

Tallinna Tehnikaülikool

Tõendus põhine ülevaade efektiivsuse, ohutuse ja kulutõhususe kohta 3D printimise kasutamisel meditsiinis erialade üleselt ning erinevatel eesmärkidel

Ülevaade 3D printimise võimalustest ja tõendus põhise ülevaade kasutusvaldkondadest meditsiinis – 1. etapp

03.04.2020

Lepingupartner: Eesti Haigekassa

Lepingu number: Koostööleping nr 6-2.9/354

Tallinna Tehnikaülikooli Esindaja: Peeter Ross

Tel. +372 5635 3460

E-mail: Peeter.Ross@ttu.ee

Tallinn 2020

Lühiülevaade

Kolmemõõtmeline trükkimine ehk 3D printimine on uus tehnoloogia, mis leiab meditsiinis üha rohkem kasutust. Selle tehnoloogia näidustused erinevates elualdkondades ja ühtlasi ka meditsiinis laienevad. 3D printimist kasutatakse meditsiinis operatsioonide ja protseduuride planeerimiseks, lahaste, operatsiooni abivahendite ja tugivahendite ning implantaatide valmistamiseks, õppevahendite tegemiseks, kohtumeditiinis juhtude näitlikustamiseks, farmakoloogias uute spetsiifilisemate ravimite tootmiseks, hammaste ja ortodontiliste vahendite printimiseks ning eluskudede ja organite valmistamiseks. Samas on kõik eelpool loetletud rakendusvaldkonnad pidevas arengus ja ükski neist ei ole lõplikult igapäevasesse meditsiinipraktikasse juurdunud. Käesolev ülevaade analüüsib 3D printimise kasutamist meditsiinis lähtudes rahvusvahelisest teaduskirjandusest ja rakendamise kogemusest Eestis. Vaadeldakse printimise näidustusi, planeerimist, vajalikku eeltöötlust, erinevaid materjale ja printimise tehnoloogiaid ning kliinilist tõhusust ja võimalikke riske. Töö esimeses etapis ei käsitleta põhjalikult 3D printimise kuluefektiivsust. Seda tehakse 2. etapis juhul, kui käesoleva etapi põhjal leitakse veenvaid näidustusi 3D printimist Eestis laiemalt rakendama hakata.

Meditsiinistest erialadest on kolmemõõtmeline trükkimine rohkem kasutusel näolõualuukirurgias, ortodontias, neurokirurgias, ortopeedias ja traumatoloogias, südame- ja veresoontekirurgias, plastikakirurgias ning onkoloogias ja kiiritusravis. Sagedasemateks anatoomilisteks piirkondadeks on pea- ja kaelapiirkond, jäsemed, lülisammas ning süda- ja suured veresoone. Peamised rakendused 3D printitud mudelitele on operatsioonide planeerimine ja abivahendite valmistamine, lahastamine, patsiendile ravimeetodi selgitamine, meditsiinitöötajate koolitamine ja praktiline harjutamine ning kapede ja implantaatide valmistamine. Veidi erinevaks meditsiiniga seotud kasutusvaldkonnaks on patsiendispetsiifiliste ortooside printimine.

3D printimine on üks tehnoloogiaid, mida kasutatakse meditsiiniliste vahendite ja mudelite valmistamiseks. Selle aluseks on kas radioloogilisel meetodil, optilisel- või laserskaneerimisel saadud kujutise digitaalsed andmed, mida töödeldakse ja optimeeritakse printimisseadme jaoks. Sõltuvalt eesmärgist valitakse välja printimistehnoloogia ja sobiv materjal ning printerisse laetud andmete põhjal trükitakse soovitud toode välja. 3D printimine kuulub aditiivsete tehnoloogiate hulka, mis tähendab, et printitav materjal ladestatakse kiht kihi haaval saades selliselt kolmemõõtmeline tahke mudel. Sarnaste tulemusteni jõudmiseks on varasemalt kasutatud ja võimalik endiselt kasutada traditsioonilisi meetodeid nagu vormimist, pressimist, valamist, painutamist, voolimist, puurimist või freesimist. 3D printimist ja traditsioonilisi meditsiinivahendite valmistamismeetodeid võib ka kombineerida.

Kolmemõõtmeline printimine koosneb viiest erinevast etapist:

1. Huvipakkuva objekti või anatoomilise piirkonna digitaalne kuvamine
2. Saadud kujutise segmenteerimine ja andmete konverteerimine STL (ingl. k. – *Standard Tessellation Language*) formaati
3. Andmete optimeerimine printimise jaoks ja 3D mudeli ettevalmistamine
4. 3D printimistehnoloogia ja materjali valik
5. Printimine ning saadud mudeli järeltöötlus ja kvaliteedikontroll

Käesoleval ajal on laiemalt kasutusel seitse printimistehnoloogiat, milledest igaüks kasutab erinevat printimisprotsessi ja -materjali. Tehnoloogiad ei ole otseselt kombineeritavad ja nõuavad erinevaid printereid.

Väljaprintitud mudeli vastavus tegeliku objektiga või soovitud kujuga sõltub saadud digitaalse kujutise lahutusvõimest, signaalitöötluse kvaliteedist (sh. artefaktidest), kujutise

eeltötlusest, valitud printerist ja materjalist ning mudeli järeltötlusest. Printimisprotsessi täpne kirjeldus ja iga etapi kvaliteedikontroll on väga olulised vältimaks vigu, mis võivad moonutada välja printitava mudeli reaalsust ja seega ohustada planeeritavat meditsiinist tegevust.

Eestis kasutatakse meditsiinis 3D printimisel saadud vahendeid või mudeleid suuremates haiglates ortopeediliste, neurokirurgiliste ja näolõualuukirurgia operatsioonide planeerimiseks ning operatsioonivahendite, lahaste ja implantaatide valmistamiseks, samuti menetlusradioloogia residentide õpetamisel. Hinnanguliselt on viimastel aastatel trükitud kolmemõõtmelisi mudeleid meditsiiniliseks otstarbeks 200-300 aastas. Rahvusvaheliselt on kasutamisvaldkonnad laiemad, kuid põhilise osa moodustavad siiski need erialad, kus on abi tahkest materjalist mudelitest. 3D printimise tehnoloogiad ei ole veel arenenud sellele tasemele, et oleks võimalik välja printida erineva konsistentsiga reaalsele elusorganile sarnast mudelit. Samuti piirab 3D printimise laiemat kasutust asjaolu, et pilditötlust ei saa lõpuni automatiseerida ja viimase kontrolli enne printimist peab tegema vastava eriala spetsialist.

Implantaatide valmistamisel tuleb arvestada materjali biosobivust, puhastatavust ja steriliseeritavust. Kõigi nende omaduste lisamine suurendab oluliselt mudeli printimiskulu võrreldes planeerimis- ja õppevahenditega.

Kahjuks ei ole veel ühelgi meditsiinilisel erialal ega valdkonnas teadusuuringutega usaldusväärset 3D trükkimise efektiivsust ehk lisanduvat tervisekasu võrreldes tavapraktikaga tõestatud. Samuti pole meditsiinilist 3D printimist eraldi välja toodud rahvusvahelistes ravijuhistes.

Kokkuvõttes näitab teostatud ülevaade, et 3D printimine omab meditsiinis suurt potentsiaali diagnostika ja ravi ohutumaks, tõhusamaks ja patsiendisõbralikumaks muutmisel. Ehkki kasutusvaldkonnad ja tehnoloogiad ei ole veel lõplikult juurdunud, on nii Eestis kui rahvusvaheliselt konkreetsed erialad ja ravimeetodid, mis 3D printimist juba tavapraktikas kasutavad. Intervjueeritud Eesti arstid ja insenerid suhtuvad uue tehnoloogia kasutuselevõttu väga positiivselt ja näevad vajadust 3D printimise teenus tervishoiuteenuste loetellu lisada.

Käesoleva ülevaate tulemus annab alust **soovitada kolju-, näo- ja lõualuukirurgias ning luu-lihaskonnakirurgias kasutatavate 3D printitud mudelite kuluefektiivsuse hindamist järgmises etapis**. Teiste piirkondade ega erialade mudelite osas selget tõendus põhist ega kogemuslikku kliinilist efektiivsust leida ei õnnestunud. Samuti ei ole põhjendatud patsiendispetsiifiliste implantaatide 3D printimise kuluefektiivsuse hindamine lähitulevikus, sest ranged seadusandlikud regulatsioonid eeldavat tootmisvahenditesse suhteliselt suuri investeeringuid.

Sisukord

Lühiülevaade.....	2
1. Sissejuhatus.....	5
Ülevaate taust.....	5
Metoodika.....	5
Analüüsi alavaldkonnad.....	5
2. Meditsiinilised 3D printimise kasutusvaldkonnad, erialad, anatoomilised struktuurid ja mudelid ning tervisekasu hinnangud.....	6
2.1 Kasutusvaldkonnad.....	6
2.1.1 Operatsiooni planeerimine ja kirurgilised abivahendid.....	6
2.1.2 Lahaste, kinnitusvahendite, kapede ja implantaatide valmistamine.....	9
2.1.3 Arstide ja õdede koolitamine ning patsiendile ravimeetodi selgitamine.....	12
2.2 Kolmemõõtmelise trükkimise (3D printimine) põhimõtted.....	13
2.3 Kvaliteedi hindamine.....	16
2.4 Kolmemõõtmeline trükkimine Eesti ja Soome meditsiinasutustes.....	16
2.5 Kolmemõõtmelise trükkimise efektiivsus (tõhusus ja mõjus).....	17
3. Kokkuvõte.....	20
Viited.....	22

1. Sissejuhatus

Ülevaate taust

Käesoleva dokumendi eesmärk on anda tõendus põhine ülevaade efektiivsuse ja ohutuse kohta 3D printimise kasutamisel meditsiinis erialade üleselt ning erinevatel eesmärkidel. Antud ülevaade on tehtud lähtudes Eesti Haigekassa (edaspidi *haigekassa*) ja Tallinna Tehnikaülikooli koostöölepingust nr 6-2.9/354, mille taustaks on ühe arstliku eriala 2018. aastal haigekassale esitatud taotlus, millega tehti ettepank lisada tervishoiuteenuste loetellu selle eriala preoperatiivse 3D printimise teenus. Kuna 3D printimist kasutatakse meditsiinis mitmetel erialadel ja võib oletada, et sarnaseid taotluseid võidakse tulevikus veel esitada, siis tegi Tervishoiuteenuste loetelu komisjon haigekassale ettepaneku tellida 3D printimise tervisetehnoloogiate hindamise raport, mille üheks osaks on käesolev ülevaade.

3D printimise tervisetehnoloogiate hindamise esimene osa hõlmab teaduskirjanduse ülevaatel ja selle tulemuste analüüsil ning Eestis läbi viidud ekspertintervjuudel põhinevat kokkuvõtet 3D printimise kasutusvaldkondadest tervishoius (sh Eestis) ning ohutuse ja efektiivsuse kokkuvõtet erinevate kasutusvaldkondade kohta.

