 boyutlu görselleştirme faydalı olsa da özelikle kritik cerrahi planlamaları için yetersiz kalabilmektedir. Çünkü görsel bir film sadece soyut bir görüntü sağlamakta ve bazen istenilen anatomik bölgeyi görüntüleyememektedir. 3 boyutlu görsellerinin 3 boyutlu baskı modellemesi sayesinde anatomik doğruluk sağlanabilmekte ayrıca somut nesnenin vermiş olduğu dokunsal hissi oluşturduğundan dolayı ameliyat öncesi simülasyona imkan sağlamaktadır. Bu nedenle somut 3 boyutlu baskılı organ modelleri film görüntülerinde görülmeyen olağandışı anatomik anormallikleri de içerdiğinden dolayı karmaşık cerrahi prosedürlerde ciddi faydalar sağlamaktadır. 3 boyutlu baskı teknolojilerindeki son gelişmeler, ameliyat öncesi planlama, prova ve uzaysal haritalama için etkili bir çözüm sağlamak amacıyla hastaya özel organ modellerinin oluşturulmasını kolaylaştırmıştır. Yaptığımız bu çalışmada konjenital olarak Atriyal Septal Defekt ve Ventriküler Septal Defekt'li pediatrik vakaların Bilgisayarlı Tomografi verileri kullanılarak 3 boyutlu anatomik modellenmesi yapılarak cerrahi yaklaşımlar belirlenmiştir. Çalışmamızda konjenital olarak Atriyal Septal Defekt ve Ventriküler Septal Defekt tanısı konulmuş 10

erkek ile 10 kadın hastanın Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi verileri kullanıldı. Hastaların Bilgisayarlı Tomografi görüntüleri DICOM formatında alındıktan sonra üç boyutlu modelleme programı olan MIMICS 20.01'e (The Materialise Group, Leuven, Belgium) aktarılarak 3 boyutlu anatomik modellemeler yapıldı. Elde edilen üç boyutlu kalp modelleri üzerinde edit mask komutları kullanılarak farklı yaklaşımlarda segmentasyon işlemleri yapıldı. Daha sonra 3 boyutlu yazıcılar yardımıyla 3 boyutlu baskılı kalp modeli elde edildi. Elde edilen somut 3 boyutlu organ modelleri sayesinde Atriyal Septal Defekt ve Ventriküler Septal Defekt gibi farklı tip konjenital kalp hastalığına ait intrakardiyak ve vasküler yapıların görüntülenmesi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra Atriyal Septal Defekt ve Ventriküler Septal Defekt'in onarılması amacıyla uygulanabilecek girişimsel veya cerrahi uygulamalar hakkında çıkarımlar yapıldı. Çalışma sayesinde gerçekleştirdiğimiz intrakardiyak yapının üç boyutlu olarak modellenmesi defekt veya patolojilerin daha iyi görülmesini ve diyagnozun takibi kolaylıkla yapılabilmesini, pediatrik kardiyologların ve kalp cerrahlarının ameliyat öncesi planlamasına çok büyük destek sağlamaktadır. Bu modellemeler komplike cerrahilerin risklerinin daha detaylı gözlemlenebilmesine yardımcı olmaktadır. Bu sayede operasyon riskleri tespit edilip cerrahi aksiyonlar alınarak hastaya özel bir planlama yardımıyla operasyon süresi de kısaltılabilir. Kümülatif olarak değerlendirildiğinde bu yöntem sayesinde maliyetler azalacaktır. Bu çıktıların diğer önemli bir faydası da asistan ve tıp öğrencilerinin eğitimlerinde ek olarak hasta eğitimlerinde kullanılmasıdır. Çalışmamızda aynı zamanda 3 boyutlu baskı malzeme sistemleri, entegre işlevsel uygulamalar, hastaya özel organ modellerinde son teknoloji ürünleri, alandaki sınırlamalar, mevcut durum ve gelecek perspektifleri de geniş bir şekilde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Konjenital Kalp Anomalileri, ASD, VSD, 3B, Üç Boyutlu Anatomik Model, Bilgisayarlı Tomografi

ABSTRACT

THREE DIMENSIONAL ANATOMICAL MODELING OF PEDIATRIC CASES WITH CONGENITAL HEART ANOMALIES WITH ASD (ATRIAL SEPTAL DEFECT) AND VSD (VENTRICULAR SEPTAL DEFECT) USING COMPUTED TOMOGRAPHY DATA AND DETERMINATION OF SURGICAL APPROACHES

Ömer GÖÇ

Department of Perfusion Technology, PhD Thesis

Medical errors in clinical applications are a big problem and the thought of making mistakes before the application creates stress on doctors. In order to prevent such situations, various images and models are needed for preoperative planning and rehearsal. Computed Tomography and Magnetic Resonance scans traditionally used in 3D visualization have been used as primary tools. Although the 3D visualization obtained by Computed Tomography and Magnetic Resonance is useful, it may be insufficient especially for critical surgery planning. Because a visual film only provides an abstract image and sometimes cannot display the desired anatomical region. Thanks to the 3D printing modeling of 3D visuals, anatomical accuracy can be achieved, and it also allows pre-operative simulation as it creates the tactile sensation of the concrete object. Therefore, concrete 3D-printed organ models provide serious benefits in complex surgical procedures, as they also include unusual anatomical abnormalities not seen in film images. Recent advances in 3D printing technologies have facilitated the creation of patient-specific organ models to provide an effective solution for preoperative planning, rehearsal and spatial mapping. In this study, surgical approaches were determined by making 3D anatomical modeling of pediatric cases with congenital Atrial Septal Defect and Ventricular Septal Defect using Computed Tomography data. Computed Tomography Angiography data of 10 male and 10 female patients who were congenitally diagnosed with Atrial Septal Defect and Ventricular Septal Defect were used in our study. After the Computed Tomography images of the patients were taken in DICOM format, 3D anatomical models were made by transferring the three-dimensional modeling

program MIMICS 20.01 (The Materialize Group, Leuven, Belgium). Segmentation operations were performed in different approaches using edit mask commands on the three-dimensional heart models obtained. Then, with the help of 3D printers, a 3D printed heart model was obtained. Thanks to the obtained concrete 3D organ models, intracardiac and vascular structures of different types of congenital heart disease such as Atrial Septal Defect and Ventricular Septal Defect were visualized. Then, inferences were made about the interventional or surgical applications that can be applied to repair the Atrial Septal Defect and Ventricular Septal Defect. The three-dimensional modeling of the intracardiac structure, which we have realized thanks to this study, provides a great support for the preoperative planning of pediatric cardiologists and cardiac surgeons, enabling better visualization of defects or pathologies and easy follow-up of diagnosis. These models help to observe the risks of complicated surgeries in more detail. In this way, operation risks can be determined and surgical actions can be taken, and the operation time can be shortened with the help of a patient-specific planning. When evaluated cumulatively, this method will reduce costs. Another important benefit of these outputs is that they are used in patient education in addition to the training of residents and medical students. In our study, 3D printing material systems, integrated functional applications, state-of-the-art products in patient-specific organ models, limitations in the field, current situation and future perspectives have also been extensively discussed.

Keywords: Congenital Heart Anomalies, ASD, VSD, 3D, Three-Dimensional Anatomical Model, Computed Tomography

1. GİRİŞ

Tıbbi görüntülemenin rolü sadece basit görselleştirme ve anatomik yapıların gözlenmesi değildir. Günümüzde tıbbi görüntüleme alanındaki çok hızlı ilerlemeler sayesinde hastalıklarda daha kolay teşhis konulabilmekte ve hastalığın gidişatı hakkında izlem yapılabilmektedir. Bir organ veya dokunun anatomik yapısını non-invaziv bir şekilde ayrıntılı görüntülenmesini sağlayan Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) görüntülenen organ veya dokunun alan ve hacim ölçümlerinin yapılmasına olanak sağlamaktadır (1). Bunun gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri sayesinde bilim insanları ve hekimler anatomik yapılar hakkında ayrıntılı bilgi alabilmekte ve hastanın hayatının kurtarılmasına kadar gerekli kurtarıcı bilgileri öğrenebilmektedir (2). Hastalık teşhisi dışında gelişmiş tıbbi görüntüleme araçları sayesinde similasyon, ileri cerrahi planlama ve radyoterapi planlanması gibi önemli işlemler yapılabilmektedir (3).

Hastalardan alınan MRG ve BT tarama verileri kullanılarak hasta üzerinde mükemmel oturan protezler, ortezler ve implantlar basmak veya karmaşık yüksek riskli ameliyatlardan prova uygulamaları yapmak için 3 boyutlu (3B) baskılı modeller oluşturulabilmektedir (3). 3B baskılı modeller geleneksel görüntülemenin ötesinde anatominin daha iyi anlaşılmasını sağlar.

Sanal gerçeklik uygulamaları yapmak için çeşitli şekillerde kullanılan 3B modeller sayesinde hastalara en etkin şekilde fayda sağlanabilmektedir. Günümüzde 3B teknolojisi sayesinde doku ve kan damarı baskısındaki gelişmelerle gerçek hayattaki organlar taklit edilebilmektedir. Kritik ameliyatlar öncesinde oluşturan 3B organ modelleri üzerinde yapılan denemeler sayesinde provalar yapılarak ameliyat stratejileri belirlenebilir. Bu yöntem aynı zamanda mesleğe yeni başlayan veya uygulama pratiğiniz geliştirmek isteyen doktorların mesleki olarak ilerlemesini sağlayabilir. Örneğin kritik bir kalp damar ameliyatında yapılan yanlış bir kesi geri dönüşümsüz olarak hasta üzerinde olumsuz etki bırakacaktır. Bu modellemeler sayesinde kişi ameliyatta yeterli tecrübeye ulaşana kadar tekrarlanan uygulama seanslarıyla kendisini geliştirebilecektir. Bu durum karmaşık beyin cerrahisi gibi kompleks vakalarda veya daha önce hiç yapılmamış nadir bir ameliyatla karşı karşıya kalındığında çok önemlidir.

Cerrahi uygulamalar için 3B baskılı organ modelleri tıbbi hataları azaltabilecek ve hasta güvenliğini artırabilecek önemli bir yöntemdir. Bu alandaki çalışmalar son on yılda büyük gelişmeler kaydetmiştir.

3B baskılı modeller kompleks kardiyak cerrahide planlama, karar verme ve intraoperatif yönlendirmede yardımcı olmak için preoperatif ve intraoperatif olarak kullanılmıştır (4). Konjenital kalp defekti olan ve cerrahi onarım gerektiren hastalarda 3B baskılı modeller etkili sonuçlar vermektedir (5, 6).

Yaptığımız bu çalışmanın esas amacı konjenital olarak Atriyal Septal Defekt (ASD) ve Ventriküler Septal Defekt (VSD) bulunan pediatrik vakaların BT verileri kullanılarak üç boyutlu anatomik modellenmesi ve buna göre cerrahi yaklaşımların belirlenmesi olup, ayrıca;

3B baskı organ modelleri için temel malzeme araştırmaları yapılarak konu ile alakalı en önemli gelişmeler izlenerek cerrahi planlama ve prova (simülasyon) uygulamaları özetlenmiştir. Yaptığımız araştırma içeriğinde ayrıca;

a) Farklı tıbbi alanlardaki cerrahi uygulamalar için sert plastik malzemeler, elastomerik (kauçuk benzeri) malzemeler ve selüloz/nişasta ve alçı gibi toz bazlı malzemeler dahil olmak üzere ticari malzemelerin kullanıldığı 3B baskılı organ modelleri,

b) Ticari sınıf materyalleri kullanan 3B baskılı organ modellerinin kritik sınırlamaları;

c) Gelişmiş cerrahi uygulamalarda 3B baskılı organ modellerinin geliştirilmesi için doku taklit eden (mimic) malzemeler ve bunların mevcut uygulamaları;

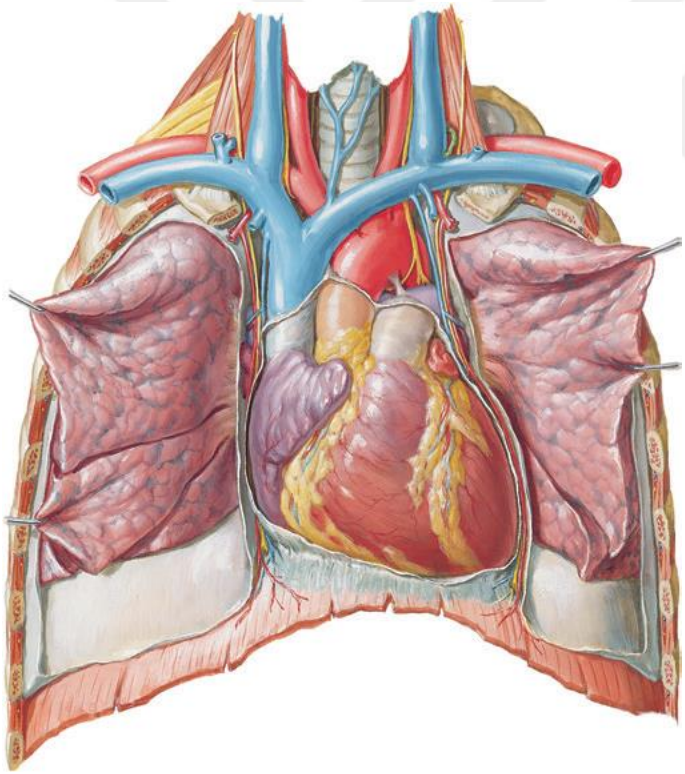
d) Organ modellerinde yeni nesil entegre işlevsel özellikler ve

e) Cerrahi uygulamalar için 3B baskılı organ modellerinde gelecekteki yönelimler gibi önemli konulara değinilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Anatomisi

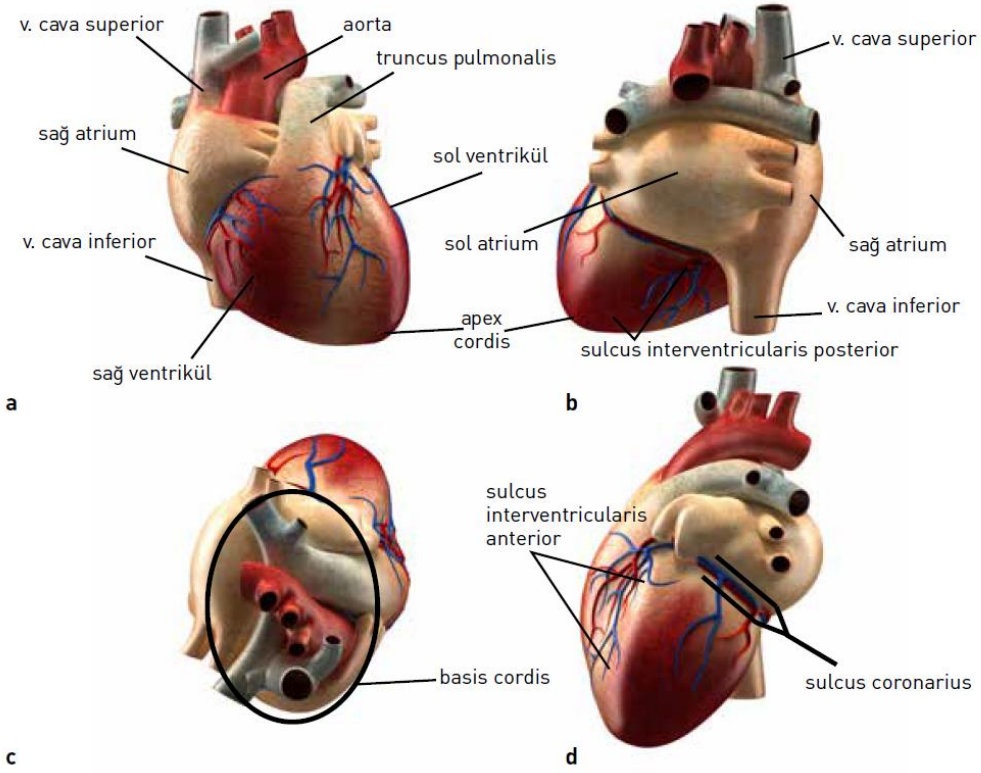
Kalp dolaşım sisteminin merkez organı olup, içi boşluklu müsküler yapıda bir organdır. Emme basma tulumba sistemi gibi çalışarak damarlarda kanın dolaşmasını sağlar. Topografik olarak kalp, gögüs boşluğunda akciğer lobları arasında, alt mediastinum'un ortasında ve perikard kesesi içerisinde bulunur (Şekil 2.1). Kalp kütlesi median hatın 2/3 solunda 1/3 sağında olacak şekilde konumlanmıştır. Şekil olarak basis cordis yukarda, apex cordis aşağıda olacak şekilde ters koniye benzer. Apex kısmı serbest şekilde iken basis kısmında kalbe giren ve çıkan damarlar ile bağlantılıdır. Yetişkin erkeklerde kalp ortalama 12 cm uzunluğunda, 9 cm genişliğinde, 6 cm kalınlığındadır. Yetişkin kadınlarda ise yaklaşık olarak erkeklere göre yarım cm kadar daha küçüktür (7).



Şekil 2.1. Kalbin topogragik konumu (8).

Kalbin diafragma üzerine oturan sternokostal yüz (konveks yüz), alt kısmında diafragmatik yüz, akciğerlere bakan sağ ve sol pulmoner yüz olmak üzere dört yüzü vardır. Kalbin bu yüzlerini ayıran kenarlar keskin olmadığından yüzler arasında sınırlar belirgin değildir. Kalbin, margo dexter (sağ kenar), margo sinister (sol kenar) ve margo inferior (alt kenar) olmak üzere üç kenarı bulunur. Kalbin dış yüzünde atrium'lar ile

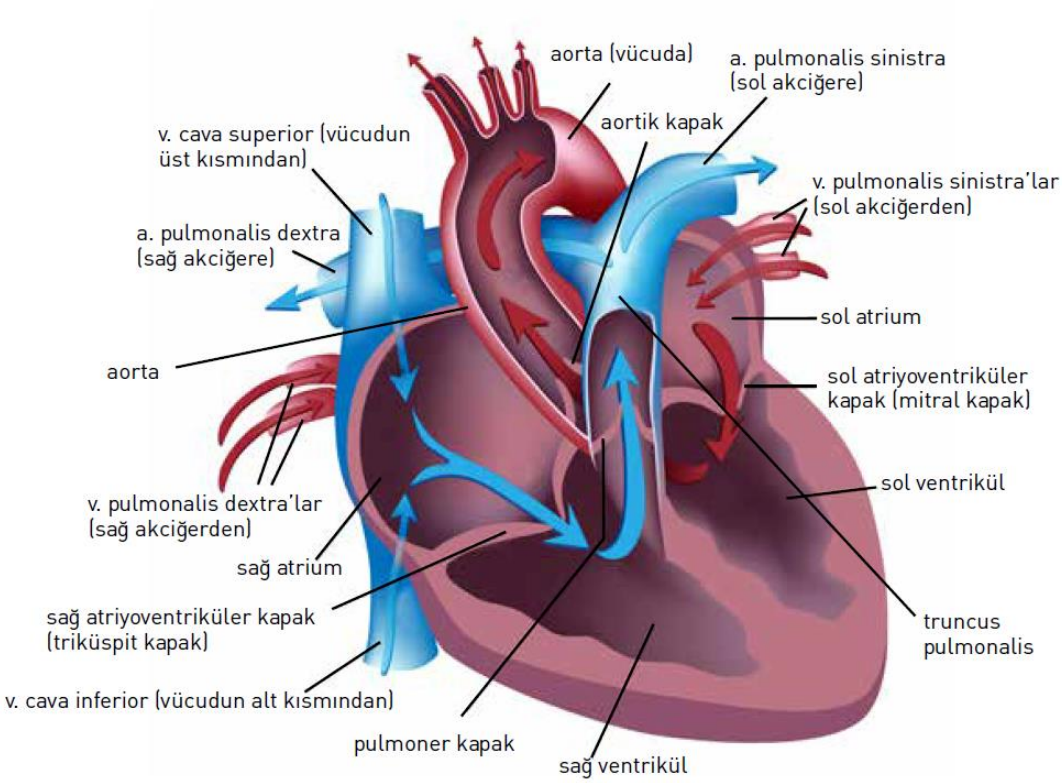
ventrikül'leri dış bakıda birbirineden ayıran sulcus coronarius adında bir oluk bulunur. Bu oluğun içinden kalbin kendi dokusunu besleyen koroner damarlar ve venleri barındıran sinus coronarius bulunur. Yine kalbin dış yüzünde bulunan ve dış bakıda ventriküller arasındaki sınırın belirlenebildiği sulcus coronarius' tan başlayıp apex' e kadar uzanan sulcus interventricularis anterior ve posterior bulunur (Şekil 2.2) (9).



Şekil 2.2. Kalbin dış bakıda görünümü (a: ön bakıdan görünüm, b: arka bakıdan görünüm, c: Üst bakıdan görünüm, d: sol bakıdan görünüm) (10).

Kalp dış bakıda bir bütün olarak görülsede, içi dört boşluğa bölünmüştür. Üst iki odacağın her biri atrium (dexter ve sinister), alt iki odacağın her biri ventrikül (dexter ve sinister) olarak adlandırılır. Atriumlar kanı hemen altında bulunan ventriküllere ilettikleri için duvar yapısı ventriküllere göre daha incedir. Sağ atrium ve sağ ventrikül sağ kalbi oluştururken, sol atrium ve sol ventrikül ise sol kalbi oluşturur. Yetişkinlerde sağ ve sol kalp arasına interventriküler ve interatrial septumlar bulunur, buda iki bölüm arasında geçişi engeller. Atriumlar ile ventriküller arasında geçiş ise ostium atrioventriculare adı verilen etrafı fibröz bir doku ile çevrelenmiş delikler vasıtasıyla olur. Sağ atrioventriküler delikte triküspid kapak, sol atrioventriküler delikte mitral kapak bulunur. Burada bir ucu ventrikül duvarında bulunan musculus papillarislere, bir ucu kapakların cuspis'lerine bağlı chordae tendineae adı verilen ipliksi uzantılar bulunur. Kalp her sistol diyastol

durumunda burdaki chordae tendineae'ler vasıtasıyla deliklerde bulunan cuspis'ler açılarak kan atriumlardan ventriküllere dolar (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Kalbin iç yapısı ve kanın dolaşım yönü (10).

