

Üç boyutlu yazıcılar ve çocuk cerrahisi

Şenol EMRE*, Musa Batuhan YOLCU**, Sinan CELAYİR*

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 3. Sınıf Öğrencisi

Öz

Baskı teknolojisindeki ve yazılımlardaki ilerlemeler sonucunda son yıllarda 3 boyutlu yazıcıların kullanımı ve yaygınlığı giderek artmaktadır. Alışlagelen endüstriyel tasarım ve üretim anlayışının dışında yeni bir üretim modeli gelişmekte; hızlı prototipleme ile ihtiyaca özel, düşük maliyetli üretim imkanı, bireysel yaratıcılıkların ve yeni fikirlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Birçok alanda olduğu gibi, sağlık alanındaki uygulamalar da hızla gelişmektedir. Eczacılık, cerrahi uygulama, medikal enstrüman, simülasyon üretimi, ortez protez üretimi, organ ve doku üretimi, sağlık eğitimi gibi birçok alanlarda yeni kullanım alanları gündem güne artmaktadır. Bu derlemede 3 boyutlu yazıcıların sağlık alanında kullanımına ilişkin örnekler verilmiş, cerrahi ve çocuk cerrahisi alanında kullanımı ile ilgili güncel veriler değerlendirilmiş ve olası kullanım alanlarına ilişkin görüşler sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Çocuk cerrahisi, üç boyutlu yazıcıları hızlı prototipleme, cerrahi modeller, eğitim modelleri, doku mühendisliği

Abstract

Three dimensional printers and pediatric surgery

The use and coverage of 3d printers increased progressively as a result of developments in printing technology and softwares. A novel productive method other than conventional industrial design and production perception, low-cost and personalised production potential resulted with the help of rapid prototyping in an increase of personal creativity and novel ideas.

As well as in a wide selection of fields of use, progress in health practice also arised rapidly. Recent areas of 3d printers increase daily in a wide selection of disciplines such as pharmacy, surgery, medical instrumentation, orthosis/prothesis production, organ and tissue production and medical education. In this current review utilization of 3d printers in medicine, and current data regarding their use in surgery and especially in pediatric surgery were evaluated and opinions regarding prospective areas of use are presented.

Key words: Pediatric surgery, 3d printers, Rapid prototyping, surgical models, educational models, tissue engineering

Giriş

Klasik endüstriyel üretimde bir ürünün üretilebilmesi için önce tasarlanması, sonrasında kalıp oluşturulması ve farklı materyallerin kalıba dökülmesi ile ürünün ortaya çıkarılması gerekir. Anlık gereksinimleri gidermeye yönelik, ticari olarak sürümü olmayan, kişiye özel ürünlerin üretilmesinde en önemli kısıtlayıcı nokta kalıp üretiminin yüksek maliyetli bir işlem olması ve geniş alanlara gereksinim duyulmasıdır. Üç boyutlu yazıcılar bu alanda önemli bir açığı kapatmıştır. Bir üründen bir adet gereksinim duyulsa dahi yaygın bulunan bir bilgisayar yazılımı ile ürün tasarlanabilir ve herhangi bir ara işlemten geçmeden hızlı bir şekilde üretilebilir. Bu işleme “Rapid Prototyping (Hızlı prototipleme)” adı verilir⁽¹⁾.

Üç boyutlu yazıcılar 1984 yılında bir fizik mühendisi olan Dr. Charles Hull tarafından geliştirilmiştir. Stereolitografi yöntemiyle baskı yapan bu yazıcının geliştirilmesinden sonra uzun yıllar günlük kullanıma girememiş, 2006 yılında Reprap ve Fab@home projesi ile açık kaynak kodlu, düşük maliyetli üç boyutlu yazıcıların üretilmesi sonucunda günlük kullanıma girmeye başlamıştır^(1,2).

