

**YAPAY ZEKA YÖNTEMİ İLE BÖLÜTLENMİŞ KARMAŞIK
DAMAR YAPILARININ ÜÇ BOYUTLU BİYOYAZICI İLE
ÜRETİMİ**

**FABRICATION OF COMPLEX VESSEL STRUCTURES
SEGMENTED BY ARTIFICIAL INTELLIGENCE METHOD
WITH THREE DIMENSIONAL BIOPRINTER**

SERKAN SÖKMEN

DR. ÖĞR. ÜYESİ SONER ÇAKMAK

Tez Danışmanı

DOÇ. DR. İLKAY ÖKSÜZ

Eş Danışman

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

BİYOMÜHENDİSLİK Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ

olarak hazırlanmıştır

2022

ÖZET

YAPAY ZEKA YÖNTEMİ İLE BÖLÜTLENMİŞ KARMAŞIK DAMAR YAPILARININ ÜÇ BOYUTLU BİYOYAZICI İLE ÜRETİMİ

SERKAN SÖKMEN

Yüksek Lisans, Biyomühendislik

Danışman: DR. ÖĞR. ÜYESİ SONER ÇAKMAK

Eş Danışman: DOÇ. DR. İLKAY ÖKSÜZ

Eylül 2022, 104 sayfa

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre kalp hastalıkları dünya çapında başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Kalp ve koroner hastalıklarının teşhisi ve tedavi planlamasında girişimsel bir medikal görüntüleme yöntemi olan ve çok detaylı görüntüler elde edilebilen Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA) kullanılmaktadır. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi görüntüleri üzerinden koroner arterleri incelemek için bir dizi bilgisayarlı görü ve tanı destek sistemlerine ihtiyaç bulunmaktadır. Tez çalışması kapsamında, koroner arterlerin yapay zeka ile bölütlenmesi ve bölütleme sonu elde edilen üç boyutlu (3B) modelin biyobaskılanabilirliği incelenmiştir. Bu kapsamda, halka açık erişimi bulunan koroner arterlerin sınıflandırıldığı CLS12 adlı BTA görüntüleri kullanılarak, derin öğrenme mimari çerçevesi olan nnU-Net içerisindeki 3B U-Net ile eğitim gerçekleştirilmiştir. Üç boyutlu karmaşık koroner arter damar bölütlemesi tam otomatik olarak U-Net, MultiRes U-Net, nnU-Net ve transfer öğrenme ile nnU-net ile gerçekleştirilmiş ve diğerleriyle karşılaştırıldığında transfer öğrenme ile nnU-net eğitimi 0.86 Dice benzerlik katsayısı (DSC) ile daha başarılı bir bölütleme sağlamıştır. Bölütleme sonucu 3B koroner arter modeli başarılı bir şekilde elde edilmiş ve '.stl' formatında kaydedilerek 3B biyoyazıcıyla kullanılabilir hale getirilmiştir.

Tezin ikinci kısmında, yapay zeka yöntemiyle oluşturulmuş 3B koroner arter modelinin biyobaskılanması için ticari olarak satılan ve eriyik biriktirme yöntemiyle çalışan bir 3B yazıcı, açık kaynaklı donanım ve yazılım araçları kullanılarak düşük maliyetle bir 3B biyoyazıcıya dönüştürülmüştür. Geliştirilen koroner arter modeli, aljinat biyomürekkebi kullanılarak mikroekstrüzyon presibiyle çalışan 3B biyoyazıcı aracılığıyla Pluronic F-127 destek banyosu içerisine başarılı bir şekilde biyobaskılanmıştır. Çalışmanın devamında 3B biyobaskılanmış damar yapıları, makroskopik görüntüleme, mikro-bilgisayarlı tomografi (μ -BT) ve akış deneyleriyle karakterize edilmiştir. Bu analizlerde biyobaskılanmış damar yapısının içi boş olarak üretilebildiği ve içerisine gönderilen çözelti akışının düzenli ve sızdırmaz olarak gerçekleştiği görülmüştür. Makroskopik ve μ -BT görüntüleme analizlerinde gerçek veri ve yapay zeka sonuçları üzerinden oluşturulan 3B modellerin karşılaştırılması yapılmıştır. Makroskopik görüntüler üzerinden yapılan analizlerde, biyobaskılama öncesinde %200 olarak ölçeklendirilmiş gerçek 3B damar yapısı için damar çapları farklı bölgelerde 4.3 mm ve 6 mm, yapay zeka çıktısı 3B damar yapısı için ise damar çapları 4 mm ve 5.8 mm olarak ölçülmüştür. Dondurularak kurutulmuş örneklerin μ -BT görüntüleri üzerinden yapılan analizlerde ise, gerçek 3B damar yapısı için farklı bölgelerde dış damar çapları 4 mm ve 5.3 mm ve iç lümen çapı farklı bölgelerde 2 mm ve 1.5 mm, yapay zeka çıktısı 3B damar yapısı için ise dış damar çapları 3.5 mm ve 5 mm ve iç lümen çapı farklı bölgelerde 1.8 mm ve 1.5 mm olarak ölçülmüştür.

Sonuç olarak, bu tez çalışması kapsamında yapay zeka yöntemi ile kişiye özel olarak 3B koroner arter bölütlenmesi kullanıcıdan bağımsız bir şekilde başarıyla gerçekleştirilmiş ve karmaşık yapıların 3B biyoyazıcıyla üretilebilirliği gösterilmiştir. Yapay zeka üzerinden bölütlenmiş 3B koroner arterlerin, mikroekstrüzyon temelli biyoyazıcılar ile doku mühendisliği çalışmalarında başarılı bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir. Dahası, üç boyutlu biyobaskılama süreçleri yapay zeka ile desteklendiğinde, karmaşık mimarideki diğer doku/organların geliştirilmesi çalışmalarına da yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Damar doku mühendisliği, Medikal görüntü işleme, Bölütleme, Yapay zeka, Derin öğrenme, Üç boyutlu biyoyazıcı

ABSTRACT

FABRICATION OF COMPLEX VESSEL STRUCTURES SEGMENTED BY ARTIFICIAL INTELLIGENCE METHOD WITH THREE DIMENSIONAL BIOPRINTER

SERKAN SÖKMEN

Master of Science, Bioengineering

Supervisor: ASST. PROF. DR. SONER ÇAKMAK

2nd Supervisor: ASSOC. PROF. DR. İLKAY ÖKSÜZ

September 2022, 104 pages

According to the World Health Organization, heart disease is one of the leading causes of death worldwide. Computed Tomography Angiography (CTA), which is an interventional medical imaging method and very detailed images can be obtained, is used in the diagnosis and treatment planning of heart and coronary diseases. Computer vision and computerized diagnostic support systems are needed to examine coronary arteries through CTA images. Withing the scope of this thesis, the segmentation of coronary arteries with artificial intelligence and the bioprintability of the three dimensional (3D) model obtained after segmentation were examined. In this context, the training was carried out with 3D U-Net in nnU-Net, which is a deep learning architecture framework, using CLS12 CTA images, in which publicly accessible coronary arteries are classified. Three dimensional segmentation of the complex coronary arteries was performed fully automatically with U-Net, MultiRes U-Net, nnU-Net, and nnU-net with transfer learning, and compared with the others, nnU-net training with transfer learning was better with a Dice similarity coefficient (DSC) of 0.86. provided a successful segmentation. As a result of segmentation, 3D coronary artery model was successfully obtained, saved in '.stl' format and made available with a 3D bioprinter.

In the second part of the thesis, an available 3D printer working with the melt deposition method was converted into a 3D bioprinter at low cost using open source hardware and software tools for bioprinting the 3D coronary artery model created by artificial intelligence. The developed coronary artery model was bioprinted into the Pluronic F-127 support bath by a 3D bioprinter working with a microextrusion principle using the alginate bioink. In the continuation of the study, 3D bioprinted vascular structures were characterized by macroscopic imaging, micro-computed tomography (μ -CT) and flow experiments. In these analyzes, it was observed that the bioprinted artery structure could be produced as hollow and the solution flow sent into it was regular and impermeable. In macroscopic and CT imaging analyzes, 3D models created over ground truth and artificial intelligence results were compared. Analyzes made on the macroscopic images of the bioprinted structures at a scale of 200%, the vessel diameters were measured as 4.3 mm and 6 mm in different regions for the ground truth 3D vessel structure, and 4 mm and 5.8 mm for the artificial intelligence output 3D vessel structure. In the analyzes made on μ -CT imaging of freeze-dried samples, the outer vessel diameters are 4 mm and 5.3 mm in different regions and the inner lumen diameter is 2 mm and 1.5 mm in different regions for the ground truth 3D vessel structure, the outer vessel diameters are 3.5 mm and 5 mm in different regions and the inner lumen diameter is 1.8 mm and 1.5 mm in different regions for the artificial intelligence 3D vessel structure.

As a result, within the scope of this thesis, personalized 3D coronary artery segmentation with an artificial intelligence method has been successfully performed independently of the user and the manufacturability of complex structures with a 3D bioprinter has been demonstrated. It has been shown that 3D coronary arteries segmented via artificial intelligence can be successfully used in vascular tissue engineering studies with microextrusion-based bioprinters. Moreover, when three-dimensional bioprinting processes are supported by artificial intelligence, it is thought that it can guide the development of other tissues/organs in complex architecture.

Keywords: Vascular tissue engineering, Medical image processing, Segmentation, Artificial intelligence, Deep learning, 3D bioprinter

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Biyomühendislik Anabilim Dalında başladığım akademik hayatımın başlangıcından bugünlere kadar beraber çalışma fırsatı bulduğum, bana akademik disiplini öğreten, farklı bakış açıları kazandıran, kişisel problemlerimi dinleyen ve anlayış gösteren, tez çalışmalarım sırasında zamanını ve emeğini esirgemeyen, iyi-kötü anlarımda beni her zaman destekleyen danışmanlarım Sayın hocam DR. ÖĞR. ÜYESİ SONER ÇAKMAK'a ve Sayın hocam DOÇ. DR. İLKAY ÖKSÜZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım süresince laboratuvar olanaklarını bana açan ve çalışmalarımı destekleyen, öğrencisi olduğum için çok şanslı hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Menemşe Gümüşderelioğlu'na en içten teşekkürlerimi, sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Hücre ve Doku Mühendisliği Araştırma Grubu'nda laboratuvar ortamında ve dışında bana karşı anlayış, destekleri ve arkadaşlıklarını sunan çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

2210-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Yüksek Lisans Burs Programı kapsamında çalışmama bursiyer olarak maddi destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na teşekkürlerimi sunarım.

Her daim yanımda olup aldığım kararları desteklediğiniz, sevgi ve emeklerinizi hiçbir zaman esirgemediğiniz ve varlığınıza bana her zaman huzur verdiğiniz için aileme sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Anlayışı ve sevgisi ile tanıştığım andan bu yana beni her daim mutlu etmeyi başarabilen, iyi ve kötü her anımı paylaşabildiğim, yol arkadaşım Asya Bingöl'e en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak iş hayatımda tez sürecinde beni motive ve idare eden, çalışmalarına farklı bakış açıları ile bakmamı sağlayacak uygulamalara yönlendiren, donanımsal olarak yeni yetenekler kazanmamı sağlayan takım liderim, Sayın Mustafa Çini'ye teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER	ix
ŞEKİLLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Özellikleri	3
2.2. Hastalıklı Koroner Arterlerin Görüntülenmesi	4
2.2.1. Koroner Anjiyografi.....	5
2.2.2. Bilgisayarlı Tomografi	6
2.2.3. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi.....	7
2.3. Bölütleme Yöntemleri	9
2.3.1. Yarı-otomatik bölütleme	10
2.3.2. Otomatik bölütleme	10
2.4. Yapay Zeka	11
2.4.1. Derin öğrenme	12
2.4.2. Transfer öğrenme	18
2.5. Üç Boyutlu (3B) Biyoyazıcı Teknolojileri	18
2.5.1. Püskürtme temelli biyoyazıcılar.....	21
2.5.2. Mikroekstrüzyon temelli biyoyazıcılar.....	21
2.5.3. Stereolitografi (SLS)/Dinamik Işıl İşleme (DLS) temelli biyoyazıcılar	22
2.5.4. Lazer temelli biyoyazıcılar	22
2.5.5. Biyomürekkepler.....	23
2.5.6. Destek banyosu içerisinde 3B biyobaskılama	25

2.6. Damar Doku Mühendisliği ve 3B Biyobaskılama	27
2.7. Yapay Zeka ve 3B Biyobaskılama	32
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	34
3.1. BTA Görüntülerinden Yapay Zeka Yöntemi ile Damar Bölütlemesi	36
3.1.1. Veri seti	36
3.1.2. nnU-Net	37
3.1.3. Derin öğrenme mimari eğitimi	38
3.1.4. Derin öğrenme parametreleri	40
3.1.5. Değerlendirme ölçütleri.....	41
3.1.6. Yapay zeka yöntemiyle 3B model elde edilmesi	42
3.2. Üç boyutlu biyoyazıcı tasarımı ve üretimi	43
3.2.1. Üç boyutlu yazıcının seçimi	44
3.2.2. Üç boyutlu yazıcının biyoyazıcıya dönüştürülmesi	44
3.3. Üç Boyutlu Biyoyazıcı ile Koroner Arterlerin Biyobaskılanması.....	45
3.3.1. Biyomürekkep çözeltisinin hazırlanması	45
3.3.2. Destek banyosunun hazırlanması.....	45
3.3.3. Üç boyutlu biyobaskılama işlemi	46
3.3.4. Koroner arterlerin biyobaskılanması	46
3.4. Biyobaskılanmış 3B Koroner Arter Yapılarının Karakterizasyonu	48
3.4.1. Biyobaskılama kalitesinin belirlenmesi	48
3.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (μ -BT) görüntülemesi	48
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	50
4.1. Yapay Zeka Yöntemiyle Otomatik Bölütleme Sonuçları	50
4.2. Üç Boyutlu Biyobaskılama Sonuçları	58
4.2.1. Üç boyutlu biyoyazıcı dönüşümü	58
4.2.2. Yapay zeka çıktılarından biyobaskılanabilir 3B modelin oluşturulması	60
4.2.3. Yapay zeka ile elde edilen 3B koroner arter modelinin biyobaskılanması ...	62
4.2.4. Biyobaskılanmış 3B koroner arter yapılarının karakterizasyonu.....	64
4.2.5. Bilgisayarlı Tomografi (μ -BT) sonuçları.....	66
5. YORUM	69

KAYNAKLAR	71
EKLER.....	84
ÖZGEÇMİŞ	85



ÇİZELGELER

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.1.Biyoyazıcı baskı parametreleri.....	47
Çizelge 4.1.Deneysel çalışmalarda eğitilen modellerin performans karşılaştırması..	56



ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Sağ ve sol koroner arterlerin dallanmış yapılarının gösterimi [2].	4
Şekil 2.2. Koroner anjiyografi yöntemi ile kalpte bulunan kan damarlarının görüntülenmesi [5].	6
Şekil 2.3. Bilgisayarlı tomografi görüntüleri.	6
Şekil 2.4. Hounsfield Skalası gri gösterge çizelgesi [8].	7
Şekil 2.5. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi, eksenel kesiti (solda) ve hacimli olarak işlenmiş 3B görüntüleri (sağda) gösterir. Hacimli görüntü, hem sol ön inen arterde (beyaz ok) hem de sağ koroner arterde (siyah ok) gösterilmektedir [9].	8
Şekil 2.6. Her iki bacakta tip 2 diyabet öyküsü olan hastaya ait alt ekstremitte BTA incelemesi. (A) Koronal planda Maximum Intensity Projection (MIP), (B) inverted MIP ve (C) 3D VR BTA görüntülerinde her iki yüzeysel femoral arterde uzun segment stenoz ile uyumlu bulgular [11].	9
Şekil 2.7. Bölütleme, bir görüntüyü farklı anlamlı bölümlere ayırma işlemidir [13]	10
Şekil 2.8. Bölütleme işlemi görüntüden istenilen alanların çıkarılmasını sağlamaktadır. A) Yarı-otomatik bölütleme kullanıcı etkileşimli B) Otomatik olarak bölütleme çıktısı [14]	11
Şekil 2.9. Yapay zeka, makine öğrenmesi, derin öğrenme bir bütünlük ilişkisi içerisinde birbirlerini temel alan kavramlardır.	12
Şekil 2.10. Sinir hücresi ve yapay sinir modellemesi.	13
Şekil 2.11. Yapay sinir ağı modeli.	14
Şekil 2.12. BT’de karaciğer damarları (sarı) ve karaciğer tümörleri (yeşil) [14]. ..	15

Şekil 2.13.	Görüntü bölütlenmesinde yüksek çözünürlüklü 2B görüntüler derin öğrenme ile bölütlenerek damar yapısını oluşturan 3B görüntüye dönüştürülür.....	16
Şekil 2.14.	Manyetik rezonans, BTA ve koroner anjiyografi görüntüleme yöntemleri ile ilişkili kardiyak ve koroner arter bölütleme çalışmaları [22, 25, 27, 29].	17
Şekil 2.15.	Biyobaskılama işlem basamakları [37].....	20
Şekil 2.16.	Yaygın biyobaskılama teknolojileri [38].	23
Şekil 2.17.	Kalsiyum varlığında aljinatın iyonik çapraz bağlanması.	25
Şekil 2.18.	A-D) 3B biyobaskılanmış, minyatür, hücre yüklü insan kalbi örneği [48]. E) Granüler bir süspansiyon ortamında floresan mikro kürelerle yazılmış sürekli düğüm örneği [47]. F) Yetişkin bir insan kalbinin anatomik boyutta bir modelinin jelatin destek banyosunda biyobaskılanmış örneği [49]. G-H) Aljinat ile basılmış ve jelatin destek banyosuna gömülmüş arteriyel damar örneği [45]. I-J) Tersinir jelleşme özelliği gösteren jelatin banyosu ortamında basılmış kollajen kalp kapakçığı örneği [50].	27
Şekil 2.19.	Damar doku mühendisliğinin temel bileşenleri.	28
Şekil 2.20.	(A) 3B biyobaskılanmış, dikey konfigürasyonda 15 mm boru şeklinde yapı örneği [56]. (B) Bir arteriyel çatallanmanın batık biyobaskılanmış örneği [57]. (C) Üçlü koaksiyel baskı uçla birlikte biyobaskılanmış kan damarları örneği [58]. (D) çok kanallı mikroakışkan baskılama ucu içeren çok malzemeli bir biyobaskı platformu [59].	31
Şekil 3.1.	Tez çalışması kapsamındaki deneysel basamakların şematik gösterimi.	35
Şekil 3.2.	Eğitim veri kümesinden BTA görüntüleri örnekleri. A. Kırmızı renkli noktalar, koroner arterin dairesel şekillerini gösterir. B. Kırmızı renkli çizgi, koroner arterin dallanmış şeklini gösterir.	36
Şekil 3.3.	Derin öğrenmeye dayalı medikal görüntü bölütlemesi için önerilen nnU-Net çerçevesi [14].....	37

Şekil 3.4.	3B U-Net mimarisi [14].	39
Şekil 3.5.	Tez çalışmasında koroner arter bölütlemesi için önerilen nnU-Net model yapısı.	40
Şekil 3.6.	Dice benzerlik katsayısını ifade eden görsel.	42
Şekil 3.7.	Tez çalışmasında kullanılan Crealty Ender 6 SE 3B yazıcıya ait görüntü.	43
Şekil 3.8.	Ekstruder başlık bileşenleri. a) Ekstruder step motor tutucu b) Dişli gövdesi tutucu c) tutucu d) Şırınga pistonu tutucu e) Ana gövde f) Dişli plaka g) Yazıcı bağlantı parçası h) Şırınga sabitleyici	44
Şekil 4.1.	CLS12 veri seti üzerinden elde edilen 3B koroner arter örnekleri.	51
Şekil 4.2.	A) Gerçek veri seti üzerinden, B) klasik U-Net mimarisi ve C) MultiResU-Net mimarisi ile elde edilen 3B koroner arter modellerinin görüntüleri. Yeşil oklar eğitim sonrası elde edilen modellerdeki boşlukları belirtmektedir.	53
Şekil 4.3.	A) Gerçek veri setinden bir uzmanın yapmış olduğu bölütleme ile ve B) nnU-Net çıktısından elde edilen 3B koroner arter modelleri. Yeşil oklar eksik bölütleme bölgelerini göstermektedir.	54
Şekil 4.4.	A) Gerçek veri setinden bir uzmanın yapmış olduğu bölütleme ile, B) nnU-net ve (C) transfer öğrenme çıktılarından elde edilen 3B koroner arter modelleri. Beyaz ok nnU-net çıktısındaki eksik bölütleme bölgesini göstermektedir.	55
Şekil 4.5.	Tranfer öğrenme yaklaşımıyla elde edilen, A) 2B bölütlemeye karşılık gelen maske görüntüleri, B) biyobaskımda kullanılan 3B koroner arter modeli gösterilmektedir.	56
Şekil 4.6.	A, C, E, G'de bulunan BTA görüntülerinde aynı hastaya ait aynı bölgelerdeki gerçek koroner arter bölütleme etiketi üzerinden alınan ölçümler gösterilmektedir. B, D, F, H'de bulunan BTA görüntülerinde yapay zeka üzerinden tahminlemesi gerçekleşmiş koroner arter etiketleri üzerinde ölçümler gösterilmektedir.	57
Şekil 4.7.	Dönüşümü gerçekleştirilmiş 3B biyoyazıcıya ait görüntüler.	59

Şekil 4.8.	Biyobaskı optimizasyon sürecinde baskılanan S Harfi.	59
Şekil 4.9.	A) 3B Modelleme uygulaması Meshmixer’de gösterilen 3B koroner arter yapısının kesme bölgesinin ön izlemesi B-D) Gerçek koroner arter bölütleme etiketi üzerinden elde edilen 3B koroner arter dallanmış yapısı C-E) Yapay zeka tahmin çıktılarından elde edilen 3B koroner arter dallanmış yapısı.	61
Şekil 4.10.	A) Gerçek koroner arter bölütleme etiketi üzerinden elde edilen 3B yapının G-code hareket ön izlemesi. B) Yapay zeka tahmin çıktılarından elde edilen 3B yapının G-code hareket ön izlemesi.	61
Şekil 4.11.	Pluronic F-127 destek banyosu içerisinde biyobaskılanmış koroner arter modeli.	63
Şekil 4.12.	Yapay zeka yöntemiyle elde edilmiş model üzerinden biyobaskılanmış koroner arterin farklı açılardan görüntüleri.	64
Şekil 4.13.	3B Biyobaskılanmış koroner arter perfüzyon-akış deneyi görüntüleri. A) Biyobaskılanmış koroner arter proksimal ucuna yerleştirilmiş bir enjektör. B-C) Rhodamine 6G içeren saf su çözeltisinin farklı zamanlarda damar içerisinde akışın gösterimi.	65
Şekil 4.14.	3B Biyobaskılanmış koroner arterlerin metrik olarak karşılaştırılması. Sol taraftaki gerçek koroner arter bölütleme etiketi üzerinden elde edilen 3B biyobaskılanmış yapı, sağ taraftaki yapay zeka çıktısı üzerinden biyobaskılanmış koroner arter yapısını temsil etmektedir.	66
Şekil 4.15.	Kurultulmuş koroner arter yapıları; Sol taraftaki gerçek koroner arter bölütleme etiketi üzerinden elde edilen 3B biyobaskılanmış yapı, sağ taraftaki yapay zeka çıktısı üzerinden biyobaskılanmış koroner arter yapısını temsil etmektedir.	67

- Şekil 4.16. Gerçek koroner arter bölütleme etiketi üzerinden elde edilen 3B biyobaskılanmış yapıya ait görüntüler. A) 3B μ -BT görüntüsü, B) dik kesitten alınmış koronal düzlem ile biyobaskılanmış modelin iç yapısı, C) ve D) yatay kesit aksiyel düzlemde modelin farklı bölgelerinden kesit görüntüleri. 68
- Şekil 4.17. Yapay zeka çıktısı koroner arter bölütleme etiketi üzerinden elde edilen 3B biyobaskılanmış yapı. A) 3B μ -BT görüntüsü, B) dik kesitten alınmış koronal düzlem ile biyobaskılanmış modelin iç yapısı, C) ve D) yatay kesit aksiyel düzlemde modelin farklı bölgelerinden kesit görüntüleri. 68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABS	: Akrilonitril Bütadien Stiren
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
CPU	: Central Processing Unit
DICOM	: Digital Imaging Communicate In Medicine
ESA	: Evrişimli Sinir Ağı
FDM	: Fused Deposition Modelling
GPU	: Graphics Processing Unit
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
MR	: Manyetik Rezonans
PLA	: Poli Laktik Asit
TPU	: Thermoplastik Poli Üretan
2B	: 2 Boyutlu
3B	: 3 Boyutlu

Simgeler

mm	: milimetre
s	: saniye

1. GİRİŞ

Koroner arterler, üç ana katmandan ve dallı bir mimariden oluşan damar ağlarıdır. Karmaşık olarak tanımlanabilecek bu yapılardan elde edilen görüntülerin manuel olarak işlenmesi, bölütlere ayrılması ve 3B olarak biyobaskılanması oldukça zordur.

Medikal görüntüler üzerinde yapılan bölütleme işlemleri, kullanıcı deneyimi gerektirir ve işlem basamaklarında insan hatası olasılığı yüksektir. Bu nedenle, bölütleme işleminin tamamen otomatik ve kullanıcıdan bağımsız olarak gerçekleştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu sorunlara çözüm olabilmek amacıyla bu tez çalışmasında; i) ”Kalp hastalıkları ve özel olarak koroner arter hastalıklarının teşhisi yapay zeka üzerinden modellenen yapı üzerinden çok daha hızlı ve kesin olarak teşhis edilebilir mi?” ii) ”Hastalığın teşhisi sonrasında implant edilebilir ve kişiye özel olarak modellenmiş kompleks damar yapıları bir 3B biyoyazıcı ile üretilebilir mi?” sorularına cevap aranmıştır. Sonuç olarak, sunulan çalışma kapsamında yapay zekanın bir alt kolu olan derin öğrenme mimarisiyle koroner arterlerin tam otomatik bölütlenmesi amaçlanmış ve elde edilen 3B modelden bir biyoyazıcı aracılığıyla kişiye özel karmaşık ve dallanmış damar implantlarının üretilebilirliği araştırılmıştır.

Sunulan tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar dört kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda, medikal görüntülerin bölütlenmesi konusunda popüler bir mimari olan nnU-Net derin öğrenme modeli transfer öğrenme ile eğitilerek Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi görüntülerinden 3B koroner arter bölütlemesi gerçekleştirilmiş ve elde edilen model 3B biyobaskılama için düzenlenmiştir. Çalışmanın ikinci kısmında ise termoplastik polimerleri eriterek kontrollü bir şekilde bir yüzeye ekstrüde edebilen tipte (Fused Deposition Modelling (FDM) tipi) bir 3B yazıcı, uygun modifikasyonlar yapılarak bir 3B biyoyazıcıya dönüştürülmüştür. Sonrasında, derin öğrenme yöntemiyle oluşturulan 3B koroner arter modeli, Pluronic F-127 içeren bir destek banyosu içerisinde aljinat bazlı bir biyomürekkep kullanılarak biyobaskılanmıştır. Tezin son kısmında ise biyobaskılanmış damar yapıları çeşitli yöntemlerle karakterize edilmiş ve karmaşık yapıdaki koroner

arterlerin otomatik olarak bölütlenmesiyle elde edilen 3B modelin biyobaskılamada kullanılabilirliğı gösterilmiştir. Sonuç olarak, bu tez çalışmasında kişiye özel implantların geliştirilmesinde yapay zeka kullanımının önemi vurgulanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

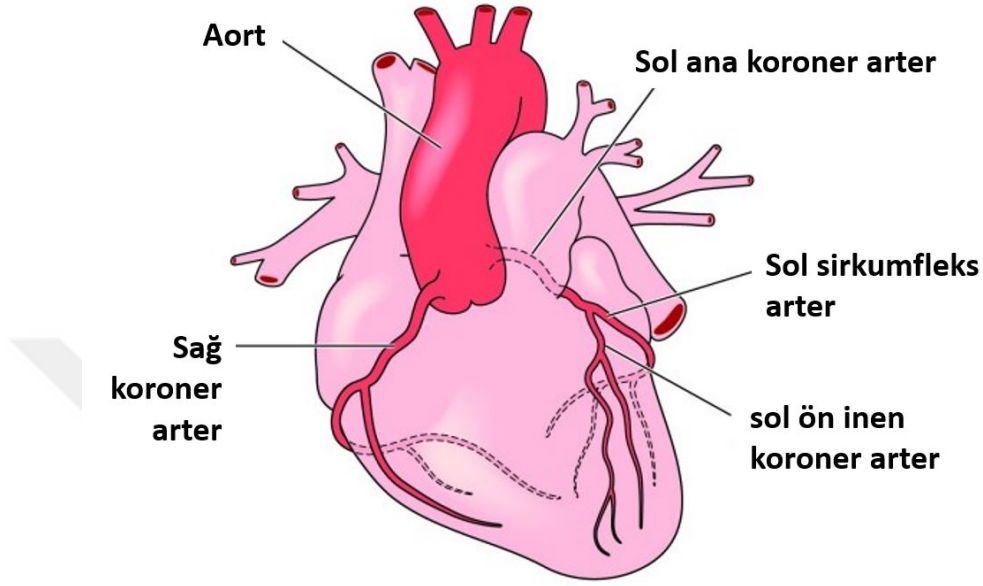
Bu bölümde, yapılan tez çalışmasının temelini oluşturan konular literatür ile birlikte ayrıntılı olarak sunulmuştur. Öncelikle tezin amacı doğrultusunda biyobaskılanması hedeflenen koroner arterlerin tanımlanması, görüntülenmesi ve modellenmesinde kullanılan yöntemler açıklanmıştır. Devam eden bölümlerde, koroner arter modellerinin bölütlenmesi sırasında kullanılan yöntemin daha iyi anlaşılması için derin öğrenme kavramından detaylı olarak bahsedilmiştir. Son bölümlerde ise biyoyazıcı teknolojileri, damar doku mühendisliği, biyomürekkepler ve yapay zekanın 3B biyobaskılamada kullanımları hakkında bilgi verilmiştir.

2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Özellikleri

İnsan vücudu, besinleri, oksijeni ve atıkları taşımak için çapları santimetre ölçeğinde olan büyük arterlerden mikrometre ölçeğindeki damarlara kadar uzanan karmaşık bir kan damarı ağı kullanır. Bu damarlar, mevcut dokuların işlevselliklerinin sürdürülmesi, restorasyonu ve yeni dokuların oluşması için oldukça önemlidir.

Genel olarak kan damarları, iç lümeninden dışa doğru endotelyum (tunika intima), medial tabaka (tunika medya) ve adventisya (tunika adventisya) olarak tanımlanan üç katmandan oluşur. Tüm kan damarları bu üç katmanı birden içermeyebilir. Bir kan damarının tipine ve boyutuna bağlı olarak, bu üç katmanın kalınlığı büyük ölçüde farklılık gösterebilir. Örneğin, kılcal damarlar, esas olarak bir endotel katmanından oluşur ve besin dağıtımına, atıkların uzaklaştırılmasına ve gaz alışverişine aracılık eder. Koroner arterler de diğer arterler gibi üç katmandan oluşmaktadır. İntima, endotel hücrelerinden oluşan bir astar tabakası, bağ dokusu içeren bir subendotel tabakası ve düz kas hücrelerinden oluşur. Endotel katmanı, kan ile diğer duvar tabakaları arasında pürüzsüz bir lümen astarı ve seçici bir difüzyon bariyeri sağlamaktadır. İntima katmanı aynı zamanda elastik arterlerde görülen birçok patolojik değişikliğin yeridir. İkinci katman veya orta katman olarak da bilinen tunika medya, çok sayıda düz kas hücresi ve bağ dokusundan (elastik lifler, kollajen, proteoglikanlar)

oluşmaktadır. En dış katman olan adventisya ise sinirler ve lenfatik damarlarla çevrili fibröz dokudan (kollajen, elastik lifler) oluşmaktadır [1].



Şekil 2.1. Sağ ve sol koroner arterlerin dallanmış yapılarının gösterimi [2].

Koroner arter sistemi aorttan çıkan sol ve sağ koroner arterlerden oluşur (Şekil 2.1). Sol ana koroner arter, sol ön inen ve sol sirkumfleks dallarına çatallanmadan önce 5-20 mm uzunluğundadır [3]. Sol ön inen koroner arterin uzunluğu 10-13 cm, normal dominant olmayan sirkumfleks arterin uzunluğu ise yaklaşık 6-8 cm'dir. Normal sağ koroner arter (posterior inen ve/veya atriyoventriküler nodal arteri besleyen) posterior inen artere yol açmadan önce yaklaşık 12-14 cm uzunluğundadır. Yetişkinlerde ana koroner arterlerin lümen çapları şu şekilde değişir: sol ana arter, 2,0-5,5 mm (ortalama 4 mm) çapında, sol ön inen koroner arter, 2,0-5,0 mm (ortalama 3,6 mm) çapında, sol sirkumfleks, 1,5-5,5 mm (ortalama 3,0 mm) ve sağ ana koroner arter, 1,5-5,5 mm (ortalama 3,2 mm) çapındadır [1].