Kanın kalpten pompalandıktan sonra vücudu dolaşıp kalbe geri dönmesine kan dolaşımı denir. Fonksiyonel olarak vücutta pulmoner dolaşım (küçük) ve sistematik dolaşım (büyük) olmak üzere iki dolaşım vardır. Ana venlerden gelen (Vena cava inferior ve vena cava superior) kan atrium dexter'e dolmasından sonra ostium atrioventintriculare dexter'den geçip ventriculus dexter'e geçer. Ventriculus dexter'e gelen CO_2'den zengin kanın oksijenlenmek üzere truncus pulmonalis vasıtasıyla akciğer'e gidip, Venea Pulmonalis'ler ile atrium sinustrum'a gelmesine pulmoner dolaşım denir. Yani kanın kalpten akciğerlere, akciğerlerden de kalbe taşınmasına küçük dolaşım denir. Küçük dolaşım sağ ventrikülden başlar sol atriumda sona erer. Atrium sinister'e gelen $O_2$2den zengin kan ostium atrioventriculare sinister'den geçerek ventriculus sinister'e akar. Burdan da aort aracılığıyla tüm vucuda pompalanıp tekrar kalbe gelmesine sistematik dolaşım (büyük dolaşım) denir. Kısaca sistematik dolaşım, kanın kalpten vücudun tüm dokularına, sonra da tekrar kalbe taşınmasıdır (11).

2.2. Kalp Embriyolojisi

Embriyonel gelişimin ektoderm, endoderm ve mezoderm yaprakları tamamlanmasıyla embriyonel devre sona ererek, fetal evre başlar. Fetal evre, embriyonel yapraklardan organların ve sistemlerin geliştiği devredir. Dolaşım sistemi mezodermden köken alır. Damar sistemi gebeliğin 3.haftasının sonlarına doğru başlar, bu zamana kadar embriyo beslenmesini yalnızca difüzyonla sağlar. Vitellus kesesinin splanknik mezoderminden ilkel kan hücreleri oluşmaya başlar. Oluşan bu ilkel kan hücreleri insula sanguis adı verilen kan adacıklarını oluşturur. Gelişimin ilerlemesi ile kan adacıklarının etrafında bulunan mezenşim hücreleri damarları meydana getirmek üzere endotel hücrelerine dönüşerek her kan adacağının içerisinde kısa borular oluşturur. Bu kısa borular damarların oluşmaya başladığını gösterir (12).

Kalp; embriyonun ventral'inde düz bir boru şeklinde oluşmaya başlar. İlk olarak bu kalp taslağında sulcus'lar belirir. Sonrasında endokard borusunda birbirinden dar geçişlerle ayrılan dört boşluk oluşur. Bu boşluklar cranial'den caudal'e doğru; truncus arteriosus (arter gövdesi), ventriculus communa'e, atrium communae ve sinus venosus'dur. Gelişim ilerledikçe ilk olarak beliren sulcus'lar daha da derinleşerek sulcus ventriculo-bulbaris, sulcus atrio-ventricularis'leri ortaya çıkarır. Oluşan sulcus'larda endokard borusuna ait kısımların az gelişmesi sonucunda geçit yerleri daralır. Endokard yastıkları oluşurken bu geçitlerde ostium atrio-ventriculare ile ostium ventriculo-bulbaris adında birer delik oluşur (13). Kalp taslağı kıvrılarak S şeklini alır, arteriyel ve venöz kutuplar birbirine yaklaşarak atriumu ve ventrikulusu meydana getirir.

Başlangıçta primitif ve tek odacıklı olan atrium, dördüncü haftadan başlayarak septum primum denilen ince bir zar ile sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrılır. Söz konusu zar endokardiyal yastıkçıklara doğru uzanır. İki atriyum arasında ki ilişki foramen primum ile gerçekleşir. Gelişim ilerledikçe septum primum, endokardiyal yastıkçıklarla kaynaşarak foramen primum'u kapatır ve foramen secundum oluşturur. Foramen ovale doğumdan önce, sağ atrium'da bulunan oksijenden zengin kanın sol atrium'a geçmesine izin vererek ters yönde kan akımını engeller. Doğumda sol atriyumdaki basıncın yükselmesi sağ atriyumdaki basıncın düşmesi sonucunda septum primum ve septum sekundum yanyana gelerek interatriyal septum oluşur ve foramen ovale kapanır. Septum primum endokardiyal yastıkçıkla kaynaşmayıp foramen primumu kapatmazsa primum tip ASD, sekundum septumun foremen sekundum kapatmaması ile sekundum tip ASD oluşur (14).

Kalp taslağı oluştuktan sonra ventriküler kısımdan primitif sol ventrikül, bulbus kordisten ise primitif sağ ventrikül oluşur ve bu yapılar arasında primer interventriküler foramen bulunur. Gebeliğin 5. haftasında atrikopulmoner septum oluşur. Bu septum endokardiyal yastık ve muscular septum ile birleşerek gebeliğin 7-8. haftasında foramen interventrikulare'yi kapatır. Foramen interventrikulare kapanmazsa ventrikülar septal defekt oluşur (15).

2.3. Konjenital Kalp Anomalileri (KKH)

Konjenital kalp hastalığı (KKH) anomalileri, kalp ve damar sisteminin doğumsal anaomalileridir. Bu anamolilerin bazılarının doğumdan itibaren tanısı konulabilmekte olup, bazılarının ise yetişkinlik dönemine kadar bulgu vermeyip tanısı konulamayabilmektedir (16). Konjenital kardiyovasküler anomaliler, küçük müsküler VSD'ler dahil edildiğinde %1'e varan bir insidansla nispeten yaygındır. Sendromik bebeklerde ve ölü doğanlarda çok daha fazla görülmektedir.

2.3.1. Konjenital Kalp Anomalilerinde Epidemiyoloji

Birleşik Krallık'ta yapılan büyük bir çalışmada, neredeyse 100 canlı doğumun 1'inde (~ 10.000 doğumda ~80) doğuştan kalp hastalığının olduğu tespit edilmiştir (17). Patolojik olarak kusurların çoğu hem genetik hem de çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanan heterojen bir etiyolojiye sahiptir. Karmaşık kardiyak gelişimi anlamak, ortaya çıkabilecek birçok olası anormalliği anlamak için önemlidir.

Genellikle sporadik olan genetik mutasyonlar, doğuştan kalp kusurlarının bilinen en büyük nedenidir. Konjenital kardiyak anomaliler, tabloda belirtildiği gibi birçok anöploid koşulla bulunabilmektedir.

Tablo 2.1. Konjenital kardiyak anomalilerde anöploid koşullar

Trizomi 18: %90'a kadar kalp anomalileri olabilir
Trizomi 13: %90'a kadar kalp anomalileri olabilir
Trizomi 21: %50'ye kadar kalp anomalileri olabilir
Turner sendromu: %40'a kadar kalp anomalileri olabilir

2.3.2. Konjenital Kalp Anomalilerinde Belirti ve Semptomlar

Konjenital kalp anomalilerinde belirti ve semptomlar kalp kusurunun tipi ve ciddiyeti ile ilgilidir. Semptomlar sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar,

ancak bazı KKH'lerin yaşam boyunca fark edilmemesi mümkündür (18). Bazı çocuklarda hiçbir belirti görülmezken, bazılarında nefes darlığı, morarma, bayılma (19) kalp üfürümü, uzuv ve kasların az gelişmişliği, yetersiz beslenme veya büyüme veya solunum yolu enfeksiyonları görülebilir. Konjenital kalp kusurları anormal kalp yapısına neden olur ve bu da kalp üfürümü adı verilen belirli seslerin üretilmesine neden olur. Bunlar bazen oskültasyonla tespit edilebilir; ancak, tüm kalp üfürümlerine doğuştan gelen kalp kusurları neden olmaz. KKH siyanoz bulgunun olduğu (sağdan-sola şantlar) "Siyanotik KKH" ve siyonoz bulgusunun olmadığı veya geç ortaya çıktığı (soldan-sağa şantlar) "Asiyanotik KKH" olmak üzere iki grupta sınıflandırılır (20, 21).

Asiyanotik KKH' da arteyirel doygunluk normaldir. Bu anomaliler volum yüküne neden olan (VSD, ASD, patent ductus arteriosus) ve obstrüktif anomalileri içeren (aort stenozu, aort koarktasyonu, pulmoner stenoz) olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Siyanotik KKH ise venöz kanın oksijenlenmeden tekrar sistemik dolaşıma karışması sonucu klinik siyanoz oluşmasıdır. Bu hastalıklarda pulmoner kan dolaşımının azalması ile sonuçlanan, fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, triküspid atrezisi, pulmoner stenoz ve ventrikül septum defekti ile birlikte olan büyük arter transpozisyonu veya pulmoner dolaşımın artması ile sonuçlanan büyük arter transpozisyonu (trunkus arteriyozus) tek ventrikül ve total pulmoner venöz dönüş anomalisi olmak üzere ikiye ayrılır (22-24)

Kromozal anomaliler (Trisomi 18, Trisomi 13, Trisomi 21, Turner), sistemik hastalıklar (gen hastalıkları, annede görülen diyabet, fenilketonüri), gebelikte kullanılan ilaçlar, alkol ve sigara gibi teratojen etkenler KHK en belirgin bilinen nedenlerindendir. Bu sayılan nedenler tek başına bu hastalıkların nedeni olabildiği gibi genellikle birden fazla nedenin bir arada olması sonucu oluşur (25).

Türkiye'de 2006 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada, KKH prevalansını 7,77/1000 olduğu bildirilmiş olup, bu hastalıklar içerisinde %32,6 VSD ilk sırada, ardından %15,9 patent duktus arteriozus (PDA) ve %13,1 ASD geldiği bildirilmiştir (26).

2.3.3. Konjenital Kalp Anomalilerinde Moleküler Yolaklar

Konjenital kalp anomalilerinde karmaşık gelişim dizisini düzenleyen genler sadece kısmen aydınlatılmıştır. Bazı genler belirli kusurlarla ilişkilidir. Bir dizi gen, kardiyak belirtilerle ilişkilendirilmiştir. Örneğin bir kalp kası proteini olan α-miyozin ağır zincirinin (MYH6) mutasyonları, ASD ile ilişkilidir (27). MYH6 ile etkileşime giren birkaç protein de kalp kusurlarıyla ilişkilidir. GATA4 transkripsiyon faktörü, MYH6 ile etkileşime giren TBX5 ile bir kompleks oluşturur. Diğer bir faktör, homeobox

(gelişimsel) geni, NKX2-5 de MYH6 ile etkileşime girer. Tüm bu proteinlerin mutasyonları hem ASD hemde VSD ile ilişkilidir; Ek olarak, NKX2-5 kalbin elektriksel iletimindeki kusurlarla ilişkilidir. TBX5 ise elektrik iletim kusurlarını ve üst ekstremite anormalliklerini içeren Holt-Oram sendromuyla ilişkilidir. Wnt sinyalleme ko-faktörleri BCL9, BCL9L ve PYGO bu moleküler yolların bir parçası olabilmektedir. Başka bir T-box geni olan TBX1 ise fallot tetralojisi dahil olmak üzere kardiyak çıkış yolu kusurları dahil olmak üzere kapsamlı semptomları olan en yaygın delesyon olan velo-kardiyo-yüz sendromu DiGeorge sendromunda yer almaktadır.

2.3.4. Konjenital Kalp Anomalileri Alt Türleri

Günümüzdede en çok görülen konjenital kalp anomalileri listesi ve görülme yüzdesi aşağıda Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. En çok görülen konjenital kalp anomalileri

Ventriküler septal defekt (VSD): %40
Atriyal septal defekt (ASD): %10
Konjenital pulmoner stenoz: %8
Patent duktus arteriyozus (PDA): %7
Büyük arterlerin transpozisyonu (TGA): %7
Fallot tetralojisi (TOF): %5
Aort koarktasyonu: %5
Atriyoventriküler septal defekt (AVSD): %4
Doğuştan aort darlığı: %4
Hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS): %4
Çift çıkışlı sağ ventrikül (DORV): %2
İnterrupted aortik ark (IAA): %1,5
Trunkus arteriyozus: %1
Total anormal pulmoner venöz dönüş (TAPVR): %1
Triküspit atrezi: %1
Pulmoner atrezi: %1
Ebstein anomalisi: %0.7
Bland-White-Garland sendromu: ~%0.5
Kısmi anormal pulmoner venöz dönüş (PAPVR): %0.5
Çift çıkışlı sol ventrikül (DOLV)
Aortopulmoner septal defekt: <%1
Gerbode defekt: <1%
Hipoplastik sağ kalp sendromu (HRHS)
Aortoventriküler tunnel <0.1%

2.4. Atriyal Septal Defekt (ASD)

Atriyal septal defekt (ASD), atriyal septumun embriyonik olarak tam gelişemediği durumlarda meydana gelen defeklere denir. Özetle sağ ve sol atrium arasında kalıcı bir geçişin olması şeklindede tanımlanabilir. Sekundum ASD, primum ASD ve sinus venosus tipi ASD, koroner sinus ASD, patent foramen ovale olmak üzere farklı tipte görülebilir (28).

Sekundum ASD; fossa ovalis bölgesini tutan ASD'nin en sık rastlanan formudur, kanın sol atriyumdan sağ atriyuma sol-sağ şantına yol açar. Tüm ASD'lerin %50-70'ni bu tip oluşturur.

Primum ASD; atriyal septumun alt kısmında görülür. Mitral ve triküspit kapakların üzerine doğru uzanır.

Sinus venozus tipi ASD; vena cava superior'un girişi ile yakın ilişki içerisinde olup, atriyal septumun üst kısmında yerleşik olarak görülür. Bu durumda genellikle sağ akciğer üst pulmoner veninin anormal dönüşüyle ilişkili olduğu bilinmektedir (29).

Koroner sinus tipi ASD; sinus coronarius bölgesende görülen, nadir bir ASD tipidir.

Patent foramen ovale; embriyonel hayatta inter atriyel septum'un ortasında bulunan foramen ovale'nin doğum sonrası süreçte kapanmaması ile ortaya çıkan bir defektdir. Genellikle ASD olarak kabul edilmese de diğer yapısal defektler ile birlikte görüldüğünde önemli sorunlara yol açabilmektedir (30).

ASD'li hastalıklar genellikle asemptomatiktir. 6.-8. Haftalarda veya sonrasında sistolik enjeksiyon üfürümüyle birlikte ikinci kalp sesi ile tanıya gidilebilir. Orta derecedeki sol-sağ şanta sahip hastalarda dispne ve halsizlik görülebilir. Daha büyük derecedeki şantlarda bu semptomlar daha da şiddetlenebilir. Sol-sağ şantın fazla olduğu ve ileri yaşlarda inspeksiyonda tipik kontraksiyonlar görülebilir. Oskültasyonda ise tipik genişlemiş ve sabit çitleşmiş ikinci kalp sesi, sol tarafta sistolik ejeksiyon üfürümü, sol alt tarafta (sternal kenar) middiyastolik üfürüm görülebilir. ASD olgularına zamanında müdahale edilirse hastalar normal yaşam kalitesine sahip olabilirler. Orta ve küçük dereceli defektli vakalarda operasyona gerek kalmadan spontan olarak kapanabilmektedir veya hemodinamik önemi olamayacak kadar küçülebilmektedir. Büyük defektli vakalarda spontan kapanma nadir görülür. Büyük defektler tedavi edilmezse ileri yaşlarda pulmoner hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği gözlenebilir. Eğer ASD tipi uygunsa katater uygulaması ile cerrahi operasyona gerek kalmadan kapatma işlemi gerçekleştirilebilir. Fakat katater ile kapatma uygun olmayan vakalarda cerrrahi operasyon ile kapatma işlemi uygulanır (31).

2.4.1. ASD'nin Radyografik Özellikleri

Düz radyografide; ASD'nin küçük olduğu erken evrelerde normal olabilir.

ASD'de artan pulmoner akış belirtileri (pulmoner bolluk veya şant vaskülaritesi)

- ✓ Genişlemiş pulmoner damarlar
- ✓ Üst bölge damar belirginliği
- ✓ Filmin çevresine görünen damarlar

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun nihai belirtileri; VSD veya PDA'dan farklı olarak sol atriyum normal boyutta olup aortik ark normalden daha küçüktür.

2.5. Ventriküler Septal Defekt (VSD)

Septum interventriculare aort kapağının hemen altında bulunan membranöz septum ve muskuler septum'dan oluşur. Muskuler septum inlet septum, trabekuler septum ve outlet septum olmak üzere üç bölüme ayrılır. VSD; interventrüküler septumda görülen bir veya birden fazla olabilen defektlere denir. Tüm KKH'larının %15-20 sini oluşurur. VSD en sık olarak görülen konjenital hastalıklarındandır (32, 33). Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, kromozomal sendromlarda (trisomi 21, trisomi 13, trisomi 18), genetik yatkınlık, annenin alkol, sigara ve amfetamin kullanımı, annede diyabet ve çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasında önemli etkiler olduğu bilinmektedir. Avrupa Pediatrik Kardiyoloji Derneğine göre VSD perimembranöz, müsküler ve outlet VSD olmak üzere üç sınıfa ayrılır. Fiziksel muayenede pansistolik üfürüm duyulur. Küçük defektlerde kan akımı hızlı olduğundan büyük defektlere göre duyulan ses daha güçlü ve kuvvetli olup, üfürüme tril eşlik edebilir. Büyük defektlerde ise diyastolik üfürüm duyulabilir (34). Genellikle spontan olarak kapanabilmekte olup, kapanmadığı durumlarda cerrahi operasyonla kapatılabilir.

2.5.1. VSD'de Radyografik özellikler

Son yıllarda Düz radyografi: Göğüs radyografisinde küçük bir VSD ile normal görülebilmektedir. Daha büyük VSD'ler kardiyomegali gösterebilir (sağ ve sol ventrikül de büyütülebilse de özellikle sol atriyal genişleme). Büyük bir VSD ayrıca pulmoner arteriyel hipertansiyon, pulmoner ödem, plevral efüzyon ve artmış pulmoner vasküler işaretlerin özelliklerini de gösterebilmektedir.

Ultrason-ekokardiyografi; Septal kusurun doğrudan görüntülenmesini sağlar; Aort kapağı seviyesinde transtorasik bir parasternal kısa eksen tipik olarak suprakristal ve perimembranöz defektler arasında ayrım yapmak için tercih edilen görünüm iken, kas defektleri için apikal ve subkostal pencereler tercih edilir.

BT; EKG geçişli CTA, kusurun doğrudan görüntülenmesini sağlayarak büyük VSD'lerin görülebilmesine imkan sağlar.

MR; Anatomiye ek olarak ilave fonksiyonel bilgiler sağlayan (örn. kantifikasyon/şant şiddeti) MR'de bazı kas kusurları, karmaşıklıkları nedeniyle "İsviçre peyniri" görünümü verebilmektedir.

2.6. Konjenital Kalp Anomalilerinde Tedavi

Hastalığın durumuna göre ameliyat ve ilaç gerekebilmektedir. İlaçlar arasında, vücudun su, tuzlar ve kalbin kasılmasını güçlendirmek için digoksinleri ortadan kaldırmasına yardımcı olan diüretikler bulunur. Diüretikler kalp atışını yavaşlatır ve dokulardan bir miktar sıvıyı uzaklaştırır. Bazı kusurlar, dolaşımı normale döndürmek için cerrahi prosedürler gerektirir. Cerrahi prosedürler tercih edilen tedavi yöntemi olarak kabul edilse de cerrahi komplikasyonlar, hastanede uzun yatışlar, sternotomi, cilt skarı ve psikososyal etkisinden dolayı çok mecbur kalınmadıkça yapılmamaktadır.

Girişimsel kardiyolojinin gelişmesi sayesinde artık bazı hastalarda cerrahi yerine minimal invaziv alternatifler sunulabilmektedir. 2006'da Avrupa'da ve 2010'da ABD'de Humanitarian Device Exemption (HDE) kapsamında onaylanan Melody Transcatheter Pulmonary Valve (TPV) sağ ventrikül çıkış yollarında (RVOT) işlev bozukluğu olan KKH hastalarını tedavi etmek için tasarlanmıştır. Transkateter pulmoner kapak teknolojisi, sorunlu RVOT kanalının ömrünü uzatmak için daha az invaziv bir çözüm sayesinde hastanın kan damarları yoluyla bir kateter aracılığıyla yedek pulmoner kapak vermesini sağlamak için tasarlanmıştır.

Günümüzde özellikle ASD ve VSD için çok başarılı şekilde kullanılan Perkütan kapatma yöntemi hastaları tedavi etmek için kullanılan daha az invaziv bir cerrahi prosedür olarak tanımlanabilir. VSD'nin 1988'de Lock tarafından (35) gerçekleştirilen ilk perkütan kapamasından bu yana, birçok kapatma cihazı ve yerleştirme tekniğinin geliştirilmesiyle birlikte, perkütan kapama yöntemleri dünya çapında birçok enstitüde yaygın olarak takip edilmiştir (36). Perkütan kapamanın kullanımı yıllar içinde geliştiğinden, klinisyenler tedavide kateterizasyon gibi çok sayıda ve daha az invaziv yöntemler keşfetmişlerdir. Günümüzde yapılan araştırmalar, bu prosedürün diğer yaygın ve zorlu cerrahi yöntemlere alternatif olarak kullanılmasını önermektedir. Perkütan kapatma aynı zamanda cerrahi bir işlem olsa da alternatiflere göre kullanım kolaylığı ve başarısından dolayı ASD ve VSD için çok önemli bir tedavi yöntemidir.

