24. BÖLÜM / CHAPTER 24

BİLGİSAYAR DESTEKLİ ANATOMİK MODELLEME

COMPUTER-AIDED ANATOMICAL MODELING

Ferhat TAŞ*, Nilgün BOZBUĞA**

*Dr., İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Matematik Bölümü, İstanbul, Türkiye
E-mail: tasf@istanbul.edu.tr

**Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
E-mail: nilgun.bozbuga@istanbul.edu.tr

DOI: 10.26650/B/ET07.2021.003.24

ÖZ

Matematiksel modelleme, tıpta cerrahi ve klinik çalışmaları desteklemek için yaygın olarak uygulanmaktadır. Anatomik modelleme, morfometrik çalışmalarla varlıkların anatomik özelliklerinin uygun ortamlarda üç boyutlu temsiline oluşturulmasıdır. Anatomik modelleme, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme teknikleriyle elde edilen yapısal verilerin kullanılmasıyla üç boyutlu rekonstrüksiyon yöntemiyle yapılabilir. Bilgisayarlı tomografiden yararlanarak modelleme işlemi, istenen dokunun segmentasyonu ve yüzey ekstraksiyonunun, hacimsel ağının oluşturulması ve sonlu elemanlar analizi ile biyomekanik bir analiz gerçekleştirilmesidir. Manyetik rezonans yönteminden elde edilen görüntüler işlenerek hastaya ait dokunun veya organın görüntüsü elde edilmektedir. Voksel modelleri, iç organların türünü, pozisyonunu ve boyutunu temsil eden ve kübik hacim elemanlarının spesifik bir düzenlemesi ile karakterize edilir. Biyomekanik modeller ise basit çizgi diyagramlarından karmaşık üç boyutlu dinamik modellere kadar çeşitlilik gösterir. Tıpta anatomik modellemenin en sık kullanıldığı alanlar kişiselleştirilmiş cerrahi uygulaması ve kişiye özel implant üretimidir. Kişiselleştirilmiş cerrahi uygulamaları en çok tümör modelleme, kemik doku-eklem modellemesi ve kalp-damar modellemesi ile gerçekleştirilmektedir. Doğumsal anomaliler, malign hastalıklar, kazalar, ateşli silah yaralanmalarını neden olduğu yapısal bozuklukların düzeltim ameliyatlarında, standart ölçülerde üretilenler yerine, hastanın anatomopatolojisi ile birebir uyumlu ve tümüyle hastanın ihtiyaçlarına yönelik, kişiye özel implant ve protezler hazırlanabilmektedir. Anatomik modellemeyle kişiye özel tasarlanan, kimyasal olarak biyouyumlu, sitotoksik olmayan, immünolojik reaksiyona yol açmayan, alerjik özellik taşımayan, karsinogenik olmayan materyalden üç boyutlu üretim yöntemleriyle implant ve protezler üretilebilmektedir. Ayrıca tıp eğitimi ve cerrahi eğitim simülasyonlarında anatomik modelleme kullanılmaktadır. Bu bölümde, tıpta anatomik modellemede kullanılan alanlar ve belirli yöntemler üzerinde durularak modelleme için gerekli malzeme ve yöntemlerin tanıtımı yapılmıştır. Ayrıca, özel olarak kardiyovasküler modelleme alanında aort kapak protez tasarımı yapmak için gerekli olan geometrik

modelleme işlem dizisi oluşturulmuştur. Bu amaçla bilgisayar destekli geometrik tasarım konusunun en önemli başlıklarından biri olan Bézier eğrileri ve yüzeyleri hakkında genel ve konuya odaklı bilgiler verilmiş, modellemenin ayrıntılı matematiksel tanımlaması yapılarak, aort protez kapak modellemesinin üç boyutlu çıktısı oluşturulmuştur. Aort kapak kompleksinin anatomik ilişkisinin modellemesini elde etmek için kalbin bilgisayarlı tomografi verileri kullanılmış, kişiye özel aort kapak üretim amacıyla aort kökü geometrik modeli tasarlanmıştır. Geometrik model tasarımı, hastaya en uygun yapıda aort kapak protez stentinin (annulus halkası) üç boyutlu baskısının yapılması ile anatomik olarak en uygun kapak boyutunun üretilmesini hedeflemektedir. Modellenecek aort kapak dokusu sınırları Bézier eğrileri ile belirlenerek, böylece yüzeyin nerede oluşturulacağına ilişkin çatısı ortaya çıkartılmıştır. Daha sonra, istenen bir aort kapak modeli oluşturmak için bu çatı üzerinde rasyonel bir Bézier interpolasyonu gerçekleştirilmiş, rasyonel bir Bézier yüzey yaması elde edilmiş; modelin yumuşak filamentten üç boyutlu çıktısı alınmıştır. Geometrik modellemenin sonuçları, aort cerrahisinde aort kapak protezi replasmanı için aort kapağının üretilmesinin ve çeşitli aort kökü patolojilerinin cerrahi düzeltilmesinin, aort kökünün tam olarak anatomik ve geometrik tasarımına benzetmesine bağlı olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Anatomik modelleme, geometrik modelleme, kişiselleştirilmiş tıp, kişiye özel implant, kişiye özel protez, aort kapak protezi

ABSTRACT

Mathematical modeling is widely applied to support surgical and clinical studies in medicine. Anatomical modeling is defined as the creation of a three-dimensional representation of the anatomical features of the assets in appropriate environments with morphometric studies. Anatomical modeling can be performed with a three-dimensional reconstruction using structural data obtained by computed tomography and magnetic resonance imaging techniques. Modeling process by using computed tomography, segmentation of the desired tissue, and surface extraction creates a volumetric network and performs a biomechanical analysis by finite element analysis. The images obtained from the magnetic resonance method are processed and the image of the patient's tissue or organ is obtained. Voxel models are characterized by a specific arrangement of cubic volume elements, thereby representing the type, position, and size of the internal organs. Biomechanical models range from simple line diagrams to complex three-dimensional dynamic models. The most frequently used anatomical models in medicine are personalized surgical practice and customized implant production. Personalized surgical applications are mostly performed by tumor modeling, bone tissue-joint modeling, and cardiovascular modeling. Customized implants and prostheses, which are fully compatible with the patient's anatomopathology and are completely tailored to the needs of the patient, can be prepared in the correction operations of structural disorders caused by congenital anomalies, malignant diseases, accidents, and firearm injuries. Implants and prostheses can be produced with three-dimensional production methods, which are designed individually with anatomical modeling. These products can chemically biocompatible, non-cytotoxic, do not cause an immunological reaction, and are not allergic or carcinogenic. Additionally, anatomical modeling is used in medical education and surgical education simulations. This section introduces the materials and methods required for modeling by emphasizing on the areas used in anatomical modeling in medicine and certain methods. Additionally, the geometric modeling process sequence required for aortic valve prosthesis design has been created specifically in the cardiovascular modeling field. For this purpose, this section provides general and subject-oriented information about Bézier curves and surfaces, which is one of the most important topics of computer-aided geometric design. Additionally, it provides a detailed mathematical definition of the modeling along with a three-dimensional output of the aortic prosthetic valve model. Computerized tomography data of the heart were used to model the anatomical relationship of the aortic valve complex, and the aortic root geometric model was designed for the production of custom-made aortic valve. The geometric model design aims to produce the anatomically most suitable valve size by performing three-dimensional printing of the aortic valve prosthesis stent (annulus ring) in the most suitable structure for the patient. The borders of the aortic

valve tissue to be modeled are determined by the Bézier curves, thereby revealing the roof of where the surface will be formed. Then, a rational Bézier interpolation was performed on this roof to create a desired aortic valve pattern. As a result, a rational Bézier surface patch was obtained and the three-dimensional output of the model was generated from the soft filament. The results of the geometric modeling have shown that the production of the aortic valve for aortic valve replacement in aortic surgery and the surgical correction of various aortic root pathologies depends exactly on the anatomy and geometric design of the aortic root.

Keywords: Anatomical modeling, geometric modeling, personalized medicine, personalized implant, personalized prosthesis, aortic valve prosthesis

1. Giriş

Tıp ve bilişim dünyasının bilim insanları hergün yeni çalışmalara imza atmaktadır. Özellikle çağdaş tıpta hasta odaklı sağlık anlayışının hakim olması, tanı koyma teknolojilerinde gelişmiş yeni yöntemlerin kullanılması, kişiselleştirilmiş tıp yöntemlerinin önem kazanması disiplinlerarası yaklaşımla bilişimin sağlık bilimlerinde önemini her geçen gün arttırmaktadır. Bilgisayar destekli anatomik modelleme ise günümüzde oldukça yaygın olarak kullanılan ve tıpta büyük bir destek sağlayan tıp bilişiminin alt alanıdır.

İnsanın teknoloji ve tasarım merakıyla birlikte cebirsel kazanımlarının birleşimi, algoritmik olarak tasarımların matematiksel ifadelerini sağlar. Neden-sonuç ilişkileri ve nesnel-dizgeli bilgi birikimleri gözönüne alındığında, bir bilim dalı matematikle beslendiği ölçüde tutarlılık ve öznellik taşır. Böylece endüstri, teknoloji açısından insan entegrasyonu ile gelişimini sürdürür. Hem insanın bu bilişsel çabası hem de bitmek bilmez merakı insanlığı bugünlere getirmiştir. Bilişim, bu bireysel teknolojik gelişmelerin bir bütün halinde insanlığa hizmeti olarak algılanabilir. Dolayısıyla insan insandan öğrenir ve toplum bir bütün halinde gelişimini tamamlar.