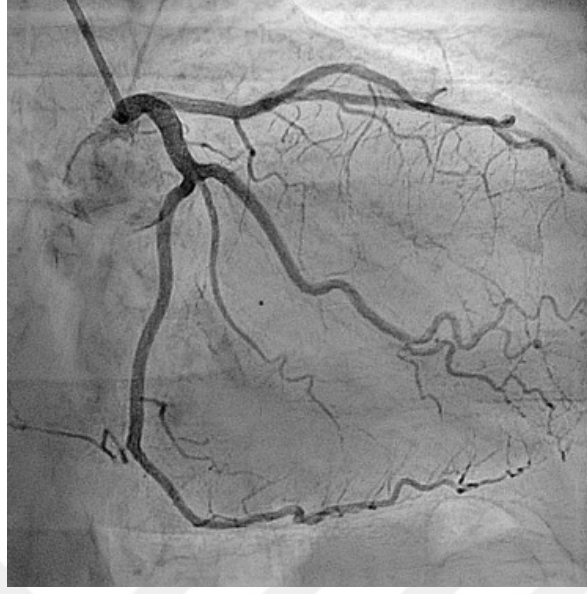
2.2. Hastalıklı Koroner Arterlerin Görüntülenmesi

Medikal görüntüler birçok hastalığın teşhisinde kullanıldığı gibi kalbin anatomik yapısı ve işlevinin invaziv olmayan yollarla değerlendirilmesine de yardımcı olur. Bu görüntüler

Manyetik Rezonans (MR), Ultrason (US) Ekokardiografi, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Radyografi yöntemleri ile elde edilir. Koroner arterlerin küçük boyutu (2-5 mm çap), karmaşık kıvrımlı yapısı, keskinliği ve hareket artefaktlarının sebep olduğu kardiyak ve solunum hareketi nedeniyle invaziv olmayan yollarla görselleştirilmesi oldukça zordur [4]. Günümüzde, gelişen teknoloji ile damarların görüntülenmesinde daha fazla anatomik ayrıntı (damar içi plakların görünümüne kadar) elde edilebilmektedir. Sağlık uygulamalarında, koroner arterlerde oluşan hastalıklara ait tanı, teşhis ve tedavi yönteminin oluşturulmasında öncelikli olarak Koroner Anjiyografi, BT ve BT Anjiyografi görüntüleme tekniklerinden yararlanılmaktadır.

2.2.1. Koroner Anjiyografi

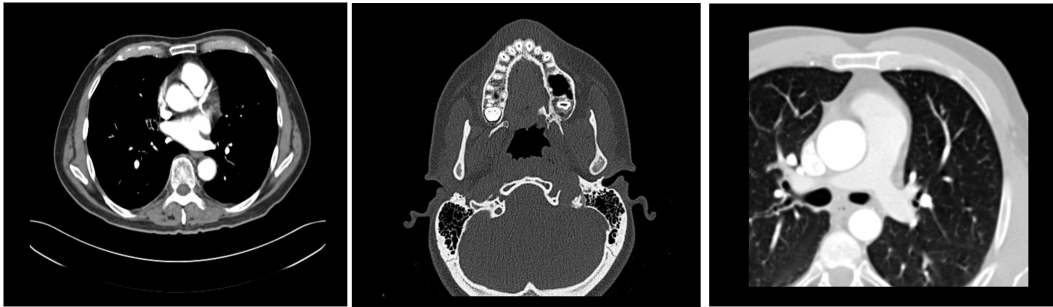
Koroner anjiyografi, kullanılan en yaygın ameliyat prosedürlerinden biridir. Hasta semptomlarını (prognozunu) iyileştirmek için koroner arter hastalığının varlığı veya ciddiyeti ile ilgili bilgi gerektiğinde bu yöntemle sıklıkla başvurulmaktadır [5]. Koroner anjiyografi, özellikle invaziv olmasına ve kontrast madde ve radyasyon maruziyetine rağmen, koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalığı riski taşıyan milyonlarca insana tanı koyulabilmesi ve uygun tedavi yönetiminin belirlenebilmesi için rutin olarak kullanılmaktadır. Koroner anjiyografi esnasında çoğunlukla tüm koroner arter damarları incelenmemektedir. Koroner anjiyografi 1980'li yıllardan beri gelişmekte olan, potansiyeli ve kısıtlamaları belirlenmiş, iyi bilinen ve güvenilir bir tekniktir [6]. Koroner anjiyografi prosedüründe kasık, kol veya boyundaki bir artere bir kateter yerleştirilerek kan damarlarından kalbe doğru geçirilir. Bu yöntem ile kalpte bulunan tıkanmış veya daralmış kan damarlar görüntülenebilmektedir. Koroner anjiyografi Şekil 2.2'de gösterildiği gibi, kalpte bulunan kan damarlarını görmek için X-ışını kullanan bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca, koroner anjiyografinin uzaysal çözünürlüğü, koroner arterlerin hem proksimal hem de distal kısmı hakkında tanısal bilgi sağlamaktadır [5].



Şekil 2.2. Koroner anjiyografi yöntemi ile kalpte bulunan kan damarlarının görüntülenmesi [5].

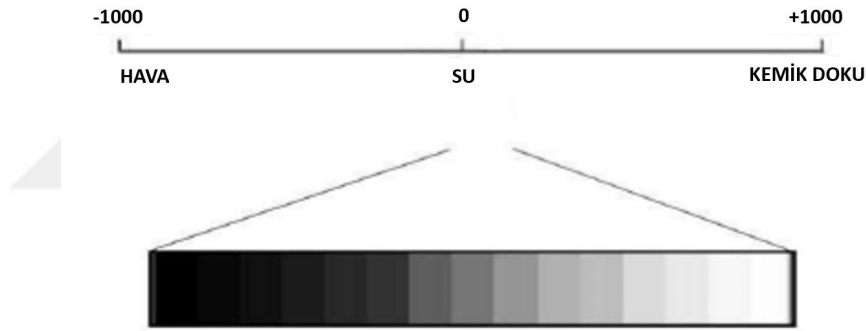
2.2.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi taraması, teşhis amacıyla vücudun detaylı görüntülerini invaziv olmayan bir şekilde elde etmek için radyolojide kullanılan bir tıbbi görüntüleme tekniğidir (Şekil 2.3). Bilgisayarlı Tomografi görüntüleme yöntemi, bilgisayar yazılımları kullanılarak farklı açılardan bir dizi X-ışını ile vücudun kesit kesit taranması işlemidir. Bilgisayarlı Tomografi taramaları hastalar hakkında röntgen (X-ray) taramalarına göre çok daha ayrıntılı bilgiler vermektedir [7].



Şekil 2.3. Bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

Röntgende X-ışının geçtiği boyuttaki yapılar üst üste düşer ve aralarındaki yoğunluk farkı ile belirgin olmayan yapıların seçilmesi zorlaşır. Vücuttan geçen X-ışını fotonları doku farklılığına göre farklı şekilde emilmektedir ve X-ışını fotonlarının kaybolan enerjisine paralel olarak görüntünün oluşturulması gerçekleştirilir. Bu görüntüler oluşturulurken Hounsfield skalası dikkate alınarak x-ışınlarının zayıflama değerini yansıtan bir değer atanır [8]. Hounsfield Skalası ve bu değerlere karşılık gelen hava, su ve kemik doku'ya ait değerler Şekil 2.4'te gösterilmiştir. Bilgisayarlı Tomografi cihazlarında görüntüler voksel adı verilen üç boyutlu dikdörtgen prizmalardan oluşan kesitler şeklinde görüntülenir. Medikal görüntüleme teknolojilerinin ilerlemesiyle birlikte BT cihazları, 2B olarak görüntülenmesi mümkün olmayan yumuşak ve sert dokuların ayrıntılı şekilde görüntülenmesine olanak sağlamaktadır.

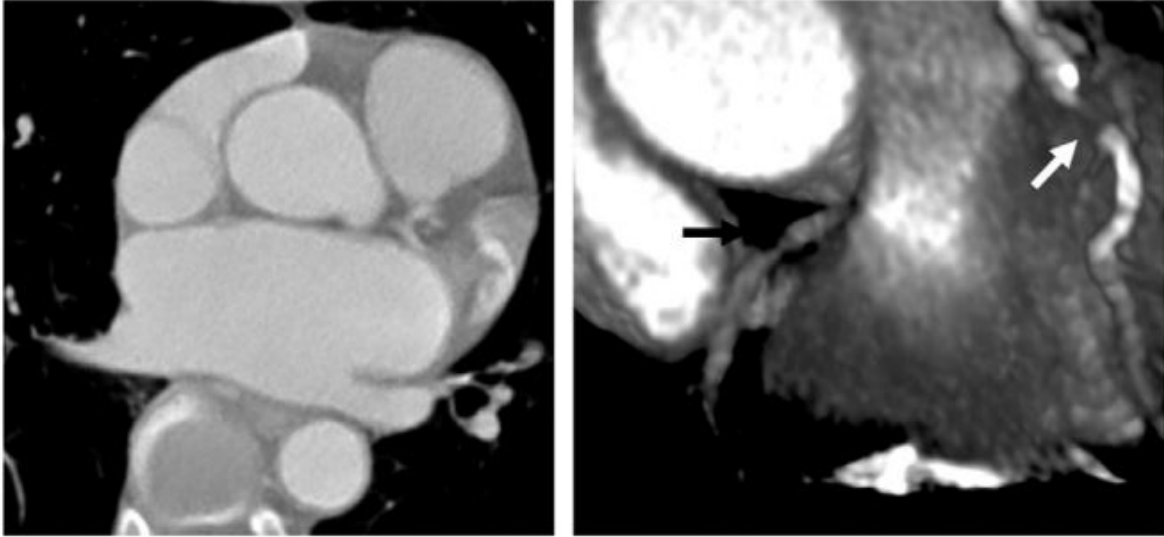


Şekil 2.4. Hounsfield Skalası gri gösterge çizelgesi [8].

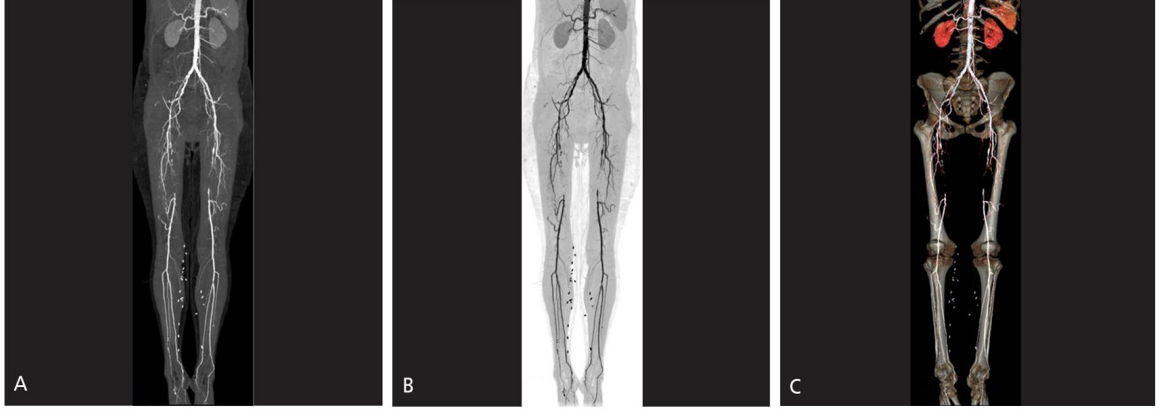
2.2.3. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Anjiyografi, vücutta dolaşım sistemi ile kanın hareketinin sağlandığı damarlar, kalp boşlukları, beyin dural sinusleri gibi vücut içi bölgelerin bir kontrast madde ile görselleştirilmesi yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) ise insan vücudunun her yerinde bulunan arterlerin ve damarların görselleştirildiği anjiyografi için kullanılan BT taramasının özelleşmiş bir çekim yöntemidir. Koroner anjiyografi, anatomik koroner hastalıklarının tespiti için mevcut görüntüleme yöntemleri arasında altın standart olarak

ön plana çıkmaktadır. Ancak Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi, koroner arter hastalığı (KAH) olan kişileri ve bu kişilerde gelişen prognozu belirlemek için invaziv olmayan yöntemler yelpazesinde güçlü bir araç olma potansiyeline sahip, gelişmekte olan bir teknolojidir [9]. Koroner anjiyografi sırasında gerçekleşebilecek küçük ve ciddi bir olayın aritmi, felç, koroner arter diseksiyonu ve hatta ölüm riski oluşturabileceği bilinmektedir. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi taraması ise koroner anjiyografiye göre çok daha güvenli bir tekniktir [10]. Bu yöntem, kan damarlarına enjekte edilen kontrast madde aracılığıyla tıkanıklık, anevrizma, diseksiyon ve stenoz gibi çeşitli hastalıkları belirlemek için kullanılır. Koroner BT anjiyografi ile koroner arterlerin yalnızca lümeni (kanın içinde bulunduğu kanal) değil damar duvar yapısı ve plak özellikleri de incelenebilmektedir. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi görüntü kalitesi için uzaysal çözünürlük, tarama hızı ve güçlü kontrast maddenin parlaklaşmasına ihtiyaç duyulur. Şekil 2.5'te ve Şekil 2.6.'da iki ve üç boyutlu olarak Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi görüntülerinde kontrast madde ile kardiyak ve vasküler görüntüleme örnekleri gösterilmektedir.



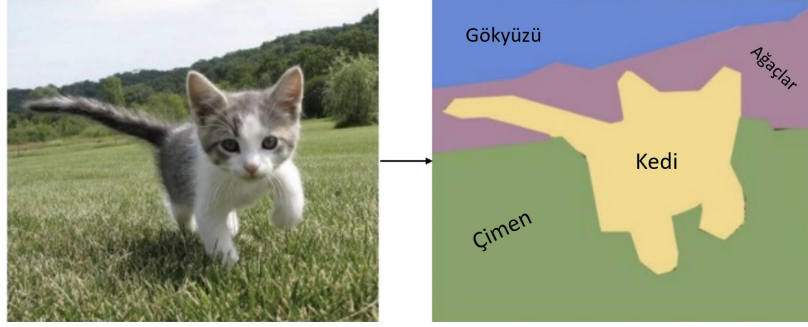
Şekil 2.5. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi, eksenel kesiti (solda) ve hacimli olarak işlenmiş 3B görüntüleri (sağda) gösterir. Hacimli görüntü, hem sol ön inen arterde (beyaz ok) hem de sağ koroner arterde (siyah ok) gösterilmektedir [9].



Şekil 2.6. Her iki bacakta tip 2 diyabet öyküsü olan hastaya ait alt ekstremité BTA incelemesi. (A) Koronal planda Maximum Intensity Projection (MIP), (B) inverted MIP ve (C) 3D VR BTA görüntülerinde her iki yüzeysel femoral arterde uzun segment stenoz ile uyumlu bulgular [11].

2.3. Bölütleme Yöntemleri

Bölütleme (Segmentasyon), bir görüntüyü her biri içerisinde farklı özelliklerin tutulduğu anlamlı bölgelere ayırmak olarak tanımlanmaktadır. Örnek olarak, görüntü içerisindeki benzer parlaklıkların sınıflandırılarak aynı yapıya karşılık geldiğinin gösterilmesi şeklinde açıklanabilir (Şekil 2.7). Özellikle, anatomik yapıların ve diğer ilgili bölgelerin tanımlanması için bilgisayar algoritmaları, belirli radyolojik görevlerin desteklenmesi ve otomatikleştirilmesinde giderek daha önemli hale gelmektedir. Görüntü bölütleme algoritmaları olarak adlandırılan bu algoritmalar, doku hacimlerinin ölçülmesi, teşhis, patolojinin lokalizasyonu, anatomik yapının incelenmesi, tedavi planlaması ve bilgisayarla bütünleşik cerrahi gibi alanlarda önemli bir rol oynamaktadır [12]. Bölütleme işlemi, görüntülerin her biri içerisinde istenen özelliklere göre ayrılmasını sağlamaktadır. Bu noktada uzmanlar elle (manuel), yarı otomatik yöntemler kullanarak veya otomatik olarak bölütleme işlemini gerçekleştirebilir. Görüntü bölütleme yöntemlerinin başarısı uygulanan görüntünün türüne ve istenilen bölgeye göre değişkenlik gösterebilmektedir. Yapılan tez çalışması kapsamında ise BTA görüntülerinden koroner arterlerin bulunduğu bölgelere göre ayrılması ve 3B model elde edilmesinde otomatik bölütleme yöntemi kullanılmıştır.



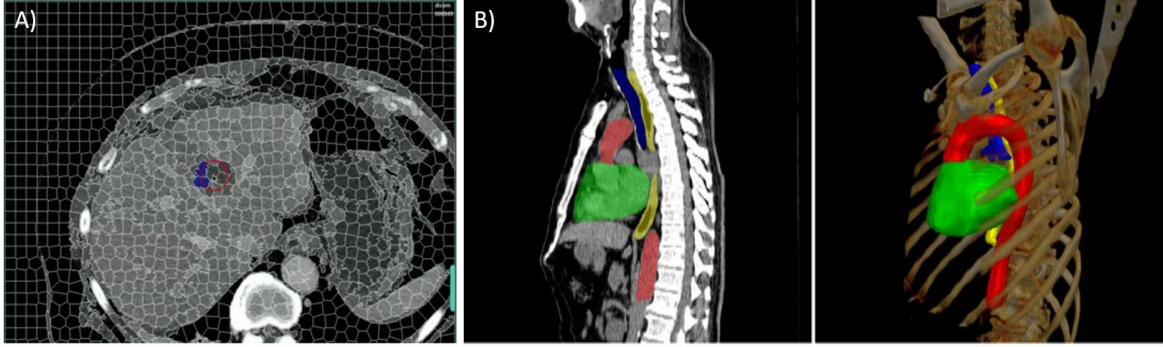
Şekil 2.7. Bölütleme, bir görüntüyü farklı anlamlı bölümlere ayırma işlemidir [13] .

2.3.1. Yarı-otomatik bölütleme

Tıbbi görüntülerden bölütleme maskesi gibi hayati bilgileri manuel olarak çıkarmak, klinisyenlerin hastalık teşhisini sağlamasına yardımcı olsa da, bu süreç uzmanlık gerektirmekte ve ayrıca oldukça uzun zaman sürmektedir. Yarı-otomatik bölütleme tipik olarak merkezi bir algoritma ile birlikte düzenlenen insan ve algoritmanın birleşik faaliyetleri tarafından gerçekleştirilen hedef alınan doku veya organın bölütleme işlemidir.

2.3.2. Otomatik bölütleme

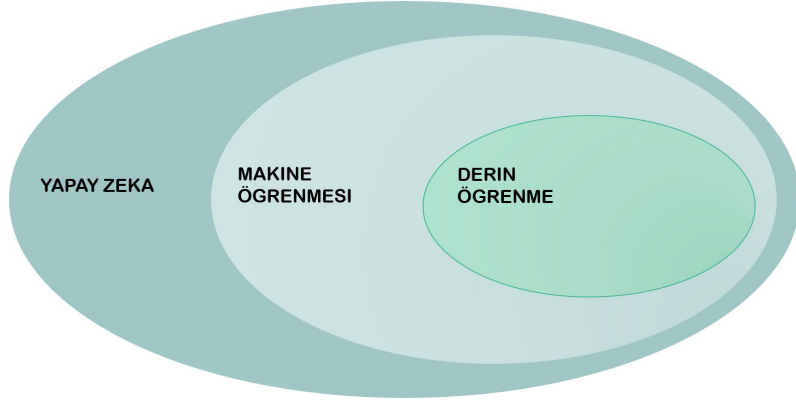
Otomatik bölütleme, segment sınırlarının bir dış kaynak tarafından otomatik olarak atandığı süreci ifade eder. Otomatik bölütleme işleminde kullanıcı müdahalesi gerekmez, süreç otomatik olarak işler ve çıktı oluşturulur. Otomatik bölütleme eğitimi yapılmış bir yapay zeka modeli üzerinde veya hedef üzerine geliştirilmiş bir algoritma tarafından yönetilebilir. Ancak eğitim verilerinin yetersiz olması durumunda çıktılarıdaki bölütleme maske sınırları tamamen doğru olmayabilir. Otomatik bölütlemeye, bölütleme işlemleri kullanıcıdan bağımsız olarak gerçekleştiği için kullanıcı tecrübesi gerekmez ve insan hatası olasılığı en aza iner.



Şekil 2.8. Bölütleme işlemi görüntüden istenilen alanların çıkarılmasını sağlamaktadır. A) Yarı-otomatik bölütleme kullanıcı etkileşimli B) Otomatik olarak bölütleme çıktısı [14] .

2.4. Yapay Zeka

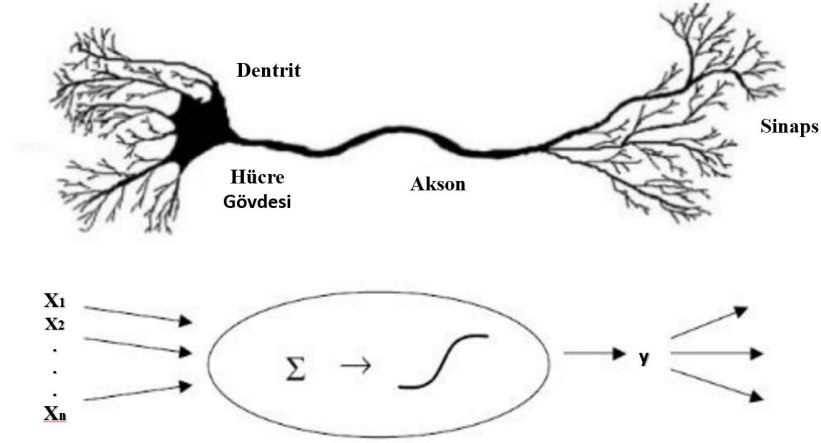
Yapay zeka kavramı, makineler tarafından gösterilen zeka anlamına gelmektedir. Doğal zeka ise insan zekası ve hayvan bilişi tarafından sergilenen bilinç ve duygusallık içerir. Başka bir yaklaşım ile yapay zeka, bilgisayarların insan gibi düşünmesinin sağlanması, doğal zekanın taklit edilmesi şeklinde açıklanmaktadır. Yapay zeka sayısal mantık yürütme, hareket, konuşma, yorumlama gibi birçok yeteneğe sahip sistemlerdir. Hedeflenen yapay zeka bir insanın yapabildiği bir işi, en az insan kadar veya daha iyi yapabilen sistemler bütünüdür [15]. Şekil 2.9'da gösterildiği gibi makine öğrenimi, derin öğrenme gibi kavramlar yapay zekayı oluşturan terimlerdir. Kronolojik sıralamada incelendiğinde, yapay zekanın bir kolu olan makine öğrenimi aynı zamanda derin öğrenmeyi de kapsayan bir bilim dalıdır. Yapay zeka her alanda uygulanabilir bir bilim olmuştur. Örneğin, askeri alanda hedef ve savunma odaklı sistemlerin geliştirilmesi, üretim alanında imalata yönelik robotlar, bilgisayar oyunları, ekonomide müşteri davranışları ve eğilim yönünü tespit etmeye yönelik uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır [16]. Sağlık alanında ise teşhis, tedavi veya bunlarla ilişkili klinik işlemlerde yapay zeka içeren sistemler yoğun bir şekilde kullanılmaktadır.



Şekil 2.9. Yapay zeka, makine öğrenmesi, derin öğrenme bir bütünlük ilişkisi içerisinde birbirlerini temel alan kavramlardır.

2.4.1. Derin öğrenme

Bilişim teknolojilerindeki ilerlemelerle birlikte, bilgisayarların paralel işlem yapabilme yeteneklerinin gelişmesi yapay zeka teknolojisinin önünü açarak yapay sinir ağı mimarilerindeki yapay sinirlerin sayılarının artırılmasını teşvik etmiştir. Derin öğrenme aslında yapay sinir ağlarının özelleşmiş bir halidir. Derin öğrenme beynimizdeki nöron ağı yapısına benzemektedir. Bu benzerlikten faydalanılarak oluşturulan derin öğrenme mimarilerinde bulunan katman ve yapay sinir hücre sayılarının artırılması daha başarılı sonuçları beraberinde getirmiştir. Yapay sinir hücrelerinin matematiksel modeli Şekil 2.10'da belirtildiği gibi insan nöron hücresinin çalışma sürecinden etkilenecek ortaya çıkmıştır [17]. Bu nöronlar sinir hücresi mantığı ile birleştirilerek yapay sinir ağları oluşturulmuştur [18]. Nöron işlem elemanı, dendrit toplama fonksiyonu, hücre gövdesi aktivasyon fonksiyonu, akson eleman çıkışı ve ağırlıkla sinaps olarak modellenerek yapay zeka terminolojisiyle adlandırılmışlardır. Yapay sinir hücreleri ile elde edilen ağlarla öğrenme gerçekleşir. Verilen bir veri kümesi ile eğitilen yapay sinir ağı, çıktıları tahmin edecek yapay zekanın oluşmasına olanak sağlar. Veri boyutları ve veri hacmi arttıkça, yapay zeka çıktısının daha doğru sonuçlar verebilmesi için derin öğrenme yöntemlerine başvurulmuştur.

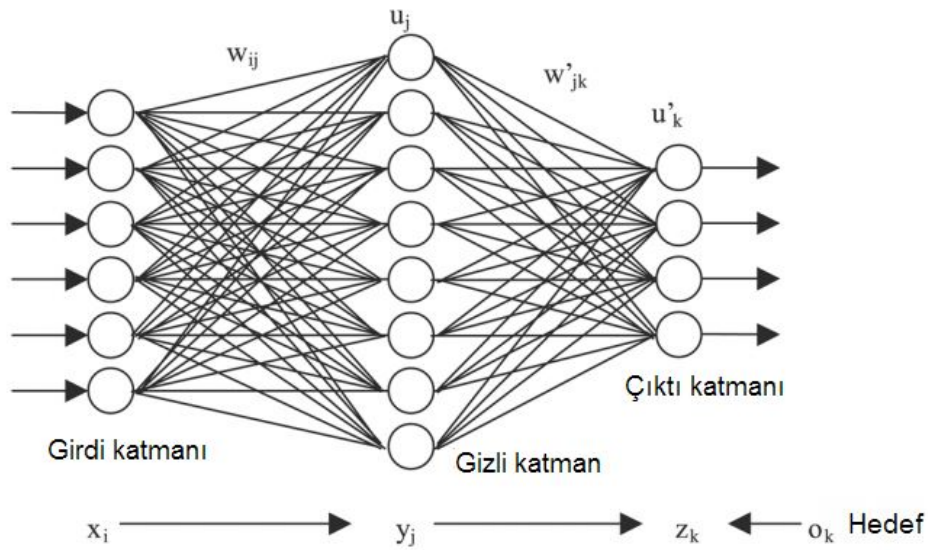


Şekil 2.10. Sinir hücresi ve yapay sinir modellemesi.

Derin öğrenmede modellerin eğitilmesi için birden çok yöntem bulunmaktadır. Bu kapsamda denetimli öğrenme, denetimsiz öğrenme, pekiştirmeye dayalı öğrenme örnek olarak verilebilir. Denetimli öğrenmede yapay sinir ağı mimarisi istenilen görev çıktısına göre önceden hazırlanmış, girdi sonucunda istenilen veri çıktısının bulunduğu etiketlenmiş verilere göre eğitilir ve eğitim sonucunda, karar verme aşamasında, çıktının etiketlenen veri ile karşılaştırılması yapılarak doğru veya yanlış çıktıya olan yakınlığı ile kendini güncellemektedir. Derin öğrenmede yapay sinir ağı yapısı Şekil 2.11’de gösterildiği gibi giriş katmanı, ara katmanlar (gizli katmanlar) ve çıktı katmanından oluşmaktadır. Her katmandaki yapay nöronlar bir önceki ve bir sonraki katmandaki nöronlar ile birbirine bağlıdır. Yapay nöronlar bir önceki katmandan gelen veriyi bir sonrakine ileterek eğitim süresince kendini güncellemektedir. Derin öğrenme modellerinde girdi katmanından bir örneğin katman boyunca yayılmasının avantajı, yapay nöronların sayısı ile doğru orantılı olarak örnekteki çoğu detayın öğrenilmesine olanak sağlamasıdır.

Yapay nöronlar arasındaki bağlantılar Şekil 2.11’de ağırlık (weight, W) ile ilişkilendirilmiştir. Bu ağırlıklar, girdi değerinin önemini belirlemektedir. Eğitim öncesi ağırlıklar genellikle rastgele olacak şekilde atanmaktadır. Yapay nöron bir aktivasyon (etkinleştirme) fonksiyonuna sahiptir. Bu aktivasyon fonksiyonunun amaçlarından biri nörondan elde edilen çıktıları standartlaştırarak lineer olmayan çıktılarından uzaklaşmaktır. Eğitim sırasında kullanılan veri seti yapay sinir ağının her katmanından geçtikten sonra, çıktı

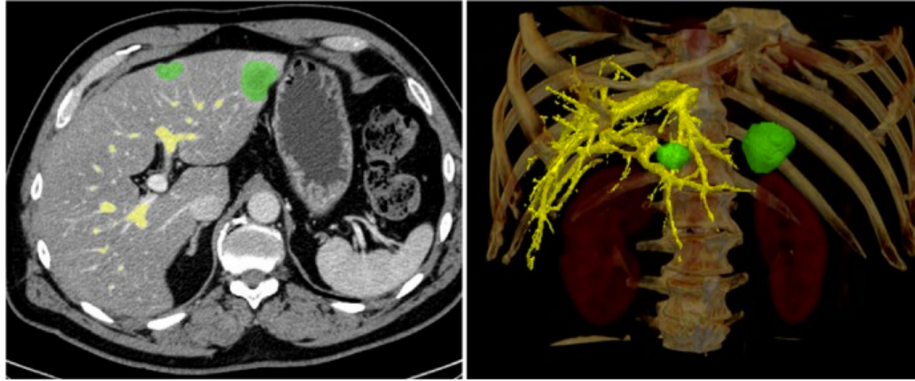
katmanından bir tahmin değeri sunmaktadır. Yapay zeka çıktıların gerçek girdi değeri ile karşılaştırılması için maliyet fonksiyonu kullanılmaktadır. Başarılı bir eğitim sonucu için bu maliyet fonksiyonu değerinin sıfıra yakın veya sıfır olması beklenmektedir. Bu durum, yapay zeka çıktıları ile veri setindeki değerlerin aynı olduğu anlamına gelir. Maliyet fonksiyonu değerini düşürmek için ise geriye yayılım yapılarak ağırlıklar güncellenmektedir. Bu kapsamda Gradient Descent adlı bir teknik kullanılarak nöronlar arasındaki ağırlıklar tekrar tekrar küçük ilerlemelerle güncellenir. Gradient Descent, bir fonksiyonun minimumunun bulunmasını sağlayan bir optimizasyon algoritmasıdır. Bu ağırlıkların hangi sıklıkla güncelleneceği öğrenme oranı olarak belirtilmektedir.



Şekil 2.11. Yapay sinir ağı modeli.

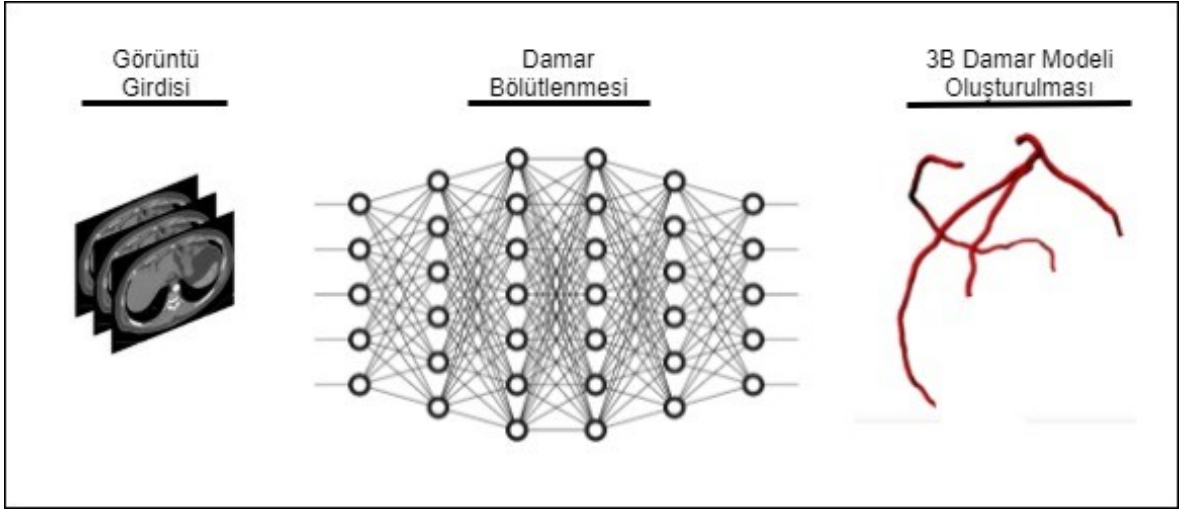
Derin öğrenme, son zamanlarda tıbbi görüntüleme dahil olmak üzere birçok alanda başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Derin sinir ağlarının ortaya çıkmasıyla, araştırmacılar derin öğrenmeyi tıbbi görüntü bölütlemesine uyarlamışlar ve beraberinde birçok yeni çalışmayı gerçekleştirmişlerdir. Bilgisayarlı görü yöntemlerinden biri olan süper çözünürlük (super-resolution) yönteminde, bir yapay sinir ağı eğitilerek girdi olan düşük çözünürlüklü görüntüler çıktı olarak yüksek çözünürlüklü görüntülere dönüştürülmektedir. Derin öğrenme kullanılarak yapılan süper çözünürlük uygulamalarıyla kardiyak dokunun [19] ve beyin dokusunun yüksek çözünürlüklü 3B görüntüleri başarılı bir şekilde üretilebilmiştir [20]. Doku ve organları bölütleme işlemi 3B ham veriler üzerinden uzmanların kullandığı çeşitli

yazılımlar ile yapılmaktadır. Fakat bu işlemlerin, zaman alıcı olması ve kişiye özgü hatalar içerebilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Farklı algoritmalar kullanılarak derin öğrenme yöntemiyle kardiyak bölütlemesi birçok çalışmada başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Fabien ve ark. tarafından derin öğrenme tabanlı bir bölütleme yöntemi olan nnU-Net önerilmiştir. nnU-Net mimarisi herhangi bir yeni görev için görüntüler üzerinde eğitim öncesi ön işleme işlemleri ve yapay zeka çıktıları üzerinde yeniden düzenleme(Connected component-based [21]) dahil olmak üzere kendini otomatik olarak yapılandıran bir eğitim platformu sunmuşlardır. Manuel müdahale olmadan, nnU-Net, uluslararası biyomedikal bölütleme yarışmalarında kullanılan 23 genel veri setinde mevcut yaklaşımların çoğunu geride bırakmıştır [14]. Şekil 2.12’de nnU-Net mimarisi üzerinden eğitilmiş modelin karaciğer damarları ve tümör yapılarının bölütletme çıktısı gösterilmektedir.



