

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK (TIP) DOKTORA PROGRAMI

NANO- VEYA MİKROMETRE ÖLÇEKLİ
SOFT-ROBOTLARIN TANISAL RADYOLOJİK
SİSTEMLER İLE 3-BOYUTLU ANATOMİK YAPILAR
İÇERİSİNDE GÖRÜNTÜLENMESİ

HALİM UĞURLU
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN

AYDIN-2022

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam için bana bu fırsatı veren, her daim yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN'e çok teşekkür ederim.

Ayrıca her konuda yardımını ve desteğini esirgemeyen, Almanya Max Planck Topluluğu, Akıllı Sistemler Enstitüsü Direktörü ve Fiziksel Zeka Departmanı sorumlusu Prof. Dr. Metin SİTTİ'ye, tez sürecindeki akademik katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunmak isterim.

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı öğretim elemanlarından Dr. Mahmut Alp KILIÇ'a tüm süreçte verdiği özveri ve destekten dolayı çok teşekkür ederim.

Tez çalışması esnasında Stuttgart Max Planck Enstitüsü çatısı altında yoğun mesai harcadığımız, Zürih Federal Teknoloji Enstitüsünde (ETH Zürih) doktora çalışmalarını yapan proje arkadaşım M.Sc. Tianlu WANG ve tez hazırlık sürecinde verdiği kıymetli akademik tavsiyelerden dolayı Mayo Clinic'den Dr. Hakan CEYLAN'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmasının görsel değerlendirme analizindeki uzman görüşleri için Bad Friedrichshall Zentrum für Radiologie'den Dr. Bülent DEMİRHAN, Dr. Astrid KÖHLER, Dr. Vasiliki THEODORİ, Dr. Grigorios MİCHAİLİDİS, Klinikum Stuttgart'tan Dr. Fatih PALABIYIK ve SLK-Kliniken Bad Friedrichshall'dan Dr. Zohreh FOULADİVANDA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezden elde edilen sonuçların istatistiksel olarak yorumlanmasında verdiği katkılardan dolayı, Oslo Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümü ve Marmara Üniversitesi İstatistik Bölümünden Doç. Dr. Fatih KIZILASLAN'a teşekkür ederim. Fikir ve desteklerinden ötürü İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi mezunlarından Dr. Gökalp ERAL'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tezin klinik yönüne verdikleri katkılardan dolayı Zentrum für Radiologie şefi Prof. Dr. Reinhard J. TOMCZAK'a ve tüm ekip arkadaşlarıma, ve yine başta Prof. Dr. Hans HENKES olmak üzere Klinikum Stuttgart Nöroradyoloji Kliniğindeki tüm meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Tez sürecinde verdiği moral destek ve katkıları için Dr. Necla KURT YUSUF'a, her daim teşvik ve cesaretlendirmeleri için değerli arkadaşım Dr. Yasin YILMAZ'a ve kıymetli hocam Prof. Dr. İbrahim BALCIOĞLU'na teşekkürlerimi arz ederim.

Hem akademisyen ve klinisyen, hem de insani olarak doğru yerde durmanın ne kadar önemli olduğunu, olumlu ve olumsuz örneklerle bana hatırlattıkları için teşrik-i mesaide bulunduğum herkese teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca karşılık beklemeksizin gösterdikleri özveri, sonsuz sevgi ve samimi destekleri için anneme, babama ve kızkardeşime; akademik dünya ile tanışmama vesile olan, bana her daim inanan ve zor zamanları birlikte aştığımız yol arkadaşım, kıymetli eşime sonsuz teşekkür ederim.

Halim Uğurlu

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Problemin tanımı ve önemi	1
1.2. Araştırmanın amacı	2
1.3. Araştırmanın hipotezleri	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fiziksel zeka	3
2.1.1. Biyofizik ve fiziksel zeka ilişkisi.....	3
2.2. Mikro- ve nanorobotik.....	4
2.2.1. Mikro- ve nanorobotiğin tıpta kullanımı	5
2.3. Girişimsel radyoloji.....	6
2.4. Serebrovasküler anatomi ve ilgili fizyolojik özellikler	9
2.5. İnme	10
2.5.1. İnmenin tanısı	11
2.5.2. İnmenin tedavisi	13
2.6. X-Işını görüntüleme (Röntgen)	14
2.7. Görsel derecelendirme	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Gereç	17
3.1.1. Cihazlar.....	17
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler.....	19

3.1.3. Materyaller.....	20
3.2. Yöntem	21
3.2.1. Kriterlerin belirlenip deney düzeneğine adaptasyonu.....	21
3.2.1.1. Anatomik ve geometrik kriterlerin belirlenmesi.....	21
3.2.1.2. Fizyolojik değerlerin adaptasyonu ve pulsatil pompa ile uygulanması.....	23
3.2.1.3. Domuz koroner arterlerinin hazırlanması.....	23
3.2.1.4. Domuz arterleri için sürtünme özelliklerinin ölçümü.....	23
3.2.2. Fantomların hazırlanması.....	24
3.2.2.1. Fantom tasarımları.....	24
3.2.2.2. PDMS fantomlar için lümen iç yüzey sürtünme karakterizasyonu.....	26
3.2.3. Kan analogu sıvının hazırlanması.....	28
3.2.4. Setup kurulumu ve pulsatil pompanın fantom ile entegrasyonu.....	29
3.2.5. Robotun ultrasonografi ile görüntülenmesi.....	30
3.2.6. Robotun x-Işınları ile görüntülenmesi.....	31
3.2.7. Görsel derecelendirme ve lojistik regresyon analizi	31
4. BULGULAR	33
4.1. Ultrasonografi ile hareket kabiliyetinin gösterilmesi.....	33
4.2. Robotun X-Işınları ile görüntülenmesi.....	37
4.2.1. Setup 1: Fantom-1 (PDMS) içerisinde elde edilen mikrorobot görüntüleri.....	39
4.2.2. Setup 2: Fantom-2 (PDMS) içerisinde kontrast madde ile birlikte elde edilen mikrorobot görüntüleri.....	43
4.2.3. Setup 3: Fantom-2 (PDMS) içerisinde kontrast madde ile birlikte ve kemik kraniyum modeli altında elde edilen mikrorobot görüntüleri.....	47
4.2.4. Setup 4: Domuz koronerleri içerisinde elde edilen mikrorobot görüntüleri.....	51
4.2.5. Setup 5: Domuz koronerleri içerisinde kontrast madde ile birlikte elde edilen mikrorobot görüntüleri.....	55
4.2.6. Setup 6: Domuz koronerleri içerisinde kontrast madde ile birlikte ve kemik katman modeli altında elde edilen mikrorobot görüntüleri.....	59
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	71
EKLER	87

EK-1: Max-Planck-Enstitüsü laboratuvar kullanımı izin yazısı.....	87
EK-2: Ordinal (sıralı) lojistik regresyon analizi.....	88
BİLİMSEL ETİK BEYANI	92
ÖZGEÇMİŞ	93



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACA	Arteria serebri anterior
ACha	Arteria koroidea anterior
bpm	Dakikadaki atım sayısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BW	Baden-Württemberg
CoF	Sürtünme katsayısı-coefficient of friction
cP	Centipoise
dB	Desibell
DIN	Deutsches Institut für Normung - Alman normlama enstitüsü
DWI	Difüzyan ağırlıklı görüntüleme-Diffusion weighted images
Φl (mm)	Lümen çapı
fps	Saniye başına kare-frame per second
Frad (mN)	Radyal kuvvet
ICA	Arteria karotis interna
ID	İç çap-inner diameter
IT	Inferior trunk (M2'nin dalı)
kV	Kilovolt
ls (mm)	Korteks scalp arası mesafe
LSA	Arteria lenticulostriata
M1	Arteria serebri media - sfenoidal segment
M2	Arteria serebri media - insüler segment
M3	Arteria serebri media - operküler segment
M4	Arteria serebri media - kortikal segment
MCA	Arteria serebri media

MHz	Megahertz
μ A	Mikroamper
μ As	Mikroamper/saniye
μ ka, \perp	Kinetik dikey sürtünme katsayısı
μ ka, \parallel	Kinetik paralel sürtünme katsayısı
MPa	Young's modülü
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
μ sa, \perp	Statik dikey sürtünme katsayısı
μ sa, \parallel	Statik paralel sürtünme katsayısı
OphA	Arteria oftalmika
PBS	Fosfat tamponlu salin- Phosphate-Buffered Saline
PCA	Arteria serebri posterior
PcoA	Arteria kommunikans posterior
PDMS	Polydimethylsiloxane
PICA	Arteria serebelli posterior inferior
PWI	Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme-Perfusion weighted images
Rc (m)	Eğrilik yarıçapı
RöV	Röntgenverordnung
ST	Süperior trunk (M2'nin dalı)
SUCA	Arteria serebelli superior
θ b (deg)	Dallanma açısı
TIA	Geçici iskemik atak-Transient ischemic attack
TOF	Time-of -Flight Sekansı
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VGA	Görsel derecelendirme analizi-Visual Grading Analysis

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Arteria serebri media seyri; üstten görünüm	9
Şekil 2.	Arteria serebri media seyri; lateral/parasagittal görünüm	9
Şekil 3.	MCA'nin 4 farklı seviyedeki dallanmaları	22
Şekil 4.	Fantom 1, $\Phi l = 1 - 1.45$ mm	25
Şekil 5.	Fantom 2, $\Phi l = 1 - 1.45$ mm.....	25
Şekil 6.	Fantom-1 (PDMS) içerisinde elde edilen mikrorobot (2x5 mm) görüntüleri.....	39
Şekil 7.	Fantom-2 (PDMS) içerisinde kontrast madde ile birlikte elde edilen mikrorobot (2x5 mm) görüntüleri.....	43
Şekil 8.	Fantom-2 (PDMS) içerisinde kontrast madde ile birlikte ve kemik kraniyum modeli altında elde edilen mikrorobot (2x5 mm) görüntüleri.....	47
Şekil 9.	Domuz koronerleri içerisinde elde edilen mikrorobot (2x5 mm) görüntüleri.....	51
Şekil 10.	Domuz koronerleri içerisinde kontrast madde ile birlikte elde edilen mikrorobot görüntüleri.....	55
Şekil 11.	Domuz koronerleri içerisinde kontrast madde ile birlikte ve kemik katman modeli altında elde edilen mikrorobot (2x5 mm) görüntüleri.....	59

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	Anjiyogram ve balon oklüzyon testi	7
Resim 2.	Büyük bir karotis interna anevrizmasının stent-assiste coiling yöntemi ile kapatılması	8
Resim 3.	Röntgen cihazı	17
Resim 4.	Cihaz iç bölümü (G x D x Y) 64 x 71 x 53 cm.....	18
Resim 5.	Ultrasonografi cihazı ve farklı değer aralıkları için uygun problemler.....	18
Resim 6.	Pulsatil Pompa	19
Resim 7.	3-boyutlu yazıcı	19
Resim 8.	3-boyutlu kemik kranium modeli (Kranium kalınlığını 7-11 mm).....	20
Resim 9.	Domuz kalbi ön duvarı ve sol ana koroner arter	21
Resim 10.	PDMS içerisine gömülmüş 3-boyutlu damar geometrisindeki katılaşmış mum	26
Resim 11.	Fantom 2 (PDMS) ve lümen içerisindeki mikrorobot	27
Resim 12.	Deney düzeneği.....	29
Resim 13.	Mikrorobotun, robotik kola bağlı sabit mıknatıs (5x5 cm) ile domuzdan elde edilmiş arter lümenleri içinde sonografi eşliğinde hareket ettirilmesi.....	30
Resim 14.	PDMS Fantomda MX 201 (a) ve MX 550D (b) problemleri ile elde edilmiş görüntüler	33
Resim 15.	Koroner arter lümeninde MX 201 (a) ve MX 550D (b) problemleri ile elde edilmiş görüntüler.....	34
Resim 16.	Soft-robot Fantom 1 lümeninde.....	34
Resim 17.	Soft-robot Fantom 1 lümeninde.....	35
Resim 18.	Soft-robot Fantom 2 lümeninde.....	35
Resim 19.	Soft-robot Fantom 2 lümeninde.....	36
Resim 20.	Domuz koroner arterleri içerisinde ultrasonografik görüntü.....	36
Resim 21.	Robotun koroner arter içerisindeki hareketinin zaman değişkeni ile görüntülenmesi.....	37

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	MCA dallarının ortalama çapları ve kafa derisine olan mesafeleri.....	23
Tablo 2.	Ex-vivo domuz aortası sürtünme katsayıları.....	24
Tablo 3.	PDMS'in statik ve dinamik sürtünme katsayıları	28
Tablo 4.	Kan analogu ile arteriyel kanın çalışmamızla ilgili biyofiziksel özellikler açısından kıyaslanması	28
Tablo 5.	Setup 1, her görüntünün altında 1-4 arasında verilen ortalama kalitatif değer.....	40-42
Tablo 6.	Setup 2, her görüntünün altında 1-4 arasında verilen ortalama kalitatif değer.....	44-46
Tablo 7.	Setup 3, her görüntünün altında 1-4 arasında verilen ortalama kalitatif değer.....	48-50
Tablo 8.	Setup 4, her görüntünün altında 1-4 arasında verilen ortalama kalitatif değer.....	52-54
Tablo 9.	Setup 5, her görüntünün altında 1-4 arasında verilen ortalama kalitatif değer.....	56-58
Tablo 10.	Setup 6, her görüntünün altında 1-4 arasında verilen ortalama kalitatif değer.....	60-62

ÖZET

NANO- VEYA MİKROMETRE ÖLÇEKLİ SOFT-ROBOTLARIN TANISAL RADYOLOJİK SİSTEMLER İLE 3-BOYUTLU ANATOMİK YAPILAR İÇERİSİNDE GÖRÜNTÜLENMESİ

Uğurlu H., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2022.

Amaç: Nano- ve mikrorobotik, son yıllarda popülerliği artmakta olan bir interdisipliner alandır. Çok küçük boyut ve farklı işlevleri sayesinde, bu tip küçük boyutlu robotların sağlık alanında da kullanılması ve tedavilerde alternatif veya tamamlayıcı olacak fonksiyonlar üstlenmesi öngörülmektedir. Bu tez çalışmasında, inme tedavisinde kullanılmak üzere tasarlanan, kablosuz ve manyetik olarak kontrol edilebilen bir soft-robot radyolojik olarak görüntülenmiştir. Soft-robot hareketlerinin güncel görüntüleme teknikleri ile tespit edilmesi ve optimum görüntüleme parametrelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma, stent benzeri tubuler ve porlu yapıda bir elastik soft-robotun manyetik yönlendirme ile içinde hareket edeceği damar fantomları, anatomik, fizyolojik ve biyofiziksel özellikler baz alınarak hazırlanmış ve pulsatil pompa düzeneği ile kombine edilerek tek yönlü bir dolaşım sistemi elde edilmiştir. Aynı düzenek, ex-vivo doku materyalleri ile de oluşturulmuştur. Hazırlanan test ortamlarındaki damar lümenleri içinde bulunan soft-robotun hareketleri, radyolojik bir görüntüleme yöntemi olan ultrasonografi eşliğinde izlenmiştir. Bir sonraki adımda yukarıda bahsi geçen damar fantomları ve ex-vivo doku materyalleri içindeki damar lümenlerinde bulunan soft-robot, damar içi kontrast madde ve kemik katman kombinasyonları ile röntgen altında farklı voltaj ve akım parametreleri kullanılarak görüntülenmiştir.

Bulgular: Soft-robotun hareket ve görüntülenme kabiliyetlerinin test edilebileceği fantom ve ex-vivo denek düzenekleri, uyguladığımız radyolojik görüntüleme yöntemlerine uygun şekilde tasarlanmış ve hazırlanmıştır. Soft-robot damar lümeni içinde ultrasonografik olarak 15 ve 40 MHz'lik farklı probalar ile gözlemlenmiştir. X-ışınları kullanılarak yapılan görüntülemelerde, voltaj değerleri 20-90 kV ve akım değerleri 10-170 μ A arasında değiştirilerek her deney düzeneği için 60 farklı görüntü elde edilmiştir. 6 farklı düzenek için toplamda 360 farklı görüntü elde edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada soft-robotların X-ışını ve ultrasonografi altında görüntülenebileceği gösterilmiştir. Elde edilen X-ışını görüntüleri, soft-robotun deney düzeneği içinde görünürlüğüne göre 1 - 4 puanlık skala üzerinden altı farklı radyolog tarafından değerlendirilmiş ve optimum parametreler belirlenmiştir.

Buna göre;

1- Yalnızca PDMS fantomun kullanıldığı ilk setup için:	30 kV' da 170 μ A,
2- PDMS fantom + kontrast madde ile çekim için:	50 kV' da 150 μ A,
3- PDMS fantom + kontrast madde + kemik katman ile:	50 kV' da 150 μ A,
4- Kalp kası ve koronerler içerisindeki soft-robot için:	60 kV' da 130 μ A,
5- Kalp kası ve koronerler + kontrast madde ile çekim için:	60 kV' da 50 μ A,
6- Kalp kası ve koronerler + kontrast madde + kemik katman ile:	30 kV' da 170 μ A

değerleri optimum bulunmuştur.

Gelecekte, farklı tıbbi senaryolar için farklı özelliklere sahip yumuşak robot tasarımlarının girişimsel radyolojik yöntemlerle birlikte kullanılması ve tıbbi tedavilerde yeni bir dönemin açılması muhtemeldir.

Anahtar kelimeler: Soft-robotlar, manyetik yönlendirme, mekanik trombektomi, tromboliz, X-ışını görüntüleme, röntgen, ultrasonografi, biyofizik, radyoloji.

ABSTRACT

IMAGING OF NANO- OR MICROMETER SCALED SOFT-ROBOTS WITHIN 3-DIMENSIONAL ANATOMICAL STRUCTURES WITH DIAGNOSTIC RADIOLOGICAL SYSTEMS

Uğurlu H., Aydın Adnan Menderes University Graduate School of Health Sciences, Biophysics Program, Doctoral Thesis, Aydın, 2022.

Objective: Recently, nano- and micro-robotics have become an interdisciplinary field whose popularity has been increasing. Thanks to its very small size and different functions, it is anticipated that such small-sized robots will also be used in the field of health and undertake alternative or complementary functions in treatments. In this study, a wireless and magnetically controllable soft-robot was radiologically imaged, which is designed for use in stroke treatment. This research aims at detecting soft-robot movements with current imaging techniques and determining optimum imaging parameters.

Materials and Methods: The first step of the research includes the preparation of vascular phantoms, in which an elastic soft-robot with a stent-like tubular and porous structure will move with magnetic guidance, based on anatomical, physiological, and biophysical properties. In the next step, a unidirectional circulation system is obtained by combining it with the pulsatile pump assembly. The same setup was also prepared with ex-vivo tissue materials. The movements of the soft-robot in the vessel lumens in the prepared test environments were monitored under ultrasonography, which is a radiological imaging method. In the following step, the soft-robot has been imaged under roentgen with different voltage and current parameters in the vessel lumens within the above-mentioned vessel phantoms and ex-vivo tissue materials, using combinations of intravascular contrast agents and bone layer.

Results: Phantom and ex-vivo subject setups, in which the soft-robot's movement and imaging abilities can be tested, were designed and prepared appropriately in terms of the radiological imaging methods we applied. The soft-robot was observed ultrasonographically in the vessel lumen with different probes of 15 and 40 MHz. In X-ray imaging, 60 different images were obtained for each experimental setup by changing the voltage values between

20-90 kV and current values between 10-170 μ A. A total of 360 different images were obtained for 6 different setups.

Conclusion: In this study, it has been shown that soft-robots can be visualized by X-ray and ultrasonography. The X-ray images obtained were evaluated by six different radiologists on a 1-4 point scale according to the visibility of the soft-robot in the experimental setup, and the optimum parameters were determined.

According to this;

- | | |
|---|-----------------------|
| 1- For the first setup where only the PDMS phantom is used: | 170 μ A at 30 kV, |
| 2- For PDMS phantom + contrast agent: | 150 μ A at 50 kV, |
| 3- For PDMS phantom + contrast agent + bone layer: | 150 μ A at 50 kV, |
| 4- Fort the setup where soft-robot only in heart muscle and coronary: | 130 μ A at 60 kV, |
| 5- For cardiac muscle and coronaries + contrast agent: | 50 μ A at 60 kV, |
| 6- For cardiac muscle and coronaries + contrast agent + bone layer: | 170 μ A at 30 kV |

values were found to be optimum.

In the future, it is likely possible that soft-robot designs with several features for a range of different medical scenarios will be used together with interventional radiological methods and will revolutionize medical treatments.

Keywords: Soft-robots, magnetic actuation, mechanical thrombectomy, thrombolysis, X-ray imaging, roentgen, ultrasonography, biophysics, radiology.

1. GİRİŞ

İnme gibi yaygın görülen ve yüksek morbidite ve mortalite oranları ile seyreden bir tıbbi acil durumda, var olan farmakolojik ve girişimsel yöntemler ile istenen oranda çözülemeyen; bu sebeple yeni tedavi metodolojilerine ihtiyacın görüldüğü, arteria serebri media (MCA) distal segmentlerinin oklüzyonunun tedavisi için mikrometre ölçekli kablosuz manyetik bir soft-robotun geliştirilmesi amacıyla, konunun klinik önemi ve ihtiyaçlar ile bilimsel çözüm süreçlerinin bir arada değerlendirildiği, geniş kapsamlı, içinde bu tez çalışmasının da dahil olduğu multidisipliner bir bilimsel proje tasarlanmış ve Stuttgart-Almanya Max Planck Enstitüsü Fiziksel Zeka Departmanı çatısı altında hayata geçirilmiştir. Bu proje kapsamında tıp, biyofizik, mühendislik, malzeme bilimleri ve kimya gibi farklı disiplinlerden araştırmacılar bir araya gelerek, mesleki ve akademik ilgi alanlarına göre projenin farklı adımlarını beraber tamamlamışlardır. Bu doktora tezi kapsamına alınan çalışmalar ve sonuçlar da, hem bu ana projenin klinik oryantasyonu açısından, hem de ileride, bugün elde edilen bilgi, tecrübe ve verilerin kliniğe adaptasyonu açısından kilit öneme sahiptir.

1.1. Problemin tanımı ve önemi

Mikro kateterizasyon uygulamaları ve girişimsel damar içi yaklaşımlar; son yıllarda oldukça popülerleşen, tanı ve tedavi seçeneklerinin genişlemesine, uygulama alanlarının artmasına ve hastanede kalış sürelerinin azalmasına katkı sağlayarak hem tanısal uygulamalar açısından, hem de doku plazminojen aktivatörü gibi farmakolojik tedavi protokolleri ile birlikte inme tedavisi için altın standart seviyesinde görülen uygulamalardan bir tanesidir (Kim ve diğerleri, 2019; Pena ve diğerleri, 2018; Wakhloo ve diğerleri, 2009). Ancak her tedavi yönteminde olduğu gibi, mikrokateter uygulamalarının ve farmakolojik tedavilerin de birtakım kısıtlılıkları vardır. Özellikle beyni besleyen arteriyel sistemin uç segmentlerinde karşılaşılan tıkanmalarda, var olan nöroradyolojik girişimsel yaklaşımlar kimi zaman anatomik, kimi zaman da altta yatan patolojilerin sebep olduğu fiziksel değişiklikler (damarların uzaması ve tortuoosite) nedeni ile maalesef sonuçsuz kalabilmektedir (Heider ve diğerleri, 2020; Saver ve diğerleri, 2020). Yine, yetersiz difüzyon veya uzun difüzyon zamanı sebebi ile farmakolojik tedavilerin etkinliğinin düşmesi, buna ek olarak tekrarlı uygulamaların kontrendike olması, doku plazminojen aktivatörü kullanımı için kısıtlayıcı etkenlerdir.

1.2. Araştırmanın amacı

Bu teze konu çalışmamızda, yukarıda bahsettiğimiz ve klinik akışta sorun olarak karşılaşımla olasılığı hiç de düşük olmayan bir problemin çözümü için tasarlanmış ve ilk defa gerçek bir tıbbi senaryo içerisinde kullanılması amaçlanmış bir soft-robotun, bu klinik senaryoya uygun fiziksel ortamlar içerisinde görüntülenmesi ve bu görüntülerin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Bunu gerçekleştirebilmek için, öncelikle var olan problemin anatomik ve fizyolojik koşulları analiz edilmeli, in-vivo çalışmalara geçilmeden önce en gerçekçi simülasyon ortamında test edilmesi için 3-boyutlu damar modelleri üretilmeli veya hazırlanmalıdır. Devamında da görüntü elde edilecek cihazların kapasite ve özelliklerine göre geniş bir parametre spektrumu içerisinde simülasyon testlerinin yapılması gerekmektedir (Mirza ve Athreya, 2018). Böylece, nano- veya mikrometre ölçekli soft-robotların tanısal radyolojik sistemler ile 3-boyutlu anatomik yapılar içerisinde görüntülenmesi amaçlanmaktadır.

1.3. Araştırmanın hipotezleri

Araştırmadaki temel hipotez, yukarıda belirtilen tıbbi senaryo dahilinde, bahsi geçen manyetik kontrollü mobil mikrorobotun, canlı dokuların fiziksel özelliklerinin simüle edildiği fantomlar veya ex-vivo dokular içinde ultrasonografi ve X-ışını görüntüleme teknikleri ile görüntülenebileceği üzerinedir. Literatürde daha önce mikrorobotlar özelinde benzer bir çalışmanın yapılmamış olması kıyaslama açısından sınırlayıcı bir etkidir. Diğer yandan, insan vücudunda fonksiyon gören kalıcı aparatların bir kısmının X-ışını görüntüleme teknikleri ile görülebiliyor olması, bazı durumlarda ise aparatın görüntülenememesi hem görüntü alınan fiziksel ortamla alakalı hem de aparatın radyoapasitesi ile alakalıdır (Piriou ve diğerleri, 2020). Bu noktada hipotezimiz, her ne kadar soft-robot özelliği taşısa da içerdiği manyetik nanopartiküller sayesinde mikrorobotun gerçeğe en yakın ve değişken fiziksel ortamlarda (ortamın karakteristiği, kemik katmanının varlığı ve damar sisteminde kontrast madde varlığında) optimum parametrik değer aralıklarında görüntülerinin alınabileceği yönündedir. İkinci olarak, parametrik değişkenler (röntgen cihazının voltaj ve akım özellikleri) kapsamında mikrorobotun görünürlüğünün değerlendirilmesi, hipotezin doğrulanmasının yanında gelecek çalışmalar için de önemli bir referans olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fiziksel zeka

Fiziksel zeka, son yıllarda popülerleşen bir alan olmakta ve temel tanım olarak; çok işlevli akıllı malzemeler, yapılar ve mekanizmalardan oluşan özel tasarlanmış objelerin (örneğin küçük ölçekli mobil robotlar) amaca göre tekil ve/veya toplu olarak hareket edecek şekilde işlev görebilmesi için, değişken durum ve amaçlar bağlamında temel fiziksel ilkelerin anlaşılıp doğru tasarım, planlama ve kurgulamanın başarılması ile ilgilenir (Sitti, 2021; M. Li ve diğerleri, 2022). En çok çalışılan konuların başında olan küçük kablosuz robotlar, boyutları nedeni ile doğal olarak gömülü hesaplama, çalıştırma, güç verme, algılama ve kontrol yetenekleri açısından sınırlı olduklarından; kullanılan temel malzemeler ve bunların kolektif fonksiyonları, akıllı çalışma becerileri bakımından o tasarımın fiziksel zeka özelliklerini oluşturur (Sitti, 2018; Lenaghan ve diğerleri, 2013).