Bir ürünün üç boyutlu yazıcıda üretilebilmesi için öncelikle o ürünün üç boyutlu görüntüsünün CAD (Computer Assisted Design-Bilgisayar Destekli Tasarım) adı verilen üç boyutlu çizim yazılımları (AutoCAD, SolidWorks, 3DsMAX, Blender, Google Sketch Up vb.) çizilmesi ile ya da radyolojik görüntülerin görüntüleme programlarında (OsiriX, 3D Doctor, MeVisLab vb.) Volume Rendering adı verilen

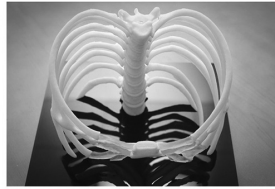
Adres: Uzm. Dr. Şenol Emre, Kartaltepe M. İncirli C. Kıbrıs S. No:12/8, Bakırköy-İstanbul
Alındığı tarih: ??
Kabul tarihi: ??

işlem ile üç boyutlandırılması gerekir. STL (Stereolitografi) uzantılı dosya formatında kaydedilen görüntüler yardımcı programlar vasıtasıyla (MeshMixer, Repetier 3D vb.) baskı öncesi yüzey düzeltmeleri ve boyutlandırma gibi işlemlerden geçirilir. Üç boyutlu yazıcıya gönderilen veriler yazıcı tarafından basılır. Ürüne ve üretim malzemesinin türüne göre ya son ürün elde edilmiş olur ya da sonlandırıcı kimyasal işlemlerden geçirilerek dayanıklılık verilmesi, renklendirme ve yüzey düzeltmesi yapılır.

Üç boyutlu yazıcılar

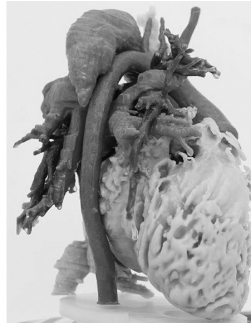
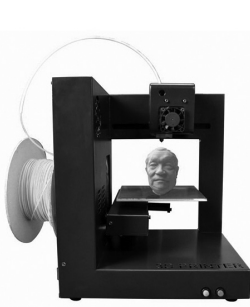
Günümüzde üç boyutlu yazıcılar temel olarak üç ana teknolojiyi kullanır:

- *Seçici lazer ile sinterleme (Selective laser sintering):* Bu yöntemde mikron boyutunda hareket edebilen bir asansör üzerindeki bir kap içinde metal, seramik, cam ya da plastik tozları bulunur. Bu tozlar lazer ile birleştirilir ve sıkılaştırılır. Üç boyutlu yazılımla çizilmiş olan nesne mikron düzeyinde katmanlar halinde oluşturulur. Her katman oluşturulduktan sonra asansör katman kalınlığı kadar aşağı iner (Resim 1).



Resim 1. Seçici lazer sinterleme (SLS) yöntemi ile çalışan üç boyutlu profesyonel yazıcı ve SLS yöntemi ile üretilmiş tıbbi model.

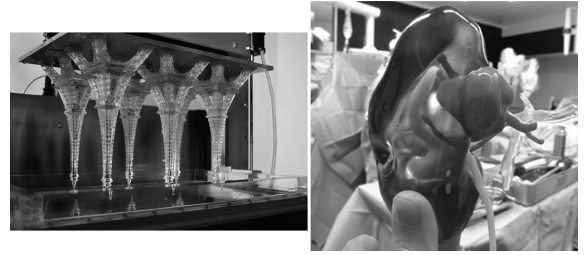
- *Bileşimli yağma ile modelleme (fused deposition modeling):* Bu sistemle baskı yapan 3 boyutlu yazıcılarda en sık kullanılan yöntem, ABS ya da PLA adı verilen sertleştirilmiş plastik liflerin, extruder adı verilen



Resim 2. Bileşimli yağma yöntemi (FDM) ile PLA filament kullanılarak baskı yapan bir masaüstü üç boyutlu yazıcı ve FDM yöntemi kullanılarak üretilmiş kalp maketi.

yatay eksenli bir şaryo üzerindeki başlıkta eritilerek, düşey ekseninde hareket eden bir plaka üzerine katman katman eritilerek dökülmesidir. Masaüstü ve bireysel kullanımda en yaygın kullanılan yöntemdir. Cihaz ve sarf maliyetleri düşük, ancak baskı kalitesi sınırlıdır (Resim 2).