Şekil 2.12. BT’de karaciğer damarları (sarı) ve karaciğer tümörleri (yeşil) [14].

Koroner arterlerin kantitatif analizi üzerinde uzun yıllardır çeşitli araştırmalar yapılmakla birlikte, bu alanda derin öğrenmenin kullanıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kalbin bölütlenmesi için geliştirilen 3B U-Net ve 3B V-Net gibi bazı modellerle umut verici bölütleme doğruluğu elde edilmiştir. Koroner arter bölütlenmesi için derin öğrenmenin kullanılması söz konusu olduğunda, önerilen birkaç yöntem vardır. Bunlar, merkez hat çıkarılması ve lümen damar duvarı bölütlenmesi olarak karşımıza çıkmaktadır [22]. Şekil 2.13’te BT görüntülerinden elde edilen bölütleme sürecine ait genel bir akış şeması gösterilmektedir.



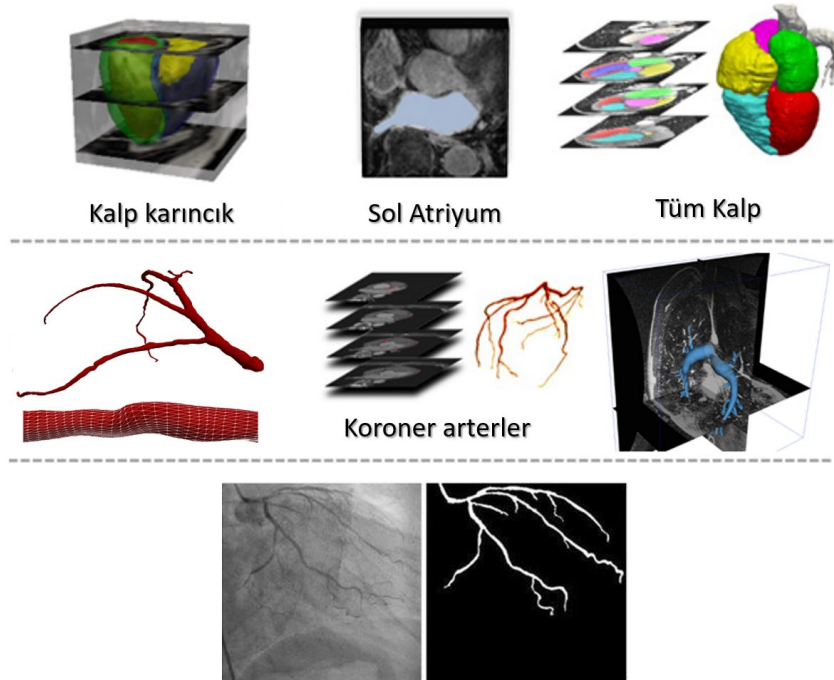
Şekil 2.13. Görüntü bölütlenmesinde yüksek çözünürlüklü 2B görüntüler derin öğrenme ile bölütlenerek damar yapısını oluşturan 3B görüntüye dönüştürülür.

Literatürde, yapılan bir çalışmada, koroner arterlerin merkez hatlarını çıkarabilen tam otomatik bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem, optimum merkez hat yollarını bulmak için hesaplanmış bir akış alanı kullanmaktadır. İlgili yöntemde, birkaç merkez hattı önerisi yapıldıktan sonra, çok kanallı bir Evrişimli Sinir Ağı (ESA) eğitilmiştir ve bu eğitim koroner olmayan diğer damarlara sızan merkez çizgilerini sınıflandırmak için kullanılmıştır [23]. Başka bir çalışmada ise üç boyutlu U-Net mimarisi kullanılarak bir koroner arter damar bölütlemesi gerçekleştirilmiştir [24]. Yöntem, 18 ve 34 hastadan oluşan veri kümesi üzerinde test edilmiş ve Dice benzerlik katsayısı 0.8291 olarak bulunmuştur.

Lümen veya damar duvarı bölütleme ile ilgili olarak, çoğu derin öğrenme tabanlı yaklaşım, yoğun bölütleme olasılık haritalarını tahmin etmek için uçtan uca bir ESA bölütleme şeması kullanır [25]. Yapay sinir ağı kullanılan bir çalışmada, kalp BTA'sından koroner arter, beyin MR görüntülerinden doku ve BT görüntülerinden kalsifikasyon bölütlemeleri dahil olmak üzere üç farklı görevi gerçekleştirmek için tek bir derin öğrenme mimarisi eğitilmiş ve aynı yapay zekâ ağı üzerinden çok görevli bir bölütleme çerçevesi önerilmiştir. İlgili çalışmada, birden fazla görevli bölütleme ağının tek bir görev ağı ile eşdeğer performansla ulaşabileceği gösterilmiştir [26]. Jelmer ve ark. tarafından koroner arter lümenini bölen bir tübüler yüzey ağındaki köşelerin uzamsal konumunu tahmin etmek için grafik evrişimli ağlar (GEA) kullanılarak koroner arter bölütleme işlemi gerçekleştirilmiştir [27].

Mirualini ve ark tarafından özel olarak koroner arter bölütlenmesi için iki kombine ağ yaklaşımı önerilmiştir. Önerilen yaklaşımda, ilk olarak 2B eksenel dilimdeki arterleri tespit etmek için 2B Tekrarlayan Konvolüsyonel Sinir Ağı uyarlanmış, ardından koroner arter bölütlemesi için 2B U-Net kullanılmıştır. Önerilen sistem ile 10 hastanın 2B BTA dilimlerinde Jaccard benzerlik katsayısı (IoU) değerlendirme parametresi 84.00 olarak bulunmuştur [28].

Koroner arterlerin bölütlenmesi ve ilişkili yapay zeka kullanılan bazı literatür çalışmalarına ait çıktıları Şekil 2.14'te gösterilmektedir. Yukarıda bahsedilen çalışmaların tamamında, bölütleme sonrası elde edilen tüm 3B görüntüler, kardiyomiyopati, aort yetmezliği, miyokardiyal enfarktüs ve koroner arter hastalığı gibi kalple ilişkili hastalıkların teşhisinde kullanılmıştır [22]. Ancak, tüm bu bilgiler göz önüne alındığında, derin öğrenme yöntemiyle bölütlenerek yüksek çözünürlükte elde edilen 3B görüntülerden, kompleks geometrideki dokuların 3B biyoyazıcıyla üretimine ait literatürde bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bu tez çalışması literatüre bu alanda önemli bulgular kazandırma potansiyeline sahiptir.



Şekil 2.14. Manyetik rezonans, BTA ve koroner anjiyografi görüntüleme yöntemleri ile ilişkili kardiyak ve koroner arter bölütleme çalışmaları [22, 25, 27, 29].

2.4.2. Transfer öğrenme

Transfer öğrenme yaklaşımı, insan öğrenme modelinden etkilenmektedir. Transfer öğrenme yapay öğrenme sistemlerinin eğitim aşamasıyla öğrendiği bilgiyi farklı veya benzer problem çözümlerinde kullanılmasını inceleyen öğrenme yaklaşımıdır. İnsan tabiatının temelinde transfer öğrenme yaklaşımı bulunmaktadır. Yani insanlar bilerek ya da bilmeyerek geçmiş tecrübelerinden yararlanarak karşısına çıkan farklı bir olaya çözüm bulmaktadır [30]. Derin öğrenme mimarilerinde ise, büyük bir veri kümesiyle eğitilmiş bir ağırlıklı farklı bir veri kümesi için kullanılır. Eğitim için yeterli veri olmadığı bazı durumlarda transfer öğrenme kullanılabilir. Yapay zeka eğitiminde transfer öğrenme yöntemi, genellikle farklı problem çözümlerinde kullanılmış ve yüksek doğruluk elde etmiş problem için eğitilmiş mimarideki ağırlıkları kullanmaktadır. Eğitim verisi az ve karmaşık bir problemin çözümü için eğitim öncesinde, transfer öğrenme yöntemi bu ağırlıklar ile başlatılmaktadır. Davood ve ark. tarafından tıbbi görüntü bölütlemesi için yapılan bir çalışmada, transfer öğrenme ile eğitim başarısının ve tahminleme sonuçlarının doğruluğunun arttığı, eğitim süresini azaldığı ve bölütleme doğruluğunda iyileştirmeler olduğunu gösterilmiştir. Bu araştırmacılar transfer öğrenmeyle elde edilen eğitimdeki iyileşmelerin, yalnızca bölütleme görevinin çok daha zor olduğu ve hedef eğitim verileri küçük olduğunda gerçekleştiğini gözlemlemişlerdir [31]. Nima ve ark. tarafından karotis arterler, boynunuzun her iki yanında bulunan ve şah damarı olarak bilinen atardamarların intima-medya sınırının bölütlenmesi için transfer öğrenimi kullanılmışlardır. Ultrason görüntüleri üzerinde önceden eğitilmiş bir modelle transfer öğrenmenin daha başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir [32].

2.5. Üç Boyutlu (3B) Biyoyazıcı Teknolojileri

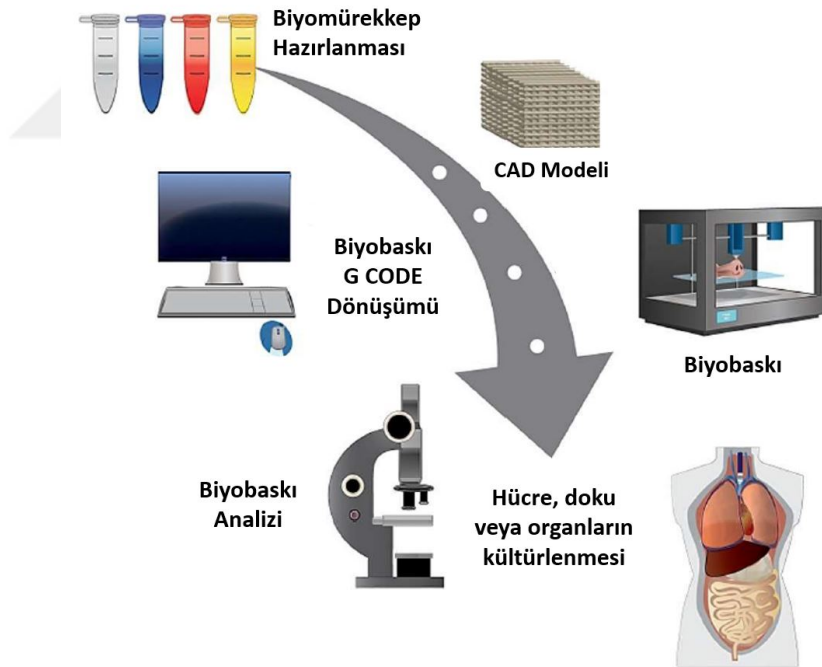
Dokuların neredeyse hepsinde bulunan olgun ve işlevsel kan damarlarının varlığı nedeniyle, nakledilebilir damar greftlerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 200.000 koroner arter baypas greft prosedürü uygulanmaktadır [33]. Ek olarak, periferik arter hastalığı 8 milyon kişiyi etkiler ve yaklaşık 500.000 kişi son evre böbrek hastasıdır. Bu durumda olan hastalara, genellikle, kendi

sağlıklı bölgelerinden alınan ve hastada bir eksikliğe sebep olmayacak kan damarları (otolog) transplante edilir. Ancak, otolog doku transplantasyonu için her zaman yeterli ve uygun özelliklerde kan damarları bulunamayabilir. Ayrıca, ikinci bir cerrahi müdahale gerekmesi nedeniyle enfeksiyon riski ve ekstra ameliyat gereksinimi de bu işlemin dezavantajlarından bazılarıdır. Tüm bu nedenlerle klinikte kullanılabilecek yapay damar greftlerine ihtiyaç günden güne artmaktadır. Sentetik damarlar büyük çaplı uygulamalarda (6 mm'den büyük) orta derecede bir başarı ile kullanılmıştır. Ancak, küçük çaplı uygulamalarda (6 mm'den küçük) esas olarak restenoz ve tromboz gibi komplikasyonlar oluşabilmesi nedeniyle başarı oranı düşmektedir [34]. Araştırmacılar, bu zorlukların üstesinden gelmek için sentetik damar grefti üretimi alanında çeşitli doku mühendisliği stratejileri geliştirmektedir. Doku mühendisliği ile ilişkili geleneksel çalışmalarda, genellikle hücreler bir biyomalzeme (doku iskelesi) üzerine ekilir ve sonrasında işlevsel doku oluşturana kadar kültüre edilir. Bu işlem deneyim gerektiren, yavaş ve klinikte uygulanması zor olan bir yöntemdir. Üç boyutlu biyoyazıcı teknolojileri, bu zorluklara çözüm olabilme potansiyeline sahiptir. Örneğin, pediatriye görülen doğuştan kalp hastalıklarında, benzer tanı alsalar bile, hastalar arasında görülen büyük anatomik farklılıklar alternatif çözümleri zorunlu kılar. Bu durumda hastaya özgü damar greftlerinin 3B biyoyazıcılar ile üretiminin çok daha etkin bir tedavi olabileceği öngörülmektedir.

Ameliyat öncesinde kişiye özel bir damarın tasarımına ve üretimine rehberlik etmesi için tıbbi görüntülerin kullanılması, mevcut kalp damar cerrahi ameliyatlarındaki bazı zorlukların azaltılmasına yardımcı olmaktadır ve ameliyatın tamamlanması için gereken süreyi potansiyel olarak azaltacağı öngörülmektedir. Son zamanlarda en popüler eklemeli imalat yöntemlerinden biri olan üç boyutlu (3B) biyobaskılama, doku mühendisliği alanında kişiye özel implantların geliştirilmesi yönünden ön plana çıkmıştır. Mikrofabrikasyon, hücre biyolojisi ve malzeme bilimindeki ilerlemeler, fonksiyonel doku mühendisliği ürünlerinin geliştirilmesi için 3B biyobaskılama teknolojisini ön plana çıkarmıştır [35]. Üç boyutlu biyobaskılama doku ve/veya organların fabrikasyonu için hücrelerin biyoyumlu hidrojellerle birlikte tabaka-tabaka eklendiği bir yöntemdir. Ayrıca, bu yöntem hasarlı veya transplantasyon gerektiren doku ve/veya organların geliştirilmesinde kullanılan ve

günümüzde çok hızlı bir şekilde gelişmekte olan bir teknolojidir. Üç boyutlu biyobaskılama işleminde kullanılacak uygun bir malzemenin, hücre canlılığını koruması ve farklılaşmasını desteklemesinin yanında, biyobaskılanabilir olması ve basım sonrasında da mekanik kararlılığını ve yapısal bütünlüğünü koruması gerekmektedir. Üç boyutlu biyobaskı teknolojisi ile biyomoleküller, hücreler ve biyomalzemeler kullanılarak karmaşık yapıdaki doku ve organlar laboratuvar ölçeğinde başarılı bir şekilde üretilmektedir [36]. Bu teknolojiye yaşanan hızlı gelişmelerle birlikte, hastaya özel anatomik yapıya sahip ve klinikte kullanılabilir doku/organların üretimi yakın gelecekte mümkün olabilecektir.

Biyobaskılama işlemi, biyomürekkebin hazırlanması, 3B modelin seçilerek biyoyazıcının tanıdığı ve genellikle G-code olan formata dönüştürülmesi ve tasarımın biyoyazıcıya aktarılmasının ardından biyobaskı işleminin gerçekleştirilmesi adımlarından oluşur (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Biyobaskılama işlem basamakları [37]

Üç boyutlu biyobaskılamada birçok farklı yaklaşım olmakla birlikte, doku mühendisliği uygulamalarında çoğunlukla püskürtme temelli, mikroekstrüzyon temelli ve lazer temelli biyoyazıcılar kullanılmaktadır [38]. Kullanılacak malzemeye ve hücre çeşidine, basım hızı

ve maliyetine göre biyobaskılama yöntemi belirlenmektedir. Her bir yöntemin diğerlerine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Aşağıdaki bölümlerde bu biyoyazıcılara ait temel bilgiler sunulmuştur.

2.5.1. Püskürtme temelli biyoyazıcılar

Püskürtme temelli biyobaskılama yöntemini kullanan biyoyazıcıların çalışma prensibi geleneksel mürekkep püskürtmeli yazma işlemlerine dayanmaktadır. Biyomürekkep damlacıkları, yazım ucu yüzeyle temas etmeden istenen düzende ve 3B yapı olarak bir yüzey üzerinde biriktirilir. Belirli hacimdeki bu damlacıklar, termal bir ısıtıcı veya piezoelektrik değişimler tarafından tetiklenen basınç pulslarıyla birlikte biyobaskılanır. Termal mürekkep püskürtmeli biyoyazıcılarda, biyomürekkep haznesinde ısı üretilir ve üretilen ısı tarafından basınç tetiklenir. Diğer bir mürekkep püskürtmeli yazıcı türünde ise yazıcı kafasının içinde bir piezoelektrik kristal bulunur. Baskılama işlemi sırasında, kristal malzemeye voltaj uygulanır. Uygulanan voltaj biyomürekkebi belirli aralıklarla ekstrüzyon nozulu ucundan damlacıklar halinde gönderebilmek için piezokristalde hızlı bir şekil değişikliğine neden olur [35]. Püskürtmeli temelli biyobaskılamanın avantajları, diğerlerine göre hızlı baskı, düşük maliyet ve kolay erişilebilirliktir. Piyasada bulunan bir yazıcıyı bir mürekkep püskürtmeli biyoyazıcıya dönüştürmek mümkündür. Bu avantajlara rağmen, püskürtme temelli biyoyazıcıların düşük damlacık yönlülüğü, yüksek hücre yoğunluğu nedeniyle olası nozül tıkanması ve hücrelerin damlacık oluşumu sırasında termal ve mekanik strese maruz kalma riski gibi dezavantajları bulunmaktadır. Püskürtme temelli biyoyazıcılara ait görseller Şekil 2.16.A'da gösterilmiştir.

2.5.2. Mikroekstrüzyon temelli biyoyazıcılar

Mikroekstrüzyon temelli biyoyazıcılar, düşük maliyeti, çok geniş aralıkta malzemelerle çalışmaya imkan vermesi ve kolay modifiye edilebilir olması sebebiyle doku mühendisliği uygulamaları, laboratuvar ve klinik çalışmalar, çalışmalarda en çok tercih edilen biyoyazıcılardır. Ekstrüzyon temelli biyobaskılama, son derece viskoz malzemelerle yüksek

hücre yoğunluğunda 3B yapılar oluşturulabilme yeteneğiyle diğer yöntemlere göre önemli üstünlüklere sahiptir. Mikroekstrüzyon, sıvı bir şırınga ya da rezervuar içerisinde bulunan biyomürekkep çözeltisini, yüksek basınçlı hava ya da mekanik kuvvetlerle (piston ya da vida) bir yüzeye veya çözelti içerisinde kontrollü bir şekilde biriktirme işlemi olarak açıklanabilir. Ekstrüde edilmiş biyomürekkep, temas yüzeyinde katılaştıktan sonra bir destek yapısı görevi görür; daha sonra, platform yatay olarak alçaltılır ve sonunda 3B yapının tamamı oluşana kadar başka bir biyomürekkep katmanı eklenir. Ekstrüzyon temelli biyobaskılamanın en önemli avantajlarından biri, birbirinden farklı hücre yoğunluğu ve viskozitesi ile daha geniş aralıkta malzeme seçimine olanak sağlamasıdır. Dezavantaj olarak ise diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, biyobaskılamada kullanılan ekstrüzyon basıncı ve hücrelerin maruz kaldığı kayma kuvvetleri nedeniyle bu yöntemle daha düşük hücre canlılığında yapıların elde edilmesidir [39]. Şekil 2.16.B’de ekstrüzyon temelli biyobaskılama teknolojisi gösterilmektedir.

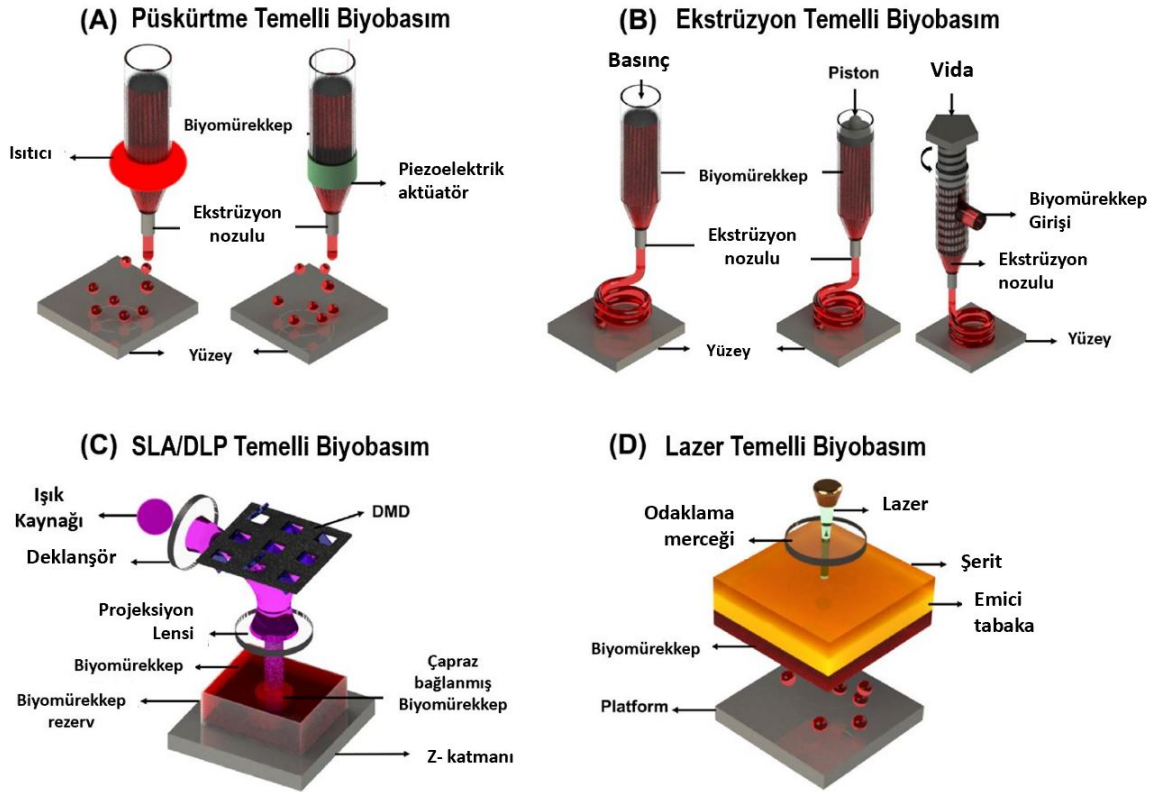
2.5.3. Stereolitografi (SLS)/Dinamik Işıl İşleme (DLS) temelli biyoyazıcılar

Stereolitografi (SLA) veya dijital ışık işleme (DLP - Digital Light Processing), ışığa duyarlı biyomürekkepleri katman katman yerleştirmek için ışık teknolojisi kullanan bir biyobaskılama yöntemidir (Şekil 2.16.C). Işık, fotopolimerizasyon adı verilen bir işlemle sıvı reçineyi katılaştırmaktadır. Bu yöntemde ultraviyole (UV) veya görünür ışık teknolojisi kullanılır. Stereolitografi, karmaşık şekilleri son derece yüksek çözünürlüklerde basabilme yeteneğine sahiptir. Bu yöntemin dezavantajları olarak ise yüksek maliyet, nispeten yavaş baskılama hızı ve uygun SLA işleme özelliklerine sahip biyoyouyumlu reçinelerin sınırlı olması yer almaktadır [40].

2.5.4. Lazer temelli biyoyazıcılar

Lazer temelli biyoyazıcılarda, biyoyazıcının üst kısmında lazer enerjisini absorplayabilen bir katman (titanyum, altın gibi) ve alt kısımda ise hücreler ve hidrojel den oluşan biyomürekkep tabakası bulunur. Baskılama işleminde, lazer kaynağından gelen odaklanmış lazer darbeleri

enerji absorplayıcı katmandaki alanı uyarır. Bu aşamada absorplanan enerji, biyomürekkebi alıcı substrat üzerine iten yüksek basınçlı bir damlacık oluşturarak baskılama işlemi gerçekleşir (Şekil 2.16.D). Lazer temelli biyobaskılama, maliyeti yüksek ve karmaşık bir yapıya sahip olması nedeniyle diğer yöntemlere göre daha az kullanılmaktadır. Bu dezavantajlara rağmen, hücrelere zarar vermez ve bu yöntemde nozül ucu tıkanmaz.



Şekil 2.16. Yaygın biyobaskılama teknolojileri [38].

2.5.5. Biyomürekkepler

Üç boyutlu biyobaskılama teknolojilerinin çoğunda, doku/organları oluşturmak için genellikle istenen hücre tiplerini enkapsüle eden ve biyomürekkep olarak adlandırılan hidrojel formunda bir polimer çözeltileri kullanılmaktadır [41]. Üç boyutlu biyobaskılamada biyomürekkep olarak çoğunlukla kollajen, jelatin, ipek, laminin, fibronektin, aljinat, kitosan, fibrin, agaroz ve hiyalüronik asit gibi doğal polimerler ya da polietilen glikol (PEG), polivinilpirolidon (PVP) veya Pluronic gibi biyoyumlu sentetik polimerler kullanılmaktadır

[42]. Biyomürekkepler, tek başına doğal veya sentetik biyomalzemelerden veya bunların karışımı olarak hibrit malzemelerden  retilenmektedir. Bunlar, hücrelerle uyumlu ve biyobaskılama sırasında hücrelere bir taşıyıcı görevi gören viskoz sıvılar olarak adlandırılır. Biyomürekkepler, tasarlanan yapının son şeklini, yapısını ve mimarisini oluşturmak için biyobaskılama sırasında veya hemen sonrasında çapraz bağlanabilir olmalı veya mekanik olarak kararlı hale geçebilmelidir.

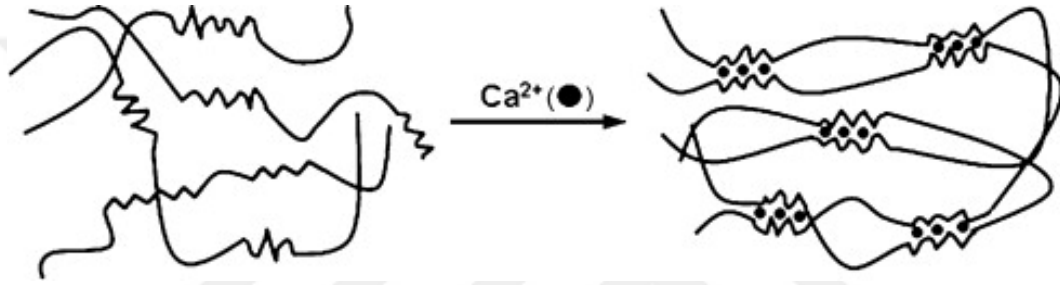
 deal bir biyomürekkebin taşıması gereken özellikler;

-  yi baskılanabilir olmalıdır (uygun viskozite).
- Biyoyumlu olmalı, toksik özellik göstermemeli ve herhangi bir immün reaksiyona neden olmamalıdır.
- Hücrelere zarar vermeyen yöntemlerle baskılanma sonrası k rlenebilmelidir (iyonik, kimyasal ya da ışık temelli yollarla çapraz bağlanma).
- Biyobozunur olmalıdır.
- Baskılama sırasında ve sonrasında iyi bir mekanik kararlılığa sahip olmalıdır.
- Hücrelerin doğal *in vivo* mikroçevresini taklit edebilmelidir.

Biyomürekkep seçimi, hedeflenen doku/organa özgü hücre tipleri seçiminin yanı sıra kullanılacak biyoyazıcıya da bağlıdır. Polimerler, düşük maliyetli olmaları, biyoyumluluklarının yüksek olması ve reolojik özellikleri nedeniyle 3B biyobaskılamada yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Doğal polimerler, hücrelerin doğal ortamlarındaki mikroçevreye (hücre dışı matriks) benzerlikleri nedeniyle sentetik polimerlere göre 3B biyobaskılamada daha fazla tercih edilmektedir.

Aljinat (Aljinik asit) kahverengi deniz yosunundan elde edilen doğal bir anyonik polisakkarittir ve kimyasal yapısı insan vücudunun doğal hücre dışı matriksinde bulunan glikozaminoglikanlara benzer. Biyoyumluluğu, düşük sitotoksitesisi, uygun jelleşme süreci ve düşük maliyeti nedeniyle 3B biyobaskılamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Aljinat

hidrojelleri, dokulardaki hücre dışı matrikslere yapısal benzerliği nedeniyle bugüne kadar yara iyileşmesi, kontrollü ilaç salım sistemleri ve doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmıştır [43]. Doku mühendisliği uygulamalarında vasküler, kıkırdak ve kemik doku çalışmalarında en çok kullanılan polimerlerden birisi olma özelliğine sahiptir [36]. Kalsium (Ca^{2+}) ve baryum (Ba^{2+}) gibi katyonların varlığında, aljinat zincirleri arasında iyon köprüleri oluşur ve bu fiziksel çapraz bağlanma sonrası katılaşıp (jelleşme) kolaylıkla form değiştirebilmektedir. Şekil 2.17’de aljinatın Ca^{2+} iyonu ile çapraz bağlanması şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.17. Kalsiyum varlığında aljinatın iyonik çapraz bağlanması.

2.5.6. Destek banyosu içerisinde 3B biyobaskılama

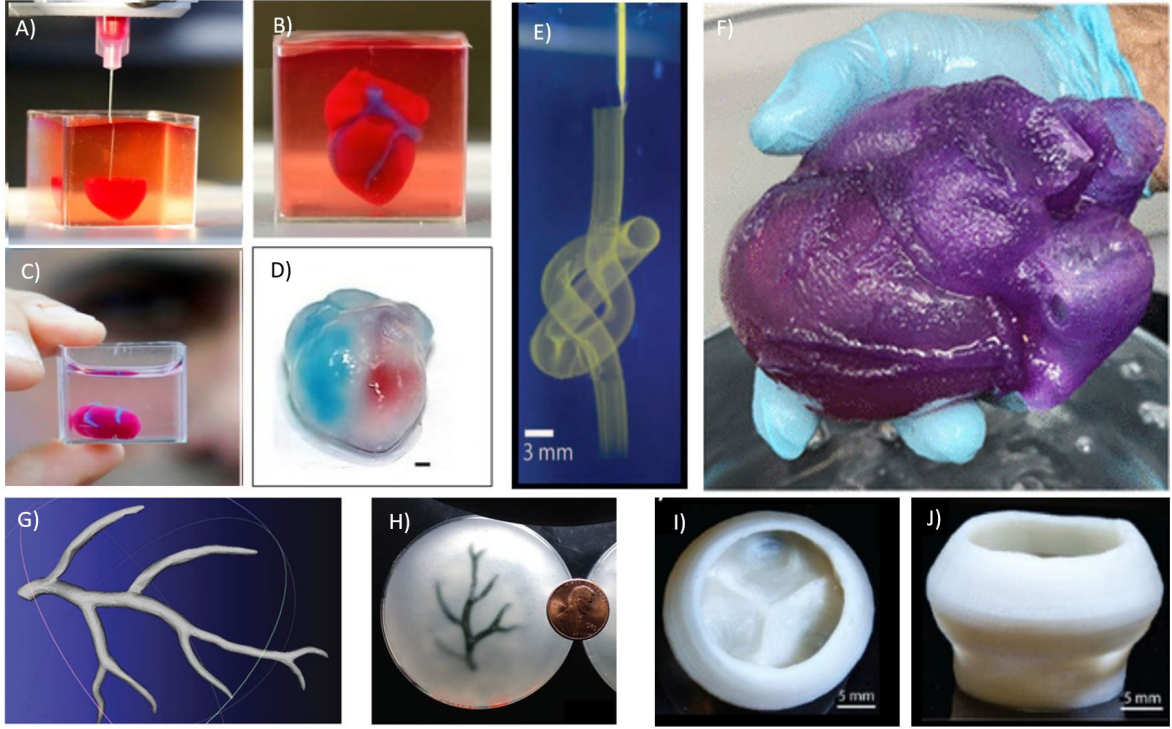
Biyomürekkepler olarak da bilinen hidrojellerin ekstrüde edilmesi yapısal özelliklerinden dolayı zordur. Hızlı çapraz bağlanma/jelleşme gerçekleşmemesi ve yerçekimi nedenlerinden dolayı basım esnasında yapının ayakta kalmasını etkilemektedir. Ek olarak geometrik yapının ağırlığı ve kalınlığından dolayı çökme ve yayılmalar meydana gelmektedir. Bahsedilen dezavantajlardan dolayı genellikle orjinal yapıya benzerliği düşük olarak biyobaskılanmaktadır. Biyobaskılama esnasında bazı biyomürekkeplerin tasarıma özgü 3B yapılarını koruması için bir destek çözeltisi içinde basılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Bu sayede biyobaskılanan biyomürekkep destek banyosunda birikerek yapıların çökmesi ve bütünlüklerini kaybetmeleri önlenmektedir. Üç boyutlu biyobaskılama yöntemlerinde aljinat, kollajen veya fibrin bazlı biyomürekkeplerle karmaşık mimarideki biyolojik yapıların üretimi herhangi bir destek üzerinde gerçekleştirilmediği takdirde 3B yapılar dağılarak

orijinal yapılarını koruyamayabilmektedir. Bu nedenle, biyobaskılama sonrasında 3B modelden farklı yapılar elde edilebilmektedir.