2.7. Cerrahi Uygulamalar İçin Üç Boyutlu (3B) Baskılı Organ Modelleri

Anatomik modellerin ve simülatörlerin tıpta kullanımı, hastalık durumlarını çoğaltmak için kil ve taş modellerin kullanıldığı yüzyıllar öncesine dayanmaktadır (37). Yıllar içinde ameliyathaneler dışında artan cerrahi eğitimin eşlik ettiği hasta mortalitesinin, cerrahi komplikasyonların ve ameliyat süresinin azaltılmasına yönelik

yapılan çalışmalar sayesinde cerrahi planlama ve eğitim için farklı teknikler gelişmiştir (38, 39). Bu çabalara rağmen halen Birleşik Devletler'de kalp hastalığı ve kanserden dolayı her yıl 250.000'den fazla insan hayatını kaybetmektedir (40). Ayrıca ameliyat öncesi süreçte iyi planlama ve doğru karar alınmaması, ameliyat edilecek bölgenin iyi görüntülenememesi yüzünden yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 4.000'den fazla cerrahi gereksiz yere yapılmaktadır (41). Bu nedenle, etkili klinik eğitim ve ameliyat öncesi planlama, bu olayları azaltmada hayati bir rol oynayabilir. BT, MRG ve 3B sanal görselleştirme gibi görüntüleme teknikleri tanı ve ameliyat öncesi planlama için hastaların anatomileri hakkında bilgi elde etmek için kritik araçlar olarak kullanılan önemli cihazlardır. Ancak bu yöntem ve cihazların görüntülerde yön ve boyutun kesin olarak tanınması bazen belirsizleşebildiğinden dolayı yanlış yorumlamaya neden olabilmektedir (42). Ek olarak bu araçlar, ameliyat öncesi provada cerrahi araçların uygulamasını ölçmek ve ayarlamak için önemli olan kinestetik geri bildirimden yoksundur (43). Anatomik olarak doğru özelliklere ve nicel geri bildirime sahip fiziksel organ modelleri geliştirmek, ameliyat öncesi provada cerrahi hedef bölgelerin anlaşılmasını önemli ölçüde kolaylaştırabilmektedir. Hatta bu sayede hastalara da ameliyat öncesinde bilgi ve eğitim verilerek ameliyata tam uyum sağlanabilir. Son yıllarda 3B görüntüleme teknikleriyle birleştirilmiş 3B baskı gibi hızlı prototipleme yöntemleri bu tür hayati modellerin üretimini mümkün kılmıştır.

2.8. Medikal sektörde Üç Boyutlu Modellemenin kullanılması

Endüstriyel alanda son yıllarda oldukça sık tercih edilen 3B model teknolojisi medikal sektöründe de çok sık kullanılmaya başlamıştır. Biyolojik yapıların kesit görüntüleri birleştirilerek üç boyutlu görüntüsünü ortaya koyma işlemine "rekonstrüksiyon" adı verilir. Bu üç boyutlu modeller, tedavi belirlemede, adli bilimlerde, kompleks patolojik vakalarda, operasyon planlama ve cerrahi yaklaşımların belirlenmesinde fayda sağlamaktadır (44). Üç boyutlu baskı modellerinin sağlıkta kullanılmasıyla ilgili yapılan araştırmaların sayısı son yıllarda yaygın oldukça artmış durumdadır (44, 45).

Bugün 3B baskı uygulaması tasarım optimizasyonu için parçaların geleneksel hızlı prototiplemesinin çok ötesine geçilmiştir. 2016 yılından itibaren medikal uygulamalar 3B baskı pazarının yaklaşık %15'ini oluşturarak tüketici ürünleri ve motorlu taşıtlardan sonra üçüncü büyük pazar payına sahip olmuştur (46).

2.8. 3B Modelleme İçin Kullanılan Görüntüleme Sistemleri

Medikal alanda üç boyutlu model teknolojilerinde BT ve MRG sistemleri en sık kullanılan görüntüleme sistemleridir.

2.8.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tomos (kesit) ve graphia (görüntü) kelimelerinden köken alan tomografi, X ışını kullanarak oluşturulan kesitsel görüntü sistemlerindendir (47-49). İlk olarak 1957-1963 yıllarında, fizikçi A.M. Cormak tarafından araştırılmaya başlanmış olup, ilk başarılı uygulama 1971 yılında başka bir fizikçi olan Goldfray Hounsfield tarafından elde edilmiş olup, tanı alanında tomografi kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan ilk çalışmalar önce beyin inceleme üzerine olmuş olup, 1974 yılı sonrasında tüm vücutta kullanılmaya başlamıştır. Ülkemizde tomografinin ilk kullanımı 1976 yılında Hacettepe Üniversitesinde olmuştur (47, 50)

BT'nin gelişmesi sayesinde çekim yapılan bölgede gittikçe artan bir boyut kazanımı vardır. Bu artışların en önemli nedenleri arasında gelişen teknolojiyle birlikte cihazında geliştirilmesi, çekim sürelerinin kısa olması, anestezi gerektirmemesi ile akciğer tarama, kardiak tarama ve tüm vücut tarama gibi farklı programların bulunması sayılabilir (51, 52).

2.8.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sistemleri

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), radyolojide vücudun anatomisinin ve fizyolojik süreçlerinin resimlerini oluşturmak için kullanılan tıbbi bir görüntüleme tekniğidir. MRI tarayıcıları vücuttaki organların görüntülerini oluşturmak için güçlü manyetik alanlar, manyetik alan gradyanları ve radyo dalgaları kullanır. MRG'yi BT ve PET taramalarından ayıran en önemli özellik X-ışınlarının veya iyonlaştırıcı radyasyon kullanılmamasıdır. MRG; nükleer manyetik rezonansın (NMR) spektroskopisi gibi diğer NMR uygulamalarında görüntüleme için de kullanılabilen nükleer manyetik rezonansın tıbbi bir uygulamasıdır.

MRG; hastanelerde ve kliniklerde tıbbi teşhis, evreleme ve hastalığın takibi için yaygın olarak kullanılmaktadır. BT ile karşılaştırıldığında MRG yumuşak doku görüntülerinde (beyinde veya karın gibi) daha iyi kontrast sağlar. Bununla birlikte MRG cihazının uzun, kısıtlayıcı bir tüp yapısı ve daha yüksek sesli ölçümler yapması nedeniyle hastalar tarafından konforsuz olarak algılanabilmektedir. Ek olarak vücuttaki implantlar

ve diğer yerinden çıkarılamayan metaller risk oluşturabildiği için bunlara sahip olan hastalarda güvenli bir şekilde MRG incelemesinde sorunlar olabilmektedir.

Başlangıçta NMRG olarak adlandırılan MRG'den negatif çağrışımlardan kaçınmak için "nükleer" terimi kaldırıldı (53). MRG'nin görüntüleme prensibinde bazı atom çekirdeklerinin harici bir manyetik alana yerleştirildiğinde radyo frekansı enerjisini emebilmesi sonucunda gelişen dönüş polarizasyonun bir radyo frekansı bobininde bir RF sinyalini indükleyebilmesi ve böylece tespit edilebilmesi yatmaktadır (54). Klinik ve araştırma MRG'sinde en sık olarak incelenen özneye yakın antenler tarafından tespit edilen makroskopik bir polarizasyon oluşturmak için hidrojen atomları kullanılmaktadır (54). Hidrojen atomları insanlarda ve diğer biyolojik organizmalarda özellikle su ve yağda doğal olarak bol miktarda bulunur. Bu nedenle çoğu MRG taraması esas olarak vücuttaki su ve yağın yerini haritalar. MRG'de kullanılan radyo dalgalarının darbeleri nükleer spin enerjisi geçişini uyarır ve manyetik alan gradyanları boşluktaki kutuplaşmayı lokalize eder. MRG darbe dizisinin parametrelerini değiştirerek, dokular arasındaki hidrojen atomlarının gevşeme özelliklerine dayalı olarak farklı kontrastlar oluşturulabilmektedir.

1970'lerde ve 1980'lerde geliştirilmesinden bu yana MRG'nin çok yönlü bir görüntüleme tekniği olduğu kanıtlanmıştır. Sıklıkla tanısal tıpta ve biyomedikal araştırmalarda kullanılsa da MRG mumyalar gibi cansız nesnelerin görüntülerini oluşturmak için de kullanılabilir. Difüzyon MRG ve fonksiyonel MRG gibi daha farklı MRG'ler ayrıntılı uzamsal görüntülere ek olarak sinir sisteminde sırasıyla nöronal yolları ve kan akış görüntülerini yakalamak için kullanılmaktadır. Sağlık sistemlerinde MRI talebindeki sürekli artış, maliyet etkinliği ve aşırı teşhis konusunda ciddi endişelere yol açmaktadır (55). Son dönemlerde MRG ayrıca 3B baskı organ modelleri oluşturmada da sıklıkla kullanılmaktadır.

2.9. 3B Yazılım Programları

Kesit görüntüsünü alan bu görüntüleme sistemlerinden iki boyutlu görüntüler üç boyuta dönüştürebilmek için çeşitli yazılımlar bulunmaktadır. Materialise firmasına ait olan MIMICS bu yazılımlardan birisidir. İki boyutlu kesitsel görüntü alan cihazların verilerini üç boyutlu hale getirerek yapıların daha detaylı incelemesini, operasyonların planlanmasını ve uygun protez tasarımlarının yapılabilmesine olanak sağlayan bir bilgisayar programıdır (56, 57)

2.10. 3B Model Oluşturma Şekilleri (Modelleme Tipleri)

2 boyutlu (2B) görüntülerin sayısallaştırılmış kümesinden elde edilen 3 boyutlu görüntülerden 3B model oluşturma aşaması poligonal meshleme, yüzey tabanlı modelleme ve volumetrik modelleme olmak üzere 3 farklı şekilde yapılabilmektedir. Bu modellemeler 3 boyutlu uzayda x, y, z koordinatları ile tanımlanabilir (58).

2.10.1. Poligonal Meshleme

Açık veya kapalı yüzeylerin rastgele topolojisini temsil eden Poligonal meshleme de başarı hassas olarak numaralandırılmış köşe ve kenarlara bağlıdır. Poligonal meshlemede geometri ve bağlanabilirlilik (connectivity) olmak üzere iki tür bilgi elde edilir. Geometrik bilgi köşelerin uzaysal pozisyonunu tanımlarken, bağlanabilirlilik bu pozisyonların bağlantılarını tanımlar. Grafik oluşturma ve 3B modellemede Poligonal meshleme yöntemi en popüler modellemedir. Poligonal meshleme basit cebirsel işlemleri kesişme (intersection), çarpışma algılama (collision detection), görüntü oluşturma algoritmalarında basit ve hızlı modelleme sağlar (58).

2.10.2. Yüzey Tabanlı Modelleme

Yüzey tabanlı modellemede bir nesnenin sınırları yüzeyinin bir kısmı veya birçok kısmı alınarak oluşturulur. Bu tür modelleme; parametrik, örtülü ve bölünmüş yüzeylerde kullanılmaktadır (58).

2.10.3. Volümetrik Modelleme

Volümetrik modellemede kompleks 3 boyutlu nesne basit parçalara ayrıştırılır ve daha sonra bu parçalar farklı işlemler için kullanılır. Bu tür basitleştirmede amaç nesnelerin yapısal modellerini endekslemek ve algılamaktır (58).

2.11. 3B Baskı Teknikleri

3B baskı işlemlerinde parçalar, bilgisayar destekli tasarım (computer-aided design-CAD) programında nesnenin 3B temsilinden katman katman tezahür ettirilir (59). 1980'lerde 3B baskı işlemlerinden biri olarak ortaya çıkan Stereolitografi'den (STL) beri bu teknolojinin uygulamasını genişletmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir (59). 3B baskı teknikleri dört ana kategoriye ayrılabilir (60).

a) Sıvı polimerlerin veya epoksi reçinelerin önceden tanımlanmış bir modelde bir ışık kaynağının sıvıya duyarlı materyal banyoya odaklanması veya sıvı fotopolimer damlacıklarının püskürtülmesinin ardından bir ultraviyole ışık kaynağı ile kürlenmesi yoluyla fotopolimerizasyonuna dayalı işlemler.

b) Termoplastik bir filamentin veya viskoelastik malzemelerin ekstrüde edilmesini içeren işlemler.

c) Lazer sinterleme, füzyon, seçici lazer eritme, elektron ışını eritme, doğrudan metal lazer sinterleme ve bağlayıcı püskürtme gibi bir bağlayıcı bileşenin kullanımı yoluyla toz halindeki malzemelerden bir 3B nesne oluşturan işlemler.

d) Lamine nesne üretimi ve seçici biriktirme laminasyonu gibi tabaka malzemelerinin lamine edilmesi ve katmanlanması temelinde çalışan işlemler.

2.12. 3B Baskı Yapan Yazıcılar

Üç boyutlu baskı terimi, başlangıçta, bir bağlayıcı malzemeyi mürekkep püskürtmeli yazıcı kafalarıyla katman katman bir toz yatağı üzerine yerleştirmek için bir işlemi tanımlamak için kullanıldı. Esas olarak endüstriyel prototipleme sürecine hızlı ve daha ucuz bir alternatif olarak geliştirilmiştir. Endüstrinin ilk tercihi haline gelen prototipleme hızlı prototipleme (RP) olarak bilinmektedir (61). Yıllar geçtikçe, insanlar bu teknolojinin muazzam potansiyelini fark ettiler. Hatta çeşitli otoriteler tarafından üçüncü, dördüncü ve beşinci sanayi devrimi olarak adlandırılıyorlar (62). 3B baskı teknolojisinin tıpta kullanımı hızla artmaktadır. Özelleştirilmiş implantlar, ameliyat öncesi 3B modelleme ve doku baskısı için araştırma, öğretim, protez ve ortezlerde yaygın olarak 3B yazıcılar kullanılmaktadır. 3B baskı RP'nin ilk kullanımı 1980 yılında Japonya'da Dr. Kodama tarafından patent başvurusunda kullanılmıştır. Ancak Dr. Kodama'nın gerekli tüm patent spesifikasyonlarını dosyalamamasından dolayı patenti kendisine verilmedi. İlk patent 1986'da Stereolitografi aparatı (stereolithography apparatus-SLA) için Chuck Hull'a verildi (63). 1989'da ise Carl Deckard'a ABD'de başka bir RP işlemi olan seçici lazer sinterleme (selective laser sintering-SLS) için bir patent verildi (64). Yine 1989'da Stratasys Inc.'in kurucu ortaklarından Scott Crump'a 3B baskı için başka bir teknoloji olan kaynaşmış biriktirme modellemesi (fused deposition modeling-FDM) için bir patent verildi (65). Daha sonra FDM dünya çapında düşük maliyetli 3B yazıcılarda en popüler teknoloji haline geldi (65).

3B baskının ne olduğunu ve geleneksel baskıdan nasıl farklı olduğunu anlamak için iki kavramı anlamak gerekir. Bunlardan birincisi masaüstü yazıcılarla iki boyutlu

baskı, ikincisi ise oyma veya heykel yapma sanatı (66). 3B baskı en yaygın olarak ofis veya ev masaüstü yazıcılarına benzer yazıcı kafaları (mürekkep) tarafından yapılabilmektedir. Normal yazıcıdan farklı olarak mürekkep yerine yazıcı kafaları plastik, metal ve ahşap tozu gibi çeşitli malzemelerle çalışmaktadır. Bunun için 3B yazıcılarını oyma veya heykel gibi ürünlerle karşılaştırmak daha uygundur. Geleneksel olarak bir heykel yapımında sanatçı görsel bir görüntüyü göz önünde bulundurarak taşın tamamını yavaş yavaş nihai ürüne indirgeyen oyma ve yontma çalışması yapar. Fakat heykelde ve oyma sanatında yontulmuş materyal çoğunlukla boşa gitmektedir. 3B baskı ise bunların tam tersine çalışır. 3B baskı yapan yazıcılarda nihai ürün malzemenin katman katman baskı kafası tarafından bir platform üzerinde biriktirilmesiyle oluşturulur. Nihai ürün oluşturulmasında herhangi bir malzeme israf edilmediğinden buna eklemeli baskı (katman ekleme) denir. Baskıda ilk plan 3B yazıcıya bağlı bilgisayara beslenen bir bilgisayar dosyası (genellikle bir bilgisayar uygulaması-bilgisayar destekli tasarım (CAD) tarafından üretilir) biçimindedir (62, 67, 68) Bundan sonra herhangi bir ek girdi gerekmeden baskı devam eder. 3B yazıcıda baskı işlemi son ürünün boyutuna bağlı olarak birkaç saat sürebilir.

2.13. 3B Nesnelerin Üretilme Aşamaları

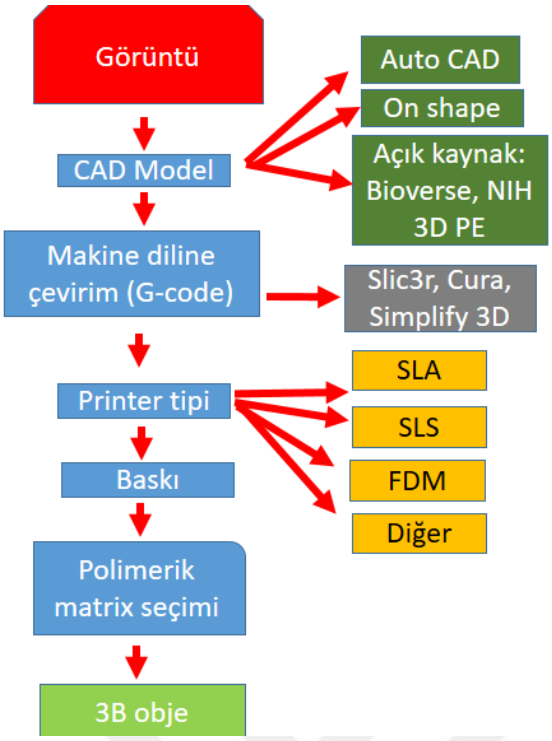
Herhangi bir görüntüleme yöntemiyle elde edilen veriler tipik olarak iki boyutta görselleştirilebilmektedir. Son işlem araçları ve algoritmaları ile çok düzlemli reformasyonlar sayesinde 3B görünüm elde edildikten sonra 3B baskı alınabilmektedir. Görüntü alımından üç boyutlu bir hızlı prototip modelinin üretilmesine kadar olan süreç zinciri 3 adımdan oluşur.

a) Görüntü elde etme aşaması (Görüntü Yakalama)

b) Modelleme aşaması

c) Baskı aşaması ve sonlandırma

Öncellikle DICOM formatında elde edilen görüntüler CAD ile modellendikten sonra STL gibi bir programla ile basılabilir hale getirilir. Sonrasında SLA, SLS, FDM veya mürekkep püskürtme gibi diğer teknolojiler kullanılarak baskıya gönderilip 3B baskı alınır. Bahsi geçen bu aşamaların hepsi Şekil 2.4'te özetlenmiştir.



Şekil 2.4. DICOM görüntü formatından 3B model baskı oluşturma aşamaları.

2.13.1. Görüntü Yakalama

Görüntü verilerinin kalitesine bağlı olarak oluşturulacak nesnenin kalitesi de değişmektedir. Bundan dolayı ilk aşamayı oluşturan görüntü alımı, 3 boyutlu nesnelerin üretilmeside çok önemlidir. Günümüzde teknolojik imkanların sayesinde görüntü alımı yüksek kontrasta sahip ultra-yüksek uzaysal çözünürlükte (400-600 mikron) gerçekleştirilebilmektedir. Kısmi hacim etkisini en aza indirgemek için kesit kalınlığının 1 mm'den az olması görüntü sonrası işlemede önemlidir. Görüntü işlemede diğer önemli etmen ise izotropik voksel (bir pikselin 3 boyutlu hali)'dir (69). Çekimdeki kesit kalınlığı, ilgili dokunun anatomisinin karmaşıklığına bağlıdır. Örneğin maksillofasiyal cerrahide kullanılan modeller için 0.5-1 mm arası kesit kalınlıklarında rekonstrükte edilmiş veriler kullanırken, pelvis ve uzun kemik modelleri için 2 mm'ye kadar kesit kalınlıkları kullanabilir (70). Veri toplama için eşit derecede iyi görüntüleme yöntemlerinden olan BT ve MR'ı kıyasladığımızda görüntü sonrası işleme açısından hızlı prototiplendirmede BT daha çok kullanılmaktadır. Çünkü genellikle BT verileri daha az karmaşıktır. Diğer non-invaziv görüntüleme yöntemleri ise Cone Beam Bilgisayarlı Tomografi (CBCT), Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT), Positron Tomografisi (PET) ve Ultrasonografi (US)'dir. Görüntüleme modalitesi farklı olsa da

elde edilen verilerin hepsi ortak olarak tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim formatında (DICOM) kaydedilmektedir (71).

2.13.2. Görüntülerin İşlenmesi (Modelleme)

Görüntü yakalama sırasında oluşturulan DICOM formatının işlenmesi için yüksek performanslı iş istasyonları kullanılmaktadır. Bu uygulamada yaygın olan 3 boyutlu düzeltme araçları ile segmentasyon araçlarının yanı sıra yüzey, hacim oluşturma, maksimum minimum yoğunluk projeksiyonu ve multiplanar reformasyon gibi görselleştirme araçları da kullanılmaktadır. Son zamanlarda modelleme yöntemi vasküler cerrahi, ortopedik cerrahi ve pediatrik cerrahide ameliyatı planlamak ve yürütmek için oldukça kullanılmaktadır (72, 73). Modelleme ayrıca düşük çözünürlüklü veya geliştirilmemiş görüntüler için ileri düzeltme algoritmalarının oluşturulmasına yardımcı olmaktadır (74). Modelleme de kesitlere ayrılmış bir bölgenin konturları hesaplanarak üç boyutlu bir alana dönüştürülebilmektedir. Dönüştürmede aslında bir parçanın şekli üçgen şekiller kullanılarak oluşturulabilmektedir (75). DICOM formatındaki veriler CAD (Computer- Aided Design) yazılımı kullanılarak modellenir. CAD'ta farklı modifikasyonlar yapılabilmektedir. CAD'tan sonra veriler Surface Tesselation Language (STL) dosya formatının yaygın olarak kullanıldığı 3B baskı makinesinde somut üretim yapmak için gönderilir (72).