- *Polimer Kürlleme (Polymer curing):* Bu teknoloji ile üretim yapan üç boyutlu yazıcılarda bir kap içindeki sıvı fotopolimer, yönlendirilmiş lazer ya da kızılötesi ışıkla kürlleme adı verilen işlem ile katman katman sertleştirilir. Belli bir bekleme süresi sonunda sıvı reçine içinden sertleştirilmiş polimerden ürün çıkarılır. Bu tip modellemede çok ince detaylara sahip, düzgün yüzeyli ve elastik ürünler üretilebilir. Ancak dayanıklılık ve yüksek maliyet gibi dezavantajları bulunmaktadır⁽³⁾ (Resim 3).



Resim 3. Polimer kürlleme yöntemi ile maket üretimi ve fotopolimerizasyon yöntemi ile üretilmiş böbrek tümör modeli.

Üç boyutlu yazıcılar ve sağlık

Hızlı prototipleme teknolojisindeki yaygınlaşma diğer tüm sektörlerde olduğu gibi sağlık sektöründe de öne çıkmaktadır. Üç boyutlu yazıcılar ile ilgili sektörel gelişmelerin, ekonomik verilerin yıllık olarak değerlendirilip yayınlandığı 'Wohler Raporu'nda 2012 yılında üç boyutlu yazıcıların sağlık alanında kullanımı, tüm kullanım alanlarını kapsayan 2,2 milyar dolarlık sektör içinde 361 milyon dolar ile altıncı sırayı almıştır. 2020 yılı itibariyle üç boyutlu yazıcı piyasasının 8,4 milyar dolarlık bir ekonomik büyüklüğe ulaşacağı düşünülmektedir⁽⁴⁾.

Hızlı prototipleme ve baskı teknolojisi sağlıkta çok farklı alanlarda kullanılmaktadır. Kişi ya da ihtiyaca özel üretim yapılabilmesi nedeniyle bir anlamda 'butik üretim' olarak da tanımlanabilir. Başlıca kullanım alanları:

- Doku ve organ üretimi

Rejeneratif tıp, 1990lı yılların başında Langer ve Vacanti tarafından “doku mühendisliği” tanımı yapılmışından itibaren kullanıma girmiş bir kavramdır (5,6). Doku ve organların normal fonksiyonlarının insan hücrelerinden üretilmiş yeni dokular ile devam edebilmesini ifade eder. Bioprint ise doku mühendisliği ile üretilmiş hücre ya da dokuların bir biyolojik iskelet üzerine oturtulması anlamına gelir (7). Bunun için en sık kullanılan üç yöntem (8);

- *Inkjet bioprinting*: Bu yöntemde biyolojik mürekkep içine, damlacıklar halinde doku mühendisliği ile üretilmiş otolog hücreler eklenir. Ekstrüder adı verilen başlıkta depolanmış mürekkep, piezoelektrik ya da termal enerji ile ısı kontrollü polimerize bir doku iskeleti üzerine iki boyutlu olarak yayılır (9). Bu tekniğin en önemli kısıtlayıcılığı katman oluşturulamamasıdır. Ancak yakın gelecekte bu sorunun üstesinden gelineceğine dair başarılı çalışmalar da bildirilmektedir (10).

- *Extrusion bioprinting*: Temaslı bir baskı yöntemidir. Doku iskeleti için ısı kontrollü polimerize materyal kullanır. Temaslı bir yöntem olduğu için hücrelere zarar verir. Bu nedenle doku mühendisliğinde asellüler iskeletin basımında tercih edilir. Başlık içine depolanmış substrat, temaslı bir şekilde mekanik ya da pnömotik yöntemle biyoiskelet üzerine püskürtülür (11).

- *Laser bioprinting*: Pulsed bir lazer kaynağından çıkan lazer ışınları ile hücre emdirilmiş amorf doku iskeleti, kenarlarından buharlaştırılarak sanki taştan heykel yontuluyormuş gibi şekillendirilir. Yüksek çözünürlük ve hücre canlılığının yüksek oranda korunması gibi avantajlarının yanısıra maliyet dezavantajı vardır (12,13).

Üretilen dokuların avasküler, alenfatik, anervöz yapıda olması, doku katmanlarının birarada ancak birbirleri ile etkileşimsiz olması halen önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Buna karşın karaciğer ve böbrek üretimi ile ilgili ümit verici gelişmeler bildirilmektedir (14-16).