Bir disiplin olarak fiziksel zeka çalışmaları temelde; bioinspired (küçük ölçekli biyolojik organizmalardan esinlenerek), biyohibrit (canlı biyolojik hücreler veya biyomateryallerle entegre) ve bunlardan tamamen farklı tasarım yaklaşımları da kullanarak, bu küçük ölçekli mobil robotlarda gelişmiş fiziksel zeka yetenekleri oluşturmak için yeni soyut ve/veya sentetik tasarım yöntemlerini araştırır (Zhang ve diğerleri, 2021).

2.1.1. Biyofizik ve fiziksel zeka ilişkisi

Mühendislik ve tıp arasında önemli bir köprü vazifesi gören biyofizik alanı; fizik, biyoloji ve fizyoloji temel alanlarıyla birlikte, canlı hücre veya dokularla mühendislik ürünü akıllı işlevsel tasarımların bir arada kullanıldığı hibrit yapıların ortak geliştirilme ve adaptasyonunda hedeflerin belirlenmesi ve çalışılacak ortamın fiziksel örüntüsünün anlaşılması için oldukça önemli bir noktada durmaktadır (Alapan ve diğerleri, 2020). Bu çalışmada ve ilerleyen dönemde planladığımız projelerde; sağlık hizmetlerinde devrim yaratma potansiyelli çok çeşitli sofistike mühendislik uygulamalarının aynı platformda geliştirilip, nihai olarak canlı organizmalar içinde minimal invaziv ve implante edilebilir kablosuz tıbbi robotlar olarak kullanılabilmesini amaçlanmaktadır. Bu vizyonla bakılacak

olursa, yaşam kalitemizin iyileşmesinde ve hastalıklarla mücadelede yeni bir alan açıldığını ve bu alanın daha da genişleyeceğini öngörmek mümkündür.

2.2. Mikro- ve nanorobotik

Günümüzde bu alandaki çalışmalar, küçük boyutlarda yeni fiziksel zeka platformları oluşturmak ve bunları insan vücudundaki minimal invaziv tıbbi uygulamalara yönelik milimetre ve mikrometre ölçekli yeni mobil robotlarda gerçekleştirmek ve uygulamak için beş ana araştırma adımı üzerinde yoğunlaşmıştır (Sitti, 2017).

İlk olarak, pasif ve aktif (uyaranlara duyarlı) çok işlevli malzeme bileşimleri, yapıları ve mekanizmaları kullanarak yeni fiziksel zeka yöntemleri araştırılmaktadır.

İkinci olarak, şekil/sertliğin programlanabildiği; fiziksel adaptasyon, uyarlanabilir hareket ve çok işlevlilik gibi biyolojik yapılardan esinlenmiş yumuşak veya adaptif akıllı gövde malzemeleriyle sağlanan fiziksel zeka yeteneklerine sahip milimetre ölçekli mobil robotların tasarımını, üretimini, hareketini ve kontrolünü incelemektir.

Üçüncü olarak, milimetre mertebesindeki robotlardan çok daha zorlu olan mikron ölçekli (hücre boyutunda) mobil robotların tasarımını, imalatını, hareketini ve kontrolünü incelemektir. Biyohibrit tasarımlar; biyolojik ortamda adaptif olarak kendi kendine tahrik, duysal uyarıcılılarla hareket kontrolü ve aktif kargo taşıma veya teslim gibi fonksiyonları sağlamak için genetik olarak tasarlanmış bakteri ve alg türü mikroorganizmaları tasarlanan robot gövdelerine entegre eder. Sentetik mikrorobotlar; insan vücudunun karmaşık sıvıları ve dokuları içinde yüzebilmesi veya yüzeyde yuvarlanabilmesi/sürünebilmesi için harici manyetik alanlar, akustik dalgalar veya ışık vasıtası ile hareket ettirilir.

Dördüncü olarak, tekil mikrorobotların, görülmesi zor ve anlamlı yük taşıma yetenekleri çevreye uygulanan kuvvetler nedeni ile sınırlı olduğu için, bu mobil mikrorobotların büyük bir kısmı hava-su arayüzünde veya sıvıların içinde kendi kendine organize olacak ve uzaktan kontrol edilecek şekilde tasarlanabilmekte ve yeniden yapılandırılabilir bir morfoloji ve toplu gezinme ve manipülasyon yetenekleri sayesinde organize hareket sağlanabilmektedir.

Son ve beşinci olarak, geliştirilen milimetre ve mikrometre ölçekli mobil robotların tasarım, üretim ve kontrol yöntemlerinin; fiziksel zeka yetenekleriyle insan vücudunda minimal invaziv tıbbi uygulamalarda kullanılmasıdır. İnsan vücudunun karmaşık, derin ve dar

bölgeleri içindeki bu tür tekil veya çoğul kablosuz tıbbi robot gruplarının tıbbi görüntüleme tabanlı takibi, lokalizasyonu, çalıştırılması ve kontrolü, belirli koşullar için klinik öncesi simülatif ortamlarda ve ilerleyen dönemde küçük hayvan modellerinde in-vitro, ex-vivo ve in-vivo olarak araştırılmalıdır, bu noktada yüksek etkili klinik uygulamaların hedeflenmesi elzemdir.

2.2.1. Mikro- ve nanorobotiğin tıpta kullanımı

Küçük boyutları ve kablosuz mobiliteleri, sınırlı, küçük, ulaşılması zor ve riskli iç vücut bölgelerine erişim ve buralarda gezinmeyi sağlayabilecek tasarımları sayesinde mikro- ve nanorobotlar; tıbbi uygulamaları kökten değiştirme potansiyeline sahiptir (Grifantini, 2019; Hill ve diğerleri, 2008). Ayrıca bu robotların, yüksek hassasiyet ve verimlilikle minimal invaziv müdahaleler ve hedefe yönelik teşhis ve tedavi sağlayabilme potansiyelleri vardır (Soto ve diğerleri, 2020). Örneğin, yüksek konsantrasyonlu terapötik ve tanısal ajanların hedef bölgeye aktif navigasyonu, sistemik yollar veya lokal difüzyon ile elde edilen sınırlı dağıtım alanı ve dağıtım verimlilikleri göz önüne alındığında, temel uygulama modeli olarak nano- ve mikrorobotların kullanımı, ilerleyen dönemin hakim yaklaşımı olabilir (Mair ve diğerleri, 2021). Böylece, sistemik toksisitenin etkileri en aza indirilebilir ve ilaçların genel dağıtım etkinliği artırılabilir. Yaşayan organizmalar içerisinde lokal değişikliklerin çevresel olarak algılanması temeline dayanan, programlanabilir kinetik tasarım ile birbirinden farklı yük türlerinin otonom olarak serbest bırakılması, düzenli olarak yürütülen ve programlanabilir bir yönetim/tasarım ile mikrorobotik terapi ve teşhisi mümkün kılabilir (Lenaghan ve diğerleri, 2013).

Bu dönüşümün önünü açmak için pek çok araştırmacı, kablosuz minyatür tıbbi robotlar geliştirmeye yönelik engel oluşturan bilimsel ve mühendislik zorluklarını anlamaya ve çözmeye çalışmaktadır (Saadeh ve diğerleri, 2014). Nihai hedefler, ilk olarak mevcut teknolojinin teşhis veya tedaviye yönelik becerilerini geliştirmek; ikinci olarak özellikle hastalar için daha güvenli, daha az invaziv veya implante edilebilir bir alternatif tedavi sunarak tıpta dönüştürücü bir etki yaratmak ve üçüncü olarak ise, şu ana kadar olanaksız görülen yeni tanı veya tedavi becerilerini mümkün kılmaktır (Sokolov ve diğerleri, 2017). Bu amaçlara ulaşmak için, bir mikrorobotun hedeflenen tıbbi bir problemin belirli in-vivo koşullarında güvenli bir şekilde çalışması için ihtiyaç duyduğu tüm temel hususları ele alarak uygulamaya yönelik bir sistem yaklaşımı benimsenmelidir. Bu nedenlerle, yapılacak

tasarımlar için hem 3-boyutlu anatomik özellikleri, malzeme bileşimini, üretim tekniğini, biyolojik engellere nüfuz edebilmeyi, yerleştirme ve geri dönüş stratejisini, çalıştırma ve kontrol yöntemlerini, hem de tıbbi görüntüleme yöntemini ve öngörülen tıbbi görevlerin aynı anda yürütülebilmesini göz önünde bulundurulmalıdır (Cavalcanti ve diğerleri, 2005). Temel unsurların her biri, tıbbi robotun fiziksel tasarımına yansıtılması gereken özel tasarım özelliklerinin varlığını gerektirmektedir (Whitesides ve diğerleri, 2009). Bu noktada, hedef olarak belirlenen tıbbi işlevleri elde etmek için bahsi geçen tıbbi kullanım amaçlı robotların insan vücudunda güvenli bir şekilde çalıştırılması, sadece bu işlevsel parçaların sorunsuz bir şekilde entegre edilmesi ile mümkündür, bu konudaki büyük zorluğu aşmak için malzeme mühendisliği bilimi, biyofizik ve biyoloji alanlarının çok disiplinli yöntemler geliştirmesi büyük önem arz etmektedir.

2.3. Girişimsel radyoloji

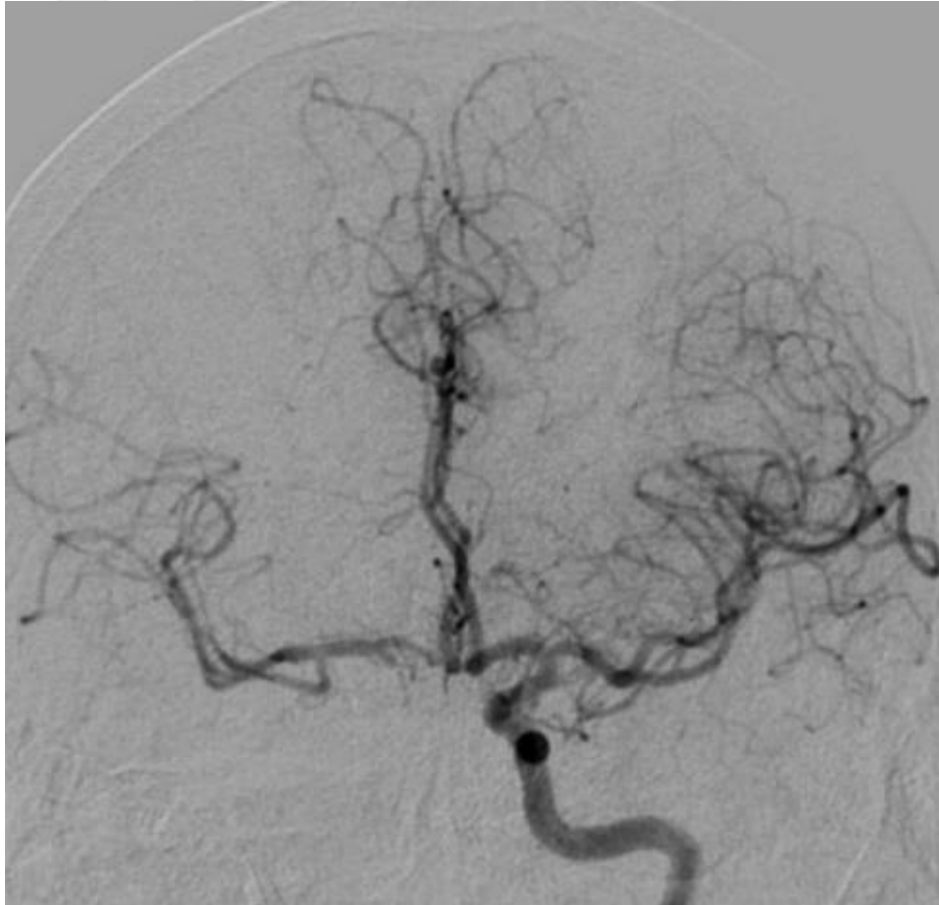
Girişimsel radyoloji, görüntüleme teknikleri altında tanı ve tedavi amaçlı olarak minimal invaziv yöntemlerin kullanıldığı bir radyolojik uzmanlık alanıdır. Girişimsel radyolojinin temelleri anjiyografik tekniklere dayanmaktadır; ilk anjiyogram, alman fizikçi Wilhelm Röntgen'in 1895 yılında X-ışınlarını keşfinden birkaç ay sonra, 1896 yılında Viyana'da, kadavradan elde edilen el uzvu kullanılarak elde edilmiştir (Mondschein, 2018). İlerleyen yıllarda ilk serebral anjiyogram, António Egas Moniz isimli Portekizli tıp doktoru tarafından 1927 yılında elde edilmiştir (Rösch ve diğerler, 2003).

Girişimsel radyoloji kapsamında, kanser hastalıklarında terapötik uygulamalar ve kanama blokajları, tanısal organ biyopsileri, endovasküler yolla vücut içerisine küçük ölçekli aparatlar veya kateterler vasıtası ile stent yerleştirmek gibi çok çeşitli işlemler gerçekleştirilir (Arnold ve diğerleri, 2019). Prensipte olarak real-time tekniklerle elde edilen görüntüler; kateterleri ve ilgili aparatları tam olarak işlemin veya tedavinin gerçekleştirileceği alana yönlendirmek için kullanılır. Girişimsel radyoloji genel olarak açık veya laparoskopik cerrahi ihtiyacını azaltır, böylece ortalama hastanede kalış süresini ve enfeksiyon risklerini azalttığından hasta memnuniyetini de arttırmaktadır (Cazzato ve diğerleri, 2020).

Burada ayrı bir parantez de, girişimsel nöroradyoloji için açılmalıdır. 80'li yıllardan itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlanan anjiyografik metotlar, yukarıda bahsedildiği gibi real-time görüntü vermesi sebebiyle ve işlem esnasında halihazırda endovasküler bir yol ile

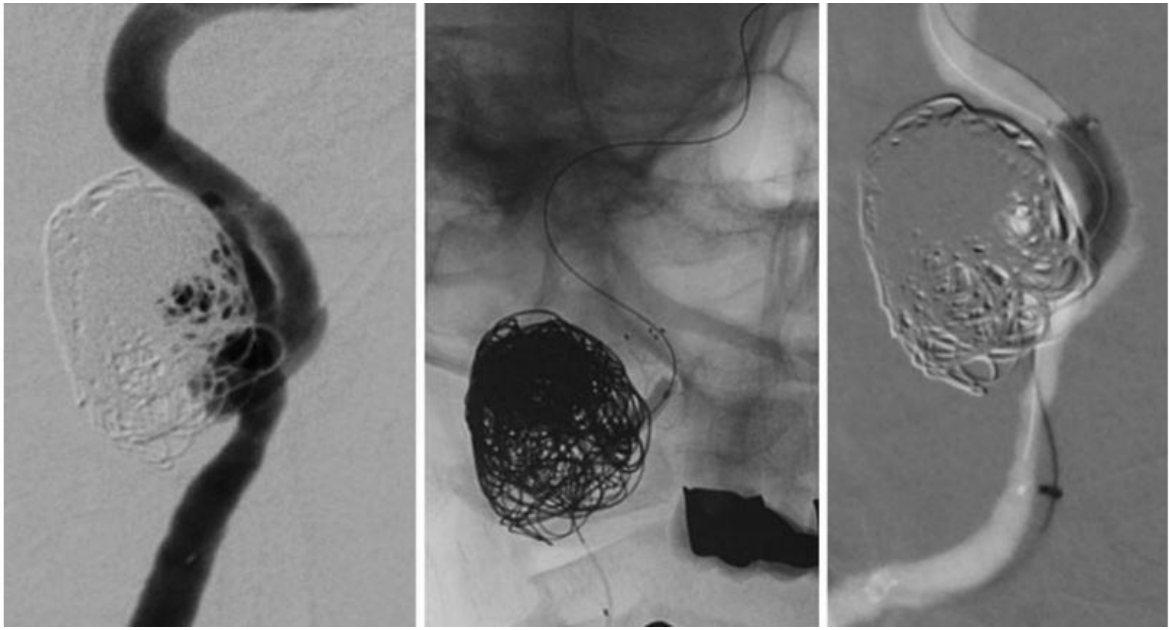
sorunlu bölgede müdahale şansı olmasından dolayı tanı ve tedavi prosedürlerinin aynı anda kullanılabilmesine olanak tanımaktadır. Bu noktada ilk olarak tanısal anjiyogramlardan bahsedebiliriz. Bu prosedürde, bacadan femoral arter veya koldan radyal arter üzerinden bir kateter ile girişim başlatılmış olur. Girişimsel radyolog, kan akışını kontrol etmek ve anevrizmaları, vasküler malformasyonları, tıkanıklıkları, daralmış damarları veya diğer anormallikleri tespit etmek için arterlerden iyot içerikli bir kontrast madde enjekte eder. Bu görüntüleme ile elde edilen damar ağları görüntüleri ve farklı açılardan çekilen 3-boyutlu tomografik görüntüler, girişimsel nöroradyoloji için özellikle vasküler anomali veya oklüzyonların tanısında altın standart yöntemdir.

Karotis stentlemede, anjiyoplasti sırasında, kan akışını iyileştirmek için tıkanıklık veya daralma alanına bir balon kateter yönlendirilir. Arteri açık tutmak ve destek sağlamak için arterin içine bir karotis stent yerleştirilir.



Resim 1. Anjiyogram balon oklüzyon testi: sağ karotis interna balon yöntemi ile kapatılarak tedavi kararı verilmektedir. Kontrast maddenin arteria communicans anterior ile sol hemisfer arteriyel kontrastlamasını sağladığı görülmektedir (Aguilar Pérez ve diğerleri, 2020).

Serebral anevrizma içine coiling (bobin) uygulaması ise beyindeki anevrizmalar için minimal invaziv bir tedavidir. Yine arteriyel yolla uygulanan bir kateter yardımıyla önce tanısal anjiyogram ile anevrizmanın lokasyonu, boyutu, boyun yapısı gibi kritik bilgiler elde edilir ve en doğru uygulama için karar verilir. Coiling için kullanılan ince metal teller kateterden ilerletilir ve anevrizma tıkanır. Kan, bu coiling tellerinin etrafında ve aralarında pıhtılaşır. Sonuç olarak bu yöntem, anevrizma içine kan akışını engellemeye ve damarın yırtılmasını önlemeye yardımcı olur.



Resim 2. Büyük bir karotis interna anevrizmasının stent-assiste coiling yöntemi ile kapatılması (Bhagal ve diğerleri, 2020)

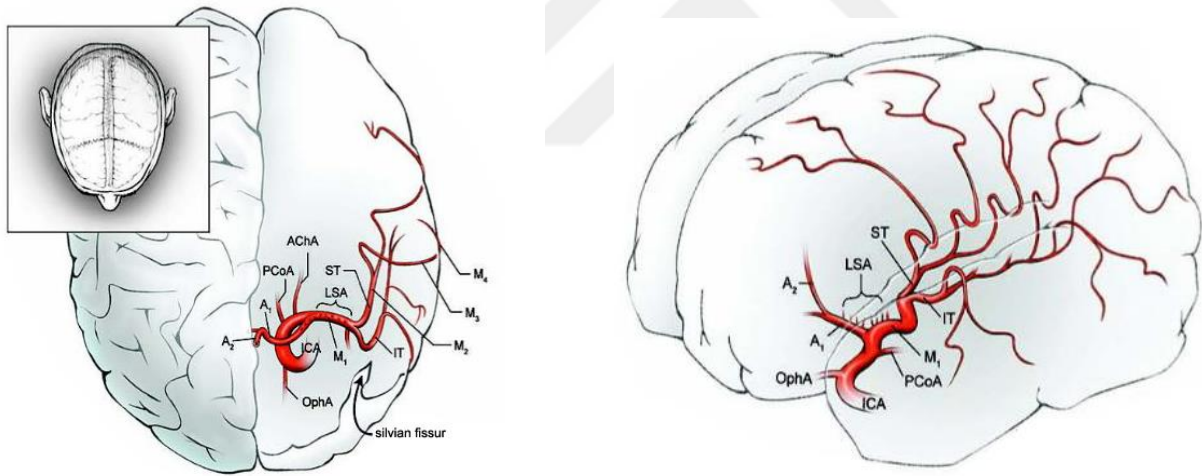
Tümör embolizasyonu, yine bir endovasküler kateter yoluyla kan damarı içine bir bloke edici ajan (embolik) enjekte ederek tümöre giden kan akışını azaltmak veya bloke etmek için kullanılır. Tümöre kan akışının engellenmesi, ameliyat sırasında kan kaybını azaltmak için tasarlanmıştır (Johnstone ve Rich, 2018).

Arteriovenöz Malformasyon (AVM) ve Arteriovenöz Fistül (AVF) Embolizasyonları, beyinde meydana gelen damar malformasyonları ve fistüller için minimal invaziv bir tedavi çeşididir. Yukarıda anlatıldığı şekilde endovasküler kateterizasyon ve anjiyografi eşliğinde damarsal anomaliler embolize edici ajanlar ile kapatılır (Krings ve diğerleri, 2010).

Günümüzde hızla ilerleyen teknik gelişmeler, yukarıda bahsedilen uygulamalar haricinde pek çok değişik uygulamanın da kullanıma girmesini hızlandırarak girişimsel radyolojinin kullanım spektrumunun genişlemesine ve daha çok hastalık için çözüm sunulmasına zemin hazırlamaktadır (Tacher ve de Baere, 2019).

2.4. Serebrovasküler anatomi ve ilgili fizyolojik özellikler

Beyin, sistemik dolaşımdan karotis ve vertebral arterler (Arcus aorta ve dalları üzerinden ayrılan) aracılığı ile kanlanır (Yang ve Huang, 2018). Oksipital lob, talamus, beyin sapı ve serebellum, arka dolaşım olarak da ifade edilen vertebral arter ve devamında baziler arter sisteminden beslenirken; geri kalan serebral hemisferlerin arteriyel beslenmesi frontobazal bölgede a.cerebri anterior ve a.cerebri media olarak iki uç dala ayrılan karotis interna tarafından sağlanır (Uflacker ve diğerleri, 2021).



Şekil 1 ve 2. Arteria serebri media seyri; üstten görünüm (solda) ve lateral/parasagittal görünüm (sağda) (Lawton, 2011' den uyarlanmıştır). M1: sfenoidal segment, M2: insuler segment, M3: operküler segment, M4: kortikal segment, ACha: a. choroidea anterior, ICA: a. karotis interna, IT: inferior trunk (M2), LSA: lenticulostriat arter, OphA: oftalmik arter, PcoA: a. communicans posterior, ST: süperior trunk (M2).

MCA, fissura lateralis serebri (ya da sylvian fissür) içinde dış tarafa (laterale) doğru yönelir. Ana gövdeyi oluşturan ilk segment M1 olarak isimlendirilir (Netter, 2019). M1 segmentinin ilk dallanmalarından insuler M2 segmentleri; buradan daha iç kısımlara doğru seyreden dallanmalardan operküler M3 segment dalları ve son olarak, lümen çapı yaklaşık 1 –

1.5 mm olan kortikal M4 segment dallanmaları çıkar (Saver ve diğeri, 2020; Takagi ve diğeri, 2016).

Beyin arterlerindeki akış hızı ile ilgili olarak, toplam hacmin (717 ± 123 ml/dk) %21'i unilaterale olarak MCA üzerinden ilgili hemisfer alanlarına dağıtılmakta ve bunun yaklaşık %6'sı ise distal MCA dallarında biri için ulaşmaktadır (Zarrinkoob ve diğeri, 2015; Lee ve diğeri, 2011). Buna göre, M4 segmentinin her bir parçasına giden sıvı hacmi yaklaşık 10-12 ml/dk olarak hesaplanmıştır (Fujimoto ve diğeri, 2018).

2.5. İnme

İnme, endüstrileşen toplumlarda görülme sıklığı kalp ve damar sistemi hastalıklarına paralel şekilde artış gösteren; beyni besleyen arteriel kanlanmanın tıkaçıcı sebepler (trombüs veya emboliler) veya kanama nedeni (hemorajik) ile kesintiye uğramasına bağlı olarak beyin dokusunda dolaşımın bozulmasıyla ortaya çıkan, belli bir zaman aralığında müdahale edilmediğinde kalıcı felç, fiziksel ve duyuşsal becerilerin kısmi kayıplarına ve hatta ölüme de yol açabilen, doğru ve erken müdahale ile (sebebe bağlı olmakla birlikte) geri döndürülebilir bir problemdir (Alawieh ve diğeri, 2019; Meschia ve Brott, 2018).

Dünya Sağlık Örgütü 2019 yılı verilerine göre gelişmiş ülkelerdeki toplam ölüm nedenleri arasında inmeye bağlı ölümler %11,6 olup, kalp hastalıklarına bağlı ölümlerden sonra ikinci sırada yer almaktadır (Feigin ve diğeri, 2021; WHO, 2018). Yine aynı grubun yaptığı çalışmalara göre 2013 yılında yaklaşık 6,9 milyon kişi iskemik inme ve 3,4 milyon kişi hemorajik inme geçirmiştir (Feigin ve diğeri, 2014). İnme sonrası ilk yıldaki mortalite oranı %50 den fazladır (Donnan ve diğeri, 2008). Genel olarak, her üç inme vakasından ikisi 65 yaş üstü kişilerde meydana gelmektedir (Feigin ve diğeri, 2014). TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre ise 2018 yılında Türkiye'de beyin damar hastalıkları nedeniyle ölen kişilerin sayısı 36280 olarak belirtilmiştir (TÜİK Kurumsal, 2019)

Patofizyolojik olarak inme, en sık damar duvarında meydana gelen tıkaçıcı trombüsün ve ikinci olarak başka bir bölgeden kopan ve beyin damarlarında tıkanıklığa neden olan embolik pıhtı parçalarının, fiziksel bağlamda ortak bir mekanizmayla sebep olduğu ve sıklıkla vasküler tıkanıklıklarla seyreden bir durumdur (Kuriakose ve Xiao, 2020). Buna göre damar lümenini tıkaayan oluşumun eritilmesi (tromboliz) ve/veya fiziksel olarak tıkanan bölgenin

açılması (mekanik trombektomi), inme etyolojisinde en sık gözlemlenen tıkanma nedenli durumlar için ortak çözüm olarak mevcut tedavi seçenekleridir (Saver ve diğerleri, 2020).