Matematiğin bu gelişmelere ise katkısı yadsınamaz. Soyut matematik yöntemler, bilim dallarına uyarlandığında somut sonuçlar türetilir. Bir süreç ya da sistemin davranışı, denklemler aracılığı ile matematiksel olarak modellenir. Matematiksel modelleme, tıpta cerrahi ve klinik çalışanları desteklemek için yaygın olarak uygulanmaktadır. Araştırma bağlamında, modellerin kullanımında, örneğin, fizyolojik sistemlerin kontrol edilme şekline ilişkin nicel bilgiler verebilir. Fiziksel, kimyasal süreçler gibi biyolojik ve sosyolojik süreçler de matematik modeller aracılığı ile irdelenebilir. Doğada karşılanan olayların yanı sıra teknolojik süreçler ya da cerrahi tedavi uygulamaları gibi girişimsel süreçler de matematiksel olarak modellenir. Eğitim ortamında, tıp öğrencileri patofizyolojik süreçlerin veya ilaç tedavisinin dinamik etkilerini keşfetmek için bilgisayar modeli simülasyonunu kullanabilirler. Klinik arenada, matematiksel modeller, doğrudan ölçülemeyen fizyolojik parametrelerin tahminlerinin yapılmasına olanak tanıyabilir, tanıda yararlı olabilir ve ayrıca ilaç tedavisindeki değişikliklerin klinik öneme sahip değişkenleri nasıl etkileyeceğine dair tahminlerin yapılmasını sağlayabilir, (Cobelli ve Carson, 2019).

Benzer biçimde, geometrik modelleme de anatomiye oldukça faydalıdır. Tıpta, hedef cisim belirli bir organ olduğunda, bu organın matematiksel olarak modellenenebilmesi için gerekli ölçümler doğrudan yapılan ölçümler olabileceği gibi radyolojik görüntülemenin analizi ile de elde edilebilir. Görüntülerin elde edilmesinden verilerin görüntülenmesine, hastalıkların yapay zeka ile belirlenmesine kadar geometri önemli bir rol oynamaktadır. Bu bölümü yazma amacımız, geometrik modellemenin anatomiye nasıl uygulama bulduğunu gösteren, iyi modelleme metodolojisinin altında yatan prensipleri bir örnekle birlikte sunarak bu konuya giriş yapmaktır.

Canlıların yapısını ve yapılarının oluşumuna katılan organların ilişkilerini araştıran bilim dalı olan anatomi birçok bilim insanının ilgisini çekmiş ve tarih boyunca incelenmiştir. İlk kayda değer çalışmalar antik Yunan döneminde herşeyden önce bir matematikçi ve aynı zamanda filozof olarak bilinen bilim insanı Pisagor (M.Ö. 570-489) ile başladığı düşünülmektedir, (Arik, 1987). Ancak anatomik modellemenin öncülerinden biri, ünlü ressam ve dahi bilim insanı Leonardo da Vinci'dir, (Palmer, 2019). Çizdiği modellerde gerçekliğe yakınlık olağanüstü derecededir, (Kesik, 2019). Leonardo da Vinci anatomik araştırmaları, başlangıçta daha iyi resim yapmaya yönelik olsa da kısa süre sonra kendi başına bir araştırma konusu olmuştur. Matematik, mekanik, optik, jeoloji ve botanik konularında çok yönlü sayısız araştırmayla makrokozmoz evren ile mikrokozmoz insan biyolojisi arasında anolojiyi kurmaya çalışmıştır. Leonardo da Vinci'nin ikonografik ve fizyolojik anatomiye yönelik çizimleri birçok insan için ilham olmuş ve modellemenin temelleri atılmış, her bir çizimin yanında yer alan işlevsel anatomik ve fizyolojik açıklamaları ile birlikte yer alan 779 anatomik çizim bırakmıştır. Leonardo da Vinci, hareketi ortaya çıkaran kuvvetin temel mekanik etkenlerini ve işleyişini matematiksel yaklaşımla çözümlemeye, mekanik araçlarla insan vücudunun çalışması arasında ilişki kuramı geliştirmeye çalışmıştır.

Kalbin yapısal özellikleri, geniş kapsamlı olarak ilk kez 1513 yılında Leonardo da Vinci tarafından tanımlanmıştır (Şekil 1), (da Vinci L). Ateroskleroz konusunda araştırmaları hidrodinamik ve anatomi alanında yürüttüğü çalışmaların bileşimidir. Geometrik sunu yöntemlerini olağanüstü derecede kullanan Leonardo da Vinci, aort kapağın kapanma mekanizmasını ve kan kütesinin kapaktan geçiş dinamiğini açıklamıştır (Şekil 2), (da Vinci L). Dâhice bir yöntemle aort kapağı ve Valsalva sinüslerinin cam modelini hazırlamış ve ilk biyoprotez kapak modelini gerçekleştirmiştir, (Bozbuğa, 1996). Leonardo da Vinci araştırmalarını, inanılmaz gelse de, dana kalbinden yararlanarak hazırladığı ilk yapay kalp modeli üzerinde yapmıştır, (Keele, 1979).

Şekil 1. Leonardo da Vinci'nin Kalp Anatomisi Çizimi (Da Vinci L)

Şekil 2. Leonardo da Vinci'nin Kalp Anatomisi Çizimi ve Aort Kapak Detayı (Da Vinci L)

Şekil 3. Leonardo Çemberi

Hatta bazı anatomi çalışmaları yürüten bilim insanları tarafından Leonardo'nun çemberini (Şekil 3) yerel olarak antropometrik analiz şablonlarıyla test edilerek, deneklerin yaklaşık %28 inde uyumluluk sağlandığı gözlemlenmiştir, (Yılmaz v, 2005). Bu bulgu da, dahi Leonardo da Vinci'nin çalışmalarından hala ilham alanların varlığını göstermektedir.

2. Anatomik Modelleme

Anatomik modelleme, morfometrik çalışmalarla canlı varlıkların anatomik özelliklerinin uygun ortamlarda üç boyutlu olarak temsilinin oluşturulmasıdır. Anatomik model tasarımında medikal görüntülerinden hazırlanan üç boyutlu modeller, kişiye özgü anatomik yapıyı oluşturan bireysel farklılıkları kantitatif olarak yansıtacağı için, kişiselleştirilmiş tıp alanında tanı ve tedavi süreçlerinde kullanılabilir (Bozbuğa, 2004).

Anatomik modelleme birçok bilim dalının bir araya gelmesi ile başlamıştır; tıp, biyofizik, biyomühendislik, doku mühendisliği, bilgisayar mühendisliği, enformatik, yazılım mühendisliği, matematik ve fizik gibi bilim dallarının disiplinlerarası çalışmalarıyla yol almaktadır. Anatomik modelleme kabul edilebilir maliyet ve zaman tasarrufu ile güvenilir, kalite arttıran,

performans gelişimi sağlayan sistematik bir tekniktir. Bu adımların hepsi doğal olarak, insanlara daha iyi bir sağlık hizmeti sağlamaya yönelik çalışmalardır.

Günümüzde görüntüleme tekniklerinin eriştiği düzey, görüntü çeşitliliğinin ve görüntülerin içerdiği bilgi artışına yol açmış, yaratıcılık gerektiren sentezlerle farklı sunum çeşitlilikleri ortaya çıkmıştır. Tasarım yazılımlarıyla ve multidisipliner takım çalışmasıyla istenilen fonksiyonları sürdürebilecek modelleme çalışmaları yapılabilmektedir. Bilgisayar teknolojisinin kullanıldığı 3-boyutlu rekonstrüksiyon tekniği ile gerçekleştirilen anatomik modelleme çalışmalarında yapılar açık bir şekilde ölçülebilmekte, vurgulanabilmekte ve bölümleri ayrı ayrı veya bir bütün olarak gösterilebilmektedir (Bozbuğa, 2004).

Tıpta anatomik modellemenin en sık kullanıldığı alanlar kişiselleştirilmiş cerrahi uygulaması ve kişiye özel implant üretimidir. Ayrıca tıp öğretimi ve cerrahi eğitim simülasyonlarında anatomik modelleme kullanılmaktadır, (Knoedler v.dğr, 2015). Tıp eğitiminde fotopolimerizasyon işlemi ile yüksek çözünürlüklü çıktılar elde etmek için stereolitografi yöntemi kullanılabilir, (Sodian v.dğr, 2007). Stereolitografi yöntemi, anatomik modellemesi yapılan medikal nesnelerin, sıvı halde bulunan fotopolimer reçine tabakasının noktasal bir lazer ışını veya dijital ışık projeksiyonuyla sertleştirilmesi prensibine dayanan üretim yöntemidir. Stereolitografi teknolojisi, 3-boyutlu baskının ölçüselliği için kullanılan düzgün, hızlı ve ucuz bir yöntemdir.

2.1. Görüntü İşleme ile Modelleme

Tıbbi görüntüleme, görüntüleme aracı olarak kullanılan enerjinin etkileşiminin kaydı yoluyla yapılmakta, görüntü değerlendirmesi ve yorumu tıp bilgisi ile birleştirilerek tanıya dönüştürülmektedir. Görüntüleme yöntemine ve tekniğine göre aracı olarak kullanılan enerji bilgisayarlı tomografi için X-ışını, manyetik rezonans görüntüleme için elektromanyetik radyo dalgası, pozitron emisyon tomografi (PET) için parçacık, termografi için kızılötesi (infrared) ışın, ultrasonografi için ses dalgasıdır.

Anatomik modelleme, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme teknikleri ile elde edilen yapısal verilerin kullanılmasıyla üç boyutlu (3-B) rekonstrüksiyon (yeniden yapılandırma) yöntemiyle yapılmaktadır. Anatomik modelleme işleminde fotoğraf ve bilgisayar teknolojinin birleşmesiyle oluşan fotogrametri de kullanılabilir.