- Ortez-protez-implant üretim:

Hastanın kendi dijital görüntülerinin kullanılarak kısa sürede, kişiye özel, ucuz implant ve protez üretebilme imkanı dişçilik, ortopedi, plastik cerrahi, nöroşirurji, göğüs cerrahisi ve kalp cerrahisi alanlarında

oldukça popülerleşmiş ve günlük kullanıma girmiştir. Diş, kemik ve kırık yapılar bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme herhangi bir “ince ayar” (post production-fine tuning) işleminden geçirmeye gereksinim duymadan hacimlendirilebildiğinden özellikle kemik ve kırık defektlere yönelik hızlı üretim yapılabilmektedir. Trakeobronkomalazili çocuklarda hızlı prototipleme ile üretilmiş stent uygulaması (17), travma, tümör ya da cerrahi sonrası oluşmuş kemik defektlerin mürekkep püskürtmeli üç boyutlu yazıcı ile üretilmiş artifiyel kemik (IPCAB-Inkjet printed custom-made artificial bone) ile onarımı (18,19), üç boyutlu yazıcılar ile üretilen hastaya özgü sentetik kalp kapakçıklarının kapak replasmanında kullanılması (20) ilgi çekici ve heyecan uyandırıcı örneklerdir.

- Cerrahi planlama ve radyolojik uygulamalar

Özellikle onkolojik cerrahi, travma cerrahisi ve rekonstruktif cerrahide operasyon öncesi planlama, rezektabilite değerlendirilmesi, operasyona özgü klavuz, demonstratif kopya oluşturma ve oluşacak defektlerin ne şekilde onarılacağını planlamada faydalı olduğu bildirilmektedir (21). Karmaşık anatomik özelliklerin operasyon öncesi dönemde anlaşılması, olası risklerin hesaplanması, planlanan girişimin simüle edilmesi ve cerrahi ekip tarafından tartışılması gibi avantajları olduğu bildirilmektedir (22-24). Souza ve ark.’nın (25) 3 yaşında PRETEXT IV hepatoblastom olgusunda polimer küreme ile ürettikleri karaciğer modeli üzerinde yaptıkları cerrahi planlama ve uyguladıkları cerrahi girişimin başarılı sonuçlarını bildirdikleri makale, üç boyutlu yazıcıların çocuk cerrahisi alanında cerrahi hazırlıkta kullanımı ile ilgili iyi bir örnektir.

- Farmakolojik uygulamalar

Üç boyutlu yazıcıların ilgi çekici kullanım alanlarından biri de ilaç sektörüdür. Bu alandaki çalışmalar ağırlıklı olarak kişiye özgü dozların hazırlanması, birçok ilacın aynı anda alınmasını sağlayan çok katmanlı (multilayer) ilaç hazırlanması ve ilaçların homojenize formlar haline dönüştürülmesi üzerinedir. Biyoprinter içindeki mürekkep damlacıkları içindeki ilaçlar sıklıkla selüloz, biyoseramik, mikroporlu kağıt gibi iskelet üzerine inkjet tekniği ile püskürtülür. Böylece kişiye özgü dozda tabletler her köşesinde eşit doz

olacak şekilde, aynı anda çok sayıda ilaç kullanılması gerekiyorsa aynı tablete katman katman sığdırılmış bir şekilde üretilir. Özellikle yaşlı-unutkan, bakım evlerindeki hastalar ya da doz ayarlaması zor çocuk ve organ yetmezlikli hastalarda karşılaşılan sorunların önüne geçilmiş olur⁽²⁶⁻²⁸⁾.

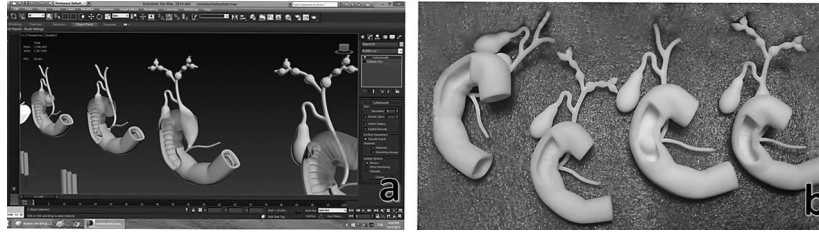
- Eğitim uygulamaları:

Diğer eğitim alanlarında olduğu gibi sağlık eğitimi alanında da bilgisayar teknolojisi ve yazılımlarda sağlanan ilerlemeler görsel materyallerin eğitimde kullanımını artırmaktadır. Önceleri üç boyutlu dijital görseller ve animasyonlar eğitimde sıklıkla kullanılırken giderek simülatörler, gerek çizim gerekse hastaların radyolojik görüntülerinin hacimlendirilmesi (Volume rendering) yoluyla üretilen gerçek hastalık modellerinin kullanımı hem hasta, hem öğrenci hem de asistan eğitiminde yaygınlaşmaktadır⁽²⁹⁻³²⁾. Hali hazırda, Anabilim Dalımızda da tarafımızdan tasarlanıp üretilen eğitim modelleri ile uygulamalı öğrenci eği-

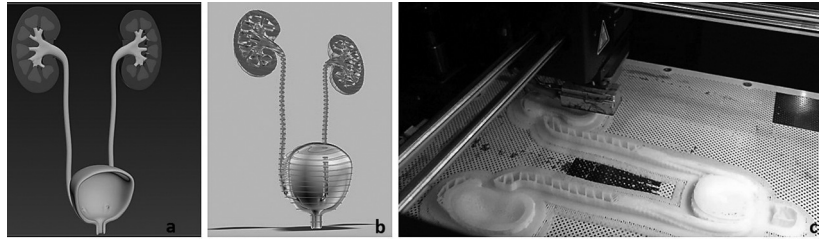
timinin etkinliğinin ölçüldüğü randomize prospektif bir çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmada bilgisayar destekli tasarım (CAD) programları ile hazırladığımız ve “Cerrahpaşa Modelleri” ismini verdiğimiz özgün eğitim modelleri üç boyutlu yazıcılarda üretilerek eğitimde kullanılmaktadır (Resim 4-5-6).

- Cerrahi enstrüman üretimi

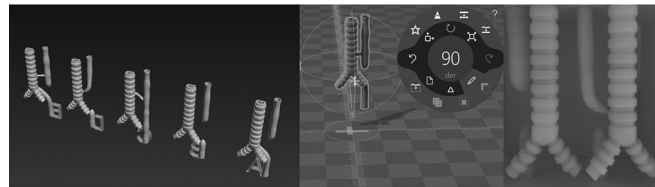
Hızlı prototipleme sayesinde işleme özgü, cerrahın ihtiyacını gidermeye yönelik, düşük maliyetli ve ergonomik enstrüman üretimi mümkün olmaktadır. Kullanılan baskı yöntemi ve materyale göre maliyet, baskı süresi ve enstrüman dayanıklılığı değişmektedir. Birçok merkezde dayanıklılık ve maliyeti düşürmeye dönük çalışmalar yapılmaktadır^(33,34). Ülkemizde ise Mammadov ve ark.⁽³⁵⁾ bu alanda ilk çalışmalarını sunmuş ve materyallerin güçlendirilmesi ve prototiplerin geliştirilmesine devam ettiklerini bildirmişlerdir.



Resim 4. a) Koledok kistlerinin Longmire sınıflamasına göre 3DsMAX programında çizilmiş modelleri, b) Toz plastikten lazer sinterleme yöntemi ile üretilmiş Cerrahpaşa Eğitim modelleri.



Resim 5. a) 3DsMAX yazılımı ile tasarlanmış üriner sistem modeli, b) Üriner sistem modelinin MeshMixer programında düzenlenmesi, c) Bileşimli yığma yöntemi ile Cerrahpaşa üriner sistem modelinin PLA filamentten üç boyutlu yazıcıda basılması.



Resim 6. a) Özofagus atrezisi-trakeoözofageal fistül Cerrahpaşa modellerinin 3DsMAX programında çizimi, b) 3D Builder programında boyutlandırılması ve c) ABS plastikten FDM baskı.