Akut iskemide, merkezi bölgede en çok zarara uğrayan bir alan ile bunun çevresinde enerjetik olarak metabolik düzeni bozulan, dolayısı ile elektriksel aktivitesini sürdürmezken halihazırda hücre içi/dışı iyon dengesini koruyabilen ve geri dönüşü olmayan hücrelölümün henüz başlamadığı bu beyin bölgesi iskemik penumbra olarak adlandırılır (Manning ve diğerleri, 2014). Kurtarılabilir bir doku alanını ifade eden iskemik penumbra bölgesinin önemi, akut iskemik inmede erken tedavi ile kurtarılacak bir alan olmasından dolayı çok yüksektir (Fisher ve Bastan, 2012).

2.5.1. İnmenin tanısı

İnmenin belirti ve semptomları; vücudun bir tarafında hareket edememe veya his kaybı, anlama veya konuşma sorunları, baş dönmesi veya bir tarafta görme kaybı olabilir ve bu semptomlar genellikle inme meydana geldikten hemen sonra ortaya çıkmaktadır (Yew ve Cheng, 2015). Semptomlar bir veya iki saatten az sürerse bu durum mini inme olarak da adlandırılan geçici iskemik atak (Transient Ischemic Attack - TIA) olarak isimlendirilir (Panuganti ve diğerleri, 2021). Hemorajik inme ise daha farklı olarak şiddetli bir baş ağrısı ile başlayabilen ve kalıcı felç belirtilerine sebep olabilen bir durumdur (Unnithan ve Mehta, 2021).

Tanı tipik olarak fizik muayeneye dayanır ve bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi tıbbi görüntüleme yöntemleri ile desteklenir (Yew ve Cheng, 2015). İskemik inme şüphesi olan bir hastada nöroradyolojik görüntülemenin birincil amacı, benzer semptomatolojiye sahip diğer sebepleri ekarte etmek ve iskemik ve hemorajik inme arasında ayırım yapmaktır (El-Koussy ve diğerleri, 2014). BT, bir seri X-ışını kullanılarak detaylı bir beyin görüntüsü elde etmeyi sağlamaktadır. Bu teknikle beyin içi kanamalar, beyin içinde tümör veya apse gibi kitle lezyonları, geniş bölgesel inme alanları ve ödem gibi değişiklikler görülebilmektedir (Menon, 2020). Bununla birlikte, BT taramaları, özellikle doku küçük hacimlerini etkileyen inmelerde, hiperakut ve akut dönem inmelerde veya posterior fossadaki (beyin sapı ve serebellum alanları) iskemik inmeyi tespit etmek için yeterince hassas olmayabilir (Caldwell ve diğerleri, 2017). BT taramasının amacı, iskemik inme dışındaki inme sebeplerini dışlamak olup, kafa içi kanama veya hemorajik inmenin tespiti için oldukça kullanışlıdır. Başka bir deyişle, normal bir BT taraması iskemik inme

tanısını dışlamaz. Buna ek olarak gerekli hallerde, yüksek iyot içerikli kontrast madde ile damarsal yapıların görüntülenmesi (BT-Anjiyografi) ve inme tanısı özelinde arteriyel daralmalar veya tıkanıklıklar tespit edilebilir (Sotoudeh ve diğerleri, 2019).

MRI, güçlü radyo dalgaları ve sabit manyetik alanın kullanıldığı ve beyin kesitlerinin detaylı bir biçimde gözlemlenebildiği bir radyolojik tanı metodudur (Leigh ve Krakauer, 2014). MRI ile iskemik veya hemorajik inme nedenli beyin hasarları oldukça yüksek bir başarı ile görüntülenebilmektedir (Burke ve diğerleri, 2013). Tıpkı BT’de olduğu gibi, MRI esnasında da beyin damarlarının yapısı hem kontrast madde enjeksiyonu olmaksızın (TOF, Time-of -Flight Sekansı) hem de daha detaylı olarak gadolinyum içerikli kontrast madde enjeksiyonu sonrası (MR-Anjiyografi) görüntülenebilir (Vikner ve diğerleri, 2019; Alexandre Ferreira ve Ramalho, 2013; Ghazali ve Shuaib, 2003).

MRI tekniği içerisinde özellikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme, akut iskemik inmeyi saptamak için standart MRI’den daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve tüm TIA vakalarının yaklaşık yarısını teşhis edilebilir (Lampinen ve diğerleri, 2021). Ayrıca, yapılan çalışmalar MRI görüntülemenin (özellikle T2* ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme dizileri) intraserebral hemorajik inmeyi saptamak için BT taramaları kadar hassas olduğunu göstermektedir (Kidwell, 2004).

Ek olarak, difüzyon ağırlıklı yöntem (DWI =diffusion weighted images) ve perfüzyon ağırlıklı yöntem (PWI =perfusion weighted images) birlikte kullanıldığında, perfüzyon ağırlıklı yöntem ile saptanan perfüzyondan kısıtlı alanlar difüzyon ağırlıklı yöntem ile belirlenen difüzyon defektli bölgeden daha geniş ise (bu durum difüzyon/perfüzyon uyumsuzluğu olarak isimlendirilir), bu iki bölge arasında oluşan fark iskemik penumbra bölgesini oluşturur (Chen, 2012; Motta ve diğerleri, 2015). Ayrıca BT perfüzyon yöntemi ile de benzer bilgiler elde edilebilir. İskemi durumunda penumbra bölgesi elektriksel olarak fonksiyonel değildir ve difüzyon ağırlıklı yöntem ile tespit edilen geri dönüşümsüz infarkt alanı ile uyumlu olmayacak düzeyde ileri ya da ağır klinik bulgular olarak nitelendirilen difüzyon/klinik uyumsuzluğu, bu alanda iskemik penumbranın olduğuna delil olarak gösterilebilir (Reineck ve diğerleri, 2005).

MRI görüntüleme için dezavantaj olarak, vücuda implante edilmiş belirli cihazlara (örn. kalp pili) sahip kişilerde kontrendikasyon olması veya klostrrofobisi olan kişilerde MRI taramaların özel (ve kimi zaman kısıtlı) şartlarda sağlanabilir olması sayılabilir (Korutz ve diğerleri, 2017). Son kılavuzlara göre, bir hasta akut inme müdahalesi için doğru zaman aralığındaysa, MRI taramasının istenmesi, BT taraması kadar hızlı ulaşılabilirse

önerilmektedir; bu imkânın olmadığı koşullarda BT birinci seçenek olacaktır, çünkü akut inme tedavileri, akut inme için öykü ve fizik muayenenin tutarlı olduğu durumlarda MRI görüntüleme için bekletilmemelidir (Provost ve diğerleri, 2019). BT için acil durumlarda, bilinen kontrast madde alerjisi haricinde kontrendikasyonlar oldukça sınırlıdır. Ancak hangi görüntüleme yöntemi uygulanırsa uygulansın, elde edilen görüntüler, beyin görüntülerini okuma konusunda uzman bir hekim tarafından yorumlanmalıdır.

2.5.2. İnmenin tedavisi

İnme için acil tedavi, sebebe bağlı olarak iskemik inme veya hemorajik inme durumları için farklı tedavi süreçlerini gerektirir. Hemorajik inmeler genellikle cerrahiden fayda görürken, iskemik inmeyi tedavi etmek için beyne giden kan akışının hızla geri getirilmesi gerekmektedir (Donnan ve diğerleri, 2008). Bunun için;

Acil intravenöz ya da intraarteriyel ilaç enjeksiyonu: İlaçlı tedavi, inmeye neden olan kan pıhtısını çözerek kan akışını eski haline getirir. Bu tedavi inmenin nedenini hızla ortadan kaldırarak, hem mortalite hem de morbiditenin düşmesine yardımcı olur. Alteplaz (Activase) veya tenektaplaz (TNKase) olarak da adlandırılan rekombinant doku plazminojen aktivatörlerinin (tPA) intravenöz enjeksiyonu, iskemik inme için en sık kullanılan tedavilerden biridir (Pena ve diğerleri, 2018). Genellikle tPA enjeksiyonu uygulamaları ilk üç saat içinde koldaki bir venöz damar yoluyla yapılır (Alawieh ve diğerleri, 2019). Bazen inme semptomları başladıktan 4,5 saat sonrasına kadar tPA verilebilir (Hatcher ve Starr, 2011). Aktif kanama veya daha önce tPA kullanılmış olması ana kontrendikasyonlardır (Saver ve diğerleri, 2020; Toyoda ve diğerleri, 2019).

Acil endovasküler prosedürler: İskemik inmeye sebep olan tıkalı veya daralmış bölgeye intraarteriyel yolla doğrudan ulaşılması ile mümkündür (Derex ve Cho, 2017). Bu yöntemle stent retriever ve balon uygulamalarının yanı sıra tıkanmış bölgede aspirasyon işlemleri de uygulanabilir (Turk ve diğerleri, 2019). Bu prosedürler, özellikle tPA ile tamamen çözülemeyen büyük hacimli veya yüksek fibrin içerikli pıhtıların çıkartılıp rekanalizasyonun sağlanması için faydalıdır (Bacigaluppi ve diğerleri, 2019; Joundi ve Menon, 2021). Endovasküler işlemler genellikle tPA enjeksiyonu ile kombinasyon halinde uygulanır (Buck ve diğerler, 2021).

Mevcut tedavi yöntemleri, semptomların başlamasından sonraki ilk 4,5 ila 6 saat içinde yapılacak doğru zamanlamalı müdahale ile iyi sonuçlar vermesine rağmen, yöntem ve

kullanılan materyaller bazı fiziksel kısıtlamalarla (tıkanıklığın merkeze uzaklığı, damar sistemindeki elongasyon ve tortuös yapılanmalar ya da doku plazminojen aktivatörünün bloke edilen bölgedeki kan akımının kısıtlı olması nedeniyle difüze olmaması gibi) karşılaşılmakta ve optimize çözümü var olan metotlar ile sağlanamayan bir takım sorunlar çözümsüz kalabilmektedir (Jilani ve Siddiqui, 2021; Alonso de Leciñana ve diğerleri, 2014). Bu sorunlara örnek olarak merkeze uzak segmentlerdeki (MCA M2-3-4, PCA P2-3 veya PICA, SUCA gibi) daha dar çaplı arterlerdeki tıkanıklıklar verilebilir (Baek ve diğerleri, 2021; Ho ve Chapot, 2020). Distal damar tıkanıklığı olan semptomatik hastalarda mekanik trombektomi faydalı olsa da, bahsi geçen damar segmentleri hem merkeze uzak olmaları hem de özellikle yaşlı hastalarda görülen damar uzaması ve tortuös yapılanmalar nedeni ile mekanik olarak ulaşılabildiği oldukça güç bölgelerdir (Alverne ve diğerleri, 2020).

Var olan ikinci sorun, tekrarlayan tPA uygulamalarının, intrakraniyal kanama riski nedeniyle mümkün olamamasıdır (Fugate ve Rabinstein, 2015). Bunların dışında sistemik tPA uygulanan bazı hastaların takip kontrolleri sırasında yeni tıkanıklıklar görülmüş ve bu tıkanıkların, ilk müdahalede daha proksimal bölgelerdeki trombüslerden kopan pıhtı parçacıkları oldukları düşünülmektedir (Ren ve diğerleri, 2018).

Yukarıda bahsedilen her iki senaryoda da ne yazık ki alternatif bir tıbbi işlem uygulanamamaktadır. Bu noktada çalışmamız sürecinde, temel olarak ilaç taşıma işlemi sayesinde; mekanik bir sebeple tıkanmış olan bölgeye sistemik tPA uygulamasına gerek kalmadan, lokal tPA ulaştırmak için alternatif veya tamamlayıcı bir yöntem odaklanılmıştır.

2.6. X-Işını görüntüleme

Röntgen çekimlerinde elde edilen görüntünün kalitesi bir takım değişkenlere bağlıdır, bunlar; mikroamper (μA), çekim süresi, mikroamper/saniye (μAs), kilovolt (kV), kaynakdedektör mesafesi olarak isimlendirilirler (Huda ve Abrahams, 2015). Mikroamper değerindeki değişiklikler, bir pozlama sırasında saniyede üretilen foton sayısı ile ilişkilidir ve bu değer mikroamper/saniye yani μAs olarak kısaltılır (Nguyen ve diğerleri 2011). Mikroamper miktarındaki bir değişiklik, çekim yapılan nesne veya canlılığın X-ışınlarına maruz kalma miktarını doğru orantılı değiştirecektir, yani, μA iki katına çıkarsa, maruz kalma miktarı da iki katına çıkar (Konst ve diğerleri, 2021). Teknik olarak, μA iki katına çıkarıldığında, filamentteki elektron sayısı iki katına çıkar. Pozlama sırasında çıkan fotonların sayısı da ikiye

katlanır, dolayısı ile parlaklık artar. Tersine μA değerinin azalması durumunda filamentteki elektronlar ve yayılan fotonlar yarıya inecektir (Vassholz ve Salditt, 2021).

Bir diğer kavram olan kV, X-ışınının hem kalitesini hem de miktarını kontrol eden değişkendir, kV arttıkça demetteki fotonların enerjisi ve kalitesi de artar (Kei ve diğerleri, 2014). Foton enerjisi arttıkça fotonların nüfuz etme yeteneği artar, dolayısı ile kontrast artar. Rutin röntgen görüntüleme tekniğinde daha büyük veya daha yoğun vücut bölümleri için daha yüksek kV değerleri kullanılarak fotonlar ilgili kısımdan geçebilir ve dedektöre ulaşabilir (Bushong ve Amsterdam, 2017). Eğer kV çok düşük ayarlanırsa, görüntüyü oluşturacak fotonların tamamı incelenen bölgeden geçemeyebilir (Seeram ve diğerleri, 2013). Doğru sayıda fotonun dedektöre ulaşması amacıyla her vücut parçası veya ölçüm materyali için doğru kV değerinin ayarlanması çok önemlidir, zira kV değeri X-ışınlarının penetrasyonu açısından birincil parametredir (Ma ve diğerleri, 2013; Thunthy ve Manson-Hing, 1978).

2.7. Görsel derecelendirme

Bir Görsel Derecelendirme Analizi (VGA- Visual Grading Analysis), bir görüntü dizisinin görsel kalitesinin birden çok uzman radyolog tarafınca değerlendirilmesi yoluyla yapılan, radyolojik değerlendirmeler açısından belli kriterlerin oluşturulması ve/veya var olan kriterlerin yeni görüntüleme sistemlerine adaptasyonu için kullanılan bir çalışma biçimidir. Derecelendirmeler, görüntü içindeki belirli anatomik yapıların algılanma kalitesini yansıtır (Smedby ve Fredrikson, 2010). Bir Görsel Derecelendirme Analizi çalışması; puanlama ölçeğine uygun olarak belirlenmiş görüntü kalitesi için geçerli olacak kriterleri, değerlendirilecek görüntüleri, gözlemcileri, görsel analiz için bir görüntüleme platformunu, görüntüleme sisteminin kurulduğu uygun bir teknik altyapıyı ve son olarak elde edilen verilerin istatistiksel analizini içerir.

Taraf tutma (bias), pek çok çalışmada olabileceği gibi burada da Görsel Derecelendirme Analizi sonuçlarını etkileyebilir, bu nedenle yöntemin her adımı ayrıntılı olarak düşünülmeli ve taraf tutmadan uzaklaşılması için birden çok gözlemcinin değerlendirilmesine ulaşılmalıdır (Swenson, 1996).

Mutlak ve göreceli olmak üzere iki tür görsel derecelendirme analizi vardır (Månsson, 2010; Kheddache ve diğerleri, 2004). Bunlardan birincisi olan Mutlak Görsel Derecelendirme Analizi için görüntüler, referans görüntü olmadan ayrı ayrı derecelendirilir. Görsel Derecelendirme Analizi ölçeği tipik olarak 1-4 arası (veya 1-5) puanlamalarla yanıtlanarak

derecelendirilir. 1 puan “görüntü üretilememiştir” veya “yapı ayırt edilememiştir” iken, “çok iyi görüntülenmiş” veya “yapının şeklini tam manasıyla ayırt edilebildiği” durumlar için 4 (veya 5) şeklinde puanlanır (Precht ve diğerleri, 2019). Bu yöntemin avantajı, verilerin kullanımı esnasında sahip olunan farklı istatistiksel sonuç olasılıklarıdır. Bunun yanında bir sınırlılık noktası olarak, görüntü kalitesinin yorumlanması için bir referans noktasının olmaması belirtilebilir, bu durum, daha yüksek oranda gözlemciler arası ve/veya gözlem içi değişkenliğe yol açabilir (Kheddache ve diğerleri, 2004).

Göreceli Görsel Derecelendirme Analizi veya karşılaştırmalı derecelendirmede ise, bir "deneysel görüntü" üzerindeki yapıların görünürlüğü, daha önceden elde edilen bir referans görüntü üzerindeki yapılarla karşılaştırılır ve derecelendirilir (Båth ve Månsson, 2007).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

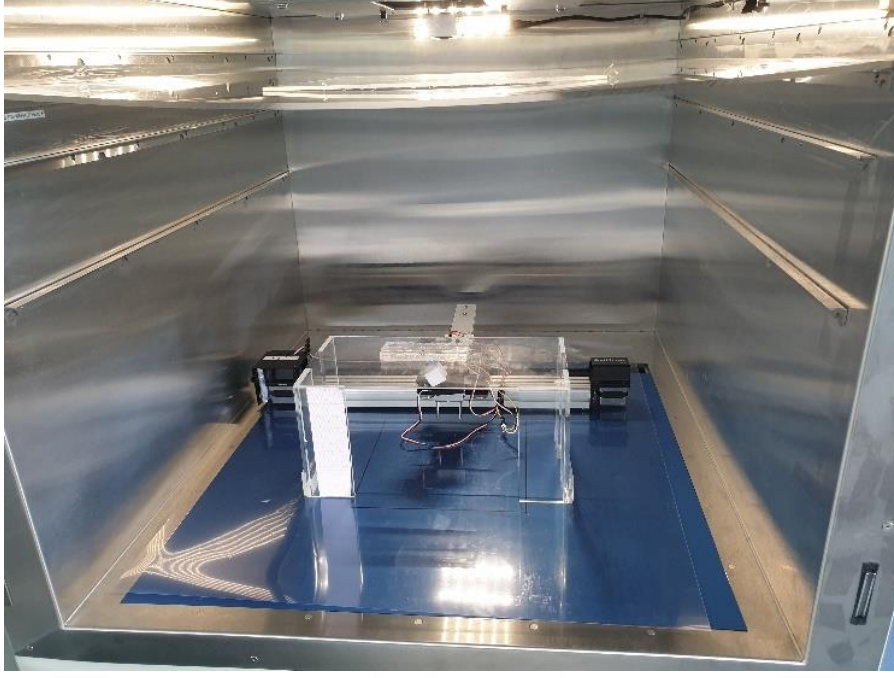
3.1. Gereç

3.1.1. Cihazlar

Çalışma kapsamında Stuttgart Max Planck Enstitüsü, Fiziksel Zeka bölümünde bulunan kapalı X-ray görüntüleme cihazı (XPERT 80L, Cabinet X-ray System, KUBTEC Scientific, ABD), Ultrasonografi görüntüleme cihazı (Vevo 3100, FUJIFILM Visualsonics Inc., Japonya), pulsatil pompa (Model 1405 pulsatile blood pump, MA1 55-1838, Harvard Apparatus, ABD), 3-boyutlu yazıcı (Form 3, FormLabs, ABD) kullanıldı.



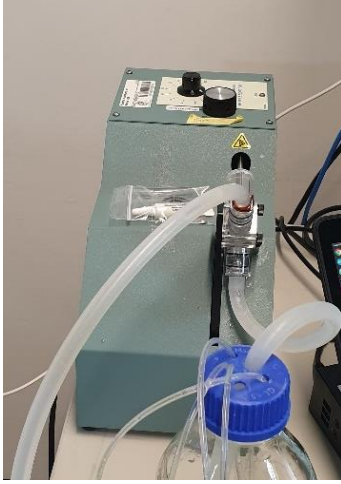
Resim 3. Röntgen cihazı



Resim 4. Röntgen cihazı iç bölümü (G x D x Y) 64 x 71 x 53 cm



Resim 5. Ultrasonografi cihazı (solda) ve farklı değer aralıkları için uygun probler (sağda)



Tek seferde atış hacmi	0,5 - 10 ml
Atım/dakika	20 – 200 bpm
Dakikalık atış hacmi	80 - 6000 ml

Resim 6. Pulsatil Pompa



Resim 7. 3-boyutlu yazıcı

3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Damar fantomu için polydimethylsiloxane (PDMS) ve iç kalıbı için şeffaf reçine (Clear V4 Resin, FormLabs, ABD) kullanılmıştır. Sıvı akışkan olarak fostat tamponlu salin çözeltisi (Phosphate-Buffered Saline (PBS), pH:7,4 Gibco, Thermo Fisher Scientific, ABD) ve kontrastlı çekimler için PBS ile 1:1 dilue edilmiş düşük osmolaliteli non iyonik iyot içerikli

kontrast madde Iomeprol (Iomeron 400, enjeksiyon solusyonu, Bracco, Birleşik Krallık) kullanılmıştır. Pıhtı simülasyonu için hazır enjektörler içinde satılan ve içeriğinde su, guar sakızı, gliserin, talk pudrası ve boraks olan karışım (Thrombus Simulant, Vascular Simulations, ABD) kullanılmıştır. Pıhtının çözdürülmesi için rekombinant doku plasminatojen aktivatörü olan Alteplase (Actilyse 10 mg, Boehringer Ingelheim, Almanya) kullanılmıştır.

3.1.3. Materyaller

Çalışmada fantom tasarımları kapsamında anatomik kemik kranium maketi (klasik kranium model no: 1020162 3B Scientific, Almanya) kullanılmıştır.



Resim 8. 3-boyutlu kemik kranium modeli (Kranium kalınlığını 7-11 mm)

Ek olarak ex-vivo çalışma kapsamındaki koroner arter içerisindeki mikrorobot görüntülemesi için domuz kalbi (Gourmet Compagnie GmbH, Almanya) tedariki sağlanmıştır.



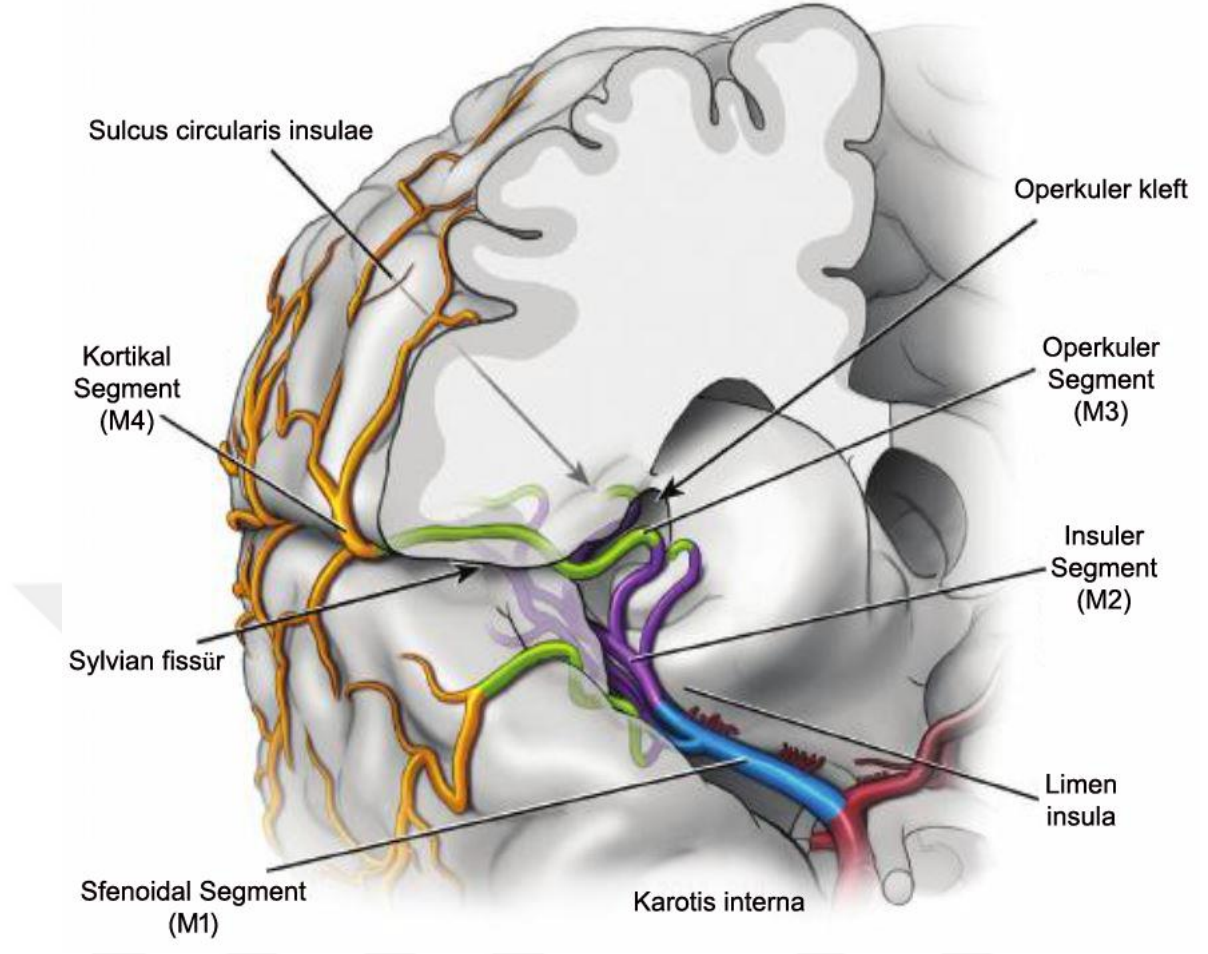
Resim 9. Domuz kalbi ön duvarı ve sol ana koroner arter

3.2. Yöntem

3.2.1. Kriterlerin belirlenip deney düzeneğine adaptasyonu

3.2.1.1. Anatomik ve geometrik kriterlerin belirlenmesi

MCA, karotis interna bifurkasyonundan ayrılır, lümen çapı yaklaşık 1–1.5 mm olan M4 segmenti, orta büyüklükteki damar kategorisine girmekte ve MCA'nın distal segmentleri olarak kabul edilmektedir (Netter, 2019). Arterler Sylvian fissürden çıkıp serebral hemisferlerin dışbükey yüzeyinde dallar vermeye başlar (Saver ve diğerleri, 2020; Takagi ve diğerleri, 2016).