Juhul, kui esimese osa tulemusel selgub, et 3D printimise teenuse lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu on piisavalt aluseid, siis jätkatakse teise osaga, mis hõlmab terviseteeenuse hindamise aruannete ja kulutõhususe analüüside ülevaatel ja selle tulemuste analüüsil põhinevat kokkuvõtet valitud kasutusvaldkondade kulutõhususe kohta, 3D printimise kulutõhususe analüüsi Eestis kontekstis valitud kasutusvaldkondades ning Eesti õigusliku raamistiku ja tervishoiukorraldusliku raamistiku ülevaadet.

Metoodika

Analüüs teostati rahvusvaheliste teaduspublikatsioonide ja ekspertintervjuude põhjal.

Teaduspublikatsioonide otsingul kasutati PubMed ja GoogleScholar andmebaase. Otsingusõnadeks olid „3D printing in medicine“, „Additive manufacturing in medicine“, „3D printing indications in medicine“, „risks in 3D printing in medicine“, „efficacy AND/OR effectiveness of 3D printing in medicine“ ja kitsamalt sarnased otsingud üksikute arstlike erialade lõikes. Otsitavate artiklite avaldamise ajavahemik valiti 2015-2020 ja uuriti ainult inglise keelseid artikleid.

Intervjuud teostati 2 ortopeediga ja 2 radioloogiga Ida-Tallinna Keskhaiglast (ITK) ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglast (PERH), meditsiinitehnika inseneridega ITK-st, PERH-ist ja Tartu Ülikooli Kliinikumist (TÜK) ning 2 Tallinna Tehnikaülikooli Biorobotika Keskuse teaduriga.

Analüüsi alavaldkonnad

Teostatud töös otsiti vastuseid järgmistele küsimustele

1. Millised on 3D printimise kasutusvaldkonnad meditsiinis?
2. Millistel meditsiinilistel erialadel on 3D printimine kasutusel?
3. Millised piirangud ja ohud on 3D printimisel meditsiinis?
4. Kas ja millises ulatuses Eestis ja rahvusvaheliselt 3D printimist meditsiinilises tavapraktikas kasutatakse?
5. Milliseid meetodeid 3D printimisel kasutatakse?
6. Milline on 3D printimise efektiivsus ehk lisanduv tervisekasu võrreldes tavapraktikaga?

2. Meditsiinilised 3D printimise kasutusvaldkonnad, erialad, anotoomilised struktuurid ja mudelid ning tervisekasu hinnangud

2.1 Kasutusvaldkonnad

2.1.1 Operatsiooni planeerimine ja kirurgilised abivahendid

Mitmed viimase aja uuringud on näidanud, et patsiendikohase 3D anotoomilise mudeli abil operatsiooni planeerimine aitab lühendada operatsiooni pikkust, verekaotust ja haiglas oleku aega ning vähendada tüsistuste ja reinterventsioonide hulka. Seetõttu võiks 3D printimise kasutamine tervishoiukulusid vähendada [1, 2, 3, 4, 34, 38]. Kombineerides kliinilist ja kuvamisel saadud informatsiooni on võimalik leida kõige optimaalsem raviviis.

Näo- ja lõualuukirurgia

See on eriala, kus käesoleval ajal 3D trükitud mudeleid operatsiooni planeerimiseks ilmselt kõige enam kasutatakse [5, 6, 34]. Operatsioonieelsete mudelite valmistamine leiab rakendust ja on näidustatud kolju ja näo luude keeruliste kaasasündinud väärarengute, huule-suulaelõhede, keeruliste kõrva väärarengute, osteokondroplasia, dentofatsiaalsete anomaaliate ja teiste keeruliste lõualuude haiguste, temporomandibulaarliigese haiguste ning keeruliste hea- ja halvaloomuliste kasvajate puhul. Samuti on näidustatud 3D printitud anotoomiliste mudelite kasutamine keeruliste kolju, näo ja lõualuude murdude kirurgilise ravi planeerimisel [5, 6]. Uuringud on näidanud, et traumaatiliste orbita seina murdude taastamine on täpsem, kui implantaadi planeerimisel kasutatakse patsiendipõhist 3D printitud mudelit [20].

Samas tuleb rõhutada, et Põhja-Ameerika Radioloogiaühing (RSNA) ei loe põhjendatuks 3D printitud mudelite kasutamist ülaltoodud haiguste kergekujuliste vormide korral, välja arvatud dentofatsiaalsed anomaaliad, mille korral on printimisest abi ka lihtsamatel juhtudel [5].

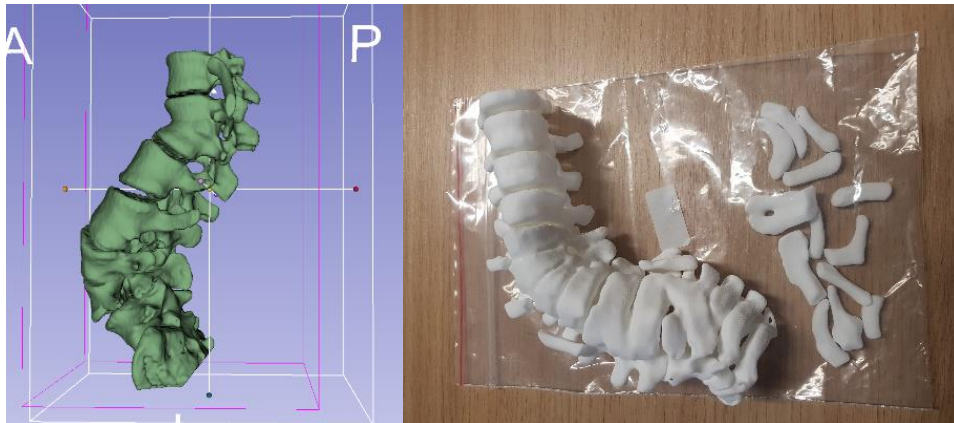
Kompleksne või kaebusi põhjustav kraniosünoostoos võib nõuda korduvaid operatsioone kuni lapse luukasvu lõppemiseni ja 3D printitud mudeli kasutamine planeerimisel ja operatsiooniabivahendite valmistamisel on näidustatud [5, 7, 39]. Selle haiguse raviga Eestis tegelevad Põhja-Eesti Regionaalhaigla arstid on taotlenud kompuutertomograafia uuringu põhjal 3D virtuaalse kirurgilise planeerimise ja kolju prototüübi 3D printimise lisamist haigekassa teenuste loetellu. Eesmärk on täiendada operatsioonieelset planeerimist tagamaks optimaalsemaid kolju osteotoomia joned ja disainida teistest doonori kehapiirkondadest luu siirikute osteotoomia joned. Samuti kasutatakse 3D printimist lõualuude ja näokolju defektide rekonstruktsiooniks ning virtuaalselt operatsiooni tulemuse visualiseerimiseks ja planeerimiseks [8].

Ortopeedia ja traumatoloogia

Nendel erialadel on kolmemõõtmelise mudeli valmistamine oluline eelkõige seljakirurgias sekundaarse või kaasasündinud lüliskeha anomaaliaga skolioosi ravi planeerimisel, keeruliste puusanapi murdude, murru ebanormaalse luustumise ning liigese ja neurovaskulaarse sissekasvuga luu- või pehmekoe kasvajate korral. Kolmemõõtmeline mudel aitab valida sobiva kirurgilise taktika, samuti planeerida vajalikke operatsioonivahendeid, vardaid ja kruvisid. Operatsioonieelne planeerimine võib lühendada operatsioonisaali kasutusaega ning vähendada asjatult kasutatud või uuesti steriliseerimist vajavate operatsioonivahendite ja instrumentide arvu. Selles osas on 3D printimine osutunud ortopeedias ja traumatoloogias kasulikuks patoloogiast arusaamisel ja sekkumiste kavandamisel.

ITK seljakirurgia keskus kasutab koostöös Tallinna Tehnikaülikooliga alates 2018. aastast keerulisemate seljaoperatsioonide planeerimisel personaalseid trükitud kolmemõõtmelisi lülisambamudeleid (Pilt 1 ja 2).

Uuringud on näidanud, et 3D trükitud mudelite kasutamine ortopeediliste operatsioonide planeerimisel vähendab operatsiooniaega vahemikus 30-60 minutit [13, 40]. Samuti toovad teadusartiklid välja, et 3D printitud mudelite kasutamine skolioosi, atlase kasvajate ja atlantoaktsiaalse dislokatsiooniga patsientide operatsioonide kavandamisel vähendab operatsiooniaega ja intraoperatiivset verekaotust [18, 19, 40]. Samas põhinevad ülaltoodud andmed suhteliselt piiratud uuritavate arvul, mis teeb nende uuringute usaldusväärsuse küsitavaks.



Pilt 1 ja 2. Vasakpoolsel pildil on 3D kujutis lülisamba muutustest. Parempoolsel pildil on foto 3D printitud lülisamba osast (Allikas: ITK seljakirurgia keskus, dr. Taavi Toomela).

Neurokirurgia

Sellel erialal aitab 3D planeerimine kaasa ajuveresoonte aneurüsmide ja malformatsioonide ning ajukasvajate kirurgilise ja endovaskulaarse ravi planeerimisel.

Paljud ajuveresoonte aneurüsmide diagnostika ja raviga seotud uuringud on näidanud, et kompuutertomograafia-angiograafia (KTA) uuringu põhjal printitud ajuveresoonte ja aneurüsmide 3D mudeleid saab kasutada aneurüsmide ravi planeerimisel. Kõigis refereeritud uuringutes, mis hõlmasid nii kvalitatiivset kui ka kvantitatiivset hinnangut, täheldati olulisi erinevusi operatsioonieelse uuringu tulemuse ja trükitud mudelite vahel vaid mõnes üksikus osas, mis näitas, et need mudelid on anatoomiliselt piisavalt täpsed [9]. Samuti on näidatud, et pediaatriliste arteriovenoossete malformatsioonide kirurgilise ravi introoperatiivne aeg lüheneb võrreldes kontrolljuhtudega 12%. Menetlusradioloogilise ravi puhul on võimalik planeerida, millise suurusega mikrokateetreid ja teisi vahendeid kasutada [10]. Samas peab RSNA juhend 3D printimist intrakraniaalsete aneurüsmide või malformatsioonide puhul kas vähe või mõõdukalt näidustatuks [5].

Magnetresonantstomograafia (MRT) või kompuutertomograafia (KT) uuringu alusel tehtud 3D mudel võimaldab hinnata seoseid kasvaja, kolju, veresoonekonna ja ümbritseva mittepatooloogilise ajukoe vahel [9]. Samuti on võimalik planeerida täpsemalt ajukirurgia ajal paigaldatavate elektroodide lokalisatsiooni [11].

Üheks 3D printimise rakenduseks neurokirurgias on ventrikulostoomia planeerimine. Veel üks oluline valdkond selle tehnoloogia rakendamiseks on transnasaalne sphenoidi endoskoopia hüpfüüsi kasvaja eemaldamiseks. Seotud uuringutes on loodud kolju mudelid, et harjutada ja hinnata endoskoopilise kirurgia meetodeid. Selliste mudelite eeliseks on nende

sidumine kirurgiliste navigatsioonisüsteemidega kajastades kirurgilist protseduuri täpsemalt ja võimaldades mudelit reaalsajas siduda vastavate uuringupiltidega.

Kolmemõõtmelist trükkimist kasutatakse ka koljupõhimiku ja kraniovertebraalse ülemineku deformatsioonide ravi planeerimisel [18].