Günümüzde geleneksel yöntemlerle üretimi mümkün olmayan karmaşık yapıdaki doku/organların üretimi için geliştirilen teknolojilere bakıldığında 3B biyobaskılamanın doğrudan jel formundaki destek banyosu içerisinde yapıldığı yöntemler ön plana çıkmaktadır. Bu yöntemler arasında Thomas ve ark. tarafından aljinat, kollajen veya fibrin bazlı biyomürekkeplerin, doğrudan tersinir jelleşme özelliği gösteren jelatin banyosu içerisinde biyobaskılanabildiği ve hidrojel, biyobaskı esnasında jelatin çözeltisi içerisinde bulunan çapraz bağlayıcı ajan aracılığıyla çözünmez forma geçtiği gösterilmiştir. Ayrıca, agaroz, gellan gum, carbopol ve Pluronic F-127 gibi sıcaklıkla tersinir jelleşme/sıvılaşma özelliği gösteren polisakkaritlerin ve sentetik polimerlerin destek banyosu olarak kullanıldığı birçok çalışmada 3B karmaşık doku/organlar başarılı bir şekilde biyobaskılanabilmiştir [44] [45]. Destek banyosu, ekstrüde edilen biyomürekkebin yayılmasını kontrol etmek için gerekli ortamı sağlayarak basılı katmanların entegre olmasına izin vermektedir. Ek olarak, destek banyosunun basılan biyomürekkep ile uyumluluğu da başarılı bir biyobaskı için çok önemli bir role sahiptir. Poli(etilen oksit)-poli(propilen oksit)-poli(etilen oksit) (Pluronic F127; PF), yoğunluğuna bağlı termal geri dönüşümlü jelleşme özelliğine sahip destek banyosu malzemelerinden biridir. Bu nedenle, oda sıcaklığında %25-%40 yoğunlukları aralığında destek banyosu olarak birçok çalışmada başarılı bir şekilde kullanılmıştır [46].

Bhattacharjee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada mikrojel destek banyosu içinde floresan mikro küre süspansiyonunun ekstrüzyonu ile karmaşık yapıların üretimi sağlanmıştır [47]. Nadav ve ark. yaptıkları çalışmada, anatomik boyutta insan kalbini indüklenmiş pluripotent kök hücre türevli kardiyomiyositler ve endotel hücrelerle birlikte biyobaskılamışlardır. Çalışmada destek banyosu, hücre kültürü ortamında çözölmüş bir ksantan sakızı(xanthan gum) çözeltisi ile çevrelenen aljinat mikropartiküllerden oluşmaktadır. Biyobaskılanan kalp minyatürize edilmiş olsa da 20 mm yüksekliğinde ve 14 mm çapındadır. Süspansiyon ortamında baskılanarak elde edilen yapı, hem ana kan damarlarının hem de kalp ventriküllerinin perfüzyonuna izin vermiştir [48]. Şekil 2.18

(A-D)'de bahsedilen çalışmalara ait destek banyosu içerisinde biyobaskılanmış örnekler gösterilmiştir.

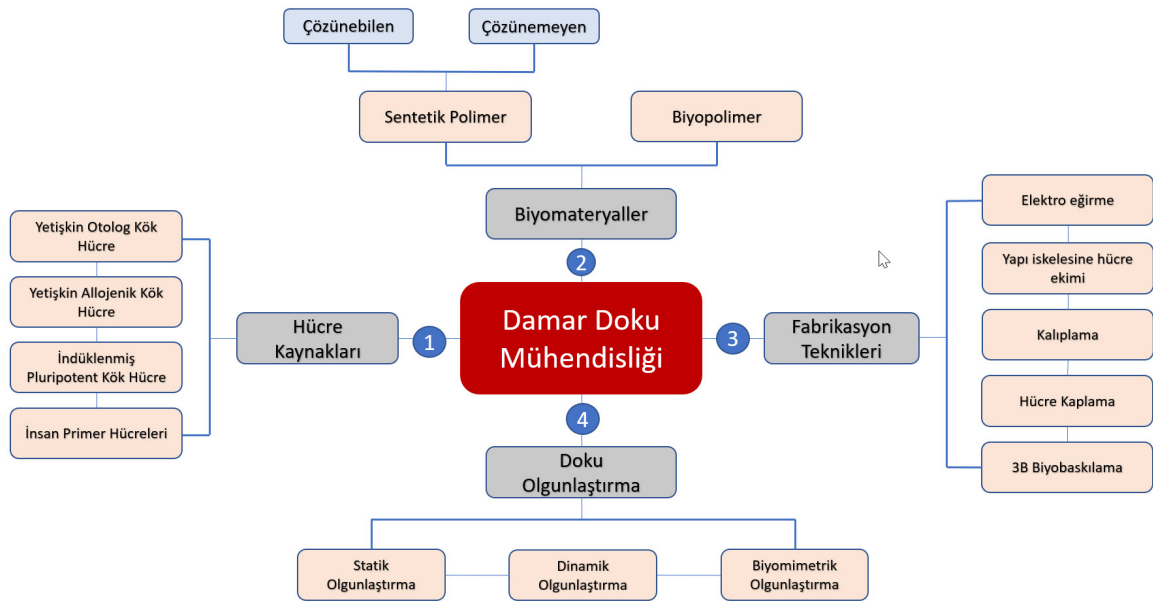


Şekil 2.18. A-D) 3B biyobaskılanmış, minyatür, hücre yüklü insan kalbi örneği [48]. E) Granüler bir süspansiyon ortamında floresan mikro kürelerle yazılmış sürekli düğüm örneği [47]. F) Yetişkin bir insan kalbinin anatomik boyutta bir modelinin jelatin destek banyosunda biyobaskılanmış örneği [49]. G-H) Aljinat ile basılmış ve jelatin destek banyosuna gömülmüş arteriyel damar örneği [45]. I-J) Tersinir jelleşme özelliği gösteren jelatin banyosu ortamında basılmış kollajen kalp kapakçığı örneği [50].

2.6. Damar Doku Mühendisliği ve 3B Biyobaskılama

Doku mühendisliği, hücreler, biyomalzemeler ve çeşitli biyoaktif molekülleri kullanarak hasarlı doku ya da organları laboratuvarlarda üretmeyi amaçlayan bir bilim dalıdır. Doku mühendisliğinin temel hedefleri arasında, hastalık, travma veya doğuştan gelen sorunlar nedeniyle zarar görmüş doku veya organların rejenerasyonunu sağlayacak stratejiler geliştirmektir. Doku mühendisliği, genel olarak biyouyumlu bir doku iskelesi, hasarlı bölgeyi etkin olarak iyileştirebilecek farklı kök hücreler/primer hücreler ve hücresel davranışları uyarabilen biyosinyal molekülleri olarak üç ana bileşenden oluşmaktadır. Damar doku

mühendisliği ise doku veya organların vaskülaritesini artırmayı, tıkanan ve işlev dışı kalan arteriyel damarlar yerine veya baypas ameliyatlarında kullanılabilecek greftlerin geliştirilmesini hedefleyen doku mühendisliği alanlarından biridir. Şekil 2.19'da damar doku mühendisliği yaklaşımının temel bileşenleri gösterilmektedir. Kan damarlarının karmaşık yapıları, hücresel içeriği ve çok farklı biyosinyal moleküllerinin varlığı, vasküler dokuların mühendislik yaklaşımlarıyla üretiminde büyük bir zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Doku mühendisliği yaklaşımlarıyla üretilecek bir kan damarı biyolojik olarak uyumlu, biyobozunur, yeterli mekanik özelliklere ve geçirgenliğe sahip olmalıdır. Ayrıca, kullanılacak bölgedeki doku veya organa bağlı olarak farklı boyutta ve geometrilerde üretilmelidir. 1986'da Weinberg ve Bell, kollajen, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri ve fibroblastları içeren ilk kan damarını geliştirmişlerdir. Ancak, bu çalışmada elde edilen vasküler kanallar zayıf mekanik özellikleri nedeniyle greftin uygulanabilirliği sınırlı kalmıştır [51]. Bu çalışma sonrasında bugüne kadar doku mühendisliği alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Damar doku mühendisliği yaklaşımları için, doku iskelesi, kalıplama ve 3B biyobaskılama gibi yöntemlere başvurulmuştur [52].



Şekil 2.19. Damar doku mühendisliğinin temel bileşenleri.

Damar doku mühendisliğindeki zorluklardan biri, tübüler bir yapı içindeki farklı hücreleri büyük ölçekte dağıtmak, organize etmek ve olgunlaştırmak için uygun bir yöntem

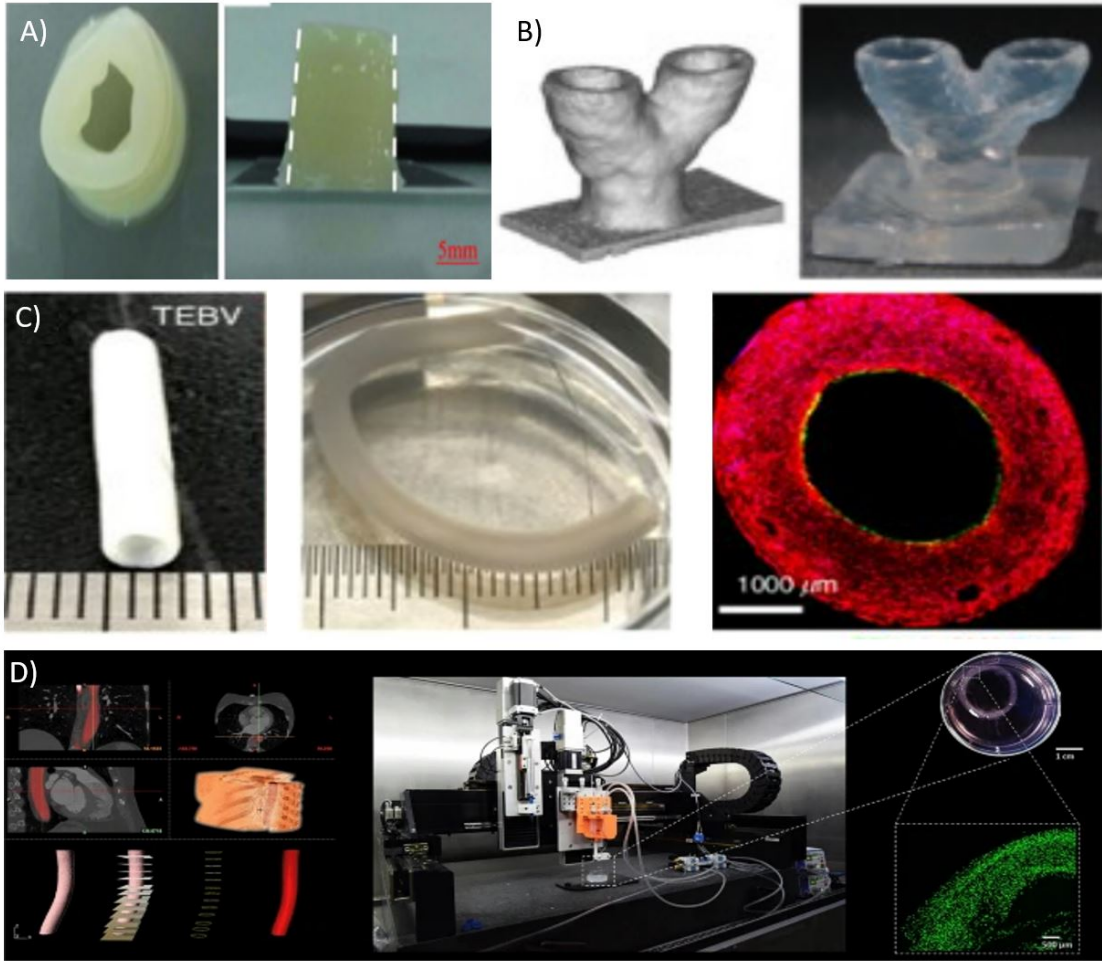
geliştirmektedir. Geleneksel yöntemlere baktığımızda bu zorlukla başa çıkmak için, hücre tabaka mühendisliği, ksenojenik bir damar dokunun hücresizleştirilmesi ve elektroegirme veya kalıplama yoluyla doku iskelelerinin üretimi gibi çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Geleneksel yöntemlerle üretilen doku iskeleleri, hücre çoğalmasını ve doku oluşumunu teşvik eden özelliklere sahip olmasına rağmen hücrelerin bir 3B yapıda kontrolü bir şekilde konumlandırılmasına izin vermemektedir. Damar dokuda bulunan üç farklı vasküler tabakanın üretimi için çok adımlı, uzun ve karmaşık süreçler gerekir. Ayrıca, laboratuvar ortamında geliştirilen sentetik kan damarlarının *in vivo* implantasyonu sırasında malzemelerin yaklaşık olarak 2.000–3.000 mmHg fizyolojik kan basıncına dayanabilecek mekanik özelliklere de sahip olması gerekmektedir [53]. Bu dezavantajları aşmak için, damar doku mühendisliği araştırmacıları, tek basamaklı bir üretimle, hücre içeren biyomalzemeleri üç boyutlu geometride kontrollü bir şekilde yerleştirebilen yöntemler geliştirmektedirler. Bunlar arasında 3B biyobaskılama teknolojisi diğer geleneksel yöntemlere göre, karmaşık ve fonksiyonel yapıların doku/organa özgü anatomik, morfolojik ve hücre içeriğiyle birlikte üretimine olanak sağlayabilmektedir. Damar doku mühendisliği uygulamalarında geniş bir aralıkta biyomalzeme seçimine olanak tanıdığı için ekstrüzyon temelli biyoyazıcılar sıklıkla kullanılmaktadır [54].

Üç boyutlu biyobaskılama yöntemiyle çok katmanlı damar doku yapısı elde etmek için literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Ko-aksiyel ekstrüzyon yaklaşımıyla jelatin metakrilat (GelMA), aljinat ve polietilen glikol (PEGTA) biyomürekkebi kullanılarak eşmerkezli kanallar içeren çok katmanlı bir nozul ucu tasarımıyla 3B vasküler bir yapı üretilebilmiştir [55]. Li ve ark. tarafından jelatin, aljinat, kitosan ve fibrinojen hidrojellerin kullanımıyla içi boş kanalların dikey biyobaskılanmasını sağlayabilen bir yöntem geliştirilmiştir (Şekil 2.20.A). Çalışmada, 6-8°C'lik bir soğutma odasında çift ağızlı bir düzenek kullanılarak kompozit biyomürekkep ekstrüde edilmiş ve 3B yapı trombin, kalsiyum klorür ve gluteraldehit gibi çapraz bağlama ajanlarıyla kararlı bir hale getirilmiştir [56]. Andreas ve ark. sıvı florokarbonda hidrojellerin serbest biçimli üretimi için özgün bir teknik olan su altı (submerged bioprinting) biyobaskılama yöntemini geliştirmişlerdir (Şekil 2.20.B). Hidrojel olarak %3 (a/h) agaroz ve püskürtme ucu olarak tek kullanımlık şırınga

iğneleri ile 3B biyoyazıcıyla 30 mm yüksekliğe kadar hidrojel yapıları üretilebilmiştir. Bu yöntemle arteriyel çatallanma modeli başarılı bir şekilde biyobaskılanmıştır [57]. Gao ve ark. tarafından üçlü bir ko-aksiyel baskılama ucu ile damar dokuda bulunan tunica media ve intima katmanlarını oluşturmak için vasküler doku kaynaklı hücre dışı matriks ve aljinat biyomürekkepleri kullanılarak biyobaskılama işlemi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.20.C). Elde edilen 3B yapı CaCl_2 çözeltisinde bekletilerek yapının mekanik kararlılığı sağlanmıştır [58]. Caner ve ark. yaptıkları çalışmada damar benzeri yapıların üretimi için çok kanallı mikroakışkan baskılama ucu içeren çok malzemeli bir biyobaskı platformu geliştirmişlerdir. Araştırmacılar bu tasarımla, hem çok hücreli hem de çok katmanlı doğal damar dokuların karmaşık geometrik şekline benzer şekilde biyobaskılanmasını hedeflemişlerdir. Önerilen biyobaskılama süreci, bir insan abdominal aortunun tıbbi görüntüsü üzerinden bilgisayar destekli modellemesi ile başlamıştır. Endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblast hücreleri ile, bir aljinat-GelMA karışımından oluşan biyomürekkep, Pluronic F127 ve Laponite-RDS ile formüle edilmiş bir nanokil-hidrojel bazlı destek banyosu içerisinde biyobaskılanmıştır (Şekil 2.20.D). Sonuçlar, geliştirilen gömülü çok-malzemeli biyobaskı platformuyla, çeşitli hücre tiplerini içeren intimal, medial ve adventisyal katmanlardan oluşan damar benzeri dokuların başarılı bir şekilde üretilebildiğini göstermiştir [59]. Isabel ve ark. hastaya özel anatomik tasarım, hesaplamalı akışkan dinamiği doğrulaması, doku iskelelerinin üretimi, mekanik özelliklerin değerlendirilmesi ve multipotent mezenkimal kök hücre kültürünün dahil edildiği bir araştırma gerçekleştirmişlerdir [60]. Eman ve ark. yaptıkları çalışmada, hastaya ait manyetik rezonans görüntüleme (MRI) görüntülerinden yararlanarak yetişkin bir insan kalbinin tam boyutlu bir modelini jelatin destek banyosu içerisinde biyobaskılamışlardır (Şekil 2.18.F). Çalışmalarında düşük maliyetli bir 3B biyobaskılama platformu kurarak %4 yoğunluğa sahip aljinat biyomürekkebi ile kalbi anatomik ölçekte (kalbin detaylı bileşenleriyle, kalp kapakçıkları, pulmonerler, ven ve aort girişleri ve koroner arterleri) biyobaskılamışlardır [49]. Şekil 2.20’de bahsedilen çalışmalara ait biyobaskılanmış örnekler gösterilmiştir.

Literatür çalışmaları detaylı analiz edildiğinde, hastaya özel damar greftleri üretebilmek için MRI veya BT görüntüleme kullanılmaktadır. Tıbbi görüntüleme yöntemleriyle

3B modeller oluşturulduktan sonra biyomürekkep ve biyobaskılama yöntemi seçilir. Bu tez kapsamında yapay zeka modeliyle geliştirilen 3B koroner arter modelinin biyobaskılanmasında literet rde de en çok kullanılan aljinat polimeri kullanılmıştır. Ayrıca, damar doku mühendisliği çalışmaları incelendiğinde karmaşık bir modelin yapısal bütünlüğünü korumak için biyobaskılamanın bir destek banyosunda gerçekleştirilmesi üretim başarısını artırmaktadır. Bu tez çalışmasında, koroner arterlerin biyobaskılanması yukarıdaki kısımlarda bahsedilen avantajları nedeniyle Pluronic F-127 destek banyosunda gerçekleştirilmiştir.



şekil 2.20. (A) 3B biyobaskılanmış, dikey konfigürasyonda 15 mm boru şeklinde yapı  rneği [56]. (B) Bir arteriyel çatallanmanın batık biyobaskılanmış  rneği [57]. (C)   l  koaksiyel baskı uçla birlikte biyobaskılanmış kan damarları  rneği [58]. (D)  ok kanallı mikroakışkan baskılama ucu içeren çok malzemeli bir biyobaskı platformu [59].

2.7. Yapay Zeka ve 3B Biyobaskılama

Tıpta yeni teknolojilerin geliştirilmesi ve uygulanması, insan yaşam süresini önemli ölçüde artırabilir ve yaşam kalitesini iyileştirebilir. Günümüzde tıpta yenilikçi teknolojiler benzeri görülmemiş bir hızla artmaktadır. İnsanların dünya çapında yaşadığı kalp/damar sorunları 3B modellerin yardımıyla çözülebilecek potansiyeline sahiptir. İnsan sağlığında kalp hastalıkları, tüm dünyada en önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Kalp damar hastalıklarında tıkanmış veya daralmış arterleri teşhis etmek için gereken invaziv kateterizasyon ve stentleme gibi kan akışını iyileştirmeye yönelik karmaşık yöntemler 3 boyutlu biyobaskılama kullanılarak önlenabilir. Tıbbi güçlendirebilecek ve tıp uzmanlarının çeşitli hastalıkların teşhisi ve tedavisine yardımcı olabilecek diğer bir yenilik ise yapay zekadır. Yapay zeka hizmetleri teşhis doğruluğunu iyileştirebilir, doktorun işini kolaylaştırarak teşhis ve tedaviyi otomatikleştirebilir, en iyi tedavi yöntemini seçebilir veya yeni ilaçlar geliştirebilir. Kapsamlı tarihsel tıbbi veriler sayesinde yapay zeka, teşhis koymada ve uygun tedaviyi seçmede doktora “üçüncü bir görüş” vererek faydalı olabilmektedir. Yapay zeka, belirli bir hastalık hakkında mevcut tüm tıbbi bilgilerle onu analiz edebilir ve tıbbi uygulama tarihinde hangi tedavilerin ve hangi ilaçların hangi doz ve sürede en etkili olduğunu belirleyebilir [61].

Üç boyutlu biyobaskılama teknolojisinin mevcut iş akışı, tıbbi görüntü işlemeden biyobaskılama parametrelerinin optimizasyonuna ve biyobaskılama sonrası doku olgunlaşması sırasındaki iyileştirmelere kadar sayısız üretim karmaşıklığını içermektedir. Wei ve ark. tarafından paylaşılan derlemede şu ana kadar yapılan çalışmalar incelenmiş ve derin öğrenmenin, biyobaskılama öncesi, sırası ve sonrası aşamalarındaki potansiyel uygulamalarla bu teknolojiyi ilerletme konusunda umut vaat ettiği görüşü paylaşılmıştır. Hastaya özel doku ve organların 3B biyobaskıma için, biyomürekkep üretimi ve biyobaskılama parametrelerinin derin öğrenme ile tasarlanması, doku mühendisliği çalışmalarına hız kazandıracağını öngörmüşlerdir [62]. Ali ve ark. literatür incelemesinde bulundukları derlemede doku mühendisliği uygulamalarında hücre içeren yapılar oluşturmak için gerçekleştirilen çalışmaları incelemişlerdir. Çalışmalarında kritik konular olarak belirttikleri

biyobaskılama ve hücre canlılığı için etkili olan parametreler hakkında incelemede bulunmuşlardır. Biyobaskılama işlem parametreleri ve yapı tasarımı ile doğrudan ilişkili parametrelerin örneğin baskı ucu tipi ve çapı, biyomürekkep derişimi, yazma hızı ve basıncı gibi parametrelerin makine öğrenmesi yaklaşımıyla iyileştirilerek optimize edilmesi araştırmacılar tarafından önerilmiştir [63]. Jennifer ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada aljinat hidrojellerin yüksek kaliteli olarak 3B biyobaskılamak için gerekli parametreler araştırılmıştır. Bu araştırmacılar biyobaskılama parametrelerini öğrenmek ve tahmin etmek için küçük bir veri seti kullanan hiyerarşik bir makine öğrenimi (HML) çerçevesi sunmuşlardır. Veri seti içerisinde 48 baskıya ait; baskı hızı, akış hızı, mürekkep derişiminden nozül çapına kadar değişen sistem değişkenlerinin kombinasyonları bulunmaktadır. Çalışma sonucunda, öğrenilmiş biyobaskılama parametreleri aracılığıyla baskılama doğruluğu optimize edilerek 3B biyobaskılama kalitesi artırılmıştır [64].

Literatür geneline bakıldığında yapay zeka/derin öğrenme yöntemleriyle geliştirilmiş 3B bir modelin doğrudan biyobaskılamada kullanılmasıyla ilgili bir çalışma bulunmadığı gözlemlenmiştir. Bu tez çalışmasında, yapay zeka yöntemiyle elde edilen 3B koroner arter modelinin biyobaskılanmasıyla kişiye özel damar implantlarının üretilebileceği bir yöntem önerisinde bulunulmuştur.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu bölümde, tez kapsamında gerçekleştirilen deneysel çalışmalar hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. İlk aşamada açık kaynaklı BTA görüntülerinden oluşan etiketli veri setlerinin araştırılması ve toplanması hakkındaki çalışmalar detaylandırılmıştır. Daha sonra toplanan bu veri setleri ile yapay zeka eğitimi gerçekleştirilerek elde edilen 3B yapının biyobaskılanabilir özellikte olup olmadığı incelenmiştir. Devamında, koroner arter bölütlenmesinin kullanıcıdan bağımsız tam otomatik şekilde bölütlenmesi için yapılan çalışmalar açıklanmıştır.

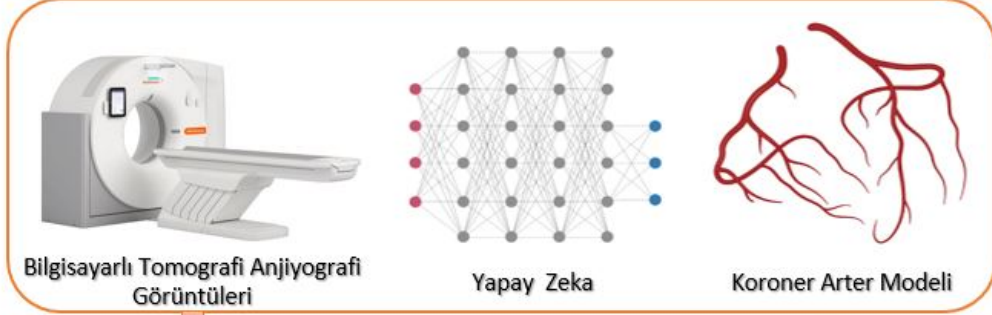
Tezin ikinci aşamasında ise, yapay zeka çıktısından elde edilen 3B modelin biyobaskılanması için bir 3B yazıcı seçilmiş ve üzerinde çeşitli modifikasyonlar ve yazılımsal değişiklikler yapılarak biyoyazıcıya dönüştürülmüştür.

Tezin üçüncü aşamasında, elde edilen 3B koroner arter modelinin biyobaskılanmasında kullanılan biyomürekkebin ve destek banyosunun hazırlanmasına ait detaylı bilgiler verilmiştir. Biyobaskılama için gereken malzemeler hazırlandıktan sonra modifiye edilmiş 3B biyoyazıcı ile koroner arterlerin üretilebilirliği gösterilmiştir.

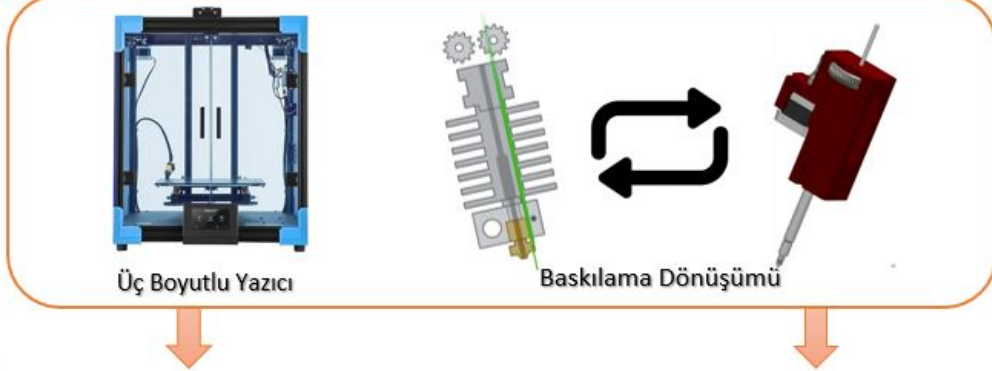
Tezin son aşamasında, biyobaskılanmış karmaşık koroner arter yapılarının karakterizasyonuna yer verilmiştir. Gerçek ve yapay zeka çıktı modellerinden ayrı ayrı üretilen biyobaskılanmış örnekleri karşılaştırmak için μ -BT analizleri yapılmış ve sızdırmazlık testleri akış deneyleriyle gerçekleştirilmiştir.

Bu tez çalışması kapsamında yapılan tüm çalışmalar Şekil 3.1’de özetlenmiştir.

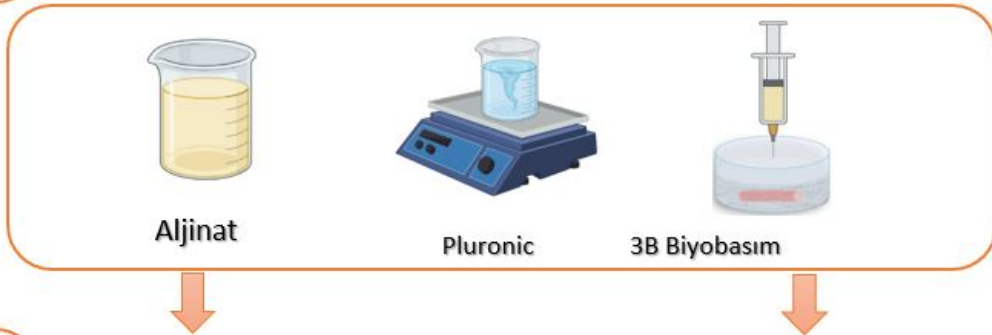
1 Yapay Zeka ile Damar Bölütlemesi



2 Üç Boyutlu Biyoyazıcı Tasarımı ve Üretimi



3 Koroner Arterlerin Biyobaskılanması



4 Analiz ve Karakterizasyon



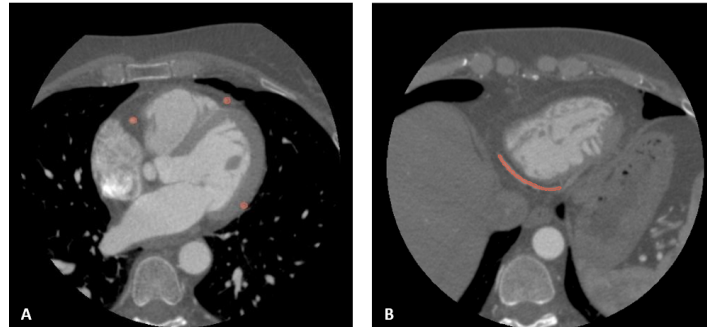
Şekil 3.1. Tez çalışması kapsamındaki deneysel basamakların şematik gösterimi.

3.1. BTA Görüntülerinden Yapay Zeka Yöntemi ile Damar Bölütlemesi

Yapay zeka ile damar bölütlemeye kullanılan veri seti ve ilgili yöntemler aşağıdaki bölümlerde detaylandırılmıştır.

3.1.1. Veri seti

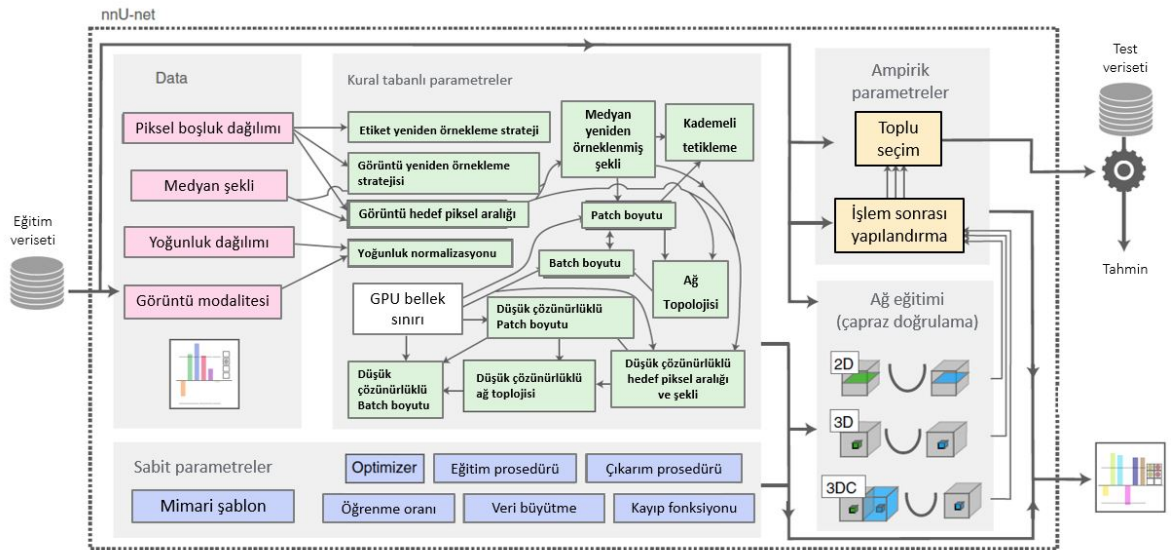
Çalışmada, koroner arter bölütleme algoritması eğitimi için açık erişim olarak sunulan Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi veri setinden faydalanılmıştır. Rotterdam Coronary Artery Algorithm Evaluation Framework MICCAI 2012 “Coronary Artery Stenoses Detection and Quantification Evaluation Framework” çalışmasında CLS12 adlı açık kaynak olarak 42 hastaya ait Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi görüntüleri paylaşılmıştır. Veri setinde koroner arter lümen bölütlenmesi ve koroner arter stenoz tespiti için görüntüler etiketlenmiştir (Şekil 3.2). Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi taramaları, üç üniversite hastanesinden geriye dönük olarak alınmış ve anonim olarak değerlendirilmiştir. Görüntülerin taraması ve yeniden yapılandırma işlemleri Hortense ve ark. tarafından açıklanmıştır [65]. Bu tez çalışmasında, açıklanan veri seti derin öğrenme eğitimi, doğrulanması ve test edilmesi için kullanılmıştır. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi görüntüleri nnU-Net eğitimi için dicom(.dcm) formatından NIFTI (.nii) formatına dönüştürülmüştür. Veri setinde bulunan 42 hastanın 32 hasta görüntü verisi eğitim için 10 hastanın BTA görüntü verisi test için ayrılmıştır.



