

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Biyofizik Anabilim Dalı**

**SİNİR İLETİM HIZI DAĞILIMI TAHMİNİ
TEKNİKLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ**

Kamil SAVAŞ

Yüksek Lisans Tezi

Antalya, 2015

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Biyofizik Anabilim Dalı**

SİNİR İLETİM HIZI DAĞILIMI TAHMİNİ TEKNİKLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

Kamil SAVAŞ

Yüksek Lisans Tezi

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nazmi YARAŞ**

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
Tarafından Desteklenmiştir. (Proje No:2013.02.0122.014)**

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir.”

Antalya, 2015

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Bu çalışmamız jürimiz tarafından Biyofizik programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir. 12 Haziran 2015

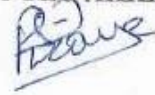
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Nazmi YARAŞ

Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı



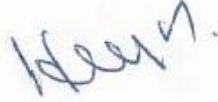
Üye : Prof. Dr. Piraye YARGIÇOĞLU AKKIRAZ

Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı



Üye : Prof. Dr. Hilmi UYSAL

Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı



Üye : Prof. Dr. Murat CANPOLAT

Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı



Üye : Doç. Dr. Semir ÖZDEMİR

Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı



ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulun'ca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun /..... /..... tarih ve /..... sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Özgül ALPER
Enstitü Müdürü

ÖZET

Sinir iletim hızı nörolojik hastalıkların teşhisi ve takibi için klinikte kullanılan en önemli parametrelerden birisidir. İletim hızı dağılımı (İHD) bu hastalıkların teşhisi ve takibi için daha fazla bilgi sağlayabilme potansiyeline sahiptir. İHD tahmini için literatürde birçok teknik bulunmaktadır. Ancak, bu tekniklerin bazıları deri yüzeyinden alınan sinyaller için hatasız modeller ortaya koyamamaktadırlar. Hatta bu tekniklerden bazılarının İHD tahmini için kullanılacak uyarılmış sinir lifi potansiyelinin oluşturulmasında karşılaştığı zorluklar bulunmaktadır.

Bu çalışmada sinir demetleri için üç farklı İHD tahmini tekniği ele alınmıştır. Bu tahmin teknikleri hacim iletkeni teorisini temel alarak oluşturulmuştur. İHD tahmin teknikleri için farklı hızlara sahip sinirlerin ortak aktivitesi ile oluşturulan bileşik aksiyon potansiyelleri (BAP) kullanılmaktadır. Tekniklerden ikisinin (Cummins ve Barker) zaman alanında ve iteratif çözümü vardır. Cummins tekniğinde çözüm yapmak için matematiksel olarak oluşturulmuş tek lif aksiyon potansiyeli (TLAP) dalga formuna ihtiyaç vardır. Ancak, Barker tekniğinde TLAP dalga formu olarak yakın mesafeden ölçülen BAP dalga formu kullanılmaktadır. Üçüncü İHD tekniği (Hirose) frekans alanında dekonvolüsyon çözümü yapmaktadır. Ayrıca Hirose çözümü İHD tahmini için önceden bilinen bir TLAP dalga formu gerektirmemektedir.

Bu çalışmanın amacı farklı İHD tahmini tekniklerinin performanslarını değerlendirmektir. Bu teknikleri karşılaştırmak için sıçan kuyruğunda sonucu bilinen fizyolojik değişim modelleri oluşturulmuştur. Yavaş ileten miyelinli sinirleri etkilemek için iskemi uygulaması, hızlı ileten miyelinli sinir liflerini etkilemek için ise soğuk uygulaması yapılmıştır.

Cummins çözümü iletim hızı dağılımındaki yavaş ve hızlı ileten miyelinli sinir liflerine duyarlı, ancak TLAP için kararlı ve doğru bir matematiksel formüle ihtiyaç duymaktadır. Barker çözümünün sadece hızlı ileten miyelinli sinirlere duyarlı olduğu, ama yavaş ileten miyelinli sinirlere duyarlı olmadığı sonucuna varılmıştır. Bunun sebebi, İHD çözümü yapılırken yakından alınan BAP dalga formunun TLAP dalga formu olarak kullanılması ve farklı hız grupları için dalga süresinin değişmemesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Hirose çözümünün hem hızlı hem de yavaş ileten miyelinli sinir liflerindeki sayısal değişimlere duyarlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca, bu teknikle TLAP tahmini yapılabilmektedir. Azalan sıcaklıkla elde edilen TLAP dalga formlarının genliklerinde ve sürelerinde artma gözlenmektedir. Artan iskemi süresiyle TLAP genliğinde artma gözlenirken süresi değişmemektedir. Hirose tekniği üzerine yapılacak çalışmalarla sinir aksiyon potansiyeli dinamikleri hakkında daha ayrıntılı bilgi elde edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Sinir iletim hızı, İletim hızı dağılımı tahmini, Aksiyon potansiyeli, Bileşik aksiyon potansiyeli, İskemi-reperfüzyon

ABSTRACT

The nerve conduction velocity is a clinically valuable indicator in the diagnosis and assessment of neuromuscular disorders and neuropathies. The conduction velocity distribution (CVD) has the potential of providing more information to help assess these pathologies. Several techniques for the estimation of nerve conduction velocity distributions have been proposed in the literature. Some of these techniques do not make use of error-free models for the electrical signal recorded from skin surface. This causes to the application of biased CVD estimators. Moreover, those that describe the evoked nerve fiber signal through physical models have had difficulties in the estimation of the electrical source required for the CVD estimation techniques proposed.

Three non-invasive CVD estimation techniques are presented in this study for nerve bundles. These estimators are based on signal models developed with the use of volume conduction theory. Compound action potentials (CAP) generated by nerve fibers with different velocities are used for these techniques. Two of these techniques (Cummins and Barker) are in time domain and have iterative solutions. Cummins solution needs a mathematical formulation to generate single fiber action potential (SFAP) for estimation of CVD. However, Barker uses CAP wave recorded close to stimulation site as a SFAP because CAP waveform is similar to SFAP in short distance. On the other hand, the third technique (Hirose) is in frequency domain and it is a deconvolution estimator. Hirose solution does not require a priori SFAP waveform for CVD.

