



35. BÖLÜM

KONJENİTAL DİYAFRAGMA HERNİSİNDE AKCİĞER YAPISININ MATEMATİKSEL MODELLEME İLE ANALİZİ

Emrah AYDIN¹
Birol ASLANYÜREK²

GİRİŞ

Konjenital Diyafragma Hernisi (KDH) ortalama 3000 canlı doğumda görülen doğumsal bir hastalıktır (1). Gelişim sürecinde diyafram kasını oluşturan katlantıların birleşememesi nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. Altta yatan patoloji tam olarak oluşturulamamakla birlikte hem sebebini hem de sonuçlarını öngörmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. KDH mortalitesi ve morbiditesi günümüzde çocuk cerrahları ve yeni doğan uzmanları açısından sorun olmaya devam etmektedir. Her ne kadar teknolojide meydana gelen gelişmeler hastaların yönetimine pozitif yönde yansısı da elde edilen başarılar hedeflenen noktadan uzaktadırlar.

KDH olgularında mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör pulmoner arteriyel hipertansiyonun varlığı ve derecesidir (2). Fetal dolaşım sisteminin erişkinden farklı olması nedeni ile intrauterin dönemde akciğerlerden geçen kan miktarı limitlidir. Bu da damar duvar kalınlığının artmasına bağlı olarak azalmış olan arteriyel iç çapa rağmen basınçların göreceli olarak düşük seyretmesine neden olmaktadır. Ancak doğumu takiben akciğer solunumunun başlaması ile basınçlarda artış görülmekte ve akciğer damar içi basıncın sistemik basıncın 2/3'ünü geçmesi ile klinikte pulmoner hipertansiyon olarak adlandırılan patoloji meydana gelmektedir. Pulmoner hipertansiyonun derecelendirmesi de bu nedenle ancak doğum sonrası ekokardiyografik incelemeler ile veya kateterizasyon ile gerçekleştirilebilirken prenatal dönemde ancak otopsi ile gösterilebilmektedir. Radyolojik yöntemler ile akciğer damarlarının orta-

¹ Doç. Dr., Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi AD, emrahaydin@nku.edu.tr.

² Doç. Dr. Yıldız Teknik Üniversitesi, Kimya-Metalurji Fakültesi Matematik Mühendisliği Bölümü, baslan@yildiz.edu.tr.

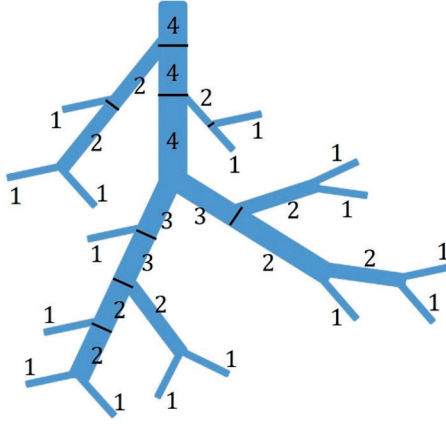
ya konulmaya çalışılması uzun zamandır araştırmacıların ilgisini çekmektedir (3–5). Bu yöntemler ile damarların incelenebilmesi için matematiksel modellemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

PULMONER ATARDAMAR VE TOPLARDAMAR AĞININ MATEMATİK MODELİ

KDH olgularında pulmoner hipertansiyonu derecelendirmek ve akciğer bozukluklarını matematiksel ölçülerle ortaya koymak, istatistik ve yapay zekâ yöntemleriyle hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve erken tespitine yardımcı olabilir. Sağlıklı fetüs akciğeri ile KDH olan fetüs akciğeri arasındaki morfolojik farkı nicelik olarak ortaya koyabilmek için pulmoner vasküler ağın matematik modelini elde etmek gerekir.

Pulmoner vasküler ağda kılcal damarlar bir tabaka şeklinde yayılırken, atardamar ve toplardamarlar ise ağaç yapısında bir dizilişe sahiptir (6). Ağaç şeklindeki dizilim sadece vasküler ağda değil, birçok doğal yapıda kendini gösterir. Bu nedenle ağaç morfolojisinin matematik modelinin kurulması sadece tıp biliminin değil, birçok farklı disiplinin ilgi alanına girer. Strahler modeli, son 40 yılda doğada görünen ağaç yapıları için kullanılan en popüler matematik modeldir. Bu modelin ilkel hali Horton tarafından akarsuların ve dallarının modellenmesinde kullanılmış olup, model Strahler tarafından yapılan küçük değişikliklerle geliştirilmiştir (7,8). Sonrasında ise model, ağaç yapılarının görüldüğü retina, pial sistem, koroner vasküler ağ, beyin sinir hücrelerindeki dendrit ağ ve iskelet kasının vasküler ağı gibi çeşitli biyolojik yapıların betimlenmesinde kullanılmıştır (9–17). Benzer şekilde, Strahler yöntemiyle akciğer atardamar ve toplardamar vasküler yapısının modellendiği çalışmalar bulunmaktadır (18–22).