Şekil 3.2. Eğitim veri kümesinden BTA görüntüleri örnekleri. A. Kırmızı renkli noktalar, koroner arterin dairesel şekillerini gösterir. B. Kırmızı renkli çizgi, koroner arterin dallanmış şeklini gösterir.

3.1.2. nnU-Net

Bu çalışmada, bölütleme yöntemi konfigürasyonu için tam otomatik bir çerçeve sunan nnU-Net'e başvurulmuştur. Fabian ve ark. tarafından geliştirilen bir derin öğrenme çerçevesi olan nnU-Net ile bölütleme işlemi standart ağ eğitiminin ötesinde, uzmanlık ve gelişmiş bilgi-işlem kaynakları gerektirmeden erişilebilir hale getirilmiştir [14]. Yazarlar, herhangi bir bölütleme görevi için yüksek doğruluk elde etmeyi amaçladıklarını belirtmişlerdir. Bu nedenle yeni bir ağ yapısı eklemekten sistematik bir yaklaşım kullanarak sistemi daha basit ve düzenli hale getirmişlerdir. Çalışmalarında eğitim için kullanılan medikal görüntü veri setlerindeki özelliklerin değiştiğini vurgulayarak kural bazlı bir yapı ile eğitim gerçekleştirilmesine olanak sağlamışlardır. Şekil 3.3'te bu yapıya ilişkin detaylar gösterilmiştir. nnU-Net medikal bölütleme işlemleri için, veri setinde bulunan bölütleme etiketi; örneğin karaciğer bölütlemesi, böbrek bölütlemesi gibi görevler için kullanıcıya herhangi bir ön-işlem veya müdahale gerektirmeden otomatik bir eğitim platformu sunmaktadır. nnU-Net modeli manuel olarak eklemeler yapılarak yarı otomatik bir sisteme dönüştürülebilmekte, bu sayede modelin eksiklikleri dışarıdan müdahale ile giderilerek ağ performansı daha başarılı hale getirilebilmektedir [66].

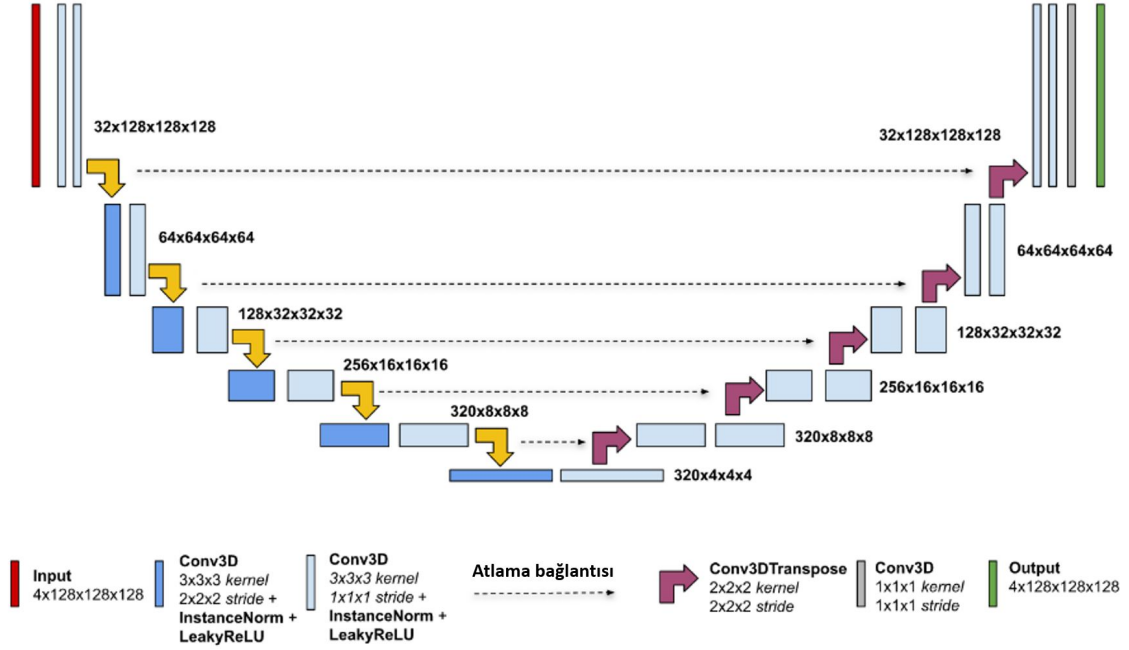


Şekil 3.3. Derin öğrenmeye dayalı medikal görüntü bölütlemesi için önerilen nnU-Net çerçevesi [14].

nnU-Net çerçevesinde, en iyi U-Net konfigürasyonunun seçilmesi için üç ayrı konfigürasyon tasarlanmıştır. nnU-Net yapısı içinde 2B, 3B ve 3B-Cascade U-Net ağ mimarilerine izin verilmektedir. U-Net, medikal görüntülerin hızlı ve yüksek doğruluk ile bölütlenmesi için tasarlanmış evrimsel bir sinir ağı mimarisidir. Mimari U harfine benzetildiği için U-Net adını almıştır. İki boyutlu (2B) U-Net'te, eğitim içerisinde veri setinden İki boyutlu görüntüler heterojen bir şekilde dağıtılır ve mimari içerisinde 2B kernel boyutları kullanılarak eğitim gerçekleşir. Üç boyutlu (3B) U-Net yapısında, 3B voxel yapısı (patch) bazlı yapı kullanılarak eğitim gerçekleştirilmekte ve kernel boyutları 3B olarak kullanılmaktadır. 3B-Cascade U-Net, özellikle büyük verilere yöneliktir. İlk olarak, kaba bölütleme özellikleri, düşük çözünürlüklü veriler üzerinde çalışan bir 3B U-Net tarafından öğrenilir. Bu bölütleme özellikleri daha sonra tam çözünürlüklü veriler üzerinde çalışan ikinci bir 3B U-Net tarafından ayrıştırılarak eğitim gerçekleştirilir. 3B U-Net 3B görüntülerin yüksek doğruluk ve performansla bölütlemesini gerçekleştirmek için kullanılmaktadır. Şekil 3.4'te 3B U-Net model mimarisi ve farklı bileşenleri gösterilmektedir. 3B U-Net, konvolüsyon, örnek normu ve aktivasyon fonksiyonu Leakyrelu operasyonlarının bir kombinasyonu yoluyla mimarinin merkezinde bir darboğaz oluşturmayı amaçlayan, bir kodlayıcı (encoder) ve genişleyen bir kod-çözücü yollarından oluşur. Bu darboğazdan sonra patch, konvolüsyonlar ve üst örneklemenin bir kombinasyonu yoluyla yeniden oluşturulur. Atlama bağlantısı, adından da anlaşılacağı gibi, sinir ağındaki bazı katmanları atlar ve bir katmanın çıktısını sonraki katmanlara girdi olarak besler. Mimari içerisinde kod çözücü bölümünde bir görüntü oluşturmak için kodlayıcı bölümünde öğrenilen ince ayrıntıları kullanması amacıyla atlama bağlantıları eklenir. Giriş katmanında eğitime dahil edilen path boyutu nnU-Net tarafından GPU'ya göre belirlenmektedir. Daha büyük patch boyutları, daha fazla bağlamsal bilginin toplanmasına izin vermektedir ve bu nedenle bölütleme performansını artırmaktadır.

3.1.3. Derin öğrenme mimari eğitimi

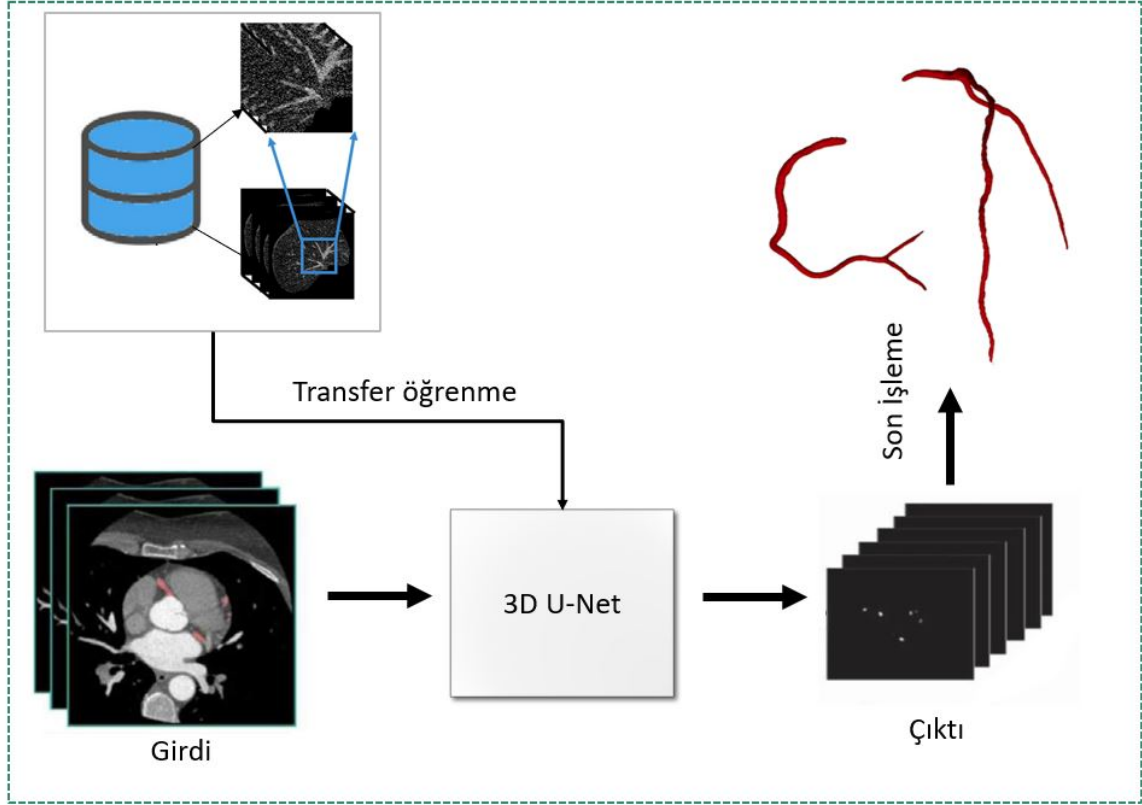
Tez çalışmasında nnU-Net yarı otomatik bir sistem olarak koroner arter bölütlemesinde kullanılmıştır.



Şekil 3.4. 3B U-Net mimarisi [14].

Medikal görüntü bölütleme işleminden önce görüntüler üzerinde gürültüleri azaltmak, görüntüyü iyileştirmek için bazı ön-işlemler nnU-Net tarafından yapılmıştır. Veri setinde bulunan BTA görüntülerini iyileştirmek için nnU-Net'te eğitim öncesinde otomatik olarak medyan filtreler kullanılmıştır. nnU-Net mimari çerçevesinde bulunan full resolution 3B U-Net ağ mimarisi ile eğitim gerçekleştirilmiştir.

Transfer öğrenme, derin öğrenme algoritmalarının farklı bir problemi çözmek için önceden elde ettiği öğrenme kazanımlarının yani ağırlıklarının kullanılmasıdır. Transfer öğrenme ile hazır ağırlıklar kullanıldığından büyük ölçekli veri kümelerine ihtiyaç kalmadan düşük sayıda örnekler içeren veri setleri için de yüksek doğruluk oranları elde edilebilmektedir. Bu tez çalışmasında, transfer öğrenme ile daha önceden eğitilmiş bir nnU-Net ağırlık çıktıları alınmış ve eğitim bu ağırlıklar ile başlatılmıştır (Şekil 3.5). Bu ağırlıklar 303 hastaya ait BT görüntüsünden oluşan karaciğer ve karaciğer damarlarının bölütleme görevi için eğitilmiş nnU-Net mimarisi çıktılarına aittir [14].



Şekil 3.5. Tez çalışmasında koroner arter bölütlemesi için önerilen nnU-Net model yapısı.

Eğitim işlemi için Pytorch kütüphanesi aracılığıyla, GPU olarak Quadro RTX 6000 ekran kartı, Intel(R) Xeon(R) W-3223 CPU @ 3.50GHz ve 64GB RAM donanımlarına sahip bir iş istasyonu kullanılmıştır. Eğitim için verilen parametreler alt başlıkta detaylı olarak açıklanmıştır.

3.1.4. Derin öğrenme parametreleri

Bir derin öğrenme mimarisinin öğrenmesini sağlayan en önemli etken hiperparametrelerdir. Bu parametreler öğrenme oranı, veri artırımı, epoch sayısı ve kayıp fonksiyonu olarak verilebilir. Bu parametreler sezgisel olarak bulunamadığından deneysel olarak karar verilmektedir. nnU-net bu parametreleri varsayılan olarak ayarlamaktadır. Ancak eğitim mimarisinde, hedeflenen görevde eğitimin daha verimli ve yüksek doğrulukta gerçekleştirilmesi için bu parametreler değiştirilmektedir. Tez çalışmasında veriler, koroner

arterlerin bölütlenmesi için eğitilen nnU-Net mimarisinde herhangi bir veri arttırma işlemi olmadan eğitime dahil edilmiştir. Eğitim süreci, modelin parametrelerini güncellemesine karar vermesi için bir kayıp fonksiyonu (loss function) gerektirmektedir. Kayıp fonksiyonu ağ mimarisinin hata oranını aynı zamanda başarımını ölçen fonksiyondur. Kayıp fonksiyonu olarak çapraz entropi ve Dice kayıp fonksiyonlarının toplamı kullanılmıştır [67].

$$CE(y_1, p_1) + DL(y_1, p_1) \quad (1)$$

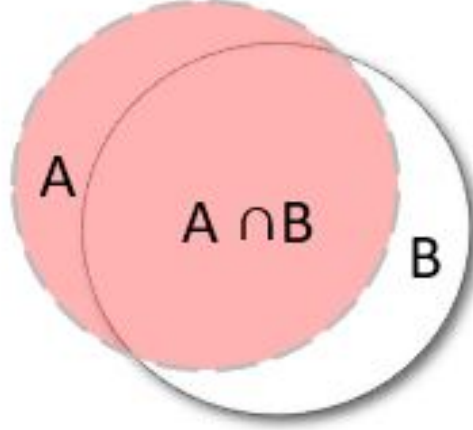
$$CE = - \sum_{i=1}^n y_i \log(p_i) \quad (2)$$

$$DL = 1 - \frac{2y_1p_1 + 1}{y_1 + p_1 + 1} \quad (3)$$

Eşitlikte p_1 değeri yapay zeka tahmini, y_1 değeri ise gerçek veri seti değerine karşılık gelmektedir. Öğrenme oranı (learning-rate), herhangi bir derin sinir ağı optimizasyon sürecindeki en önemli hiperparametrelerden birisidir. Eğitim işlemi 0.01 öğrenme oranında başlatılmıştır, nnU-Net içerisinde bulunan polinom öğrenme oranı formülü güncellemesiyle eğitim sırasında öğrenme oranı değişerek güncellenmektedir [68]. Eğitimde veriyi ezberleme ihtimaline karşın K-fold çapraz doğrulama yöntemine başvurulmuştur [69]. K-fold çapraz doğrulama yönteminde bütün veri “k” parçaya bölünür. Bölünen veri seti parçalarından, biri valide edilmesinde diğerleri ağ eğitiminde kullanılmaktadır. Eğitim Adam optimizier [70] kullanılarak 180 epoch 5-fold olacak şekilde 102 saat boyunca gerçekleşmiştir.

3.1.5. Değerlendirme ölçütleri

Dice benzerlik katsayısı (Dice Smilarity Coefficient-DSC), veri setinde bulunan bölütleme etiketi ve yapay zeka çıktısı ile oluşan tahmin arasındaki uzamsal benzerliği veya örtüşmeyi ölçmektedir [71]. Tıbbi görüntülerde gerçek bölütleme ve bölütleme performansını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir ölçü birimidir. Şekil 3.6’da, Dice benzerlik katsayısını açıklayan alan grafiği gösterilmektedir.



Şekil 3.6. Dice benzerlik katsayısını ifade eden görsel.

$$DC = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (4)$$

Eşitlik 2 ve Şekil 3.6’da belirtilen A, bölütleme sonucunu temsil etmektedir. B, karşılık gelen referans, gerçek bölütleme verisini temsil etmektedir. Dice benzerlik katsayısı, görüntü bölütleme için tasarlanmıştır ve aynı görüntünün ikili bölütlemesini karşılaştırmak amacıyla kabul edilen bir yöntemdir. Genel olarak bu katsayı değeri bölütleme doğruluğu ile bölütleme yöntemlerinin sonuçları arasında bir karşılaştırma yapmak için kullanılır [72].

3.1.6. Yapay zeka yöntemiyle 3B model elde edilmesi

Tezin bu adımında 3B biyobaskılama için gereken G-code üretimi açıklanmıştır. Üç boyutlu dilimleyici uygulamaları genellikle 3B modelleri tanırlar ve baskılama için G-code üretirler. Dilimleyici uygulamalarına 3B koroner arter modelinin tanınması ve aktarılması için, 3B olarak kaydetme işlemi oluşturulmuştur. Yapay zeka üzerinden çıktısı verilen 2B siyah beyaz maske olarak bilinen tahmin görüntüleri ile yapının biyobaskılanması, bütünlük kontrolü ve genel yapısı hakkında bilgi almak elverişli değildir. Bu nedenle 2B görüntüler üzerinden 3B bir modele geçiş yapılması gerekmektedir. Genellikle BT ve MR tarama veri görüntüleri gibi tıbbi görselleştirmeler için yürüyen küpler algoritması olarak da bilinen

marching cubes algoritması kullanılmaktadır. Marching cubes algoritması kullanılarak 2B görüntülerden 3B model elde edilmiştir ve kullanıcıya interaktif bir şekilde inceleme imkanı sunularak, biyobaskılama öncesi 3B olarak görselleştirilmiştir. 3B model “.stl” formatında 3B biyoyazıcıya gönderilmesi için kaydedilmiştir.

3.2. Üç boyutlu biyoyazıcı tasarımı ve üretimi

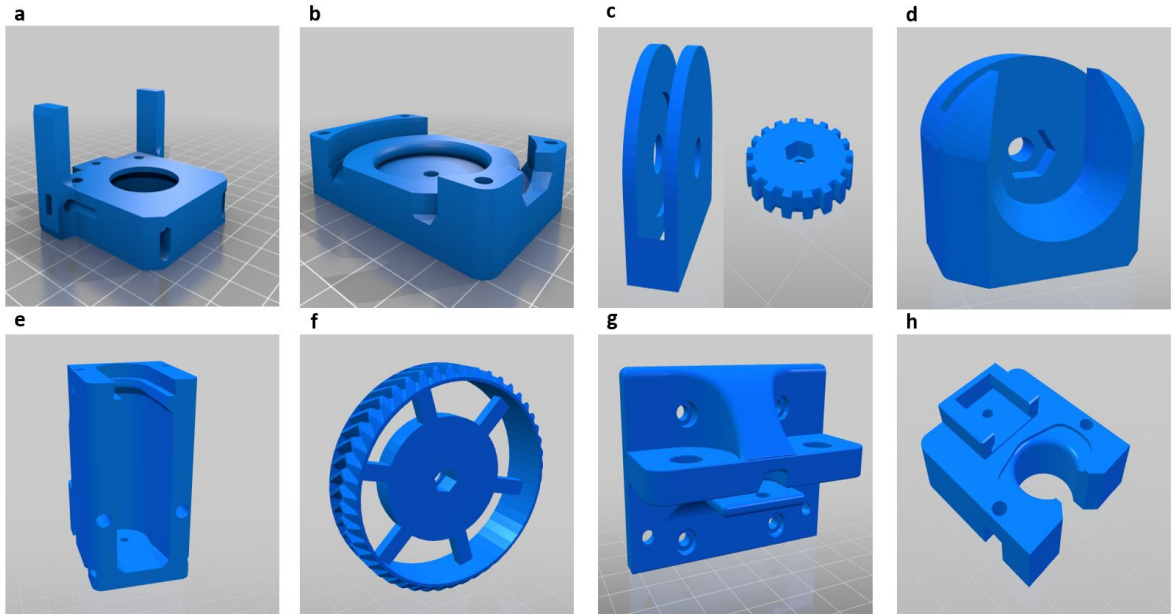
Üç boyutlu baskılama veya eklemeli imalat, bilgisayar destekli tasarım (CAD) modelleri tarafından yönlendirilen ardışık malzeme katmanlarını uygun bir yüzeye bırakarak üç boyutlu nesnelerin oluşturulmasına olanak tanımaktadır. Tez çalışmasının bu aşamasında, ticari olarak uygun bir fiyata satılan ve polimerik filamentlerin ısı ile basılmasını sağlayan bir 3B yazıcı kullanılmıştır. Bu yazıcı, daha sonra aşağıda açıklanan yöntemlerle bir 3B biyoyazıcıya dönüştürülmüştür. Bu sayede tez çalışmasında uygun maliyetli ve işlevsel bir 3B biyoyazıcı elde edilmiştir.



Şekil 3.7. Tez çalışmasında kullanılan Creality Ender 6 SE 3B yazıcıya ait görüntü.

3.2.1. Üç boyutlu yazıcının seçimi

Çalışma kapsamında açık gövde panellerden oluşan çeşitli modifikasyonlara ve parça eklemelere uygun bir ortam sağlayan bir 3B yazıcıya ihtiyaç duyulmuştur. Bu yüzden, literatürde daha önce benzer modelleri biyoyazıcıya dönüştürülmüş Creality Ender 6 SE adlı 3B yazıcı kullanılmıştır (Şekil 3.7) [73]. Creality Ender 6 SE, 250 x 250 x 400 mm'lik geniş bir yazım hacmine sahiptir ve 1.75 mm çapındaki PLA, ABS, TPU ve PLA alaşımlı filamentlerle 0,1 mm çözünürlükle yazma işlemi yapabilmektedir.



Şekil 3.8. Ekstruder başlık bileşenleri. a) Ekstruder step motor tutucu b) Dişli gövdesi tutucu c) tutucu d) Şırınga pistonu tutucu e) Ana gövde f) Dişli plaka g) Yazıcı bağlantı parçası h) Şırınga sabitleyici

3.2.2. Üç boyutlu yazıcının biyoyazıcıya dönüştürülmesi

Çalışma kapsamında tüm 3B biyobaskılama çalışmaları, modifiye edilmiş Creality Ender 6 SE 3B yazıcı ile gerçekleştirilmiştir. Satın alınan 3B yazıcı üzerindeki termoplastik ekstruder uzaklaştırılmadan önce PLA polimer filamentleri ile 3B biyoyazıcı parçaları üretilmiştir (Şekil 3.8). Üç boyutlu biyobaskılama işlemlerinde, hidrojel temelli bir biyomürekkep kullanılacağı için satın alınan 3B yazıcı ile yukarıda tasarımı ve görüntüsü verilen halka açık

olarak erişimi bulunan [74] modellerden şırınga pompası temelli bir ekstruder üretilmiştir. Nozül ucu olarak 21G 50 mm boyutundaki çelik iğne kullanılmıştır.

Montajı yapılan ekstruderin biyoyazıcı içerisinde konumlanması için Ultimaker Cura adlı yazılım kullanılmıştır. Ultimaker Cura ile Başlangıç ve Bitiş G Kodları değiştirilerek biyobaskılama öncesi, dönüştürülen yazıcının varsayılan olarak ana konumuna gitmesi önlenmiştir. Kullanılan nozül uç boyutu ve biyobaskılanması yapılacak 100 mL hacme sahip beher boyutuna göre G kodları Ultimaker Cura adlı yazılıma girilmiştir. Biyobaskılamaya geçilmeden önce aljinat temelli biyomürekkep ile akış ve basım optimizasyonu için hazır CAD modeller ve basit 3B harf modeller baskılanmıştır. Dişli plakanın nozül ucundan biyomürekkepi sürüşü ve baskı esnasında nozül ucunun hareketi gözlemlenerek basım parametreleri sürekli güncellenmiştir.

3.3. Üç Boyutlu Biyoyazıcı ile Koroner Arterlerin Biyobaskılanması

3.3.1. Biyomürekkep çözeltisinin hazırlanması

Biyomürekkep olarak, literatürde 3B biyobaskılama çalışmalarında en çok kullanılan aljinat (Fluka İsviçre) doğal polimeri seçilmiştir. Sodyum aljinat tozu, kütlece %5'lik olacak şekilde fosfat tamponuna (PBS) yavaş yavaş eklenmiştir. Glikomannan, kıvam artırıcı, su tutma kapasitesi ve kolay jelleşme gibi özelliklerinden dolayı biyobaskılama çalışmalarında kullanılan bir polisakkarittir [75]. Bu yüzden glikomannan, biyomürekkep çözeltisine aljinat kütlesinin %1 olacak şekilde eklenmiştir. Manyetik karıştırıcıda 750 rpm'de ve 37°C sıcaklıkta bir gece boyunca biyomürekkep çözeltisinin çözünmesi sağlanmıştır.

3.3.2. Destek banyosunun hazırlanması

Pluronic F-127 (SIGMA Almanya) destek banyosu hazırlamak için polimer pelletleri öncelikle %27.5 kütle/hacim (k/h) oranlarında olacak şekilde +4°C'de bulunan fosfat tamponuna (PBS) yavaş yavaş eklenmiştir. Bu sırada karıştırma işlemi de gerçekleştirilerek,

polimerin PBS'te tam çözünmesi sağlanmıştır. Sonrasında, bu çözeltiye çalışmalarda biyomürekkep olarak kullanılan aljinatı çapraz bağlayacak kalsiyum klorür (Merck Almanya) (CaCl_2) %0.1 k/h derişiminde eklenmiştir. Tüm bileşenler çözündükten sonra sıvı formda Pluronic F-127 çözeltisi 1,000 rpm'de 10 dk. santrifüjlenerek hava kabarcıkları giderilmiştir. Elde edilen destek banyosu biyobaskılama işlemine kadar $+4^\circ\text{C}$ 'de sıvı formda saklanmıştır.

3.3.3. Üç boyutlu biyobaskılama işlemi

Biyobaskılama işleminde, öncelikle aljinat çözeltisi 10 mL'lik enjektörlere aktarılmıştır. Tüm biyobaskılama işlemleri Pluronic F-127 destek banyosu içerisinde 21G nozül ucu ile yapılmıştır. Pluronic F-127 çözeltisi baskılanacak modelin büyüklüğüne göre seçilmiş bir 100 mL'lik beher içerisine aktarılmış ve sonrasında $+4^\circ\text{C}$ 'den 37°C 'e alınarak katı-jel formuna geçişi sağlanmıştır. Tüm biyobaskılama işlemleri oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Biyobaskılama işlemi tamamlandıktan sonra ise damar yapıları içeren destek çözeltisi $+4^\circ\text{C}$ 'ye alınarak Pluronic F-127'nin sıvılaşması sağlanmıştır. Sıvı hale geçen çözelti içerisinde koroner arter yapısı alınarak karakterizasyon çalışmalarına geçilmiştir. Çizelge 3.1'de biyobaskılama çalışmalarında kullanılan yazıcı parametreleri verilmiştir.

3.3.4. Koroner arterlerin biyobaskılanması

Doku mühendisliği çalışmalarında 3B biyobaskılama ile karmaşık geometrideki yapıların basımı zordur. Bu çalışmada düz geometride, basım hacmi düşük modelleri basmak yerine, koroner arterlerin kompleks ve dallanmış bölgelerinin basılması hedeflenmiştir. Yapay zeka ve etiketli veri seti üzerinden oluşturulan 3B modellerde, karmaşık yapıdaki dallı bölgeler biyobaskılama için hedef olarak belirlenmiştir. Elde edilen 3B koroner arter modeller içerisinde Meshmixer yazılımı ile dallanmış ve karmaşık bir bölge kesilmiş ve '.stl' formatında kaydedilerek 3B modeller oluşturulmuştur.

Çizelge 3.1. Biyoyazıcı baskı parametreleri.

Parameter	Değer
Katman yüksekliği	0.51 mm
Hat genişliği	0.5 mm
Duvar hattı genişliği	0.5 mm
Dolgu yoğunluğu	%20
Dolgu Şekli	Çizgiler
Dolgu Katman kalınlığı	0.51 mm
Yapı levhası sıcaklığı	38°C
Akış Yüzdesi	%1000
Yazdırma Hızı	5 mm/s
Dolgu Hızı	5 mm/s
Hareket Hızı	5 mm/s
G-code türü	Marlin

Üç boyutlu modeller biyobaskılama işlemi için üç boyutlu yazıcı tarafından baskı direktiflerini içeren G-code'larına dönüştürülmesi için açık kaynak Ultimaker Cura adlı dilimleyici yazılımına aktarılmış ve G-code'lar üretilmiştir. Koroner arter yapısının küçük olması nedeni ile baskılama sonuçlarını daha iyi yorumlayabilmek için 3B modeller orjinal boyutunun %200'ü olacak şekilde ölçeklendirilmiştir. Dilimleyici ara yüzü ekranında ölçeklenen görüntüler merkeze sabitlenerek G-code formatında çıktısı alınmış ve yazıcıya aktarılmıştır.

Biyobaskılama işlemleri gerçek veri için 38 dakika ve yapay zeka çıktısı için 34 dakika sürmüştür. Elde edilen 3B yapıların bütünlüğünü korumak amacıyla biyobaskılama işlemi sonrasında, malzemeler kalsiyum klorür içeren Pluronic F-127 jeli içerisinde 5 dakika bekletilmiştir.

Basımı yapılan modeller +4°C'de 1 saat bekletildikten sonra sıvılaştıran Pluronic F-127 çözeltisi içerisinden bir pens yardımı ile alınarak bir Petri kabına aktarılmıştır. Sonrasında aljinatın yapısal kararlılığını artırmak için biyobaskılanmış örnekler +4°C'de bulunan kütlece %1'lik kalsiyum klorür (CaCl_2) çözeltisi ile iki kez yıkanmıştır. Ayrıca bu sayede malzemelerin içerisindeki Pluronic F-127'nin uzaklaştırılması da sağlanmıştır.

3.4. Biyobaskılanmış 3B Koroner Arter Yapılarının Karakterizasyonu

Gerçek bölütleme verisi ve yapay zeka tahminlemesi ile elde edilmiş modellerden biyobaskılanmış 3B koroner arterlerin karşılaştırılması yapılmıştır. Bu bağlamda damar kalınlığı ve morfolojik yönden en az %80 benzerlik göstermesi beklenmektedir. Sızdırmazlık testlerinde herhangi bir akış kaçağı olup olmadığı kontrol edilmiştir. Biyobaskılanmış koroner arter yapılarının karakterizasyonları için aşağıda belirtilen yöntemler kullanılmıştır.

3.4.1. Biyobaskılama kalitesinin belirlenmesi

Biyobaskılama kalitesinin belirlenmesinde önce Pluronic F-127 destek banyosundan alınan koroner arter yapıların bütünlüğü kontrol edilmiştir. Tekrarlanabilirlik çalışmaları için gerçek bölütleme verisi ve yapay zeka ile elde edilen 3B modeller aynı parametrelerle üçer kez biyobaskılanmıştır. Bu modeller damar kalınlığı, bütünlükleri ve akış testleri ile analiz edilmiştir. Akış deneylerinde, eser miktarda gıda boyası içeren saf su bir enjektör yardımı ile 3B yapı içerisinden geçirilerek dallanmış damar yapılarında sızdırma olup olmadığı ve sıvı akışı gözlemlenmiştir. Damar çap ve kalınlıkları basım sonrasında, fotoğraf görüntüleri üzerinden IC Measure yazılımı (Almanya) ile ölçülmüştür.

3.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (μ -BT) görüntülemesi

Bilgisayarlı tomografi (μ -BT) görüntülemesi için biyobaskılanmış koroner arterler 1 gece -80°C'de bekletilmiş ve liyofilizatörde (Christ, Almanya) kurutulmuştur. Analiz öncesi örnekler, hızla sertleşen bir macun vasıtasıyla bulundukları kaplara sabitlenmiş, böylelikle tarama süresince hareket etmemeleri sağlanmıştır. Elde edilen koroner arter yapıların μ -BT yöntemiyle tarama işlemi Hacettepe Üniversitesi İleri Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (HÜNİTEK) gerçekleştirilmiştir. Damar örnekleri Skyscan (Bruker) marka 1272 model X-ışınları tomografisi ile görüntülenmiş ve ham X-ışınları tomografisi verileri NRecon (Skyscan) yazılımı ile yeniden oluşturulmuştur. Yeniden oluşturulan kesitler CTVox, CTAn ve CTDataView adlı (Skyscan) yazılımları ile analiz edilmiştir. Öncelikle

CTDataview ile görüntülerin yönü 90 derece olacak şekilde döndürülerek tekrar örnekleme işlemi yapılmıştır. Daha sonra CTan ile ilgili ROI (Region of Interest) alanı seçilerek damar yapıları görüntü içerisinde alınmıştır. Üç boyutlu damar modellerinin analizi için CTvox adlı yazılım üzerinden 3B hacim oluşturma işlemi gerçekleştirilmiştir. Üç boyutlu yapılar üzerinden damar iç çapı ve lümen kalınlık ölçümü farklı düzlemler ve kesitler üzerinden alınarak sayısal olarak gerçek veriden üretilen 3B yapı ile karşılaştırılmıştır.