The purpose of this work is to evaluate the performance of these CVD estimators. To compare these methods, modified physiological models were created on rat tails. Ischemia was applied to affect slow conducting myelinated fibers and cold exposure was used to affect fast conducting myelinated fibers.

Cummins solution is sensitive for changing in slow and fast conducting myelinated fibers in CVD but it needs an accurate and stable mathematical formulation to generate SFAP for estimation of CVD. Barker solution is sensitive to fast conducting fibers in CVD but it does not detect the changes in slow conducting myelinated fibers. Because, SFAP waveform duration used in this method does not change for different velocity classes. Hirose solution is sensitive for changing in slow and fast conducting myelinated fibers in CVD. Moreover, it also provides SFAP waveform estimation. With decreasing temperature, estimated SFAP waveform peak to peak amplitude and duration increase linearly. Also, with increasing ischemia duration estimated SFAP peak to peak amplitude increases linearly and duration does not change. Future studies performed on Hirose solution may provide detailed information on nerve action potential dynamics.

Keywords: Nerve conduction velocity, Estimation of conduction velocity distribution, Action potential, Compound action potential, Ischemia-reperfusion

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca emek veren, yol gösteren ve her zaman destek olan danışman hocam Doç. Dr. Nazmi YARAŞ'a,

Yüksek lisans tez çalışmamda önerileri ile katkıda bulunan ve bana daima araştırma azmi veren, fikirlerimi tartışabildiğim, her zaman sabır ve anlayış gösteren Arş. Gör. Özlem YILMAZ'a,

Yüksek lisans tez çalışmamda önerileri ile katkıda bulunan mesai arkadaşlarım Arş. Gör. Nihal ÖZTÜRK ERBOĞA' ya, Arş. Gör. Uğur DALAMAN, Arş. Gör. Hasan ÖZDOĞAN' a ve Arş. Gör. Yasin GÖKÇE' ye en sıkıntılı süreçlerde bana verdikleri desteklerden ve yardımlardan dolayı en içten teşekkürlerimi sunarım.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü personeline, sunmuş oldukları olanak ve yardımlardan dolayı en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xiii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çevresel Sinir Sistemi Anatomisi	3
2.2. Aksiyon Potansiyeli	3
2.2.1. Aksiyon Potansiyeli Fazları	4
2.2.2. Aksiyon Potansiyelinin Akson Boyunca İlerlemesi	5
2.2.3. Aksiyon Potansiyeli Yayılma Hızını Etkileyen Faktörler	6
2.3. Hacim İletkeninde Potansiyel Oluşumu	7
2.4. Bileşik Aksiyon Potansiyeli (BAP)	7
2.4.1. Tek Lif Aksiyon Potansiyeli (TLAP)	8
2.4.2. BAP ve İleri Problem	9
2.4.3. BAP ve Geri Problem	10
MATERYAL VE METOT	13
3.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması ve Grupların Oluşturulması	13
3.2. BAP Kaydı	13
3.2.1. Soğuk Grubu	14
3.2.2. İskemi – Reperfüzyon Grubu	14
3.3. Klasik İletim Hızı Çalışması	14
3.4. İletim Hızı Dağılımı (İHD) Tahmini Metodları	15
3.4.1. Cummins Metodu	15
3.4.2. Barker Metodu	17
3.4.3. Hirose Metodu	17
3.5. İstatistik Analiz	16

BULGULAR	20
4.1. İletim Hızı Dağılımına Sıcaklığın Etkisi	20
4.1.1 Klasik İletim Hızı Çalışması	21
4.1.2. Cummins Metodu İletim Hızı Dağılımı	21
4.1.3. Barker Metodu İletim Hızı Dağılımı	24
4.1.4. Hirose Metodu İletim Hızı Dağılımı	26
4.2. İletim Hızı Dağılımına İskemi-Reperfüzyon Etkisi	29
4.2.1. Klasik İletim Hızı Çalışması	31
4.2.2. Cummins Metodu İletim Hızı Dağılımı	33
4.2.3. Barker Metodu İletim Hızı Dağılımı	37
4.2.4. Hirose Metodu İletim Hızı Dağılımı	40
4.3. Metotların karşılaştırılması	43
4.3.1. Sıcaklığın İletim Hızı Kümülatif Dağılımına Etkisi	43
4.3.2. İletim Hızı Dağılımına İskemi Ve Reperfüzyon Etkisi	46
TARTIŞMA	50
5.1. Sıcaklık Değişimi ile Dağılım Yöntemlerinin Karşılaştırılması	51
5.2. İskemi-Reperfüzyon Uygulamasıyla Dağılım Yöntemlerinin Karşılaştırılması	52
SONUÇLAR	57
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AP	: Aksiyon Potansiyeli
BAP	: Bileşik Aksiyon Potansiyeli
mV	: Milivolt
TLAP	: Tek Lif Aksiyon Potansiyeli
v	: Sinir İletim Hızı
m	: Metre
s	: Saniye
mA	: Miliamper
Hz	: Hertz
kHz	: Kilohertz
f	: Frekans
l, l_1, l_2	: Uyarı ile kayıt noktası arası uzaklıklar
μm	: Mikrometre
cm	: Santimetre
t	: Zaman
dk	: Dakika
w	: Lif sayısı
N	: Hız grubu sayısı
q	: TLAP şekil fonksiyonu
Q	: Normalize dalga formu
B	: BAP dalga fonksiyonu
\bar{B}	: BAP dalga formu fourier transformu
τ	: TLAP dalga biçimi belirleyen zaman parametresi
A	: TLAP genliğini belirleyen zaman parametresi
$tlap$: TLAP matris karşılığı
$tlap^{-1}$: TLAP matris transpozu
C	: BAP matris karşılığı
d	: TLAP dalga fonksiyonu
D	: TLAP dalga fonksiyonu fourier karşılığı
g	: Latans dağılım fonksiyonu
G	: Latans dağılım fonksiyonu fourier karşılığı
arg	: Argüment
Δt	: Zaman aralığı
θ	: TLAP dalga formu faz farkı
ε	: TLAP süresi sıcaklığa bağlı değiştiren parametre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Sağ kolda bulunan çevresel sinir sistemine ait sinir demetleri.	3
2.2.	Sinir hücresi AP ve fazları.	5
2.3.	Miyelinli ve miyelinsiz sinir hücrelerinde AP iletimi. (a): Sürekli iletim (b): Saltatorik iletim.	6
2.4.	Hacim iletkeninde ilerleyen potansiyel değişiklik.	7
2.5.	Deri yüzeyinden uyarılan bir sinir demeti ve BAP oluşumu.	8
2.6.	Tek bir sinir lifinde AP ilerlerken, depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarının hacim iletkenindeki bir P noktasında oluşturduğu potansiyel değişimleri.	9
2.7.	Matematiksel formülle oluşturulmuş farklı hızlara sahip TLAP şekli (5 cm uzaklık).	11
3.1.	Kuyruk uyarı ve kayıt şeması. A uyarı, B ve C kayıt noktası.	14
3.2.	Klasik İletim Hızı Hesaplanması. Koyu çizgi l_1 uzaklığından alınan BAP, Noktalı çizgi l_2 uzaklığından alınan BAP.	15
3.3.	Matematiksel olarak oluşturulmuş farklı hız ve genliklere sahip TLAP dalga formları.	16
3.4.	Barker metoduna göre TLAP dalga formu oluşturma. A: yakın ve uzaktan alınan BAP kaydı. B: yakından alınan BAP kaydının TLAP olarak kullanılması.	17
4.1.	Uyarı noktasına 5 cm uzaklıkta, farklı sıcaklıklarda alınan BAP kayıtları.	20
4.2.	Uyarı noktasına 10 cm uzaklıkta, farklı sıcaklıklarda alınan BAP kayıtları.	20
4.3.	Kuyrukta sıcaklığa bağlı uyarılabilirlik.	21
4.4.	Cummins metoduyla elde edilen, sıcaklık ve iletim hızına göre değişen TLAP süresi.	22
4.5.	Cummins metoduna göre farklı sıcaklıklardaki iletim hızı dağılımı.	23
4.6.	Cummins metoduyla elde edilen farklı sıcaklıklardaki iletim hızı kümülatif dağılımı.	24
4.7.	Barker metoduyla elde edilen farklı sıcaklıklardaki iletim hızı dağılımları.	25