Doğada görünen ağaç yapıları dallardan oluşur ve genelde kök en kalın dalı oluştururken, uç noktalara ilerledikçe dallar inceler. Ağaç yapısı modellenirken, dallar köke uzaklıkları, dolayısıyla kalınlıkları bakımından farklı mertebelerle sınıflandırılırlar. Strahler modelinde iki çatallaşma arasında kalan dal parçası segment olarak adlandırılır ve uçlarda bulunan segmentler 1. mertebe olarak sınıflandırılırken, köke doğru ilerledikçe segmentlerin mertebe sayısı artmaktadır. Şekil 1’de verilen şematik ağaç yapısının dallarına Strahler yöntemine göre mertebeler atanmıştır.



Şekil 1: Strahler yöntemine göre segmentlerin mertebelendirilmesi

Strahler modelinde segmentler uç noktalardan köke doğru aşağıdaki algoritmaya göre mertebelendirilir:

- Tüm uç dalların mertebesi 1 olarak atanır.
- Mertebesi olan iki segment buluştuğunda, çatallaşma noktasından devam eden segmentin mertebesi olarak atanır.
- $n > m$ olmak üzere, mertebesi n ve m olan iki segment buluştuğunda, çatallaşma noktasından devam eden segmentin mertebesi olarak atanır.
- Kökte bulunan segmente mertebe atanana kadar, bu işlem devam ettirilir.

Şekil 1'de verilen standart Strahler yöntemine göre mertebelendirilmiş ağaç dikkatli incelendiğinde, bu modelin bazı sorunlar içerdiği görülecektir. Bir ağaç yapısında aynı kalınlıktaki dalların paralel olarak birbirine bağlı olması beklenir. Oysa söz konusu modelde aynı mertebedeki segmentlerin seri olarak bağlandığı durumlar oluşmuştur. Bu durum segmentlerin dalları temsil etme becerisini azaltmaktadır. Bir diğer sorun ise kalınlığı aynı olduğu halde farklı mertebelere sahip olan segmentler görülmesidir. Bu sorunları ortadan kaldırılmak adına, Strahler modeli dalların kalınlıklarını ve aynı mertebedeki seri bağlı segmentleri dikkate alacak şekilde geliştirilmiştir (23,24). Çap tanımlı Strahler (ÇTS) yöntemi olarak bilinen bu yaklaşım iteratif bir algoritmayla segmentleri çap büyüklüklerine göre mertebelendirmektedir.

ÇTS yöntemi insan ve hayvanda çeşitli organlardaki (domuzda kalp, sıçanda karaciğer, fare ve sıçan gibi hayvanlarda iskelet kasları, kedi, fare ve insanda beyin pial ve korteksi) vasküler sistemlerin modellenmesinde kullanılmıştır (23,25–34). Bunların dışında hemodinamik analiz yapmak için fare pulmoner atardamar sisteminin ÇYS modeli elde edilmiştir (24).

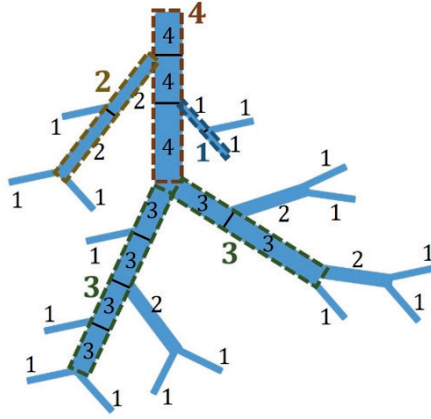
Standart Strahler modelinde dallar segment olarak temsil edilirken, ÇTS modelinde dalları temsil etmek için ayrıca element kavramı tanımlanmıştır. Seri şeklinde birbirine bağlı aynı mertebedeki segment topluluğu element olarak adlandırılmaktadır. Bu nedenle, standart modelin aksine, ÇTS modelinde element ile tanımlanan aynı kalınlığa sahip dallar ağaç yapısı içinde birbirine sadece paralel bağlı halde bulunurlar. ÇTS modelinde segmentler ve elementler olarak tanımlanan dalların mertebesi aşağıda verilen prosedüre göre belirlenir:

- Standart modele göre segmentlerin mertebe ataması gerçekleştirilir.
- Modellenecek tüm ağaç yapılarına ait segmentler bir havuza toplanarak mertebelerine göre sınıflara ayrılır. Her bir sınıfa ait segment çap ortalaması D_n ve çap standart sapması Δ_n hesaplanır. En büyük mertebenin N olduğunu varsayarsak, $n=1,2,\dots, N$ değerlerini alır.
- Havuzdaki tüm segmentlerin mertebesi aşağıda verilen aralık için güncellenir. Daha açık bir şekilde ifade etmek gerekirse; $n=1,2,\dots, N$ olmak üzere, yeni durumda n . mertebeden bir segmentin çapı aşağıdaki aralıktadır.

$$\left(\frac{(D_{n-1} + \Delta_{n-1}) + (D_n - \Delta_n)}{2}, \frac{(D_n + \Delta_n) + (D_{n+1} - \Delta_{n+1})}{2} \right]$$

Burada birinci mertebe segmentler için aralığın sol tarafı, . mertebe segmentler için aralığın sağ tarafı sınırlandırılmaz. Tüm mertebeler için aralıkların sınırları bir sayı doğrusu üzerinde işaretlendiğinde, güncel durumda aynı çap genişliğine sahip segmentlerin farklı numaralarla mertebelendirme olasılığının ortadan kalktığı görülecektir.

- Yukarıda verilen aralıklar yakınsayınca kadar, son iki adım iteratif bir şekilde tekrarlanır. Her bir iterasyonda segmentlerin yüzde kaçının mertebe değiştirmedikine bakılarak yakınsama kriterini belirlemek mümkündür. Örneğin, segmentlerin %99'u mertebe değiştirmemişse, iterasyonlar sonlandırılır.
- $n=1,2,\dots, N$ olmak üzere, seri biçiminde birbirine bağlanmış n . mertebeden segmentler grubu n . mertebeden bir element oluşturur. Aynı mertebeden başka bir segmentle seri bağlı olmayan tekil durumdaki segmentler de element olarak tanımlanır. Şekil 2 şematik bir ağaç üzerinde tanımlanan elementleri göstermektedir.



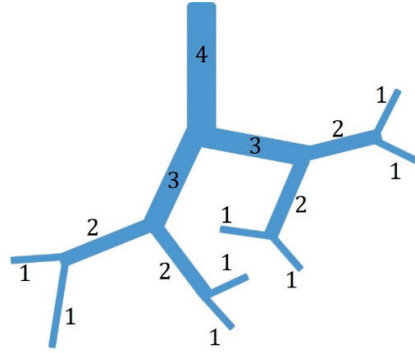
Şekil 2: Seri şeklinde bağlı aynı mertebeden segment gruplarının oluşturduğu elementler kesik çizgilerle belirtilmiştir. Geriye kalan tekil durumdaki segmentler de birer element olarak tanımlanır.

ÇAP-TANIMLI STRAHLER MODELİNDEN ÜRETİLEN NİCELİKSEL ÖLÇÜLER

ÇTS modeli oluşturulduktan sonra, bu model üzerinde birçok niceliksel ölçü tanımlanabilir. İlk aşamada akla gelen temel ölçüler; her bir merteye için segment ve element sayıları, bunların uzunlukları, çapları ve uzunluk-çap oranlarıdır. Bu basit parametreler dışında, bir ağaç yapısının dallanma davranışını, dallanma simetrisini ve fraktal yapısını ölçen parametreler vermek mümkündür. Bu tür parametrelerden en çok kullanılanları birkaç tanesi aşağıda ele alınmıştır.

SEGMENT/ELEMENT ORANI

Segment/Element (S/E) oranı, her bir merteye için bir ağaçtaki toplam segment sayısının toplam element sayısına bölünmesi ile hesaplanır. S/E oranı bir ağaçtaki dallanma asimetrisini ölçer. Bu oranın alabileceği en küçük değer 1'dir ve bu değer dallanmanın tam simetriye sahip olduğu anlamına gelir. S/E oranı büyüdükçe dallanmanın asimetrisi artar. Şekil 2'de verilen şematik ağaçta, S/E oranı birinci merteye için yaklaşık 1.06, ikinci merteye için 1.25, üçüncü ve dördüncü merteye için ise 3'tür. Dolayısıyla üçüncü ve dördüncü merteye dallar daha yüksek dallanma asimetrisine sahiptir.