2.13.3. Baskı Aşaması ve Sonlandırma (3B Baskı Teknolojileri)

Gözle görülebilen ve elle dokunabilen somut bir fiziksel organ modeli üretmek için 3B CAD veri setlerini kullanan bir metodolojiye sahip olan 3B baskı sisteminde kullanılan üretim yöntemine bağlı farklı isimler verilebilmektedir. Bu isimlerdirmelerden bazıları hızlı prototipleme, bilgisayarla otomatik katı form üretim veya katmanlı katı form üretim şeklindedir. Hızlı prototiplemede 3B bilgisayar modelleri sayesinde 3B fiziksel modelin üretiminde malzeme katmanları eklenerek yeniden yapılandırılır (76). Verileri bir CAD çiziminden okuyan katkı imalatlı baskı makinesi birbiri ardına sıvı, toz veya tabaka malzemelerini katman-katman koyarak hızlı şekilde bir dizi kesitten model oluşturur. Bu katmanlar CAD modelinden sanal kesit alanına karşılık gelmekte olup modelin son şekli oluşturmaktadır. Katkılı imalatın en önemli avantajı farklı türlü kompleks şekli veya geometrik özelliği oluşturma yeteneğinin olmasıdır. Günümüzdeki teknolojik yöntemlerle bir modelin somut olarak eldesi birkaç saatten birkaç güne kadar sürebilirken, hızlı prototiplemedeki ilave sistemler sayesinde süreç birkaç saate

inmektedir. Ancak üretim süresini modelin boyutu, karmaşıklığı ve kullanılan metod etkilemektedir. Çok sayıda deneysel teknolojiyi içeren üretim teknikleri sayesinde Hızlı prototipleme gelişmekte olan kuruluşlar veya küçük gruplar tarafından kullanılmaktadır. Her tekniğin kendi sınırlamaları ve prototip modelleri üretme uygulamaları vardır. Günümüzde yaygın olarak Stereolitografi aparatı (SLA), Seçici Lazer Sinterleme (SLS), Füzyon depozisyon modelleme (FDM) ve Mürekkep püskürtme olmak üzere farklı 4 baskı teknolojisi kullanılmaktadır.

Patent alan ilk 3 boyutlu yazıcı teknolojisi olan SLA (77) fotoreaktif reçine malzemesiyle 2 boyutlu katmanları art arda ve üst üste basar ve ardından UV ışıkla kurutup 3B modeller oluşturur. Pürüzsüz yüzey kaplama özelliği sayesinde SLA ile son derece hassas modeller oluşturabilir. Ancak SLA'nın baskı malzemeleri fotopolimerlerle sınırlıdır.

Seçici Lazer Sinterleme (SLS) teknolojisinde ise güçlü bir lazer kullanılarak termoplastik küçük parçacıklar, metal, seramik veya cam tozlar (örneğin, EOS GmbH, Munich, Germany) birbirleriyle kaynaştırılır. SLS teknolojisinde tek seferde bir katma ince bir toz yatağı uygulanarak 3B nesnesinin şekli hazırlanarak lazerle eritme ve katılaştırma yapılır. SLS'nin en büyük avantajlarından birisi diğer 3B baskı süreçlerine göre nesnelerin baskısı sırasında destek yapılarına ihtiyaç duymamasıdır (78). SLS dışındaki diğer 3B yazıcı teknolojilerinde modelin çökmemesi için zayıf noktalarda destek yapıları kullanılabilmektedir. SLS dışındaki teknolojilerde kullanılan bu destek yapıları model iyileştirildikten sonra manuel olarak çıkarılabilse de genellikle pürüzlü bir yüzey bırakırlar (79). Bu pürüzlü yüzeylerin daha sonra temizleme ve pürüzsüzleştirme işleminden geçirilmesi gerekir.

Mürekkep püskürtmeli baskı teknolojisinde ise bir toz alt tabakayla birleştirilen bir sıvı bağlama maddesinden bir yazıcı kafası yardımıyla küçük damlalar oluşturur. Damlacıkların oluşturulmasında piezoelektrik, elektromanyetik veya termal yöntemler gibi çeşitli teknolojiler kullanılmaktadır (örneğin, Z Corporation, Burlington, MA, USA). Mürekkep püskürtmeli baskıda da destek yapıları gerekmez. Buna ek olarak mürekkep püskürtmeli baskıda nispeten modeller daha hızlı ve daha düşük maliyetlidir. Ancak oluşturulan modeller SLS modelleri kadar dayanıklı değildir. Mürekkep püskürtmeli teknolojinin heyecan verici bir uygulaması da 3B basılı organların biyomühendisliğinde kullanılmasıdır. Mürekkep püskürtmeli baskı teknikleri sayesinde canlı hücreler ve biyomalzemeler aynı anda bastırılabilmekte ve farklı doku türlerine sahip bir 3B iskele

oluşturulabilmektedir (80, 81). Bunun için yazıcı kafası sıvı bağlayıcı bir madde yerine canlı hücreleri kullanarak biyolojik bir iskele üzerine yerleştirir.

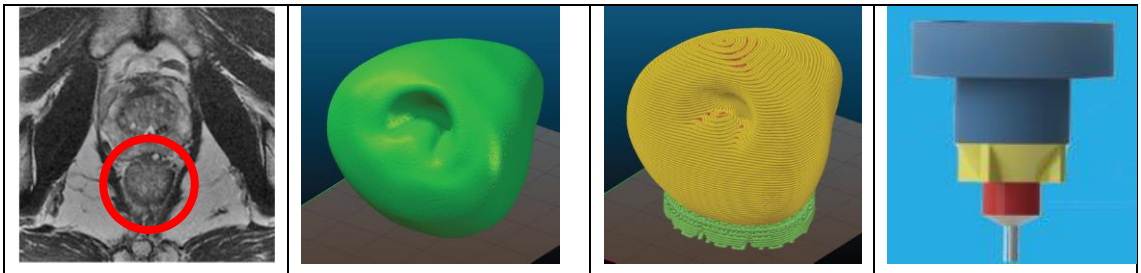
Füzyon depozisyon modelleme (FDM) teknolojisinde ise bir yazıcı kafasında bir sıvıya ısıtılan bir polimer filament kullanır. Ucuz bir 3B baskı teknolojisi olan FDM tüketiciler tarafından popülerdir. Bu yazıcılarda kullanılan sıvı şekli oluşturduktan sonra soğur ve sertleşir. Katman-katman şeklinde defalarca tekrarlanan süreç ardışık tabakalar oluşturarak modeli tamamlar. FDM'de kullanılan materyaller arasında akrilonitril bütadien stiren (ABS) ve diğer termoplastikler bulunmaktadır. Ayrıca FDM yöntem teknolojisiyle oluşturulan baskı modellerinde, diğer yöntemlerde elde edilen ince ayrıntılardan yoksundur. SLS ve mürekkep püskürtmeli yöntemin aksine, FDM ile elde edilen baskılarda destek yapılarına ihtiyaç olabilmektedir. FDM yönteminde bazı parçaların yapımında ham materyal ve destek malzemesi beraber kullanılabilmektedir. Destek malzemesinin kullanım amacı yapım esnasında çıkıntı özelliklerini desteklemektir. Model baskısı elde edildikten sonra destek malzemesi daha sonra ısıtmayla, çözücüyle veya su ile çözdürülür. Bu durum SLS ve mürekkep püskürtmeli baskı tekniklerinde gerekli değildir.

Günümüzdeki teknolojilerle bir modeldeki farklı elastikiyet veya rengi yakalayabilmek için üretim tekniğine bağlı olarak farklı özellikleri malzemeler birleştirilebilmektedir. Bu yöntem ve teknoloji sayesinde eğitim veya araştırma amaçlı doğal görünümlü protezler için gerçekçi modelleri oluşturulabilmektedir.

2.14. Ticari Materyaller Kullanılarak 3B Baskı Organ Modelleri Oluşturma

Hastaya özel organ modellerinin 3B yazdırılması süreci BT veya MR taramaları gibi farklı görüntüleme yöntemleri aracılığıyla hastanın ilgili organın anatomik bilgilerinin elde edilmesiyle başlar. BT veya MR görüntüleri normalde doğrudan 3B yazıcılar tarafından kullanılamayan ''digital imaging and communications inmedicine-DICOM-Dijital Görüntüleme ve İletişim'' formatındadır. Bu nedenle elde edilen görüntülerin ilk olarak hacimsel veri setinin (Vitrea ve MIMICS gibi yazılımlar kullanılarak) uygun segmentasyonu yoluyla organın ilgilenilen bölgesini belirlemek ve ardından 3B baskı işlemi için bir STL dosyası oluşturmak için işlenmesi gerekir (82, 83). Bazı durumlarda STL modelindeki kusurları düzeltmek (modelin segmentleri arasındaki boşlukları kapatmak gibi) ve 3B baskısını optimize etmek için STL dosyasının CAD yazılım paketleri kullanılarak bazı iyileştirilmeler yapılması gerekir. Daha sonra 3B baskılı organ modelini oluşturmak amacıyla son STL modelinde yazdırma yollarını

tanımlayan G kodunu oluşturmak için 3B dilimleme yazılımı (Slic3r gibi) kullanılarak yatay katmanlara dilimlenir (84). Bir hastaya özel bir organ modelini 3B yazdırma işlemi için hastanın prostatına ait MR taramasını bir STL dosyasından G koduna dönüştürmek için genel prosedür aşağıda Şekil 2.5'te gösterilmiştir (84).



MR Görüntüsü	Stereolithography (STL)	Sliced STL	3B yazdırma

Şekil 2.5. MR taramasının stereolitografi (STL) dosyasından G koduna dönüştürerek organ modelini 3B yazdırma (84).

3B baskı teknolojilerine dayalı olarak üretilen modellerde genel anlamda 4 farklı malzeme kullanılmaktadır. Bu malzemeler;

a) Sert plastik malzemeler

b) Elastomerik (kauçuk benzeri) malzemeler

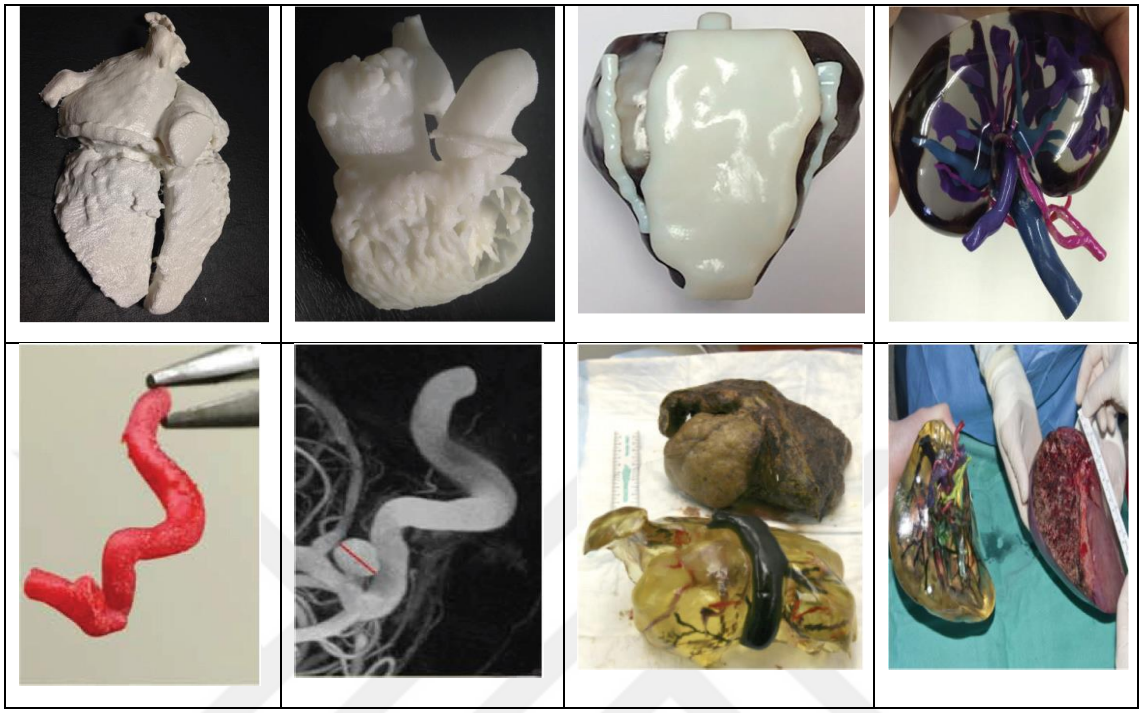
c) Toz bazlı (nişasta/selüloz ve alçı gibi) malzemeler

d) Biyomateryal (biyouyumlu) malzemeler

2.14.1. Sert-Plastik Malzemelerin Kullanıldığı 3B Basılı Organ Modelleri

İlk 3B baskılı organ modelleri temel olarak FDM baskı için akrilonitril bütadien stiren (ABS) ve polilaktik asit (PLA) termoplastik filamentler, PolyJet teknolojisi için sert fotopolimerler ve reçinelerden (Stratasys VeroTM fotopolimer ailesi) yapılmıştır. Bu tür modeller nispeten düşük bir maliyetle hasta anatomisini temsil etmedeki doğrulukları nedeniyle hala popülerdir (85). Sert plastik terimi burada yüksek çapraz bağlanma yoğunluklarına ve/veya oda sıcaklığının üzerinde cam geçiş sıcaklıkları (Tg) ile yüksek moleküler ağırlıklara sahip polimerler için kullanılır. Bunlar yüksek darbe dayanımı ve sertliğe sahip olup mekanik olarak rijit malzemelerdir (86). Çoğu sert plastik malzeme için Young modülü gigapaskal (GPa) aralığına yakın olup yumuşak organ dokusu modülünden en az üç kat daha yüksektir. Malzemelerin kendilerine göre elastik özelliklerindeki bu farklılık modellerin cerrahi prova için doğrudan uygulanmasını ve gerçekçiliğini sınırlar. Ama yine de bu organ modelleri kardiyoloji (87, 88), üroloji (89), nöroloji (90) ve hepatoloji (91) dahil olmak üzere çeşitli tıbbi alanlarda fayda sağlamaktadır.

Kardiyoloji alanında Farooqi ve ark. (87, 88) ABS filamentlerini kullanan bir FDM işlemi aracılığıyla ayrıntılı olarak doğru bir şekilde kopyalanarak 3B baskılı kardiyak modeller oluşturmuş olup Şekil 2.6'da gösterilmiştir (84).

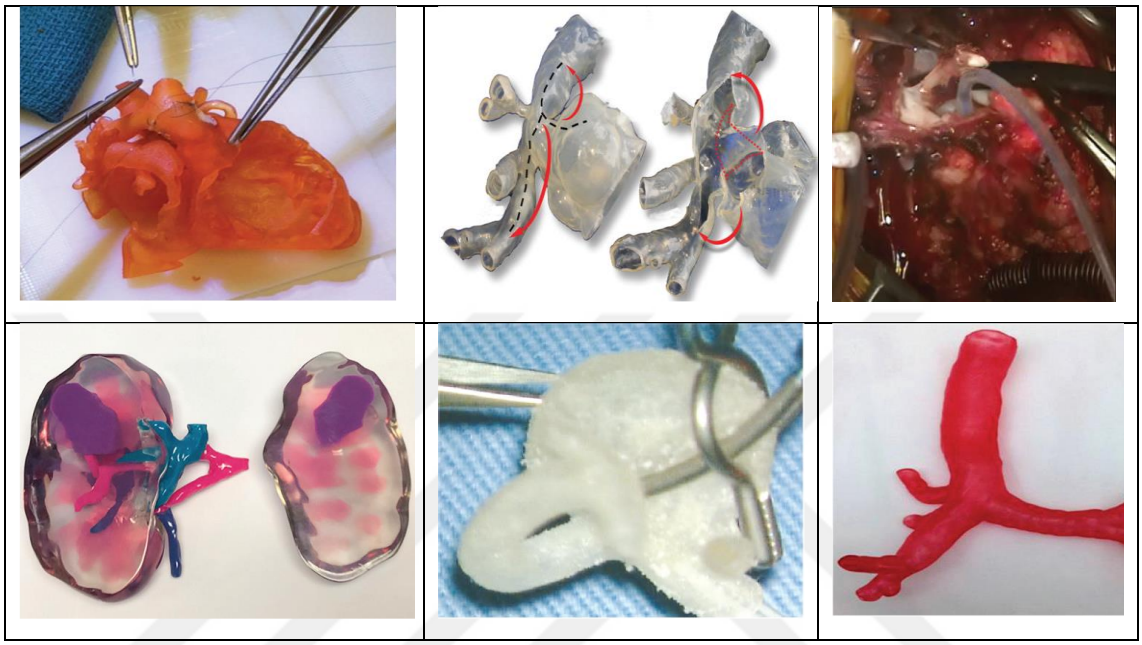


Şekil 2.6. Sert plastik malzemeler kullanılarak yapılan 3B baskılı organ modelleri (84).

2.14.2. Elastomerik (Kauçuk Benzeri) Malzemelerin Kullanıldığı 3B Basılı Organ Modelleri

3B baskı teknolojilerinin ilerlemesiyle yazıcılarda kullanılabilecek malzemelerde gelişmiştir. Bu malzemeler geleneksel sert plastiklerin ötesinde elastomerik (kauçuk benzeri) ve esnek malzemeleri içerir. Bu tür malzemelerin örnek olarak; PolyJet baskı için fotopolimerlerin TangoTM ailesi (Stratasys), FDM baskı için ise NinjaFlexR (NinjaTek), SemiFlexTM (NinjaTek) ve PolyFlexTM (Polymaker) gibi termoplastik elastomer (TPE) filamentler verilebilir. Elastik özelliklere sahip TPE filamentlerinin aksine, kauçuk malzemeler ağ yapılı termoset polimerlerdir. Ancak kauçuk termoset ağ polimerleri ısıtmadan sonra yüksek derecede çapraz bağlanmayla kısıtlandığı için FDM baskı için uygun değildir, Bundan dolayı kauçuk termoset ağ polimerleri ilk ısıl şekillendirmelerinden sonra yeniden üretilemezler (86). 3B yazdırılabilir elastomerik (kauçuk benzeri) malzemeler, diğer 3B baskı malzemelerine kıyasla düşük Young modülüne ve iyi esnekliğe sahiptir (92). Bu malzemelerdeki elastikiyet ve esneklik, polimerlerin uzun zincirlerinin ve kovalent çapraz bağların yeniden yapılandırılmasından kaynaklanmaktadır. Bu tür malzemelerden üretilen 3B baskılı organ modelleri, sert

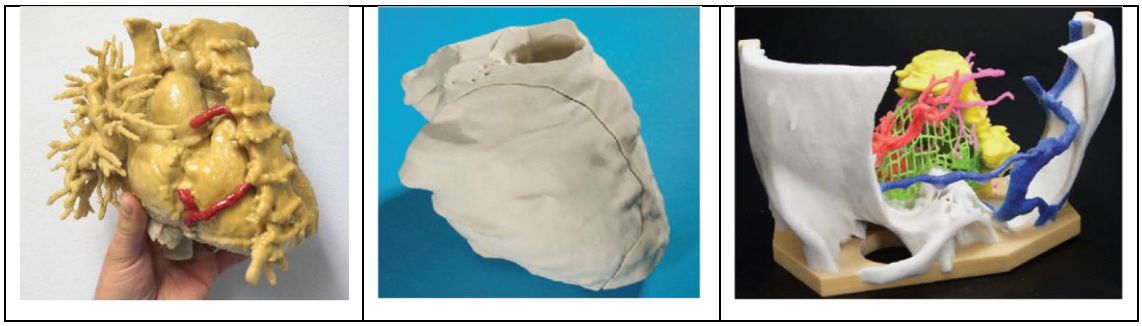
plastik malzemelere kıyasla gerçek organa daha yakın dokunma hissi sağlar. Bu nedenle cerrahların üzerlerinde kesme, presleme gibi farklı prova operasyonları yapmalarına olanak sağlarlar. Bu tür malzemelerden yapılmış olan 3B modelleri kardiyoloji, üroloji, nöroloji ve pulmonoloji gibi alanlarında kullanılmaktadır. Elastomerik malzemeler kullanılarak elde edilen 3B baskılı organ modelleri Şekil 2.7'de gösterilmiştir (84).



Şekil 2.7. Elastomerik malzemeler kullanılarak yapılan 3B baskılı organ modelleri (84).

2.14.3. Toz Bazlı Malzemelerin Kullanıldığı 3B Basılı Organ Modelleri

Inkjet 3B baskı yoluyla bağlayıcı malzemelerle katılaştırılan nişasta, selüloz ve plast tozu gibi toz bazlı malzemeler de cerrahi uygulamalar için farklı organ modellerinin üretimi için kullanılabilmektedir. Gerçek organlarla mekanik özelliklerinin uyumsuz olmasına rağmen toz bazlı malzemelerden üretilen 3B modelleri düşük maliyetli imalat sayesinde doğru anatomik detaylar sağlamaktadır. Bu tür malzemelerden yapılmış olan 3B modelleri özellikle kardiyolojide kullanılmaktadır (4, 84, 94, 95). Toz bazlı malzemeler kullanılarak elde edilen 3B baskılı organ modelleri Şekil 2.8'de gösterilmiştir



Şekil 2.8. Toz bazlı malzemeler kullanılarak elde edilen 3B baskılı organ modelleri (4, 84, 94, 95).

2.14.4. Biyomateryal Malzemelerin Kullanıldığı 3B Basılı Organ Modelleri

Yukarıda bahsi geçen yapay malzemeler insan vücuduna implante edildiğinde birçok önemli sorunlara neden olmaktadır. Bundan dolayı 3B baskıda kullanılacak materyaller diğer dokularla uyumlu olmalı, immünolojik bir tepki uyandırmamalı ve vücut sıvıları içinde uzun süre çalışabilmelidir. Bu tür elde edilen baskıya ‘’Biyobaskı veya bioprinting’’ denilmektedir. Benzer manalara gelen 3B bioplotting ve biofabrikasyon işlemleri giderek daha fazla kullanılan yeni tekniklerdir. Biyoplotting materyalleri arasında PLGA, TCP, kollajen, kitosan, HA ile kaplanmış kollajen-alginatsilika kompozitleri, soya proteini ve jelatinli agaroz bulunmaktadır (96, 97) Bu malzemeler insan göbek damarındaki düz kas hücreleri, insan deri fibroblastları, rat mesanesi ile beraber kullanılmaktadır.