4.8.	Barker metoduyla elde edilen farklı sıcaklılardaki iletim hızı kümülatif dağılımları.	26
4.9.	5 cm ve 10 cm uzaklıktan kaydedilen BAP dalga formlarının temizlenmesi (a): BAP dalga formları, (b): Stimulus artefaktlarından temizlenmiş BAP dalga formları.	27
4.10.	İki farklı noktadan alınmış BAP dalgalarının frekans spektrumundaki genlikleri.	27
4.11.	Hirose metodu ile elde edilen tahmini TLAP dalga formu.	27
4.12.	Hirose metoduyla elde edilen farklı sıcaklılardaki iletim hızı dağılımları.	28
4.13.	Hirose metoduyla elde edilen farklı sıcaklılardaki iletim hızı kümülatif dağılımları.	29
4.14.	Hirose metoduyla elde edilen sıcaklığa bağlı tahmini TLAP dalgaları.	29
4.15.	İskemi uygulamasının farklı sürelerinde 5 cm ve 10 cm uzaklıktan kaydedilen örnek BAP kayıtları.	30
4.16.	Reperfüzyon uygulamasının farklı sürelerinde 5 cm ve 10 cm uzaklıktan kaydedilen örnek BAP kayıtları.	31
4.17.	İskemi uygulamasının 0 ve 30. dakikalarında elde edilen uyarılabilirlik eğrileri.	32
4.18.	Reperfüzyonun 10, 20 ve 80. dakikalarında elde edilen uyarılabilirlik eğrileri.	32
4.19.	33 °C de iletim hızına bağlı TLAP süresi.	34
4.20.	Cummins metoduna göre hesaplanan iskemi uygulamasının farklı süreleri için iletim hızı dağılımı.	35
4.21.	Cummins metoduyla elde edilen iskemi süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.	35
4.22.	Cummins metoduna göre hesaplanan reperfüzyon süresine bağlı iletim hızı dağılımı.	36
4.23.	Cummins metoduyla elde edilen reperfüzyon süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.	37
4.24.	Barker metoduna göre hesaplanan iskemi süresine bağlı iletim hızı dağılımı.	38

4.25.	Barker metoduyla elde edilen iskemi süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.	38
4.26.	Barker metoduna göre hesaplanan farklı reperfüzyon süreleri için iletim hızı dağılımı.	39
4.27.	Barker metoduyla elde edilen reperfüzyon süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.	39
4.28.	Hirose metoduyla farklı iskemi sürelerinde hesaplanan İHD'ler .	41
4.29.	Hirose metoduyla elde edilen iskemi süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.	41
4.30.	Hirose metoduyla farklı reperfüzyon sürelerinde hesaplanan İHD'ler.	42
4.31.	Hirose metoduyla elde edilen reperfüzyon süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.	43
4.32.	Hirose metoduyla elde edilen reperfüzyon süresine bağlı tahmini TLAP dalgaları.	43
4.33.	Cummins, Barker ve Hirose metotlarının sıcaklığa bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.	45
4.34.	Cummins, Barker ve Hirose metotlarının iskemi süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımları.	47
4.35.	Cummins, Barker ve Hirose metotlarının reperfüzyon süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımları.	48

TABLULAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
4.1.	Sıcaklığa bağlı kronaksi ve reobaz değerleri değişimi.	21
4.2.	Klasik iletim hızı çalışmalarına göre elde edilen sıcaklığa bağlı hız değerleri. (* : p <0,05)	21
4.3.	İskemi kronaksi ve reobaz değerleri.	32
4.4.	Reperfüzyon kronaksi ve reobaz değerleri.	32
4.5.	Klasik iletim hızı çalışmalarına göre elde edilen iskemi süresine bağlı hız değerleri. (* : p <0,05)	33
4.6.	Klasik iletim hızı çalışmalarına göre elde edilen reperfüzyon süresine bağlı hız değerleri. (* : p <0,05)	33
4.7.	Cummins, Barker ve Hirose metotlarına göre sıcaklığa bağlı iletim hızı dağılımlarının yavaş, orta ve hızlı olarak karşılaştırılması. (* :p < 0,05)	46
4.8.	Cummins, Barker ve Hirose metotlarına göre iskemi süresine bağlı iletim hızı dağılımlarının yavaş, orta ve hızlı olarak karşılaştırılması. (* : p < 0,05)	49

GİRİŞ

Klinik nörofizyolojide tanı koymak için kullanılan temel yöntemlerden birisi olan periferik sinir fonksiyonlarının değerlendirilmesi, ileti hızının ve iletim bloğunun saptanması üzerine dayandırılmıştır. Bu parametrelerin değerlendirilmesi temel olarak, nörolojik hastalıkların tanısı, hastalığın şiddeti ve yaygınlığının belirlenmesi, hastalıktan etkilenen sinir sistemi yapılarının işlevlerinin ve hastalıktan etkilenme şiddetindeki değişikliklerin izlenmesi, uygulanacak tedavinin seçilmesi ve uygulanan tedavinin etkinliğinin izlenmesi gibi amaçlar için kullanılır. Klasik sinir iletim hızı çalışmalarında temel mantık, deri yüzeyine yerleştirilen elektrotlar yardımıyla bir periferik sinir üzerine uygulanan supramaksimal elektriksel bir uyarın ile sinir demetindeki aksonlarda aksiyon potansiyelleri oluşturulur. Bu oluşan aksiyon potansiyellerinin akson boyunca iletilmesi ve uyarandan uzak bir bölgede deri yüzeyine yerleştirilen elektrotlar yardımıyla bileşik aksiyon potansiyeli (BAP) kayıt edilmesidir. Bu kayıttan sinirin uyarılabilirliği, iletim hızı, latansı ve genliği hakkında bilgi edinilir.

Hızlı ileten sinir liflerinin BAP dalgasına potansiyel bakımından katkıları yavaş fiberlere göre daha fazladır. Klinikte yapılan iletim hızı çalışmalarında iletim hızı yüksek olan sinir lifleri üzerinden değerlendirme yapılır. Bu nedenle, klasik iletim hızı çalışmaları ile yavaş ileten sinirlerin hızları hakkında ya da farklı sinir gruplarına ait bilgi elde etmek olanaksızdır. Yavaş fiberlerin diyabet [1] ve üremi [2] gibi nöropatiye sebep olan bazı hastalıklardan hızlı fiberlere göre daha önce etkilendiği belirtilmiştir. Nöropatilerin geliştiği lif grubunun farklılığı, nöronların hangi özelliklerinde sorun olduğu (demyelinizasyon, aksonda veya hücre gövdesinde hasar) tespit edilmesi gereken durumlarda farklı yöntemlerin kullanılması kaçınılmazdır. BAP'ı oluşturan hızlı ve yavaş ileten sinir liflerinin hız dağılımlarının tespit edilmesiyle, tedavinin planlanması ile ilgili önemli fikirler verecektir. Bunun için sinir lifi hız dağılımı analizleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Sinir lifi hız dağılımları, BAP kayıtları kullanılarak bazı matematiksel çözümlerle yöntemleriyle elde edilmektedir. İletim hızı dağılımını elde etmek için matematiksel modeller geliştirilmiştir [3-7]. Ancak, geliştirilen bu matematiksel yöntemleri in vivo olarak sınavan, birbiri ile kıyaslayan veya klinik uygulamalarını tartışan bir çalışma literatürde mevcut değildir.

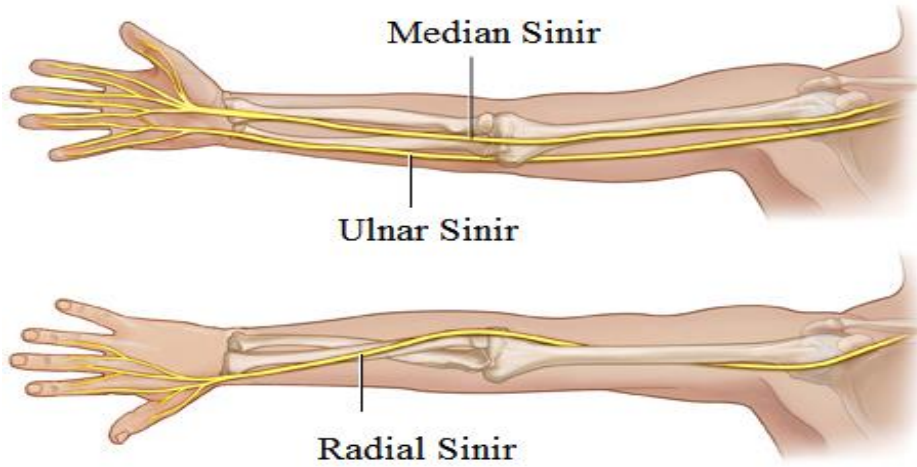
Bu çalışmanın amacı, farklı matematiksel çözüm modellerinin sinir iletim hızı dağılımındaki değişimlere ne kadar duyarlı olduğunu test etmek ve ne kadar güvenilir olduğunu ortaya çıkarmaktır. Bu amaçla, farklı iletim hızına sahip sinir lif gruplarını etkileyen deneysel durumlar oluşturulmuş ve klasik klinik iletim hızı çalışmasının yanında farklı matematiksel yöntemler ile iletim hızı dağılımları

tahmini yapılmıştır. Matematiksel metotların sonuçları birbirleri ve klasik iletim hızı çalışmaları ile kıyaslanarak klinik çalışmalar için uygunlukları tartışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Çevresel Sinir Sistemi Anatomisi