Çalışmak istenilen anatomik bölgeye ait bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme yönteminden elde edilen aksiyal, sagittal ve koronal kesitlerden elde edilen 2-boyutlu (2-B) görüntüler DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) formatında kaydedilmekte ve bu veriler kullanılarak çalışmak istenilen bölgenin 3-boyutlu re-

konstrüksiyonu yapılmaktadır. Geometrik çözünürlük ve kesit yüksekliği gibi görüntü kalitesi artırıcı teknik desteklerle, çeşitli bilgisayar programları kullanılarak elde edilen 3-boyutlu re-konstrüksiyon ve anatomik modelleme, entegre çalışan bütüncül çözümler üretilebilmektedir.

Görüntüleme yöntemlerinden faydalanarak anatomik yapıların 3-boyutlu rekonstrüksiyonunun elde edilmesi araştırmaları 1990’larda CAD (*Computer Aided Design*, Bilgisayar Destekli Tasarım) yazılımlarla yapılmaya başlanmıştır. Tasarım optimizasyonu ile CT/MR görüntüleri 3-boyutlu hale getirilerek, oluşturulan 3-boyutlu organ verilerinden, 3-boyutlu yapay organ/implant üretim teknolojisi kullanılarak kompleks geometrideki organ ve/veya vücut bölümlerinin özgün üretimi yapılabilmektedir, (Wake v.dğr, 2017).

Bilgisayarlı tomografiden yararlanarak modelleme oldukça sık kullanılan yöntemlerden biridir. Bu, istenen dokunun segmentasyonunun ve yüzey ekstraksiyonunun, hacimsel bir ağının oluşturulması ve sonlu elemanlar analizi ile biyomekanik bir analiz gerçekleştirilmesidir, (Thiriet, 2013).

Voksel modelleri, iç organların türünü, pozisyonunu ve boyutunu temsil eden ve voksel olarak adlandırılan kübik hacim elemanlarının spesifik bir düzenlemesi ile karakterize edilir. Ayrıca cerrahi planlama ve simülasyon uygulamaları için yine tomografik hacim verilerinin 3-boyutlu görüntülenmesi önemlidir. Bu prosedürle, bir kişinin bilinen hacmi ve şekli kullanılarak, hareket sırasındaki değişikliklerin otomatik olarak yakalanabileceği bir yöntem geliştirilmiştir; bu yöntem vücut tarama teknolojilerinin ve yer işareti tabanlı hareket izleme sistemlerinin yerini alabilecek bir yöntemdir, (Bubb ve Fritzsche, 2009).

Manyetik rezonans görüntüleme yönteminden ise yine elde edilen görüntüler işlenerek hastaya ait dokunun veya organın görüntüsü elde edilmektedir, (Okucu, 2016; Öztürk v.dğr, 2012). Sonlu eleman modelleri, örneğin insan ayağının 4-boyutlu modelini oluşturmak için zamanla birlikte 3-boyutlu ayak şeklini modellemektedir. Biyomekanik modeller ise basit çizgi diyagramlarından karmaşık 3-boyutlu dinamik modellere kadar çeşitlilik gösterir. Ayrıca bu modeller insan eklem yerlerindeki vücut ağırlığının etki ettiği kuvvetleri hesaplamak için ve medial yayın stabilitesini tahmin etmek için kullanılır, (Luximon ve Goonetilleke, 2009).

2.2. Kişiyi Özel İmplantlar

Doğumsal anomaliler, malign hastalıklar, kazalar, ateşli silah yaralanmalarını neden olduğu yapısal bozuklukların düzeltim ameliyatlarında var olan yapısal bozuklukların ve/veya eksikliklerin giderilmesi için protez veya implant kullanımı zorunludur. Kullanılması zorunlu olan ürünlerin standart olarak üretilmiş malzemeler olması, hasta ihtiyaçlarının tam olarak

karşılanması yönünden uygun olmayabilir. Standart endüstriyel ölçülerde üretilmiş implant ve protezlerle onarılması mümkün olmayan patoloji ve defektleri olan kişilerde, hastanın anatomopatolojisi ile birebir uyumlu ve tümüyle hastanın ihtiyaçlarına yönelik implant ve protezlerin üretilerek kullanılması günümüz tıp teknolojisinde uygulanan bir yaklaşımdır.

Her hasta için kişiye özel tasarlanan implantların ve protezlerin kimyasal olarak biyouyumlu, sitotoksik olmayan, immünolojik reaksiyona yol açmayan, alerjik özellik taşımayan, karsinojenik olmayan materyalden üretilmesi gerekir, (Franz v.dğr, 2011). Ayrıca fizyolojik ve geometrik özelliklerini zaman içinde yitirmemeli, kalıcı fiksasyon yapmaya uygun yapıda olmalıdır. Ameliyatta teknik açıdan takılması kolay ve pratik olmalı, ameliyat sonrasında hastayı rahatsız etmemelidir. Bu koşullar doğrultusunda kişiye özel olarak tasarlanan implantlar istenilen fonksiyonları yerine getirmek ve uzun dönem sürdürmek üzere anatomik modelleme ve 3-boyutlu üretim yöntemleriyle, disiplinlerarası çalışmayla üretilir.

İmplantlar ve protezler, antropometrik ölçüm ve/veya dijital görüntüleme verilerinin üzerinden, yakın komşulukta seyreden damarlar, sinirler ve diğer önemli yapılara zarar vermeden, estetik yönden gereken simetride ve defektler için kişinin tam ihtiyaç duyduğu fonksiyon ve boyutlarda optimize edilerek üretilmektedir. Kişiye özel implant uygulamaları radyoloji, anatomi, patoloji, materyal mühendisliği, yazılım mühendisliği, matematik mühendisliği bilgi birikimi gerektiren, insan vücudunun farklı bölgelerinde; dişlerde, kemik ve eklemlerde, kardiyovasküler sistemde kalp kapakları ve damar yapılarında kullanılabilmektedir.

Kişiye özel, mevcut patolojik yapıya uygun ve dokuya uyumlu üretilen implantların uygulandığı cerrahi girişimler, ameliyatın seyri açısından daha etkin ve kısa sürede uygulanma şansına sahiptir; ameliyat komplikasyon risklerinin daha düşük seyretmesi, yapılan cerrahi işlem etkinliği ve başarısının daha yüksek olması ve hasta memnuniyetinin daha yüksek olması beklenir.

2.2.1. Biyouyumlu Malzemeler

Kişiye özel implant ve protez üretiminde kullanılan, kendisini çevreleyen dokularda reaksiyon oluşturmeyen, değişime yol açmayan biyouyumluluğu yüksek olan malzemeler metalik, seramik, polimerik ve kompozit biyomalzemeler olarak 4 grup altında toplanmaktadır.

Metalik malzemeler (titanyum ve titanyum alaşımları, paslanmaz çelik, kobalt-krom alaşımları, kobalt-krom-molibden alaşımları, altın, gümüş) kristal yapıları ve sahip oldukları güçlü metalik bağlar nedeniyle üstün mekanik özelliklere sahiptir. Ancak uzun süreli kullanımlarda metalik malzemelerin aşınma ve korozyon dirençlerinin düşük olması sorunu ortaya

çıkılmaktadır, (Geetha v.dğr, 2009). Seramik malzemeler (alümina zirkonya, hidroksiapatit, biyoaktif cam) yorulma ve aşınma karşı dayanıklı olmalarına karşın esneklikten yoksun, kırılabilir ve düşük mekanik güce sahiptir. Polimerik malzemeler (silikon, kauçuk, polister, politetrafuloroetilen) esnek ve üretimi kolay olmasına karşın sağlam değildir; zamanla deforme olup bozulabilirler, (Teo v.dğr, 2016). Kompozit malzemeler (karbon, karbon fiber) ise kuvvetli olmalarına karşın üretimleri zordur.

Kraniyal (baş), kraniyofasiyal (kafa-yüz), orbitofasiyal (göz-yüz), maksillofasiyal (çene-yüz) ve ortopedik implantlar (diz, kalça, omuz vb.) yük taşıma ve kuvvete maruz kalma özellikleri nedeniyle yüksek yorulma ve aşınma direncine karşı mekanik yönden dayanıklı olmalı, zamanla çatlak ve kırılmaya yol açmamalıdır. Doku ile implant arasında kuvvetli tutunma bağı oluşmalı, kullanım sırasında gevşeme olmamalıdır. Malzeme yüzeyinde bulunan nano boyuttaki moleküler yapıların, implant takılan kişinin dokusuna ait hücrelerin yapışması, çoğalması ve farklılaşmasına yönelik hücre davranışlarına olumsuz etkisi olmamalıdır (Franz v.dğr, 2011). İmplant, çevresinde fibröz kapsül oluşturarak çevre dokuya bağlanmaya, doku ile bütünleşmeye engel oluşturmamalıdır. Materyalde aşınma ve korozyon ile oluşan kimyasal atıklar, kısa dönemde yangıya, uzun dönemde ise toksite, malign degenerasyona yol açmamalıdır. İmplant materyalinin, sterilizasyona uygun ve vücut flora bakterileriyle veya kontaminasyonla oluşabilecek enfeksiyonlara karşı direnci yüksek olmalıdır. İmplant materyalinin yapısı, enfeksiyona yol açan bakterinin biyomalzeme yüzeyine tutunmasına ve bakterinin antibiyotik, antikor etkisinden korunmak için ürettikleri egzopolisakkarit özellikli biyofilm tabakası oluşturmalarına engel olmalıdır.