Şekil 3. MCA'nin 4 farklı seviyedeki dallanmaları (Yang ve Huang, 2018), Thieme yayınevinin izni ile modifiye edilmiştir.

M4 segmentinde çatallanma açısı oldukça değişkendir ve literatürde bildirilen verilere göre en geniş aralık olarak 30° ila 120° ve M4 segmenti kapsamındaki arterler için eğrilik yarıçapının (R_c) 2 mm'den büyük olduğu bildirilmektedir (Uflacker ve diğerleri, 2021; Netter, 2019). Genel bilgiler eşliğinde, M4 segmenti ile kafa derisi arasındaki ortalama yaklaşık 15 mm olan mesafeyi tanımlamak için ortalama kafa derisi-korteks mesafesi hakkında rapor edilen veriler kullanılmıştır (Lu ve diğerleri, 2019; Law, 1993; Ball ve diğerleri, 2010).

MCA segmenti	Kafa derisine olan mesafe (mm)	Damar çapı (mm)	Mikrorobot çapı (mm)
M1	90	2,4-2,7	2,7
M2	50	2-2,4	2,4
M3	35	1,5-2	2
M4	15	1,-1,5	1,5

Tablo 1. MCA dallarının ortalama çapları ve kafa derisine olan mesafeleri (Lu ve diğerleri, 2019; Valvita vs Sadi, 2019).

3.2.1.2. Fizyolojik değerlerin adaptasyonu ve pulsatil pompa ile uygulanması

Beyin arterlerindeki akış hızı ile ilgili olarak, toplam hacmin (717 ± 123 ml/dk) %21'i unilateral olarak MCA üzerinden ilgili hemisfer alanlarına dağıtılmakta ve bunun yaklaşık %6'sı distal MCA'ya ulaşmaktadır (Zarrinkoob ve diğerleri, 2015; Lee ve diğerleri, 2011). Buna göre, M4 segmentinin her bir parçasına giden sıvı hacmi yaklaşık 10-12 ml/dk olarak belirtilmiştir (Fujimoto ve diğerleri, 2018). Yetişkinler için dinlenme esnasındaki ortalama kalp atış hızı 60 ila 100 bpm arasında değişmektedir, bu sebeple vuruş hızı 80 bpm olarak ortalama bir değere sabitlenmiştir (J, Hall ve M. Hall, 2020). Fantom içlerinde akışın kullanıldığı tüm deneysel koşullarda 80 bpm ve 10 – 12 ml/dk değerler bir pulsatil kan pompası (Harvard Apparatus) ile sağlanmıştır.

3.2.1.3. Domuz koroner arterlerinin hazırlanması

Hareket deneyleri için koroner arterler ve sürtünme testleri için aort, 48 saat içinde kesilen ve 4°C'nin altında saklanan taze domuz kalplerinden kesilmiştir (Slaughterhouse Ulm, Almanya ve Gourmet Compagnie GmbH, Almanya). Kesilen dokular önce PBS ile temizlenmiş ve ardından testlere hazırlanmıştır.

3.2.1.4. Domuz arterleri için sürtünme özelliklerinin ölçümü

Robot ve domuz arterleri iç yüzeyi arasındaki sürtünme katsayısı (CoF), taze domuz aortu ve mekanik test cihazı (Instron 5942, Almanya) ile yapılan sürtünme testleri kullanılarak

belirlenmiştir. Aort örnekleri kesilmiş ve özelleştirilmiş tutucularda PBS'ye daldırılmıştır. Ölçüm için çekme yönü, sırasıyla robotun dış sarmal yapısına hem paralel hem de dik şekilde kullanılmıştır. Testler sonucunda, sarmal boyunca ortalama maksimum statik CoF değeri $\mu_{sa,\parallel} = 0.12$ olarak, sarmalın dik olduğu ortalama maksimum statik CoF değeri $\mu_{sa,\perp} = 0.18$ olarak, sarmal boyunca ortalama kinetik CoF değeri $\mu_{ka,\parallel} = 0.07$ olarak ve sarmala dikey ortalama kinetik CoF değeri $\mu_{ka,\perp} = 0.08$ olarak bulunmuştur. Kinetik CoF ölçümleri sonucunda elde edilen değerler (Tablo 2), literatürde bildirilen stentler ile arter intraluminal endotelial hücreleri arasındaki gözlenen ve 0,03 ila 0,0667 arasında değişebilen CoF değerlerine oldukça yakındır.

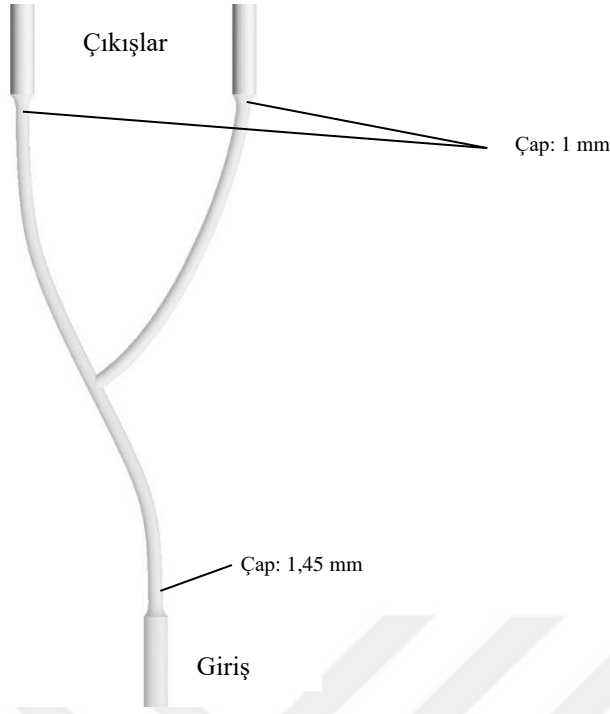
Sürtünme kuvveti tipi	CoF (coefficient of friction)	Değer
Statik	$\mu_{sa,\perp}$	0.18 ± 0.04
	$\mu_{sa,\parallel}$	0.12 ± 0.01
Kinetik	$\mu_{ka,\perp}$	0.08 ± 0.01
	$\mu_{ka,\parallel}$	0.07 ± 0.01

Tablo 2. Ex-vivo domuz aortası sürtünme katsayıları

3.2.2. Fantomların hazırlanması

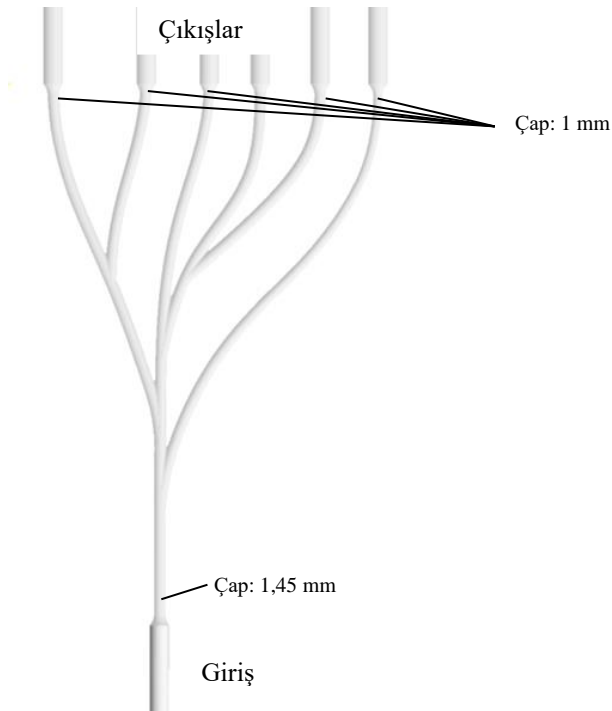
3.2.2.1. Fantom tasarımları

Yukarıdaki anatomik, fizyolojik ve geometrik özelliklere dayanarak görüntü elde etmek ve robot performanslarını nicel olarak değerlendirmek için iki farklı fantom hazırlanmıştır. Bunlardan ilki olan Fantom 1' in ana kolunda 21°'lik bir kıvrımın ardından 70°'lik tek bir çatallanması vardır, giriş çapı 1,45 mm iken çıkış çapları 1 mm'dir.



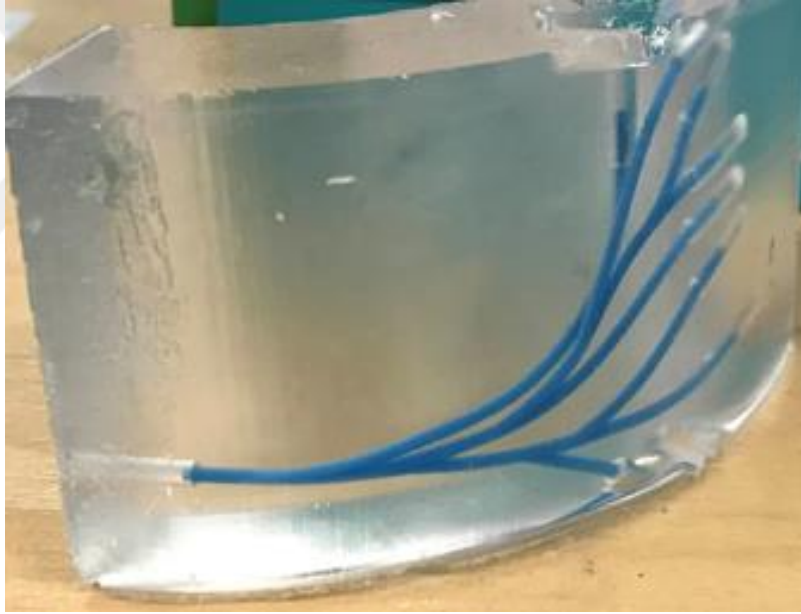
Şekil 4. Fantom 1, $\Phi l = 1 - 1.45$ mm

Fantom 2 ise altı dallı olup, yaklaşık 28° 'lik ilk dallanmasının ardından 22° - 36° arasında değişen dallanmalar yapacak şekilde tasarlanmıştır, yine giriş çapı 1,45 mm, çıkış çapları ise 1 mm olarak tasarlanmıştır.



Şekil 5. Fantom 2, $\Phi l = 1 - 1.45$ mm

Tüm fantomlar, PDMS (Sylgard™ 184, Dow Inc.) kullanılarak yapılmıştır. PDMS, mekanik stabilitesi ve biyomedikal uygulamalarda geniş kabul görmesi nedeni ile seçilmiştir (Gökaltun ve diğerler, 2019). Yukarıda bahsedilen lümen geometrilerini üretmek için enjeksiyon kalıplama tekniği kullanılmıştır. Lümenlerin istenen şekli için negatif kalıplar (iki parça olacak şekilde) ilk olarak 3-boyutlu baskı (Clear V4 reçine, FormLab Form 3) ile elde edilmiştir. Daha sonra 120°C’de eritilen mum içeriği (Salmue) şırınga ile kalıplara enjekte edilmiştir. İstenen lümen şekillerine sahip katılaşmış mum kalıptan çıkartılıp PDMS (kütle oranı 10:1) içine gömülmüş ve oda sıcaklığında (23°C) 48 saat süreyle bekletilmiştir. Fantomlar daha sonra 120°C’deki sıcak fırına yerleştirilerek kalıplama mumu eritilerek fantom dışına akması sağlanmıştır. Son olarak, içi boş lümen yapılarına sahip sertleşmiş PDMS fantomları, ultrasonik temizleme cihazına yerleştirilmiş ve 5 saat boyunca mum kalıntılarını ortadan kaldıran etanol ile temizlenmiştir (Chawla ve diğerleri, 2015).

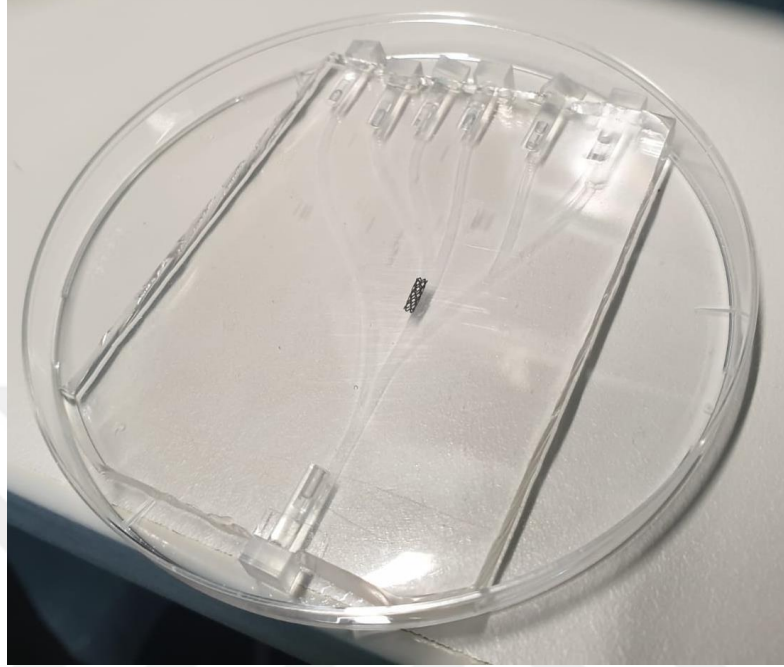


Resim 10. PDMS içerisine gömülmüş ve 3-boyutlu damar geometrisindeki katılaşmış mum

3.2.2.2. PDMS fantomlar için lümen iç yüzey sürtünme karakterizasyonu

PDMS fantomların Young's modülü yaklaşık 2,6 MPa'dir (Wang ve diğerleri, 2014). Bu değer yaklaşık 1 – 3 MPa olan arterlerle benzer değerlere ulaşır (Kohn ve diğerleri, 2015; Long ve diğerleri, 2014). Bununla birlikte, sürtünme özellikleri, örneğin sürtünme katsayıları

(CoF), genel olarak arterler ile eşleşmemektedir (Gu ve diğerleri, 2012). Bu nedenle, robotun ilgili her bölümde damar içi istenen hareket ve fonksiyonlarını gerçekleştirebildiğini göstermek için özelleştirilmiş bir model daha geliştirilmiştir.



Resim 11. Fantom 2 (PDMS) ve lümen içerisindeki mikrorobot

Mikrorobot ve PDMS fantom lümen duvarı arasındaki sürtünme katsayısı (CoF), mekanik test cihazı (Instron 5942, Almanya) ile yapılan sürtünme testleri kullanılarak belirlenmiştir. PDMS, hidrofobikliği ile bilinen bir malzeme olduğundan, robot ile fantom lümen duvarı arasındaki sürtünmeyi arttıracak ve hareketi engelleyecektir. Bu nedenle, deneylerden önce PDMS yüzeyini hidrofilik hale getirmek için plazma işlemi yapılmıştır (Gökaltun ve diğerleri, 2019; Chawla ve diğerleri, 2009). Bu adımda PDMS fantomları, 75W gücünde plazma temizleyiciye konularak 3 dakika süreyle hava ile işlenmiş (Tergeo, PIE Scientific LLC) ve hemen sonra, hazırlanan numuneler, deneyler ve testler için hazırlanan kan analoguna daldırılmıştır. PDMS'in yapışma-kayma sürtünme karakteristiği nedeniyle, numuneler için maksimum statik CoF'leri ölçülmüştür (Xue ve diğerleri, 2016). Ardından, sarmal boyunca ortalama maksimum statik CoF $\mu_{sp,\parallel} = 0.38$ olarak, yüzeye dik olduğu hesapta ise ortalama maksimum statik CoF $\mu_{sp,\perp} = 0.47$ olarak bulunmuştur. Bu kapsamda yukarıdaki Tablo 2'de gösterildiği gibi domuz arterlerinden elde edilen veriler ile hidrofilik iç

yüzeyle PDMS fantomlarından elde edilen veriler; robot tasarımının PDMS fantom içinde hareket halinde istenen işlevleri yapabileceğini deneysel olarak doğrulamaktadır.

Sürtünme kuvveti tipi	CoF (coefficient of friction)	Değer
Statik	$\mu_{sp,\perp}$	0.47 ± 0.13
	$\mu_{sp,\parallel}$	0.38 ± 0.08
Kinetik	$\mu_{kp,\perp}$	0.13 ± 0.03
	$\mu_{kp,\parallel}$	0.08 ± 0.04

Tablo 3. PDMS'in statik ve dinamik sürtünme katsayıları

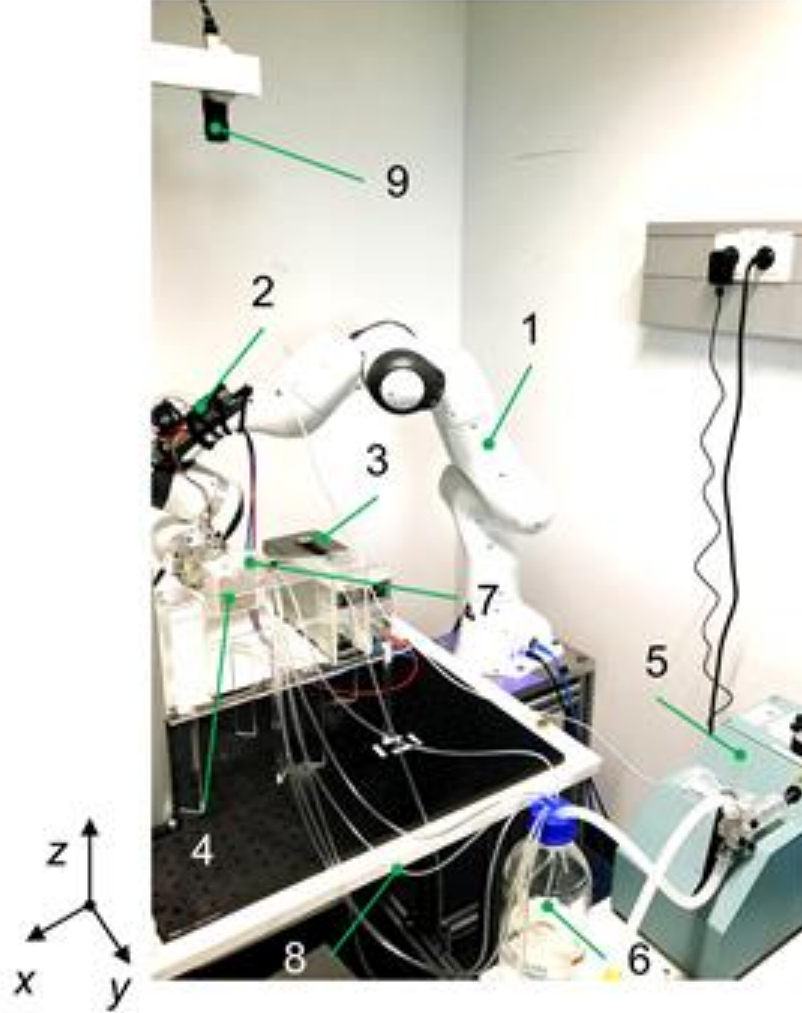
3.2.3. Kan analogu sıvının hazırlanması

PDMS fantomlarındaki tüm kantitatif analizler için kan analogu olarak hacim oranı 44'e 56 gliserol/deiyonize su karışımı kullanılmıştır (Cheng, 2008). Karışım, 23°C oda sıcaklığında 4.4 cP dinamik viskoziteye sahiptir ve normal kontrol denekleri için insan kanıyla uyumludur (37°C'de orta normal arter kesme hızları ile 4.4 ± 0.5 cP (Yousif ve diğerleri, 2011). Tüm ex-vivo görüntülemelerden önce, damar içi pıhtı ve kalıntıların temizlenmesi için önce domuz koroner arterlerine PBS pompalanmış ve ardından testler için kan analogu kullanılmıştır.

	Sıcaklık (°C)	Dansite ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$)	Dinamik vizkozite ($\text{N}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$)
Arteriyel kan	37	$1,06 \times 10^3$	$4,4 \times 10^{-3}$
Kan Analogu	23	$1,11 \times 10^3$	$4,4 \times 10^{-3}$

Tablo 4. Kan analogu ile arteriyel kanın çalışmamızla ilgili biyofiziksel özellikler açısından kıyaslanması (Brindise ve diğerleri, 2018)

3.2.4. Setup kurulumu ve pulsatil pompanın fantom ile entegrasyonu



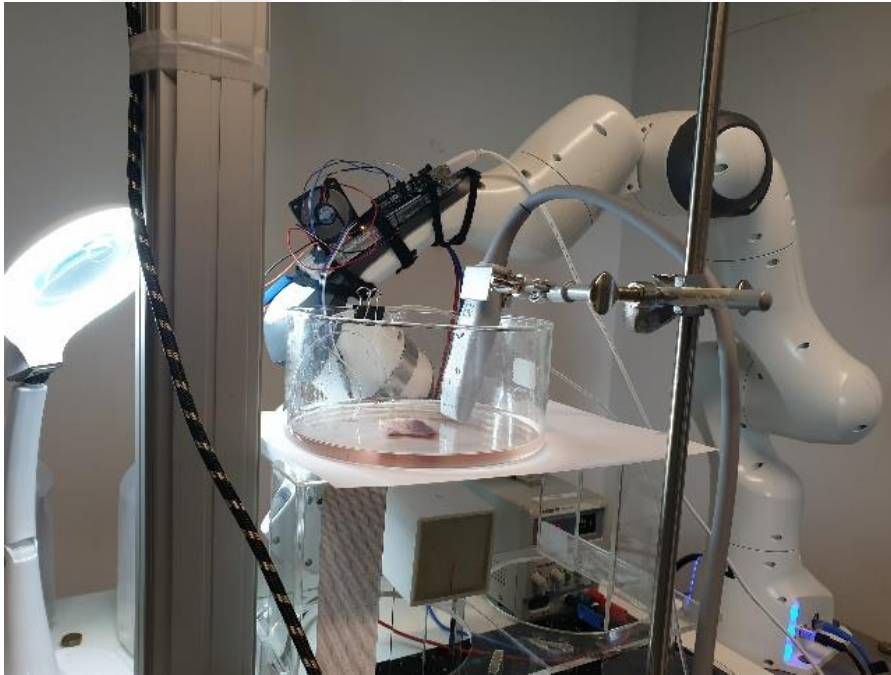
Resim 12. Deney düzeneği; 1- Robotik kol, 2- Step motor ve kontrol kutusu, 3- Step motor için güç kaynağı, 4- Permenant magnet, 5- Pulsatil pompa, 6- Kan analogu, 7- PDMS fantom, 8- Bağlantı tüpleri, 9- Kamera

Kan analogu sıvı, yukarıda da bahsi geçtiği şekli ile 12 ml/dk olacak şekilde fantom içerisine pompalanmıştır. Bu pompalama işlemi medical tubing malzemeler ile (Polyurethane Medical Tubing, Nordson Medical) sistemin hem giriş hem de çıkış açıklıklarını sıvı kaçıışı olmayacak şekilde kaplamasıyla mümkün olmuştur. Genel itibariyle düzenek, M3 distal kısmı ve M4 bölgesinde lumen çapı 1,5 mm'den 1 mm'ye kadar değişmekte olan arter anatomisine

uygundur. M4 segmentinde dallar olmadan tek bir hat üzerindeki ortalama akış hızınının, 11,3 cm/sn ile 25,5 cm/sn arasına (vf) karşılık gelmektedir (Zarrinkoob ve diğeri, 2015).

3.2.5. Robotun ultrasonografi ile görüntülenmesi

Hali hazırda kapalı X-ray cihazı haricinde açık alanda çalışabileceğimiz ve kullanım onayı alınmış başka bir X-ray temelli görüntüleme ekipmanımız olmadığı için robotu tıbbi senaryolar açısından uygun şartlarda değerlendirebilmek ve hareket halinde iken görüntülemek için ultrasonografi yöntemi kullanılmıştır. Bu aşamada testler hem robotun fantom içerisindeki lümenlerde, hem de domuz kalp dokusu koronerleri içerisinde gerçekleştirilmiştir. İlgili görüntüler Bulgular bölümünde verilmiştir.



Resim 13. Mikrorobotun, robotik kola bağlı sabit mıknatıs (5x5 cm) ile domuzdan elde edilmiş arter lümenleri içinde sonografi eşliğinde hareket ettirilmesi.

3.2.6. Robotun X-Işınları ile görüntülenmesi

Robot minimal invaziv endovasküler işlemlerde yaygın olarak kullanılan X-ışını görüntüleme tekniği altında test edildi. Robotun X-ray görüntüleme görünürlüğü çeşitli koşullar altında gösterilmiştir;

- 1) PDMS fantomu damar lümeninde,
- 2) kontrast madde ile birlikte PDMS fantomu damar lümeninde,
- 3) kontrast madde ile birlikte, kranyum simülasyon maketi altındaki PDMS fantomu damar lümeninde,
- 4) domuzdan elde edilen arter lümeninde,
- 5) kontrast madde ile birlikte domuzdan elde edilen arter lümeninde,
- 6) kontrast madde ile birlikte, kranyum simülasyon maketi altındaki domuzdan elde edilen arter lümeninde.

Röntgen görüntüleme ile ilgili deneyler kapsamında robot hem nativ (PBS solüsyonu içinde), hem de kontrastlı olarak (1:1 oranında PBS ve kontrast madde -Iomeron 400 solüsyon) lümenlere enjekte edilen solüsyonlar ile görüntülenmiştir. İki kritik görüntüleme parametresi, voltaj (kilovolt-kV) ve akım (mikroamper- μ A), en iyi görüntüleme sonuçlarını bulmak için taranmış; var olan görüntüleme sistemleri ile yukarıda bahsedilen değişken ortamlarda, parametreler değiştikçe değişen görüntü içerikleri elde edilmiştir.

3.2.7. Görsel derecelendirme ve lojistik regresyon analizi

Giriş bölümünde de belirtildiği gibi görüntü kalitesi, yapıların görünürlüğüne ve etraftaki yapılardan ayırt edilebilirliğine dayalı olarak Görsel derecelendirme ve lojistik regresyon analizi yöntemi kullanılarak mümkündür. Bu yöntem temel olarak patolojik görüntülerin tanımlanmasının, etraftaki normal anatomik yapıların ayrıştırılması ile mümkün olacağı prensibi üzerine kurulmuştur (Tesselaar ve diğerleri, 2015; Smedby ve Fredrikson, 2010).