Çevresel sinir sistemi, merkezi sinir sistemi ile organ ve uzuvlar arasındaki iletişimi sağlayan beyin ve omurilik haricindeki sinirler ile gangliyonlardan oluşan bir sistemdir. Otonom ve somatik sinir sistemi olmak üzere ikiye ayrılır. Otonom sinir sistemi, istemsiz yapılan hareketleri ve organ fonksiyonlarını düzenler. Duyusal ve motor sinirler somatik sinir sistemini oluşturur. Kan-beyin bariyeri veya omurga ve kafatası gibi bir koruması olmadığından mekanik ve toksik tehlikelere karşı savunmasız bir sistemdir. Çevresel sinir sistemini oluşturan sinir hücreleri görevlerine ve/veya hedef organa göre bir araya toplanarak sinir demetini oluştururlar. Bu sinir demetleri duysal ve motor sinirleri bir arada bulundurulabilir. Duyusal sinirler, kas, eklem ve tendon gibi bölgelerden bilgi (uyarı) alırken, motor sinirler kaslara bilgi taşır. Bu bilgiler, sinir hücresi aksonlarındaki elektriksel aktivite ile taşınır.



Şekil 2.1. Sağ kolda bulunan çevresel sinir sistemine ait sinir demetleri.

2.2. Aksiyon Potansiyeli

Organize sistemler, canlılığını koruyabilmek için çevresi ile olan ilişkisini kontrol altında tutması gerekmektedir. Gelişmiş canlıların iç ve dış ortamının durumu özelleşmiş reseptör hücrelerinde elektriksel sinyallere dönüştürülerek sinirler yolu ile beyne iletilir, burada yorumlanır ve saklanır. Aynı zamanda merkezi sinir sistemi tarafından organlara çevre üzerinde değişiklikler yapmak için komutlar gönderilir. Merkezi sinir sistemine gelen ve giden mesajlar sinir hücresi zarında oluşan potansiyel değişiklikler şeklinde iletilir. Aksiyon

potansiyeli (AP) adı verilen ve hücre zarı üzerinde oluşan potansiyel değışiklikler şeklinde iletilir [8].

Hücrenin membranı boyunca oluşan elektriksel potansiyel membran potansiyeli veya dinlenme potansiyeli olarak adlandırılır. Canlı hücrelerde membran potansiyeli, hücrenin plazma membranının iç ve dış yüzeyleri arasındaki elektriksel potansiyel farkıdır. Hücre dinlenme halinde iken bu potansiyel fark sinir hücreleri için 70 mV civarındadır ve hücre içi hücre dışına göre daha negatiftir. Bu potansiyel farkın büyük bir kısmı membran üzerine serpiştirilmiş protein yapılı iyon kanallarının geçirgenliğinin farklı olması nedeniyle oluşur. Hücre zarında pasif ve aktif kanal olmak üzere iki çeşit iyon kanalı bulunur. Pasif kanallar membranın dinlenme potansiyelinin oluşmasında önemli rol oynarlar ve dış faktörlerden önemli ölçüde etkilenmezler. Bu kanalların aksine aktif kanallar bir uyarıcı sinyale cevap olarak açılır ve/veya kapanırlar. Dinlenme halinde aktif kanalların büyük bir çoğunluğu kapalıdır. Membran potansiyelindeki değışimler, ligand bağlanması ve membranın geçmiş durumu gibi etkiler aktif kanalların açılma olasılıklarını değıştirir.

Bütün canlı hücreleri farklı dinlenme potansiyeline sahiptir. Sinir hücresi (nöron) ve kas hücresi (miyosit) gibi özelleşmiş hücrelerde bu dinlenme zar potansiyelinin polaritesini anlık değıştirebilecek mekanizmalar gelişmiştir. Sinir ve kas hücrelerinin (uyarılabilir hücreler), membran potansiyeli belirli bir eşik değere ulaştığında bir AP tetiklenir. Voltaj bağımlı (aktif) iyon kanalları açılır ve hücre zarının iyon geçirgenliği çok hızlı bir şekilde artar. Na⁺ geçirgenliğindeki bu değışim, bu iyonun hücre içine daha fazla akmasına sebep olur ve hücre içi negatiflik azalır hatta pozitif değerlere ulaşır. Hücredeki bu geçici depolarizasyon durumu AP olarak bilinir. Bu biyolojik mekanizma sinir hücreleri için sinyal iletimi ve kodlama gibi işlevler için kullanılır.

2.2.1. Aksiyon Potansiyeli Fazları

Sinir hücreleri sinyal iletimini AP ile gerçekleştirirler. Zar potansiyelinin belirli bir eşik değeri geçmesini sağlayacak bir etki geldiğinde, hücre tipine göre farklı iyon akımları oluşur ve bunların dinamik ve kinetik özelliklerine bağlı olarak zaman içerisinde AP deseni oluşur. AP oluşumu 4 ana fazdan oluşur. (Şekil 2.2)

Dinlenme fazı

Aksiyon potansiyelinden hemen önceki, herhangi bir potansiyel değışiminin gözlenmediği fazdır. Hücre zarı polarize durumdadır ve voltaj değeri negatiftir. Hücre zarı üzerinde net iyon akıları sıfırdır.