Bakteriler, implant veya proteze fiziksel (hidrofobik, elektrostatik) etkileşimlerle yüzeye inoküle olurlar; bu aşamada implant/protez enfeksiyon fazı geri dönüşümlü olarak seyreder. Bu fazı engellemek amacıyla antibakteriyel yüzey kaplamaları geliştirilmiştir. Geri dönüşümsüz fazda ise, spesifik yapışma molekülleri ile malzeme yüzeyi arasında moleküler yapıda bakteriyel bağlanma gerçekleşir. Bu fazda implant/protez enfeksiyonuna yol açan bakteriler, ürettikleri ekzopolisakkarit biyofilm tabakasıyla, antibiyotik, antikorların bakterisit etkilerinden korunarak enfekte implant/protezin tedavisine engel olurlar; bu aşamada ancak implant/protez cerrahi olarak çıkartılarak, enfeksiyon tedavi edilebilir. Biyouyumlu materyalin yüzey kimyası, hidrofilitesi, yüzey enerjisi ve yüzey potansiyeli gibi implant yüzey özellikleri bakteriyel yapışma ve koloni oluşumunda önemli rol oynadığı gibi, organizma hücrelerinin yapışması, çoğalması, implantı kaplamasında da önemli rol oynamaktadır, (Campoccia v.dğr, 2013).

Yapılan çalışmalarda uzun süreçlerde veya ömür boyu kullanıma uygun, implant kaybı olmadan ve tekrar cerrahi operasyona gerek kalmadan uygulanabilecek ve mükemmel biyouyumluluğa sahip implant malzemelerinin geliştirilme araştırmaları sürdürülmektedir.

2.3. Kişiselleştirilmiş Cerrahi

Kişiselleştirilmiş cerrahi uygulamaları en çok tümör modelleme, kemik doku-eklem modellemesi ile kalp-damar modellemesi ile gerçekleştirilmektedir. 3-boyutlu baskı teknolojisini kullanarak, hastanın 2-boyutlu bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans inceleme verileri kullanılarak, planlanan cerrahi tedavi öncesi ayrıntılı tanı ya da ameliyat stratejisi planlama amaçlı 3-boyutlu modelleme elde edilebilir. Tıp alanda 2000'lerde 3-boyutlu tasarım ve kişiselleştirilmiş ürün kullanımı çeşitlenerek artmıştır, (Hafta ve Mayer, 2017). Kişiye özel implantlar, antropometrik ölçüm ve/veya dijital görüntüleme verilerinin üzerinden hazırlanan 3-boyutlu anatomik modellerle, ameliyatı gerçekleştirecek cerrahi ekiple birlikte, cerrahların görüş ve önerileri doğrultusunda multidisipliner bir çalışmanın sonucunda ileri mühendislik ve tersine mühendisliğin yeni tasarım teknikleri ile hazırlanmaktadır.

Bu yöntemle birebir hasta ölçüleri üzerinden, cerrahi işlem yapılacak doku ve organlar, yakın komşulukları, eşlik edebilen anatomik varyasyonlar veya anomaliler, özellik gösteren kritik oluşumlar preoperatif (ameliyat öncesi) operasyon başlamadan tanımlanabilir, cerrahi strateji, cerrahi yaklaşım, kullanılacak alet/tıbbi malzeme seçimini planlanarak gereken istemler/önlemler alınabilir. Anatomik modelleme ile ameliyatı gerçekleştirecek cerrahi ekip, tüm detayları ameliyat öncesinde hastanın anatomisiyle birebir boyutlardaki 3-boyutlu model üzerinde çalışarak ameliyatı planlama, ameliyat sırasında neler ile karşılaşacağını görebilme, hatta model üzerinde çalışarak ameliyatı canlandırabilme şansına sahip olacaktır. Böylelikle anatomik vücut yapısının bireysel farklılıklarının her hasta için preoperatif dönemde gözden geçirilmesi ameliyatı gerçekleştirecek cerraha girişim rahatlığı sağlayarak, komplikasyon riskini azaltacak, planlanmış ameliyat sürecinin daha güvenli ve hızlı seyretmesini sağlayacaktır. Bu yolla ameliyat öncesinde gereken hazırlıkların yapılması, ihtiyaç duyulacak araç, gereç, alet, malzeme, ilaç tedariki sağlanarak, gerekli görülen önlemlerin alınmasıyla daha güvenli, daha etkili tedavi sonuçları elde edilebilecektir, (Cartiaux v.dğr, 2014).

Ayrıca kişiye özel olarak hazırlanan anatomik modeller, ameliyat karar aşamasında hastanın yapılacak girişim hakkında gerçeğe uygun şekilde modellenen 3-boyutlu baskı üzerinden bilgilendirilmesini kolaylaştıracaktır. Anatomik modelleme yöntemi ile hastalar hakkında yapılacak konseyler, vaka tartışmaları ve ameliyat planlama toplantıları aynı zamanda cerrahi eğitim için de etkili bir yöntem oluşturacak, cerrahi uzmanlık eğitimi almakta olan cerrah adaylarının üç boyutlu öğrenme yoluyla uygulama yeteneklerini geliştirecektir, (Knoedler v.dğr, 2015).

2.3.1. Tümör Modelleme

Anatomik modelleme yöntemiyle 3-boyutlu tümör modelleme, analitik ölçüm temelleri kullanılarak karmaşık anatomik ölçümleri kolaylaştıran, tümör büyüklüğünün ve yayılımının doğru şekilde değerlendirmesini ve istatistiksel analiz için ölçüm sonuçları ile veri aktarımını sağlayan bir yöntemdir. Görüntüleme teknikleriyle elde edilen 2-boyutlu imge ve yorumlar, anatomik modelleme yöntemiyle dokuların 3-boyutlu yapısını doğrudan yansıtan bilgiye dönüştürerek tedaviyi üstlenen hekimlere kolay bir şekilde aktarılacaktır. 3-boyutlu görüntüleme ile sağlam ve tümöral dokuların hacimlerinin, alanlarının ve birbirlerine olan uzaklıklarının ölçülmesi ve tümörlerin tam olarak konumlarının noktasal olarak duyarlı bir şekilde belirlenmesi mümkündür, (Asgar v.dğr., 2015).

3-boyutlu tümör modelleme mesafe, kalınlık, açı gibi anatomik ölçümleri ve doku yoğunluğu tanımlama analizleri için kesin sonuç veren bir yaklaşımdır. 3-boyutlu tümör modelleme ile malign (kanser) hastalıklarda, cerrahi girişim sırasında en iyi yaklaşımın, rezeksiyon yapılması gereken organ ve/veya doku kitlesinin sınırlarının preoperatif (ameliyat öncesi) belirlenmesinde son derece yararlıdır. 3-boyutlu modellemeyle tümör dokularını, çevresel anatomik oluşumlarla birlikte görüntülemek mümkündür (Şekil 4). Bu yolla, ameliyatı yapacak hekimlerin tümör dokusunun yeri ve komşuluk halinde olduğu majör yapılarla ilişkili hakkında daha iyi bilgilenmesi sağlanmaktadır, (Wake v.dğr, 2017). Rezeksiyon sonrası oluşacak eksikliğin en uygun implant tasarımı ile onarılması anatomik modelleme ile olanaklıdır. Tedavi sürecinde farklı zamanlarda çekilen görüntülerle oluşturulan 3-boyutlu modellerin, cerrahi operasyon öncesi ve sonrası birbiriyle karşılaştırılması ve seri modellemelerle hastalığın seyri hakkında daha etkin yorumların yapılması mümkün olacaktır. Stereotaktik radyo-cerrahi (*SRS, seriotactic radiosurgery*) ve radyoterapi planlamaları ve uygulamaları anatomik modeller üzerinde yapılabilecektir.

Şekil 4. 3-boyutlu modellenerek baskı alınmış sağ atrium içinde metastatik kalp tümörü (İstanbul Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı arşivi)

2.3.2. Kemik Doku-Eklem Modelleme

Kemik defektleri veya kemik dokularda eksikliğe yol açan kalıtsal anomaliler, yaşa bağlı patolojiler, malignite, trafik kazaları, ateşli silah yaralanmaları, vb. nedenlerle kemik parçanın korunamadığı ve tekrar yerine yerleştirilmesi mümkün olmadığı durumlarda, kemik doku eksiklerini destekleyen veya yerine geçen biyouyumlu, enfeksiyona yol açmayan fiziksel dayanıklıya sahip materyallerle gidermek gerekmektedir. Kemik, sinir, damar ve kıkırdak gibi yapılar vücut tarama cihazları (CT, MR) ile görüntülenerek, 2-boyutlu görüntüler özel yazılımlar kullanılarak 3-boyutlu verilere dönüştürüldükten sonra, anatomik modelleme aracılı özel tasarımlarla, kemik yapıya uygun esnekliğe ve dirence sahip materyallerle kişiye özel implantlar ve kişiye özel protezler üretilmektedir.

İskelet sistemini oluşturarak kemik ve eklemler vücut yükünün ve hareketin mekanik kuvvetlerinin etkisinde işlev görmektedir. Bu nedenle kemik doku ve yük taşıyan implant yüzeyi arasında yapısal veya fonksiyonel kuvvetli bir bağın oluşması gerekir. Yüksek aşınma direncine ve kimyasal ajanlara karşı dayanıklı bir materyalden üretilmesi zorunludur, (Geetha v.dğr, 2009). İdeal implant malzemelerinin kemik iyileşme mekanizmasını engellemeyecek bir yüzeye sahip olması ve hatta bu yüzeyin iyileşmeyi arttırıcı, kemik ile implant arasında fiksasyonu destekleyen etkisinin bulunması beklenir. Kullanılan implantların yüzey özelliklerine göre kemik dokusunun yanıtı farklı olmaktadır. Malzeme yüzeyinin kimyasal yapısı

ve topografisinin doku hücreleriyle uyumu, doku rejenerasyonunda implant ile kemiğin bütünleşebilmesinde büyük bir önem arz etmektedir, (Kurtz ve Devine, 2007). Kemik doku ve yük taşıyan implant yüzeyi arasındaki yapısal veya fonksiyonel bağlantı oluşumu, osseointegrasyon veya osteointegrasyon olarak adlandırılır. İyi bir osseointegrasyon sağlanamaması durumunda implantta gevşeme meydana gelir.