Südame- ja veresoontekirurgia

Kaasaegsed kõrglahutusvõimega uuringud ja 3D printimistehnoloogia võimaldavad patsiendi südame jäljendite reaalumudeli printimist, et saada täpne ülevaade keerulisest anatoomiast, simuleerida kirurgilisi ja interventsionaalseid protseduure ning koolitada meditsiinitöötajaid ja patsiente [30]. Eriti kehtib see kaasasündinud südamerikete ravi planeerimisel.

Kolmemõõtmelise mudeli kasutamine võimaldab täpsemalt hinnata konkreetse patsiendi anatoomiat. Teatud juhtudel lühendab mudeli kasutamine operatsiooniaega ja seega ka kardiopulmonaalse kunstvereringe kestvust või motiveerib lõikust ära jätma. Väikelaste puhul on anatoomilised struktuurid väga väikesed ja printimisest on suur kasu operatsiooni ettevalmistamisel [30].

Põhiline kasutus on südame kaasasündinud väärengute operatiivse ravi ja aordi aneurüsmide ravi planeerimisel. Kolmemõõtmeline trükkimine on näidustatud selliste väärengute puhul nagu avatud arterioosjuha, osaline või täielik anomaalne kopsuveenide suubumine (PAPVR, TAPVR. Ingl. k. – *Partial/Total Anomalous Pulmonary Pulmonary Venous Connection*), Fallot' tetraloogia koos suurte aortopulmonaarsete kollateraalararteritega, kahe sissevooluga vasak või parem vatsake, mittetasakaalus atrioventrikulaarne kanal, kaasasündinud korrigeeritud suurte arterite transpositsioon, suurte arterite transpositsioon ning kahe väljavooluga parem või vasak vatsake [5, 18, 30].

Täiskasvanute puhul on sagedasemaks näidustuseks aordi laiendite ravi planeerimine. Aordi aneurüsmi puhul võimaldab 3D printimine edukalt valida patsiendikohast aordi stenti. Suhteliselt oluliseks näidustuseks peetakse ka vaskulaarseid väärenguid ning aordi dissektsiooni, aneurüsmi ja pseudoaneurüsmi endovaskulaarse ravi planeerimist [5].

3D mudeleid kasutatakse samuti interventsionaalkardioloogiliste protseduuride planeerimisel, et kontrollida, kas valitud kateetri või muu tarviku suurus ja kuju sobivad patsiendi konkreetse anatoomiaga. Mudelil saab ka kavandatud protseduuri harjutada [30].

Onkoloogia

Pahaloomuliste kasvajate kirurgilise ravi planeerimisel on näidustatud neeruvähi, pahaloomuliste tsüstiliste kasvajate, eesnäärmevähi, rinnavähi ja pediaatriliste retroperitoneaalsete kuse-suguelundkonna tuumorite välja trükkimine [5].

Oluliseks 3D trükkimise kasutusvaldkonnaks on radioteraapia planeerimine. Kaasaegne kiiritusravi hõlmab kompuutertomograafia (KT) simulatsiooni, kolmemõõtmelist ravi kavandamist ja selle kvaliteedi tagamise protsesse enne patsiendi ravi, et saada kõige optimaalsemad ja täpsemad kiirgusannuste jaotused ning tagada tuumorit ümbritsevatele kudedele võimalikult väike kahjustus. Kiiritusravi optimeerimiseks valmistatakse fantoomi, mis jäljendavad eluskoe kiirgusomadusi. Kvaliteetse raviplaani tagamiseks teostatakse doosimõõtmised enne ravi kiiritusravi fantoomidel. Patsiendikohaste kiirgusdooside arvutamise parandamiseks võimaldab 3D trükkimine valmistada täpse ja usaldusväärse fantoomi [14, 15].

Hoolimata patsiendispetsiifiliste 3D fantoomide printimise kontseptuaalsest lihtsusest on neil mitmeid olulisi piiranguid. Näiteks on enamik müügil olevaid 3D printereid suhteliselt väikesed ja prinditud objektidel on kalduvus printimise ajal veidi kuju muuta ja moonduda.

2.1.2 Lahaste, kinnitusvahendite, kapede ja implantaatide valmistamine

Toestavat või asendavat funktsiooni kandvate vahendite valmistamisel on väga pikaajaline ajalugu. Traditsiooniliselt on valmistatud neid selliselt, et kõigepealt tehakse käsitsi vajaliku vahendi või proteesi jäljend ja mudel, mille alusel valmistatakse vorm, millesse sobiv materjal valatakse või toodetakse vajalik vahend materjali mehhaanise töötlemise abil – painutamine, freesimine, pressimine, puurimine, voolimine jne. Kogu tegevusahel on olnud käsitöö ja nõuab kogemustega meistrit.

Seoses arvutustehnika arenguga on ülaltoodud protsessi planeerimise osa minemas üha rohkem arvutipõhiseks. Jäljendi võtmise ja vormi tegemise asemel skaneeritakse tugivahendi või proteesi paigaldamise piirkonda optilise- või laserskänneriga või saadakse vajalik ruumiline kujutis radioloogilise uuringuga (KT, MRT, jt.). Saadud digitaalsete andmete alusel valmistatakse tugivahendi mudel ja edasi läheb tootmine sarnaselt traditsioonilisele tehnoloogiale. Digitaalsete andmete kasutamist planeerimisel ja mudeli valmistamisel nimetatakse arvutiabistatud kavandamiseks ja tootmiseks (ingl. k. – *computer-aided design and manufacturing (CAD/CAM)*). See tehnoloogia on hetkel kõige rohkem kasutusel [5, 16, 17].

Kõige uuem arendus tugivahendite ja proteeside valmistamisel on nende tootmine 3D trükitehnoloogia abil. Sel juhul lisandub eelmises lõigus kirjeldatud arvutitöötlemisele printeri abil kolmemõõtmelise vahendi trükkimine. Kahjuks on 3D trükkimise võimalused piiratud tahkete materjalidega ja asjaoluga, et korraga saab reeglina trükkida ainult ühte materjali. Peamisteks kasutatavateks materjalideks on vaigud, plastikud, polümeerid, metallid (teras, titaan, koobalt, kroom, alumiinium, vask) ja keraamilised materjalid [4, 5]. Samuti jääb alles inimtööjõu vajadus kahes tootmisprotsessi etapis: 1) kuvamisel saadud andmete alusel valmistatud virtuaalne 3D kujutis vajab puhastamist mittevajalikest kudedest (segmenteerimine) ja artefaktide kõrvaldamist; 2) 3D trükitud vahend vajab järeltöötlust (puhastamine, lihvimine vms., vajadusel steriliseerimine).

Implanteeritavate kirurgiliste vahendite biosobivus, puhastamine ja steriliseerimine

Selles alapeatükis käsitletavate 3D printimise kasutusvõimaluste puhul tuleb eraldi arvestada asjaoluga, et implanteeritavad vahendid peavad täitma sarnaseid nõudeid nagu tööstuslikult valmistatud endoproteesid või implantaadid. Anatoomiliste mudelite ja kirurgiliste vahendite jaoks, mida potentsiaalselt kasutatakse operatsioonitoas, on eluliselt tähtis materjali bioloogiline ühilduvus, puhastamine ja steriliseerimine. Materjalide biosobivus sõltub mitmetest teguritest, sealhulgas trükkimiseks kasutatavast materjalist, 3D printimise protsessist, mistahes järeltöötlusmeetodist ning haiglas kehtivatest puhastamise ja steriliseerimise meetoditest ja nõuetest. Implantaatide tootmisel peaks kasutama ainult neid materjale, mille biosobivust ja steriilsust on ametlikult testitud ning valmistaja peaks neid spetsifikatsioone järgima. Sõltuvalt raviasutusest ja protseduurist võivad kehtida täiendavad haiglakohased steriliseerimise põhimõtted [5].

Õiguslik raamistik implanteeritavatele kirurgilistele vahenditele

Kõik vahendid, mida täielikult või osaliselt paigaldatakse inimese kehasse kauemaks kui 30 päevaks peavad järgima Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EL) 2017/745, 5. aprill 2017, milles käsitletakse nõudeid meditsiiniseadmetele. 3D printitud patsiendikohaseid implanteeritavaid vahendeid käsitletakse kui eritellimusel valmistatud siirdatavaid seadmeid, mis vajavad ohutuse tagamiseks ja turuleviimiseks CE-märgist. Siirdatava meditsiiniseadmena käsitletakse iga seadet, ka osaliselt või täielikult absorbeerunud seadet, mis on ette nähtud, kas täielikult inimkehasse sisestamiseks või epiteeli pinna või silma pinna asendamiseks kliinilise sekkumise teel ja mis jääb sinna pärast protseduuri lõppu. Siirdatavate

meditsiiniseadmetena käsitatakse samuti seadmeid, mis on ette nähtud osaliseks inimkehasse sisestamiseks kliinilise sekkumise teel ja mis jäävad sinna pärast protseduuri lõppu vähemalt 30 päevaks [4, 24].

Näolõualuukirurgia

Näolõualuukirurgia on üks kõige kauem 3D printimise võimalusi kasutatav eriala ja saab hetkel ilmselt ka kõige enam kasu sellest tehnoloogiast. Implantaate printitakse orbita ja lõualuude fraktuuride rekonstruktsiooniks, selle piirkonna kasvajate kirurgilisel ravil tekkivate defektide fikseerimiseks ja hambumushäirete ravis (ortognaatiline kirurgia, ortodontia) [6, 32, 34].

Erinevad uuringud on näidanud, et 3D implantaatide kasutamine alalõualuu rekonstruktsioonil pärast kasvaja resektsiooni vähendab operatsiooniaega 30-120 minutit [32].

Neurokirurgia

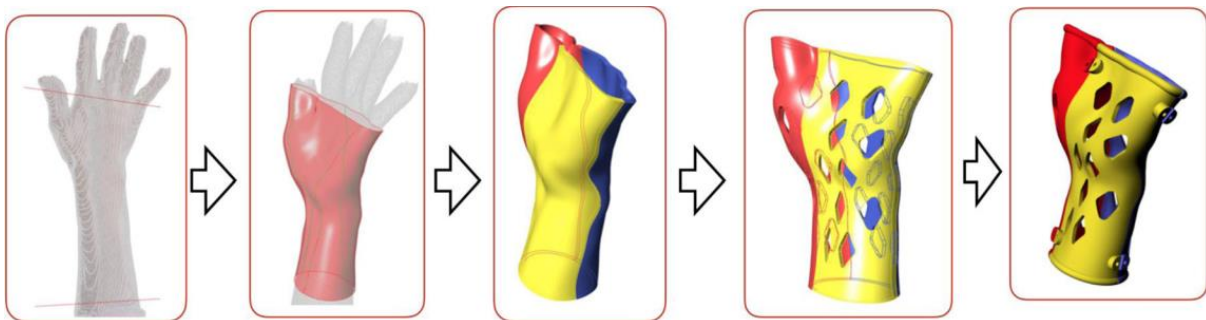
Kõige laiem kasutusvaldkond sellel erialal on hemikraniotoomia järgsete patsiendispetsiifiliste rekonstruktsiooni implantaatide valmistamine. Tänu sellele on oluliselt vähenenud autoloogiliste luusiirete kasutamine, sest sünteetiliste implantaatide kasutamise tulemused on osutunud paremaks [6]. Samuti kasutatakse printitud implantaate laste koljudeformatsioonide kirurgilisel korrigeerimisel.