Depolarizasyon fazı

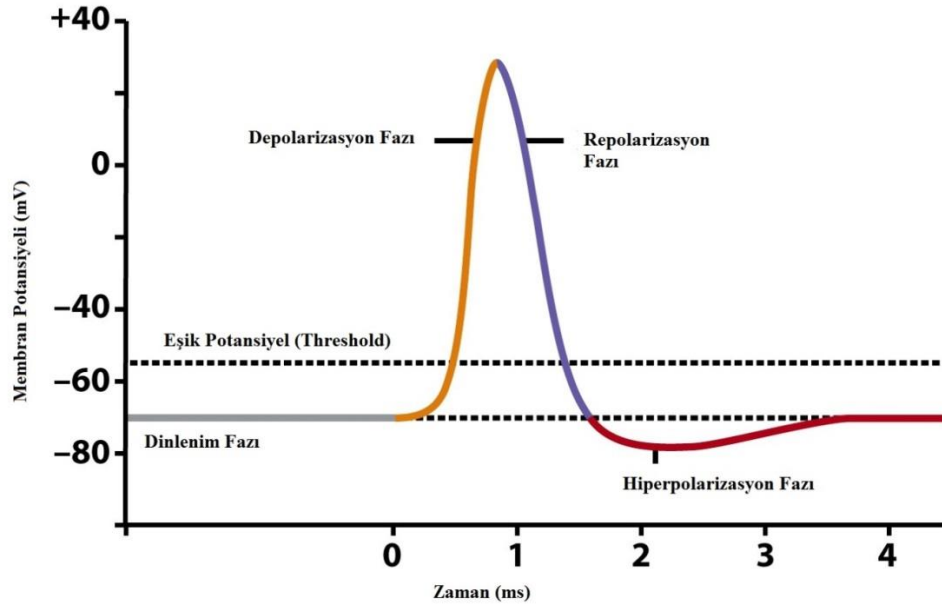
Uyarı ile oluşan depolarizasyon eşik değere ulaştığında AP tetiklenir. Bu eşik değeri hücreden hücreye değışir ama yaklaşık olarak dinlenme zar potansiyelinin 15 mV kadar üzerindedir. Voltaj bağımlı Na⁺ kanalları açıldığında, zarın Na⁺ iyonuna geçirgenliği K⁺ iyonuna geçirgenliğinden daha fazla bir duruma gelir. Hücre içine net pozitif iyon akışı artarak zar depolarize duruma gelir ve sonucunda daha fazla voltaj bağımlı Na⁺ kanalı açılır. Açılan bu voltaj bağımlı Na⁺ kanalları hücre zarını daha fazla depolarizasyona uğratar ve zar potansiyeli pozitif seviyelere kadar ulaşır.

Repolarizasyon fazı

Kısa bir gecikmeden sonra voltaj bağımlı K^+ kanalları açılırken voltaj bağımlı Na^+ kanalları inaktive olurlar. Hücre dışına katyon akışı arttığından dolayı zar potansiyeli dinlenme potansiyeline geri döner.

Hiperpolarizasyon fazı

Açılan voltaj bağımlı K^+ kanalları ve sızıntı K^+ kanalları sebebiyle zarın K^+ iyonuna geçirgenliği AP başlamadan önceki K^+ geçirgenliğine göre daha fazladır (dinlenme durumunda sadece sızıntı K^+ kanalları açıktır). Bu durum zar potansiyelini dinlenme durumundaki potansiyelinden daha düşük seviyeye sürükler. Daha sonra voltaj bağımlı geç doğrultucu K^+ kanalları hiperpolarize voltajdan dolayı kapanır ve zar potansiyeli dinlenme potansiyeline geri döner. Böylece bir AP döngüsü tamamlanır.



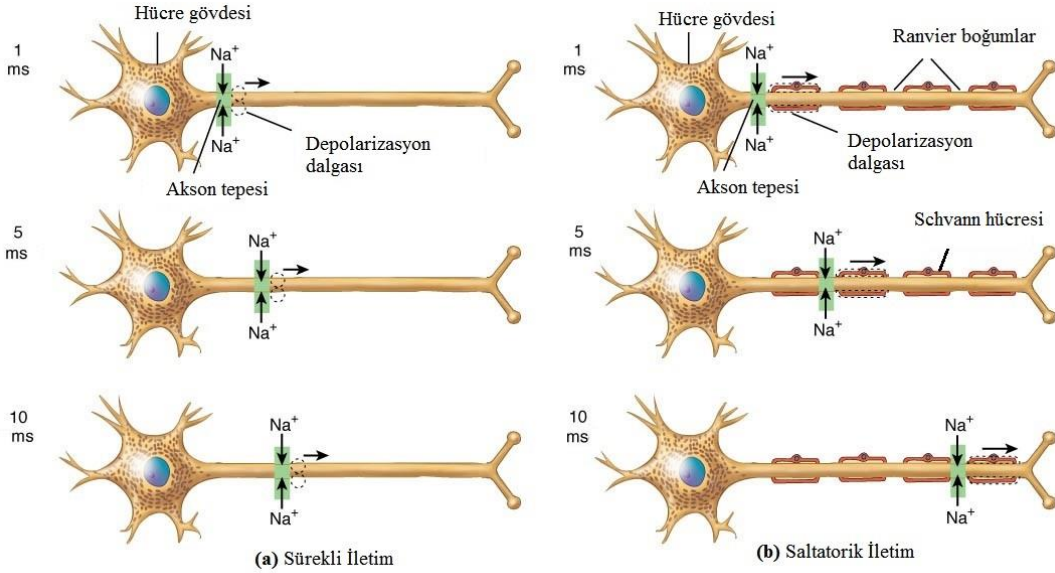
Şekil 2.2. Sinir hücresi AP ve fazları.

2.2.2. Aksiyon Potansiyelinin Akson Boyunca İlerlemesi

Miyelinsiz sinir hücrelerinde AP, hücre zarının bir bölgesindeki depolarizasyonun komşu bölgelere iletilmesi ile ilerler. Hücre zarının bir kısmının voltaj kapılı Na^+ kanallarını açacak kadar depolarize olmasıyla hücre içine pozitif iyon akışı başlar. Bu iyon akışı hücre zarı üzerinde bir depolarizasyon dalgası yaratır. Sonuç olarak depolarizasyon dalgası akson boyunca iyonların uzağa taşınmasına gerek duyulmaksızın (sadece bölgesel iyon geçişi ile) ilerler. Bu işlem akson boyunca sürekli devam eder.(Şekil 2.3a)

Miyelinli sinir hücrelerinde, Schwann hücreleri ile kaplı akson çapı miyelinsiz hücrelere göre daha fazladır. Lipit katmanlardan oluşan bu Schwann hücreleri yalıtkan görevi görür. Bu hücreler arasında küçük boşluklar vardır ve

Ranvier boğum olarak adlandırılır (Şekil 2.3b). AP, miyelinsiz sinir hücrelerinde akson boyunca oluşurken miyelinli hücrelerde sadece Ranvier boğumlarında oluşur. Ranvier boğumunda oluşan depolarizasyonun bir sonraki boğumu depolarize etmesi sonucu AP iletimi sağlanır. Bu ilerleme saltatorik iletim diye adlandırılır. Miyelinli sinirlerde gözlenen saltatorik iletim sayesinde AP iletimi miyelinsiz sinirlere göre çok daha hızlıdır. Miyelinli sinirlerde çap ve türüne göre iletim hızı 10-100 m/s arasında değişir (Şekil 2.3)[9].