Güncel Durum

Hızlı prototiplemedeki hızlı gelişim nedeniyle internet ortamında üç boyutlu modellerin paylaşıldığı siteler ve forumlar oluşmaya başlamıştır. Bu gelişmelere paralel olarak US National Institutes of Health de üç boyutlu modellerin yapımı, paylaşımı ve eğitimi ile ilgili bir site oluşturmuştur. <http://3dprint.nih.gov> adresinden ulaşılan ve üyelik sonrası açık kaynak kodlu olarak indirilebilen organ, doku, hücre ve molekül modelleri üzerinde çalışılabilmektedir.

Hızlı prototipleme ile ilgili literatür verileri günden güne artmaktadır. Bu yazı hazırlandığı sırada PubMed ve Scopus arama motorlarında “3d printing” “3d printed” “rapid prototyping” “additive manufacturing” arama terimleriyle yapılan aramada 1565 makale saptandı. Ülkemiz kaynaklı makale ise yalnızca 2 adettir^(36,37). Bu arama terimlerine “Pediatric Surgery” terimi eklendiğinde ise tamamı 2015 yılına ait 5 makale bulundu. Ülkemizde ise çocuk cerrahisi alanında henüz uluslararası literatürde bildirilen çalışma bulunmamakla birlikte İstanbul Üniversitesi, Koç Üniversitesi, Yakın Doğu Üniversitesi bünyesinde üç boyutlu yazıcı laboratuvarları kurulmuştur. Bu merkezlerde yürütülecek çalışmaların Çocuk Cerrahisi alanında bu konudaki ilerlemelere önemli katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Gross BC, Erkal JL, Lockwood SY, et al. Evaluation of 3D Printing and Its Potential Impact on Biotechnology and the Chemical Sciences. *Analytical Chemistry* 2014;86:3240-53. <http://dx.doi.org/10.1021/ac403397r>
2. Ventola CL. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *P T* 2014;39:704-11.
3. Marro A, Bandukwala T, Mak W. Three-Dimensional Printing and Medical Imaging: A Review of the Methods and Applications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2016;45:2-9. <http://dx.doi.org/10.1067/j.cpradiol.2015.07.009>
4. <http://wohlersassociates.com/2013report.htm>.
5. Langer R, Vacanti J. Advances in tissue engineering. *J Pediatr Surg* 2016;51:8-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.10.022>
6. Langer R, Vacanti JP, Vacanti CA, et al. Tissue engineering: biomedical applications. *Tissue Eng* 1995;1:151-61. <http://dx.doi.org/10.1089/ten.1995.1.151>
7. Derby B. Printing and prototyping of tissues and scaffolds. *Science* 2012;338:921-6. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1226340>
8. Mota C, Puppi D, Chiellini F, et al. Additive manufacturing techniques for the production of tissue engineering constructs. *J Tissue Eng Regen Med* 2015;9:174-90. <http://dx.doi.org/10.1002/term.1635>
9. Mohebi MM, Evans JR. A drop-on-demand ink-jet printer for combinatorial libraries and functionally graded ceramics. *J Comb Chem* 2002;4:267-74. <http://dx.doi.org/10.1021/cc010075e>
10. Xu T, Zhao W, Zhu JM, et al. Complex heterogeneous tissue constructs containing multiple cell types prepared by inkjet printing technology. *Biomaterials* 2013;34:130-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.09.035>
11. Ozbolat IT, Hospodiuk M. Current advances and future perspectives in extrusion-based bioprinting. *Biomaterials* 2016;76:321-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.10.076>
12. Devillard R, Pages E, Correa MM, et al. Cell patterning by laser-assisted bioprinting. *Methods Cell Biol* 2014;119:159-74. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-416742-1.00009-3>
13. Guillotin B, Souquet A, Catros S, et al. Laser assisted bioprinting of engineered tissue with high cell density and microscale organization. *Biomaterials* 2010;31:7250-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.05.055>
14. Lee JW, Choi YJ, Yong WJ, et al. Development of a 3D cell printed construct considering angiogenesis for liver tissue engineering. *Biofabrication* 2016;8:015007. <http://dx.doi.org/10.1088/1758-5090/8/1/015007>
15. Lin YQ, Wang LR, Pan LL, et al. Kidney bioengineering in regenerative medicine: An emerging therapy for kidney disease. *Cytotherapy* 2016;18:186-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.10.004>
16. Lin YQ, Wang LR, Wang JT, et al. New advances in liver decellularization and recellularization: innovative and critical technologies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:1183-91.
17. Morrison RJ, Hollister SJ, Niedner MF, et al. Mitigation of tracheobronchomalacia with 3D-printed personalized medical devices in pediatric patients. *Sci Transl Med* 2015;7:285ra64. <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3010825>
18. Saijo H, Igawa K, Kanno Y, et al. Maxillofacial reconstruction using custom-made artificial bones fabricated by inkjet printing technology. *J Artif Organs* 2009;12:200-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s10047-009-0462-7>
19. Igawa K, Chung UI, Tei Y. Custom-made artificial bones fabricated by an inkjet printing technology. *Clin Calcium* 2008;18:1737-43.
20. Lueders C, Jastram B, Hetzer R, et al. Rapid manufacturing techniques for the tissue engineering of human heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:593-601. <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezt510>
21. Mitsouras D, Liacouras P, Imanzadeh A, et al. Medical 3D Printing for the Radiologist. *Radiographics* 2015;35:1965-88. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2015140320>
22. AlAli AB, Griffin MF, Butler PE. Three-Dimensional Printing Surgical Applications. *Eplasty* 2015;15:e37.
23. Sodian R, Schmauss D, Markert M, et al. Three-dimensional printing creates models for surgical planning of aortic valve replacement after previous coronary

- bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2008;85:2105-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.12.033>
24. Sodian R, Weber S, Markert M, et al. Stereolithographic models for surgical planning in congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1854-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.12.004>
 25. Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S, et al. Three-dimensional liver model based on preoperative CT images as a tool to assist in surgical planning for hepatoblastoma in a child. *Pediatr Surg Int* 2015;31:593-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-015-3709-9>
 26. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, et al. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release* 2015;217:308-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>
 27. Sun Y, Soh S. Printing Tablets with Fully Customizable Release Profiles for Personalized Medicine. *Adv Mater* 2015;27:7847-53. <http://dx.doi.org/10.1002/adma.201504122>
 28. Viness P, Yahya EC. 3D Printing in Drug Delivery Formulation: You Can Dream it, Design it and Print it. How About Patent it? *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 2015;9:192-3. <http://dx.doi.org/10.2174/1872211309666150608094744>
 29. AbouHashem Y, Dayal M, Savanah S, et al. The application of 3D printing in anatomy education. *Med Educ Online* 2015;20:29847. <http://dx.doi.org/10.3402/meo.v20.29847>
 30. Bernhard JC, Isotani S, Matsugasumi T, et al. Personalized 3D printed model of kidney and tumor anatomy: a useful tool for patient education. *World J Urol* 2015. <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-015-1632-2>
 31. Jones DB, Sung R, Weinberg C, et al. Three-Dimensional Modeling May Improve Surgical Education and Clinical Practice. *Surg Innov* 2015. <http://dx.doi.org/10.1177/1553350615607641>
 32. Lim KH, Loo ZY, Goldie SJ, et al. Use of 3D printed models in medical education: A randomized control trial comparing 3D prints versus cadaveric materials for learning external cardiac anatomy. *Anat Sci Educ* 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/ase.1573>
 33. Rankin TM, Giovinco NA, Cucher DJ, et al. Three-dimensional printing surgical instruments: are we there yet? *J Surg Res* 2014;189:193-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2014.02.020>
 34. del Junco M, Okhunov Z, Yoon R, et al. Development and initial porcine and cadaver experience with three-dimensional printing of endoscopic and laparoscopic equipment. *J Endourol* 2015;29:58-62. <http://dx.doi.org/10.1089/end.2014.0280>
 35. Mammadov E. AE, Süer K. Çocuk Cerrahisinde “3D printing” Yonteminin Kullanımı: İlk İzlenimler. 33 Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi 28-31 Ekim 2016; Antalya.
 36. Kucukgul C, Ozler SB, Inci I, et al. 3D bioprinting of biomimetic aortic vascular constructs with self-supporting cells. *Biotechnol Bioeng* 2015;112:811-21. <http://dx.doi.org/10.1002/bit.25493>
 37. Gokce SM, Gorgulu S, Karacayli U, et al. Three-dimensional evaluation of nasal and pharyngeal airway after Le Fort I maxillary distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44:455-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2014.10.021>