Ortopeedia ja traumatoloogia

Kõige keerulisemaks rakenduseks on liigese implantaadi valmistamine. Kolmemõõtmelist proteesi trükkimist kasutatakse juhul, kui liiges on trauma või destruktivse haiguse tõttu hävinud või varasemalt paigaldatud endoproteese ümbritseva luukoe ressurs on ammendunud. Eestis on erandkorras, patsiendi teadval nõusolekul paigaldatud metallist trükitud puusa- ja hüppeliigese proteese. Keeruliste vaagnastruktuuride printimise rakendust on heaks kiitnud erinevad ortopeedilise kirurgia rühmad. Näiteks välistab vaagna keeruline anatoomia lihtsad rekonstrueerimise tehnikad. Selle puuduse täitmiseks on kasutatud 3D printimist [18].

Lüülsambakirurgias on kolmemõõtmelisest trükkimisest kasu patsiendikohaste kruvide, varraste ja teiste implanteeritavate toetusvahendite valmistamisel. Harvem on kasutatud ka implanteeritavate lüülsamba osade välja printimist [18].

Ortopeedia ja traumatoloogia kõige suurem rakendusvaldkond 3D printimisel on jäsemete lahased. Neid kasutatakse luumurdude fikseerimiseks ning kaasasündinud, traumaatiliste ja degeneratiivsete deformatsioonide raviks. Printitud lahased on kergest materjalist, õhulised, veekindlad ja esteetiliselt ilusad, mille tõttu neil puuduvad kipslahasele või mõnest teisest materjalist valmistatud lahasele omased puudused [21]. Samuti on need lahased patsiendikohased ja kiiresti valmistatavad.



Pilt 3. Lahase 3D printimise protsess (Allikas: Li, J., & Tanaka, H. (2018). *Rapid customization system for 3D-printed splint using programmable modeling technique—a practical approach. 3D printing in medicine, 4(1), 5.*)

Ortoosid

Traditsiooniliste meetoditega (vormimine, painutamine, freesimine, valamine jt.) valmistatud ortoosid on kallid, vajavad nii vormi tegemist kui aeganõudvat ettevalmistust.

Neuromotoorsete haiguste raviks kasutatavad ortoosid aitavad üle saada lihaskoe nõrkusest ja deformatsioonidest ning laste puhul leevendavad pettumust, mis on tingitud võimetusest kontrollida oma igapäevaseid toiminguid. 3D printitud ortoos aitab liigutusi paremini juhtida ja keha stabiliseerida. 3D trükitud patsiendikohase ortoosi eeliseks on suhteliselt lühike valmistamisaeg, käsitsemismugavus ja võimalus valmistada mitmesuguse kujuga komponente, mida on klassikaliste valmistamismeetodite abil väga raske või peaaegu võimatu saada. Üksikute ortoosikomponentide spetsiifilised osad saab valmistada lühikese aja jooksul võrreldes käsitsi toodetud ortoosiga. Ortoosi saab kujundada ilma vormi ettevalmistamiseta kasutades 3D skaneerimist. 3D printimine pakub võimalust ortoosi kõigi osade kiireks ja hõlpsaks muutmiseks ning kohandamiseks vastavalt patsiendi kasvule ja arengule. [22]



Pilt 4. Näited 3D printitud ortoosidest ja proteesidest. A – käsivarre staatiline fikseerimine; B – lapse 3D printitud käeprotees; C – seljakorsett, D – hüppeliigese ortoos (*Allikas: Barrios-Muriel, J., Romero-Sánchez, F., Alonso-Sánchez, F. J., & Rodríguez Salgado, D. (2020). Advances in Orthotic and Prosthetic Manufacturing: A Technology Review. Materials, 13(2), 295.*)

Kuna ortooside hüvitamine on Eestis juba seadusandlikult reguleeritud [23], siis antud analüüsis pikemalt nende 3D printimise valmistamisprotsessi ega -kulusid ei käsitleta.

Kirurgiliste instrumentide valmistamine, ravimite ja eluskudede printimine

Teaduskirjanduses on viimastel aastatel neid rakendusvaldkondi põgusalt käsitletud. Käesolevas analüüsis ülaltoodud rakendusele tähelepanu ei pöörata, sest kirurgiliste instrumentide patsiendispetsiifiline printimine on küllaltki piiratud kasutusvaldkond, ravimite printimine ei ole antud analüüsi eesmärgiks ning eluskudede printimine on algses uurimis- ja arendamisfaasis ega leia igapäevatoös veel rakendust.

Eluskudede 3D printimine ehk bioprintimine põhineb elusrakkude kultuuri ja kolmemõõtmelise biomaterjali integreerimisel. Rakud või rakuväline maatriks printitakse 3D geelina kihtide kaupa, et saada soovitud kude või organ. Eksperimentaalselt on printitud nahka, kõhre ja luud ning maksakudet. 3D printimine võimaldab siirdatavat kudet modelleerida. Valmistatud on sünteetilist nahka siirdamiseks põletushaavadega patsientidele.

Bioprintitud materjale võib kasutada ka kosmeetika-, keemia- ja farmaatsiatoodete testimiseks. Teine näide on südameklappide valmistamine kasutades klapi jäikuse kontrollimiseks rakkude ja biomaterjalide kombinatsiooni, või inimese kõrva trükkimine, kasutades vorme, mis on täidetud geeliga, mis sisaldab kollageenis suspendeeritud kõhrerakke [4].

2.1.3 Arstide ja õdede koolitamine ning patsiendile ravimeetodi selgitamine

Nii koolituse kui raviplaani selgitamise jaoks on kolmemõõtmelised mudelid väga sobivad [17, 18]. Selliseid mudeleid võib esitada graafiliselt kujundatuna arvutiekraanil, paberil kahemõõtmeliselt väljatrükituna või kolmemõõtmelise tegelikkust jäljendava mudelina. Ehkki kõige odavam on anatoomilise struktuuri kujutamine arvutiekraanil, siis ei ole see paljude inimeste jaoks piisav, et aru saada tegelikest mõõtudest, kudede- ja organite vahelistest seostest ning samuti ei ole võimalik saada reaalselt taktilist tundlikkust. Mitmed uuringud on näidanud, et 3D mudelite kasutamine lühendab operatsioonieelset patsiendile selgitamise ja konsulteerimise aega, suurendab patsiendi ja usaldusisikute nõusolekut protseduuriga ning parandab residentide koolitust [18, 25].

Südame- ja veresoontekirurgias saab teostatud radioloogiliste uuringute alusel trükitud mudelitega katta peaaegu kogu kaasasündinud südamehaiguste amplituuri. Patoloogiat saab näidata mis tahes soovitud tasapinnal või nurga alt. Mudeleid saab reprodutseerida ja jagada piiramatult ning erinevalt operatsioonimaterjalist ei ole nendele juurdepääs piiratud. Piiranguks on klapi- ja südamelihase patoloogiad, mida on praeguse tehnoloogiaga raske 3D trükkimisel reprodutseerida [30]. Patsiendipõhistel 3D printitud mudelitel on potentsiaal patsientide patoloogiat selgitada ja parandada kardioloogi ja patsiendi perekonna vahelist suhtlust [31].

Hiljutises uuringus võrreldi 3D printitud mudelite ja 3D piltide kasulikkust operatsiooni planeerimisel. Kirurgia residentidel paluti kasutada 3D arvutimudelit või 3D printitud mudeleid operatsiooni planeerimiseks. Residentid hindasid 3D printitud mudelite kvaliteeti märkimisväärselt kõrgemaks. Autorid järeldasid, et 3D printitud mudelite kasutamine võib parandada noorte kirurgide operatsiooni planeerimise kvaliteeti ja olla kasulik oskuste parandamiseks väljaspool operatsiooniruumi [26].

Näolõualuukirurgias on keerulise anatoomia õpetamiseks 3D printitud mudeleid kasutatud keskkõrva kirurgia ja sinonasaalendoskoopia harjutamiseks ning laste ja täiskasvanute kõri- ja neeluanatoomia õpetamiseks [32].

Sarnase uuringu on käesoleva analüüsi autorid läbi viinud minimaalinvasiivseid piltjuhitud protseduure harjutavate radioloogia residentidega, kellele võimaldati kasutada anatoomiliselt realistlike kolmemõõtmelisi neerufantoomide biopsiate ja nefrostoomide paigaldamise õppimiseks. Hinnati realistlikkust, vastupidavust, hinda ja koolituseks sobivust. Tulemused näitasid, et 3D printimise abil saadud fantoomid on realistlikumad ja hõlpsamini kasutatavad kui traditsioonilised [27].

3D mudeleid kasutatakse ka patsiendile või tema lähedasele eelseisva operatsiooni selgitamiseks [28]. Uuringud on näidanud, et kolmemõõtmeliselt trükitud mudelid tõstavad patsiendi rahulolu, arusaamist ja soostumust planeeritava raviga [5, 29].

Samas piirduvad senini tehtud teaduslikud uuringud suhteliselt väikse juhtude arvuga ja suures osas võrdlusandmed 3D printimise tehnoloogia kasutamisest igapäevases kliinilises praktikas puuduvad.

2.2 Kolmemõõtmelise trükkimise (3D printimine) põhimõtted

Kolmemõõtmeline trükkimine ehk 3D printimine kuulub aditiivsete tehnoloogiate hulka, mis tähendab, et prinditav materjal ladestatakse kiht kihi haaval saades selliselt kolmemõõtmeline tahke mudel.

Kolmemõõtmeline printimine koosneb viiest erinevast etapist:

1. Huvipakkuva objekti või anatoomilise piirkonna digitaalne kuvamine
2. Saadud kujutise segmenteerimine ja andmete konverteerimine STL (ingl. k. – *Standard Tessellation Language*) formaati
3. Andmete optimeerimine printimise jaoks (segmenteerimine) ja 3D mudeli ettevalmistamine
4. 3D printimistehnoloogia ja materjali valik
5. Printimine ning saadud mudeli järeltöötlus ja kvaliteedikontroll

Mudeli valmistamiseks tuleb kõigepealt teha kolmemõõtmeline kujutis prinditavast objektist. Digitaalne pildiandmestik saadakse kas radioloogilisel uuringul, laserskaneerimisel, optilisel skaneerimisel või mitmest projektsioonist pildistamisel (fotogramm-meetria). Samuti on kasutusel dünaamilise rõhu mõõtmismeetod ja jäseme vormide skaneerimine.

Radioloogilistest uuringutest saab kõige täpsema ja parima signaali-müra suhtega kujutise kompuutertomograafia (KT) või magnetresonantstomograafia (MRT) uuringul. KT-uuringul on kõige parem ruumiline lahutusvõime, kuid MRT uuringust halvem kudede lahutusvõime. Seega juhul, kui soovitakse printida näiteks luukudet, siis on eelistatum KT-uuring, ja kui ajukudet, siis MRT-uuring. 3D printimise jaoks on võimalik kasutada ka ultraheliuuringu ja angiograafia andmeid. Radioloogilisel uuringul saadud pildiandmed on kindlas standardses formaadis, milleks on DICOM (Ingl. k. – *Digital Imaging and Communication in Medicine*) standard [5]. DICOM-kujutisi ei rakendata otse 3D printeris, vaid need segmenteeritakse ja teisendatakse 3D printeritele sobivasse formaati.