Şekil 2.3. Miyelinli ve miyelinsiz sinir hücrelerinde AP iletimi. (a): Sürekli iletim (b): Saltatorik iletim.

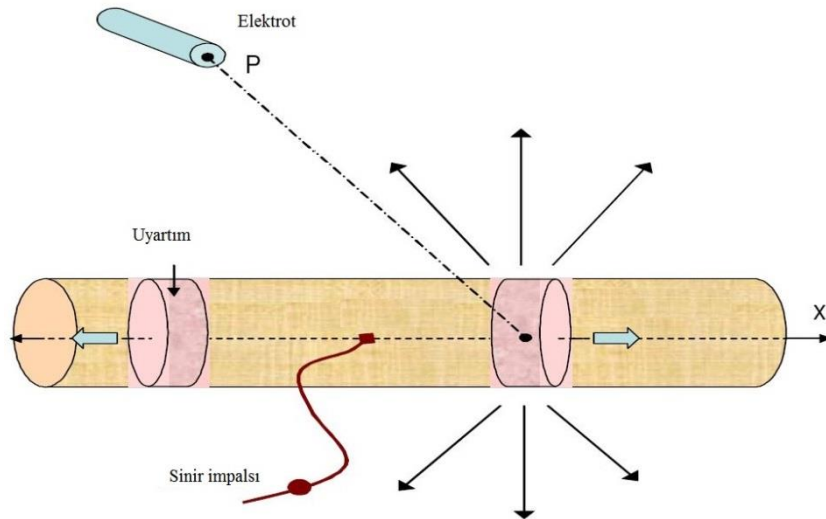
2.2.3. Aksiyon Potansiyeli Yayılma Hızını Etkileyen Faktörler

Uyarılabilir hücrelerde AP'nin yayılma hızı, hücre cinsine göre, 1 ile 100 m/s arasında değişir. Miyelinli aksonlarda iletim hızı miyelinsiz aksonlara göre daha büyüktür. Genel olarak iletim hızı büyük olan sinirlerin de uyarılabilirliği yüksektir. Uyarılabilirlik ve iletim hızına etki eden faktörler:

- Birim yüzeydeki Na^+ kanal sayısı arttıkça iletim hızı artar.
- Birim yüzey başına düşen zar sığası azaldıkça iletim hızı artar. Miyelin tabakası sığayı azalttığından dolayı iletim hızını artırır.
- Aksoplazmanın özyiletkenliği arttığında iletim hızı artar.
- Sıcaklık arttıkça iletim hızı artar.
- Akson çapı arttıkça iletim hızı artar. Miyelinli liflerde akson yarıçapı ile doğru orantılı artarken, miyelinsiz liflerde yarıçapın karekökü ile artar. Örneğin, miyelinli bir lifin yarıçapı r ise, aksiyon potansiyelinin ilerleme hızı yaklaşık $V=6 \cdot 10^6 \cdot r$ olarak hesaplanabilir[8].

2.3. Hacim İletkeninde Potansiyel Oluşumu

Sinir hücreleri uyarıldıklarında, oluşan uyarımın ilerlemesi sırasında uyarılmış bölgeler ile uyarılmamış bölgeler arasında bir potansiyel fark meydana gelir. Bu potansiyel fark elektromotor kuvvet kaynağı gibi davranarak hacim iletkeninden bir akım geçmesine sebep olur. Hacim iletkeninde ilerleyen bu akım herhangi bir P noktasında bir potansiyel değişim oluşturur (Şekil 2.3). Bu potansiyellerin sinir hücrelerini izole etmeden yüzeysel elektrotlarla ölçülmesiyle sinir lifi hakkında bilgi edinilebilmektedir. Hacim iletkeninde oluşan bu potansiyeli anlamak ve hacim iletken özelliklerinin potansiyele olan etkisini ortaya çıkararak daha ayrıntılı bilgi edinmek için bazı modeller geliştirilmiştir[10-16]. Sinir liflerinde hacim iletkeninde potansiyel oluşumu yaratacak uyarımı tetiklemek yani siniri uyararak için genellikle elektriksel uyarım tercih edilmektedir. Tek bir sinir lifinde ilerleyen uyarımın hacim iletkeninde oluşturacağı potansiyel o sinirin özellikleri (hızı, çapı vb.) hakkında birçok bilgi barındırmaktadır [17-19]. Ancak bu potansiyel tek bir lif için ölçülemeyecek kadar küçüktür.

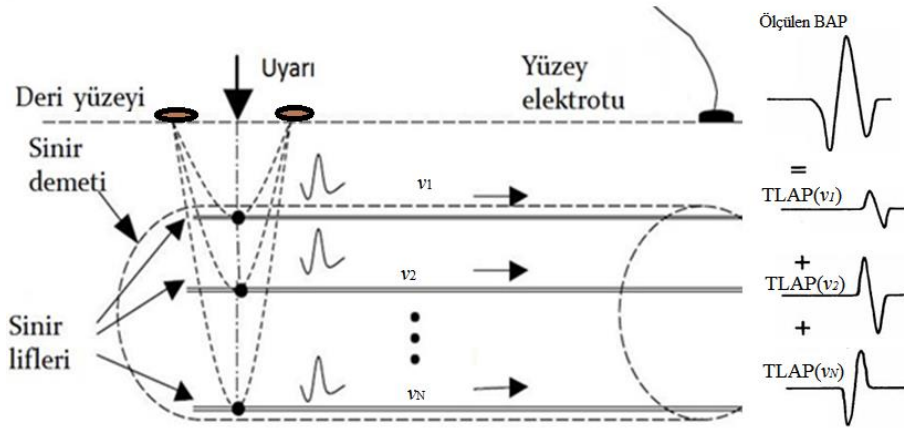


Şekil 2.4. Hacim iletkeninde ilerleyen potansiyel değışiklik.