3B yazıcılarda üretilen ürünlerin boyut ve kalınlığı mikrondan santimetreye kadar değişir (98-102). Endüstriyel 3B yazıcılarda SLA için 16-75 µm çözünürlük, SLS için 80 µm katman kalınlığı ve FDM için 178 µm katman kalınlığı gibi mikron kalınlığında katmanlar oluşturabilse de, insan dokuları için bunların dışında çok çeşitli boyutlar gerektirir. Örneğin insan böbreklerin glomerüllerinin çapı yaklaşık olarak 200 µm, karaciğer lobülünün çapı yaklaşık 1.5 mm, kan damarları boyutları ise mikrometreden (kılcal damar) santimetreye (insan aortu) kadar değişen ağlara sahiptir. Bu boyutlarda 3B baskı alabilmek için 100 ila 1000 µm boyutunda çok sayıda nozzle gerekebilir. İnsan dokuları makro, mikro ve nano mimariler olarak sınıflandırılır. Karaciğer veya kemikler gibi organ veya dokunun genel şekli makromimari iken, hücreler arası düzen, gözeneklilik ve şekil gibi doku düzeni mikromimari’dir. Farklılaşma, çoğalma veya moleküler düzeyde hücre yapışması gibi yüzey modifikasyonlar ise nanomimaridir (103).

RP, CAD, MRG ve BT’nin entegrasyonu sayesinde makro ve mikro mimari yapısındaki objeler yazdırılabilmektedir. Karmaşık makro ve mikro mimari yapısındaki objelerin tasarımını ve üretimini kolaylaştıran RP katı serbest biçimli üretim yapmayı sağlamaktadır. Biyouyumlu baskı modellerinde yaygın olarak kullanılan biyomalzemeler ‘’yaşayan canlı hücreler’’ olarak adlandırılan ve polimerlerin (sentetik ve doğal), seramiklerin ve metallerin iskeletlerinde bulunan moleküllerdir. “Bioinks” olarak isimlendirilen bu yapılar canlı hücreler içermekte olup hidrojeller oluşturmak için polimerlerle kimyasal veya fiziksel olarak çapraz bağlanmaktadır (98, 103).

Biyobaskı için SLA teknolojisini kullanırken çok az biyolojik olarak parçalanabilen ve biyolojik olarak uyumlu biyomalzemeler bulunmaktadır. Bu tür

biyomalzenin iskeletinde farklı bölgelerde floresan olarak etiketlenmiş dekstran ile biyoaktif PEG içeren PEG-DMA, PEG-DA ve tek bir yapı için çoklu reçineler bulunmaktadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan biyomateryaller arasında PCL (three-armed hydroxylterminated), photo-curable poly (D, L-lactide) ve PPF-DEF gibi polimerler bulunmaktadır (103).

Biyobaskıda kullanılan FDM teknolojisinde ise PCL ve biyoaktif cam kompozitler, kolajen infiltrasyonlu PLGA, jelatin ile kaplanmış PCL, PMMA ve PLA gibi biyouyumlu polimerler yaygın olarak kullanılmaktadır (99-101, 103).

2.15. Doğru 3B Yazıcıyı Seçme

3B baskının iki büyük ticari ismi ‘’3D printing’’ ve ‘’Stratasys''dir. Birçok yeni düşük maliyetli jenerik 3B yazıcı, yaklaşık 650 dolardan başlayan fiyatlarla piyasada mevcuttur. Yeni başlayanlar için en büyük soru son ürünün ne olacağına bağlı olarak doğru yazıcının nasıl seçileceğidir. Bunun için aşağıda yazılan sorulara cevap vermek gerekir.

İnsan vücudunun içinde mi yoksa dışında mı kullanılacak?

Hangi sıcaklıklara dayanması gerekiyor?

Birçok renge ihtiyaç var mı yoksa şeffaf mı olacak?

Ne kadar güçlü, dayanıklı ve esnek olmalı?

İçinde elektriği ileten malzemeye mi yoksa canlı dokulara mı ihtiyaç var?

Dıştan katı ve içten gözenekli gibi nihai geometri ne kadar karmaşık ve nihai ürünün boyutu ne kadar büyük olmalı?

Nokta/inç, Z katmanı kalınlığı, piksel boyutu, ışın noktası boyutu ve boncuk çapında gereken çözünürlük ne olmalı?

Diğer düşünülmesi gereken özellikler ise maliyet, tasarım, yazılım, baskı hızı, baskı kolaylığı, ayak izi boyutu, baskı sırasındaki gürültü seviyesi, parça, hammadde ve servis mevcudiyeti gibi durumlardır (105-107). Düşünülmesi gereken diğer önemli şeyler ise 3B baskı için ihtiyaç duyulan hammadde türü, filamentler, toz, reçine, metal, yazılım veya biyomateryal maliyetidir. Bu durumların hepsi düşünülerek son üründe ihtiyaç duyulan işlevsellik ve fiziksel özelliklere bağlı olarak, örneğin SLA, FFF/FDM ve SLS/SLM gibi gereken 3B yazıcı teknolojisi seçilebilir.

2.16. 3B Baskının Tıpta Kullanım Alanları

Son yıllarda, tıp alanında 3 boyutlu baskı teknolojisinin kullanım sayısı hızla artmıştır. Hatta birçok hastane bu konuda araştırma ve geliştirme yapmak için 3 boyutlu yazıcılar satın alarak alana katkı yapmaktadır. Sağlık kuruluşları ve profesyonelleri 3B modelleme ve baskıyı hem karmaşık prosedürlerde cerrahi öncesi planlamayı optimize etmek için kullanmakta hem de klinik eğitim, hasta eğitimi ve özel protezlerin üretiminde kullanmaktadır.

2.17. Kardiyovasküler 3B Modeller

Kardiyovasküler 3B baskı ile ilgili ilk makaleler 2000'lerin başında yayınlanlanmaya başlamış olup son on yılda diğer alanlara benzer hızda bir ilerleme kaydedilmiştir (108, 109).

Kardiyovasküler 3B modeller, cerrahi operasyonların planlanmasında, eğitim materyali olarak kullanılmasında, özel parçaların üretilmesinde kullanılmaktadır (110). Hastaya özel ameliyat öncesi planlama, ameliyathanede geçirilen süreyi azaltabilir ve daha az komplikasyona neden olabilir. Bu da ameliyat sonrası kalış sürelerinin kısalmasına, yeniden müdahale oranlarının ve sağlık bakım maliyetlerinin düşmesine katkı sağlar. Kraniyofasiyal raporlardan elde edilen son veriler, 3B baskının, ameliyathanede zaman tasarrufu ve dolayısıyla doğrudan maliyet tasarrufuna dönüşmesi dahil olmak üzere sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir (111, 112).

Kardiyak modeller “kan havuzu” ve “içi boş” modeller olmak üzere iki ana tiptir. Kan havuzu modelleri, kalp odaları ve damarlar içindeki kan havuzunun katı 3B karşılığıdır. Genellikle kontrastlı BT veya MRG ile alınan görüntülerden oluşturulan 3B modellerden baskı mataryali alınır. Bu modeller büyük damarların, kalp dışı damarların ve hava yolları veya yemek borusu gibi çevredeki yapıların mükemmel görüntülenmesini sağlar. Bu tür modellerin dezavantajı, intrakardiyak anatomiye ilişkin sınırlı görüşleridir. İçi boş modeller ise, kan havuzu sinyalinin etrafına miyokard ve damar duvarlarını temsil eden bir ağ uygulanarak ve ardından intrakardiyak boşlukları göstermek için kan havuzu sinyalini dijital olarak çıkararak oluşturulur. Sonuç, intrakardiyak anatomiyi ayrıntılı olarak gösteren içi boş bir modeldir. Bu modeller aynı zamanda intrakardiyak anatomiyi gösterir, ancak bozulmamış olarak yazdırılır (yani, kesme düzlemi olmadan), böylece göğüste otururken kalbin en doğru temsilini sağlar. Esnek bir materyalde basıldığında, bu modeller kardiyotorasik cerrahların standart cerrahi yaklaşımları kullanmalarına ve

anatomiyi gerçek vakada olduğu gibi "cerrahın bakış açısıyla" görmelerine olanak tanır. Bu nedenle, bu modeller özellikle kesilebilen, sütür tutabilen ve yabancı maddelerin aşılanmasına izin verebilen malzemelere basıldıklarında cerrahi simülasyon için idealdir (113-115).

2.18. 3B Baskılı Organ Modellerinin Sınırlamaları

Yukarıda bahsedilen 3B baskılı organ modelleri cerrahi planlama ve prova için faydalı olmasına rağmen, bu modellerin gelişmiş cerrahi yardımcılar olarak uygulamalardaki etkinliği iki ana sorundan dolayı problem oluşturmaktadır (84).

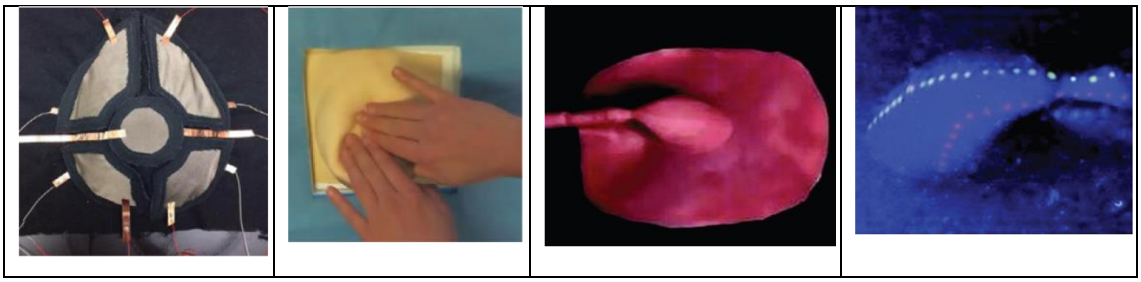
Birinci sorun; 3B basılı organ modeli doğru anatomiyi temsil etmesine rağmen dokunma hissi, mekanik özellikler (elastik modül, viskoelastik davranış ve sertlik gibi) ve renk dahil olmak üzere organ dokusunun fiziksel özelliklerini tam olarak taklit edemez (71). Bu sorun ameliyat öncesi planlama, cerrahi aletlerle prova yapma, presleme, dikiş atma, kesme, kırpma ve diseksiyon gibi diğer görevlerdeki etkinliklerini sınırlar (116). Bu durum aynı zamanda 3B baskılı organ modellerinin deformasyon ve reaksiyon kuvveti dahil olmak üzere cerrahi işlem sırasında organın fiziksel davranışını doğru bir şekilde tahmin etme ve kopyalama yeteneğini de engeller.

İkinci sorun: Elde edilen 3B baskılı organ modelleri, organ ve doku kullanımından kaynaklanan nicel geri bildirim sağlama işlevselliğinden yoksundur. Bu işlev cerrahi eğitmenler veya simülatörler için önemlidir. Bu problemin çözümü için eller ve cerrahi tanı araçları aracılığıyla organlara uygulanan basınç miktarı gibi etkilerin nicel olarak değerlendirilmesini sağlayan sensörler kullanılabilir.

2.19. Entegre Fonksiyonlara Sahip 3B Baskılı Organ Modelleri

Elektronik ve algılama modülleri gibi gelişmiş işlevlerin biyolojik organlara veya organ simülatörlerine entegrasyonu konusu biyomedikal araştırmalarda yeni yollar açmıştır. Örneğin, algılama özelliklerinin çip yardımıyla organ mikrofizyolojik modellerine entegrasyonu, ilaç tarama uygulamaları için organ tepkilerinin nicel olarak izlenmesini kolaylaştırmıştır (117, 118). Ek olarak, fizyolojik biyobelirteçleri algılamak ve değerlendirmek veya dinamik hareketlerden enerji eldesi dahil olmak üzere yeni işlevler sunmak amacıyla epidermise veya organlara monte edilebilen biyoentegre elektroniklerin geliştirilmesine yönelik çeşitli çabalar odaklanmıştır (119, 120). Aynı strateji, uygulanabilirliklerini genişletmek, cerrahi planlama ve eğitim için etkinliklerini artırmak için gelişmiş işlevleri fiziksel organ modellerine entegre etmek için

uyarlanabilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar bu tür işlevleri organ modellerine dahil etmenin fizibilitesini göstermiştir (121, 122). Örneğin, Laufer ve ark. kuvvet sensörlerini (kalıpla üretilmiş bir göğüs modeline entegre etmiştir (Şekil 2.9) (121). Geliştirilen simülatör klinik meme muayenesi sırasında uygulanan kuvveti ölçmek ve klinik beceri ve performansı değerlendirmek için kullanılabilmektedir.



Şekil 2.9. Entegre fonksiyonlara sahip organ modelleri veya simülatörleri (121).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.12.2020 tarih, HRU/20.21.06 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. Görüntü Materyallerinin Toplanması

Çalışmamız için Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesinde ASD ve VSD tanısı konulmuş 0-18 yaş aralığında 10 erkek ile 10 kadın hastanın 2018-2021 yılları arasındaki BT verileri kullanıldı. Görüntü kalitesi iyi olmayan veya kesitsel olarak bütün bölgeleri çekime alınmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Üç Boyutlu Modellerin Oluşturulması

Çalışmamızda MIMICS tabanlı oluşturulan modellerden baskı materyalleri alınırken SLA reçine (GREY reçine) bazlı lazer teknolojisi kullanıldı. 3B baskı aşamasında Formlabs Form 3 3D Printer (Formlabs Inc, Massachusetts, ABD) baskı makinesi kullanıldı.

Hastaların BT (64 dedektörlü çok kesitli spiral bilgisayarlı tomografi, General Electronic Revolution) görüntüleri DICOM formatında alındıktan sonra üç boyutlu modelleme programı olan MIMICS 20.01 (The Materialise Group, Leuven, Belgium) aktarılarak çalışma dosyası haline getirilir. Veri yazılıma aktarılırken hangi sekansta çalışılacak ise o sekans veri seti seçildi. Radyolojik kesitler; axial, coronal ve sagital görüntü projeksiyonlarında açıldı. Devam eden ilerlemede dokuların eşik değer ataması yapıldıktan sonra modelleme işlemine geçildi.

MIMICS programının faklı modülleri mevcuttur, çalışmamızda "temel modül" kullanıldı. Aktarılan görüntülerin yön bilgileri (top, bottom, anterior, posterior, left, right) programa tanımlandı. Daha sonra kalbi etrafındaki yapılardan daha net ayırabilmek için "segmantasyon" seçeneğinden "thresholding" değeri seçilerek yoğunluk farkından faydalanarak ayrım yapılması sağlandı. Seçilen dokuya "region growing" işlemi uygulanarak farklı bir mask oluşturuldu. Böylece etrafında bulunan diğer dokulardan tamamen ayrılmış kalbi elde etmiş olduk. Son olarak "calculate 3D" işlemiyle kalplerin üç boyutlu modelleri oluşturuldu. Segmentasyon, ihtiyaç ve önem arz eden dokuların

etrafındaki dokularla sınır komşulukları takip edilerek ayrıştırılması işlemidir. Bu süreç 3B anatomik modellemenin en kritik adımıdır. Elde edilen üç boyutlu kalp modelleri üzerinde edit mask komutları kullanılarak farklı yaklaşımlarda segmentasyon işlemleri yapılarak kalp modellerinde intrakardiyak yapı modeli elde edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubuna Ait Demografik Veriler

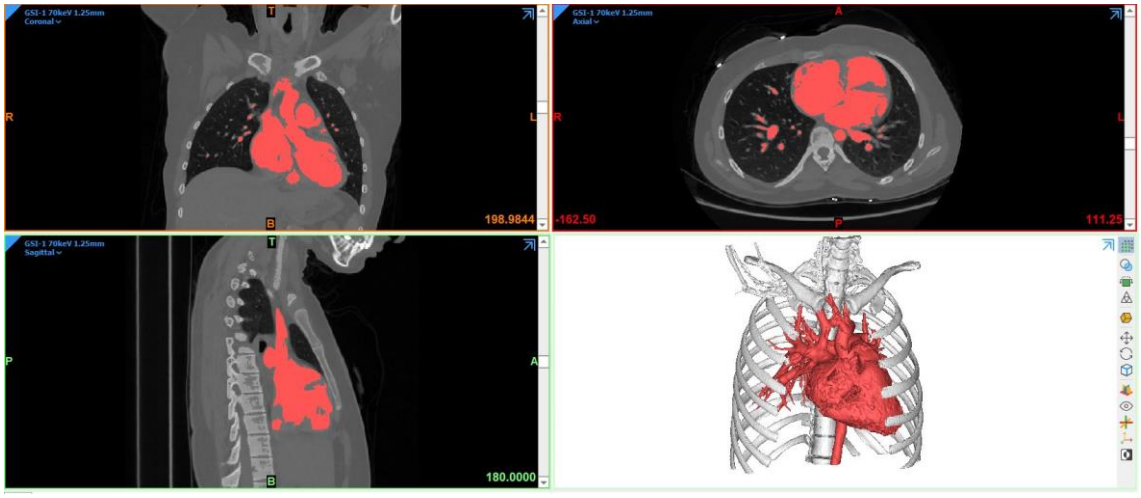
Çalışmaya dahil edilen hastaların 10'u kadın, 10'u erkek olup, yaş ortalaması 13,61 hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 20 hastaya ait demografik özellikler Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4. 1. Çalışmaya alınan hastalara ait demografik özellikler

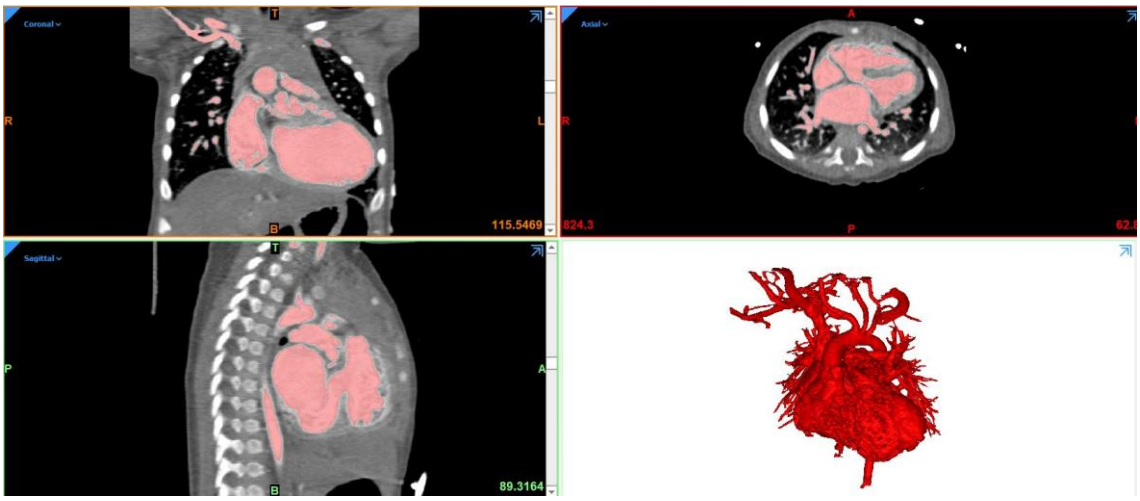
Değişken	**Hastalar (n=20)**
Cinsiyet (Kadın/Erkek) %	10/10 (% 50 / % 50)
Yaş (yıl)	13,61 ± 6,57

4.2. BT Görüntülerinden Elde Edilen 3B Kalp Modelleri

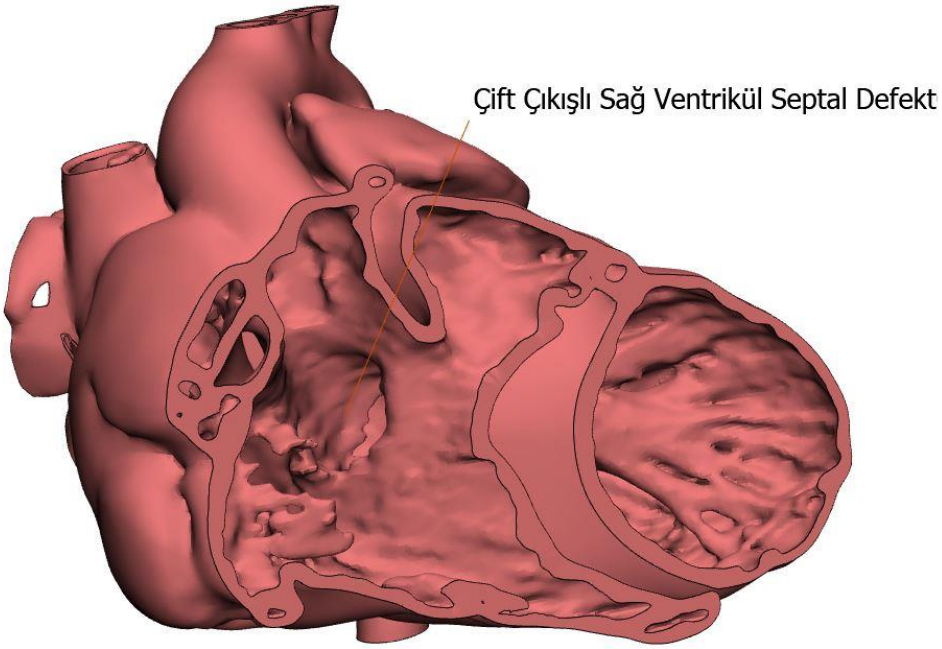
Yaptığımız çalışmalarda farklı tip konjenital kalp hastalıklarına ait intrakardiyak yapı ve vasküler yapı modellemeleri gerçekleştirilmiştir. Konjenital ASD ve VSD'li hastalara ait BT verilerinden elde edilen ve kalpte intrakardiyak yapı görünecek şekilde alınan baskı 3B kalp modeli Şekil 4.1'de, çift çıkım sağ ventrikül defekti ise Şekil 4.2 ile Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.1. BT görüntülerinden elde edilen 3B Kalp Modeli