Görüntüler, Almanya Baden-Württemberg tabip odasının (Ärzttekammer-BW) uyguladığı radyasyondan korunma kanununa¹ göre röntgen ve bilgisayarlı tomografi çekimi

¹ <https://www.aerzttekammer-bw.de/10aerzte/05kammern/10laekbw/10service/50aerztstelle/downloads/01roentgen/index.html>

için endikasyon denetim yetkisine sahip, mezuniyet sonrası en az 5 yıllık mesleki tecrübesi bulunan ve radyoloji alanında aktif olarak çalışan 6 farklı radyolog değerlendiriciye sunulmuştur. Değerlendiriciler, daha önce çalışılmış ve referans alınabilecek görüntü olmaması nedeniyle mutlak derecelendirme ölçeği kullanarak, kişisel değerlendirmelerini 1 ile 4 arasında puanlar vererek derecelendirdiler. Burada 1 puan, robotun çevre yapılardan ayırt edilemediği en düşük kalitedeki görüntüleri ifade ederken; 2 puan düşük kalite, 3 puan orta kalite ve 4 puan ise yüksek kaliteli görüntülerin ifadesi için değerlendirilmiştir. Görüntülerin değerlendirilmesi esnasında, Avrupa DIN 6868-57 normlarına uygun bulgulama monitörü kullanılmıştır.

Görüntülerden elde edilen puanların ortalamaları, her görüntü için, ilgili tablolarda görüntülerin altındaki kutucuklara işlenmiştir. Ayrıca, verilen puanların ortalamaları alınıp en yakın tamsayıya yuvarlanarak, 1, 2, 3, 4 biçiminde yeniden kategorik bir sıralı değişken oluşturulmuş, R programında yer alan MASS paketindeki polr fonksiyonu yardımı ile ordinal (sıralı) lojistik regresyon analizi yöntemi kapsamında istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

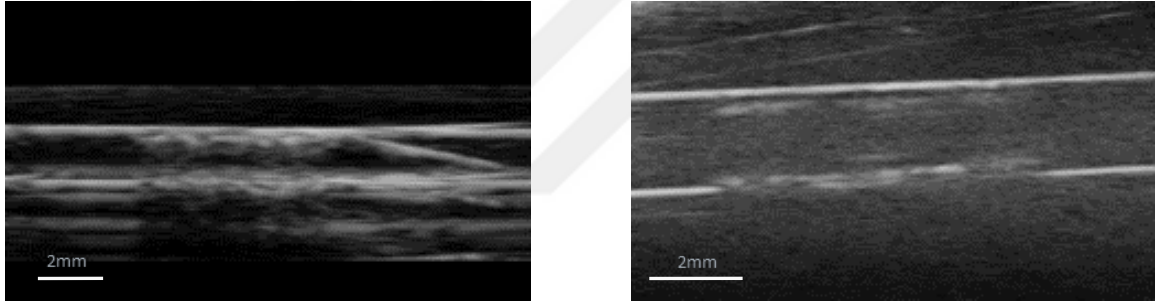
Analizdeki bağımsız değişkenler ise Volt, Amper ve Setup olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada Volt ve Amper değişkenleri sürekli, Setup ise altı kategorisi olan bir kategorik değişkendir. Bağımlı değişkenimiz olan tekrar kategorize edilmiş point sıralı değişkeni olduğundan bu çalışmada bağımsız değişkenlerin bu bağımlı değişken üzerindeki etkisini incelemek için ordinal (sıralı) lojistik regresyon modeli kullanılmıştır. Analiz, lojit bağlantı fonksiyonu yardımıyla yapılmıştır. R programından elde edilen bütün bu sonuç ve değerlendirmeler Ek-2' de detaylı olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Ultrasonografi ile hareket kabiliyetinin gösterilmesi

Robotun hareket kabiliyeti, yöntemdeki bilgilere uygun olarak hazırlanmış ve fizyolojik değerleri simule edebilecek şekilde pek çok açıdan test doğrulaması yapabilecek fantomlar üzerinde çalışılmıştır. İlk önce, robot hareket etmezken fantom ve arteryel lümenler içerisinde görüntüler elde edilmiştir.

PDMS setup üzerinde MX 201 probu ve MX 550D probu kullanılmış olup sırasıyla 15MHz ve 40MHz değerinde ultrases dalgaları ile görüntüleme yapılmış ve ilgili parametreler kaydedilmiştir. (MX 201 için Acquisition: 120-199 fps ve Gain: 26-57 dB iken MX 550D için bu değerler Acquisition: 70-247 fps ve Gain: 33-70 dB şeklindedir.)

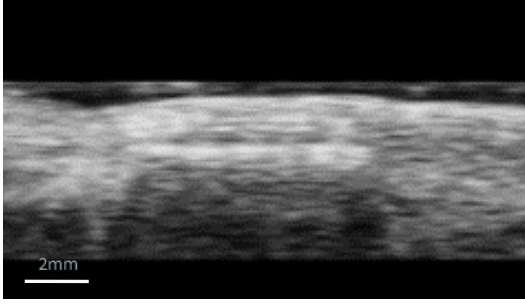


(a)

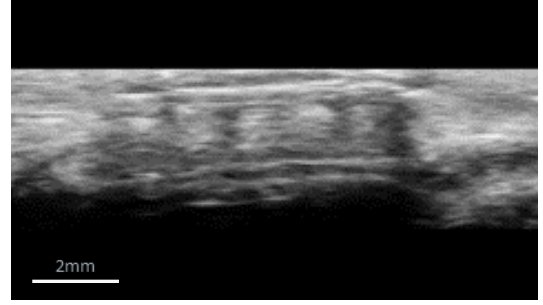
(b)

Resim 14. PDMS Fantomda MX 201 (a) ve MX 550D (b) probuları ile elde edilmiş görüntüler

İkinci olarak, koroner arter lümeni içindeki robotun MX 201 probu ve MX 550D probu kullanılarak, sırasıyla 15MHz ve 40MHz değerinde ultrases dalgaları ile görüntülemeleri yapılmış ve ilgili parametreler kaydedilmiştir.



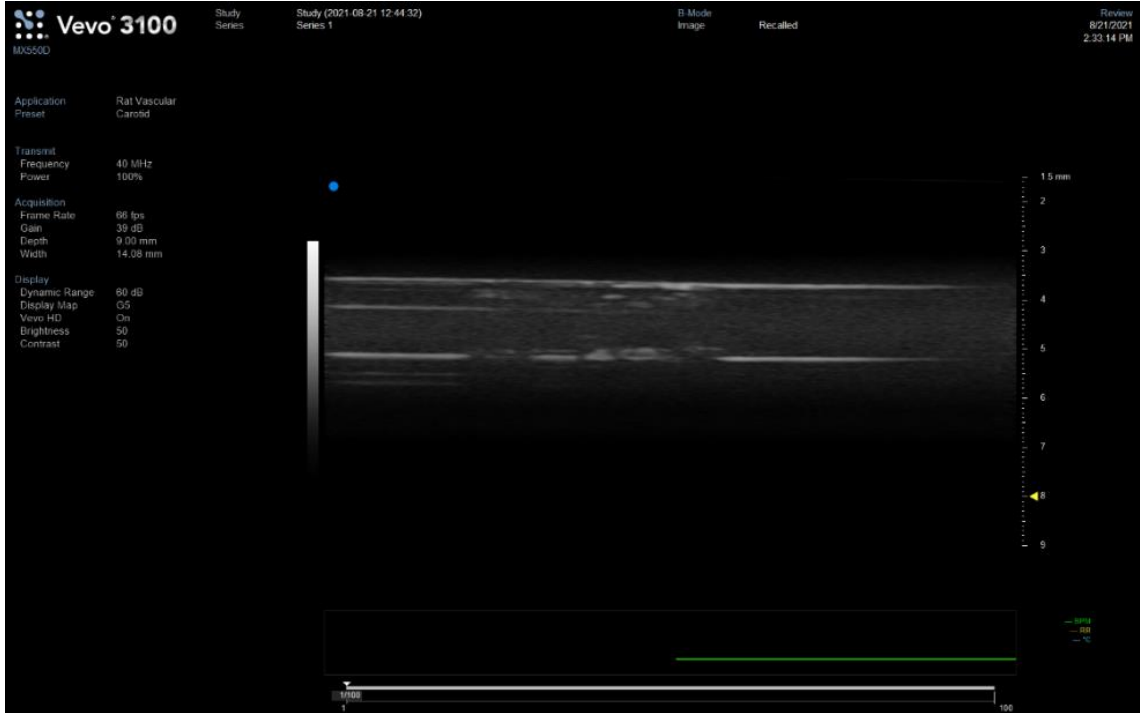
(a)



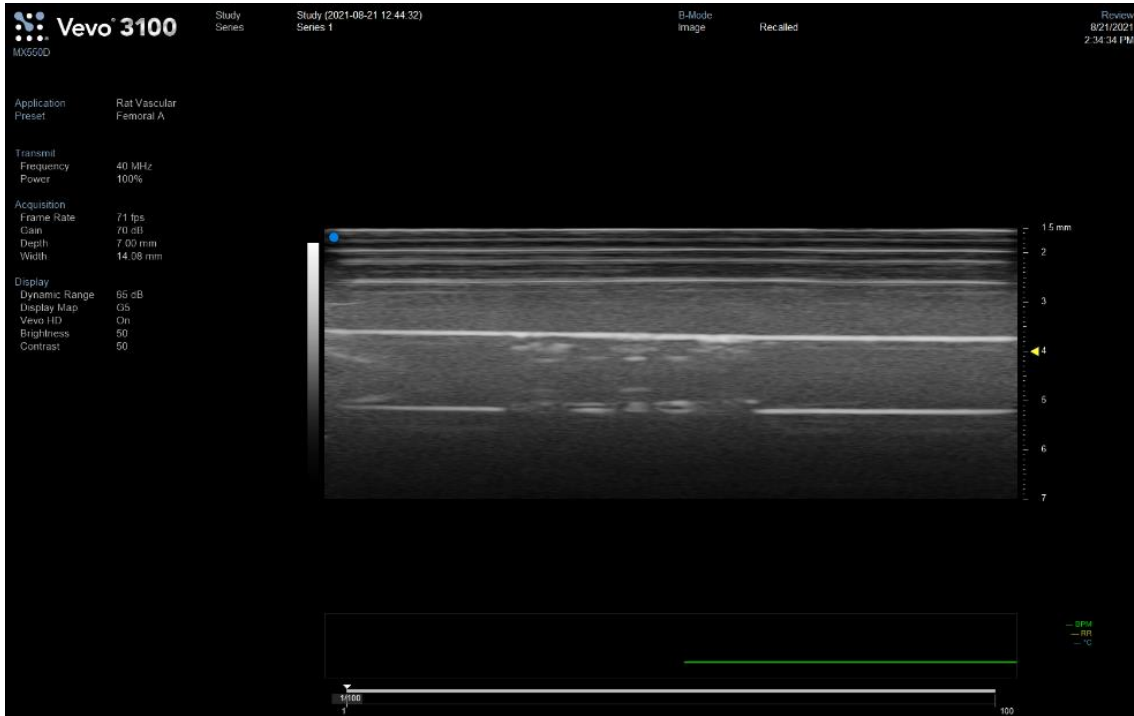
(b)

Resim 15. Koroner arter lümeninde MX 201 (a) ve MX 550D (b) problemleri ile elde edilmiş görüntüler

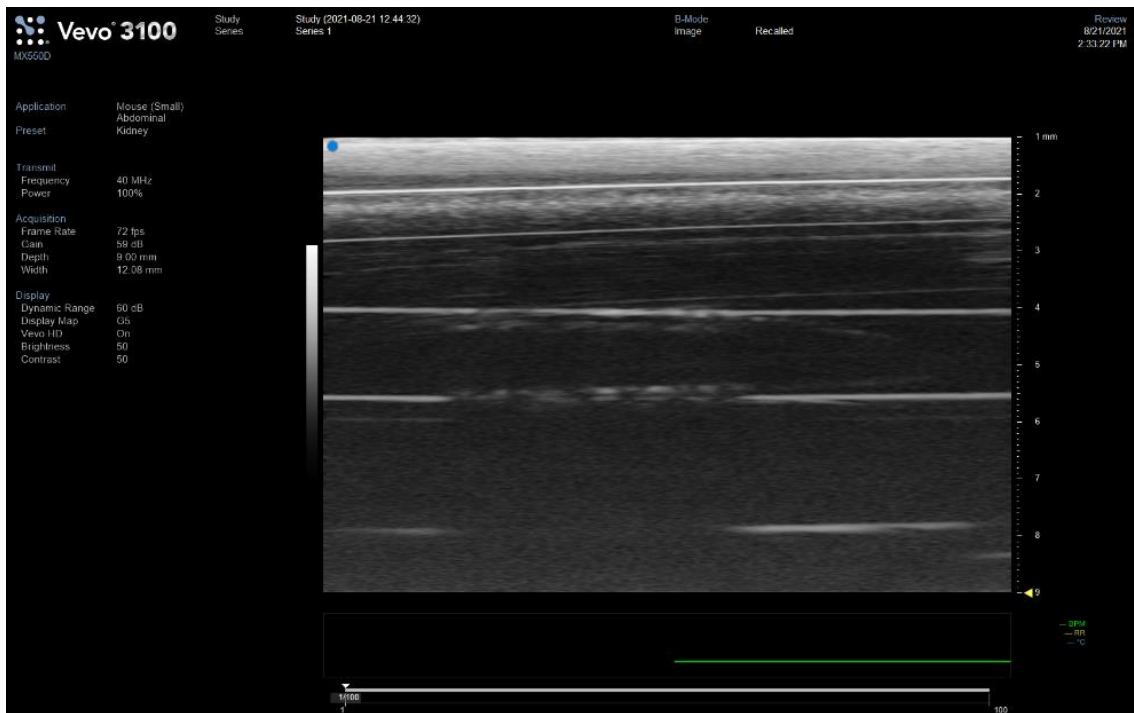
Bu adım itibariyle robotların hem fantom hem de koroner arterler içerisinde ultrasonografi ile görüntülenebileceği tespit edilmiştir. İkinci adımda robot yine hem PDMS fantom hem de koroner arter lümenlerinde bu sefer hareketli halde görüntülenmeye hazırlanmıştır. Bu ikinci adımda robot görüntülemesi yukarıda verilen prob ve parametre değişkenlerine uygun olarak, ilk olarak Φ 'nin 1 mm ila 1.5 mm arasında değiştiği iki dallı fantom 1'de gerçekleştirilmiştir. (Resim 16 ve 17). Bu deneyi takiben görüntüleme altı dallı fantom 2'de yapılmıştır (Resim 18 ve 19). Son olarakta koroner arter lümeninde görüntü elde edilmiştir (Resim 20).



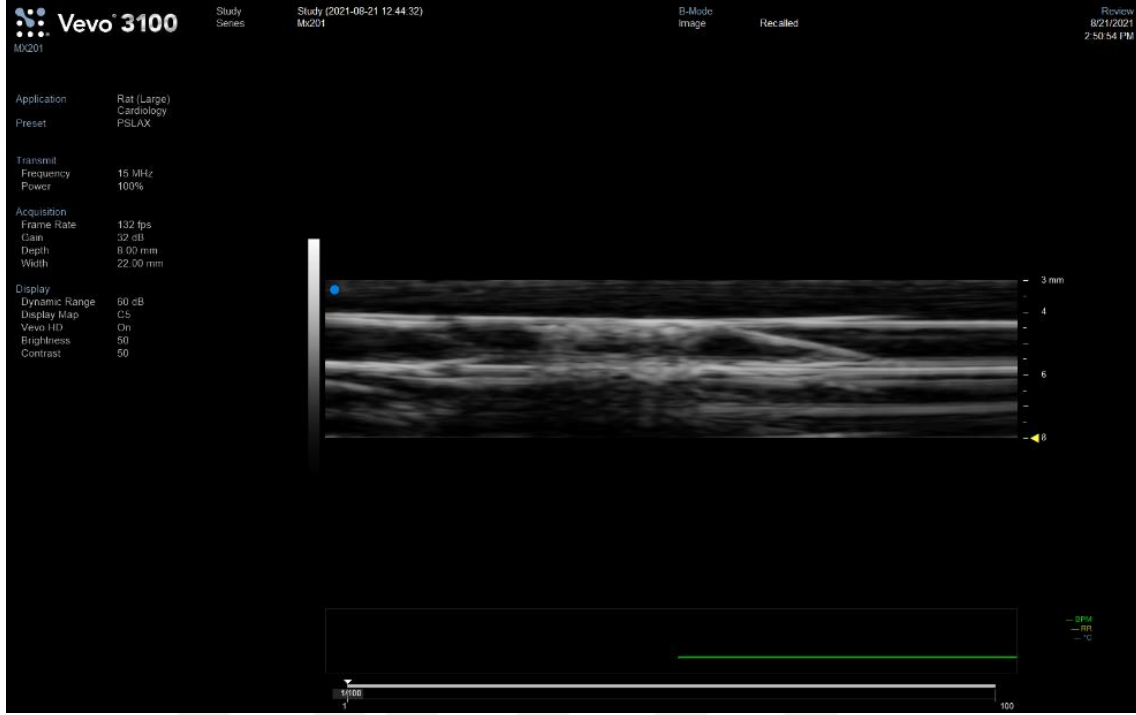
Resim 16. Soft-robot Fantom 1 lümeninde



Resim 17. Soft-robot Fantom 1 lümeninde



Resim 18. Soft-robot Fantom 2 lümeninde

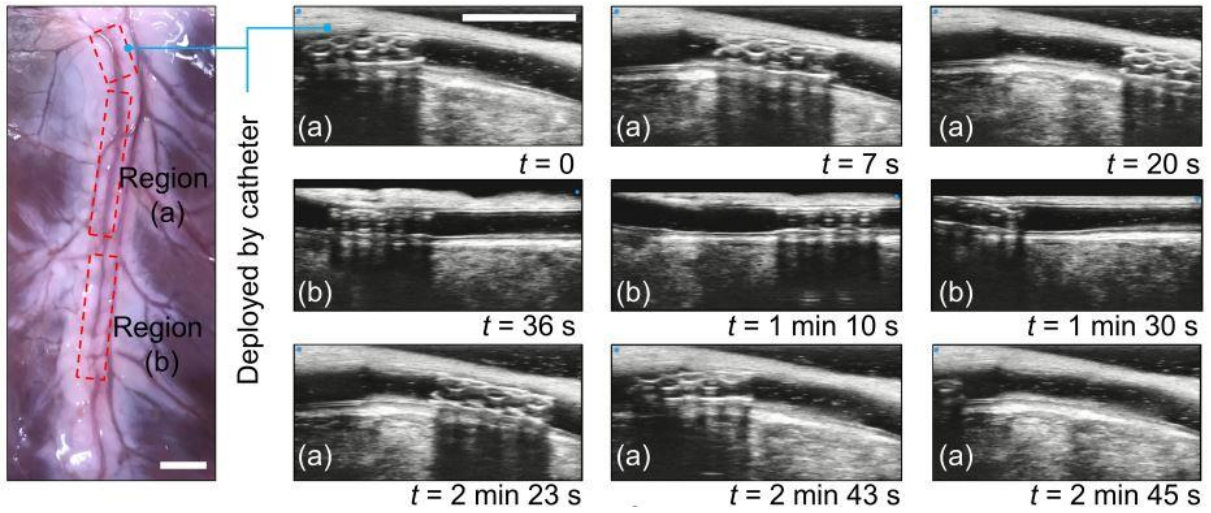


Resim 19. Soft-robot Fantom 2 lümeninde



Resim 20. Domuz koroner arterleri içerisinde ultrasonografik görüntü

Bir sonraki aşamada ise robot, kesim sonrası soğuk zincirle tedarik edilmiş ve taze haldeki domuz kalbi içindeki; çapları 1 -1,5 mm arasında değişen koroner arterler içerisine medikal tubing malzemeler vasıtası ile yerleştirilmiştir. İlk önce sıvı akımı olmaksızın farklı değer aralıklarında (Resim 24) görüntüleme yapılmış; sonrasında da deney düzeneği içindeki pulsatil pompa ile fizyolojik şartlara göre ayarlanmış akış hızları ile manyetik kontrol ve görüntüleme gerçekleştirilmiştir. Buna göre deney sırasında 12 ml/dk'lık hacimdeki kan analogu arterlere pompalanmış ve robot ilk olarak hedef bölgenin proksimaline bir tıbbi kateter (iç çap ID = 0.072 inç, Polyurethane Medical Tubing, Nordson Medical) ile ulaştırılmıştır. Ardından robot, kateterin ulaşamadığı bölgeye hareket ettirilmiş, bu esnada arterdeki robot hareketini görselleştirmek için ultrason görüntüleme kullanılmıştır.



Resim 21. Robotun koroner arter içerisindeki hareketinin zaman değişkeni ile görüntülenmesi

Bu deney düzeneği, robotun mevcut endovasküler araçlarla uyumlu şekilde kullanılabileceğini ve gerçek damar lümeni içerisinde sorunsuz bir şekilde hareket edebildiğini göstermektedir.

4.2. Robotun X-Işınları ile görüntülenmesi

Robot minimal invaziv endovasküler işlemlerde yaygın olarak kullanılan X-ışını görüntüleme tekniği altında test edilmiştir. Robotun X-ray görüntüleme altında görünürlüğü çeşitli koşullar altında gösterilmiştir.

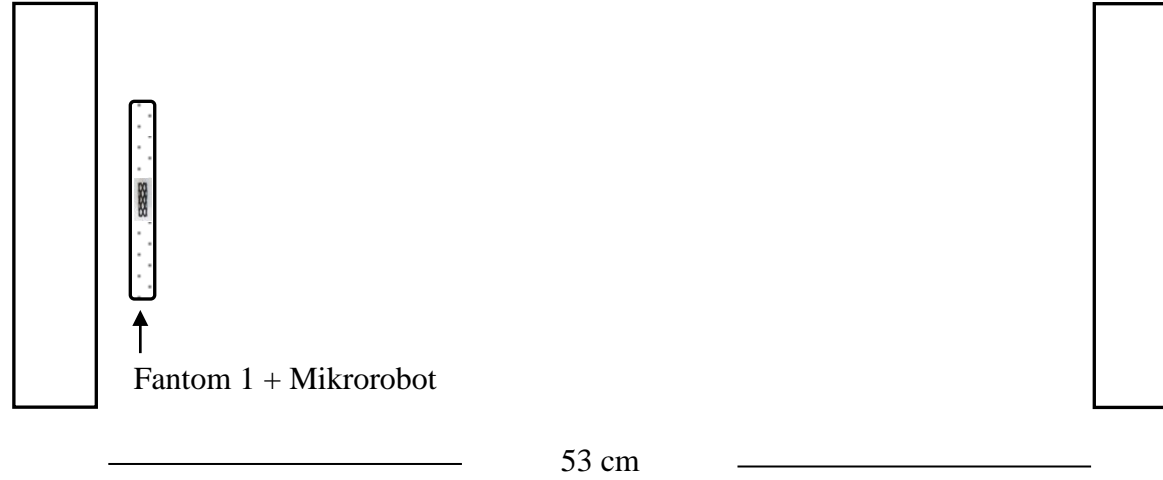
Test düzenekleri; PDMS fantom düzeneği ve kalp ön duvarı ile beraber koroner arterin görüldüğü ex-vivo doku düzeneği olacak şekilde iki temel ortam olarak ayarlanmıŐtır. Her iki ortamda da ilk adımda yalnızca robot, ikinci adımda kontrast madde enjekte edilmiş damar lümeni ve robot,  c nc  adımda ise bu yapının üstüne kapatılmıŐ kemik tabaka kullanılmış ve en gercek i test ortamlarının, gercek e en yakın anatomik engeller ile sağlanması hedeflenmiŐtir.

Röntgen görüntüleme ile ilgili deneyler kapsamında robot hem nativ (PBS solüsyonu içinde), hem de kontrastlı olarak (1:1 oranında PBS ve kontrast madde karışımı) l menlere enjekte edilen solüsyonlar ile görüntülenmiştir. İki kritik görüntüleme parametresi, voltaj (kV) ve akım (μA), en iyi görüntüleme sonuçlarını bulmak için taranmıŐtır. Görüntüler, voltaj değerlerinde 20-90 kV arasında 10 birimlik aralıklarla; akım değerlerinde ise 10-170 μA arasında 20 birimlik aralıklarla elde edilmiştir. Ancak cihazın maksimum doz sınırlamasından dolayı, 50 kV'da maksimum 160 μA , 60 kV'da maksimum 130 μA , 70 kV'da maksimum 110 μA , 80 kV'da maksimum 100 μA ve 90 kV'da ise maksimum 85 μA 'lik akımın kullanılması mümkün olmuŐ, görüntüler buna göre planlanmış her test düzeneği için toplamda 60 görüntü elde edilmiştir (bkz. 4.2.1.-4.2.6.). Görsel derecelendirme amacıyla hazırladığımız ve radyolog değerlendiricilerin verdikleri puanların ortalamaları, her görüntü için, yukarıda bahsedilen ilgili tablolarda görüntülerin altındaki kutucuklara işlenmiştir.