Laserskaneerimist kasutatakse juhtudel, kus soovitakse saada võimalikult täpne anatoomilise struktuuri pinna kujutis. See on vajalik peamiselt lahaste ja ortooside valmistamisel, samuti hambaravis. Laserskaneerimise puhul liigutatakse laserkiirt aeglaselt uuritava objekti pinnal erinevatest suundadest ja saadud signaali põhjal konstrueeritakse digitaalne kolmemõõtmeline kujutis.

Optiline skaneerimine ja fotogramm-meetria põhinevad erinevast projektsioonist tehtud kujutiste järeltötlusel.

Edasi töödeldakse saadud 3D kujutis käsitsi. Töötamise eesmärgiks on kõrvaldada pildil olevad võimalikud artefaktid ja määrata ära need struktuurid, mida soovitakse printida. Viimast tegevust nimetatakse segmenteerimiseks. Töötlusel saadud kujutised, mida kasutatakse meditsiinilistel eesmärkidel on soovitatav salvestada ja dokumenteerida. Näiteks kirjeldada haigusloos. Kirjeldus peaks hõlmama printimisele mineva struktuuri või vahendi iseloomustust ja võimalikke haiguslikke leide [5]. 3D visualiseerimise näideteks on mitmetasandiline reformatsioon, maksimaalse intensiivsusega projektsioonid ja mahu esitamine. Segmenteerimisprotsess jagab saadud kujutised anatoomilistesse piirkondadesse ning algab tavaliselt DICOM piltide komplekti importimisega spetsiaalsesse piltide järeltötlustarkvarasse. Anatoomilised piirkonnad valitakse automatiseeritud ja poolautomaatsete tööriistade kombinatsiooni abil. Kui 3D printimiseks soovitud piirkond või struktuur on valitud, siis interpoleeritakse andmed ja arvutatakse pinnapõhine 3D mudel, mis kirjeldab selle mahu 3D geomeetriat.

Praeguseks on meditsiiniliste 3D printitud objektide kõige levinum, laialdasemalt kasutatav ja aktsepteeritud failivorming STL (ingl. k. – *Standard Tessellation Language*) fail. Saadud kolmemõõtmelise kujutise digitaalne andmekoosseis viiakse 3D printeri jaoks sobivasse STL formaati. STL failid kirjeldavad ainult kolmemõõtmelise objekti pinna geomeetriat ilma värve, tekstuuri ega muid tavalisi CAD (ingl. k. – *computer-aided design*) mudeli atribuute esindamata. STL failid koosnevad kolmnurksetest pindadest ja nende arv võib mõjutada mudeli anatoomilist täpsust. Meditsiinilisel eesmärgil printitavad mudelid peaksid omama piisava arvu pinnakolmnurki, et anatoomiat adekvaatse täpsusega kajastada. STL faili loomisel ja eksportimisel peab olema teada segmenteerimistarkvara omadused. Näiteks teadmine failide mahu vähendamisest, silumisest ja edasisest manipuleerimisest või optimeerimisest [4, 5].

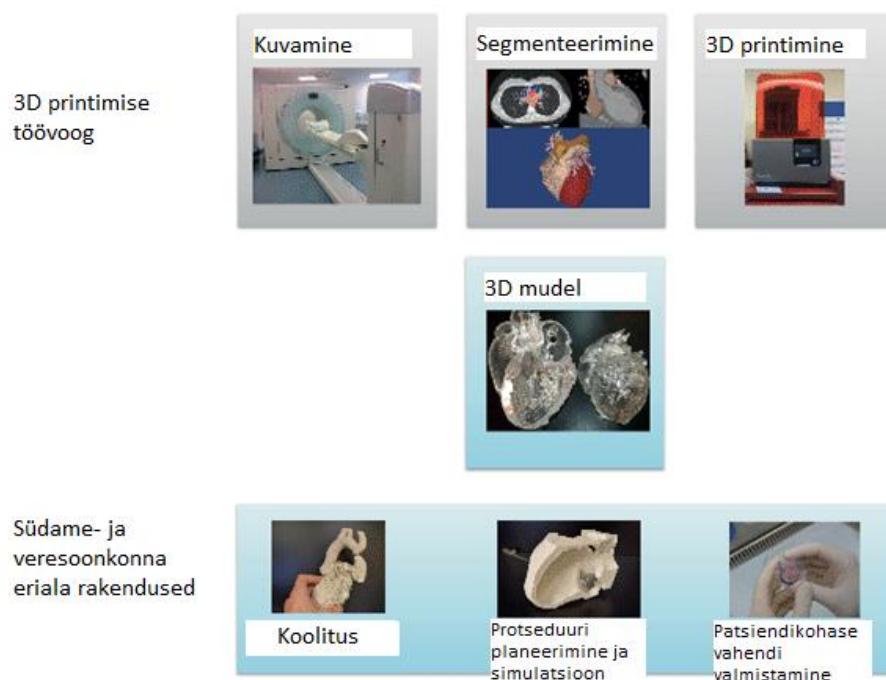
Järgmiseks etapiks on printitava anatoomilise struktuuri või vahendi jaoks sobiva materjali ja printimistehnoloogia valimine. Kui 3D printitud mudeli aluseks on meditsiinilised pildid, siis peaks 3D printeri eraldusvõime olema võrdne või parem kui mudeli segmentamiseks kasutatavate piltide lahusvõime. Reeglina on vajalik printida alla 1 mm suuruse lahusvõimega. Käesoleval ajal on laiemalt kasutusel seitse printimistehnoloogiat, milledest igaüks kasutab erinevat printimisprotsessi ja materjali. Tehnoloogiad ei ole otseselt kombineeritavad ja nõuavad erinevaid printereid.

1. **Fotopolümeerisatsiooni** puhul kasutatakse stereolitograafia tehnoloogiat. Kõigepealt täidetakse anum fotopolümeervaiguga ja seejärel kõvendatakse vaik ultravioletvalgusallikaga. Vaik paikneb üldjuhul läbipaistva põhjaga anumal, kuhu langetatakse prindiplatvorm, mille külge kõvendatakse fotopolümeerisatsiooni käigus UV laseriga detaili kihte. Kasutatakse luu, hambamudelite, hambaimplantaadi mudelite ja kuulmisaparatuuride valmistamisel. Tehnoloogial on kõrge lahusvõime ja täpsus ning visuaalselt hea printimistulemus. Puuduseks on vähenenud tugevus ja vastupidavus [4, 32, 33].
2. **Materjali pihustamine** sarnaneb tindiprinteriga paberile printimisega, sest materjal lastakse läbi väikese läbimõõduga düüside. Sel juhul on alusmaterjaliks fotopolümeerne vaik, mida on seejärel UV-lambi abil karastatud. Materjali pihustamisel on võimalik kasutada plastiku ja polümeere, millest valmistatakse meditsiinilisi mudeleid, hambavorme ja hambaimplantaadi mudeleid. Suur täpsus ja vähe jääkmaterjali. Võimalik on sama protsessi käigus printida erinevaid osi erinevates värvides [4, 32].
3. **Sideaine pihustamine** puhul kasutatakse pulbrilist alusmaterjali ja vedelat sideainet. Printer jaotab pulbri võrdsetes kihtides ja sideaine kantakse läbi düüside, mis pulbriosakesed programmeeritava 3D objekti kokku liimivad. Selle tehnoloogia abil on võimalik printida roostevaba terast, polümeere ja klaasi. Kuna võimalik on printida erinevates värvitoonides, siis on eriti sobiv anatoomiliste mudelite jaoks. Eeliseks on lisaks erinevate värvitoonide kasutamisele ka lai materjalivalik, kiirus ja erinevate printimis- ja sidematerjalide kasutamise võimalus, mille tõttu saab printida erinevate mehhaaniliste omadustega mudeleid. Puuduseks on asjaolu, et tehnoloogia pole alati sobiv struktuursete osade valmistamiseks ja samuti on väljaprintitud eset raske puhastada [4, 32].
4. **Materjalide pressimine** on kõige levinum ja populaarseim 3D printimise tehnoloogia. Materjaliks üldjuhul rullile keritud termoplastik. Plastik surutakse kuumutatud prindipeasse, millest materjal väljub peene joana, kasvatades sedasi kiht-kihi haaval soovitud detaili. Tehnoloogia eeliseks on lihtsus ning plastiku ja polümeeride lai ja

soodne materjalivalik. Negatiivseks küljeks on aga keskpärane prindikvaliteet ning keerukamate detailide puhul ka tugistruktuuride olemasolu, mis tuleb üldjuhul käsitsi eemaldada. Kasutatakse meditsiiniinstrumentide ja tugistruktuuride prototüüpimiseks [4, 32, 33].

5. **Pulbersulatus** kasutab suure võimsusega laserallikat plast-, metalli-, keraamika- või klaasipulbri väikeste osakeste sulatamiseks massiks, millel on soovitud kolmemõõtmeline kuju. Kasutatakse otsese metalli laserpaagutamise, selektiivse soojuspaagutamise, selektiivse lasersulatus ja elektronkiire sulatus tehnoloogiaid. Laseri abil paagutatakse ühel kihil paiknevad osakesed ühtseks detailiks ning masin tõmbab rullikuga järgmise kihi materjali peale, mille järel protsess kordub. Tehnoloogia eeliseks on tugistruktuuride puudumine, mis võimaldab printida väga keerukaid detaile ning muudab järeltöötlemise lihtsamaks. Kasutatavad materjalid on nailon, roostevaba teras, titaan, alumiinium, kroomkoobalt ja vask. Tehnoloogia sobib implantaatide ja tugivahendite tegemiseks ja on odav. Miinuseks on aeglane printimiskiirus, piiratud suurused ja sõltuvus pulbritera suurusest [4, 32, 33].
6. **Lehe lamineerimine** seob materjali lehed välise jõu kaudu. Neid protsesse saab täiendavalt kategoriseerida vastavalt mehhanismidele, mida kasutatakse kihtide vahelise sidumise saavutamiseks: liimimine või adhesiivne liitmine, termiline sidumine, kinnitamine või ultraheli keevitamine. Prinditavateks materjalideks on paber, plastik ja lehtmehallid. Sobib luupinna modelleerimiseks ortopeedias. Tehnoloogia on kiire ja odav, kuid nõuab järeltöötlust [4, 32].
7. **Otsene energia sadestumine** on protsess, mida kasutatakse enamasti kõrgtehnoloogilises metallitööstuses. See võimaldab osade loomist materjali sulatamise teel selle ladestamise ajal. 3D printer kinnitatakse tavaliselt mitmeteljelise robotvarre külge, millel on otsik metallipulbri või -traadiga ja energiaallikas (laser, elektronkiir või plasmakaar), mis seda sulatab moodustades tahke objekti. Prinditavateks materjalideks on kroomkoobalt ja titaan. Kasutusvaldkonnad meditsiinis on kitsad, peamiselt olemasolevate osade parandamine ja suurte struktuuride valmistamine [4, 32].