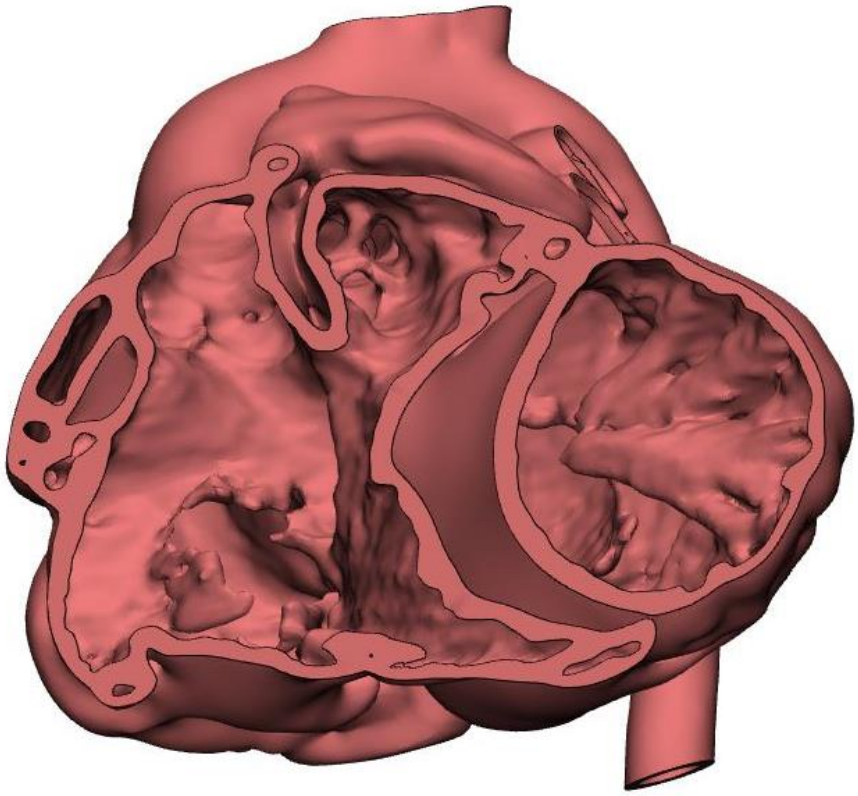
Şekil 4.2. BT görüntülerinden çift çıkım sağ ventrikül defekti



Şekil 4.3. Çift çıkış sağ VSD izlenimi

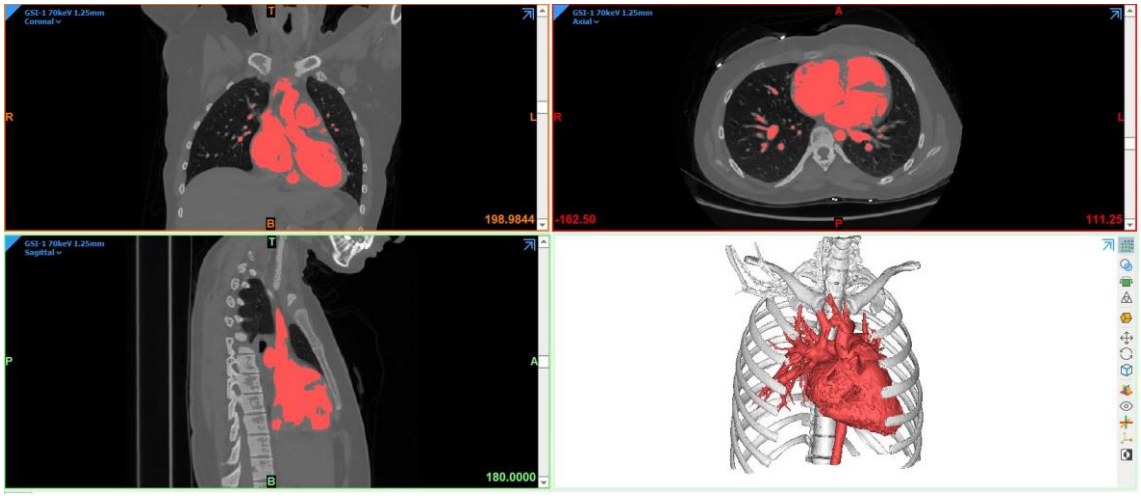
4.3. Modellenen Kalplerden Konjenital Vaka Örnekleri

3B modellenen kalplerden intrakardiyak yapısı görünecek şekilde alınan baskı materyal görseli Şekil 4.4'te sunulmuştur.



Şekil 4.4. Intrakardiyak yapı izlenimi

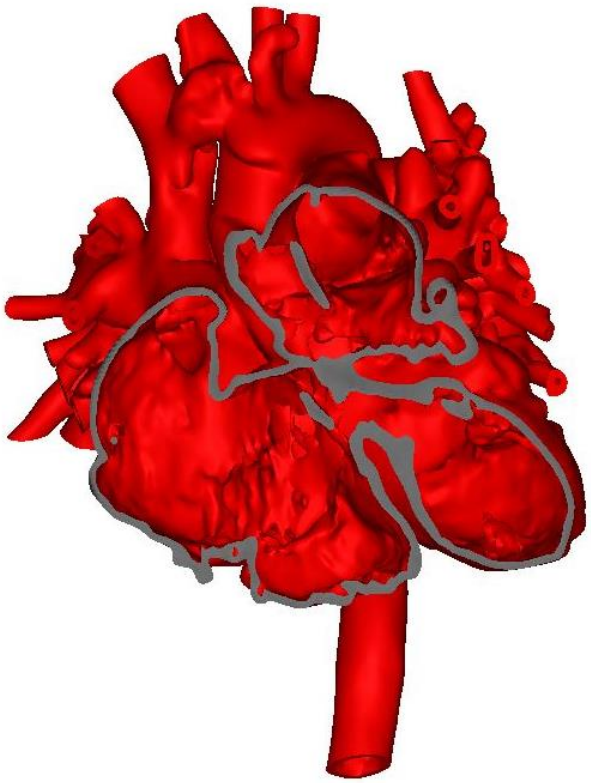
Çalışmaya dahil edilen hastalardan Vaka 1'e ait olan kardiyak BT görüntüleri ile 3B intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.5. BT'den elde edilen intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi (vaka 1).

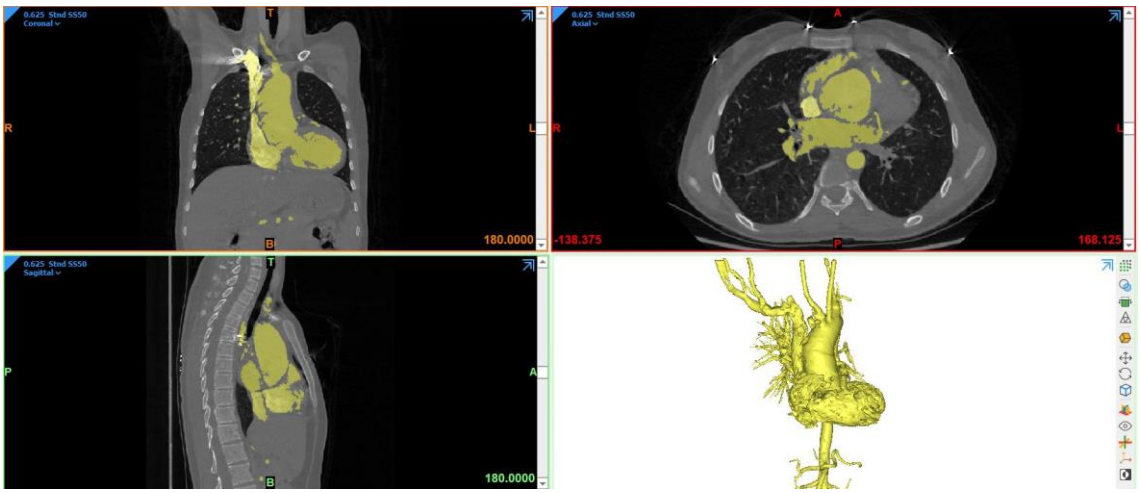
Vaka 1'e ait olan BT raporunda intravenöz kontrast madde verildikten sonra aksiyal planda 5mm kesit kalınlığında yapılan incelemede sağ üst pulmoner venlerin venacava superiora'a açıldığı (suprakardiyak tip parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi) ve

foramen ovale düzeyinde patent foramen ovale ile uyumlu olabilecek görünüm izlenmiştir.



Şekil 4.6. 3B intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi (vaka 1)

Vasküler anomoliye sahip olan vaka 2'ye ait olan vasküler BT görüntüleri ile elde edilen 3B vasküler anomali izlenimi Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de verilmiştir. Vaka 2'ye ait olan pulmoner arterin oldukça daralması ve mebranöz VSD bulguları olan ve fallot tetrolojisi tanısı konulan hastanın 3B anatomik modellemesi yapılmıştır.



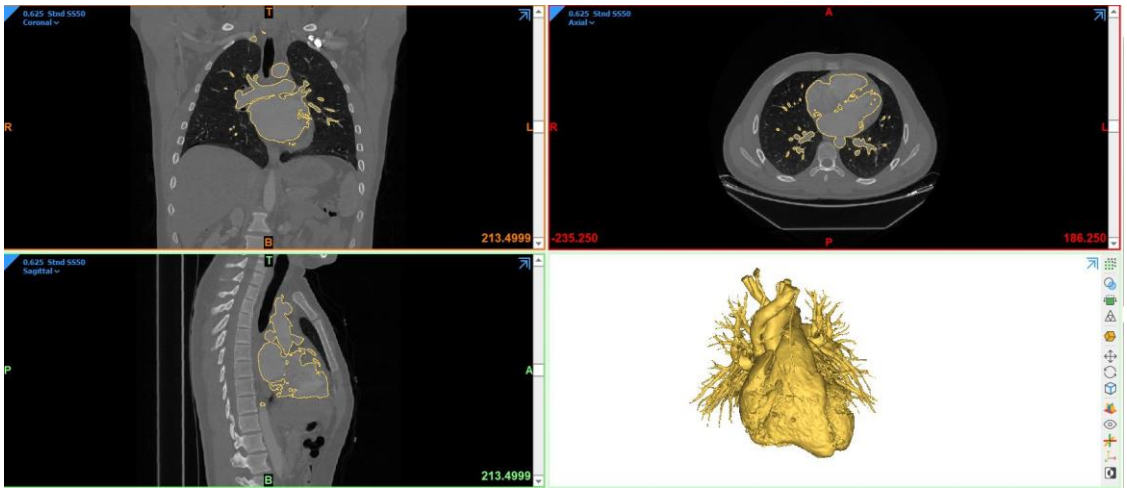
Şekil 4.7. Vaka 2'ye ait olan vasküler BT görüntüleri ile elde edilen 3B vasküler anomali izlenimi

Vaka 2'ye ait olan koroner BT anjiyo incelenmesinde çıkan aort çapı 46 mm ölçülmüş olup artmıştır. Aort sağ ve sol ventrikülden orjin almıştır. Sağ ventrikül hafif hipertrofik görünümdedir. BT raporunda yazan bu anomalilerin hepsi 3B modelde de tespit edilmiştir.

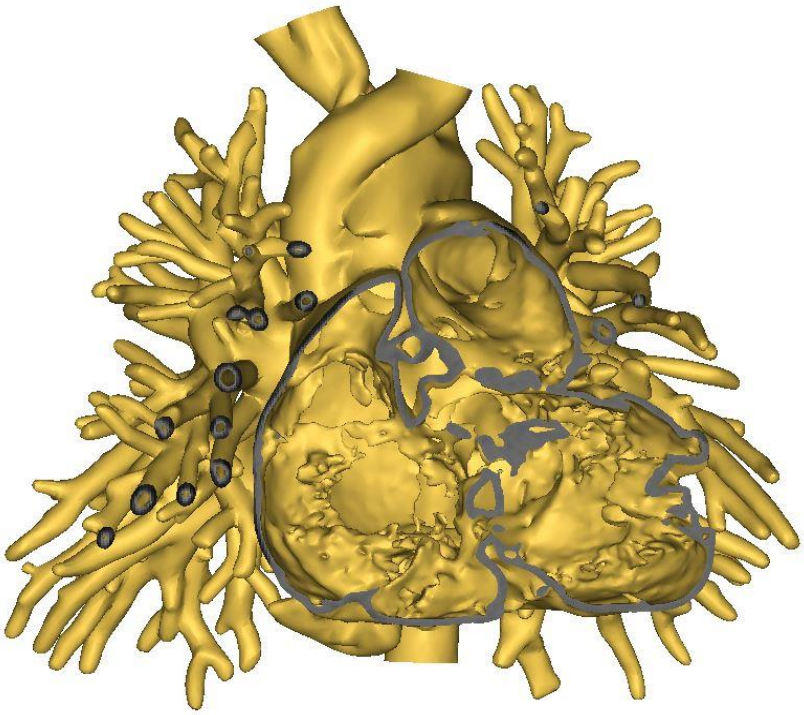


Şekil 4.8. Vaka 2'ye ait olan vasküler anomali 3B izlenimi (fallot tetralojisi)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan Vaka 3'e ait olan kardiyak BT görüntüleri ile 3B kardiyak yapı kesitsel izlenimi Şekil 4.9 ve Şekil 4.10'da verilmiştir.

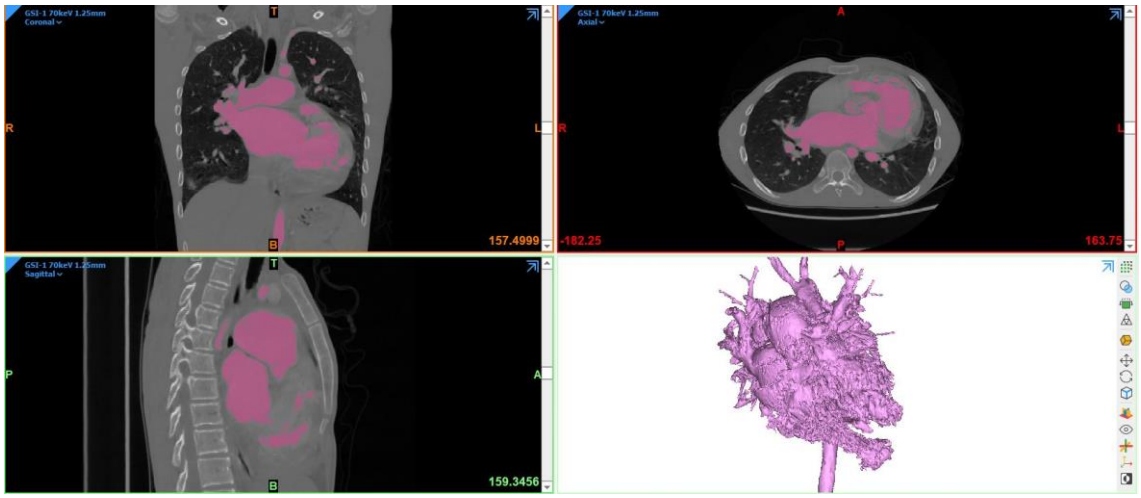


Şekil 4.9. Vaka 3'e ait olan kardiyak BT görüntüleri ile 3B kardiyak yapı kesitsel izlenimi

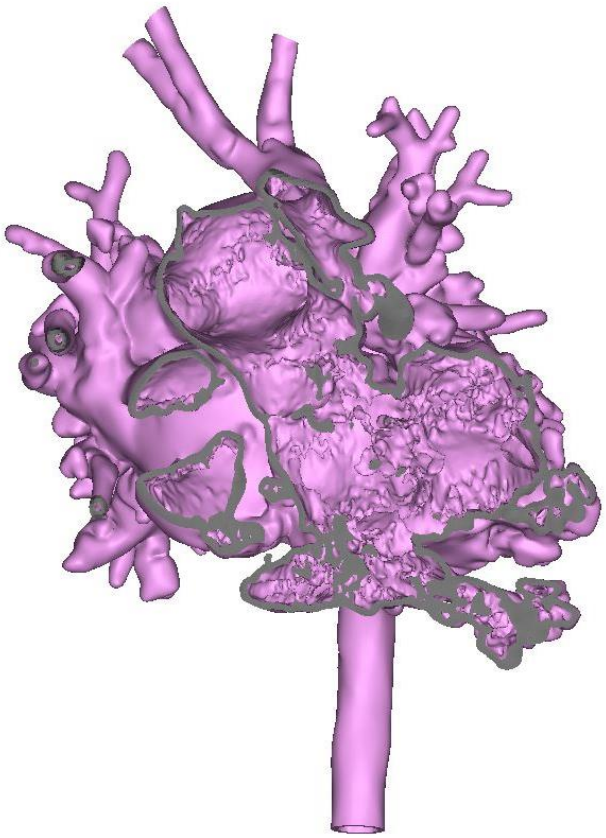


Şekil 4.10. Vaka 3'e ait olan 3B kardiyak yapı kesitsel izlenimi

Vaka 4'e ait olan kardiyak BT görüntüleri ile 3B kardiyak yapı kesitsel izlenimi Şekil 4.11 ve Şekil 4.12'de verilmiştir.

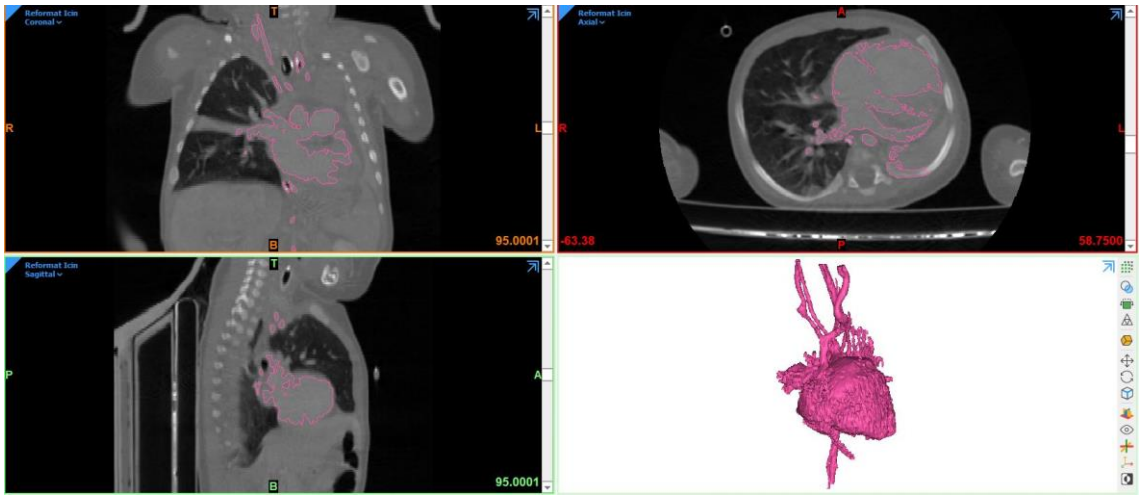


Şekil 4.11. Vaka 4'e ait olan kardiyak BT görüntüleri ile 3B kardiyak yapı kesitsel izlenimi

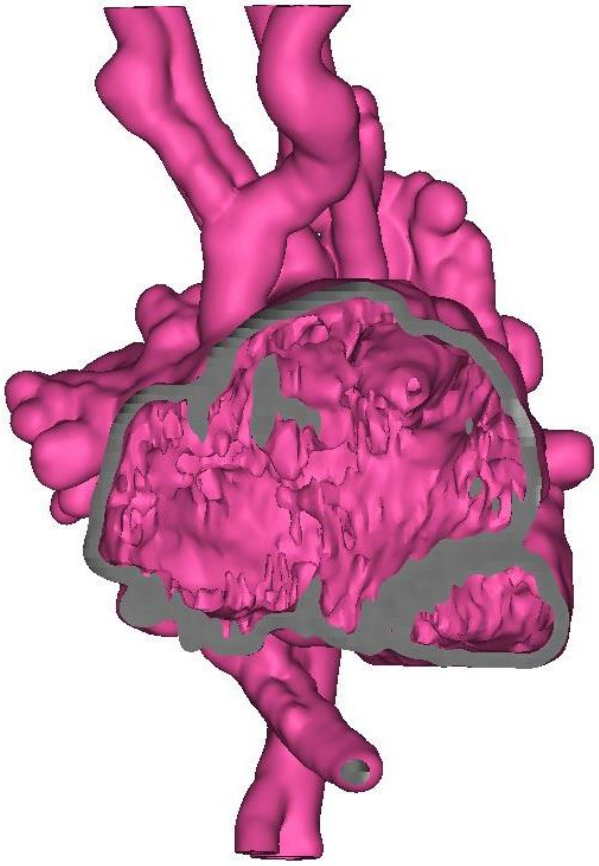


Şekil 4.12. Vaka 4'e ait olan 3B kardiyak yapı kesitsel izlenimi

Vaka 5'e ait olan kardiyak BT görüntüleri ile 3B intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'te verilmiştir.

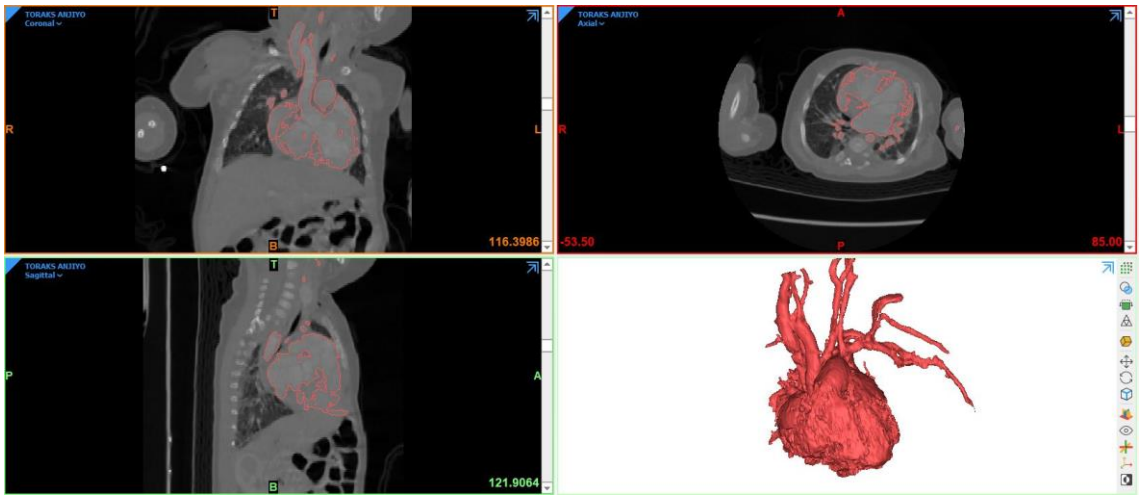


Şekil 4.13. Vaka 5'e ait olan kardiyak BT görüntüleri ile 3B intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi

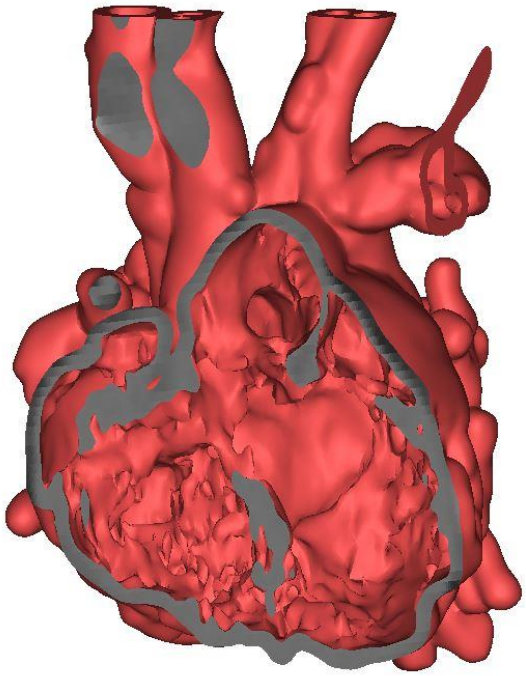


Şekil 4.14. Vaka 5'e ait olan 3B intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi

Vaka 6'ya ait olan kardiyak BT görüntüleri ile 3B kardiyak yapı kesitsel izlenimi Şekil 4.15 ve Şekil 4.16'da verilmiştir.