Kraniyal (baş), kraniyofasiyal (kafa-yüz), orbitofasiyal (göz-yüz), maksillofasiyal (çene-yüz) bölgede gelişen anomali ve defektler bölgesel beyin, göz, ağız, yutak bölgesi organların fonksiyonlarında ciddi kısıtlamalara ve estetik bozukluklara yol açmaktadır. Bu bölgelerde yapılacak rekonstrüktif cerrahi girişimlerde defektlerin ayrıntılı anatomik modellemesi ve defekte birebir uygunluk gösteren kişiye özel implantlarla, kişiselleştirilmiş cerrahi uygulanması gerekir.

Kafatasında doğuştan gelen kafatası gelişim anomalileri (kraniyofasiyaldisostoz), beyin tümörleri, trafik kazaları, ateşli silah yaralanmaları vb. nedenlerle oluşan defekt ve deformitelerin cerrahi olarak düzeltilmesi girişimi olan kraniyoplasti işlemi, kafa kemiklerinin 3-boyutlu anatomik modellemesi yapılarak gerçekleştirilir. İşlem sırasında ameliyat edilen kafatası bölgesi kemik yerine geçecek, kişiye özel biyouyumlu implantla onarılmaktadır. Aynı teknikle, yüz ve çene kemiklerinde fonksiyonel ve estetik uyumsuzluk, kemiklerin 3-boyutlu anatomik modellemesi yapılarak ameliyatla düzeltilebilir.

Ortopedik implantlar için özellikle diz, kalça, omuz gibi büyük ve vücut yükünü taşıyan kompleks eklemlerin cerrahi tedavilerinde kullanılacak yapay eklem protezlerinin anatomik modelleme ile belirlenmesi, ameliyat sonrası fonksiyonel iyileşme açısından büyük önem taşımaktadır. Diz ve kalça eklemi protezlerinin uzun süre dayanmasını sağlayan en önemli etmenler; en az kemik dokusu kaybına yol açan, doğru dizilim ve doğru açıda yerleştirilmiş, uygun boyutta protez uygulamasıdır. Birkaç derecelik yerleşim ve boyut hataları bile, protezin ömrünü belirgin olarak kısaltır. Eklemlerin anatomik modellemesi ile kişiye özel protez tasarımlarıyla yapılan hassas ölçümler ve sonrasında üretilen özel tasarım implantlarla bu hata riski en aza indirilir. Özellikle protez yapılacak bacağından daha önce ameliyat ve/veya kırık geçirmiş hastalarda veya başka bir nedenle bacak deformitesi olan hastalarda anatomik modellemeden elde edilen tasarımla kişiye özel protez uygulamaları avantajlıdır.

2.3.3. Kalp-Damar Modelleme

Anatomik modelleme yöntemi, kalbin 3-boyutlu görüntüleme çalışmalarından elde edilen verilerle kalbin geometrik yapısının ve biyomekaniğinin çözümlenmesinde, kardiyovasküler anomalilerin düzeltim girişimlerine, kalp kapak replasman ameliyatlarına uyarlanabilir. Ana-

tomik modelleme tanı kriterlerinin belirlenmesinde, cerrahi eğitim ve tedavinin planlanması, cerrahi girişimin bilgisayar yardımcı veya bilgisayar denetiminde yapılması gibi değişik uygulamalarda kullanılabilir, (Bozbuğa, 2004). Anatomik modellemede, kalbin bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinin (Şekil 4) yanı sıra, kardiyak kateterizasyon ve anjiyografi, 3-boyutlu ekokardiyografi çalışmalarından elde edilen veriler de kullanılarak 3-boyutlu baskı örnekleri alınabilmektedir, (Lau ve Sun, 2018).

Kalp kapak yapılarında bütünlüğün bozulmasıyla, kalp boşlukları arasında defektlerin varlığıyla ortaya çıkan kompleks kan akım örnekleri, matematik denklemlerle daha açık önermelere dönüştürülmektedir. Kalp boyutlarında patolojik değişim olduğunda, matematiksel modelleme kullanılarak üç boyutlu yapı cerrahi anatomiye daha kolay uyarlanmaktadır. Varolan patolojinin kalp ve büyük damarlarda yarattığı akım örnekleri, basınç değişimleri, momentum iletimi ve dağılımı farklılaşma sınırları içinde sonlu eleman analiz yöntemi ile bilgisayar ortamında irdelenebilmektedir. Kalp damar cerrahisinde iki tür matematik modelleme için kullanım alanı yaratılabilir. Akım ve sıvı dinamiklerinin modellenmesi için fiziksel tabanlı matematik modeller kurgulanabilir. Yapısal denetlemeler içinse geometrik modeller kullanılır, (Bozbuğa, 2004).

Kardiyovasküler hastalıklar sadece kişilerin yaşam kaliteleri üzerinde etkilere sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda tedavi giderleri sağlık ekonomisi üzerinde büyük yüke neden olur. Bilgisayar destekli yazılımlar aracılığı ile elde edilecek anatomik modelleme, kişiselleştirilmiş kalp cerrahisi kapsamında açık kalp ameliyatlarını planlama, risk kontrol ve yönetimini mümkün kılacaktır. Açık kalp cerrahisi, kalp-akciğer makinası desteği ile kalp ve akciğerlerin dolaşım dışı bırakılarak, dolaşımın vücut dışı pompa ve oksijenatör sistemi ve hipotermik koşullarda yürütüldüğü özellikli cerrahi alandır. Doğumsal kalp anomalileri genetik ya da sporadik vakalar olarak geniş bir spektrumda çok değişik varyasyonlarda görülebilir. Her hasta için fizyopatolojik ve anatomopatolojik koşullar farklı ve zaman içinde aynı hastada değişken olduğu için karmaşık düzeltme ameliyatlarının çok iyi planlanması zorunludur, (Sodian v.dğr, 2007).

Kalp kapakçıkları, kalp boşluklarının yanı sıra aorta, koroner arterler, serebral arterler, visseral ve periferik arterler gibi farklı anatomik yapıda damarların, anevrizma ve stenoz dahil patolojik oluşumları 3-boyutlu modelleri oluşturarak tedavi çözümleri oluşturulabilir. Endovasküler aort anevrizması onarımının başarılı olabilmesi için gereken en önemli faktör anatomik uygunluktur. Anevrizma anatomisinin karmaşıklığına çözüm olarak, torakal ve abdominal aorta ve çapları, visseral arterlerin, renal arterlerin konfigürasyonu, abdominal aort ve iliak arterlerin çap, açılma, kıvrımlılığı (tortuyozite) ve kalsifikasyon özellikleri morfolojik açıdan 3-boyutlu modelleri oluşturarak incelenmelidir.

3. Geometrik Modelleme

Yukarıda bahsedilen yöntemler haricinde modellemede en çok kullanılan yöntemlerden biri geometrik modellemedir. Bu yöntemin bulunmasının amacı, önceleri sadece araçların modellenmesini yaparak *CNC (computer numerical control)* makinaları yardımı ile daha kolay üretimini sağlamak olmuştur, (Bézier, 1970; de Casteljau, 1986). Mühendislik amacına yönelik bu uygulamadan sonra bu yöntemin diğer alanlarda da işe yarar olduğu görülmüştür. Bu konuya en iyi örneklerden biri şu sıralar büyük küçük herkesin zevkle izlediği animasyon filmleridir. Pixar™ stüdyolarının üretiminde bulunan animasyon filmlerindeki karakterlerin çoğu geometrik modelleme yöntemi ile tasarlanmaktadır.

Dolayısıyla burada geometrik modelleme yönteminin tıpta uygulanabilir olduğu anlatılacaktır.

Tanım 1: n . mertebeden bir Bernstein polinomu $0 < n \in \mathbb{N}$ olmak üzere

$$B_i^n(t) = \binom{n}{i} t^i (1-t)^{n-i}, \quad (i = 0, 1, \dots, n), t \in [0,1]$$

şeklinde ifade edilir ve $\binom{n}{i}$ kombinasyon sembolüdür.

Tanım 2: $\mathbf{P}_i$ 3 boyutlu uzayın noktalarını göstermek üzere,

$$\mathbf{b}(t) = \sum_{i=0}^n B_i^n(t) \mathbf{P}_i$$

ifadesine n . mertebeden bir Bézier eğrisi denir. Burada $\mathbf{P}_i$ ler kontrol noktası olarak adlandırılır.

Şekil 5. Dört kontrol noktası ile kübik bir Bézier eğrisi

Tanım 3: $n+1$ kontrol noktası ile birlikte

$$\mathbf{b}(t) = \sum_{i=0}^n B_i^n(t) \mathbf{P}_i$$

bir Bézier eğrisini gösterebilir. Bu eğrinin türevi

$$\frac{d\mathbf{b}}{dt} = \mathbf{b}'(t) = n \sum_{i=0}^{n-1} B_i^{n-1}(t) (\mathbf{P}_{i+1} - \mathbf{P}_i)$$

olarak belirlenir ve Bézier eğrisinin Hodograf eğrisi olarak adlandırılır, (Farin, 2002).