Printimisel saadud anatoomiline struktuur või ravivahend tuleb järeltöödelda. Kõik printimisel mudelit toetavad elemendid ja materjalid ning tootmisjäägid ja/või -ained tuleks eemaldada nii täielikult kui võimalik. Kui kogu tugimaterjali ei ole võimalik eemaldada, tuleb see dokumenteerida. Enne kliinilist kasutamist tuleb printimistulemus üle vaadata. Juhul, kui mudelil on printimise aluseks olevast 3D kujutisest tingitud artefakt, siis tuleb see samuti dokumenteerida. Mudeli hindamiseks kasutatakse nii kvalitatiivseid kui kvantitatiivseid meetodeid veendumaks, et 3D prinditud mudel või vahend vastab soovitud sisendandmetele. Printimise eest vastutajad peavad andma subjektiivse hinnangu ja võimalusel tuleks teha ka objektiivsed mõõtmised, et veenduda tulemuse vastavuses printimiseks esitatud originaalstruktuuriga või -kujutisega [5].



Joonis 1. 3D printimise töövoog ja näidustused südame- ja veresoontekirurgias (Allikas: Meier, L. M., Meineri, M., Hiansen, J. Q., & Horlick, E. M. (2017). *Structural and congenital heart disease interventions: the role of three-dimensional printing*. *Netherlands Heart Journal*, 25(2), 65-75.).

2.3 Kvaliteedi hindamine

3D printeri kvaliteedikontroll peaks koosnema regulaarsest täpsuse kontrollist koos testtrükkimisega, ennetavast hooldusest ja kalibreerimisest. Printeri kvaliteedi hindamiseks on soovitatav kasutada testfantome [5].

Erinevused segmenteeritud anatoomia ja 3D printitud mudeli vahel on tavaliselt kujutise vokslite suuruse järgi (<1 mm (tüüpiliselt <0,4 mm) ja <3% (tüüpiliselt <1%)) ning on tavaliselt kliiniliselt ebaolulised. Vokslite nimetatakse kuubi, millest moodustub ruumiline kujutis ehk ühte ruudustiku ruutu kolmemõõtmelises ruumis. Need on kõige silmatorkavamad uuringukujutise saamise läbilõiketelje ja 3D printerite printimiskihi (z) suunas. Õhemate pildilõikude ja kitsama z-telje trükkikihi kasutamine vähendab sageli lahknevusi.

Ehkki optimaalse täpsuse saavutamiseks on esmatähtsad lähtekujutised ning sobiv trükiprotseduuri ja materjalide valik, siis on kõige sagedasemateks vigade põhjustajateks vead kujutise segmenteerimisel ja STL formaati teisendamisel. Vigade vältimiseks soovitatakse pildi järeltöötlust teostada vastava ala asjatundjal, kes radioloogiliste kujutiste töötlemisel on ideaalis radioloog. See tagab trükitud mudeli vastavuse piltide kliinilisele tõlgendusele, sest segmenteerimise täpsus nõuab struktuuride õiget tuvastamist ja nende eraldamist kujutise artefaktidest. Samuti on oluline õige tarkvara valik, sest segmenteerimise tarkvarapakett mängib printimistulemuse kvaliteedis ja täpsuses olulist rolli [17].

2.4 Kolmemõõtmeline trükkimine Eesti ja Soome meditsiinasutustes

Analüüsi käigus intervjueriti 2 ortopeedi ja 2 radioloogi Ida-Tallinna Keskhaiglast (ITK) ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglast (PERH), meditsiinitehnika insenere ITK-st, PERH-ist ja Tartu

Ülikooli Kliinikumist (TÜK) ning kaht Tallinna Tehnikaülikooli Biorobootika Keskuse teadurit.

Eestis kasutatakse meditsiinis 3D printimisel saadud vahendeid või mudeleid Tallinna kahes suuremas haiglas ortopeediliste, neurokirurgiliste ja näolõualuukirurgia operatsioonide planeerimiseks ning lahaste ja implantaatide valmistamiseks. TÜ radioloogia residentide õppe esimene praktiline osa viiakse läbi 3D printimistehnoloogia abil valmistatud anatoomiliselt realistlike neerufantoomidega.

Hinnanguliselt on Eestis viimastel aastatel prinditud kolmemõõtmelisi mudeleid meditsiiniliseks otstarbeks 200-300 aastat. Prinditavaid mudeleid ja vahendeid kasutavad enam-vähem võrdsetes osades näolõualuukirurgid, onkoloogid, neurokirurgid ja ortopeedid. Eelnevatega sarnases koguses trükitakse lahaseid ja ortoose (u. 50 vahendit aastas). 3D printimine teostatakse kas haigla enda printeriga või ostetakse sisse Tallinna Tehnikaülikoolist. Erandjuhtudel on üksikuid keerulisi proteese tellitud ka väljastpoolt Eestit. Juhul, kui mudel on tellitud väljastpoolt raviausutust, siis on ühe anatoomilise struktuuri hind sõltuvalt keerukusest keskmiselt 200-400 eurot.

Intervjuudel rõhutati, et erinevate erialade huvi 3D printimise vastu on suur. Hetkel piirab laiemat kasutust suur tööjõukulu, mis on vajalik 3D kujutise töötlemiseks ja printimiseks ettevalmistuseks. Pilditöötlust ei saa lõpuni automatiseerida ja viimase kontrolli enne printimist peab tegema vastava eriala spetsialist.

Põhjaliku ülevaate 3D printimisest meditsiinis on teinud Soome kolleegid [6]. Uuringust selgub, et kolmemõõtmelist trükkimist kasutatakse Soomes praktiliselt eranditult ülikoolihaiglates. Trükitud vahendite ja mudelite hulk on ligikaudu 500. Väljatrükitud mudelitest ja operatsioonivahenditest 60% on tellitud näolõualuukirurgide poolt, millest 86% on implantaadid.

2.5 Kolmemõõtmelise trükkimise efektiivsus (tõhusus ja mõjus)

Ühelgi uuritud meditsiinierialal ega -valdkonnas, kus 3D printimist kasutatakse ei õnnestunud antud töö autoritel leida teaduskirjandusest ega saada viiteid ekspertintervjuudelt kolmemõõtmelise printimise kasutamise kliinilistest juhistest. Valdaval enamikul erialadest on 3D printimise rakendused uurimis- ja arendusfaasis. See tehnoloogia on kliinilisse praktikasse tulnud suuremas mahus viimase kümne aasta jooksul, mistõttu puuduvad laiapõhjalised uuringud, mis võrdleksid kolmemõõtmelise trükkimise kliinilist efektiivsust ja kaugtulemusi traditsiooniliste tehnoloogiate ja tavapraktikatega [34].

Kliinilist efektiivsust on hinnatud kas ekspertgruppide konsensuslike otsuste või juhuslikustatud kliiniliste uuringutega. Viimaseid on teadusajakirjanduses publitseeritud süstemaatiliste kirjanduse ülevaadete alusel tehtud üha suurenevas mahus, kuid 3D printimise laia kliiniliste näidustuste vahemiku ja tehnoloogia varieeruvuse tõttu on uuritavad grupid olnud suhteliselt väikesed [5, 34, 36, 38, 45, 46].

Kõige põhjalikuma meditsiinilise 3D printimise juhiste ja kliinilise sobivuse kokkuvõtte on publitseerinud 2018. aastal Põhja-Ameerika Radioloogia Ühing – *Radiological Society of North America (RSNA)*[5]. Selle dokumendi koostamise meetodika seisnes tõendus põhise teaduskirjanduse analüüsil ja selle põhjal ekspertide konsensuslike seisukohtade kujundamisel. Erinevaid 3D printimise näidustusi hinnati 1-9 skaalal, kusjuures hinded vahemikus 7-9 tähistavad, et 3D printimine on reeglina asjakohane ehk kogutud andmed ja kogemused näitavad, et 3D printimine suurendab meditsiinilisel kuvamisel saadud andmete väärtust. Samas, kui vaadata selle publikatsiooni tegemisel kasutatud teaduskirjanduse viiteid,

siis on need valdavas osas kvalitatiivseid tulemusi avaldavad kirjutised [41-44]. Otseselt kliinilisele efektiivsusele viitavaid kvantitatiivseid või kaugtulemusi kajastavaid uuringuid märkimisväärsel hulgal leida ei õnnestu.

Eelpool toodud 3D printimise juhistes reeglina asjakohasteks loetud kasutusvaldkonnad on toodud Tabelis 1.

Patoloogia	Hinnang 7-9 (skaalal 1-9)
Kaasasündinud südamerikked	
Avatud arterioosjuha	9
Osaline või täielik anomaalne kopsuveenide suubumine (PAPVR, TAPVR. Ingl. k. – <i>Partial/Total Anomalous Pulmonary Pulmonary Venous</i>)	8
Falot' tetraloogia koos suurte aortopulmonaarsete kollateraalararteritega,	7
Kahe sissevooluga vasak või parem vatsake	7
Mittetasakaalus atrioventrikulaarne kanal	7
Kaasasündinud korrigeeritud	7
Suurte arterite transpositsioon	7
Kahe väljavooluga parem või vasak vatsake	9
Kraniomaksillofatsiaalsed patoloogiad	
Komplekssed koljufraktuurid	7
Komplekssed näokolju- ja lõualuufraktuurid	8
Komplekssed kolju ja näoluude keerulised kaasasündinud väärarengud	9
Komplekssed huule-suulaelõhed	7
Komplekssed kõrvamalformatsioonid	8
Komplekssed osteokondroplaasiad	7
Lihtsad dentofatsiaalsed anomaaliad	7
Komplekssed dentofatsiaalsed anomaaliad	9
Teised komplekssed lõualuude haigused	8
Komplekssed temporomandibulaarliigese haigused	9
Komplekssed healoomulised luukasvajad	8
Lihtsad pahaloomulised luukasvajad	7
Komplekssed pahaloomulised luukasvajad	9
Komplekssed pahaloomulised pehmekeekasvajad	8
Urogenitaaltrakti patoloogiad	
Kirurgilist sekkumist nõudev urolitiaas	7
Neeruvähk	9
Eesnäärmevähk	8
Pediaatrilised retroperitoneaalsed genitourinaalsed kasvajakud	7
Luu-lihaskonna patoloogiad	
Kompleksne puusanapa murd	8
Mitteluustuv murd	7
Puusadüsplaasia	8
Liigese või neurovaskulaarse haaratusega luu- või pehmekeoe kasvaja	8
Kaasasündinud lüliskeha anomaaliast tingitud sekundaarne skolioos	7
Veresoonekonna patoloogia	
Patsiendispetsiifilise aordistendi valimine	7
Teatud vaskulaarsed malformatsioonid, mida planeeritakse ravida menetlusradioloogiliselt	8

Tabel 1. Patoloogiad, mille puhul 3D printimine on reeglina asjakohane (Hinnangu tulemus 7-9). Allikas: *Radiological Society of North America (RSNA) 3D printing Special Interest Group (SIG): guidelines for medical 3D printing and appropriateness for clinical scenarios* [5].