4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Tez çalışmasında, yapay zekanın bir alt kolu olan derin öğrenme mimarisiyle koroner arterlerin tam otomatik bölütlenmesi ve sonrasında 3B biyoyazıcı aracılığıyla karmaşık ve dallanmış damar implantlarının üretimi gerçekleştirilmiştir.

İlk kısımda CLS12 adlı veri seti üzerinden, transfer öğrenme yaklaşımıyla karaciğerde damarların bölütlenmesi için kullanılan nnU-Net modelinin çıktısı olan ağırlıklar kullanılarak eğitim gerçekleştirilmiştir. Eğitim sonucunda nnU-Net mimarisi çıktılarından biyobaskılanabilir bir 3B koroner arter modeli başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Gerçek bölütlemeyi oluşturan etiketlenmiş görüntüler ile nnU-Net çıktılarının birbirine olan benzerliği Dice benzerlik katsayısı kullanılarak değerlendirilmiştir.

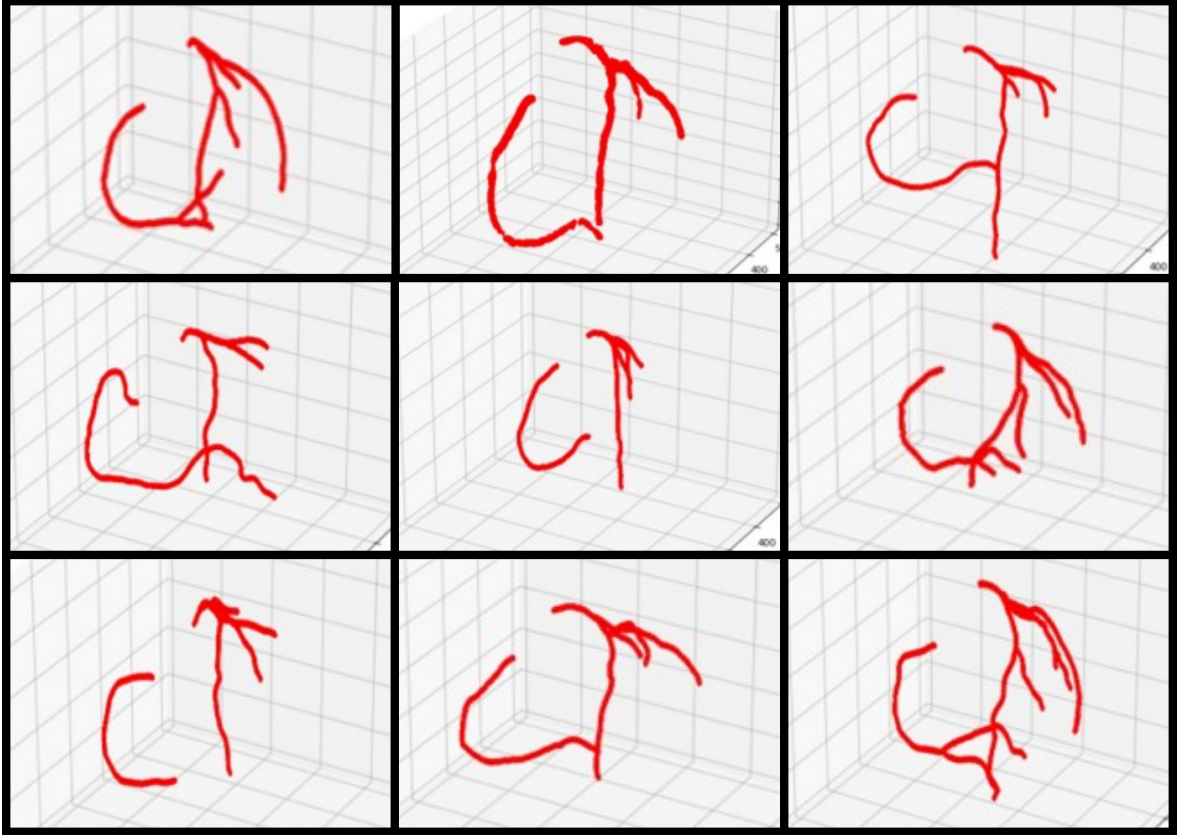
İkinci kısımda normal bir 3B yazıcı modifiye edilerek 3B biyoyazıcıya dönüştürülmüştür. Dönüştürülen biyoyazıcı kullanılarak aljinat temelli biyomürekkep çözeltisi ile yapay zeka aracılığıyla oluşturulmuş 3B koroner arter modeli Pluronic F-127 destek banyosu içerisinde biyobaskılanmıştır.

Son aşamada biyobasımı gerçekleştirilmiş koroner arter yapıları yapı bütünlüğü, damar kalınlığı ve damar çapı gibi parametreler üzerinden makroskopik olarak değerlendirilmiştir. Biyobaskılanmış koroner arterlerin içerisinden herhangi bir sızma olmadan sıvı akışının gerçekleştiği akış testi ile gösterilmiştir. Biyobasım sonrası dondurarak kurutulan koroner arter yapılarının damar kalınlığı ve yapısal karakterizasyonu μ -BT ile gerçekleştirilmiştir.

4.1. Yapay Zeka Yöntemiyle Otomatik Bölütleme Sonuçları

Sunulan tez çalışması kapsamında, koroner arter bölütleme görevi eğitimi için CLS12 adlı Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi görüntülerine ait veri seti kullanılmıştır. Veri seti için Hollanda'da bulunan Erasmus University Medical Center, University Medical Center Utrecht ve Leiden University Medical Center hastanelerine başvuran hastaların BTA görüntüleri toplanmış ve bunlar anonim olarak değerlendirilmiştir. Veri seti, stabil veya stabil olmayan

anjinal sendromlar gösteren ve BTA muayenesi yapılan semptomatik hastaların görüntü verilerini içerecek şekilde oluşturulmuştur [65]. Uzmanlar tarafından etiketlenmiş 2B görüntüler bu tez kapsamında bölütlenerek koroner arterlere ait 3B görseller oluşturulmuştur. Şekil 4.1’de veri seti içerisinde bulunan 9 farklı hastaya ait koroner arterlerin 3B görselleri verilmiştir.



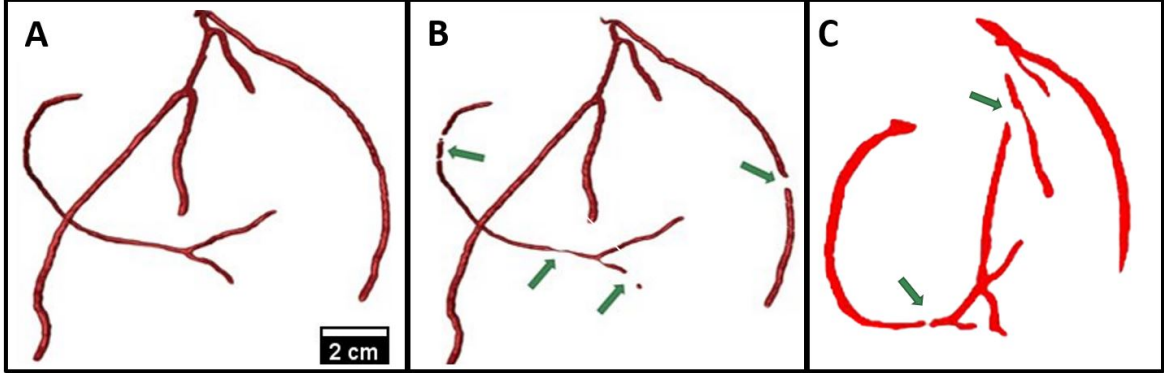
Şekil 4.1. CLS12 veri seti üzerinden elde edilen 3B koroner arter örnekleri.

CLS12 veri seti literatürde koroner arter bölütlemesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Qing ve ark. tarafından yapılan çalışmada, CLS12 veri seti ile elde edilen BTA görüntülerinden otomatik olarak çıkarılan koroner arter ağaçları incelenmiştir. Koroner arter ağaçları klinik uygulamalar öncesi yanlış bölütlemeler içerebilir. Bunun önüne geçebilmek için ilgili araştırmacılar karar destek ağacı yaklaşımını önermişlerdir. Önerilen model kılavuzlu bu yöntemde koroner arter ağaçlarında görülebilecek olası yanlış bölütlemeler karar destek ağacı algoritması ile otomatik olarak tespit edebilmekte ve elde edilen koroner arter ağaçları iyileştirilebilmektedir [76]. CLS12 veri seti kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada, Yun

ve ark. ise koroner arterleri bölütlemek için istatistiksel bölgesel büyümeye (region-growing) dayalı deneme yanılma yöntemiyle karar veren bir yöntem önermişlerdir [77]. İlgili literatür bilgisi ve Şekil 4.1’de etiketli verilerden oluşturulan 3B görseller bu veri setinin tez çalışması kapsamında başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir.

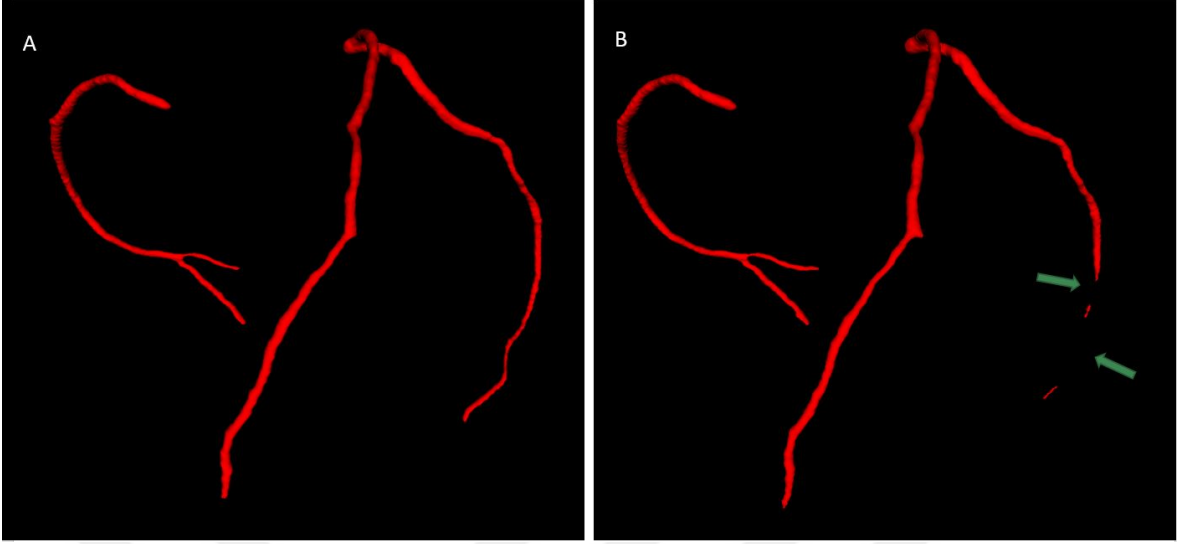
Kalbi çevreleyen koroner arterler detaylı bir şekilde incelendiğinde, karmaşık yapıları ve kalp dokusuyla benzerliklerinden dolayı bölütlenmesi oldukça zor yapılardır. Huang ve ark. tarafından yapılan koroner arter bölütlemesi çalışmasında kullanılan U-Net derin öğrenme mimarisi, 0.8291 Dice benzerlik katsayı ile ümit vaat etmektedir [24]. Farklı görüntüler üzerinde gerçekleştirilen bölütleme görevlerinde hedeflenen bölgede görüntü tipi farklılıkları, büyük veya küçük dokuların bulunması, doku/organ konumlarının değişiklik göstermesi gibi bölütleme görevini zorlaştıran birçok etmen bulunur. Bu durumlar için araştırmacılar, transfer öğrenme yaklaşımı, evrişim katmanları ve optimizasyon parametreleri değişiklikleri ile derin öğrenme mimarilerinin bölütleme performansını iyileştirmeyi hedeflemektedirler. Nabil ve ark. U-Net üzerinde değişiklikler yaparak alternatif bir derin öğrenme mimarisi olan MultiResU-Net’i geliştirmişlerdir. Çalışmalarında farklı görüntü tipleri (2B, 3B) içeren farklı veri setlerini MultiResU-Net derin öğrenme mimarisiyle eğitmişlerdir. MultiResU-Net modelinde, U-Net üzerinde bulunan iki evrişimli katmanın sırasını, önerilen MultiRes bloğu ile değiştirmişlerdir. Çalışmalarında MultiResU-Net’i U-Net ile eğitilmiş beş veri seti üzerinden karşılaştırmışlar ve beş veri seti için Jaccard benzerlik katsayısına göre sırasıyla yüzde %10.15, %5.07, %2.63, %1.41 ve %0.62 performans kazanımı elde etmişlerdir [78]. Bu bilgilerden yola çıkılarak tez çalışmasında, koroner arter bölütlemesi için öncelikle derin öğrenme tabanlı U-Net ve MultiResU-Net mimarileri eğitimde kullanılmıştır. Şekil 4.2.A’da ilgili veri seti üzerinde bir uzmanın elle yaptığı işaretleme sonrasında elde edilen çıktıya, B’de klasik U-Net ve C’de ise MultiResU-Net mimari çıktılarına ait 3B modeller verilmiştir. Eğitim sonucunda U-Net ve MultiResU-Net için sırasıyla 0.76 ve 0.78 Dice benzerlik katsayısı bulunmuştur. U-Net ve MultiResU-Net çıktıları üzerinden oluşturulan 3B koroner arter modelleri incelendiğinde, koroner arterlerin bazı bölgelerinde boşluklar olduğu ve yapı bütünlüğünün sağlanamadığı görülmüştür. Sonuç olarak, U-Net ve MultiResU-Net derin öğrenme mimari eğitimleri ile yapı bütünlüğünü koruyan bir koroner arter bölütlemesi

başarılı bir şekilde gerçekleştirilememiştir. Bu boşluklar giderilmeden oluşturulacak bir 3B modelin biyobaskılanması mümkün değildir.



Şekil 4.2. A) Gerçek veri seti üzerinden, B) klasik U-Net mimarisi ve C) MultiResU-Net mimarisi ile elde edilen 3B koroner arter modellerinin görüntüleri. Yeşil oklar eğitim sonrası elde edilen modellerdeki boşlukları belirtmektedir.

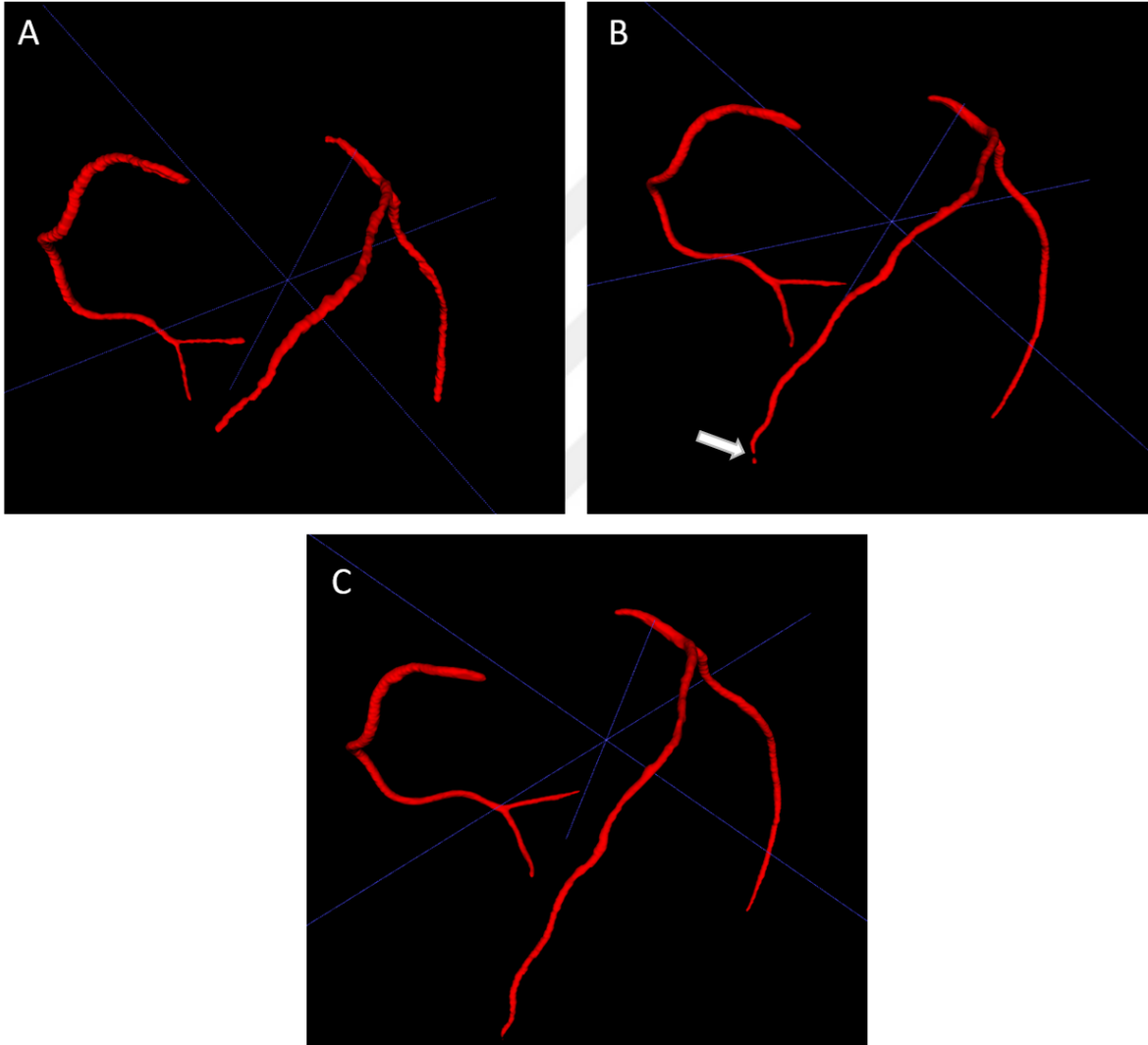
İlgili literatür incelendiğinde nnU-Net mimari çerçevesinin 23 farklı medikal görüntüden bölütleme görevlerini üstün başarıyla gerçekleştirebildiği görülmüştür [14]. Bunlara; karaciğer, karaciğer tümörü, karaciğer damar bölütlemesi, beyin bölütlemesi, böbrek bölütlemesi, aort bölütlemesi gibi görevler örnek olarak verilebilir. Buradan yola çıkılarak, devam eden çalışmalarda yapı bütünlüğüne sahip koroner arterlerin bölütlenmesinde nnU-Net mimari çerçevesine başvurulmuştur. İlk olarak, gerçekleştirilen eğitimde nnU-Net bünyesinde bulunan 3B U-Net low resolution mimarisi kullanılmıştır. Eğitim, nnU-Net çerçevesinde herhangi bir değişiklik yapılmadan varsayılan parametreler ile gerçekleştirilmiştir. Eğitim sonucunda 0.76 Dice benzerlik katsayısı elde edilmiştir. Çıktıları değerlendirmek ve görselleştirmek için ITK-SNAP adlı yazılım kullanılmıştır [79]. Şekil 4.3.A'da etiketlenen gerçek bölütleme ve B'de varsayılan parametreler ile eğitimi gerçekleştirmiş nnU-Net sonuçları gösterilmiştir. Üç boyutlu koroner arter modeli incelendiğinde bu mimari eğitim ile de yapı bütünlüğünün korunamadığı ve eksik bölütleme bölgelerine rastlandığı Şekil 4.3.B'de görülmektedir.



Şekil 4.3. A) Gerçek veri setinden bir uzmanın yapmış olduğu bölütleme ile ve B) nnU-Net çıktısından elde edilen 3B koroner arter modelleri. Yeşil oklar eksik bölütleme bölgelerini göstermektedir.

nnU-Net üzerinde daha yüksek bölütleme doğruluğu için 3B U-Net full resolution adlı mimaride, 180 epoch, 5 fold olarak yeni bir eğitim gerçekleştirilmiştir. Eğitim sonucunda 0.82 Dice benzerlik katsayısı ile yapı bütünlüğünü koruyan bir 3B koroner arter modeli elde edilebilmiştir. Şekil 4.4.B’de elde edilen bu koroner arter eğitim çıktısına ait 3B model gösterilmiştir. Veri seti içerisinde test için ayrılan görüntülerde hala boşlukların olduğu tespit edilmiştir. Transfer öğrenme ile daha önce başarılı medikal görüntü bölütleme eğitimine ait ağırlıklar kullanıldığından hem büyük ölçekli veri kümelerine ihtiyaç kalmadan hem de öğrenilmiş bir bölütleme bilgisini modele yükleyerek yüksek doğruluk oranına sahip çıktılar elde edilebilmektedir [31]. Bu yüzden, tez çalışmasında BTA görüntülerinden biyobaskılanabilir bir model elde etmek ve daha yüksek bölütleme başarısı için transfer öğrenme yaklaşımına başvurulmuştur. nnU-Net üzerinden eğitimi gerçekleştirilmiş karaciğer ve karaciğerdeki damar yapısı bölütlemesi için eğitilen modelin ağırlıkları kullanılarak nnU-Net bünyesindeki 3B U-Net ile eğitim gerçekleştirilmiştir. Eğitim sonucunda 0.86 Dice benzerlik katsayısı ile koroner arter bölütleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.4.C’de transfer öğrenme yöntemiyle elde edilmiş 3B koroner arter modeli görülmektedir. İlgili görüntüde elde edilen 3B modelde herhangi bir boşluk bulunmadığı ve yapı bütünlüğünün sağlanabildiği görülmektedir. Çizelge 4.1’de eğitimi

yapılmış modellerin Dice benzerlik katsayılarına göre karşılaştırmaları verilmiştir. Sonuç olarak, bu tez kapsamında 0.86 Dice benzerlik katsayısıyla **transfer öğrenme** yaklaşımı BTA görüntülerinden kişiye özel olarak bölütleme işlemini tam otomatik bir şekilde diğer yöntemlere göre çok daha başarılı bir şekilde gerçekleştirmektedir. Tezin bu aşamasından sonra biyobaskılama çalışmalarında transfer öğrenme yaklaşımıyla elde edilen 3B koroner arter modeli (Şekil 4.4.C) kullanılmıştır.

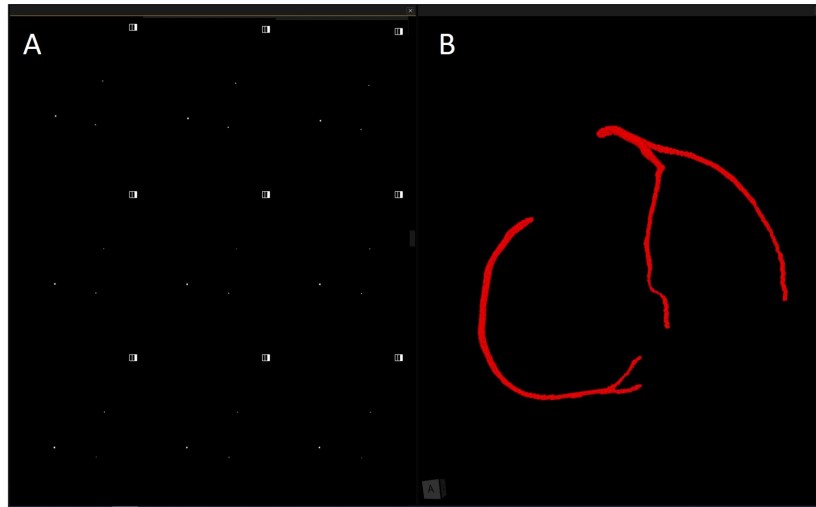


Şekil 4.4. A) Gerçek veri setinden bir uzmanın yapmış olduğu bölütleme ile, B) nnU-net ve (C) transfer öğrenme çıktılarından elde edilen 3B koroner arter modelleri. Beyaz ok nnU-net çıktısındaki eksik bölütleme bölgesini göstermektedir.

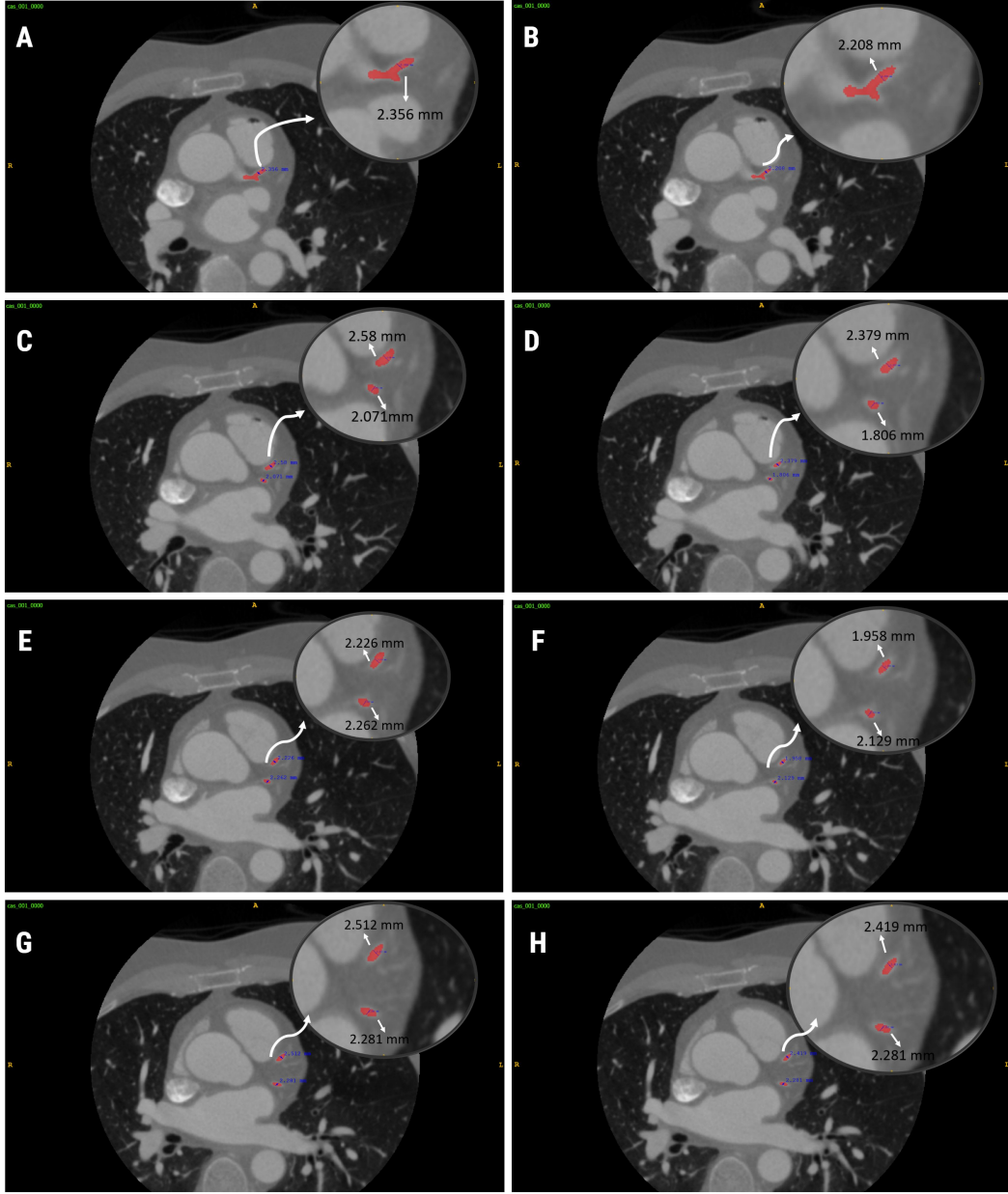
Çizelge 4.1. Deneysel çalışmalarda eğitilen modellerin performans karşılaştırması.

Metot	Dice benzerlik katsayısı
U-Net	0.76
MultiResU-Net	0.78
nnU-Net	0.82
transfer öğrenme nnU-Net	0.86

nnU-Net üzerinden hastaya ait görüntülerin girdisiyle, yapay zeka tahmini olarak 2B siyah ve beyaz piksellerden oluşan maskeler çıktı olarak dışarıya verilmektedir (Şekil 4.5.A). Bu maskeler 2B olarak incelendiğinde anlamlı gözükmemektedir. Bu yüzden, Python programlama dili tabanlı halka açık olarak sunulan scikit-image ve stl adlı kütüphaneler üzerinden marching cubes algoritması kullanılarak 2B çıktıların 3B yapılara dönüşümü gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.5.B’de veri setinden tahmini gerçekleştirilen bir hastaya ait 2B yapay zeka çıktılarından oluşturulan 3B koroner arter modeli gösterilmektedir. Bu 3B koroner arter modeli 'stl' formatında kaydedilerek biyobaskılama çalışmaları için dışarıya aktarılmıştır.



Şekil 4.5. Tranfer öğrenme yaklaşımıyla elde edilen, A) 2B bölütleme karşılık gelen maske görüntüleri, B) biyobaskılda kullanılan 3B koroner arter modeli gösterilmektedir.



Şekil 4.6. A, C, E, G’de bulunan BTA görüntülerinde aynı hastaya ait aynı bölgelerdeki gerçek koroner arter bölütleme etiketi üzerinden alınan ölçümler gösterilmektedir. B, D, F, H’de bulunan BTA görüntülerinde yapay zeka üzerinden tahminlemesi gerçekleştirilmiş koroner arter etiketleri üzerinde ölçümler gösterilmektedir.

Koroner arterlerin BTA görüntüleri üzerinden pikseller arası boşluk bilgisi BTA çekimi içerisinde yer aldığından dolayı gerçek ölçüm değeri sağlanmaktadır. Koroner arterlerin lümen (damar-içi) çapları hakkında bilgi almak amacıyla ITK-SNAP adlı yazılım üzerinden çeşitli ölçümler gerçekleştirilmiştir. Görüntüler aorttan çıkan sol ana arterin dallandığı,

sol ön inen arter ve sirkumfleks arterin başlangıç noktaları takip edilerek farklı kesitlerden alınmıştır. Şekil 4.6'da 2B görüntüler üzerinde koroner arterlerin çapları hakkında gerçek veri ve yapay zeka çıktısı üzerinden kalınlık ölçümleri gösterilmektedir. İki boyutlu görüntüler incelendiğinde, ilk dallanan kısımlardaki görüntüler üzerinde yapılan ölçümlerde; sol ana koroner arterden sol ön inen arterin çapı 2.07 mm ve sirkumfleks arterin ise 2.58 mm (Şekil 4.6.C) ve yapay zeka çıktısında aynı bölgelerin çapları sırasıyla 1.81 mm ve 2.38 mm (Şekil 4.6.D) ölçülmüştür. Koroner arter lümen çaplarının gerçek veri ve yapay zeka çıktısı tarafından üretilen modellerde benzer olduğu ve ilgili literatürle de uyumlu olduğu görülmüştür [80, 81].