Bir Bézier eğrisini dört kontrol noktası $\mathbf{P}_0, \mathbf{P}_1, \mathbf{P}_2, \mathbf{P}_3$ ile belirleyelim. O halde

$$\mathbf{b}(t) = \sum_{i=0}^3 B_i^3(t) \mathbf{P}_i = (1-t)^3 \mathbf{P}_0 + 3(1-t)^2 t \mathbf{P}_1 + 3(1-t) t^2 \mathbf{P}_2 + t^3 \mathbf{P}_3$$

ifadesi polinom vektördür. Burada nokta sayısı 4 olduğundan eğriye kübik (mertebesi 3 olduğundan) Bézier eğrisi (Şekil 5) denir. Ayrıca bu eğrilerin bilgisayar sistemlerinde kullanım kolaylığını sağlayan bir başka gösterimi de matris biçiminde yazılabilir, (Yamaguchi, 2012):

$$\mathbf{b}(t) = \begin{bmatrix} t^3 & t^2 & t & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -1 & 3 & -3 & 1 \\ 3 & -6 & 3 & 0 \\ -3 & 3 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{P}_0 \\ \mathbf{P}_1 \\ \mathbf{P}_2 \\ \mathbf{P}_3 \end{bmatrix}$$

Tanım 4: $\mathbf{P}_{ij}$ 3 boyutlu uzayın noktalarını göstermek üzere,

$$\mathbf{s}(u, v) = \sum_{j=0}^m \sum_{i=0}^n B_j^m(u) B_i^n(v) \mathbf{P}_{ij}$$

ifadesine bir Bézier yüzeyi veya (m, n) mertebeden bir tensör çarpım yüzeyi denir. Burada $u, v \in [0, 1]$ dir, (Saxena ve Sahay, 2007).

Tanım 5: (m, n) mertebeden bir Rasyonel Bézier yüzeyi, w_{ij} ler ağırlıkları belirtmek üzere

$$\mathbf{r}(u, v) = \frac{\sum_{j=0}^m \sum_{i=0}^n w_{ij} B_j^m(u) B_i^n(v) \mathbf{P}_{ij}}{\sum_{j=0}^m \sum_{i=0}^n w_{ij} B_j^m(u) B_i^n(v)}$$

biçiminde tanımlanır.

Rasyonel Bézier yüzeylerinin özellikleri şu şekilde verilebilir:

1. Afin değişmezlik özelliği: Baz fonksiyonlarının toplamı 1 dir. Böylece yüzey sadece tanımlı olduğu bölgede taranır.

2. Konveks gövde özelliği: Baz fonksiyonları, tanımlı oldukları bölgede ve pozitif ağırlıkla, daima pozitif değerlidir. Yüzey sadece kendisini belirleyen kontrol noktalarının oluşturduğu çokyüzlü ağ tarafından kapsanır.

3. $\mathbf{r}(u, 0) = \alpha_0(u), \mathbf{r}(u, 1) = \alpha_1(u), \mathbf{r}(0, v) = \beta_0(v), \mathbf{r}(1, v) = \beta_1(v)$ eğrileri yüzeyin sınır eğrileridir. Böylece sınır eğrilerinin interpolasyonu vardır ki bu zaten tensör çarpım yüzeyi ifadesini belirtir.

Her ne kadar biz burada yüzey terimini kullansak da buradaki kastımız bu yüzeylerin birer yama olmasıdır. Böylece bir modelleme yapılırken, eğer modelleme yapılacak nesnenin tamamının modellenmesi isteniyorsa bu genellikle parça parça yamalarının modellenmesi demektir. Dolayısıyla bütünü oluştururken bu yamaların geometrik sürekliliği çok önem kazanmaktadır.

Sürekliliği kısaca şu şekilde açıklayabiliriz: Eğer elimizde iki rasyonel Bézier yüzey yaması var ve biz bunları herhangi iki sınır eğrisi boyunca birleştirmek istiyorsak, bu iki sınır eğrisinin kontrol noktalarının uzayda aynı konumda olmaları gerekir. Ancak bu modelin pürüzsüz bir yapıya sahip olacağı anlamına gelmez. Pürüzsüz bir birleşim için her iki yamanın birleştiği eğrinin aynı olmasının yanısıra yüzeylerin içerisine doğru olan bir sonraki kontrol noktalarının da birleşim kontrol noktaları ile doğrusal olmaları gerekir (Şekil 6). Buna teğet sürekliliği denir, (Farin v.dğr, 2002).

Şekil 6. İki Bézier yüzey yamasının birleşimi: Orta kısımda belirtilen kalın siyah çizgi birleşim kontrol çokgenidir ve ona dik hizada sıralanan üçerli kontrol noktaları (parlak mavi) doğrusaldır

4. Hastaya Özel Aort Kapak Protezi Modelleme

Kalbin modellenmesi, kardiyak fizyolojik ve patolojik davranışa katkıda bulunan anatomik yapıların ve fiziksel fenomenlerin etkileşimi hakkında bilgi edinilmesini sağlar. Bu bilgilerin uygulamaları biyomedikal araştırma, eğitim ve öğretim ile ilaç ve tıbbi cihazların geliştirilmesi ve onaylanmasında yer alır. Biyomedikal araştırmalarda modellemenin önemli bir uygulaması, insanlarda önde gelen ölüm nedeni olan kalp yetmezliği mekanizmalarını anlamaktır. Uygun modellerin kullanılması, ilaçların ve tıbbi cihazların geliştirilmesini ve onaylanmasını kolaylaştırır. Modelleme, ürünün onaylanması için özellikle önemli olan bir ürünün yan etkilerinin araştırılmasına olanak tanır. Kardiyak modeller kalbin basitleştirilmiş bir tanımını sağlar ve matematiksel bir tanımla yapılabilir. Matematiksel modeller genellikle bilgisayar tabanlıdır ve sayısal simülasyonlarda uygulanır, (Sachse, 2004). Anatomik modelleme yöntemi, kalbin geometrik yapısının ve biyomekaniklerinin çözülmesinde uygulanabilir. Kalbin geometrik olarak modellenmesi için gerekli ölçümler ekokardiyografik ölçümler olabileceği gibi radyolojik görüntülemenin analiziyle de elde edilebilir.

Aort kapak, sol ventrikül (karıncık) çıkım yolu üzerinde aort kapak yapraklarından ve Valsalva sinüslerinden oluşan ventriküloartik (ventrikül - aort kapak) bileşkeden, sinotübüler (sinüs Valsalva aorta) kavşağı kadar uzanan, kalpte sistol ve diyastol fazlarında akım ve hemodinamik kuvvetlerin etkileşimi ile işlev yapan, yaşamsal öneme sahip bir oluşumdur. Kalpte sol ventrikül ile ana atardamar aorta arasında bileşim yeri olan aort kökü, düz silindirik olmaktan ziyade, aort kapak, aort kapak sinüsleri (sinüs Valsalva) ve koroner arterlerle (sağ ve sol ana koroner arter) anatomofizyolojik kompleks bileşke halinde bir yapıdır, (Uğurlucan v.dğr, 2019). Aort kökü ve yaprakçıklar arasındaki karmaşık etkileşimin çok yönlü analizi ve yaprakçıkların açma-kapama sırasındaki gerinim-gerilme gelişiminin takibi, tanı yöntemleri için gereklidir, (Flamini v.dğr, 2015; Qiao v.dğr, 2014).

Aort kapak hastalıklarında, doğuştan veya edinsel yapısal bozulmayı takiben, işlevsel bozulma ortaya çıkarak aort kapakta darlık, yetmezlik ya da darlık-yetmezlik kombinasyonu gelişmektedir. Doğuştan veya edinsel aort kapak hastalıklarında, patolojik olarak bozulmuş kapağın tamiri veya cerrahi olarak değiştirilmesi işlemi, aortik valv replasmanı (AVR), mekanik ya da biyolojik protezler kullanılarak yapılabilir. Protez kalp kapakları esas olarak, mekanik ve doku (biyoprotez) kapaklar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mekanik kapaklar pirolitik karbon, metal ya da polimer gibi sentetik kökenli maddelerden yapılırken, biyoprotez kapaklar insandan (homograft) ya da insana filogenetik olarak uzak canlılardan, domuz veya dana, (biyoprotez) biyolojik kökenli maddelerin kimyasal değişime uğratılmaları sonucu elde

edilmektedir. Biyoprotez kapaklar, eğer insan dışında bir canlıdan üretilmiş ise heterogreft, insandan alınmış ise homogreft veya allogreft olarak tanımlanır. Kişinin aort kapağı kendi pulmoner kapağı kullanılarak replasman yapılırsa, otogreft kapak değişimi olarak tanımlanır. Aort kapak hastalığının cerrahi tedavi yöntemi, aort kapağının onarılması veya mekanik/biyolojik protezle değiştirilmesidir. Son yıllarda, aort kapak replasmanı yerine aort kapak tamir girişimleri, daha iyi hemodinamik sonuçları ve daha az komplikasyon riski nedeniyle aort kökü patolojilerinin tedavisinde de giderek artan oranda ilgi görmektedir, (Bozbuğa v.dğr. ;2003;2004;2004).

Aort kapak replasmanı ameliyatlarından sonra, protez kapak tipine göre değişen düzeylerde sol ventrikül çıkım yolu üzerinde aort kapak kan akım alanının ve kan hacminin kısıtlanması kaçınılmazdır. Protez kapaklardan geçen kan akımını yerleştirildikleri anatomik konum, oklüderlerinin açılma dinamikleri, efektif orifis alanından kan akımının geçiş profili, kapak gerisindeki akım ve basınç koşulları, transvalvüler gradiyent, protez kapaktan geçen akım hacmi ile efektif kapak alanı arasındaki ilişki gibi morfometrik ve hidrodinamik ayrıntılar belirler; bu özellikler hastanın sol ventrikülün patolojisine (hipertrofi, dilatasyon vb) göre değişebilir.