Kliinilisi juhuslikustatud uuringuid on kokku võetud teaduslikes süstemaatilistes kirjanduse ülevaadetes [5, 13, 34, 38, 45]. Nendest nähtub, et konkurentsilt kõige rohkem 3D prinditud vahendite efektiivsuse uuringuid on tehtud kirurgiliste operatsioonide planeerimise anatoomiliste mudelite ja operatsiooni abivahendite kohta – 70-80% uuringutest. Neist omakorda on valdav enamus suu- ja näo-lõualuukirurgia kohta, millele järgneb luu-lihaskonna kirurgia [34, 38]. Üks viimaseid süstemaatilisi kirjanduse ülevaateid 3D printimise kliinilise tõhususe ja tulemuslikkuse/mõjususe kohta (ingl. k. – *efficacy and effectiveness*) toob välja kokku 21 kõrge tõendus põhiselega artiklit, milledest kõik on kas suu-näo-lõualuu kirurgiast või luu-lihaskonna teemal [34]. Keskmise uuringus osalejate arv juhuslikustatud kliinilistes uuringutes oli 36 inimest. Kõikides uuringutes, mis kasutasid objektiivseid mõõdikuid hinnati operatsiooni planeerimise mudelite mõju operatsioonijale, kirurgilisele täpsusele ja verekaotusele. Samuti hinnati esteetilist tulemust, taastumisaega ja operatsioonijärgset funktsionaalsust. Erinevate uuringute tulemused vaheldusid 3D printimise eelistest ($P < 0.05$ operatsiooniaja lühenemise (4 uuringut), täpsuse (3 uuringut) ja verekaotuse (2 uuringut) osas) kuni selleni, et 3D prinditud mudeli kasutamine tulemust ei muutnud. Sarnased tulemused olid nende uuringute osas, mis mõõtsid 3D prinditud kirurgiliste giidide ja navigatsioonivahendite mõju.

Ülevaateartiklites välja toodud operatsiooniaja muutused olid sõltuvalt operatsiooni tüübist ja uuringust **5-123 minutit lühemad**, samas 4% uuringute puhul ei mõjutanud 3D mudel operatsiooni pikkust või pikendas selle aega. Operatsiooniaegne **verekadu vähenes 51-185 ml**, kusjuures oli ka üks uuring, mis selles osas muutust ei näidanud [34, 38].

Kitsamalt ortopeedilises ja näo-lõualuukirurgias kasutatava 3D printimise kututõhususe kohta tehtud süstemaatiline teaduskirjanduse ülevaade 2019. aastast toob välja, et seitse uuringut, mis käsitlesid 3D prinditud anatoomiliste mudelite kasutamist planeerimisel näitasid keskmiselt **62 minutit lühemat operatsiooniaega** ja 25 uuringut, mis käsitlesid 3D kirurgiliste giidide kasutamist **23 minutit aja kokkuhoidu**. Antud süstemaatiline ülevaade väidab, et kuluefektiivsus saavutatakse siis, kui prinditakse vähemalt 63 mudelit aastas [13].

Terapeutiliste vahendite kohta leiti ainult 3 artiklit, mis käsitlesid randomiseeritud kliinilisi uuringuid. Ka nendes täheldati statistiliselt oluliselt paremat kirurgilist täpsust ja operatsiooniaja lühenemist [34]. Samas võib nii viidatud artikli kui teiste viimastel aastatel tehtud uuringute põhjal väita, et otseselt inimesse implanteeritud 3D prinditud ravivahendite tõhususe ega mõjususe kohta ei ole tehtud piisavalt randomiseeritud kliinilisi uuringuid, et nende kasu kohta oleks võimalik üheselt tõlgendatavat tulemust välja tuua [34, 38, 45].

Ehkki enamuses kõrge tõendus põhiselega artiklitest saadi statistiliselt olulisi tulemusi ülalmainitud mõõdikute osas, ei hinnanud ükski neist artiklitest nende mõõdikute kliinilist tähtsust.

Kõige uuemates teadusartiklites, mis efektiivsust käsitlevad, ei ole varasemate ülevaateartiklitega võrreldes oluliselt uut informatsiooni lisandunud. Näiteks 2019. aastal avaldatud ülevaateartikkel patsiendispetsiifiliste seljakirurgia implantaatide kohta leiab ainult 22 artiklit, millest kõik on kas kliiniliste juhtude või seeriade kirjeldused (mitte ühtegi randomiseeritud kliinilist uuringut) [36]. Samuti 2019. aastal avaldatud artikkel 3D printimise kohta luumurdude ravis kasutab juhuslikustatud patsiendi valimit kodarлуу komplitseeritud murdude ravi hindamisel. Statistiliselt olulised tulemused saadi nii operatsiooniaja lühenemise kui verekaotuse kohta, kuid absoluutnumbrites olid need tagasihoidlikud: vastavalt 9 min ja 13 ml. Samas ei paranenud operatsioonijärgne funktsionaalsus [35].

Sarnaselt käesoleva töö eesmärgile on 3D printimise võimalusi tervishoiusüsteemi vaatest hinnatud Kanadas ja Belgias [45, 46]. Mõlemad uurimused tulevad järeldusele, et ehkki kolmemõõtmelise printimise kasutus ja teadusartiklite arv on viimasel kümnendil kiirenevas

tempos suurenenud, on **meditsiinilise 3D printimise tõhususe kohta andmeid ebapiisavalt**. Tõendus põhisust tuleks koguda rohkema arvu osalejatega uuringutega ja tehnoloogia hindamisele suuremat tähelepanu pöörata. Belglaste soovivad kasutada näiteks formaalset hindamismudelit IDEAL (Idea, Development, Exploration, Assessment and Long-term study), mis võiks aidata lahendada andmete kogumisega seotud probleeme ja sillutada teed 3D printimise edasiseks rakendamiseks ja hüvitamiseks. Märgitakse, et praegu on 3D printitud vahendite lisandväärtuse kohta meditsiinis tõendusmaterjali vähe. Ehkki praktiliselt kõik teadusartiklid toetavad 3D printitud uuenduslike eritellimusel valmistatud meditsiiniliste vahendite ja implantaatide kasutamist, siis tõendus põhisuse leidmine sellele väitele on raske väikeste patsiendirühmade ja eetiliste probleemide (kõrgendatud riskidega meditsiiniseadmete ja implantaatide võrdlemine traditsiooniliste meetoditega) tõttu. Tõdetakse ka, et ehkki mõnda 3D printitud vahendit kasutatakse väga suurtes patsiendirühmades, siis sageli puudub süsteemne andmete kogumine [45].

Belglaste teostatud uuringus toodi välja 8 kulutõhususe kohta tehtud randomiseeritud uuringut. Ka nende uuringute puhul oli patsientide valim väike (enamasti alla 20 patsiendi ravirühma kohta) ja uuringute tulemused ebaühtlased, mis ei võimalda kogutud andmete usaldusväärsust hinnata ega toetada väiteid, et 3D printitud vahendid lühendavad operatsiooniaega, ravikuluid või parandavad patsiendi ohutust.

Ehkki käesolevaks ajaks pole tehtud piisava valimiga ja rahuldaval tasemel kaugtulemusi hindavaid kliinilisi uuringuid, siis saab ikkagi välja tuua mõned anatoomilised piirkonnad ja meditsiinilised näidustused, mille puhul 3D printimise kulutõhusust peaks hindama. Olemas on piisavalt kvalitatiivseid laiapõhjalisi uuringuid ja töögruppide analüüse [5, 34, 38, 45], väiksemas mahus kvantitatiivseid uuringuid [13, 35] ning ka Soome [6] ja Eesti viimaste aastate praktika näited, mille põhjal saab soovitada, et **kolju-, näo- ja lõualuukirurgias ning luu-lihaskonnakirurgias** kasutatavate 3D printitud mudelite kuluefektiivsust võiks põhjalikult hinnata. Teiste piirkondade ega erialade mudelite osas selget tõendus põhist ega kogemuslikku kliinilist efektiivsust leida ei õnnestunud. Samuti ei ole põhjendatud patsiendispetsiifiliste implantaatide 3D printimise kuluefektiivsuse hindamine lähitulevikus, sest ranged seadusandlikud regulatsioonid eeldavat tootmisvahenditesse suhteliselt suuri investeeringuid.

3. Kokkuvõte

Meditsiinis on kolmemõõtmelisel trükkimisel mitmeid näidustusi alates õppematerjalidest kuni keeruliste implantaatideni ning seda tehnoloogiat rakendavad paljud erialad trükkides välja erinevate anatoomiliste piirkondade haiguste diagnostikaks ja raviks vajalikke mudeleid ja ravivahendeid. Meditsiinis on edukaks 3D printimise rakendamiseks vajalik multidistsiplinaarne lähenemine, kus kaasatakse nii meditsiinitöötajaid kui insenere. Patsiendi anatoomiat ja patoloogilisi protsesse iseloomustavad täpsed mudelid nõuavad radioloogide, saatvate arstide ja biomeditsiinitehnika inseneride ning teiste vastavate erialaspetsialistide tihedat suhtlust. 3D printitud mudelite roll laieneb implantaatide ja tugivahendite printimiselt koolitusele ja õpetusele, mida soodustab üha kasvav arusaam, et 3D piltide kasutamine operatsiooni või protseduuri planeerimiseks pole nii tõhus kui patsiendi struktuuridega identse füüsilise mudeli kasutamine. Seda eriti väga keerukate patoloogiate ja operatsioonide korral. Erinevad uuringud on näidanud, et 3D printimise rakendamine vähendab teatud juhtudel operatsiooniaega ja operatsioonivahendite kulu, tüsistusi, vajalikku vereülekanne hulka ja haiglas viibimise aega [4, 5, 13, 18, 40]. Kahjuks ei ole neid positiivseid tulemusi ühelgi erialal ega valdkonnas veel usaldusväärselt tõendatud suurema hulga patsientidega ega

kliiniliselt juhuslikustatud teadusuuringutega ning puuduvad kaugtulemuste uuringud. Seega meditsiinilise 3D trükkimise efektiivsust ehk lisanduvat tervisekasu võrreldes tavapraktikaga teadusuuringutega ühemõtteliselt tõestatud ei ole. Samuti pole meditsiinilist 3D printimist eraldi välja toodud rahvusvahelistes ravijuhistes ning puuduvad teadustöö ühtsed juhised ja standardid [12]. Süsteemsem kolmemõõtmelise trükkimise kasutamine meditsiinis eeldab mitme rakendusvaldkonna ja eriala puhul veel edasisi teadusuuringuid.

Läbi viidud intervjuude põhjal ja vaadates viimastel aastatel meditsiinis kasutatud mudelite ja ravivahendite trükkimise arvu, on Eestis erinevatest 3D printimise rakendusvaldkondadest vajadus eelkõige operatsioonide ja protseduuride planeerimise ning patsiendikohaste implantaatide ja lahaste järele.

Kokkuvõttes saab ülaltoodud kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete uuringute ülevaate ning intervjuude alusel soovitada, et **kolju-, näo- ja lõualuukirurgias ning luu- ja lihaskonnakirurgias** kasutatavate 3D printitud **operatsiooni planeerimise mudelite ja operatsioonitarvikute** kuluefektiivsust võiks järgmises etapis põhjalikult hinnata.