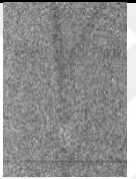


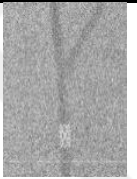




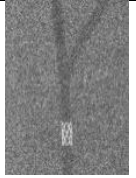

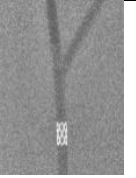
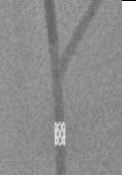
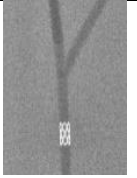
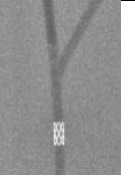
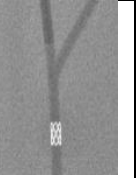
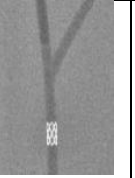
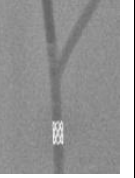
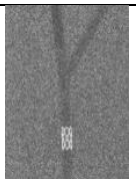

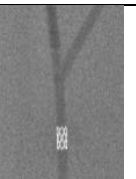
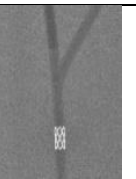
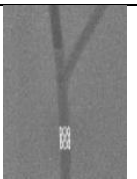
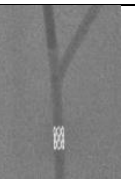
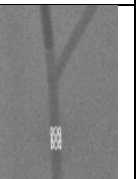
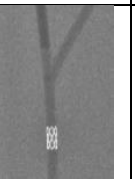
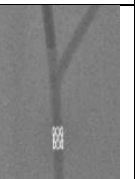
4.2.1. Setup 1:


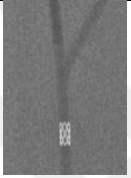
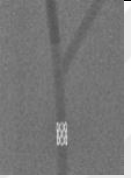
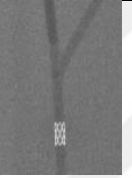
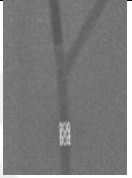
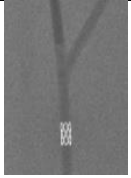
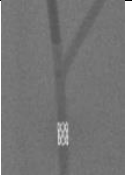
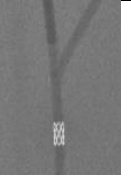

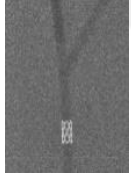
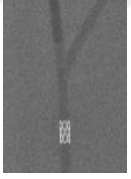
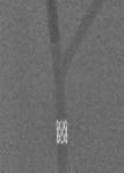
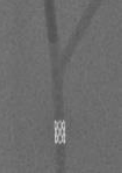
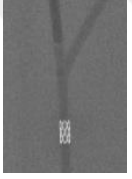
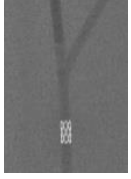
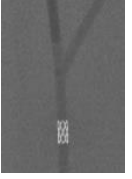

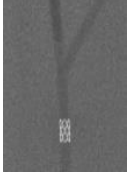

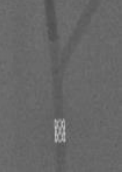
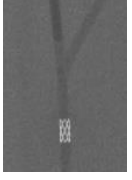

X-ray dedektör

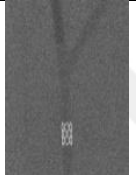

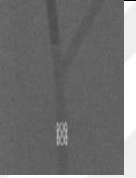
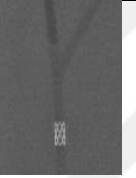




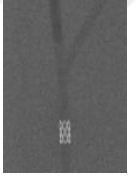
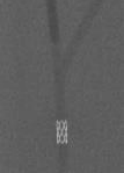


X-ray kaynağı



Şekil 6. Fantom-1 (PDMS) içerisinde elde edilen mikrorobot (2x5 mm) görüntüleri

μA kV	10	30	50	70	85	90	100	110	130	150	160	170
20												
	1	1,67	2,33	2,33		2,67		2,83	3	3		3,17
30												
	2,83	3,67	3,67	3,67		3,83		3,83	3,83	3,83		4
40												
	3	3,5	3,67	3,67		3,67		3,83	3,83	3,83		3,67

50												
	2,83	3,33	3,33	3,67		3,67		3,67	3,67	3,67	3,67	
60												
	2,83	3,17	3,33	3,67		3,67		3,67	3,67			
70												
	3,17	3,33	3,5	3,67		3,5		3,67				

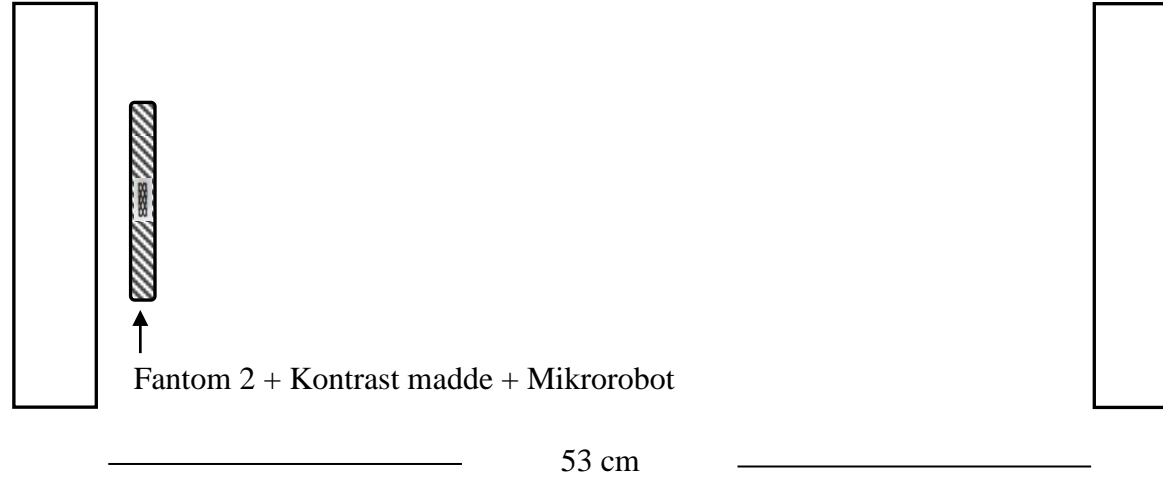
80													
	2,83	3	3,17	3,33		3	2,83						
90													
	2,83	3,17	3,33	3	2,67								

Tablo 5. Setup 1, her görüntünün altında 1-4 arasında verilen ortalama kalitatif değer.

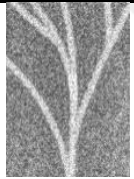
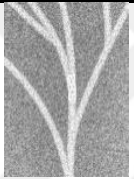


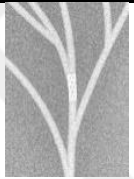
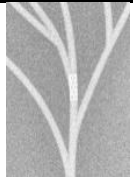
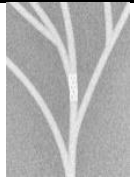
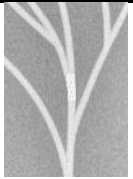
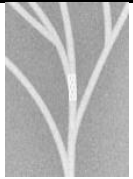
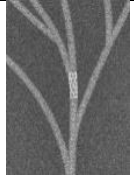
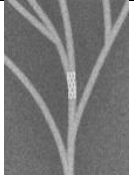
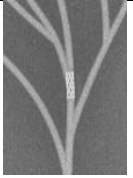
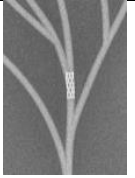
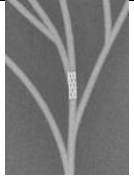
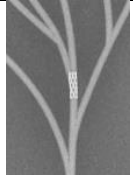
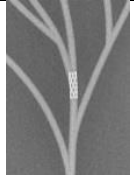
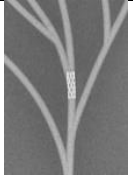
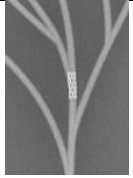
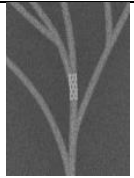

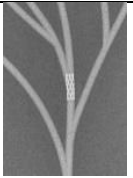
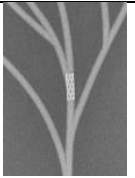
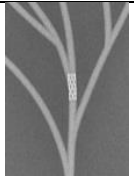
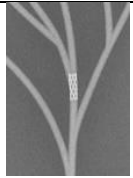

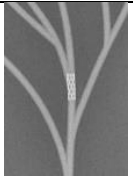
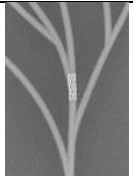
4.2.2. Setup 2:

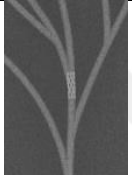
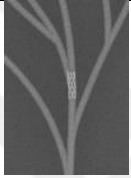
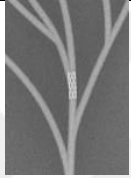


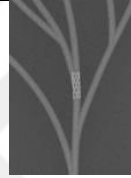

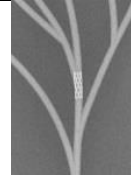
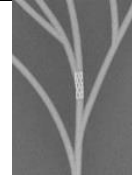
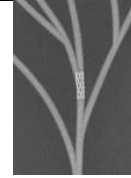
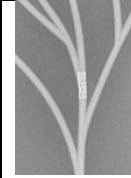

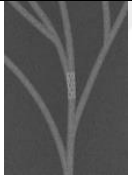
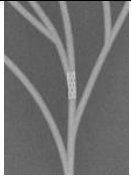



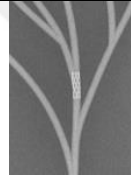

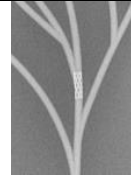
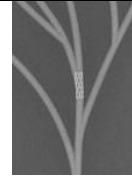
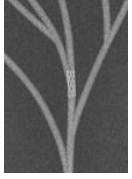




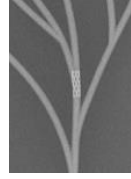

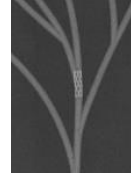
X-ray dedektör


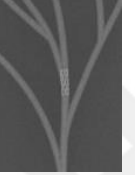



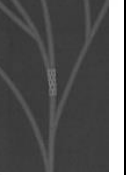


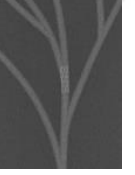
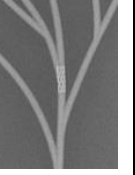


X-ray kaynağı



Şekil 7. Fantom-2 (PDMS) içerisinde kontrast madde ile birlikte elde edilen mikrorobot (2x5 mm) görüntüleri

μA kV	10	30	50	70	85	90	100	110	130	150	160	170
20												
	1	1,17	1,5	1,67		1,83		1,83	2	2		2,17
30												
	2,5	2,83	3,17	3,17		3,67		3,67	3,67	3,67		3,67
40												
	2,83	2,83	3,17	3,5		3,67		3,67	3,67	3,67		3,67

50												
	2,83	3,17	3,5	3,5		3		3,5	3,5	3,83	3	
60												
	2,83	3,33	3	3,5		3,17		3	3,33			
70												
	2,83	2,67	2,67	2,67		3,33		2,83				

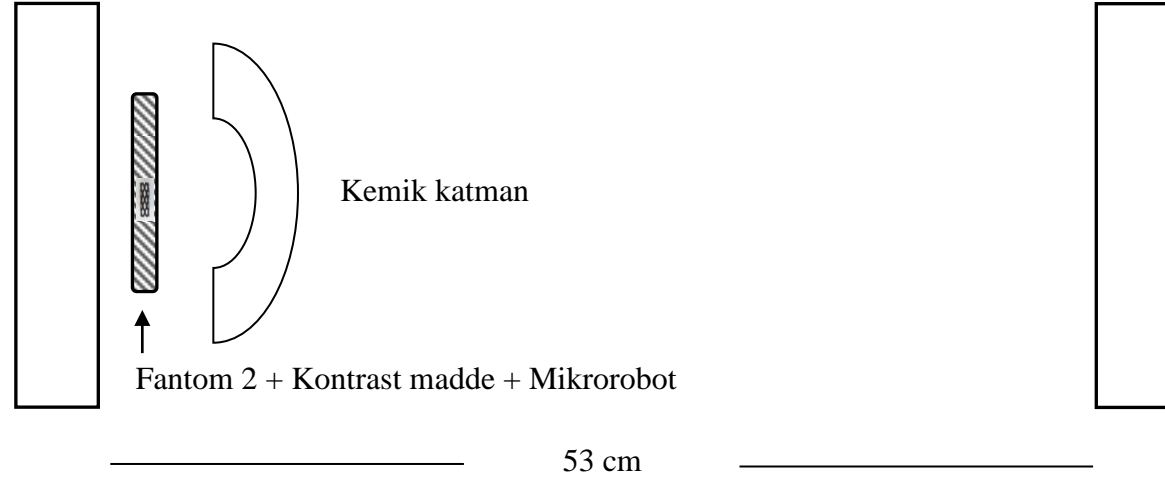
80													
	2,5	2,5	2,5	3,33		2,83	2,33						
90													
	2,67	2,67	3	2,67	1,33								

Tablo 6. Setup 2, her görüntünün altında 1-4 arasında verilen ortalama kalitatif değer.

4.2.3. Setup 3:


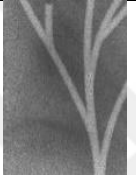
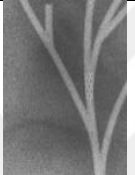


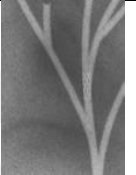




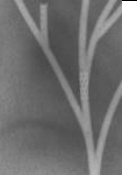


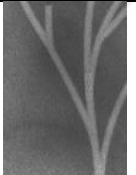

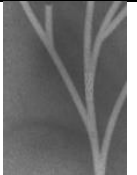

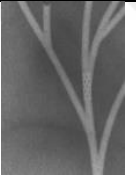

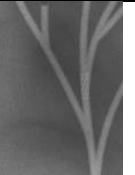
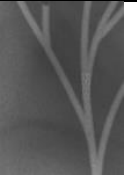
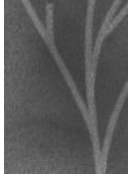
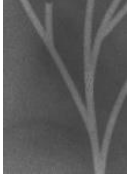
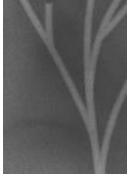
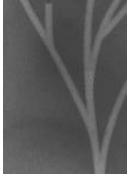

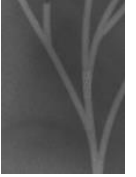


X-ray dedektör

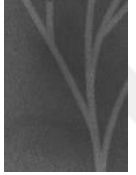






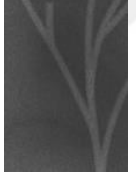


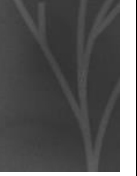

X-ray kaynağı



Şekil 8. Fantom-2 (PDMS) içerisinde kontrast madde ile birlikte ve kemik kraniyum modeli altında elde edilen mikrorobot (2x5 mm) görüntüleri

μA kV	10	30	50	70	85	90	100	110	130	150	160	170
20												
	1	1	1	1		1		1	1	1		1
30												
	1,33	1,5	1,5	1,67		1,67		1,83	2	2,83		2,67
40												
	1	1,17	1,5	1,83		2		2,17	2,33	2,33		2,33

50												
	1	1,17	1,67	1,67		2,17		2,17	2,17	2,33	2,17	
60												
	1	1,83	2	2		2		2	1,67			
70												
	1	1,5	1,5	1,83		1,33		1,33				

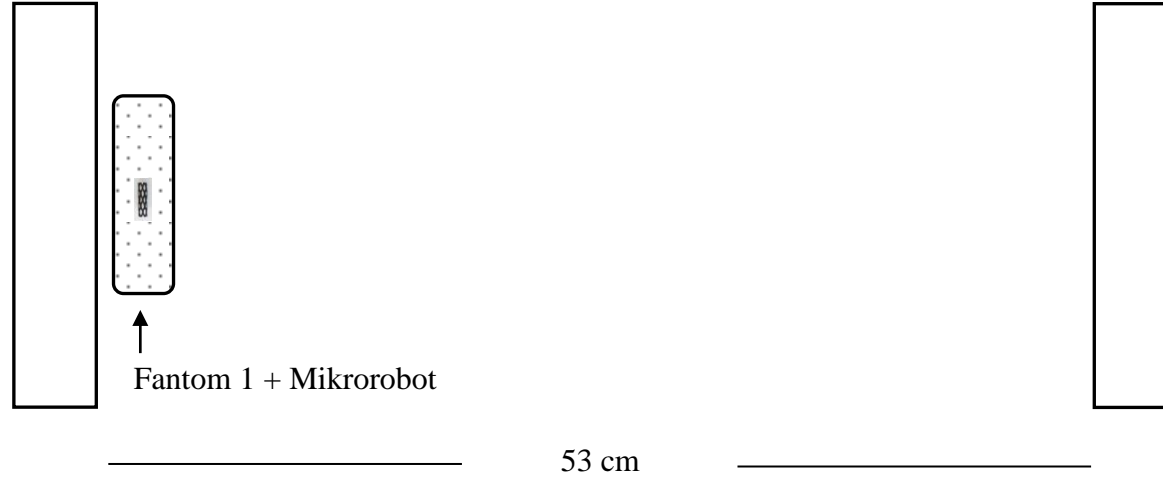
80													
	1,17	1,17	1,33	1,17		1,33	1,5						
90													
	1,33	1,33	1,33	1,17	1,17								

Tablo 7. Setup 3, her görüntünün altında 1-4 arasında verilen ortalama kalitatif değer.

4.2.4. Setup 4:




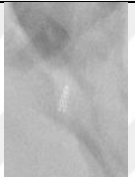
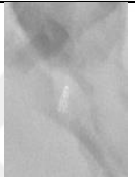


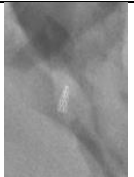


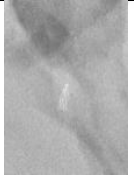
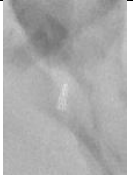
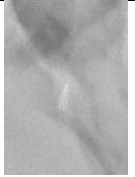
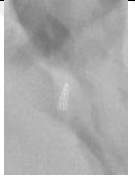



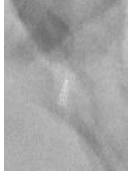
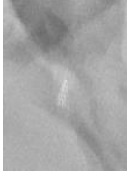
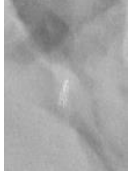
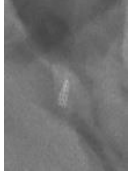

X-ray dedektör


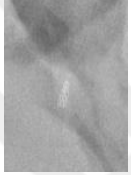
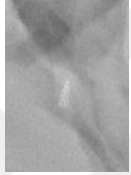




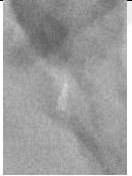
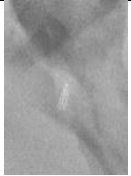
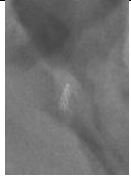


X-ray kaynağı



Şekil 9. Domuz koronerleri içerisinde elde edilen mikrorobot (2x5 mm) görüntüleri

μA kV	10	30	50	70	85	90	100	110	130	150	160	170
20												
	1	1	1	1		1		1	1	1		1
30												
	1,33	1,33	1,5	1,5		1,33		1,67	1,67	1,67		1,67
40												
	1,83	1,83	2	2,17		2,33		2,33	2,33	2,33		2,33

50												
	1,67	1,67	2	2,17		2,33		2,33	2,33	2,67	2,83	
60												
	1,83	2,17	2,33	2,33		3		3	3,17			
70												
	1,67	1,83	2,5	2,67		2,83		2,83				

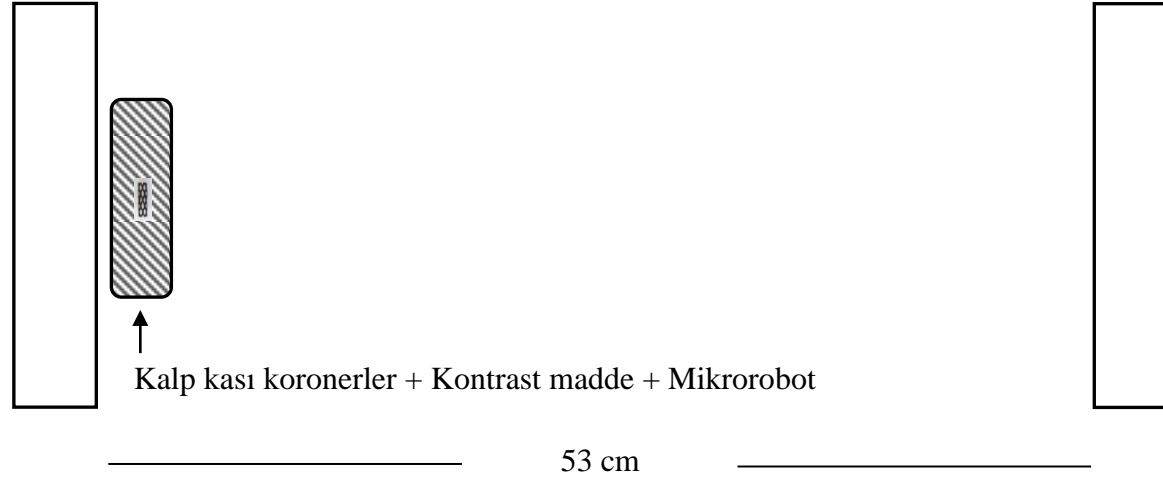
80													
	1,83	2	2,17	2,67		2,83	3						
90													
	2	2,33	3	3	3								

Tablo 8. Setup 4, her görüntünün altında 1-4 arasında verilen ortalama kalite değeri.




























4.2.5. Setup 5:










X-ray dedektör












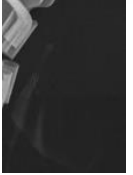
X-ray kaynağı



Şekil 10. Domuz koronerleri içerisinde kontrast madde ile birlikte elde edilen mikrorobot (2x5 mm) görüntüleri

μA kV	10	30	50	70	85	90	100	110	130	150	160	170
20												
	1	1,33	1,83	2,17		2,17		2,33	2,5	2,67		2,83
30												
	2,17	2,83	3	3		3,17		3,5	3,5	3,5		3,5
40												
	3	3,33	3,33	3,5		3,5		3,67	3,67	3,67		3,67

50												
	3,17	3,67	3,67	3,67		3,5		3,67	3,67	3,67	3,67	
60												
	3	3,5	3,83	3,67		3,67		3,67	3,67			
70												
	3,17	3,5	3,67	3,67		3,33		3				

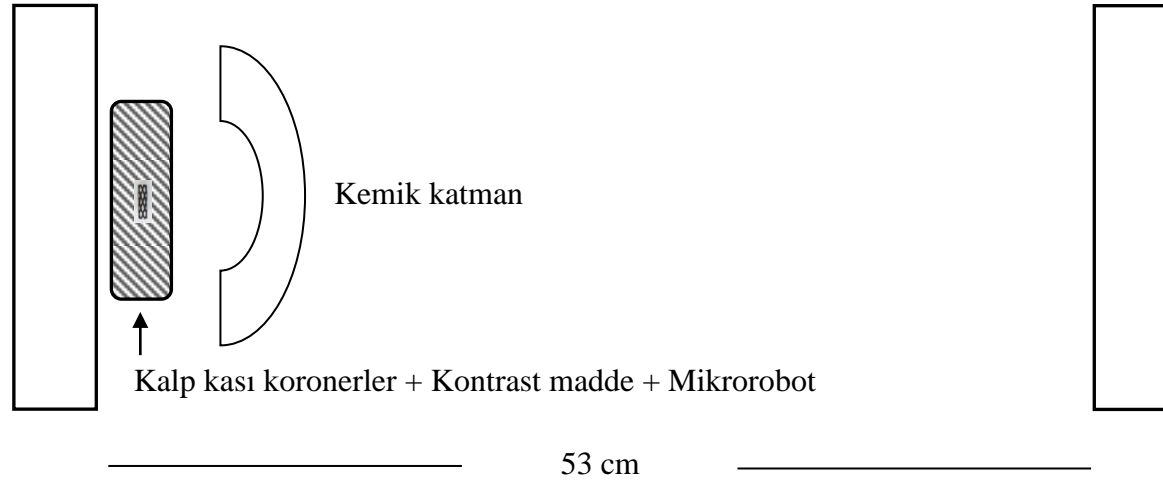
80													
	3,17	3,33	3,33	3,17		2,67	2,17						
90													
	3	3	2,83	2,5	1,67								

Tablo 9. Setup 5, her görüntünün altında 1-4 arasında verilen ortalama kalitatif değer.

4.2.6. Setup 6:





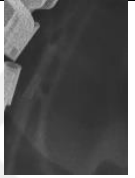





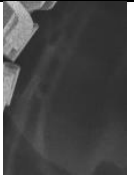


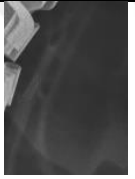

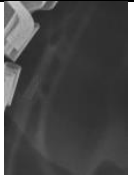

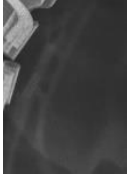
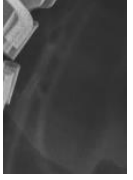



X-ray dedektör













X-ray kaynağı



Şekil 11. Domuz koronerleri içerisinde kontrast madde ile birlikte ve kemik katman modeli altında elde edilen mikrorobot (2x5 mm) görüntüleri

μA kV	10	30	50	70	85	90	100	110	130	150	160	170
20												
	1	1	1	1		1		1	1	1		1
30												
	1,5	2,5	2,33	2,67		2,67		2,83	3	3		3,17
40												
	2	2	2,33	2,33		2,33		2,17	2,33	2,33		2,17

50												
	2	2,17	2,17	2,17		2		2	1,83	2,17	2	
60												
	1,67	1,67	1,83	2		1,83		1,83	1,83			
70												
	1,83	1,83	2	1,83		1,67		2				

80													
	1,5	1,5	1,67	1,67		1,83	2						
90													
	1,5	1,5	1,5	2	2,17								

Tablo 10. Setup 6, her görüntünün altında 1-4 arasında verilen ortalama kalitatif değer.

5. TARTIŞMA

Mikro- ve nanorobotik sistemler özellikle son yıllarda popülerliğini arttırmakta ve enerji alanından savunma sanayine kadar geniş yelpazede pek çok farklı mühendislik uygulamalarında, farklı amaçlar için kullanılabilir (Sana ve diğerleri, 2020; Kharat ve diğerleri, 2006; Nelson ve diğerleri, 2008). Sağlık hizmetlerinin de artık büyük endüstrilerden biri olduğu günümüz dünyasında, her teknolojik gelişmede olduğu gibi mikro- ve nanorobotik sistemler de, sağlık alanındaki uygulamalar için hem adapte edilmekte, hem de bu mikro- ve nanorobotik platformu üzerine kurulu disiplinler sayesinde her yıl artan miktarda bilgi ve tecrübe bilim dünyası ile paylaşılmaktadır.

Mikro- ve nanorobotik sistemlerin tıpta kullanımıyla ilgili olarak geniş kitlelerce ilk karşılaştığı mecra, son dönemde farklı sözlü ve yazılı bilimsel paylaşımlarda da öne çıkan 1966 yapımı *Fantastic Voyage* filmi olarak belirtilebilir, sonrasında bu filme atfen pek çok çalışmaya ulaşmak mümkündür (Thackeray, 2020; Stentz ve diğerleri, 2018). Günümüzde, mikro- ve nanorobotik sistemlerin bir alt dalı olarak kabul edilen, kablosuz mobil robotik sistemler ve tıpta kullanımı ile ilgili çalışmalar oldukça ilgi çekmekte; bu alanda çalışan bilim insanları da her geçen gün yeni ve farklı konseptlerle çalışmalarını paylaşmaktadırlar (Soto ve Chrostowski, 2018; Abbott ve diğerleri, 2019; Hu ve diğerleri, 2020).