Bununla birlikte, bu aort kapak yaprakçıkları oluşturmak için mevcut stratejiler, yaşayan hücrelerin veya doku mühendisliği yöntemleriyle hücresizleştirilmiş insan donör dokusunun kullanılmasını gerektirir, (Coyan v.dğr, 2018). Canlı doku mühendisliği teknikleriyle kalp kapakçıklarının oluşturulması protez kalp kapakçıklarının komplikasyonlarını önlemek açısından bir çözüm olabilir. Geometrik modellemenin sonuçları, aort cerrahisinde, kapak protezi replasmanı için aort kapağının üretilmesinin ve çeşitli aort kökü patolojilerinin cerrahi düzeltilmesinin, aort kökünün tam olarak anatomik ve geometrik tasarımına benzemesine bağlı olduğunu göstermiştir. Doku mühendisliği özellikle bu konu ile ilgilenmektedir; bu nedenle aort kapakçıklarının modellenmesi yaklaşımı büyük önem taşımaktadır.

Sonlu elemanlar yöntemi gibi bazı modeller bulunmaktadır, (Driessen v.dğr, 2003; Ovcharenko v.dğr, 2014). Weber doku mühendisliği protokollerini kullanarak aort yaprakçıklarının tasarımını incelemiştir, (Weber v.dğr, 2019).

Bir sonraki bölümde, Bézier tekniği ile aort kapak modellenmesi anlatılacaktır.

4.1. Malzeme ve Yöntem

Aort kapak kompleksinin anatomik ilişkisinin modellenmesi için kalbin bilgisayarlı tomografi verileri kullanılarak, kişiye özel aort kapak üretim amacıyla aort kökü geometrik modeli tasarlanmıştır. Geometrik model tasarımı, hastaya en uygun boyutta aort kapak protez

stentinin (annulus halkası) 3-boyutlu baskısının alınması ile anatomik olarak en uygun kapak boyutunun üretilmesini hedeflemektedir.

Aort kapağı değişen boyuttadır ve tutarlı bir şekle sahiptir. Ayrıca kök çapı ve kendisi arasında tanımlanabilir bir matematiksel ilişkisi vardır. Bu çalışmada, aort kapak replasman stratejilerinde, aortik kökün anatomik yaklaşımla doğal (nativ) aort kapak, yapay (protez) bir kapak ile geometrik olarak modellenmesi amaçlanacaktır. Bu yöntemle üretilcek yapay protez kapağın üstünlüğü, aort kapakçıklarının geometrik özelliklerini daha iyi yansıtmaması, bükülme ve dejenerasyon komplikasyonlarının elastik yapıya bağlı olarak önemli ölçüde azaltılmış olmasıdır.

Bu kısımda anatomik modellemede kullanılan malzemeler ve yöntemleri incelenecektir. Burada malzemelerden kastımız; modellemede kullanılan bilgisayar yazılımları ve tıbbi olarak ise uygulanması gereken biyomalzemelerdir. Hastaya tatbik edilecek olan biyoyumlu araçlar özel 3-boyutlu yazıcılar yardımı ile biyomalzemelerden elde edilir. Bu durumda önemli olan malzemenin nasıl olması gerektiridir. Genel olarak malzemeler hastanın kendi kök hücrelerinden elde edilerek hastaya nakledildiği gibi biyoyumlu malzemelerden de yapıldığı başka durumlarda vardır.

Öncelikle, modellenecek aort kapak dokusu sınırları Bézier eğrileri ile belirlenir ve böylece yüzeyin nerede oluşturulacağına ilişkin bir çatısı ortaya çıkar. Daha sonra, istenen bir aort kapak modeli oluşturmak için bu çatı üzerinde rasyonel bir Bézier interpolasyonu gerçekleştirilir. Buradaki en önemli konulardan biri, modellemenin hastanın verilerine tümüyle uyması ve bu verilere uygun tasarlanmasıdır.

Tasarımın ilk aşamasında, aort vasküler yolunu (aorta, ana atardamar) tanımlamada kontrol noktaları yerine kontrol elipsleri düşünüldü. $t \in [0, 2\pi]$ olmak üzere,

$$\mathbf{e}_0 := [2 \cos t \quad 2 \sin t \quad 2], \mathbf{e}_1 := [4 \cos t \quad 4 \sin t \quad 4], \mathbf{e}_2 := [2 \cos t \quad 2 \sin t \quad 7]$$

Böylece boru tipli bir yüzey elde edildi:

$$\mathbf{X}(u, t) = \sum_{i=0}^2 \binom{2}{i} (1-u)^{2-i} u^i \mathbf{e}_i, \quad u \in [0, 1].$$

Burada, elipslerin konumu ve sayısı istenildiği gibi değiştirilebilir. Bu, bireysel modellerin oluşturulmasına izin verir.

Tartıştığımız model, standart bir çerçeve oluşturmak için minimum sayıda geometrik elemanlarla yapılmıştır. Ayrıca, elemanların ölçükleri istenildiği zaman hastanın verilerine kolayca uyartılabilir.

Aort kapaklarının tasarımında, ilk olarak, damar geometrisinin en geniş ($u = 1/2$) kısmındaki stent elipsini alarak, üç kapaklı yapının geometrisi oluşturulmuştur. Bu amaçla, 360 derecelik çerçevenin 3'te 1'i olan 120 derecelik daire yayı bir kontrol eğrisi olarak alınmıştır. Daha sonra, uç noktaları bu uç noktaların kombinasyonu ile oluşturulanlarla aynı olan sekant çizgi segmentinin eksenı etrafında 90 derece aşağı döndürölerek başka bir kontrol eğrisi elde edilmiştir. Ancak aort kapak yüzeyinin kesit eğrisi çeşitli tipte olduğu için orta kontrol noktası genellikle önceki eğriden farklıdır.

Son kontrol eğrisi de bu eğrilerin uç noktalarını ve büyük dairenin merkezini kontrol noktaları olarak alan Bézier eğrisi olarak kabul edilir. Böylece, rasyonel bir Bézier yüzey yaması elde edilir. Bu yüzey 120 derece dönüşle çoğaltıldığında, tüm geometriyi oluşturmak için tüm aort valfleri elde edilir.

Yukarıda belirtilen biçimlendirmenin denklemleri $w \in [0,1]$ olmak üzere aşağıdaki gibi verilmiştir:

$$\begin{aligned} \mathbf{k}_1 &= (1-w)^2 \left[3 \quad 0 \quad \frac{17}{4} \right] + 2w(1-w) \left[0 \quad 0 \quad 0 \right] + w^2 \left[-\frac{3}{2} \quad \left(\frac{3}{2}\right)\sqrt{3} \quad \frac{17}{4} \right] \\ \mathbf{k}_2 &= \frac{1}{1+400w-400w^2} \left((1-w)^2 \left[3 \quad 0 \quad \frac{17}{4} \right] + 400w(1-w) \left[0 \quad 0 \quad \frac{17}{4} \right] + w^2 \left[-\frac{3}{2} \quad \left(\frac{3}{2}\right)\sqrt{3} \quad \frac{17}{4} \right] \right) \\ \mathbf{k}_3 &= \left[3\cos \frac{2w\pi}{3} \quad 3\sin \frac{2w\pi}{3} \quad 17/4 \right] \\ \mathbf{s}_1 &= \sum_{i=0}^2 \binom{2}{i} (1-t)^{2-i} t^i \mathbf{k}_i, \quad \mathbf{s}_2 = \mathbf{s}_1 \cdot \begin{pmatrix} \cos 2\pi/3 & \sin 2\pi/3 & 0 \\ -\sin 2\pi/3 & \cos 2\pi/3 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \\ \mathbf{s}_3 &= \mathbf{s}_1 \cdot \begin{pmatrix} \cos 4\pi/3 & \sin 4\pi/3 & 0 \\ -\sin 4\pi/3 & \cos 4\pi/3 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Burada $\mathbf{k}_i$ ve $\mathbf{s}_i$ sırasıyla kontrol eğrileri ve aortun yaprakçıklarının yamalarıdır. Burada yaprakçıkların kapandığı andaki biçimlendirme yapıldığından ağırlık değeri 400 olarak belirlenmiştir. Ağırlık değeri arttıkça, tüm geometri, özellikle aort yaprakçıklarının uç noktaları olan aortun orta bölgesinde kapanacaktır (Şekil 7). Daha sonra modelin yumuşak filamentten 3 boyutlu çıktısı alınmıştır (Şekil 8).