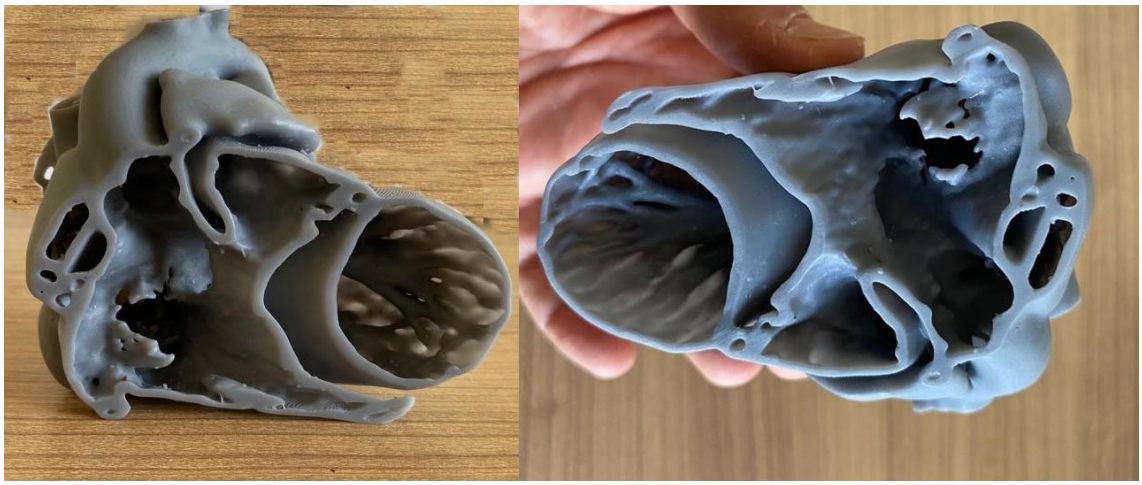


Şekil 4.15. Vaka 6'ya ait olan kardiyak BT görüntüleri ile 3B intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi



Şekil 4.16. Vaka 6'ya ait olan 3B intrakardiyak yapı kesitsel izlenimi

BT görüntülerinin değerlendirilmesi sonucu elde edilen intakardiyak yapının 3B baskı materyalinin oblik açıdan kesitsel görünümü Şekil 4.17'de sunulmuştur.



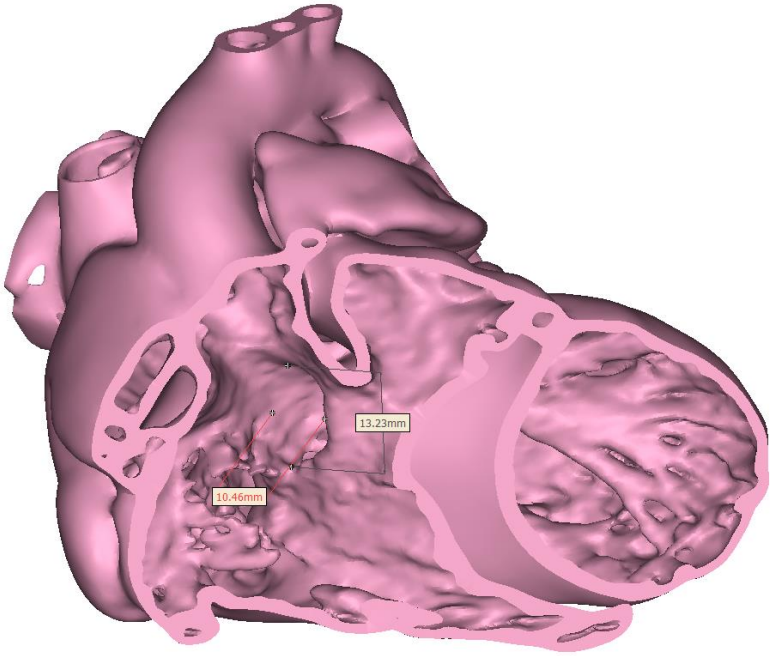
Şekil 4.17. İntakardiyak yapının 3B baskı materyali (Oblik açıdan kesitsel görünüm)

Şekil 4.17'de de göründüğü gibi elde edilen 3B baskı modelinin intrakardiyak yapısında VSD açıkça görülebilmektedir. Dış kardiyak yapının 3B baskı materyali (Posterior açıdan sol atrium ve torasik aorta) ise Şekil 4.18'de gösterilmiştir.



Şekil 4.18. Dış kardiyak yapının 3B baskı materyali (Posterior açıdan sol atrium ve torasik aorta)

Dijital model ve 3B baskı model üzerinde yapılan defekt ölçümleri Şekil 4.19 da gösterildi. Buna göre dijital model ve 3B baskı model üzerinde üzerinde alınan lineer ölçümlerde defekt ölçümleri 10,46 x 13,23 mm olarak belirlenmiş olup birbirleriyle uyumlu çıkmıştır.



Şekil 4.19. Dijital model üzerinde yapılan defekt ölçümleri

5. TARTIŞMA

En sık görülen doğumsal malformorfasyonlardan olan ve konjenital kalp anomalilerinde sıklıkla karşılan iki malformasyon ASD ve VSD'dir. Yapılan literatür taramalarında ciddi konjenital kalp hastalıklarının erkeklerde daha fazla görüldüğü fakat ASD, patent ductus arteriyozus gibi hastalıkların ise daha çık kız çocuklarında görüldüğü bildirilmiştir (123-125).

Gelişen teknolojiyle birlikte yaklaşık 11. haftada bu anomalilerin erken tanısı konulmaktadır (126, 127).

KKH' lardan özellikle ASD ve VSD tanısında genellikle ekokardiyografi kullanılır. Fakat ekokardiyografinin pre-operatif bilgi sağlayamaması durumunda, kardiyak katetarizasyona alternatif olarak BT kullanılabilir (128). BT non invaziv bir yöntem olup, ekstrakardiyak vasküler anatominin yüksek çözünürlükle görüntülerin incelenmesinde ve KKH operasyonlarında katlı sağlayan önemli bir teknolojidir (129-131).

BT'nin diğer bir faydası ise kesitsel görüntüleme sayesinde 3B modelleme yapılmasına katkı sağlamasıdır. Medikal modeller diğer yöntemlerle elde edilemeyen anatomik ve patolojik yapıların kapsamlı değerlendirilmesinde ve bu baskı materyallerin dokunarak incelenmesi, klasik görüntü modellemelerinden daha avantajlıdır (82).

ASD ve VSD'nin tedavisinde kullanılan girişimsel ve cerrahi yöntemlerinin güvenli bir şekilde yapılabilmesi için kardiyak anatominin ayrıntılı şekilde iyi bilinmesi ve operatör tecrübesinin oldukça iyi olması gerekmektedir. Bu noktada defektlerin saptanması ve operasyon planlanmasında 3B modelleme ve baskı materyallerinden faydalanılması önem arz etmektedir. 3B modeller endüstri alanında yaygın olarak kullanılmakta olup, medikal alanda son yıllarda kullanım alanı yeni yeni yaygınlaşmakta olup, kardiyoloji gibi birçok cerrahi disiplinde, anatomi eğitiminde, arkeoloji ve adli tıp alanında kullanılmaya başlanmıştır (85). Bu modeller operasyon öncesi planlama yapmakta oldukça önemlidir (132, 133).

Vakaların karmaşıklığını anlamak ve operasyonların planlanlanmasında oldukça kolaylık sağlayan bu modellerden baskı materyali alınarakta hastaya özel, kişileştirilmiş medikal modeller oluşturulabilir, protez ve ortez tasarımı yapılabilir (134, 135).

Anvar ve ark. (2018) 3B baskı modellerin konjenital kalp hastalıklarında önemli bir teknoloji olduğunu, 3B baskı materyalleriyle planlamaların rahat yapılabilmesi ve

komplikasyon olmaması gibi nedenlerden cerrahi alanında önemli bir yer tuttuğunu bildirmiştir. Ayrıca 3B modellerin multidisipliner ekipler arasındaki iletişimi kolaylaştırabileceği ve böylece tıbbi hataları potansiyel olarak azaltılabileceği bildirilmiştir (113, 136).

Yoo ve ark. (2016) 3B baskı, görüntüleme ve baskı teknolojilerinin daha iyileştirilmesi ve yeni baskı malzemelerinin geliştirilmesiyle kullanımını giderek artmaya devam edecektir. Biyolojik dokuların baskısı ve doku mühendisliği, kişiselleştirilmiş tıpta yeniçağın kapısını açacağını bildirmiştir (136).

Çalışmamızda BT kullanılarak ASD ve VSD tanısı konulmuş pediatrik hastaların üç boyutlu modelleri oluşturuldu. Oluşturulan bu modellerden de vakaların operatif yaklaşımlarının daha iyi anlaşılabilmesi için üç boyutlu baskı teknolojisi kullanılarak baskı materyalleri elde edildi. Bu görüntüler dijital bir kütüphane olarak kullanılabilecek şekilde sanal ortamda saklandı.

3B baskı materyallerinin alındığı yazıcı teknolojisi ve yazdırmada kullanılan materyaller hergün güncellenmektedir. 3B baskı materyal alınmadan önce "segmentasyon" önemli bir basamaktır (85). Çalışmamızda elde edilen BT görüntüleri "MIMICS 20.1" yazılımı kullanılarak oluşturulan 3B modeller segmentasyon yapılarak elde edildi. İhtiyaç arz eden ya da cerrahi planlama için olan kritk olan dokunun etrafındaki dokularda anatomik sınırları takip ederek kesit kesit ayrıştırma işlemi açıdan segmentasyon 3 boyutlu anatomik modelleme ve sanal cerrahi planlamada büyük önem arz etmektedir. Kullanılan bu yöntemlerin geleneksel yöntemlerden üstün olduğu bildirilmiştir (85, 137, 138).

Yapılan çalışmamız sayesinde hem dijital ortamda pediatrik hastalarda ASD ve VSD dijital ortamda modellenip bu verilerin kütüphane olarak kullanılabilirliği sağlanmış hem de 3B baskı materyeli alarak cerrahi yaklaşımların somut olarak belirlenebilirliği gösterilmiştir.

Çalışmamızda vaka 1'e ait olan BT raporunda intravenöz kontrast madde verildikten sonra aksiyal planda 5mm kesit kalınlığında yapılan incelemede sağ üst pulmoner venlerin venacava superiora'a açıldığı (suprakardiyak tip parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi) ve foramen ovale düzeyinde patent foramen ovale ile uyumlu olabilecek görünüm izlenmiştir. İlgili vakaya ait olan 3B modelde de BT'de yazan anomaliler açıkça tespit edilmiştir. Vasküler anomoliye sahip olan vaka 2'ye ait olan vasküler BT görüntüleri ile elde edilen 3B vasküler modelde pulmoner arterin oldukça daraldığı ve mebranöz VSD bulgularının olduğu tespit edilmiştir. Fallot tetrolojisi tanısı

konulan ilgili vakanın BT raporunda yazan anomalilerin hepsi 3B anatomik modelde gözlemlenmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz diğer vakalarda da benzer şekilde BT raporlarıyla 3B organ modellemesinde aynı anomaliler belirlenmiştir. 3B baskılı organ modeli elde ettiğimiz vaka 6'nın baskı modelinin intrakardiyak yapısında VSD açıkça görülebilmektedir.

ASD ve VSD tanısı genellikle ekokardiyografi ile konulduğundan dolayı BT ile tanı konulmuş yeterli sayıda hasta bulunmadığından kadın ve erkekler arasında istatistiksel bir fark elde edilmemiştir.

Yapılan tez çalışmasında ülkemizde sık karşılaşılan konjenital kalp anomalilerinden olan ASD ve VSD'li pediatrik vakaların BT kullanılarak 3B anatomik modellelerinin oluşturulması ve cerrahi yaklaşımların belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiş olup bu hastalarda ASD ve VSD yönünden kardiyak verilerinin ortaya konulması sağlanmıştır. Çalışma sayesinde gerçekleştirdiğimiz intrakardiyak yapının üç boyutlu olarak modellenmesi defekt veya patolojilerin daha iyi görülmesini ve diyagnozun takibi kolaylıkla yapılabilmesini, pediatrik kardiyologların ve kalp cerrahlarının ameliyat öncesi planlamasına çok büyük destek sağlamaktadır. Bu modellemeler komplike cerrahilerin risklerinin daha detaylı gözlemlenebilmesine yardımcı olmaktadır. Bu baskı modeller sayesinde kalbin patolojik durumu hasta opere olmadan görülebilecek olup ameliyat sırasında sürpriz patolojik durumlarlarla karşılaşma gibi olumsuz durumlar yaşanmayacaktır. Bu sayede operasyon riskleri tespit edilip cerrahi aksiyonlar alınarak hastaya özel bir planlama yardımıyla operasyon süresi de kısaltılabilir. Kümülatif olarak değerlendirildiğinde bu yöntem sayesinde maliyetler azalacaktır. Bu çıktıların diğer önemli bir faydası da asistan ve tıp öğrencilerinin eğitimlerinde ek olarak hasta eğitimlerinde kullanılmasıdır.

Çalışmamızda kullanılan MIMICS Innovation Suite yazılımı CE belgeli bir yazılım olup bu yazılım medikal ve diğer araştırmalarda en çok kullanılan yazılımdır. Modüler bir yazılım olan MIMICS'e özel modüller eklenebilmesi önemli bir avantaj sağlamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

3B baskı modelleri başlangıcından bu yana sadece araştırmacıları değil sağlık profesyonellerini de büyüleyici şekilde etkilemiştir. Ancak bu süreç heyecan verici olsa da, arzu edilen bir ürünü elde etmek için titiz bir koordinasyon ve çaba gerekmektedir.

Gerçekten de, dokunun fiziksel özelliklerine ve entegre işlevselliklere sahip 3B baskı organ modelleri hastaya özel organ modellerinin geliştirilmesi ameliyat öncesi planlama ve cerrahi provada (simülasyon) bu konuda devrim yaratabilme potansiyeline sahiptir.

3B baskılı modeller tıp alanında kişiye özel protez, ortez veya implant yapımında kullanılabilmektedir. Bu modeller ayrıca laboratuvar ekipmanlarının oluşturulmasına da yardımcı olabilir. 3B baskı teknolojisi sayesinde ayrıca transplantasyon için organlar modellenerek basılabilir.

Yaptığımız 3B modeller ve baskı sayesinde ASD ve VSD gibi farklı tip konjenital kalp hastalığına ait intrakardiyak ve vasküler yapıların görüntülenmesi gerçekleştirilmesi sağlanarak model ve gerçek anatomi arasında doğrudan kıyaslamalar sayesinde ASD ve VSD'nin onarılmasında uygulanabilecek girişimsel veya cerrahi uygulamalar hakkında çıkarımlar yapıldı.

Bu teknolojinin daha de ilerlemesiyle yakın zamanlarda biyomateryal baskı malzemeleri ve hücreleri kullanılarak biyouyumlu organlar oluşturulabilecektir. Hatta gelecekte bu yöntemlerle üretilebilecek olan kasılma özelliğine sahip kalp kası hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve damar hücrelerinin çeşitli sensörler yardımıyla birbirleriyle senkronize atabilen kalp dokusu üretilebilir. Bu yöntem ve buluşlar sayesinde donör sıkıntısı bulunan organların yerine yeni yöntem olarak 3B doku ve organlar kullanılabilecektir. Ayrıca 3B model ve baskılı organ sayesinde dünyanın farklı bölgelerindeki doktorlarla elde edilen model üzerinde fikir alışverişi yapılarak hasta için en uygun girişimsel veya cerrahi müdahaleler yapılabilir.

Yaptığımız çalışmada sonuç olarak medikal görüntüleme yöntemleriyle birleştirildiğinde 3B modelleme ve baskı hem hastalar için güçlü bir tanı koyma aracı olmakta hem de hastalara operasyonel girişim öncesi düzenli bir planlama yapmayı sağlamaktadır. Aynı zamanda asistan eğitimi ve kişisel tecrübelere katkısı olan 3B modelleme ve baskı kişiye özel protez oluşturmak için başarıyla kullanılmaktadır. Hem tıbbi görüntüleme hem de 3 boyutlu modelleme ve baskıdaki teknolojik ilerlemeye devam

ettikçe gelecekte çok daha güzel işlere imza atılacaktır. Günümüzdeki teknolojilerle bir modeldeki farklı elastikiyet veya rengi yakalayabilmek için üretim tekniğine bağlı olarak farklı özellikleri malzemeler birleştirilebilmektedir. Bu yöntem ve teknoloji sayesinde eğitim veya araştırma amaçlı doğal görünümlü daha gerçekçi modeller oluşturulabilmektedir. Ayrıca bu baskı modelleri sayesinde EKO, BT, MRG veya diğer uygun görüntüleme tekniklerinde yanlış olabilecek kişisel ölçümlerin önüne geçilerek model destekli ölçümler sayesinde daha kesin ölçümler yapılacak ve önemli hatalar engellenecektir.

Öneriler

Son zamanlarda, 3B baskı organ modellerinde ve bu modellere karşılık gelen cerrahi uygulamalarda önemli gelişmeler sağlanmıştır. Ancak bu alanda çok daha fazla gelişmeye ihtiyaç bulunmakta olup gelecekteki çalışmaların birkaç farklı yöne odaklanması gerekiyor.

İlk olarak çoğu 3B baskılı organ modelinin statik olmasından dolayı kalbin nabzı gibi önemli özelliklerin dinamik koşullarını simüle etme yeteneğinden yoksundurlar. Bu nedenle hareket etme gibi uygun ve doğru dinamik işlevlerin organ modellerine dahil edilmesi daha gerçekçi cerrahi prova (simülasyon) için faydalı olacaktır. İkincisi; 3B baskılı organ modellerinde yumuşak elektroniklerin ilk entegrasyonu sağlanmış olmasına rağmen, halen işlevsellik açısından problemler vardır. Bunun için daha güçlü işlevsel özelliklere sahip farklı tipte konformal elektroniklerin geliştirilmesi ve organ modellerine entegre edilmesi gerekir. Üçüncüsü; cerrahi simülasyon sırasında damar sistemi gibi ince özelliklerin görselleştirilmesi için organ modelleriyle birlikte sanal ve yardımlı gerçeklik araçları (virtual and assisted reality tools) kullanılabilir. Dördüncüsü; entegre işlevselliklere sahip 3B baskılı organ modellerinin büyük veri değerlendirme kriterleri ile etkinliklerinin doğru ve nicel olarak değerlendirilmesi gerekir. Bunun için çeşitli ameliyat ortamlarında gerçek kullanım durumlarının değerlendirilmesi açısından cerrahi sonuçların istatistiksel araştırmaları faydalı olacaktır. Son olarak baskı cihazlarının ve dolgu maddelerinin oryantasyonunu kontrol ederek 3B baskılı organ modellerine anizotropik özellikler (maddelerin fiziksel ya da mekanik özelliklerinin, yöne bağlı olarak değişmesi) dahil edilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Yeşildağ A, Oyar O. Manyetik rezonans görüntüleme fiziği. Ankara: Tisamat Basım; 2003: 281-372.
2. Atalay HA, Değirmentepe RB, Bozkurt M, Can O, Canat HL, Altunrende F. 3D Teknolojinin Tıpta ve Üroloji'de Kulanım Alanları. Endoüroloji Bülteni 2016;9:65-71.
3. Qiu K, Haghiashtiani G, McAlpine MC. 3D Printed Organ Models for Surgical Applications. Annual Rev. Anal. Chem 2018.11:287-306.
4. Schmauss D, Haeberle S, Hagl C, Sodian R. Threedimensional printing in cardiac surgery and interventional cardiology: a single-centre experience. Eur J Cardio-Thoracic Surg 2014;1-9.
5. Tam MDBS, Laycock SD, Brown JRI, Jakeways M. 3D printing of an aortic aneurysm to facilitate decision making and device selection for endovascular aneurysm repair in complex neck anatomy. J Endovasc Ther 2013;20:863-7.
6. Noecker AM, Chen J-F, Zhou Q, White RD, Kopcak MW, Arruda MJ, et al. Development of patientspecific three-dimensional pediatric cardiac models. ASAIO J (American Soc Artif Intern Organs) 2006;52(3):349-53.
7. Yıldırm M. İnsan Anatomisi 7.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2014.
8. Hansen JT. Netter's Anatomy Flash Cards E-Book. Elsevier Health Sciences. 2017.
9. Sargon MF. Anatomi akıl notları. Güneş Tıp Kitabevleri. 2016.
10. Aktekin M, Bayramoğlu A, Keskinöz EN. Temel İnsan Anatomisi. Gözden Geçirilmiş, 2. Baskı. Acıbadem Üniversitesi Yayını. 2021.
11. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2. cilt, 4. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. s.54-7.
12. Hassa O, Aştı RN. Embriyoloji, Ankara: Yorum Basın Yayın; 2010.
13. Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M. İnsan embriyolojisi. Alfa Yayıncılık; 1992.
14. Porter CJ, Edwards WD. Atrial Septal Defects. "Moss and Adams Heart Disease in infants, children, and adolescent including the fetus and young adult" (Ed. Allen HD), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia; 2001,s.687703.
15. Goor DA, Lillehei CW. The development of the interventricular septum of the human heart; correlative morphogenetic study. Chest 1970;58(5):453-67.
16. Hoffman J, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1890-900.