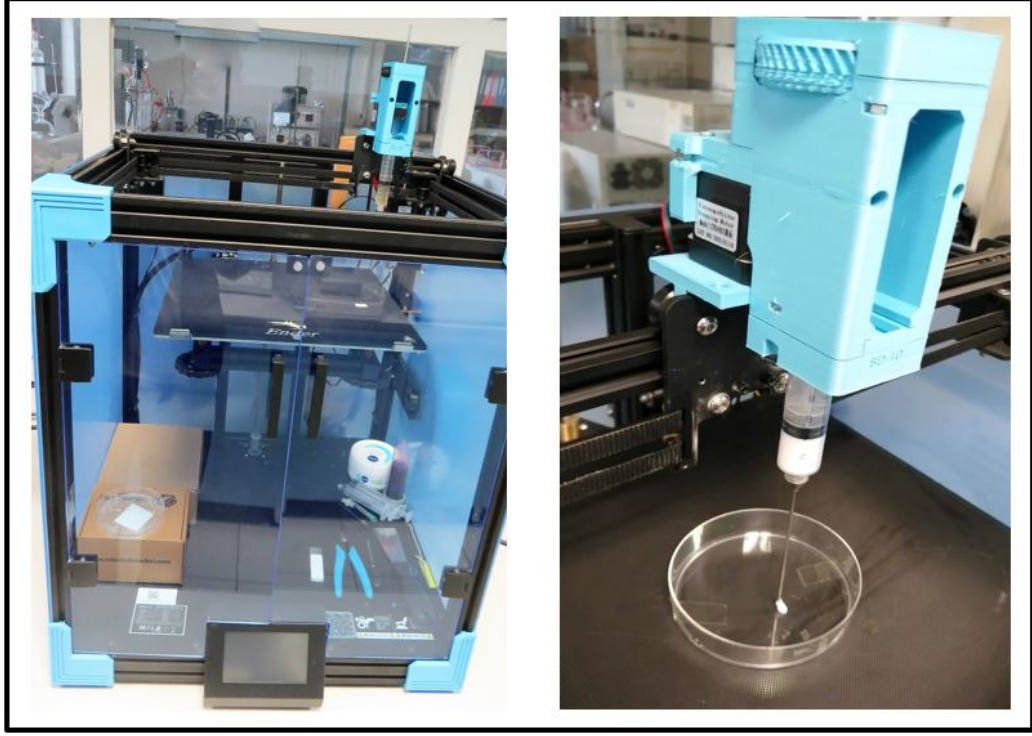
4.2. Üç Boyutlu Biyobaskılama Sonuçları

4.2.1. Üç boyutlu biyoyazıcı dönüşümü

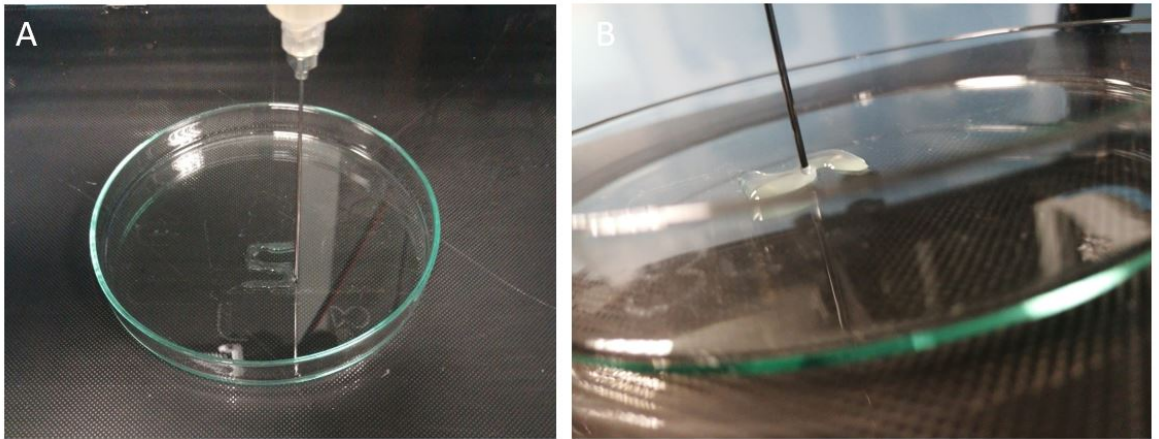
Melanie ve ark. tarafından düşük maliyetli bir 3B biyoyazı elde etmek için kullanıma hazır bir 3B yazıcının bir 3B biyoyazıcıya dönüştürülmesi detaylı bir şekilde açıklanmıştır. Çalışmalarında Anet A8 Desktop 3D Printer Prusa i3 adlı 3B yazıcıyı modifiye ederek biyoyazıcıya dönüştürmüşlerdir [82]. Thomas ve ark. jelatin bazlı destek banyosu kullanımını ilk defa literatüre kazandırdıkları çalışmada, biyobaskılama işlemlerini şırınga bazlı bir ekstrüder ile modifiye edilmiş bir MakerBot Replicator kullanarak gerçekleştirmişlerdir [45]. Tez çalışması kapsamında biyobaskılama işlemleri için uygun maliyetli bir 3B yazıcı temin edilerek, yazıcının üzerinde gerekli modifikasyonlar (şırınga pompasının tasarlanması ve eklenmesi) gerçekleştirilmiştir. Bu sayede, piyasadaki benzerlerine göre çok daha düşük maliyetli, fonksiyonel ve daha ileri modifikasyonlara olanak sağlayan bir 3B biyoyazıcı üretilmiştir. Şekil 4.7'de dönüşümü yapılmış 3B biyoyazıcı gösterilmektedir.

Modifikasyon ve dönüşümü gerçekleştirilmiş 3B biyoyazı başlangıç ve bitiş noktaları ve basım-akış ile ilgili parametreleri optimize edilmiş ve üst üste gerçekleştirilen biyobaskılama işlemlerinin sorunsuz gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Dönüşüm sonrası biyoyazıcı başlangıç ve bitiş hareketlerini belirten G-code ekler bölümde yer verilmiştir

(EK 1). Karmaşık yapıdaki modellerin biyobaskılanmasına geçilmeden önce basım parametrelerinin optimizasyonu için harf, doku iskelesi vb. gibi modellerin baskılması gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.8.A ve B’de biyobaskılanmış ”S” harfinin farklı açılardan görüntüleri verilmiştir.



Şekil 4.7. Dönüşümü gerçekleştirilmiş 3B biyoyazıcıya ait görüntüler.



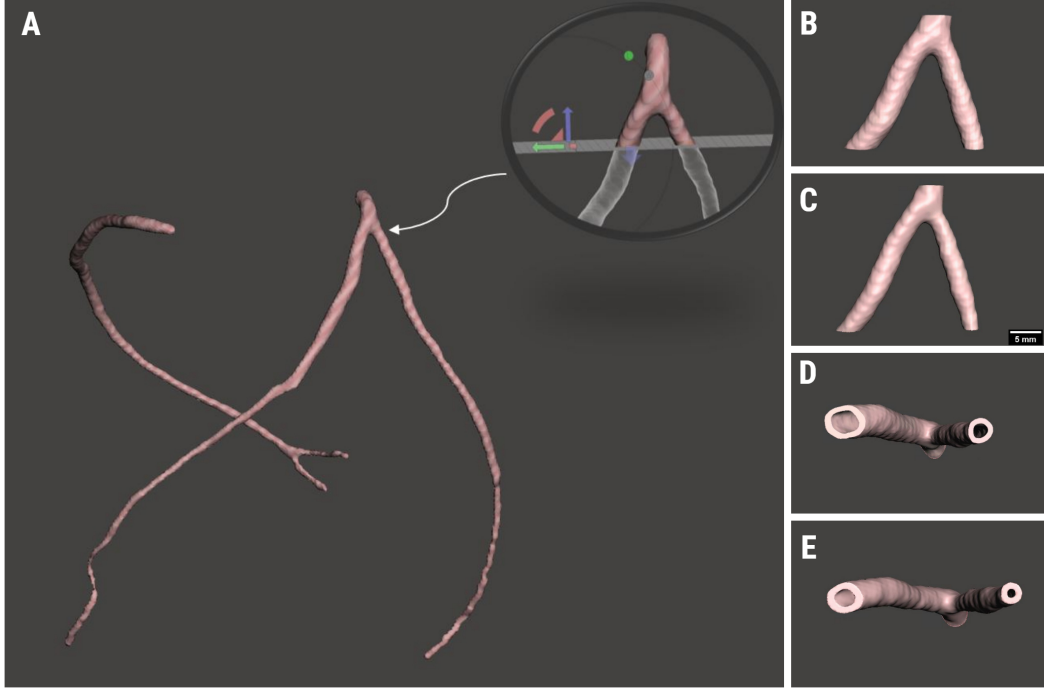
Şekil 4.8. Biyobaskı optimizasyon sürecinde baskılanan S Harfi.

4.2.2. Yapay zeka çıktılarından biyobaskılanabilir 3B modelin oluşturulması

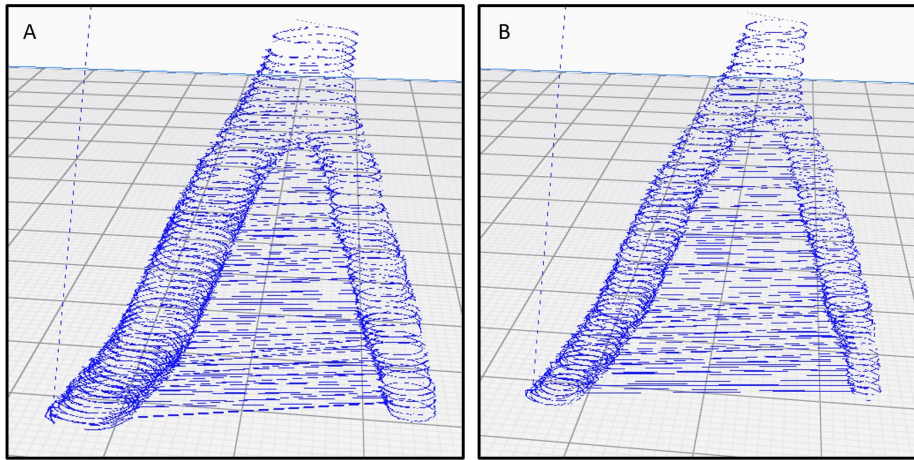
Koroner arterler aorttan iki ana dal halinde çıkarlar: sağ koroner arter ve sol ana koroner arter. Sol ana koroner arter kısa bir mesafeden sonra 2'ye ayrılır: sol ön inen arter 10-13 cm uzunluğunda ve sirkumfleks arter ise 6-8 cm uzunluğundadır [1]. Belirli bir yapının oluşumunu simüle etmek için çoğu zaman bütün bir yapıyı biyobaskılamaya ihtiyaç yoktur. Bu çalışma kapsamında biyobaskılama maliyeti ve gerekli sarf-kimyasal ihtiyaçlarını göz önünde bulundurularak karmaşık yapıda daha küçük bir yapının biyobaskılanmasına karar verilmiştir. Karmaşık yapıların biyobaskılanması amacıyla yapay zeka çıktıları üzerinden elde edilen 3B model üzerinde basım öncesi bazı hazırlıklar yapılmıştır. Üç boyutlu model incelenerek biyobaskılanması daha zor olabilecek bir koroner arter dallanma bölgesi seçilmiştir. İlgili bölgenin kesme işlemi, 3B modelleme uygulaması Meshmixer adlı yazılım ile yapılmıştır. Kesilen bölge Şekil 4.9.A'da gösterilmiştir. Bu yapıyı biyobaskılamanın amacı, yalnızca karmaşık kısmi modellerin oluşturulabileceğini göstermek değil, aynı zamanda bu tür modellerin bir uygulama üzerinde deneysel olarak manipüle edilebileceğini de göstermektir. Thomas ve ark. tarafından yapılan çalışmada kullanılan koroner arter model ve femur modeli halka erişime açık olan hazır CAD modeller sunan veritabanı BodyParts3D [83] üzerinden elde edilmiştir [45]. Sunulan tez çalışması kapsamında, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak yapay zeka aracılığıyla elde edilen 3B modeller üzerinden kişiye özel implantları üretim mümkün olabilecektir.

Veri seti ve yapay zeka çıktılarından elde edilen 3B bütün koroner arter yapısı üzerinden aynı bölgeler hedeflenerek kesilen 3B modeller sırasıyla 4.9.B'de ve Şekil 4.9.C'de gösterilmiştir. Baskı öncesi hazırlanmış 3B koroner arter modelleri farklı düzlemler üzerinden Şekil 4.9.D ve E'de gösterilmiştir. Modeller '.stl' olarak kaydedilerek dışarıya aktarılmıştır. Dışarıya aktarılan ".stl" uzantılı 3B modeller, biyobaskılanması için biyoyazıcıya gönderilmiştir. Ultimaker Cura yazılımı ile modeller %200 ölçeklendirilmiş ve baskı bölgesi olarak tablanın ortası seçilmiştir. Modeller aynı yazılım ile damar duvar kalınlığı 1.5 mm olacak şekilde içi boş bir şekilde düzenlenmiştir. Yazılım içerisinde biyobaskı için gereken

G-code'lar üretilmiştir. Şekil 4.10.A ve Şekil 4.10.B'de 3B yapılar için ekstruder hareketleri gösterilmektedir.



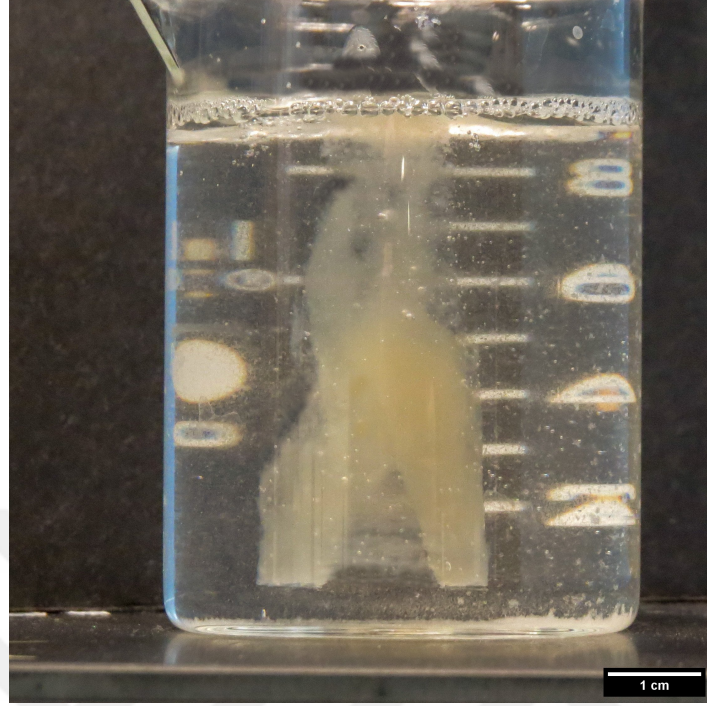
Şekil 4.9. A) 3B Modelleme uygulaması Meshmixer'de gösterilen 3B koroner arter yapısının kesme bölgesinin ön izlemesi B-D) Gerçek koroner arter bölütleme etiketi üzerinden elde edilen 3B koroner arter dallanmış yapısı C-E) Yapay zeka tahmin çıktılarından elde edilen 3B koroner arter dallanmış yapısı.



Şekil 4.10. A) Gerçek koroner arter bölütleme etiketi üzerinden elde edilen 3B yapının G-code hareket ön izlemesi. B) Yapay zeka tahmin çıktılarından elde edilen 3B yapının G-code hareket ön izlemesi.

4.2.3. Yapay zeka ile elde edilen 3B koroner arter modelinin biyobaskılanması

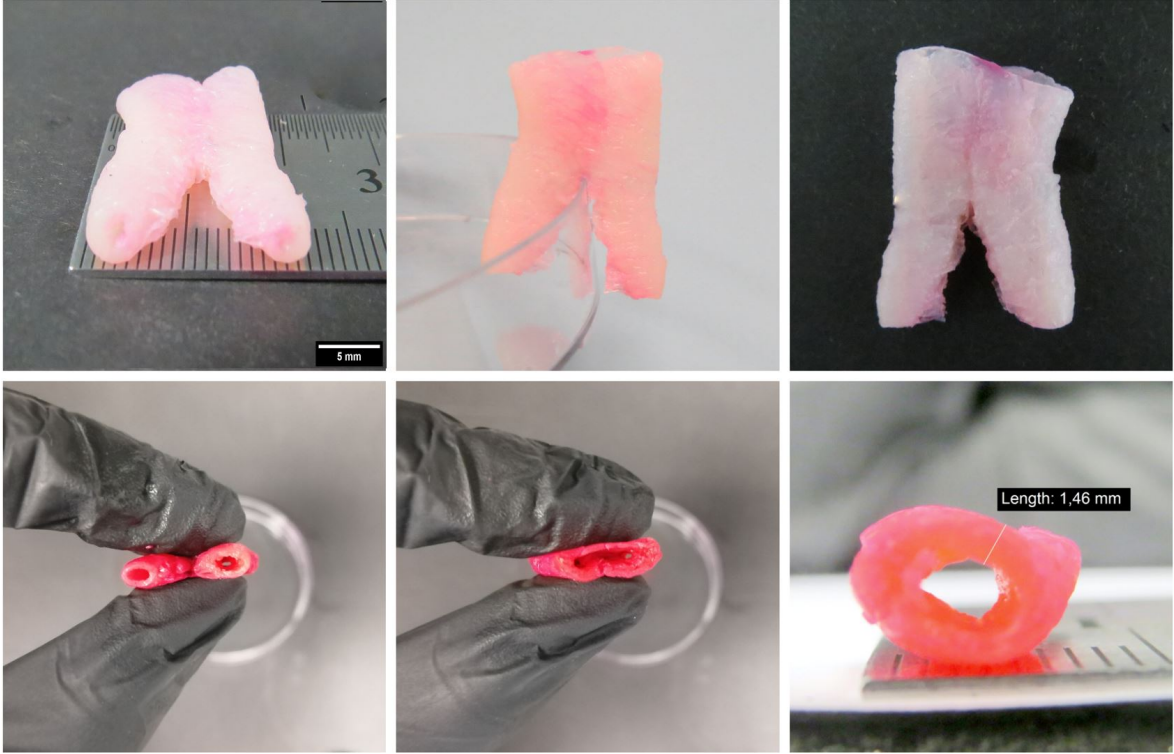
Koroner arter yapısının 3B biyobaskılanmasında biyomürekkep içeriğinde literatürde en çok kullanılan aljinat doğal polimeri kullanılmıştır. Düşük maliyeti, biyolojik uyumluluğu nedeniyle birçok damar doku mühendisliği uygulamalarında aljinat tercih edilmektedir. Eman ve ark. kalp ve kalp bileşenlerini biyobaskıladıkları çalışmada kütlece %4 derişime sahip aljinat biyomürekkep kullanmışlardır [44]. Koroner arter biyobaskılama öncesi yapılan ön deneylerde kütlece %4, %5, %6 derişime sahip ve aljinata göre kütlece %1 oranında glikomannan karışımını içeren biyomürekkepler hazırlanmıştır. Ön deneylerde kullanılan nozül ucu için en uygun akışkanlığa sahip kütlece %5 derişimde aljinat çözeltisinin kullanılmasına karar verilmiştir. Böylece diğer biyobaskılama işlemleri belirtilen özelliklere sahip biyomürekkep kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan biyomürekkep çözeltisi ekstruder başlığında bulunan 10 mL hacme sahip enjektöre doldurulmuştur. Destek banyosunun fiziksel özellikleri, biyobaskılama sürecini ve üretilen yapıların sonucunu güçlü bir şekilde etkilemektedir. Ferdows ve ark. çalışmalarında hücre yüklü aljinat bazlı hidrojellerin biyobaskılanması için çapraz bağlama maddesi olarak kalsiyum iyonları içeren kompozit bir Pluronic-nanokil destek banyosu kullanmışlardır [50]. Pluronic F-127 destek banyosu, biyobaskılanan karmaşık yapıların dağılmasını engellemesi nedeniyle literatürde sıklıkça tercih edilen bir malzemedir. Tez çalışması kapsamında %27.5 kütle/hacim (k/h) oranında %0.1 k/h CaCl_2 içeren destek banyosu içerisinde belirtilen modellerin biyobaskılanması gerçekleştirilmiştir. Biyobaskılama esnasında gerçek 3B koroner arter modeli için 8 mL, yapay zeka çıktısı olan 3B koroner arter modeli için ise 6,5 mL biyomürekkep kullanılmıştır. Şekil 4.11'de destek banyosu içerisinde biyobaskılanması tamamlanmış koroner arter modeli gösterilmektedir. Sonrasında destek banyosu içerisine basılan 3B yapılar beher ile birlikte +4°C'ye kaldırılmıştır.



Şekil 4.11. Pluronic F-127 destek banyosu içerisinde biyobaskılanmış koroner arter modeli.

Pluronic F-127 sıcaklığı $+4^{\circ}\text{C}$ 'ye ulaştıktan sonra, beher içerisindeki yapı bir pens ve spatül yardımıyla alınarak Petri içerisine alınmıştır. İlk baskılama sonuçlarında, destek banyosu içerisindeki CaCl_2 yetersiz kalarak yapının dağıldığı gözlemlenmiştir. Li ve ark. tarafından jelatin, aljinat, kitosan ve fibrinojen hidrojellerin kullanımıyla içi boş kanalların dikey biyobaskılanmasında yapı bütünlüğü sağlanmaya çalışılmıştır. Araştırmacılar, ilk olarak trombin ile ardından CaCl_2 ve son olarak sodyum trifosfat ile yıkamalar gerçekleştirmişlerdir [56]. Bu yüzden, tez çalışmasında baskılama sonrası Petri içerisindeki 3B yapı daha önceden $+4^{\circ}\text{C}$ bekletilmiş CaCl_2 çözeltisi ile yıkanarak yapı bütünlüğü sağlanmıştır. Yapının kendini sağlamlaştırdığı basit çekme ve bükme manipulasyonu ile doğrulanmıştır. İçi boş şekilde biyobaskıyı gerçekleştirilmiş yapılar enjektör içerisindeki CaCl_2 çözeltisiyle tekrar yıkanmış ve destek banyosundan kalan Pluronic F-127 yapıdan uzaklaştırılmıştır. Şekil 4.12'de biyobaskılanmış koroner arter modeline ait görüntüler gösterilmektedir. Biyobaskılanan yapılar diğer analizler için akış deneylerinden sonra -20°C 'ye kaldırılarak saklanmıştır. Üç boyutlu yapıların tekrarlanabilir bir şekilde üretilebilirliğini göstermek için gerçek veri ve yapay zeka çıktısı modeller aynı parametrelerle üçer kez başarıyla biyobaskılanabilmiştir.

Sonuç olarak, bu tez kapsamında BTA görüntülerinden kişiye özel olarak bölütleme işlemi tam otomatik bir şekilde başarıyla gerçekleştirilmiş ve 3B koroner arter üzerinde istenilen bölgenin biyobaskılanabilirliği gösterilmiştir. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak biyobaskılamada kullanılan hazır CAD modellerinin yerine herhangi bir hastanın BTA görüntüsü üzerinden biyobaskılamayla kişiye özel damar implantlarının üretilebilirliği ortaya konmuştur.

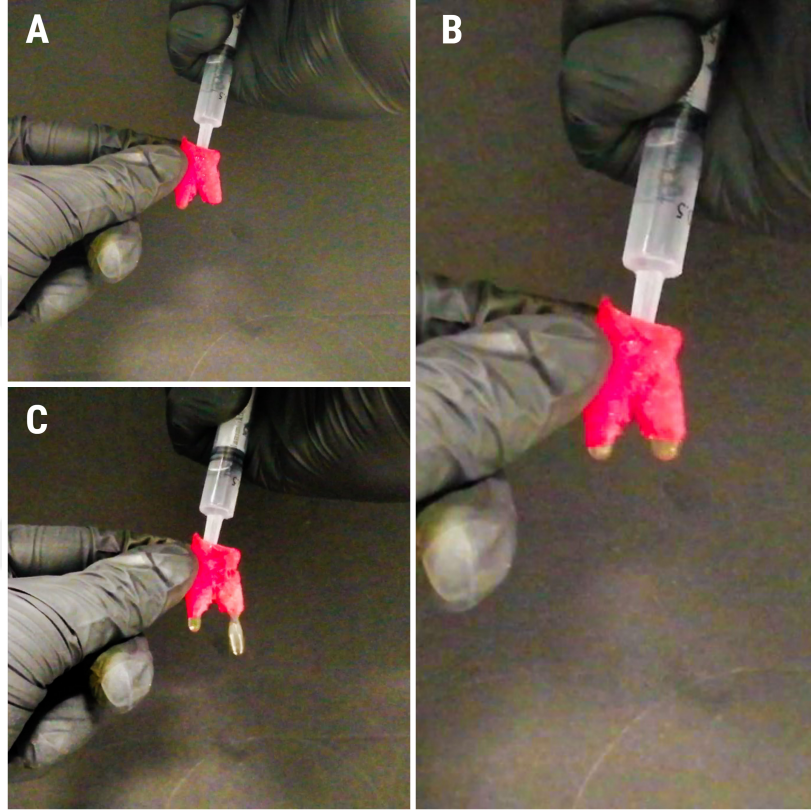


Şekil 4.12. Yapay zeka yöntemiyle elde edilmiş model üzerinden biyobaskılanmış koroner arterin farklı açılardan görüntüleri.

4.2.4. Biyobaskılanmış 3B koroner arter yapılarının karakterizasyonu

Biyobaskılanmış yapı Pluronic F-127 destek banyosundan bir pens yardımıyla alınarak basit çekme ve bükme hareketleriyle yapının manipüle edilebilirliği doğrulanmıştır. Biyobaskılanmış yapıların içi boş olduğunu ve yapı bütünlüğünü koruduğunu doğrulamak amacıyla perfüzyon akış deneyleri gerçekleştirilmiştir. Deneyde akış ve nakil oranını ve yönünü belirlemek için genellikle su içinde bir iz boyası olarak kullanılan rhodamine 6G

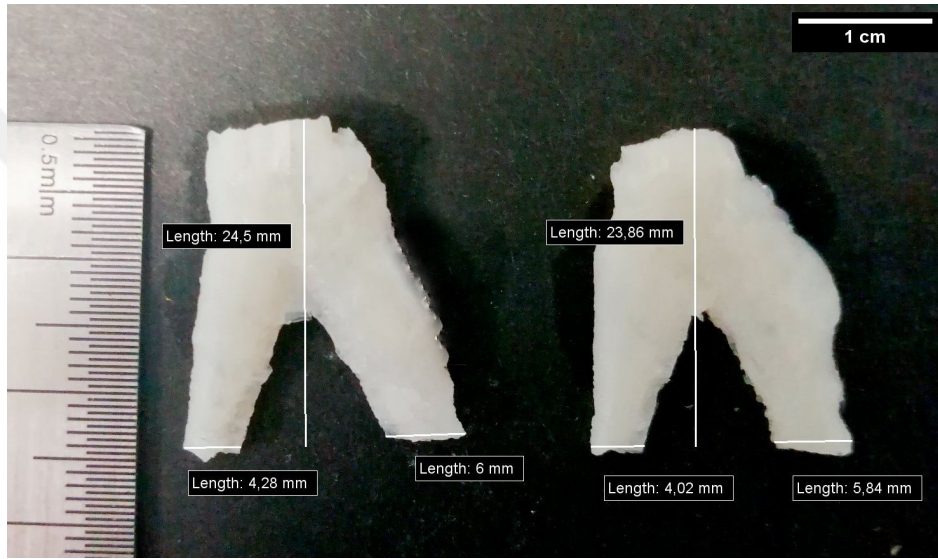
saf su içerisinde kütlece %1 olacak şekilde eklenerek karıştırılmıştır. Akış deneylerinde, bir enjektör yardımı ile 3B yapı içerisinde sıvı enjeksiyonu yapılarak dallanmış damar yapıda sızdırma olmadığı ve kanallar içerisinde stabil bir akışın gerçekleştiği görülmüştür. Şekil 4.13'te akış deneyi ve akışın damarlar içerisinde farklı zamanlarda gerçekleştiğine ait görüntüler gösterilmektedir.



Şekil 4.13. 3B Biyobaskılanmış koroner arter perfüzyon-akış deneyi görüntüleri. A) Biyobaskılanmış koroner arter proksimal ucuna yerleştirilmiş bir enjektör. B-C) Rhodamine 6G içeren saf su çözeltisinin farklı zamanlarda damar içerisinde akışın gösterimi.

Biyobaskılanmış gerçek veri ve yapay zeka modelleri bir cetvel referans alınarak Canon marka 12.1 Megapiksel yarı profesyonel bir kamera ile görüntülenmiştir. Makroskopik görüntüler üzerinden yapılan ölçümlerde, biyobaskılama öncesinde %200 olarak ölçeklenmiş gerçek 3B damar yapısı damar çapları farklı bölgelerde 4.3 mm ve 6 mm, yapay zeka 3B damar yapısı damar çapları 4 mm ve 5.8 mm olarak ölçülmüştür. Şekil 4.14'te ölçümler ve biyobaskılanan yapılar verilmiştir. Görüntüler üzerinde nicel analiz yapıldığında ölçümler biyobaskılama için verilen 3B CAD modelleriyle büyük oranda

örtüşmektedir. Literatüre bakıldığında Andreas ve ark. sıvı florokarbonda hidrojellerin serbest biçimli üretimi için özgün bir biyobaskılama yöntemi (submerged bioprinting) yöntemi geliştirmişlerdir. Çalışmalarında, hidrojel olarak %3 (a/h) agaroz ve püskürtme ucu olarak tek kullanımlık şırınga iğneleri ile karmaşık yapıdaki arteriyel çatallanma hazır CAD modelini biyobaskılamışlardır. Sunulan tez kapsamında yapay zeka ile üretilen 3B model, literatürde yapılan çalışmalara benzer boyut, şekil ve kalitede biyobaskılamayla üretilenmiştir.

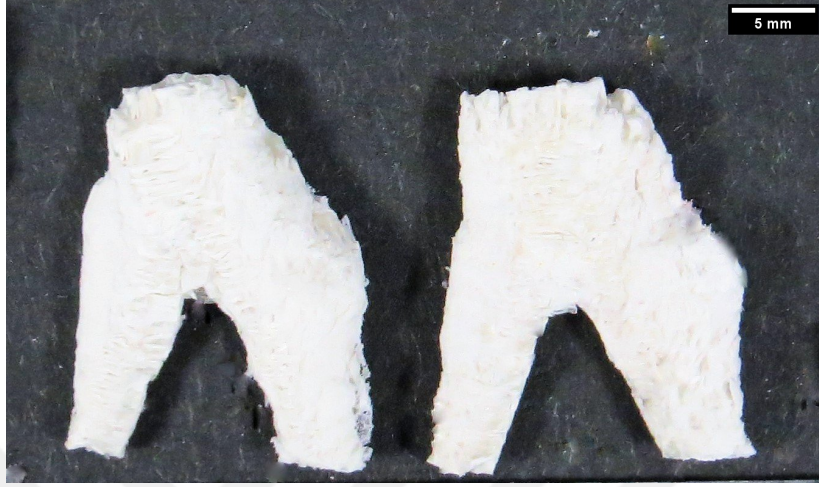


Şekil 4.14. 3B Biyobaskılanmış koroner arterlerin metrik olarak karşılaştırılması. Sol taraftaki gerçek koroner arter bölütleme etiketi üzerinden elde edilen 3B biyobaskılanmış yapı, sağ taraftaki yapay zeka çıktısı üzerinden biyobaskılanmış koroner arter yapısını temsil etmektedir.

4.2.5. Bilgisayarlı Tomografi (μ -BT) sonuçları

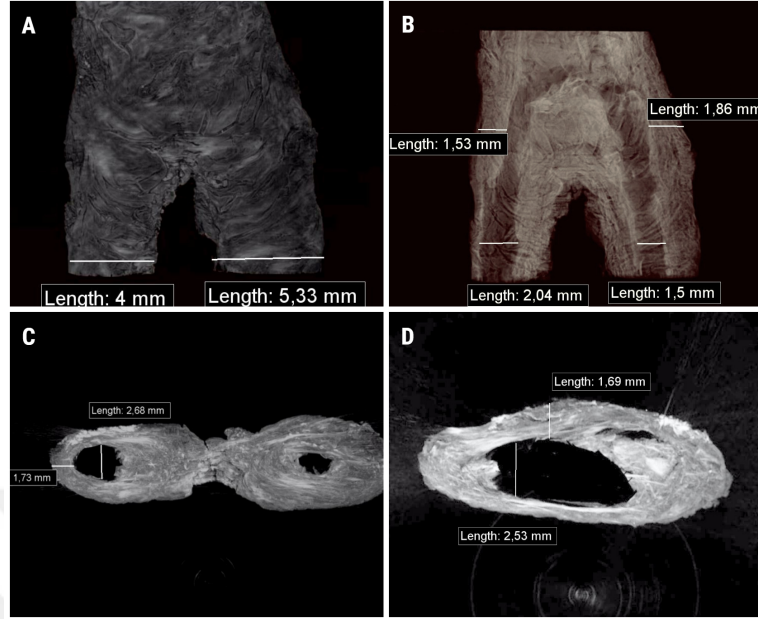
Koroner arterlerin analizi kapsamında, biyobaskılanan örnekler liyofilizatör ile kurutularak μ -BT öncesi hazırlanmıştır. Şekil 4.15'te μ -BT öncesi kurutulmuş koroner arter yapıları gösterilmektedir. μ -BT analizi sonrası görüntüler Kantitatif analiz için ise CTVox ve CTAn (Skyscan, Bruker, İngiltere) yazılımlarıyla analiz edilmiştir. Mikro-BT cihazından oluşturulan görüntülerde vokseller arası boşluk mesafesi bilgisi ile nicel

ölçümler yapılabilmektedir. Örnekler, yukarıda belirtilen yazılımlar aracılığıyla kesit kesit görselleştirilmiş ve farklı düzlemlerde ölçümleri yapılmıştır.

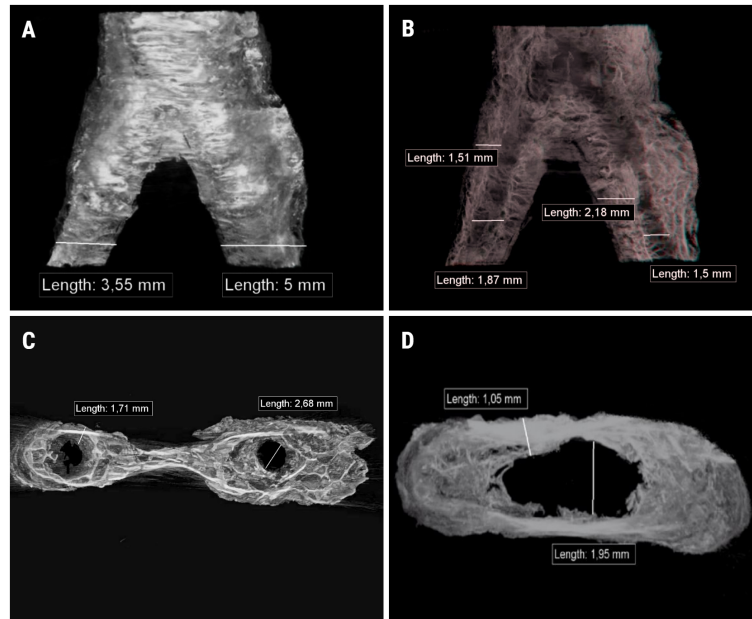


Şekil 4.15. Kurutulmuş koroner arter yapıları; Sol taraftaki gerçek koroner arter bölütleme etiketi üzerinden elde edilen 3B biyobaskılanmış yapı, sağ taraftaki yapay zeka çıktısı üzerinden biyobaskılanmış koroner arter yapısını temsil etmektedir.