Şekil 3: Bütün mertebeler için tam dallanma simetrisine sahip bir ağaç

Şekil 3'te gösterilmekte olan ağaç örneğinde dallanma tam simetriye sahiptir. Bu ağaç için bütün mertebelerde S/E oranı 1'dir. Burada dikkat edilmesi gereken; dallanma simetrisinin dallar arasındaki açı veya dal uzunluklarına değil, dalların kendi aralarındaki çatallaşma sayısına bağlı olduğudur.

BAĞLANTI MATRİSİ

Bir ağacın bağlantı (connectivity) matrisi farklı mertebedeki dallar arasındaki bağlanma şekillerini açıklar. En yüksek mertebe N ise, bağlantı matrisi $N \times N$ boyutunda bir kare matristir ve matrisin elemanları aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$C_{mn} = \frac{E_{mn}}{E_n}$$

Burada, E_{mn} n . mertebeden elementlerden çıkan m . mertebeden element sayısını, E_n ise n . mertebeden element sayısını temsil etmektedir.

Şekil 2'de verilen şematik ağaç için bağlantı matrisi Tablo 1'de verilmiştir. Kökten uçlara doğru gittikçe hiçbir dalın kalınlaşmadığı ağaçlarda bağlantı matrisleri üst üçgenseldir.

Tablo 1: Şekil 2'de verilen ağacın bağlantı matrisi

Mertebeler	1	2	3	4
1	0/16	9/4	5/2	1/1
2	0	1/4	3/2	1/1
3	0	0	0/2	2/1
4	0	0	0	0/1

Bağlantı matrisleri her bir mertebeden dalın birbirleri arasındaki ortalama dallanma sayılarını temsil eder ve bu matris kan basıncı ile vasküler hacmin hesabında önemli bir ölçü olarak kullanılabilir (23).

FRAKTAL GEOMETRİ İLE İLGİLİ ÖLÇÜ

Fraktal geometriler farklı ölçeklerde benzer yapısal elemanlara sahiptir. Bir başka ifadeyle, geometriye farklı ölçeklerde baktığımızda sürekli bir şekilde tekrar eden desenler görülür. Bu özellik kendine benzerlik (self-similarity) olarak adlandırılır. Çeşitli organların vasküler ağaç yapılarında bu fraktal özellikler görülür (35–37). Dalların (damarların) mertebesi artarken çap ve uzunlukların geometrik olarak artması ve dal sayılarının geometrik olarak azalması kendine benzerlik özelliğinin bir göstergesidir. Bu fraktal özelliğin görüldüğü durumlarda dal çapı, uzunluğu ve sayısı Horton kanuna uyar (7). . mertebedeki dalların uzunluğu, çapı ya da sayısı ve sabit sayılar olmak üzere, Horton kanunu

$$\log_{10} K_n = a + bn$$

denklemleri ile ifade edilebilir. Bütün dalların yukarıdaki doğrusal denklemi tam olarak sağlaması ideal fraktal bir yapıda olur. Bu durumda, bir vasküler ağaçta çap, uzunluk ve sayı bakımından elementlerin yukarıdaki denklemi sağlama derecesi ağacın bir fraktallık ölçüsü olarak düşünülebilir. Uygulamada, ortalama çap, ortalama uzunluk ya da sayı değerleri üzerinden ayrı ayrı fraktallığı incelenir. Bu parametreleri sırasıyla her bir mertebe için hesaplayarak en küçük kareler yaklaşımı ile üç regresyon doğrusu belirlenir. Bu regresyon doğrularının korelasyon katsayıları (R^2) böyle bir fraktallık ölçüsü olur. Korelasyon katsayıları 0 ile 1 arasında değerler alır ve 1'e yaklaştıkça ağacın daha fazla fraktal özellik gösterdiği söylenir.

KONJENİTAL DİYAFRAGMA HERNİSİ OLAN FETÜS AKCİĞERLERİNİN ÇAP-TANIMLI STRAHLER YÖNTEMİYLE MODELLENMESİ

Sağlıklı fetüs ile KDH'li fetüse ait olan pulmoner vasküler ağaçlar arasındaki morfolojik farkı göstermek için ÇTS yöntemi kullanılabilir. Bu konuda ilk çalışma sıçan fetüsleri üzerinde yapılmış ve ilk sonuçlar alınmıştır (38). Beş KDH'li ve 15 sağlıklı sıçan fetüsüne ait pulmoner atardamar ağacı modellenerek; damar sayıları, uzunlukları, çapları, S/E oranları ve bağlantı matrisleri hesaplanmıştır. Uygulanan model, damarları dört mertebe halinde etiketlemiştir. Sağlıklı ve hastalıklı fetüslere ait vasküler ağaçlar arasındaki farkları tespit etmek için iki yönlü Mann-Whitney U ve ANOSIM testleri uygulanmıştır.