Bunların yanında, mikrokaterizasyon uygulamaları ve girişimsel damar içi yaklaşımlar da, tıp uygulamaları açısından yine son yıllarda çok popüler olan, tanı ve tedavi seçeneklerinin genişlemesine, uygulama alanlarının artmasına ve hastane enfeksiyonu ve geniş ameliyatlara bağlı komplikasyonların azalması nedeniyle hastanede kalış sürelerinin kısılmasına katkı sağlayarak, ilgili tıbbi tedavi ve tanı protokolleri içerisinde altın standart seviyesinde görülen uygulamaların da olduğu ve genişlemeye devam eden yaklaşımlardır (Schramm ve diğerleri, 2020; Tenorio ve diğerleri, 2021, Hajiyev ve diğerleri, 2022).

İnme, endüstrileşen toplumlarda görülme sıklığı yükselen ve kalp ve damar sistemi hastalıklarına paralel şekilde artış gösteren, beyinde bir bölgenin arteriel olarak beslenememesi sonucu oluşan, belli bir zaman aralığında müdahale edilmediğinde kalıcı sorunlara, fonksiyon kayıplarına ve hatta ölüme de yol açabilen, temelde beyne giden zayıf kan akışının hücre ölümüne neden olduğu tıbbi bir acil durumdur (Hall ve diğerleri, 2019). İnme mortaliteleri, gelişmiş sağlık altyapısına sahip ülkelerde son yıllarda azalmakta ve bu konudaki iyileştirme çalışmaları devam etmektedir (Morris ve diğerleri, 2019). İnme, hem hastalar hem de hasta yakınları açısından moral olarak zorlayıcı, psikolojik etkilerinin

yadsınamayacak şekilde önemli olduğu bilinen bir sağlık problemidir ve kalıcı hasarların en az düzeye indirilmesi için çalışılması elzemdir (Mukherjee ve diğerleri, 2006). Diğer yandan, inme nedenli sağlık harcamaları, ülkelerin sağlık sistemleri ve ekonomik durumları açısından farklılık göstermekle birlikte, toplamda yüzbin doların üzerine çıkabilen hastane ve bakım masraflarının yanı sıra, uzun vadede hastaların ihtiyacı olan bakımın karşılanması ve buna ek olarak artan işgücü kaybı nedeniyle, tedavi seçenekleri açısından iyileştirme çabalarının oldukça yoğun olduğu bir alandır (Rochmah ve diğerleri, 2021).

İnme tedavisinde kullanılan trombolitik etkili farmakolojik tPA uygulamasına ek olarak, damar içinden, tıkalı veya yüksek oranda daralmış bölgeye kateter yardımı ile ulaşılarak rekanalizasyon sağlamak, günümüz inme tedavisinde altın standart kombinasyondur (Peña ve diğerleri, 2017; Palaniswami ve Yan, 2015). Buna örnek olarak, MCA proksimal (M1 ve M2) segmentlerindeki büyük damar tıkanıklıklarının, intraarteriyel mekanik trombektomi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebildiği gösterilebilir (Salahuddin ve diğerleri, 2018). Bununla birlikte, distal M3 ve M4 bölgelerindeki tortuoze, daha dar lümen çapları ve bu bölgelerin merkeze oldukça uzak olmaları neticesinde oluşan daha zor ulaşılabilirlik göz önüne alındığında, oklüzyonlar için tedaviler, mekanik trombektomi ile standardize edilmemiştir (Saver ve diğerleri, 2020; Grossberg ve diğerleri, 2018). İntravenöz trombolitikler ile, bahsi geçen distal tıkanıklıkların yarısı ila üçte ikisi yeniden kanalize edilememektedir (Saver ve diğerleri, 2020). Bunun yanı sıra, kateter ile direkt intraarteriyel trombolitik enjeksiyonu da yukarıda bahsedilen, tıkalı olan bölgeye lümen içinden ulaşılmasının oldukça zor olması nedeniyle oldukça sınırlı bir kullanım alanına sahiptir (Xavier ve diğerleri, 2003; Ribo ve diğerleri, 2012).

Yukarıda bahsi geçen ve var olan farmakolojik ve girişimsel yöntemler ile istenen oranda çözülemeyen; bu sebeple yeni tedavi metodolojilerine ihtiyacın görüldüğü, MCA distal segmentlerinin oklüzyonunun tedavisi için mikrometre ölçekli kablosuz manyetik bir soft-robotun geliştirilmesi amacıyla, konunun klinik önemi ve ihtiyaçlar ile bilimsel çözüm süreçlerinin bir arada değerlendirildiği, geniş kapsamlı ve multidisipliner bir bilimsel proje tasarlanmış ve Max Planck Enstitüsü Fiziksel Zeka Departmanı (Stuttgart, Almanya) çatısı altında hayata geçirilmiştir.

Bu proje kapsamında tıp, biyofizik, mühendislik, malzeme bilimleri ve kimya gibi farklı disiplinlerden araştırmacılar bir araya gelerek, mesleki ve akademik ilgi alanlarına göre projenin farklı adımlarını beraber tamamlamışlardır. Bu doktora tezi kapsamına alınan çalışmalar ve sonuçlar da, hem ana projenin klinik oryantasyonu açısından, hem de ileride,

bugün elde edilen bilgi, tecrübe ve verilerin kliniğe adaptasyonu açısından kilit öneme sahiptir. Tez çalışmamız kapsamında önce var olan problemin hem teorik, hem de pratik tıbbi deneyimlerle sağlanması yapılmış, ihtiyacın önemine binaen soft-robotun en gerçekçi deney ortamlarında test edilerek, gerçek çalışma sahasında fonksiyonel olacağını gösterilmesi amaçlanmıştır. Buna ek olarak, yukarıda bahsedildiği gibi klinik uygulamalara adaptasyonu için de ilk adım niteliği taşıyan görüntüleme bulguları elde edilmiştir.

Tez çalışmamız kapsamında ana hedefler; robotun fonksiyon göstereceği test ortamlarının hazırlanması, rutin radyolojik görüntüleme araçları ile görüntülenmesi ve nihayetinde görüntü özelliklerinin analiz edilmesi olmuştur. İlk aşamada hedef bölgemiz olan MCA distal bölgelerinin (Segment M3 ve M4) anatomisi, damar lümen çapları ve geometrik analizleri yapılarak hangi boyutta ve çapta soft-robotlar yapılacağı belirlenmiştir (Takagi ve diğerleri, 2016; Netter, 2019; Uflacker ve diğerleri, 2021).

Soft-robotların manyetik yönlendirme ile bir noktadan başka bir noktaya gitmeleri esnasında damar içerisinde kan akımı da devam edeceğinden, ilgili arter lümenleri içerisindeki kan akış fizyolojisi ve reolojisi ile ilgili elde edilen bilgiler ve literatür ışığında yapılan hesaplamaların sonuçları, giriş bölümünde verilmiştir (Fujimoto ve diğerleri, 2018; Zarrinkoob ve diğerleri, 2015; Lee ve diğerleri, 2011). Bu bilgiler ışığında, ihtiyacımız olan fantomları üretmek için seçtiğimiz malzeme fiziksel ve kullanım avantajları nedeniyle PDMS olmuştur (Gökaltun ve diğerler, 2019). Ek olarak sol koroner arter trasesinin de içinde olduğu domuz kalbi ön duvarı, ex-vivo görüntüleme çalışmaları kapsamında deney ortamına adapte edilmiştir. Soft-robotun kontrolünün sağlandığı robotik kol ve miknatis gibi çevresel ekipmanlar nedeniyle mikrometre boyutundaki soft-robotun X-ışını görüntülemesi, fiziki engeller nedeniyle maalesef mümkün olmamaktadır. Ana projenin başlangıcından itibaren ekipmanlarımız içinde bulunan ancak halihazırda çalışmaların yapıldığı enstitü için kullanım izni verilmemiş bir adet floroskopi (C-Arm) cihazımız bulunmaktadır. Floroskopi cihazının kullanılmıyor oluşu ve yanı sıra kullandığımız röntgen cihazının da, soft-robotun hareket fonksiyonu esnasında gerçek zamanlı görüntü almak için uygun olmaması nedeniyle, soft-robotun hareketli görüntüleri ultrasonografi yöntemi ile elde edilmiştir.

Tez çalışmamızın ve dolayısı ile ana projenin önemli ayaklarından biri de röntgen cihazı ile elde edilen görüntülerin yorumlanarak, soft-robot görüntülerinin hangi ortam şartlarında, hangi röntgen parametrelerinde ve ne yönde değiştiğinin belirlenmesi, bir anlamda X-ışını görüntüleme karakterizasyonudur. Bu noktada belirtmek gerekir ki, literatüre bakıldığında, mikrorobotlar özelinde daha önce herhangi bir benzer çalışmanın yapılmamış

olması, projenin orjinalligi açısından oldukça önemli olmakla birlikte, kıyaslama yapılacak kaynak bulma noktasında bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Elde edilen veriler ışığında, test ortamının hazırlanması amacıyla yöntem bölümünün başından itibaren detayları verilmiş olan anatomik yapılar oluşturmuş ve rutin görüntüleme için kullanılan kontrast madde enjeksiyonu ile tıpkı gerçek bir kateter anjiyoplasti ortamındaki gibi intraluminal kontrastlanma sağlanmıştır. Bu ortamda yapılan çekimler ile de hangi röntgen parametrelerinde soft-robotun fark edildiği ve bu değerlerdeki film kalitesi gözlemlenmiştir. Bir sonraki aşamada ise tıpkı gerçek bir serebral anjiyografide olacağı gibi, önemli bir fiziksel engel olan kemik kraniyum tabakası kullanılmış, bu fiziksel engele rağmen soft-robotun görüntülenebilir olduğu ve hangi parametrelerde optimum görüntülerin elde edildiği irdelenmiştir. Bu üç aşamalı çalışma, PDMS malzeme dışında bir de ex-vivo kalp ön duvarı ve sol koroner arter lümeni içinde de gerçekleştirilmiş ve çıkan sonuçlar yorumlanmıştır. Literatür kapsamında X-ışını görüntüleme ve floroskopi ile serebral çekimler için uygulanan kV değeri 69-73 arasında olup, bu değerler aralığında her bir setup için soft-robotun etraf yapılardan ayırımının sağlanabildiği optimum sonuçlar çalışma kapsamında literatüre kazandırılmıştır (Bor ve diğerleri, 2004).

Tez kapsamında oldukça ilgi çekici bir diğer çalışma ise, yukarıda bahsi geçen görsellerin uzman radyologlar tarafından, görüntülerin kalitesi ve soft-robotun çevre dokulardan ayırt edilebilmesine göre en düşük 1 ve en yüksek 4 olacak şekilde puanlanarak değerlendirilmesidir (Månsson, 2000). Bu değerlendirme ile de istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilmiştir.

Yukarıda bahsedilen çok disiplinli ana proje kapsamında tasarlanan soft-robot, manyetik yönlendirme ile bir noktadan başka bir noktaya, hem kan akımıyla aynı yönde, hem de tersi yönde ilerleyebilmektedir. Damar çapı azaldıkça, robotun fonksiyonları kaybolmaksızın ve fiziksel yapısında kontrol dışı bir değişiklik olmaksızın damar yarıçapına uygun olarak soft-robotun yarıçapı da daralmaktadır. Soft-robot, çok kavisli ve dönüş açısının çok dar olduğu yolaklarda sorunsuzca dönebilmektedir. Ayrıca konvansiyonel anjiyografik metotlarda kateterin endotel yüzeyine uyguladığı basınca oranla robotun uyguladığı bu etkinin oldukça düşük olması, soft-robotun ikincil bir endotel hasarına sebep olmaksızın uygulanabilecek iyi bir tedavi alternatifi olabileceğini göstermektedir (Katz ve diğerleri, 2019).

Farmakolojik tedavilerin sınırlılıkları ve distal segmentlerde başarı oranlarının düşük olması nedeniyle ana proje kapsamında geliştirilen soft-robot aynı zamanda ilaç taşıma özelliğine de sahiptir (Saver ve diğerleri, 2020; Grossberg ve diğerleri, 2018). Robot

içerisinde eklenen ve içerisine çok düşük dozlarda tPA yüklenen paketlerin açılması ile tıkalı bölgeye ilacın ulaştırılması mümkün olmaktadır. Bu sayede sistemik ilaç yükü ve son dönemde çokça tartışılan, tPA'nin doz bağımlı olası yan etkileri de minimize edilebilecektir (Fugate ve Rabinstein, 2015; Ren ve diğerleri, 2018; Shi ve diğerleri, 2021). İlaç taşıma fonksiyonu için gelecekte, inme dışında da lokal ilaç tedavileri açısından, özellikle kanser grubu hastalıkların tedavisinde önemli bir taşıyıcı yöntem olabileceği düşünülebilir. Buna ek olarak soft-robotun stent benzeri yapısı sayesinde, yüzey alanı üzerinde yapılan hesaplamalı analizlerle porlu yapısı belli bir değer altında tutularak akım değiştirici (flow diverter) diye tabir edilen bir özellik kazanmaktadır (Zhang ve diğerleri, 2019). Bu sayede soft-robotların, anevrizma, arteriyovenöz malformasyonlar veya şantlar gibi hayatı tehdit edici tıbbi sorunların tedavisinde de kullanılabilmesi öngörülebilir (Briganti ve diğerleri, 2015).

Bunların haricinde, tez çalışmamız kapsamında elde edilen görüntüler ve radyolog değerlendiricilerin her bir görüntü için verdiği puanlamalar, istatistiksel olarak anlamlı ve progresif olarak yeni yorumlara açık sonuçlar üretmiştir. Parametrik değişkenlerin optimum kombinasyonu, gelecekte yapılacak çalışmalar için referans olabilecektir. Elde edilen veriler, farklı istatistiksel analizlere tabi tutularak, yeni ve anlamlı başka yorumların da bu alanda yapılan çalışmalara kazandırılabilmesi potansiyelini doğurmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Elde ettiğimiz sonuçlara göre;

- Soft-robotun, lümen içi sıvı akış özelliklerinin olduğu bir ortamda bir noktadan başka bir noktaya hareket ettirilebildiği ve akış yönüne ters olarak da ilk pozisyonuna geri dönebildiği ultrasonografik görüntülemeler ile gösterilmiştir.
- Optimum bir X-ışını görüntülemesi için oldukça önemli olan kilovolt cinsinden voltaj ve mikroamper cinsinden akım değerleri sıralı şekilde değiştirilerek görüntüler alınmış, görsel derecelendirme kapsamında 6 farklı radyoloğun değerlendirdiği, soft-robotun damar lümeni içinde olduğu farklı setuplardaki optimum parametreler belirlenmiştir.

Buna göre;

- | | |
|---|------------------------|
| 1- Yalnızca PDMS fantomun kullanıldığı ilk setup için: | 30 kV' da 170 μ A, |
| 2- PDMS fantom + kontrast madde ile çekim için: | 50 kV' da 150 μ A, |
| 3- PDMS fantom + kontrast madde + kemik katman ile: | 50 kV' da 150 μ A, |
| 4- Kalp kası ve koronerler içerisindeki soft-robot için: | 60 kV' da 130 μ A, |
| 5- Kalp kası ve koronerler + kontrast madde ile çekim için: | 60 kV' da 50 μ A, |
| 6- Kalp kası ve koronerler + kontrast madde + kemik katman ile: | 30 kV' da 170 μ A |
- değerleri optimum bulunmuştur.

- Floroskopik serebral anjiyografi görüntülemeleri için genelde kullanılan 69-73 kV değerlerini kapsayacak şekilde 60 kV ve 70 kV'de elde ettiğimiz görüntülerin setup 3'de 10 μ A ile elde edilen görüntüler haricinde tamamında soft-robotun etraf yapıardan ayırımının sağlanabildiği sonucuna varılmıştır.
- Görsel derecelendirme ve lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre;
Setup değişkeni için elde edilen tüm odds ratio değerleri 1'den küçük olduğundan Setup 1 referans kategorisinde elde edilen görüntülerin değerleri diğer tüm kategorilerde elde edilenlerden daha yüksektir.
 - Diğer tüm değişkenler sabit tutulduğunda Setup 2 den elde edilen görüntü puanlarının Setup1 e göre 0.31 kat daha iyi olduğu yorumunu yapabiliriz.

- Diğer tüm değişkenler sabit tutulduğunda Setup 3 den elde edilen görüntü puanlarının Setup 1 e göre 0.003 kat daha iyi olduğu yorumunu yapabiliriz.
- Diğer tüm değişkenler sabit tutulduğunda Setup 4 den elde edilen görüntü puanlarının Setup 1 e göre 0.018 kat daha iyi olduğu yorumunu yapabiliriz.
- Diğer tüm değişkenler sabit tutulduğunda Setup 5 den elde edilen görüntü puanlarının Setup 1 e göre 0.65 kat daha iyi olduğu yorumunu yapabiliriz.
- Diğer tüm değişkenler sabit tutulduğunda Setup 6 dan elde edilen görüntü puanlarının Setup 1 e göre 0.013 kat daha iyi olduğu yorumunu yapabiliriz.

Bu sonuçlara göre Setup 1 den elde edilen görüntülerin iyi görünürlükleri diğer tüm setlerden daha fazladır. En kötü görüntülenme Setup 3 de olmuştur. Elde edilen bu ilişki setuplardan elde edilen puanlarla uygunluk göstermektedir.

Diğer tüm değişkenler sabit tutulduğunda, kilovolt sürekli değişkeni için odds oranı 1.02605 olduğundan bu değişkendeki 1 birimlik artış ile elde edilen görüntünün daha iyi olmasının olasılığı %2.6 daha yüksektir.

Diğer tüm değişkenler sabit tutulduğunda, mikroamper sürekli değişkeni için odds oranı 1.01811 olduğundan bu değişkendeki 1 birimlik artış ile elde edilen görüntünün daha iyi olmasının olasılığı %1.8 daha yüksektir.

Gelecekteki çalışmalarda;

- Teze konu olan çalışmanın in-vivo şartlarda gerçekleştirilmesi,
- Soft-robotik sistemlerin flow diverter fonksiyonunun da detaylı olarak gerçeğe yakın fantomlar veya in-vivo deney koşullarında denenmesi,
- Soft-robotik sistemlerin MCA merkezi kısımlarında da pıhtı açmaya yönelik kullanımı,
- Soft-robotların ilaç taşıma özelliklerinin, özellikle girişimsel olarak ulaşılması güç noktalardaki tümoral ve benzeri hayatı tehdit edici oluşumların tedavisinde bir “drug delivering” sistemi olarak kullanılması,
- Soft-robotlar ile periferik vasküler sistem ile ilgili acil durumların iyileştirilmesi için girişimler ve karaciğer, böbrek veya pankreas gibi solid organların kanamasında acil

müdahalede embolizan taşınması ve yönlendirilmesi için kullanılması öngörülebilir ve önerilebilir.

- Ek olarak, bu çalışmadan elde edilen kilovolt ve mikroamper değerlerinin her ikisinde sürekli değişken olmadığı, elde edilen sayısal değerlerin kategorik olarak kullanıldığı karşılaştırmalı istatistiksel analizler yapılabilir.



KAYNAKLAR

- Abbott, J. J., Diller, E., & Petruska, A. J. (2019). Magnetic Methods in Robotics. *Annual Review of Control, Robotics, and Autonomous Systems*, 3(1). <https://doi.org/10.1146/annurev-control-081219-082713>
- Aguilar Pérez, M., AlMatter, M., & Henkes, H. (2020). Petrous Internal Carotid Artery Aneurysm: A Giant Fusiform Aneurysm, Flow Diversion, Several Treatment Sessions, Metamizole Intake Five Years After the Initial Treatment, Thrombotic Internal Carotid Artery Occlusion, Thrombectomy. *The Aneurysm Casebook*, 19–35. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77827-3_27
- Alapan, Y., Bozuyuk, U., Erkok, P., Karacakol, A. C., & Sitti, M. (2020). Multifunctional surface microrollers for targeted cargo delivery in physiological blood flow. *Science Robotics*, 5(42). <https://doi.org/10.1126/scirobotics.aba5726>
- Alawieh, A., Vargas, J., Fargen, K. M., Langley, E. F., Starke, R. M., De Leacy, R., ... Spiotta, A. M. (2019). Impact of Procedure Time on Outcomes of Thrombectomy for Stroke. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(8), 879–890. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.052>
- Alexandre Ferreira, H., & Ramalho, J. N. (2013). Basic Principles of Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography (TOF MRA) and MRV. *Vascular Imaging of the Central Nervous System*, 125–136. <https://doi.org/10.1002/9781118434550.ch7>
- Alonso de Leciñana, M., Egido, J. A., Casado, I., Ribó, M., Dávalos, A., Masjuan, J., ... García-Pastor, A. (2014). Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurología*, 29(2), 102–122. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.09.012>
- Alverne, F. J. A. M., Lima, F. O., Rocha, F. de A., Bandeira, D. de A., Lucena, A. F. de, Silva, H. C., ... Nogueira, R. G. (2020). Unfavorable Vascular Anatomy during Endovascular Treatment of Stroke: Challenges and Bailout Strategies. *Journal of Stroke*, 22(2), 185–202. <https://doi.org/10.5853/jos.2020.00227>

Arnold, M. J., Keung, J. J., & McCarragher, B. (2019). Interventional Radiology: Indications and Best Practices. *American Family Physician*, 99(9), 547–556. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31038901/>

Bacigaluppi, M., Semerano, A., Gullotta, G. S., & Strambo, D. (2019). Insights from thrombi retrieved in stroke due to large vessel occlusion. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 39(8), 1433–1451. <https://doi.org/10.1177/0271678x19856131>

Baek, S. H., Kim, S., Kang, M., Choi, J.-H., Kwon, H. J., & Kim, D. W. (2021). Effect of distal access catheter tip position on angiographic and clinical outcomes following thrombectomy using the combined stent-retriever and aspiration approach. *PLOS ONE*, 16(6), e0252641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252641>

Ball, R., Shu, C., Xi, P., Rioux, M., Luximon, Y., & Molenbroek, J. (2010). A comparison between Chinese and Caucasian head shapes. *Applied Ergonomics*, 41(6), 832–839. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2010.02.002>

Båth, M., & Månsson, L. G. (2007). Visual grading characteristics (VGC) analysis: a non-parametric rank-invariant statistical method for image quality evaluation. *The British Journal of Radiology*, 80(951), 169–176. <https://doi.org/10.1259/bjr/35012658>

Bhogal, P., Aguilar Pérez, M., Sirakov, A., Bätzner, H., & Henkes, H. (2020). Petrous Internal Carotid Artery Aneurysm: Endovascular Treatment with Coils and Flow Diverter Stents of a Large Petrous Internal Carotid Artery Aneurysm Associated with Full-Blown Fibromuscular Dysplasia, and Flow Diverter Reconstruction of the Contralateral Internal Carotid Artery, Followed by the Coil Occlusion of an Aneurysm of the Anterior Communicating Artery, and Balloon Angioplasty of a Left Internal Carotid Artery In-Stent Stenosis, with Good Clinical Outcome. *The Aneurysm Casebook*, 37–56. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77827-3_163

Bor, D., Sancak, T., Olgar, T., Elcim, Y., Adanali, A., Sanlıdilek, U., & Akyar, S. (2004). Comparison of effective doses obtained from dose–area product and air kerma measurements in interventional radiology. *The British Journal of Radiology*, 77(916), 315–322. <https://doi.org/10.1259/bjr/29942833>

Briganti, F., Leone, G., Marseglia, M., Mariniello, G., Caranci, F., Brunetti, A., & Maiuri, F. (2015). Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A

systematic review. *The Neuroradiology Journal*, 28(4), 365–375. <https://doi.org/10.1177/1971400915602803>

Brindise, M. C., Busse, M. M., & Vlachos, P. P. (2018). Density- and viscosity-matched Newtonian and non-Newtonian blood-analog solutions with PDMS refractive index. *Experiments in Fluids*, 59(11). <https://doi.org/10.1007/s00348-018-2629-6>

Burke, J. F., Gelb, D. J., Quint, D. J., Morgenstern, L. B., & Kerber, K. A. (2013). The impact of MRI on stroke management and outcomes: a systematic review. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 19(6), 987–993. <https://doi.org/10.1111/jep.12011>

Caldwell, J., Heran, M. K. S., McGuinness, B., & Barber, P. A. (2017). Imaging in acute ischaemic stroke: pearls and pitfalls. *Practical Neurology*, 17(5), 349–358. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001569>

Cavalcanti, A., & Freitas, R. A. (2005). Nanorobotics Control Design: A Collective Behavior Approach for Medicine. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, 4(2), 133–140. <https://doi.org/10.1109/tnb.2005.850469>

Cazzato, R. L., de Rubeis, G., de Marini, P., Auloge, P., Dalili, D., Weiss, J., ... Gangi, A. (2020). Interventional Radiology Outpatient Clinics (IROC): Clinical Impact and Patient Satisfaction. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 44(1), 118–126. <https://doi.org/10.1007/s00270-020-02677-1>

Chawla, K., Lee, S., Lee, B. P., Dalsin, J. L., Messersmith, P. B., & Spencer, N. D. (2009). A novel low-friction surface for biomedical applications: Modification of poly(dimethylsiloxane) (PDMS) with polyethylene glycol(PEG)-DOPA-lysine. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 90A(3), 742–749. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32141>

Chen, F. (2012). Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. *World Journal of Radiology*, 4(3), 63. <https://doi.org/10.4329/wjr.v4.i3.63>

Cheng, N.-S. (2008). Formula for the Viscosity of a Glycerol–Water Mixture. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 47(9), 3285–3288. <https://doi.org/10.1021/ie071349z>

Dere, L., & Cho, T.-H. . (2017). Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Revue Neurologique*, 173(3), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.06.008>