Şekil 7. Oluşturulan aort kapak modeli

Şekil 8. Oluşturulan aort kapak modelinin 3-boyutlu yazıcıdan alınan yumuşak filamentten çıktısı

5. Sonsöz

Kapsamlı tasarım yazılımları, yeni yüksek performanslı malzemelerle yapılan katmanlı üç boyutlu üretim ilk olarak uzay yolculukları sırasında yedek parça gereksinimlerini karşılamak için geliştirilmiş, son yıllarda özellikli endüstriyel üretim süreçlerinde yaygın kullanılmaya

başlanmıştır. Dördüncü sanayi devrimine yol açan endüstriyel teknolojik uygulamalar, tıp alanında köklü değişiklikler yaratmayı sürdürmektedir. Çağdaş tıp uygulamalarında, daha etkin ve başarılı sonuçlar sağlayan hastaya özel olarak tasarlanmış vücut içi implant ve protezler, 3-boyutlu anatomik modelleme üretimi yoluyla daha uyumlu ve daha güvenilir tasarımlarla üretilmektedir. Üretime kadar geçen süreçte 3-boyutlu tasarımın yazılım ve mühendislik entegrasyonu, üretim öncesi her aşamada sanal doğrulama yapılarak, implant üretilmeden önce sorunlar tespit edilmekte ve tasarımların optimize edilmesiyle geleneksel yöntemlerle üretilmeyecek karmaşık yapıda ve boyutta implantların tasarlanarak üretilmesinin önünü açmaktadır. Anatomik modelleme ile yaratıcı düşüncüyü hayata geçirme, 3-boyutlu yazıcılarla üretilen protezler, doku mühendisliği uygulamalarıyla yapay organ üretimi, her hastanın ihtiyacı olan kendi doku ve organları üretilme süreci, kişinin kendisi gibi eşsiz ve tek, kişiselleştirilmiş cerrahi uygulamalarıyla ameliyatların başarı oranını da arttıracaktır.

Kaynakça / References

- Ank, Z., (1987). *Anatomi Tarihi ve Leonardo Da Vinci*, Bilim Uzmanlığı Tezi.
- Asghar, W., El Assal, R., Shafiee, H., Pitteri, S., et al. (2015). Engineering cancer microenvironments for in vitro 3-D tumor models. *Materials Today* 18(10): 539-553.
- Bézier, P. (1970). *Numerical control: mathematics and applications*.
- Bozbuğa, N. (2004). *Sol Ventrikül Anatomisinin Matematiksel Modellemesi*, Doktora Tezi, İstanbul.
- Bozbuğa, N. Erentuğ, V., Erdoğan, H.B., Kırallı, K., Ardal, H., Taş, S., Akıncı, E., Yakut, C. (2004). Surgical treatment of aortic abscess and fistula: Reconstruction of the aortic annulus with pericardium in complex aortic root infection. *Texas Heart Institute Journal* 31(4): 382-386.
- Bozbuğa, N. Erentuğ, V., Kırallı, K., Akıncı, E., Işık, Ö., Yakut, C. (2004). Mid-term results of aortic valve repair with the pericardial cusp extension technique in rheumatic valve disease. *Annals of Thoracic Surgery* 77(4): 1272-1276.
- Bozbuğa, N., Güler, M., Kırallı, K., Akıncı, E., Işık, Ö., Yakut, C. (2003). The durability of valve reconstruction in rheumatic mitral and aortic valves: controvertial in the best treatment for double valve disease. *Journal of Cardiovascular Forum on Line* 1(2): 0037-0046.
- Bozbuğa, N., Yakut, C. (1996). The cardiac anatomy and Leonardo da Vinci. *Koşuyolu Heart Journal* 2(3): 95-98.
- Bubb, H., & Fritzsche, F. (2009). A scientific perspective of digital human models: past, present, and future. *Handbook of Digital Human Modeling: Research for Applied Ergonomics and Human Factors Engineering*, 3.
- Campoccia, D., Montanaro, L., Carla Renata Arciola, C.R. (2013). A review of the biomaterials technologies for infection-resistant surfaces. *Biomaterials* 34: 8533-8554. doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.07.089
- Cartiaux, O., Paul, L., Francq, B.G. et al. (2014). Improved accuracy with 3D planning and patient-specific instruments during simulated pelvic bone tumor surgery. *Ann Biomed Eng* 42: 205–213. https://doi.org/10.1007/s10439-013-0890-7
- Cobelli, C., & Carson, E. (2019). *Introduction to modeling in physiology and medicine*. Academic Press.
- Coyan GN, D'Amore A, Matsumura Y, Pedersen DD, Samul K. Luketich SK, Shanov V, Katz WE, David TE, Wagner WR, Badhwar V. (2018). In vivo functional assessment of a novel degradable metal and elasto-

- meric scaffold-based tissue engineered heart valve. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 157(5):1809-1816.
- Da Vinci L. (1513). *The anatomy of man. Drawings from the collection of Her Majesty the Queen of Windsor Castle.*
- De Casteljau, P. D. F. (1986). *Shape mathematics and CAD (Vol. 2).* Kogan Page.
- Driessen, N. J., Boerboom, R. A., Huyghe, J. M., Bouten, C. V., & Baaijens, F. (2003). Computational analyses of mechanically induced collagen fiber remodeling in the aortic heart valve. *Journal of Biomechanical Engineering*, 125(4), 549-557.
- Farin, G. (2002). *Curves and surfaces for CAGD: a practical guide.* Morgan Kaufmann.
- Farin, G., Hoschek, J., & Kim, M. S. (Eds.). (2002). *Handbook of computer aided geometric design.* Elsevier.
- Flamini V, DeAnda A, Griffith BE. (2016). Immersed boundary-finite element model of fluid-structure interaction in the aortic root. *Theor Comput Fluid Dyn.* Apr;30(1):139-164. Epub 2015 Dec 19.
- Franz, S., Rammelt, S., Scharnweber, D., Simon, J.C. (2011). Immune responses to implants - A review of the implications for the design of immunomodulatory biomaterials. *Biomaterials* 32: 6692-6709. doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.05.078
- Geetha, M., Singh, A.K., Asokamani, R., Gogia, A.K. (2009). Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants – A review. *Progress in Materials Science* 54(3): 397-425. doi.org/10.1016/j.pmatsci.2008.06.004
- Halfter K, Mayer, B. (2017). Bringing 3D tumor models to the clinic – predictive value for personalized medicine. *Biotechnology Journal* 12(2): 1-7. <https://doi.org/10.1002/biot.201600295>
- Jacobs, S., Grunert, R., Mohr F.W., Falk, V. (2008) 3D-Imaging of cardiac structures using 3D heart models for planning in heart surgery: a preliminary study. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 7(1): 6-9. doi.org/10.1510/icvts.2007.156588
- Keele, K.D. (1979). Leonardo da Vinci's *Anatomia Naturale*. *Yale Journal of Biological Medicine*; 52: 369.
- Kesik, M., (2019). *Rönesans Dönemi Sanatçılarından Leonardo Da Vinci'nin Kullandığı Teknik ve Yöntemler, Yüksek Lisans Tezi.*
- Knoedler, M., Febius, A.H., Lange, A., Maddox, M.M., Ledet E., et al. (2015). Individualized physical 3-dimensional kidney tumor models constructed from 3-dimensional printers result in improved trainee anatomic understanding. *Urology* 85(6): 1257-1262.
- Kurtz, S.M., Devine, J.N. (2007). PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials* 28: 4845-4869. doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.07.013
- Lau, I., Sun, Z. (2018). Three-dimensional printing in congenital heart disease: A systematic review. *Journal of Medical Radiation Sciences* 65(3): 226-236. <https://doi.org/10.1002/jmrs.268>
- Luximon, A., & Goonetilleke, R. S. (2009). *Foot modeling and footwear development.* CRC Press.
- Okucu, E. (2016). *Manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi verileri kullanılarak insana ait anatomik yapıların hızlı prototiplenmesi (Master's thesis, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).*
- Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Vlad AR, Sizova IN, Kokov AN, Nushtaev DV, Yuzhalin AE, Zhuravleva IU. (2014). Computer-aided design of the human aortic root. *Comput Biol Med* 54:109-15. doi: 10.1016/j.combiomed.2014.08.023. Epub 2014 Sep 1.
- Öztürk, H., Mm, A., Aktekin, M., Çelik, H.H., & Tacal, T. (2012). Ventriculi Cerebri'nin Bilgisayar Destekli Üç Boyutlu Rekonstrüksiyonu.
- Palmer, A.L. (2019). *Leonardo da Vinci: a reference guide to his life and works,* Lanham : Rowman & Littlefield, ISBN 9781538119785.
- Qiao A, Pan Y, Dong N. (2014). Modeling study of aortic root for Ross procedure: a structural finite element analysis. *J Heart Valve Dis* Nov;23(6):683-7.

- Sachse, F. B. (2004). Computational cardiology: modeling of anatomy, electrophysiology, and mechanics (Vol. 2966). Springer Science & Business Media.
- Saxena, A., & Sahay, B. (2007). Computer aided engineering design. Springer Science & Business Media.
- Sodian, R., Weber, S., Markert, M., Rassoulıan, D., et al. (2007). Stereolithographic Models for Surgical Planning in Congenital Heart Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 83(5): 1854-1857. doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.12.004
- Teo, A.J.T., Mishra, A., Park, I., Kim, Y., Park, W., Yoon, Y. (2016). Polymeric Biomaterials for Medical Implants and Devices. *ACS Biomater Sci Eng* 2(4): 454-472. doi.org/10.1021/acsbiomaterials.5b00429
- Thiriet, M. (2013). Tissue functioning and remodeling in the circulatory and ventilatory systems. Springer Science & Business Media.
- Uğurlucan, M., Beyaz, M.O., Öztaş, M.D., Öztürk, A., Şahinoğlu, K., Alpagut, U., Bozbuğa, N. (2019). The geometrical modeling of aortic root complex. *Heart Views* (1): 6-10.
- Wake, N., Rude, T., Kang, S.K. et al. (2017). 3D printed renal cancer models derived from MRI data: application in pre-surgical planning. *Abdom Radiol* 42: 1501–1509. https://doi.org/10.1007/s00261-016-1022-2
- Weber M, Heta E, Moreira R, Gesche VN, Schermer T, Frese J, Jockenhoevel S, Mela P (2014). Tissue-engineered fibrin-based heart valve with a tubular leaflet design. *Tissue Eng Part C Methods*. Apr;20(4):265-75. doi: 10.1089/ten.TEC.2013.0258. Epub 2013 Oct 19.