İstatistiksel sonuçlar düşük mertebeden damar sayısının KDH'li atardamar ağacında azaldığını ortaya koymuştur. Dördüncü mertebe damarlarda en yüksek dallanma asimetrisi görünmüştür. Akciğerin her iki lobunda birinci mertebeden damarlarda, sağ lobunda ise üçüncü mertebe damarlarda S/E oranı istatistiksel anlamda farklı çıkmıştır. Bağlantı matrisleri KDH'li pulmoner atardamar ağaçlarında düşük mertebeden damarların bağlantı sayısında azalma olduğunu göstermiştir.

KDH'li akciğer atardamar ağacında damar sayılarının düşmesi yanında, damar sayıları açısından fraktal yapının ciddi şekilde bozulduğu gösterilmiştir.

SONUÇ

KDH olgularında mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör pulmoner arteriyel hipertansiyonun varlığı ve derecesidir. Radyolojik yöntemler ile akciğer damarlarının başarı ile ortaya konulmasının ardından matematik modelleri ile hastalık derecelendirilebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aydin E, Lim F-Y, Kingma P, Haberman B, Rymeski B, Burns P, et al. Congenital diaphragmatic hernia: the good, the bad, and the tough. *Pediatr Surg Int*. 2019;
2. Ameis D, Khoshgoo N, Keijzer R. Abnormal lung development in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 2017;
3. Degenhardt K, Wright AC, Horng D, Padmanabhan A, Epstein JA. Rapid 3D phenotyping of cardiovascular development in mouse embryos by micro-CT with iodine staining. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 May;3(3):314–22.
4. Aydin E, Levy B, Oria M, Nachabe H, Lim F-Y, Peiro JL. Optimization of Pulmonary Vasculature Tridimensional Phenotyping in The Rat Fetus. *Sci Rep*. 2019;
5. Zhang C, Sun M, Wei Y, Zhang H, Xie S, Liu T. Automatic segmentation of arterial tree from 3D computed tomographic pulmonary angiography (CTPA) scans. *Comput Assist Surg*. 2019;
6. Fung YC, Sobin SS. Elasticity of the pulmonary alveolar sheet. *Circ Res*. 1972 Apr;30(4):451–69.
7. Horton RF. Erosional development of streams and their drainage basins, hydrophysical approach to quantitative morphology. *Nihon Ringakkai Shi/Journal Japanese For Soc*. 1955 Mar;37(2):79–82.
8. Strahler AN. Hypsometric (area-altitude) analysis of erosional topography. *Bull Geol Soc Am*. 1952 Nov;63(11):1117–42.
9. Fenton BM, Zweifach BW. Microcirculatory model relating geometrical variation to changes in pressure and flow rate. *Ann Biomed Eng*. 1981;9(4):303–21.
10. Ley K, Pries AR, Gaetgens P. Topological structure of rat mesenteric microvessel networks. *Microvasc Res*. 1986;32(3):315–32.
11. Hudetz A, Conger K, Halsey J, Pal M, Dohán O, Kovach A. Pressure Distribution in the Pial Arterial System of Rats Based on Morphometric Data and Mathematical Models. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1987 Jul;7:342–55.
12. VanBavel E, Spaan JA. Branching patterns in the porcine coronary arterial tree. Estimation of flow heterogeneity. *Circ Res*. 1992;71(5):1200–1212.