Viited

1. Marro, A., Bandukwala, T., & Mak, W. (2016). Three-dimensional printing and medical imaging: a review of the methods and applications. *Current problems in diagnostic radiology*, 45(1), 2-9.
2. Anwar, S., Singh, G. K., Miller, J., Sharma, M., Manning, P., Billadello, J. J., ... & Woodard, P. K. (2018). 3D printing is a transformative technology in congenital heart disease. *JACC: Basic to Translational Science*, 3(2), 294-312.
3. Mashambanhaka, F (2019). 3D Printing in Medicine: The Best Applications. <https://all3dp.com/2/3d-printing-in-medicine-the-best-applications/> (viimati vaadatud 31.1.2020)
4. Aimar, A., Palermo, A., & Innocenti, B. (2019). The role of 3D printing in medical applications: a state of the art. *Journal of healthcare engineering*, 2019.
5. Chepelev, L., Wake, N., Ryan, J., Althobaity, W., Gupta, A., Arribas, E., ... & Ionita, C. N. (2018). Radiological Society of North America (RSNA) 3D printing Special Interest Group (SIG): guidelines for medical 3D printing and appropriateness for clinical scenarios. *3D printing in medicine*, 4(1), 1-38.
6. Pettersson, A. B. V., Salmi, M., Vallittu, P., Serlo, W., Tuomi, J., & Mäkitie, A. A. (2019). Main Clinical Use of Additive Manufacturing (Three-Dimensional Printing) in Finland Restricted to the Head and Neck Area in 2016–2017. *Scandinavian Journal of Surgery*, 1457496919840958.
7. Ormabera, B. J., Valle, R. D., Fernández, J. Z., Ortega, M. L., Iñurritegui, X. U., & Solís, S. T. (2017). 3D printing in neurosurgery: a specific model for patients with craniosynostosis. *Neurocirugía (English Edition)*, 28(6), 260-265.
8. Kolju- ja näokirurgia preoperatiivne 3D planeerimine. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu muutmise taotlus koos täitmisjuhistega. (2019). https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2019/1325_taotlus_avalik.pdf (viimati vaadatud 31.01.2020)
9. Randazzo, M., Pisapia, J. M., Singh, N., & Thawani, J. P. (2016). 3D printing in neurosurgery: a systematic review. *Surgical neurology international*, 7(Suppl 33), S801.
10. Weinstock, P., Prabhu, S. P., Flynn, K., Orbach, D. B., & Smith, E. (2015). Optimizing cerebrovascular surgical and endovascular procedures in children via personalized 3D printing. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 16(5), 584-589.
11. Naftulin, J. S., Kimchi, E. Y., & Cash, S. S. (2015). Streamlined, inexpensive 3D printing of the brain and skull. *PloS one*, 10(8).
12. Pucci, J. U., Christophe, B. R., Sisti, J. A., & Connolly Jr, E. S. (2017). Three-dimensional printing: technologies, applications, and limitations in neurosurgery. *Biotechnology Advances*, 35(5), 521-529.
- 13 Ballard, D. H., Mills, P., Duszak Jr, R., Weisman, J. A., Rybicki, F. J., & Woodard, P. K. (2019). Medical 3D Printing Cost-Savings in Orthopedic and Maxillofacial Surgery: Cost Analysis of Operating Room Time Saved with 3D Printed Anatomic Models and Surgical Guides. *Academic radiology*.
14. Tino, R., Yeo, A., Leary, M., Brandt, M., & Kron, T. (2019). A Systematic Review on 3D-Printed Imaging and Dosimetry Phantoms in Radiation Therapy. *Technology in cancer research & treatment*, 18, 1533033819870208.

15. Craft, D. F., & Howell, R. M. (2017). Preparation and fabrication of a full-scale, sagittal-sliced, 3D-printed, patient-specific radiotherapy phantom. *Journal of applied clinical medical physics*, 18(5), 285-292.
16. Chen, X., Li, X., Xu, L., Sun, Y., Politis, C., & Egger, J. (2016). Development of a computer-aided design software for dental splint in orthognathic surgery. *Scientific reports*, 6, 38867.
17. Mitsouras, D., Liacouras, P., Imanzadeh, A., Giannopoulos, A. A., Cai, T., Kumamaru, K. K., ... & Ho, V. B. (2015). Medical 3D printing for the radiologist. *Radiographics*, 35(7), 1965-1988.
18. Hoang, D., Perrault, D., Stevanovic, M., & Ghiassi, A. (2016). Surgical applications of three-dimensional printing: a review of the current literature & how to get started. *Annals of translational medicine*, 4(23).
19. Wang, Y. T., Yang, X. J., Yan, B., Zeng, T. H., Qiu, Y. Y., & Chen, S. J. (2016). Clinical application of three-dimensional printing in the personalized treatment of complex spinal disorders. *Chinese Journal of Traumatology*, 19(1), 31-34.
20. Kim, Y. C., Jeong, W. S., Park, T. K., Choi, J. W., Koh, K. S., & Oh, T. S. (2017). The accuracy of patient specific implant prebented with 3D-printed rapid prototype model for orbital wall reconstruction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 45(6), 928-936.
21. Li, J., & Tanaka, H. (2018). Rapid customization system for 3D-printed splint using programmable modeling technique—a practical approach. *3D printing in medicine*, 4(1), 5.
22. Barrios-Muriel, J., Romero-Sánchez, F., Alonso-Sánchez, F. J., & Rodríguez Salgado, D. (2020). Advances in Orthotic and Prosthetic Manufacturing: A Technology Review. *Materials*, 13(2), 295.
23. Eesti Haigekassa meditsiiniseadmete loetelu ja meditsiiniseadmete loetellu kantud meditsiiniseadme eest tasu maksmise kohustuse ülevõtmise kord. <https://www.riigiteataja.ee/akt/119122018005> (viimati vaadatud 31.01.2020)
24. Euroopa Parlamendi ja Nõukogu määrus (EL) 2017/745, 5. aprill 2017. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ET/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=ET> (viimati vaadatud 31.01.2020)
25. Dong, M., Chen, G., Li, J., Qin, K., Ding, X., Peng, C., ... & Lin, X. (2018). Three-dimensional brain arteriovenous malformation models for clinical use and resident training. *Medicine*, 97(3).
26. Zheng, Y. X., Yu, D. F., Zhao, J. G., Wu, Y. L., & Zheng, B. (2016). 3D printout models vs. 3D-rendered images: which is better for preoperative planning?. *Journal of surgical education*, 73(3), 518-523.
27. Hunt, A., Ristolainen, A., Ross, P., Öpik, R., Krumme, A., & Kruusmaa, M. (2013). Low cost anatomically realistic renal biopsy phantoms for interventional radiology trainees. *European journal of radiology*, 82(4), 594-600.
28. Bernhard, J. C., Isotani, S., Matsugasumi, T., Duddalwar, V., Hung, A. J., Suer, E., ... & Hu, B. (2016). Personalized 3D printed model of kidney and tumor anatomy: a useful tool for patient education. *World journal of urology*, 34(3), 337-345.
29. Sander, I. M., Liepert, T. T., Doney, E. L., Leevy, W. M., & Liepert, D. R. (2017). Patient education for endoscopic sinus surgery: preliminary experience using 3D-printed clinical imaging data. *Journal of functional biomaterials*, 8(2), 13.

30. Yoo, S. J., Thabit, O., Kim, E. K., Ide, H., Yim, D., Dragulescu, A., ... & van Arsdell, G. (2016). 3D printing in medicine of congenital heart diseases. *3D printing in medicine*, 2(1), 3.
31. Meier, L. M., Meineri, M., Hiansen, J. Q., & Horlick, E. M. (2017). Structural and congenital heart disease interventions: the role of three-dimensional printing. *Netherlands Heart Journal*, 25(2), 65-75.
32. Canzi, P., Magnetto, M., Marconi, S., Morbini, P., Mauramati, S., Aprile, F., ... & Benazzo, M. (2018). New frontiers and emerging applications of 3D printing in ENT surgery: a systematic review of the literature. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 38(4), 286.
33. UV kapi väljatöötamine stereolitograafiaga 3D-prinditud detailide kõvendamiseks. Bakalaureusetöö. Üliõpilane: Priit Norak. Juhendaja: Taavi Möller. Tallinna Tehnikaülikool. Tallinn, 2019.
34. Diment, L. E., Thompson, M. S., & Bergmann, J. H. (2017). Clinical efficacy and effectiveness of 3D printing: a systematic review. *BMJ open*, 7(12), e016891.
35. Chen, C., Cai, L., Zheng, W., Wang, J., Guo, X., & Chen, H. (2019). The efficacy of using 3D printing models in the treatment of fractures: a randomised clinical trial. *BMC musculoskeletal disorders*, 20(1), 65.
36. Burnard, J. L., Parr, W. C., Choy, W. J., Walsh, W. R., & Mobbs, R. J. (2019). 3D-printed spine surgery implants: a systematic review of the efficacy and clinical safety profile of patient-specific and off-the-shelf devices. *European Spine Journal*, 1-13.
37. Perica, E., & Sun, Z. (2017). Patient-specific three-dimensional printing for pre-surgical planning in hepatocellular carcinoma treatment. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 7(6), 668.
38. Tack, P., Victor, J., Gemmel, P., & Annemans, L. (2016). 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review. *Biomedical engineering online*, 15(1), 115.
39. LoPresti, M., Daniels, B., Buchanan, E. P., Monson, L., & Lam, S. (2017). Virtual surgical planning and 3D printing in repeat calvarial vault reconstruction for craniosynostosis. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 19(4), 490-494.
40. Yang, M., Li, C., Li, Y., Zhao, Y., Wei, X., Zhang, G., ... & Li, M. (2015). Application of 3D rapid prototyping technology in posterior corrective surgery for Lenke 1 adolescent idiopathic scoliosis patients. *Medicine*, 94(8).
41. Bhatla, P., Tretter, J. T., Ludomirsky, A., Argilla, M., Latson, L. A., Chakravarti, S., ... & Mosca, R. S. (2017). Utility and scope of rapid prototyping in patients with complex muscular ventricular septal defects or double-outlet right ventricle: does it alter management decisions?. *Pediatric cardiology*, 38(1), 103-114.
42. Farooqi, K. M., Uppu, S. C., Nguyen, K., Srivastava, S., Ko, H. H., Choueiter, N., ... & Nielsen, J. C. (2016). Application of virtual three-dimensional models for simultaneous visualization of intracardiac anatomic relationships in double outlet right ventricle. *Pediatric cardiology*, 37(1), 90-98.
43. Garekar, S., Bharati, A., Chokhandre, M., Mali, S., Trivedi, B., Changela, V. P., ... & Agarwal, V. (2016). Clinical application and multidisciplinary assessment of three dimensional printing in double outlet right ventricle with remote ventricular septal defect. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 7(3), 344-350.
44. Hadeed, K., Dulac, Y., & Acar, P. (2016). Three-dimensional printing of a complex CHD to plan surgical repair. *Cardiology in the Young*, 26(7), 1432-1434.

45. Vinck I, Vijverman A, Vollebregt E, et al. Responsible use of high-risk medical devices: the example of 3D printed medical devices. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2018.

46. Mason, J., Visintini, S., & Quay, T. (2019). An Overview of Clinical Applications of 3-D Printing and Bioprinting. In *CADTH Issues in Emerging Health Technologies*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.