17. Dadvand P, Rankin J, Shirley MD, Rushton S, Pless-Mulloli T. Descriptive epidemiology of congenital heart disease in Northern England. Paediatric and perinatal epidemiology 2009; 23 (1): 58-65.
18. Heart Defects: Birth Defects. Merck. Archived from the original on 4 August 2010. Retrieved 30 July 2010.
19. National Heart, Lung, and Blood Institute". Archived from the original on 8 August 2010. Retrieved 30 July 2010.
20. Saenz RB, Trıplett LC. Caring for infants with congenital heart disease and their families. American Family Physician 1999;59(7):1857- 1868.
21. Ozan H. Ozan Anatomi. 3. Baskı. Ankara: Klinisyen Tıp Kitabevleri; 2014.
22. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
23. Bruneau B.G. The developmental genetics of congenital heart disease. Nature 2008;451, 943-948.
24. Gelb BD, Chung, WK. Complex genetics and the etiology of human congenital heart disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2014;4, a013953.
25. Balci MM, Akdemir R. NKX2.5 mutations and congenital heart disease: Is it a marker of cardiac anomalies? Int J Cardiol 2011;17;147:44-5.
26. Başpinar O, Karaaslan S, Oran B, Baysal T, Elmaci AM, Yorulmaz A. Prevalence and distribution of children with congenital heart diseases in the central Anatolian region, Turkey. Turk J Pediatr 2006; 48(3), 237-43.
27. Razmara E, Garshasbi M. "Whole-exome sequencing identifies R1279X of MYH6 gene to be associated with congenital heart disease". BMC Cardiovascular Disorders 2018;18 (1): 137
28. Canbaz S. Atriyal septal defekt ve cerrahi tedavisi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;2(12): 28-35.
29. Park MK. Congenital Heart Disease. In Park MK, eds. Pediatric cardiology for Practitioners. 5 th ed. St. Louis: Mosby; 2009:161-287.
30. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. United States of America: Saunders; 2004; pp.1499-1554.
31. Tanman B, Cantez T, Dindar A. Doğumsal kalp hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002; pp.947-73.

32. Ferencz C. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: Baltimore-Washington Infant Study:1981–9. Armonk, NY: Futura, 1997.
33. Hoffman JI, Incidence of congenital heart disease: I—postnatalincidence. Pediatr Cardiol 1995;16: p. 103–13.
34. McCarthy KP, Ho SY, Anderson RH. Categorization of ventricular septal defects: review of the perimembranous morphology. Images Paediatr Cardiol 2000;3:24-40.
35. Lock JE, Block PC, McKay RG, Baim DS, Keane JF. Transcatheter Closure of Ventricular Septal Defects. Circulation 1988; 78:361–368.
36. Butera G, Carminati M, Chessa M, Piazza L, Abella R, Negura DG, et al. Percutaneous closure of ventricular septal defects in children aged <12: early and mid-term results. Eur Heart J 2006; 27:2889–2895.
37. Owen H. Early use of simulation in medical education. Simul. Healthc 20122;7:102–16.
38. Badash I, Burtt K, Solorzano CA, Carey JN. Innovations in surgery simulation: a review of past, current and future techniques. Ann Transl Med 2016;4:453.
39. Zevin B, Aggarwal R, Grantcharov TP. Surgical simulation in 2013: Why is it still not the standard in surgical training? J Am Coll Surg 218:294–301.
40. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. BMJ 2016;353:i2139.
41. Mehtsun WT, Ibrahim AM, Diener-West M, Pronovost PJ, Makary MA. Surgical never events in the United States. Surgery 2013;153:465–72.
42. Mottl-Link S, Hubler MK, Uhne T, Rietdorf U, Krueger JJ. Physical models aiding in ¨ complex congenital heart surgery. Ann Thorac Surg 2008;86:273–77.
43. Dankowski R, Baszko A, Sutherland M, Firek L, Kalmucki P. 3D heart model printing for preparation of percutaneous structural interventions: description of the technology and case report. Kardiol Pol 2014;72:546–51.
44. D'Urso PS, Barker TM, Earwaker WJ, Bruce LJ, Atkinson RL, Lanigan MW, et al. Stereolithographic biomodelling in cranio-maxillofacial surgery: a prospective trial. Journal of cranio-maxillofacial surgery 1999;27(1), 30-37.
45. Sarıtaş MZ. Adli Tıp Uygulamalarında 3D (Üç Boyutlu) Teknolojinin Kullanımı. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. 2015. Denizli.

46. McWilliams A. Global markets for 3D printing. Res Rep 2016; IAS102B, BCC Res., Wellesley, MA. https://www.bccresearch.com/market-research/instrumentation-and-sensors/3d-printingglobal-markets-report-ias102b.html.
47. Baykal B. Oyar O. Bölüm-4: Bilgisayarlı Tomografi Fiziği. Oyar, O. ve Gülsoy U.K. (Ed), Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Ankara; Rekmay Ltd Şti 2003;231-276.
48. Tuncel E. Klinik Radyoloji: Radyolojik Yöntemler. (Genişletilmiş 2. Baskı). Bursa; Nobel & Güneş Tıp Kitabevi; 2007;3-240.
49. Capello V, Cauduro A. Clinical technique: Application of computed tomography for diagnosis of dental disease in the rabbit, guinea pig, and chinchilla. Journal of Exotic Pet Medicine 2008;17, 93-101.
50. Ataç GK. Bilgisayarlı Tomografi Fiziği. Sancak, İ.T. (ed.) Temel Radyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2015;87-98.
51. White KS. Helical/spiral CT scanning: a pediatric radiology perspective. Pediatr Radiol 1996;26:5-14.
52. Brenner DJ, Elliston CD. Estimated radiation risks potentially associated with full-body CT screening. Radiology 2004; 232:735-8.
53. McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, Prince MR. MRI from Picture to Proton. Cambridge University Press 2007;p. 1. ISBN 978-1-139-45719-4.
54. Hoult DI, Bahkar B. "NMR Signal Reception: Virtual Photons and Coherent Spontaneous Emission". Concepts in Magnetic Resonance 1998; 9 (5): 277–297.
55. Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Johnson E, Lee C, Feigelson HS, Flynn M, et al. "Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated health care systems, 1996-2010". JAMA 2012;307 (22): 2400–9.
56. Anonim, 2018. http://www.4cmedikal.com.tr/tr/mimics-innovation-suite. Erişim tarihi: 25.02.2022.
57. Verhoff MA, Ramsthaler F, Krähahn J, Deml U, Gille RJ, Grabherr S, et al. Digital forensic osteology—possibilities in cooperation with the Virtopsy® project. Forensic science international 2008;174(2-3), 152-156.
58. Dugelay JL, Baskurt A, DaoudiM. 3D Object Processing Compression, Indexing and Watermarking, England: 2008; p: 5-27.
59. Gross BC, Erkal JL, Lockwood SY, Chen C, Spence DM. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. Anal. Chem. 2014; 86:3240–53.

60. Low ZX, Chua YT, Ray BM, Mattia D, Metcalfe IS, Patterson DA. Perspective on 3D printing of separation membranes and comparison to related unconventional fabrication techniques. J Membr Sci 2017;523:596–613.
61. Schwartz A, Money K, Spangehl M, Hattrup S, Claridge RJ, Beauchamp C, et al. Office-based rapid prototyping in orthopedic surgery: A novel planning technique and review of the literature. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 2015;44:19-25.
62. Ryan J, Gregg C, Frakes D, Pophal S. Three-dimensional printing: Changing clinical care or just a passing fad? Curr Opin Cardiol 2017;32:86-92.
63. Li DF, Chen JM, Yuan YP, Huang K, Fang HB. Development and application of stereo lithography apparatus. Journal Beijing Univ Technol 2015;41:1769-74.
64. Kumar S. Selective Laser Sintering/Melting. In: Comprehensive Materials Processing. Oxford, UK: Newnes; 2014 p. 93-134.
65. Prajapati D, Nandwana S, Aggarwal V. Fused Deposition Modelling. Kanpur: Indian Institute of Technology Kanpur; 2014. p. 10.
66. Galeta T, Kljajin M, Karakašić M. Geometric accuracy by 2-D printing model. J Mech Eng 2008;54:725-33.
67. Gu Q, Hao J, Lu Y, Wang L, Wallace GG, Zhou Q, et al. Threedimensional bio-printing. Sci China Life Sci 2015;58:411-9.
68. Dimitrov D, de Beer N, Hugo P, Schreve K. Three dimensional printing. In: Comprehensive Materials Processing. Oxford, UK: Newnes; 2014. p. 217-50.
69. Mahesh M. Search for isotropic resolution in CT from conventional through multiple-row detector. Radiographics 2002; 22:949-962.
70. Bibb R, Winder J. A review of the issues surrounding three-dimensional computed tomography for medical modelling using rapid prototyping techniques. Radiography 2010;16:78-83.
71.Rengier F, Mehndiratta A, Von Tengg-Kobligk H, Zechmann CM, Unterhinninghofen R, Kauczor HU, et al. 3D printing based on imaging data: Review of medical applications. Int J Comput Assist Radiol Surg 2010; 5:335-341.
72. von Tengg-Kobligk H, Weber T, Rengier F, Kotelis D, Geisbusch P, Bockler D, Schumacher H, Ley S. Imaging modalities for the thoracic aorta. J Cardiovasc Surg 2008;49:429-447.
73. Rengier F, Weber TF, Giesel FL, Böckler D, Kauczor H, von Tengg-Kobligk H. Centerline analysis of aortic CT angiographic examinations: benefits and limitations. AJR Am J Roentgenol 2009;192:255-263.

74. Frakes DH, Smith MJT, Parks J, Sharma S, Fogel SM, Yoganathan AP. New techniques for the reconstruction of complex vascular anatomies from MRI images. J Cardiovasc Magn Reson 2005;7:425-432.
75. Hahn H, Millar W, Klinghammer O, Durkin M, Tulipano P, Peitgen H. A reliable and efficient method for cerebral ventricular volumetry in pediatric neuroimaging. Methods Inf Med 2004;43:376- 382.
76. Peltola SM, Melchels FPW, Grijpma DW, Kellomäki M. A review of rapid prototyping techniques for tissue engineering purposes. Ann Med 2008;40:268-280.
77. Hull CW. Apparatus for Production of Threedimensional Objects By Stereolithography. 1986.
78. Levy R a, Guduri S, Crawford RH. Preliminary experience with selective laser sintering models of the human temporal bone. AJNR Am J Neuroradiol 1994;15(3):473-7.
79. Olszewski R. Three-dimensional rapid prototyping models in cranio-maxillofacial surgery: Systematic review and new clinical applications. Proceedings of the Belgian Royal Academies of Medicine 2013;43-77.
80. Boland T, Xu T, Damon B, Cui X. Application of inkjet printing to tissue engineering. Biotechnol J 2006;1(9):910-7.
81. Campbell PG, Weiss LE. Tissue engineering with the aid of inkjet printers. Expert Opin Biol Ther 2007;7:1123-1127.
82. Mitsouras D, Liacouras P, Imanzadeh A, Giannopoulos AA, Cai T, et al. Medical 3D printing for the radiologist. Radiographics 2015;35:1965–88.
83. Giannopoulos AA, Mitsouras D, Yoo SJ, Liu PP, Chatzizisis YS, Rybicki FJ. 2016. Applications of 3D printing in cardiovascular diseases. Nat Rev Cardiol 2016;13:701–18
82. Qiu K, Zhao Z, Haghiashtiani G, Guo S-Z, He M, et al. 3D printed organ models with physical properties of tissue and integrated sensors. Adv. Mater. Technol 2018;3:1700235.
85. Vukicevic M, Mosadegh B,Min JK, Little SH. Cardiac 3D printing and its future directions. JACC Cardiovasc. Imaging 2017;10:171–84.
86. Young RJ, Lovell PA. Introduction to Polymers. Boca Raton, FL: CRC Press;2011.
87. Farooqi KM, Lengua CG, Weinberg AD, Nielsen JC, Sanz J. Blood pool segmentation results in superior virtual cardiac models than myocardial segmentation for 3D printing. Pediatr. Cardiol 2016;37:1028–36.

86. Farooqi KM, Saeed O, Zaidi A, Sanz J, Nielsen JC, et al. 3D printing to guide ventricular assist device placement in adults with congenital heart disease and heart failure. JACC Heart Fail 2016;4:301–11)

89. Wake N, Chandarana H, Huang WC, Taneja SS, Rosenkrantz AB. Application of anatomically accurate, patient-specific 3Dprinted models from MRI data in urological oncology. Clin Radiol 2016;71:610–14.

90. Erbano BO, Opolski AC, Olandoski M, Foggiatto JA, Kubrusly LF, et al. Rapid prototyping of three-dimensional biomodels as an adjuvant in the surgical planning for intracranial aneurysms. Acta Cir Bras 2013;28:756–61.

91. Zein NN, Hanouneh IA, Bishop PD, Samaan M, Eghtesad B, et al. Three-dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation. Liver Transpl 2013;19:1304–10.

92. Loadman MJ. Analysis of Rubber and Rubber-Like Polymers. Amsterdam: Springer;2012.

93. Schmauss D, Haeberle S, Hagl C, Sodian R. Three-dimensional printing in cardiac surgery and interventional cardiology: a single-centre experience. Eur J Cardiothorac Surg 2015;47:1044–52.

94. Kondo K, Harada N, Masuda H, Sugo N, Terazono S, et al. A neurosurgical simulation of skull base tumors using a 3D printed rapid prototyping model containing mesh structures. Acta Neurochir 2016;158:1213–19.

95. Oishi M, Fukuda M, Yajima N, Yoshida K, Takahashi M. Interactive presurgical simulation applying advanced 3D imaging and modeling techniques for skull base and deep tumors. J. Neurosurg 2013;119:94–105.

96. Zehnder T, Sarker B, Boccaccini AR, Detsch R. Evaluation of an alginate-gelatine crosslinked hydrogel for bioplotting. Biofabrication 2015;7:25001.

97. Sheshadri P, Shirwaiker RA. Characterization of material– process–structure interactions in the 3D bioplotting of polycaprolactone. 3D Print Addit Manuf 2015;2:20-31.

98. Saunders RE, Derby B. Inkjet printing biomaterials for tissue engineering: Bioprinting. Int Mater Rev 2014;59:430-48.

99. Jammalamadaka U, Tappa K. Recent advances in biomaterials for 3D printing and tissue engineering. J Funct Biomater 2018;9.

100. Tappa K, Jammalamadaka U. Novel biomaterials used in medical 3D printing techniques. J Funct Biomater 2018;9:Pii: E17.

101. Jang J, Park JY, Gao G, Cho DW. Biomaterials-based 3D cell printing for next-generation therapeutics and diagnostics. Biomaterials 2018;156:88-106.
102. Kang HW, Kengla C, Lee SJ, Yoo JJ, Atala A. Rapid Prototyping of Biomaterials. San Diego: Elsevier Ltd.; 2014.
103. Ozbolat IT, Yu Y. Bioprinting toward organ fabrication: Challenges and future trends. IEEE Trans Biomed Eng 2013;60:691-9.
104. Skardal A, Atala A. Biomaterials for integration with 3-D bioprinting. Ann Biomed Eng 2015;43:730-46.
105. Bregar B. Stratasys unveils 3-D printer. Rubber Plast News 2014;43:11.
106. Davenport M. Faster, 3-D printer, faster. Chem Eng News 2015;93:5.
107. Kumar L, Tanveer Q, Kumar V, Javaid M, Haleem A. Developing low cost 3 D printer. Int J Appl Sci Eng Res 2016;5:433-47.
108. Tack P, Victor J, Gemmel P, Annemans L. 3D-printing techniques in a medical setting: a sys-tematic literature review. Biomed Eng Online 2016;15:115.
109. Byrne N, Velasco Forte M, Tandon A, Valverde I, Hussain T. A systematic review of image segmentation methodology, used in the additive manufacture of patient-specific 3D printed models of the cardiovascular system. JRSM Cardiovascular Disease 2016;5
110. VanKoevering KK, Hollister SJ, Green GE. Ad-vances in 3-dimensional printing in otolaryngology: a review. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2017;143:178–83.
111. Jacobs CA, Lin AY. A new classification of three-dimensional printing technologies: systematic review of three-dimensional printing for patient-specific craniomaxillofacial surgery. Plast Reconstr Surg 2017;139:1211–20.
112. Zweifel DF, Simon C, Hoarau R, Pasche P, Broome M. Are virtual planning and guided surgery for head and neck reconstruction economi-cally viable? J Oral Maxillofac Surg 2015;73:170–5.
113. Anwar S, Singh GK, Miller J, Sharma M, Manning P, Billadello JJ, et al. 3D printing is a transformative technology in congenital heart disease. JACC: Basic to Translational Science 2018;3(2), 294-312.
114. Wang K, Wu C, Qian Z, Zhang C, Ben Wang, Vannan MA. Dual-material 3D printed meta-materials with tunable mechanical properties for patient-specific tissue-mimicking phantoms. Ad-ditive Manufacturing 2016a;12:31–7.

115. Wang K, Zhao Y, Chang Y-H. Controlling the mechanical behavior of dual-material 3D printed meta-materials for patient-specific tissue-mimicking phantoms. Mater Des 2016b;90:704–12.
116. Wurm G, Tomancok B, Pogady P, Holl K, Trenkler J. Cerebrovascular stereolithographic biomodeling for aneurysm surgery. Technical note. J Neurosurg 2004;100:139–45.
117. Lind JU, Busbee TA, Valentine AD, Pasqualini FS, Yuan H, et al. Instrumented cardiac microphysiological devices via multimaterial three-dimensional printing. Nat. Mater 2017;16:303–8.
118. Zhang YS, Aleman J, Shin SR, Kilic T, Kim D, et al. Multisensor-integrated organs-on-chips platform for automated and continual in situ monitoring of organoid behaviors. PNAS 20117;114:E2293–302.
119. Dagdeviren C, Yang BD, Su Y, Tran PL, Joe P, et al. Conformal piezoelectric energy harvesting and storage from motions of the heart, lung, and diaphragm. PNAS 2014;111:1927–32.
120. Lu B, Chen Y, Ou D, Chen H, Diao L, et al. Ultra-flexible piezoelectric devices integrated with heart to harvest the biomechanical energy. Sci Rep 2015;5:16065
121. Laufer S, Rasske K, Stopfer L, Kurzynski C, Abbott T, et al. Fabric force sensors for the clinical breast examination simulator. Stud. Health Technol. Inform 2016;220:193–98.
122. Poniatowski LH, Wolf JS Jr, Nakada SY, Reihsen TE, Sainfort F, Sweet RM. Validity and acceptability of a high-fidelity physical simulation model for training of laparoscopic pyeloplasty. J. Endourol 2014;28:393–98.
123. Morris CD. Lessons from epidemiology for the care of women with congenital heart disease. Prog Pediatr Cardiol 2004; 19.
124. Rosenthal G. Prevalence of congenital heart disease. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). The Science and Practice of Pediatric Cardiology (2nd ed) Vol II. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998: pp.1083-1105.
125. Samanek M. Boy: girl ratio in children born with different forms of cardiac malformation: a population-based study. Pediatr Cardiol 199415.
126. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2014; 129:2183–242.

127. Hutchinson D, McBrien A, Howley L, Yamamoto Y, Sekar P, Motan T, et al. First-trimester fetal echocardiography: identification of cardiac structures for screening from 6 to 13 weeks' gestational age. J Am Soc Echocardiogr 2017;30:763–72.
128. Bean MJ, Pannu H, Fishman EK. Three-dimensional computed tomographic imaging of complex congenital cardiovascular abnormalities. J Comput Assist Tomogr 2005;29:721−4.
129. Yasunobu H, Kazuhiro M, Tetsuya K. Accurate quantification of pulmonary artery diameter in patients with cyanotic congenital heart disease using multidetector-row computed tomography. Am Heart J 2007;154:783−8.
130. Gentles TL, Mayer JE Jr, Gauvreau K, et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:376−91.
131. Elzenga NJ, von Suylen RJ, Frohn-Mulder I, et al. Juxtaductal pulmonary artery coarctation. An underestimated cause of branch pulmonary artery stenosis in patients with pulmonary atresia or stenosis and a ventricular septal defect. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;100:416−24.
132. Maragiannis D, Jackson MS, Igo SR, Schutt RC, Connell P et al. Replicating Patient-Specific Severe Aortic Valve Stenosis With Functional 3D Modeling. Circ Cardiovasc Imaging 2015;8:e003626.
133. Mahmood F, Owais K, Taylor C, Montealegre-Gallegos M, Manning W et al. Three-dimensional printing of mitral valve using echocardiographic data. JACC Cardiovasc Imaging 2015;8:227-9.
134. Chepelev L, Souza C, Althobaity W, Miguel O, Krishna S, Akyuz E, et al. Preoperative planning and tracheal stent design in thoracic surgery: a primer for the 2017 Radiological Society of North America (RSNA) hands-on course in 3D printing. 3D printing in medicine 2017; 3(1), 1-26.
135. Matsumoto JS, Morris JM, Foley TA, Williamson EE, Leng S, McGee KP, et al. Three-dimensional physical modeling: applications and experience at Mayo Clinic. Radiographics 2015;35(7), 1989-2006.
136. Yoo SJ, Thabit O, Kim EK, Ide H, Yim D, Dragulescu A, et al. 3D printing in medicine of congenital heart diseases. 3D Printing in Medicine 2016;2(1), 1-12.
137. Binder TM, Moertl D, Mundigler G, Rehak G, Franke M et al. Stereolithographic biomodeling to create tangible hard copies of cardiac structures from

echocardiographic data: in vitro and in vivo validation. J Am Coll Cardiol 2000;35:230-7.

138. Byrne N, Velasco FM, Tandon A, Valverde I, Hussain T. A systematic review of image segmentation methodology, used in the additive manufacture of patient-specific 3D printed models of the cardiovascular system. JRSM Cardiovasc Dis 2016;5:204800401664.