13. Bertuglia S, Colantuoni A, Coppini G, Intaglietta M. Hypoxia- or hyperoxia-induced changes in arteriolar vasomotion in skeletal muscle microcirculation. *Am J Physiol.* 1991 Feb;260(2 Pt 2):H362-72.
14. Engelson ET, Skalak TC, Schmid-Schönbein GW. The microvasculature in skeletal muscle: I. Arteriolar network in rat spinotrapezius muscle. *Microvasc Res.* 1985;30(1):29-44.
15. Engelson ET, Schmid-Schönbein GW, Zweifach BW. The microvasculature in skeletal muscle. III. Venous network anatomy in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1985;4(3):229-48.
16. Ganesan P, He S, Xu H. Development of an image-based network model of retinal vasculature. *Ann Biomed Eng.* 2010 Apr;38(4):1566-85.
17. Vormberg A, Effenberger F, Muellerleile J, Cuntz H. Universal features of dendrites through centripetal branch ordering. *PLOS Comput Biol.* 2017 Jul;13(7):e1005615.
18. Yen RT, Zhuang FY, Fung YC, Ho HH, Tremer H, Sobin SS. Morphometry of cat's pulmonary arterial tree. *J Biomech Eng.* 1984 May;106(2):131-6.
19. Horsfield K. Morphometry of the small pulmonary arteries in man. *Circ Res.* 1978 May;42(5):593-7.
20. Singhal S, Henderson R, Horsfield K, Harding K, Cumming G. Morphometry of the human pulmonary arterial tree. *Circ Res.* 1973;
21. Yen RT, Zhuang FY, Fung YC, Ho HH, Tremer H, Sobin SS. Morphometry of cat pulmonary venous tree. *J Appl Physiol.* 1983 Jul;55(1 Pt 1):236-42.
22. Horsfield K, Gordon WL. Morphometry of pulmonary veins in man. *Lung.* 1981;159(1):211-8.
23. Kassab GS, Rider CA, Tang NJ, Fung YCB. Morphometry of pig coronary arterial trees. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 1993;
24. Jiang ZL, Kassab GS, Fung YC. Diameter-defined Strahler system and connectivity matrix of the pulmonary arterial tree. *J Appl Physiol.* 1994;
25. Kassab GS, Imoto K, White FC, Rider CA, Fung YC, Bloor CM. Coronary arterial tree remodeling in right ventricular hypertrophy. *Am J Physiol.* 1993 Jul;265(1 Pt 2):H366-75.
26. Li S, Kitade H, Ishida S, Imai Y, Watanabe Y, Wada S. Multiscale modeling of human cerebrovasculature: A hybrid approach using image-based geometry and a mathematical algorithm. *PLOS Comput Biol.* 2020;16(6):1-28.
27. Kassab GS, Lin DH, Fung YC. Morphometry of pig coronary venous system. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 1994;267(6 36-6):H2100-H2113.
28. Peeters G, Debbaut C, Laleman W, Monbaliu D, Vander Elst I, Detrez JR, et al. A multilevel framework to reconstruct anatomical 3D models of the hepatic vasculature in rat livers. *J Anat.* 2017 Mar;230(3):471-83.
29. Wood S. A Morphological and Hemodynamic Analysis of Skeletal Muscle Vasculature. Master's Theses and Project Reports. 2008.
30. Lapi D, Di Maro M, Mastantuono T, Starita N, Ursino M, Colantuoni A. Arterial Network Geometric Characteristics and Regulation of Capillary Blood Flow in Hamster Skeletal Muscle Microcirculation. *Front Physiol.* 2019;9:1953.
31. Tarhuni M, Goldman D, Jackson D. Comprehensive In Situ Analysis of Arteriolar Network Geometry and Topology in Rat Gluteus Maximus Muscle. *Microcirculation.* 2016 Jun;23.
32. Hermán P, Kocsis L, Eke A. Fractal branching pattern in the pial vasculature in the cat. *J Cereb blood flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2001 Jun;21(6):741-53.
33. Lapi D, Marchiafava PL, Colantuoni A. Geometric characteristics of arterial network of rat pial microcirculation. *J Vasc Res.* 2007;
34. El-Bouri WK, Payne SJ. A statistical model of the penetrating arterioles and venules in the human cerebral cortex. *Microcirculation.* 2016 Oct;23(7):580-90.
35. Lapi D, Marchiafava PL, Colantuoni A. Geometric Characteristics of Arterial Network of Rat Pial Microcirculation. *J Vasc Res.* 2008;45(1):69-77.

36. Weibel ER. Fractal geometry: a design principle for living organisms. *Am J Physiol.* 1991 Dec;261(6 Pt 1):L361-9.
37. West BJ, Goldberger AL. Physiology in Fractal Dimensions. *Am Sci.* 1987 Nov;75(4):354–65.
38. Durmuş Furkan; Aydın Emrah; Torlak Nilhan; Oria Marc, Aslanyürek Birol, Bayazıt Nilgün ÖEPJL. Determination of the difference of branching in fetal lung vessels in the rat with congenital diaphragmatic hernia. In: *Türk Toraks Derneği. İstanbul; 2020.*