Mikro-BT görüntüleme sonuçlarında gerçek veri ve yapay zeka sonuçları üzerinden oluşturulan 3B modellerin karşılaştırılması yapılmıştır. Mikro-BT görüntüleri üzerinden yapılan ölçümlerde kurutulmuş yapılar için, gerçek 3B damar yapısı farklı bölgelerde dış damar çapları 4 mm ve 5.3 mm ve iç lümen çapı farklı bölgelerde 2 mm ve 1.5 mm, yapay zeka 3B damar yapısı dış damar çapları 3.5 mm ve 5 mm ve iç lümen çapı farklı bölgelerde 1.8 mm ve 1.5 mm olarak ölçülmüştür. Şekil 4.16 ve 4.17’de gerçek veri ve yapay zeka modelleri üzerinden üretilmiş koroner arterlere ait μ -BT görüntüleri verilmiştir. Mikro-BT görüntülerinde, damar çapları ve kalınlığı açısından örnekler arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir.



Şekil 4.16. Gerçek koroner arter bölütleme etiketi üzerinden elde edilen 3B biyobaskılanmış yapıya ait görüntüler. A) 3B μ -BT görüntüsü, B) dik kesitten alınmış koronal düzlem ile biyobaskılanmış modelin iç yapısı, C) ve D) yatay kesit aksiyel düzlemden modelin farklı bölgelerinden kesit görüntüleri.



Şekil 4.17. Yapay zeka çıktısı koroner arter bölütleme etiketi üzerinden elde edilen 3B biyobaskılanmış yapı. A) 3B μ -BT görüntüsü, B) dik kesitten alınmış koronal düzlem ile biyobaskılanmış modelin iç yapısı, C) ve D) yatay kesit aksiyel düzlemden modelin farklı bölgelerinden kesit görüntüleri.

5. YORUM

Sunulan tez çalışmasında, yapay zekanın bir alt kolu olan derin öğrenme mimarisiyle geometrisi düzgün olmayan karmaşık koroner arterlerin kişiye özel olarak tam otomatik bölütlenerek biyoyazıcı aracılığıyla başarılı bir şekilde üretilebileceği ortaya konmuştur.

Elde edilen sonuçlar, yeterli Dice benzerlik katsayısıyla başarılı bir otomatik bölütleme gerçekleştirilebildiğini gösterse de bu modelin doğruluğu ve performansı daha da iyileştirilebilir. Bu tezde kullanılan veri setinin kısıtlı olması, bölütlemelerin uzman tarafından doğrulanmaması ve parametrelerin daha iyi optimize edilebilebilir olması gibi nedenlerden dolayı daha yüksek bir eğitim performansı elde edilememiştir. Gelecek çalışmalarda, daha büyük veri ve/veya farklı bir platform üzerinden etiketlenmiş veri setleri kullanarak bu tez kapsamında geliştirilen yöntemin doğrulanması ve performansının artırılması hedeflerimiz arasındadır.

Tez kapsamında geliştirilen yöntemlerle koroner arterlerin biyobaskılanması, aynı zamanda yetişkin boyutunda kalp anatomisinin yapısal bileşenlerinin veya farklı doku/organların biyobaskılanmasının mümkün olabileceğini de göstermektedir. Doku mühendisliğinde en önemli zorluklardan biri, farklı doku/organlar içerisindeki vaskülarizasyonu sağlamadaki güçlüklerdir. Laboratuvar ortamında doku/organ üretiminde başarıya ulaşmak için biyomalzemeler içerisine işlevsel kan damar ağlarının entegre edilmesi gerekir. Bu çalışma, gelecekte daha da ileri götürülerek farklı doku/organlar içerisine kişiye özel damar ağlarının yerleştirilmesi amacıyla da kullanılabilir. Bu noktada, tezin kısıtlamalarından biri olarak tüm bu yöntemlerle hücreli bir biyobaskılama gerçekleştirilmediğinden elde edilecek damar dokunun işlevselliği hakkında elimizde herhangi bir veri bulunmamasıdır. Gelecekte, detaylı hücre çalışmalarıyla yapay zeka modeli çeşitli biyomürekkeplerle biyobaskılanarak, tez kapsamında kullanılan yöntemlerle damar dokusu özelinde biyofonksiyonallite de incelenmelidir.

Gelecekte, 3B biyobaskılamanın daha dijital ve otomatik hale geleceği ve yapay zekanın biyobaskılama parametrelerinin optimizasyonundan, kişiye özel 3B modellerin

oluşturulmasına kadar geniş bir yelpazede oyun değiştirici bir özellik kazanacağı şimdiden öngörülmektedir. Biyobaskılamada polimerlerden kompozitlere ve seramiklere kadar çok farklı malzemeler kullanılmasına rağmen, hala biyomürekkep çeşitliliğine ihtiyaç vardır. Bu tez çalışması ve yapay zeka ile kişiye özel 3B modellerin oluşturulabilmesi ileride kişiye özel biyomürekkep geliştirilmesine de yardımcı olabilir. Aynı zamanda, bilgisayar teknolojileri ve doku mühendisliğinin bir arada kullanılmasıyla multidisipliner bir bakış açısı ile geliştirilen bu çalışma, bu alanda yapılacak diğer çalışmalara da yol gösterici olabilir.



KAYNAKLAR

- [1] Bruce M.D, Charles M.D, John M.D, Cass M.D, James M.D, and Thomas M.D. Anatomy, histology, and pathology of coronary arteries: A review relevant to new interventional and imaging techniques-part iv. *Clinical Cardiology*, 15:675 – 687, **1992**. doi:10.1002/clc.4960150911.
- [2] Christine K Kissel, Gabus V., and A.L. Baggish. The effects of long-term vigorous endurance exercise on the coronary arteries. *sems-journal*, 67:42–49, **2019**. doi:10.34045/SSEM/2019/36.
- [3] Baskaran Sundaram, Smita Patel, Naama R. Bogot, and Ella A. Kazerooni. Anatomy and terminology for the interpretation and reporting of cardiac mdct: part 1, structured report, coronary calcium screening, and coronary artery anatomy. *AJR. American journal of roentgenology*, 192 3:574–83, **2009**.
- [4] P J de Feyter, K Nieman, P van Ooijen, and M Oudkerk. Non-invasive coronary artery imaging with electron beam computed tomography and magnetic resonance imaging. *Heart*, 84(4):442–448, **2000**. ISSN 1355-6037. doi:10.1136/heart.84.4.442.
- [5] Viktor Kočka. The coronary angiography – an old-timer in great shape. *Cor et Vasa*, 57(6):e419–e424, **2015**. ISSN 0010-8650. doi:https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2015.09.007. Imaging in Coronary Artery Disease.
- [6] Alfredo Ruggero Galassi Salvatore Davide Tomasello, Luca Costanzo. Quantitative coronary angiography in the interventional cardiology. chapter 14. IntechOpen, Rijeka, **2011**. doi:10.5772/20243.
- [7] Godfrey N. Hounsfield Allan M. Cormack. The nobel prize in physiology or medicine 1979. *The Nobel Prize*, **1979**.
- [8] Hakan Yılmaz and Serkan Sükman. Bilgisayarlı tomografi görüntülerinden kemik dokunun modellenmesi ve fdm yöntemiyle baskısı. *International Journal*

of 3D Printing Technologies and Digital Industry, 3(3):227 – 235, **2019**. ISSN 2602-3350.

- [9] Matthew P. Ostrom, Ambarish Gopal, Naser Ahmadi, Khurram Nasir, Eric Yang, Ioannis Kakadiaris, Ferdinand Flores, Song S. Mao, and Matthew J. Budoff. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(16):1335–1343, **2008**. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.027.
- [10] Koen Nieman, Matthijs Oudkerk, Benno J Rensing, Peter van Ooijen, Arie Munne, Robert-Jan van Geuns, and Pim J de Feyter. Coronary angiography with multi-slice computed tomography. *The Lancet*, 357(9256):599–603, **2001**. ISSN 0140-6736. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04058-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04058-7).
- [11] Serkan Aribal and Hakan Önder. Bt anjiyografi teknikleri ve protokolleri. *Türk Radyoloji Seminerleri*, 8:80–95, **2020**. doi:10.5152/trs.2020.853.
- [12] Dzung L. Pham, Chenyang Xu, and Jerry L. Prince. Current methods in medical image segmentation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2(1):315–337, **2000**. doi:10.1146/annurev.bioeng.2.1.315. PMID: 11701515.
- [13] Data Hacker. Overview of Semantic Segmentation methods. <https://datahacker.rs/020-overview-of-semantic-segmentation-methods/>, **2021**. [Online; accessed 24-June-2022].
- [14] Fabian Isensee, Jens Petersen, André Klein, David Zimmerer, Paul F. Jaeger, Simon Kohl, Jakob Wasserthal, Gregor Köhler, Tobias Norajitra, Sebastian J. Wirkert, and Klaus H. Maier-Hein. nnu-net: Self-adapting framework for u-net-based medical image segmentation. *CoRR*, abs/1809.10486, **2018**.
- [15] Arş. Gör. Harun Pirim . Yapay zeka. *Yaşar Üniversitesi E-Dergisi*, 1(1):81 – 93, **2006**. ISSN 1305-970X. doi:10.19168/jyu.72783.

- [16] Burhan Akyılmaz. Yapay zekâ ve tüketici davranışı alanındaki yayınların bibliyometrik analizi. *İşletme Araştırmaları Dergisi*, 14(1):947–963, **2022**. doi:10.20491/isarder.2022.1420.
- [17] Geoffrey E. Hinton, Simon Osindero, and Yee-Whye Teh. A fast learning algorithm for deep belief nets. *Neural Comput.*, 18(7):1527–1554, **2006**. ISSN 0899-7667. doi:10.1162/neco.2006.18.7.1527.
- [18] Warren S. McCulloch and Walter Pitts. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The Bulletin of Mathematical Biophysics*, 5(4):115–133, **1943**. doi:10.1007/bf02478259.
- [19] Ozan Oktay, Wenjia Bai, Matthew Lee, Ricardo Guerrero, Konstantinos Kamnitsas, Jose Caballero, Antonio de Marvao, Stuart Cook, Declan O’Regan, and Daniel Rueckert. Multi-input cardiac image super-resolution using convolutional neural networks. In Sebastien Ourselin, Leo Jostkowicz, Mert R. Sabuncu, Gozde Unal, and William Wells, editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2016*, pages 246–254. Springer International Publishing, Cham, **2016**. ISBN 978-3-319-46726-9.
- [20] Irina Sánchez and Verónica Vilaplana. Brain mri super-resolution using 3d generative adversarial networks. *ArXiv*, abs/1812.11440, **2018**.
- [21] Patrick Bilic, Patrick Ferdinand Christ, Eugene Vorontsov, Grzegorz Chlebus, Hao Chen, Qi Dou, Chi-Wing Fu, Xiao Han, Pheng-Ann Heng, Jürgen W. Hesser, Samuel Kadoury, Tomasz K. Konopczynski, Miao Le, Chunming Li, X. Li, Jana Lipková, John S. Lowengrub, Hans Meine, Jan Hendrik Moltz, Christopher Joseph Pal, Marie Piraud, Xiaojuan Qi, Jin Qi, Markus Rempfler, Karsten Roth, Andrea Schenk, Anjany Kumar Sekuboyina, Ping Zhou, Christian Hülsemeyer, Marcel Beetz, Florian Ettlinger, Felix Grün, G. Kaissis, Fabian K Lohöfer, Rickmer F Braren, Julian Walter Holch, Felix Hofmann, Wieland H. Sommer, Volker Heinemann, Colin Jacobs, Gabriel Efrain Humpire Mamani, Bram van Ginneken, Gabriel Chartrand, An Tang, Michal Drozdal, Avi

- Ben-Cohen, Eyal Klang, Michal Marianne Amitai, Eli Konen, Hayit Greenspan, Johan Moreau, Alexandre Hostettler, Luc Soler, Refael Vivanti, Adi Szeskin, Naama Lev-Cohain, Jacob Sosna, Leo Joskowicz, and Bjoern H. Menze. The liver tumor segmentation benchmark (lits). *ArXiv*, abs/1901.04056, **2019**.
- [22] Chen Chen, Chen Qin, Huaqi Qiu, Giacomo Tarroni, Jinming Duan, Wenjia Bai, and Daniel Rueckert. Deep learning for cardiac image segmentation: A review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, **2020**. ISSN 2297-055X. doi:10.3389/fcvm.2020.00025.
- [23] Mehmet A. Gülsün, Gareth Funka-Lea, Puneet Sharma, Saikiran Rapaka, and Yefeng Zheng. Coronary centerline extraction via optimal flow paths and cnn path pruning. In Sebastien Ourselin, Leo Joskowicz, Mert R. Sabuncu, Gozde Unal, and William Wells, editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2016*, pages 317–325. Springer International Publishing, Cham, **2016**. ISBN 978-3-319-46726-9.
- [24] Weimin Huang, Lu Huang, Zhiping Lin, Su Huang, Yanling Chi, Jiayin Zhou, Junmei Zhang, Ru-San Tan, and Liang Zhong. Coronary artery segmentation by deep learning neural networks on computed tomographic coronary angiographic images. In *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pages 608–611. **2018**. doi:10.1109/EMBC.2018.8512328.
- [25] Jameson Tyler Merkow, David J. Kriegman, Alison L. Marsden, and Zhuowen Tu. Dense volume-to-volume vascular boundary detection. *CoRR*, abs/1605.08401, **2016**.
- [26] Pim Moeskops, Jelmer M. Wolterink, Bas H. M. van der Velden, Kenneth G. A. Gilhuijs, Tim Leiner, Max A. Viergever, and Ivana Isgum. Deep learning for multi-task medical image segmentation in multiple modalities. *CoRR*, abs/1704.03379, **2017**.

- [27] Jelmer M. Wolterink, Tim Leiner, and Ivana Išgum. Graph convolutional networks for coronary artery segmentation in cardiac ct angiography, **2019**. doi:10.48550/ARXIV.1908.05343.
- [28] P. Mirunalini, C. Aravindan, A. Thamizh Nambi, S Poorvaja, and V Pooja Priya. Segmentation of coronary arteries from cta axial slices using deep learning techniques. In *TENCON 2019 - 2019 IEEE Region 10 Conference (TENCON)*, pages 2074–2080. **2019**. doi:10.1109/TENCON.2019.8929260.
- [29] Rohollah Tayebi, Rahmita Wirza, Puteri Sulaiman, Mohd Dimon, K. Fatimah, Aqeel Al-surmi, and Samaneh Mazaheri. 3d multimodal cardiac data reconstruction using angiography and computerized tomographic angiography registration. *Journal of cardiothoracic surgery*, 10:58, **2015**. doi:10.1186/s13019-015-0249-2.
- [30] Sinno Jialin Pan and Qiang Yang. A survey on transfer learning. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 22(10):1345–1359, **2010**. doi:10.1109/TKDE.2009.191.
- [31] Davood Karimi, Simon K. Warfield, and Ali Gholipour. Transfer learning in medical image segmentation: New insights from analysis of the dynamics of model parameters and learned representations. *Artificial Intelligence in Medicine*, 116:102078, **2021**. ISSN 0933-3657. doi:https://doi.org/10.1016/j.artmed.2021.102078.
- [32] Nima Tajbakhsh, Jae Y. Shin, Suryakanth R. Gurudu, R. Todd Hurst, Christopher B. Kendall, Michael B. Gotway, and Jianming Liang. Convolutional neural networks for medical image analysis: Full training or fine tuning? *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(5):1299–1312, **2016**. doi:10.1109/TMI.2016.2535302.
- [33] Donald Lloyd-Jones, Robert J. Adams, Todd M. Brown, Mercedes Carnethon, Shifan Dai, Giovanni De Simone, T. Bruce Ferguson, Earl Ford, Karen

Furie, Cathleen Gillespie, Alan Go, Kurt Greenlund, Nancy Haase, Susan Hailpern, P. Michael Ho, Virginia Howard, Brett Kissela, Steven Kittner, Daniel Lackland, Lynda Lisabeth, Ariane Marelli, Mary M. McDermott, James Meigs, Dariush Mozaffarian, Michael Mussolino, Graham Nichol, Véronique L. Roger, Wayne Rosamond, Ralph Sacco, Paul Sorlie, Randall Stafford, Thomas Thom, Sylvia Wasserthiel-Smoller, Nathan D. Wong, and Judith Wylie-Rosett. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: A report from the american heart association. *Circulation*, 121(7):948–954, **2010**. ISSN 0009-7322. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666.

- [34] Anthony J. Melchiorri and John P. Fisher. Chapter 20 - bioprinting of blood vessels. In Anthony Atala and James J. Yoo, editors, *Essentials of 3D Biofabrication and Translation*, pages 337–350. Academic Press, Boston, **2015**. ISBN 978-0-12-800972-7. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800972-7.00020-7>.
- [35] Zelong Xie, Ming Gao, Anderson Lobo, and Thomas Webster. 3d bioprinting in tissue engineering for medical applications: The classic and the hybrid. *Polymers*, 12, **2020**. doi:10.3390/polym12081717.
- [36] Hilal AKKUŞ, Büşra GÜNAYDIN, and Cem Ustundag. Doku mÜhendİslİĞİnde 3 boyutlu bİyo-baskı İÇİN bİyofonksİyonel mÜrekkepler. *International Journal of 3D Printing Technologies and Digital Industry*, **2020**. doi:10.46519/ij3dptdi.795922.
- [37] Małgorzata K. Włodarczyk-Biegun and Aránzazu del Campo. 3d bioprinting of structural proteins. *Biomaterials*, 134:180–201, **2017**. ISSN 0142-9612. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.04.019>.
- [38] Jun Li, Carolina Parra-Cantu, Zongyi Wang, and Yu Shrike Zhang. Improving bioprinted volumetric tumor microenvironments in vitro. *Trends in Cancer*, 6(9):745–756, **2020**. ISSN 2405-8033. doi:<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.06.002>. Special Issue: Celebrating 5 Years.

- [39] Julia Emmermacher, David Spura, Jasmina Cziommer, David Kilian, Tobias Wollborn, Udo Fritsching, Juliane Steingroewer, Thomas Walther, Michael Gelinsky, and Anja Lode. Engineering considerations on extrusion-based bioprinting: interactions of material behaviour, mechanical forces and cells in the printing needle. *Biofabrication*, **2020**.
- [40] Marcel A. Heinrich, Wanjun Liu, Andrea Jimenez, Jingzhou Yang, Ali Akpek, Xiao Liu, Qing meng Pi, Xuan Mu, Ning Hu, Raymond M. Schiffelers, Jai Prakash, Jingwei Xie, and Yu Shrike Zhang. 3d bioprinting: from benches to translational applications. *Small*, 15 23:e1805510, **2019**.
- [41] P. Selcan Gungor-Ozkerim, Ilyas Inci, Yu Zhang, Ali Khademhosseini, and Mehmet Dokmeci. Bioinks for 3d bioprinting: An overview. *Biomaterials Science*, 6, **2018**. doi:10.1039/C7BM00765E.
- [42] Sonu Kumar. Synthetic polymer-derived single-network inks/bioinks for extrusion-based 3d printing towards bioapplications. *Mater. Adv.*, 2:6928–6941, **2021**. doi:10.1039/D1MA00525A.
- [43] Kuen Yong Lee and David J. Mooney. Alginate: Properties and biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 37(1):106–126, **2012**. ISSN 0079-6700. doi:https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003.
- [44] Eman Mirdamadi, Narine Muselimyan, Priyanka Koti, Huda Asfour, and Narine Sarvazyan. Agarose slurry as a support medium for bioprinting and culturing freestanding cell-laden hydrogel constructs. *3D printing and additive manufacturing*, 6:158–164, **2019**. doi:10.1089/3dp.2018.0175.
- [45] Thomas J. Hinton, Quentin Jallerat, Rachelle N. Palchesko, Joon Hyung Park, Martin S. Grodzicki, Hao-Jan Shue, Mohamed H. Ramadan, Andrew R. Hudson, and Adam W. Feinberg. Three-dimensional printing of complex biological structures by freeform reversible embedding of suspended hydrogels. *Science Advances*, 1(9):e1500758, **2015**. doi:10.1126/sciadv.1500758.

- [46] Jun Jiang, Chunhua Li, Jack Lombardi, Ralph H. Colby, Basil Rigas, Miriam H. Rafailovich, and Jonathan C. Sokolov. The effect of physiologically relevant additives on the rheological properties of concentrated pluronic copolymer gels. *Polymer*, 49(16):3561–3567, **2008**. ISSN 0032-3861. doi:<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.05.038>.
- [47] Tapomoy Bhattacharjee, Steven M. Zehnder, Kyle G. Rowe, Suhani Jain, Ryan M. Nixon, W. Gregory Sawyer, and Thomas E. Angelini. Writing in the granular gel medium. *Science Advances*, 1(8):e1500655, **2015**. doi:[10.1126/sciadv.1500655](https://doi.org/10.1126/sciadv.1500655).
- [48] Nadav Noor, Assaf Shapira, Reuven Edri, Idan Gal, Lior Wertheim, and Tal Dvir. 3d printing of personalized thick and perfusable cardiac patches and hearts. *Advanced Science*, 6(11):1900344, **2019**. doi:<https://doi.org/10.1002/advs.201900344>.
- [49] Eman Mirdamadi, Joshua W. Tashman, Daniel J. Shiwerski, Rachelle N. Palchesko, and Adam W. Feinberg. Fresh 3d bioprinting a full-size model of the human heart. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 6(11):6453–6459, **2020**. doi:[10.1021/acsbiomaterials.0c01133](https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c01133). PMID: 33449644.
- [50] Andrew McCormack, Christopher Highley, Nicholas Leslie, and Ferry Melchels. 3d printing in suspension baths: Keeping the promises of bioprinting afloat. *Trends in Biotechnology*, 38, **2020**. doi:[10.1016/j.tibtech.2019.12.020](https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.12.020).
- [51] WM Abbott, J Megerman, JE Hasson, G L'Italien, and DF Warnock. Effect of compliance mismatch on vascular graft patency. *Journal of vascular surgery*, 5(2):376—382, **1987**. ISSN 0741-5214. doi:[10.1016/0741-5214\(87\)90148-0](https://doi.org/10.1016/0741-5214(87)90148-0).
- [52] Chloé D. Devillard and Christophe A. Marquette. Vascular tissue engineering: Challenges and requirements for an ideal large scale blood vessel. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, **2021**. ISSN 2296-4185. doi:[10.3389/fbioe.2021.721843](https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.721843).

- [53] Gerhardt Konig, Todd N. McAllister, Nathalie Dusserre, Sergio A. Garrido, Corey Iyican, Alicia Marini, Alex Fiorillo, Hernan Avila, Wojciech Wystrychowski, Krzysztof Zagalski, Marcin Maruszewski, Alyce Linthurst Jones, Lech Cierpka, Luis M. de la Fuente, and Nicolas L'Heureux. Mechanical properties of completely autologous human tissue engineered blood vessels compared to human saphenous vein and mammary artery. *Biomaterials*, 30(8):1542–1550, **2009**. ISSN 0142-9612. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.11.011>.
- [54] Pallab Datta, Bugra Ayan, and Ibrahim T. Ozbolat. Bioprinting for vascular and vascularized tissue biofabrication. *Acta Biomaterialia*, 51:1–20, **2017**. ISSN 1742-7061. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.01.035>.
- [55] Weitao Jia, P. Selcan Gungor-Ozkerim, Yu Shrike Zhang, Kan Yue, Kai Zhu, Wanjun Liu, Qingment Pi, Batzaya Byambaa, Mehmet Remzi Dokmeci, Su Ryon Shin, and Ali Khademhosseini. Direct 3d bioprinting of perfusable vascular constructs using a blend bioink. *Biomaterials*, 106:58–68, **2016**. ISSN 0142-9612. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.07.038>.
- [56] Shengjie Li, Zhuo Xiong, Xiaohong Wang, Yongnian Yan, Haixia Liu, and Renji Zhang. Direct fabrication of a hybrid cell/hydrogel construct by a double-nozzle assembling technology. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 24(3):249–265, **2009**. doi:10.1177/0883911509104094.
- [57] Andreas Blaeser, Daniela F. Duarte Campos, Michael Weber, Sabine Neuss, Benjamin Theek, Horst Fischer, and Willi Jahnen-Dechent. Biofabrication under fluorocarbon: A novel freeform fabrication technique to generate high aspect ratio tissue-engineered constructs. *BioResearch Open Access*, 2(5):374–384, **2013**. doi:10.1089/biores.2013.0031. PMID: 24083093.
- [58] Ge Gao, Hyeok Kim, Byoung Soo Kim, Jeong Sik Kong, Jae Yeon Lee, Bong Woo Park, Suhun Chae, Jisoo Kim, Kiwon Ban, Jinah Jang, Hun-Jun Park, and Dong-Woo Cho. Tissue-engineering of vascular grafts containing

- endothelium and smooth-muscle using triple-coaxial cell printing. *Applied Physics Reviews*, 6(4):041402, **2019**. doi:10.1063/1.5099306.
- [59] Caner Dikyol, Mine Altunbek, and Bahattin Koc. Embedded multimaterial bioprinting platform for biofabrication of biomimetic vascular structures. *Journal of Materials Research*, 36(19):3851–3864, **2021**. doi:10.1557/s43578-021-00254-x.
- [60] Isabel Mayoral, Elisa Bevilacqua, Gorka Gómez, Abdelkrim Hmadcha, Ignacio González-Loscertales, Esther Reina, Julio Sotelo, Antonia Domínguez, Pedro Pérez-Alcántara, Younes Smani, Patricia González-Puertas, Ana Mendez, Sergio Uribe, Tarik Smani, Antonio Ordoñez, and Israel Valverde. Tissue engineered in-vitro vascular patch fabrication using hybrid 3d printing and electrospinning. *Materials Today Bio*, 14:100252, **2022**. ISSN 2590-0064. doi:https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100252.
- [61] Shibu Chameettachal, Sriya Yeleswarapu, Shyama Sasikumar, Priyanshu Shukla, Purva Hibare, Ashis Bera, Sri Bojedla, and Falguni Pati. 3d bioprinting: Recent trends and challenges. *Journal of the Indian Institute of Science*, 99, **2019**. doi:10.1007/s41745-019-00113-z.
- [62] Wei Long Ng, Alvin Chan, Yew Soon Ong, and Chee Kai Chua. Deep learning for fabrication and maturation of 3d bioprinted tissues and organs. *Virtual and Physical Prototyping*, 15(3):340–358, **2020**. doi:10.1080/17452759.2020.1771741.
- [63] Ali Malekpour and Xiongbiao Chen. Printability and cell viability in extrusion-based bioprinting from experimental, computational, and machine learning views. *Journal of Functional Biomaterials*, 13(2), **2022**. ISSN 2079-4983. doi:10.3390/jfb13020040.
- [64] Jennifer Bone, Christopher Childs, Aditya Menon, Barnabas Poczos, Adam Feinberg, Philip LeDuc, and Newell Washburn. Hierarchical machine learning for

- high-fidelity 3d printed biopolymers. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 6, **2020**. doi:10.1021/acsbiomaterials.0c00755.
- [65] H.A. Kirişli, M. Schaap, C.T. Metz, A.S. Dharampal, W.B. Meijboom, S.L. Papadopoulou, A. Dedic, K. Nieman, M.A. de Graaf, M.F.L. Meijs, M.J. Cramer, A. Broersen, S. Cetin, A. Eslami, L. Flórez-Valencia, K.L. Lor, B. Matuszewski, I. Melki, B. Mohr, I. Öksüz, R. Shahzad, C. Wang, P.H. Kitslaar, G. Unal, A. Katouzian, M. Orkisz, C.M. Chen, F. Precioso, L. Najman, S. Masood, D. Ünay, L. van Vliet, R. Moreno, R. Goldenberg, E. Vuçini, G.P. Krestin, W.J. Niessen, and T. van Walsum. Standardized evaluation framework for evaluating coronary artery stenosis detection, stenosis quantification and lumen segmentation algorithms in computed tomography angiography. *Medical Image Analysis*, 17(8):859–876, **2013**. ISSN 1361-8415. doi:https://doi.org/10.1016/j.media.2013.05.007.
- [66] Fabian Isensee, Paul F. Jaeger, Peter M. Full, Philipp Vollmuth, and Klaus Maier-Hein. nnu-net for brain tumor segmentation. In *BrainLes@MICCAI*. **2020**.
- [67] Shruti Jadon. A survey of loss functions for semantic segmentation. In *2020 IEEE Conference on Computational Intelligence in Bioinformatics and Computational Biology (CIBCB)*, pages 1–7. **2020**. doi:10.1109/CIBCB48159.2020.9277638.
- [68] Purnendu Mishra and Kishor Sarawadekar. Polynomial learning rate policy with warm restart for deep neural network. In *TENCON 2019 - 2019 IEEE Region 10 Conference (TENCON)*, pages 2087–2092. **2019**. doi:10.1109/TENCON.2019.8929465.
- [69] Gavin Cawley and Nicola Talbot. On over-fitting in model selection and subsequent selection bias in performance evaluation. *Journal of Machine Learning Research*, 11:2079–2107, **2010**.
- [70] Diederik P. Kingma and Jimmy Ba. Adam: A method for stochastic optimization, **2014**. doi:10.48550/ARXIV.1412.6980.

- [71] Carole Sudre, Wenqi Li, Tom Vercauteren, Sebastien Ourselin, and Manuel Jorge Cardoso. Generalised dice overlap as a deep learning loss function for highly unbalanced segmentations. In *Deep Learning in Medical Image Analysis and Multimodal Learning for Clinical Decision Support*, volume 2017, pages 240–248. **2017**. ISBN 978-3-319-67557-2. doi:10.1007/978-3-319-67558-9_28.
- [72] Shawn Andrews and Ghassan Hamarneh. Multi-region probabilistic dice similarity coefficient using the aitchison distance and bipartite graph matching. **2015**.
- [73] Nicolás Rosell. Elisava school of design and engineering- open source bioprinter.
- [74] Thomas J. Hinton. Replistruder v3.0.
- [75] Yulong Wang, Lu HAN, Jia YAN, Kun HU, Luhai LI, Huai ZHANG, and Hao AI. 3d bioprintability of konjac glucomannan hydrogel. *Materials Science*, 26:109–113, **2019**. doi:10.5755/j01.ms.26.1.20336.
- [76] Qing Cao, Alexander Broersen, Pieter Kitslaar, Boudewijn Lelieveldt, and Jouke Dijkstra. A model-guided method for improving coronary artery tree extractions from ccta images. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 14, **2018**. doi:10.1007/s11548-018-1891-7.
- [77] Yun Tian, Yutong Pan, Fuqing Duan, Shifeng Zhao, Qingjun Wang, and Wei Wang. Automated segmentation of coronary arteries based on statistical region growing and heuristic decision method. *BioMed Research International*, 2016:1–7, **2016**. doi:10.1155/2016/3530251.
- [78] Nabil Ibtehaz and M. Sohel Rahman. Multiresunet : Rethinking the u-net architecture for multimodal biomedical image segmentation. *Neural Networks*, 121:74–87, **2020**. ISSN 0893-6080. doi:https://doi.org/10.1016/j.neunet.2019.08.025.

- [79] Paul A. Yushkevich, Joseph Piven, Heather Cody Hazlett, Rachel Gimpel Smith, Sean Ho, James C. Gee, and Guido Gerig. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, 31(3):1116–1128, **2006**.
- [80] J. Theodore Dodge, B. Greg Brown, Edward L. Bolson, and Harold T. Dodge. Lumen diameter of normal human coronary arteries: Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation*, 86:232–246, **1992**.
- [81] Ozan Turamanlar, Fahri Adal, Mehtap Beker-Acay, Erdal Horata, Onur Tor, Oguzhan Macar, Hulya Kefl, Hakan Keskin, and Yasin Abbasoglu. Angiographic analysis of normal coronary artery lumen diameter in a turkish population*. **2016**. doi:10.2399/ana.16.014.
- [82] Melissa Kahl, Markus Gertig, Phillipp Hoyer, Oliver Friedrich, and Daniel F Gilbert. Ultra-low-cost 3d bioprinting: Modification and application of an off-the-shelf desktop 3d-printer for biofabrication. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, **2019**.
- [83] Nobutaka Mitsuhashi, Kaori Fujieda, Takuro Tamura, Shoko Kawamoto, Toshihisa Takagi, and Kousaku Okubo. Bodyparts3d 3d structure database for anatomical concepts. *Nucleic Acids Research*, 37:D782–D785, **2008**.

EKLER

Ek-1 Biyoyazı başlangıç bitiş G-code

G-code'u Başlat

M201 X500.00 Y500.00 Z100.00 E5000.00 ; Setup 1

M203 X500.00 Y500.00 Z10.00 E50.00 ; Setup machine

M204 P500.00 R1000.00 T500.00 Setup Print/Retract

M205 X8.00 Y8.00 Z20.0 E5.00 ; Setup Jerk

M220 S100;Reset Feedrate

M221 S100;Reset Flowrate

G-code'u Sonlandır

G91 Relative positioning

G1 E-2 F2700 ;Retract a bit

G1 E-2 Z0.2 F2400 ;Retract and raise Z

G1 X5 Y5 F3000 Wipe out

G1 Z270 ;Raise Z more