- Donnan, G. A., Fisher, M., Macleod, M., & Davis, S. M. (2008). Stroke. *Lancet (London, England)*, *371*(9624), 1612–1623. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60694-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60694-7)
- El-Koussy, M., Schroth, G., Brekenfeld, C., & Arnold, M. (2014). Imaging of Acute Ischemic Stroke. *European Neurology*, *72*(5-6), 309–316. <https://doi.org/10.1159/000362719>
- Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Krishnamurthi, R., Mensah, G. A., Connor, M., Bennett, D. A., ... Murray, C. (2014). Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, *383*(9913), 245–255. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61953-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61953-4)
- Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., Roth, G. A., Bisignano, C., Abady, G. G., ... Ahmed Salih, Y. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, *20*(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00252-0)
- Fisher, M., & Bastan, B. (2012). Identifying and utilizing the ischemic penumbra. *Neurology*, *79*(Issue 13, Supplement 1), S79–S85. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182695814>
- Flint, A. C., Avins, A. L., Eaton, A., Uong, S., Cullen, S. P., Hsu, D. P., ... Nguyen-Huynh, M. N. (2020). Risk of Distal Embolization From tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) Administration Prior to Endovascular Stroke Treatment. *Stroke*, *51*(9), 2697–2704. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.029025>
- Fugate, J. E., & Rabinstein, A. A. (2015). Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *The Neurohospitalist*, *5*(3), 110–121. <https://doi.org/10.1177/1941874415578532>
- Fujimoto, M., Itokawa, H., Moriya, M., Okamoto, N., & Sasanuma, J. (2018). Evaluation of Cerebral Hyperperfusion After Carotid Artery Stenting Using C-Arm CT Measurements of Cerebral Blood Volume. *Clinical Neuroradiology*, *28*(2), 253–260. <https://doi.org/10.1007/s00062-016-0552-x>
- Ghazali, R. M., & Shuaib, I. L. (2003). Comparison Between 3D TOF Magnetic Resonance Angiography and Intraarterial Digital Subtraction Angiography in Imaging the Circle of Willis. *The Malaysian Journal of Medical Sciences : MJMS*, *10*(1), 37–42. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557107/>

- Gökaltun, A., Kang, Y. B., Yarmush, M. L., Usta, O. B., & Asatekin, A. (2019). Simple Surface Modification of Poly(dimethylsiloxane) via Surface Segregating Smart Polymers for Biomicrofluidics. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43625-5>
- Grifantini, K. (2019). The State of Nanorobotics in Medicine. *IEEE Pulse*, 10(5), 13–17. <https://doi.org/10.1109/mpuls.2019.2937150>
- Grossberg, J. A., Rebello, L. C., Haussen, D. C., Bousslama, M., Bowen, M., Barreira, C. M., ... Nogueira, R. G. (2018). Beyond Large Vessel Occlusion Strokes. *Stroke*, 49(7), 1662–1668. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.020567>
- Gu, L., Zhao, S., & Froemming, S. R. (2012). Arterial Wall Mechanics and Clinical Implications After Coronary Stenting: Comparisons of Three Stent Designs. *International Journal of Applied Mechanics*, 04(02), 1250013. <https://doi.org/10.1142/s1758825112500135>
- H. Buck, B., Akhtar, N., Alrohimi, A., Khan, K., & Shuaib, A. (2021). Stroke mimics: incidence, aetiology, clinical features and treatment. *Annals of Medicine*, 53(1), 420–436. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1890205>
- Haggmark, I., Shaker, K., & Hertz, H. M. (2021). In Silico Phase-Contrast X-Ray Imaging of Anthropomorphic Voxel-Based Phantoms. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 40(2), 539–548. <https://doi.org/10.1109/tmi.2020.3031318>
- Hajiyev, K., Hellstern, V., Cimpoa, A., Wendl, C., Bätzner, H., Henkes, H., & von Gottberg, P. (2022). Carotid Artery Stenting in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Stenosis: In-Hospital Clinical Outcomes at a Single Neurovascular Center. *Journal of Clinical Medicine*, 11(8), 2086. <https://doi.org/10.3390/jcm11082086>
- Hall, E. W., Vaughan, A. S., Ritchey, M. D., Schieb, L., & Casper, M. (2019). Stagnating National Declines in Stroke Mortality Mask Widespread County-Level Increases, 2010–2016. *Stroke*, 50(12), 3355–3359. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.026695>
- Hall, J. E., & Hall, M. E. (2020). *Guyton And Hall Textbook Of Medical Physiology*. S.L.: Elsevier - Health Science.
- Hatcher, M. A., & Starr, J. A. (2011). Role of tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *The Annals of Pharmacotherapy*, 45(3), 364–371. <https://doi.org/10.1345/aph.1P525>

Heider, D. M., Simgen, A., Wagenpfeil, G., Dietrich, P., Yilmaz, U., Mühl-Benninghaus, R., ... Kettner, M. (2020). Why we fail: mechanisms and co-factors of unsuccessful thrombectomy in acute ischemic stroke. *Neurological Sciences*, *41*(6), 1547–1555. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04244-5>

Hill, C., Amodio, A., Joseph, J. V., & Patel, H. R. (2008). Nano- and microrobotics: how far is the reality? *Expert Review of Anticancer Therapy*, *8*(12), 1891–1897. <https://doi.org/10.1586/14737140.8.12.1891>

Ho, F. L., & Chapot, R. (2020). Removal of distal fragments of liquid embolic agents during arteriovenous malformation embolization using the TIGERTRIEVER 13: a technical report. *Journal of Neurointerventional Surgery*, *12*(8), 794–797. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-015474>

Hu, M., Ge, X., Chen, X., Mao, W., Qian, X., & Yuan, W.-E. (2020). Micro/Nanorobot: A Promising Targeted Drug Delivery System. *Pharmaceutics*, *12*(7), 665. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070665>

Huda, W., & Abrahams, R. B. (2015). X-Ray-Based Medical Imaging and Resolution. *American Journal of Roentgenology*, *204*(4), W393–W397. <https://doi.org/10.2214/ajr.14.13126>

Jilani, T. N., & Siddiqui, A. H. (2021). Tissue Plasminogen Activator. Retrieved from PubMed website: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939694/>

Johnstone, C., & Rich, S. E. (2018). Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Annals of Palliative Medicine*, *7*(2), 265–273. <https://doi.org/10.21037/apm.2017.11.01>

Joundi, R. A., & Menon, B. K. (2021). Thrombus Composition, Imaging, and Outcome Prediction in Acute Ischemic Stroke. *Neurology*, *97*(20 Supplement 2), S68–S78. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012796>

Katz, J. M., Hakoun, A. M., Dehdashti, A. R., Chebl, A. B., Janardhan, V., & Janardhan, V. (2020). Understanding the Radial Force of Stroke Thrombectomy Devices to Minimize Vessel Wall Injury: Mechanical Bench Testing of the Radial Force Generated by a Novel Braided Thrombectomy Assist Device Compared to Laser-Cut Stent Retrievers in Simulated

MCA Vessel Diameters. *Interventional Neurology*, 8(2-6), 206–214.
<https://doi.org/10.1159/000501080>

Kei, W., Hogg, P., & Norton, S. (2014). Effects of Kilovoltage, Milliampere Seconds, and Focal Spot Size on Image Quality. *Radiologic Technology*, 85(5), 479–485. Retrieved from <http://www.radiologicstechnology.org/content/85/5/479.abstract>

Kharat, D. K., Muthurajan, H., & Praveenkumar, B. (2006). Present and Futuristic Military Applications of Nanodevices. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 36(2), 231–235. <https://doi.org/10.1080/15533170500524801>

Kheddache, S., Mansson, L. G., Sund, P., & Håth, M. (2004). Comparison of visual grading analysis and determination of detective quantum efficiency for evaluating system performance in digital chest radiography. *European Radiology*, 14(1), 48–58. <https://doi.org/10.1007/s00330-003-1971-z>

Kidwell, C. S. (2004). Comparison of MRI and CT for Detection of Acute Intracerebral Hemorrhage. *JAMA*, 292(15), 1823. <https://doi.org/10.1001/jama.292.15.1823>

Kim, Y., Parada, G. A., Liu, S., & Zhao, X. (2019). Ferromagnetic soft continuum robots. *Science Robotics*, 4(33), eaax7329. <https://doi.org/10.1126/scirobotics.aax7329>

Kohn, J. C., Lampi, M. C., & Reinhart-King, C. A. (2015). Age-related vascular stiffening: causes and consequences. *Frontiers in Genetics*, 06. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00112>

Konst, B., Nøthhellen, J., Bilet, E., & Båth, M. (2021). Radiographic and fluoroscopic X-ray systems: Quality control of the X-ray tube and automatic exposure control using theoretical spectra to determine air kerma and dose to a homogenous phantom. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 22(8), 204–218. <https://doi.org/10.1002/acm2.13329>

Korutz, A. W., Obajuluwa, A., Lester, M. S., McComb, E. N., Hijaz, T. A., Collins, J. D., ... Nemeth, A. J. (2017). Pacemakers in MRI for the Neuroradiologist. *American Journal of Neuroradiology*, 38(12), 2222–2230. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5314>

Krings, T., Hans, F.-J., Geibprasert, S., & Terbrugge, K. (2010). Partial “targeted” embolisation of brain arteriovenous malformations. *European Radiology*, 20(11), 2723–2731. <https://doi.org/10.1007/s00330-010-1834-3>

- Kuriakose, D., & Xiao, Z. (2020). Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7609. <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>
- Lampinen, B., Lätt, J., Wasselius, J., van Westen, D., & Nilsson, M. (2021). Time dependence in diffusion MRI predicts tissue outcome in ischemic stroke patients. *Magnetic Resonance in Medicine*, 86(2), 754–764. <https://doi.org/10.1002/mrm.28743>
- Law, S. K. (1993). Thickness and resistivity variations over the upper surface of the human skull. *Brain Topography*, 6(2), 99–109. <https://doi.org/10.1007/BF01191074>
- Lawton, M. T. (2011). 15-Middle Cerebral Artery Aneurysms. In *Seven Aneurysms*. Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-0034-67084>
- Lee, M., Guzman, R., Bell-Stephens, T., & Steinberg, G. K. (2010). Intraoperative Blood Flow Analysis of Direct Revascularization Procedures in Patients with Moyamoya Disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 31(1), 262–274. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.85>
- Leigh, R., & Krakauer, J. W. (2014). MRI-guided selection of patients for treatment of acute ischemic stroke. *Current Opinion in Neurology*, 27(4), 425–433. <https://doi.org/10.1097/wco.000000000000110>
- Lenaghan, S. C., Wang, Y., Xi, N., Fukuda, T., Tarn, T., Hamel, W. R., & Zhang, M. (2013). Grand challenges in bioengineered nanorobotics for cancer therapy. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 60(3), 667–673. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2244599>
- Li, M., Pal, A., Aghakhani, A., Pena-Francesch, A., & Sitti, M. (2022). Soft actuators for real-world applications. *Nature Reviews. Materials*, 7, 235–249. <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00389-7>
- Long, Y., Yu, H., Zhuo, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Yang, X., & Li, H. (2014). A geometric scaling model for assessing the impact of aneurysm size ratio on hemodynamic characteristics. *BioMedical Engineering OnLine*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1475-925x-13-17>

- Lu, H., Lam, L. C. W., & Ning, Y. (2019). Scalp-to-cortex distance of left primary motor cortex and its computational head model: Implications for personalized neuromodulation. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 25(11), 1270–1276. <https://doi.org/10.1111/cns.13204>
- Ma, W. K., Hogg, P., Tootell, A., Manning, D., Thomas, N., Kane, T., ... Kitching, J. (2013). Variation of visual image quality using CR technology, relationship with E. *Radiography*, 19(1), 85–86. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2012.11.007>
- Mair, L. O., Adam, G., Chowdhury, S., Davis, A., Arifin, D. R., Vassoler, F. M., ... Cappelleri, D. J. (2021). Soft Capsule Magnetic Millirobots for Region-Specific Drug Delivery in the Central Nervous System. *Frontiers in Robotics and AI*, 8, 702566. <https://doi.org/10.3389/frobt.2021.702566>
- Manning, N. W., Campbell, B. C. V., Oxley, T. J., & Chapot, R. (2014). Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 45(2), 640–644. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.003798>
- Månsson, L. G. (2000). Methods for the Evaluation of Image Quality: A Review. *Radiation Protection Dosimetry*, 90(1), 89–99. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a033149>
- Menon, B. K. (2020). Neuroimaging in Acute Stroke. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 26(2), 287–309. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000839>
- Meschia, J. F., & Brott, T. (2018). Ischaemic stroke. *European Journal of Neurology*, 25(1), 35–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13409>
- Metin Sitti. (2017). *Mobile microrobotics*. Cambridge, Ma: Mit Press.
- Mirza, S., & Athreya, S. (2018). Review of Simulation Training in Interventional Radiology. *Academic Radiology*, 25(4), 529–539. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2017.10.009>
- Mondschein, J. I. (2018). Perspectives from Human Interventional Radiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48(5), 743–749. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.05.001>
- Morris, S., Ramsay, A. I. G., Boaden, R. J., Hunter, R. M., McKevitt, C., Paley, L., ... Fulop, N. J. (2019). Impact and sustainability of centralising acute stroke services in English metropolitan areas: retrospective analysis of hospital episode statistics and stroke national audit data. *BMJ*, 11. <https://doi.org/10.1136/bmj.11>

- Motta, M., Ramadan, A., Hillis, A. E., Gottesman, R. F., & Leigh, R. (2015). Diffusion-Perfusion Mismatch: An Opportunity for Improvement in Cortical Function. *Frontiers in Neurology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00280>
- Mukherjee, D., Levin, R. L., & Heller, W. (2006). The Cognitive, Emotional, and Social Sequelae of Stroke: Psychological and Ethical Concerns in Post-Stroke Adaptation. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 13(4), 26–35. <https://doi.org/10.1310/tsr1304-26>
- Nelson, B. J., Dong, L., & Arai, F. (2008). Micro/Nanorobots. *Springer Handbook of Robotics*, 411–450. https://doi.org/10.1007/978-3-540-30301-5_19
- Netter, F. H. (2019). *Atlas of human anatomy* (7th ed.). Philadelphia, Pa: Elsevier.
- Nguyen, P. K., & Wu, J. C. (2011). Radiation exposure from imaging tests: is there an increased cancer risk? *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 9(2), 177–183. <https://doi.org/10.1586/erc.10.184>
- Palaniswami, M., & Yan, B. (2015). Mechanical Thrombectomy Is Now the Gold Standard for Acute Ischemic Stroke: Implications for Routine Clinical Practice. *Interventional Neurology*, 4(1-2), 18–29. <https://doi.org/10.1159/000438774>
- Panuganti, K. K., Tadi, P., & Lui, F. (2021). Transient Ischemic Attack. Retrieved June 2, 2021, from PubMed website: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083778/>
- Peña, I. dela, Borlongan, C., Shen, G., & Davis, W. (2017). Strategies to Extend Thrombolytic Time Window for Ischemic Stroke Treatment: An Unmet Clinical Need. *Journal of Stroke*, 19(1), 50–60. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.01515>
- Peña, I., Knecht, T., & Borlongan, C. (2018). Combination therapy for ischemic stroke: Novel approaches to lengthen therapeutic window of tissue plasminogen activator. *Brain Circulation*, 4(3), 99. https://doi.org/10.4103/bc.bc_21_18
- Piriou, P.-G., Guérin, P., Bonin, M., Plessis, J., Letocart, V., Manigold, T., ... Jordana, F. (2020). Radiopacity of Coronary Stents, an In Vitro Comparative Study. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 11(6), 719–724. <https://doi.org/10.1007/s13239-020-00492-w>

Precht, H., Hansson, J., Outzen, C., Hogg, P., & Tingberg, A. (2019). Radiographers' perspectives' on Visual Grading Analysis as a scientific method to evaluate image quality. *Radiography*, 25, S14–S18. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2019.06.006>

Provost, C., Soudant, M., Legrand, L., Ben Hassen, W., Xie, Y., Soize, S., ... Oppenheim, C. (2019). Magnetic Resonance Imaging or Computed Tomography Before Treatment in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 50(3), 659–664. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.023882>

Reineck, L. A., Agarwal, S., & Hillis, A. E. (2005). “Diffusion-clinical mismatch” is associated with potential for early recovery of aphasia. *Neurology*, 64(5), 828–833. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152983.52869.51>

Ren, Y., Churilov, L., Mitchell, P., Dowling, R., Bush, S., & Yan, B. (2018). Clot Migration Is Associated With Intravenous Thrombolysis in the Setting of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 49(12), 3060–3062. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.022751>

Ribo, M., Flores, A., Rubiera, M., Pagola, J., Mendonca, N., Rodriguez-Luna, D., ... Molina, C. A. (2012). Difficult catheter access to the occluded vessel during endovascular treatment of acute ischemic stroke is associated with worse clinical outcome. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 5(suppl 1), i70–i73. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2012-010438>

Rochmah, T. N., Rahmawati, I. T., Dahlui, M., Budiarto, W., & Bilqis, N. (2021). Economic Burden of Stroke Disease: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(14), 7552. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147552>

Rösch, J., Keller, F. S., & Kaufman, J. A. (2003). The Birth, Early Years, and Future of Interventional Radiology. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 14(7), 841–853. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000083840.97061.5b>

Saadeh, Y., & Vyas, D. (2014). Nanorobotic Applications in Medicine: Current Proposals and Designs. *American Journal of Robotic Surgery*, 1(1), 4–11. <https://doi.org/10.1166/ajrs.2014.1010>

Salahuddin, H., Ramaiah, G., Slawski, D. E., Shawver, J., Buehler, M., Zaidi, S. F., & Jumaa, M. (2018). Mechanical thrombectomy of M1 and M2 middle cerebral artery occlusions.

Journal of NeuroInterventional Surgery, 10(4), 330–334. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013159>

Sana, S. S., Kumari, P., Usmani, Z., Sharma, M., Sudheer, S., Dinesh Kumar, D., ... Li, H. (2020). Nanocatalysts to Improve the Production of Microbial Fuel Applications. *Clean Energy Production Technologies*, 229–247. https://doi.org/10.1007/978-981-15-7190-9_8

Saver, J. L., Chapot, R., Agid, R., Hassan, A. E., Jadhav, A. P., Liebeskind, D. S., ... Moreno, A. (2020). Thrombectomy for Distal, Medium Vessel Occlusions. *Stroke*, 51(9), 2872–2884. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.028956>

Schramm, K. M., DeWitt, P. E., Dybul, S., Rochon, P. J., Patel, P., Hieb, R. A., ... Trivedi, P. S. (2020). Recent Trends in Clinical Setting and Provider Specialty for Endovascular Peripheral Artery Disease Interventions for the Medicare Population. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 31(4), 614–621.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.10.025>

Seeram, E., Davidson, R., Bushong, S., & Swan, H. (2013). Radiation dose optimization research: Exposure technique approaches in CR imaging – A literature review. *Radiography*, 19(4), 331–338. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2013.07.005>

Shi, K., Zou, M., Jia, D.-M., Shi, S., Yang, X., Liu, Q., ... Shi, F.-D. (2021). tPA Mobilizes Immune Cells That Exacerbate Hemorrhagic Transformation in Stroke. *Circulation Research*, 128(1), 62–75. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317596>

Sitti, M. (2018). Miniature soft robots — road to the clinic. *Nature Reviews Materials*, 3(6), 74–75. <https://doi.org/10.1038/s41578-018-0001-3>

Sitti, M. (2021). Physical intelligence as a new paradigm. *Extreme Mechanics Letters*, 46, 101340. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35475112/>

Smedby, Ö., & Fredrikson, M. (2010). Visual grading regression: analysing data from visual grading experiments with regression models. *The British Journal of Radiology*, 83(993), 767–775. <https://doi.org/10.1259/bjr/35254923>

Sokolov, I. L., Cherkasov, V. R., Tregubov, A. A., Buiuclic, S. R., & Nikitin, M. P. (2017). Smart materials on the way to theranostic nanorobots: Molecular machines and nanomotors, advanced biosensors, and intelligent vehicles for drug delivery. *Biochimica et Biophysica*

Acta (BBA) - General Subjects, 1861(6), 1530–1544.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.01.027>

Soto, F., & Chrostowski, R. (2018). Frontiers of Medical Micro/Nanorobotics: in vivo Applications and Commercialization Perspectives Toward Clinical Uses. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00170>

Soto, F., Wang, J., Ahmed, R., & Demirci, U. (2020). Medical Micro/Nanorobots in Precision Medicine. *Advanced Science*, 7(21), 2002203. <https://doi.org/10.1002/advs.202002203>

Sotoudeh, H., Bag, A. K., & Brooks, M. D. (2019). “Code-Stroke” CT Perfusion; Challenges and Pitfalls. *Academic Radiology*, 26(11), 1565–1579. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.12.013>

Stentz, R., Carvalho, A. L., Jones, E. J., & Carding, S. R. (2018). Fantastic voyage: the journey of intestinal microbiota-derived microvesicles through the body. *Biochemical Society Transactions*, 46(5), 1021–1027. <https://doi.org/10.1042/bst20180114>

Stewart Carlyle Bushong, & Amsterdam, E. (2017). *Radiologic Science for Technologists : physics, biology, and Protection* (11th ed.). St. Louis: Elsevier, Cop.

Swensson, R. G. (1996). Unified measurement of observer performance in detecting and localizing target objects on images. *Medical Physics*, 23(10), 1709–1725. <https://doi.org/10.1118/1.597758>

Tacher, V., & de Baere, T. (2019). Robotic assistance in interventional radiology: dream or reality? *European Radiology*, 30(2), 925–926. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06541-w>

Takagi, Y., Hermanto, Y., Takahashi, J. C., Funaki, T., Kikuchi, T., Mineharu, Y., ... Miyamoto, S. (2016). Histopathological Characteristics of Distal Middle Cerebral Artery in Adult and Pediatric Patients with Moyamoya Disease. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 56(6), 345–349. <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2016-0031>

Tenorio, E. R., Dias-Neto, M. F., Lima, G. B. B., Estrera, A. L., & Oderich, G. S. (2021). Endovascular repair for thoracoabdominal aortic aneurysms: current status and future challenges. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 10(6), 744–767. <https://doi.org/10.21037/acs-2021-taes-24>

Tesselaar, E., Dahlström, N., & Sandborg, M. (2015). Clinical Audit Of Image Quality in Radiology Using Visual Grading Characteristics Analysis. *Radiation Protection Dosimetry*, 169(1-4), 340–346. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncv411>

Thackeray, J. T. (2020). Fantastic voyage: Catheter-based quantification of tracer distribution on a miniature scale. *Journal of Nuclear Cardiology*, 29(2), 677–679. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02379-8>

Thunthy, K. H., & Manson-Hing, L. R. (1978). Effect of mAs and kVp on resolution and on image contrast. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 46(3), 454–461. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(78\)90414-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(78)90414-0)

Toyoda, K., Koga, M., Iguchi, Y., Itabashi, R., Inoue, M., Okada, Y., ... Minematsu, K. (2019). Guidelines for Intravenous Thrombolysis (Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator), the Third Edition, March 2019: A Guideline from the Japan Stroke Society. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 59(12), 449–491. <https://doi.org/10.2176/nmc.st.2019-0177>

TÜİK Kurumsal. (n.d.). Retrieved June 27, 2022, from data.tuik.gov.tr website: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2018-30626>

Türk, A. S., Siddiqui, A., Fifi, J. T., De Leacy, R. A., Fiorella, D. J., Gu, E., ... Baxter, B. (2019). Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 393(10175), 998–1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30297-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30297-1)

Uflacker, A., Guimaraes, M., & Renan Uflacker. (2021). *Uflacker's atlas of vascular anatomy : an angiographic approach*. Philadelphia: Wolters Kluwer.

Unnithan, A. K. A., & Mehta, P. (2021). Hemorrhagic Stroke. Retrieved March 7, 2021, from PubMed website: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644599/>

Valvita, R., & Sadi, B. (2019). Variations of shape, length, branching, and end trunks of M1 segment of middle cerebral artery. *Journal of Neurology, Neurological Science and Disorders*, 5(1), 052–056. <https://doi.org/10.17352/jnnsd.000034>

- Vassholz, M., & Salditt, T. (2021). Observation of electron-induced characteristic x-ray and bremsstrahlung radiation from a waveguide cavity. *Science Advances*, 7(4), eabd5677. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd5677>
- Vikner, T., Nyberg, L., Holmgren, M., Malm, J., Eklund, A., & Wåhlin, A. (2019). Characterizing pulsatility in distal cerebral arteries using 4D flow MRI. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 40(12), 2429–2440. <https://doi.org/10.1177/0271678x19886667>
- Wakhloo, A. K., Deleo, M. J., & Brown, M. M. (2009). Advances in interventional neuroradiology. *Stroke*, 40(5), e305-312. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.548438>
- Wang, Z., Volinsky, A. A., & Gallant, N. D. (2014). Crosslinking effect on polydimethylsiloxane elastic modulus measured by custom-built compression instrument. *Journal of Applied Polymer Science*, 131(22), n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/app.41050>
- Whitesides, G. M., & Lipomi, D. J. (2009). Soft nanotechnology: “structure” vs. “function.” *Faraday Discussions*, 143, 373–384. <https://doi.org/10.1039/b917540g>
- World Health Organization. (2018, May 24). The top 10 causes of death. Retrieved from Who.int website: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Xavier, A. R., Siddiqui, A. M., Kirmani, J. F., Hanel, R. A., Yahia, A. M., & Qureshi, A. I. (2003). Clinical potential of intra-arterial thrombolytic therapy in patients with acute ischaemic stroke. *CNS Drugs*, 17(4), 213–224. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317040-00001>
- Xue, L., Pham, J. T., Iturri, J., & del Campo, A. (2016). Stick–Slip Friction of PDMS Surfaces for Bioinspired Adhesives. *Langmuir*, 32(10), 2428–2435. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b00513>
- Yang, W., & Huang, J. (2018). 27 Distal Middle Cerebral Artery Aneurysms. In L. Rangel-Castilla, P. Nakaji, A. H. Siddiqui, R. F. Spetzler, & E. I. Levy (Eds.), *Decision Making in Neurovascular Disease*. <https://doi.org/10.1055/b-0038-162156>
- Yew, K. S., & Cheng, E. M. (2015). Diagnosis of acute stroke. *American Family Physician*, 91(8), 528–536. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25884860/>

Yousif, M. Y., Holdsworth, D. W., & Poepping, T. L. (2011). A blood-mimicking fluid for particle image velocimetry with silicone vascular models. *Experiments in Fluids*, *50*, 769–774. <https://doi.org/10.1007/s00348-010-0958-1>

Zarrinkoob, L., Ambarki, K., Wåhlin, A., Birgander, R., Eklund, A., & Malm, J. (2015). Blood flow distribution in cerebral arteries. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *35*(4), 648–654. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.241>

Zhang, J., Ren, Z., Hu, W., Soon, R. H., Yasa, I. C., Liu, Z., & Sitti, M. (2021). Voxeled three-dimensional miniature magnetic soft machines via multimaterial heterogeneous assembly. *Science Robotics*, *6*(53). <https://doi.org/10.1126/scirobotics.abf0112>

Zhang, Y., Wang, Y., Kao, E., Flórez-Valencia, L., & Courbebaisse, G. (2019). Towards optimal flow diverter porosity for the treatment of intracranial aneurysm. *Journal of Biomechanics*, *82*, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.10.002>