2.4. Bileşik Aksiyon Potansiyeli (BAP)

Periferik sinirler, iletim hızları geniş bir aralıkta olan birçok sinir lifinin bir kılıf içinde toplanması ile oluşurlar[20]. Bu sinirleri oluşturan liflerin bir kısmı veya tamamı aynı anda uyarılabilir ve uyarıya verdikleri elektriksel cevap ölçülebilir. Uyarılan bu sinirlerin bireysel AP'lerinin toplanmasıyla ortaya çıkan elektriksel aktiviteye BAP denir [8]. BAP eğrileri tek bir AP eğrisine göre çok farklıdır. Siniri uyararak için uygulanan akımın şiddetinin yeterli olmaması durumunda hiçbir lif uyarılmaz. Uyarı şiddeti arttıkça en başta uyarımı kolay olan en hızlı (büyük çaplı) sinirler uyarılır ve ölçülen BAP genliği artarken zaman deseni değışir. Uyarı şiddeti daha fazla artırıldığında, yavaş olan küçük çaplı

sinirler de uyarılabilir. Şekil 2.4 te görüldüğü üzere BAP, farklı özelliklere sahip liflerin oluşturdukları TLAP'ların zamansal toplamı olarak ifade edilir.

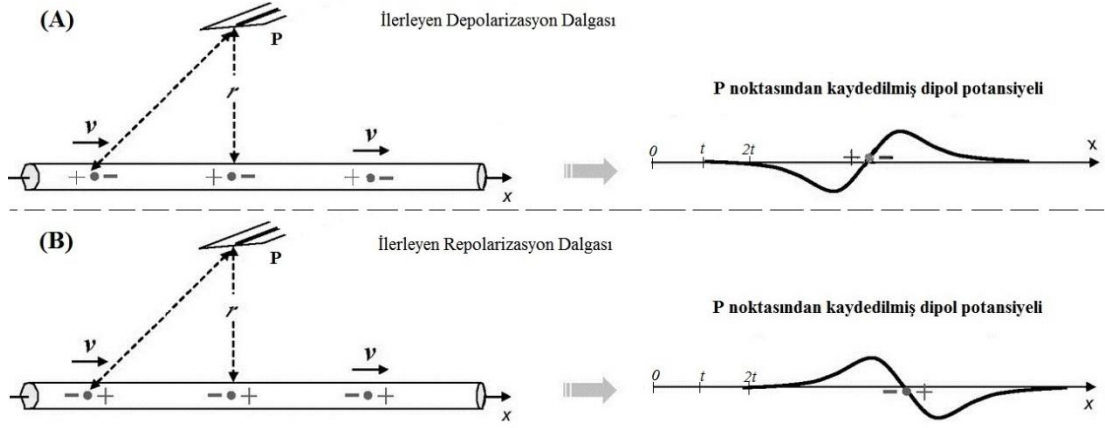


Şekil 2.5. Deri yüzeyinden uyarılan bir sinir demeti ve BAP oluşumu.

2.4.1. Tek Lif Aksiyon Potansiyeli (TLAP)

Tek bir sinir lifinde AP ilerlerken, depolarizasyon dalga cephesi bir dipol vektörü gibi davranır. Şekil 2.6 (A) da görüldüğü gibi, bu dipol vektörü sinir lifinde ilerlerken hacim iletkenindeki bir P noktasında zıt kutuplu iki potansiyel dalgası oluştururlar (Bu potansiyel dalgasının genliği P noktasının sinire uzaklığı (r) ile ters orantılı olarak değişir. P noktasından ölçülen bu potansiyelin süresi ise sinirin iletim hızı yani AP'nin ilerleme hızı (v) ile de ters orantılıdır.

Aksiyon potansiyelinin bir lif boyunca yayılması sırasında depolarizasyon dalgasını küçük bir gecikme ile repolarizasyon dalgası takip eder. Bu dalga depolarizasyon dalgasının oluşturduğu dipol vektörünün tersini oluşturur. Şekil 2.5 (B) de görüldüğü gibi, ilerleyen repolarizasyon dipol vektörünün P noktasında oluşturacağı potansiyel bir önceki potansiyelin (depolarizasyon potansiyeli) tersini oluşturacaktır[8, 12, 21, 22]. Bu potansiyellerin lineer toplamı ise depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarının ortaklaşa oluşturdukları dalgayı yani TLAP'ı ifade eder. Depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarının oluşturduğu potansiyeller iki fazlı, bu iki potansiyelin toplamı, zamansal farktan dolayı, üç fazlı bir dalga olacaktır[8].



Şekil 2.6. Tek bir sinir lifinde AP ilerlerken, depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarının hacim iletkenindeki bir P noktasında oluşturduğu potansiyel değişimleri.

Bir sinir lifinden ölçülen TLAP potansiyeli, o lifin elektrofizyolojik özellikleri hakkında bilgi taşır. Örneğin, yüksek hıza sahip TLAP dalgasının genliği daha yavaş hıza sahip olan TLAP genliğine göre daha fazla ve süresi daha kısa olacaktır.

2.4.2. BAP ve İleri Problem

Tek lif aksiyon potansiyelinin genlik ve zamansal özelliklerinin iletim hızına göre değişmesi üzerine yapılan çalışmalardan sonra BAP'ın oluşumu da araştırmacıların ilgisini çekmiştir. BAP genliğinin ve süresinin uzaklığa bağlı olarak değiştiği birçok çalışma ile ortaya konmuştur [23-26]. Bu çalışmalardan elde edilen verilere göre sinir lifi sayıları sinirlerin hızlarına göre farklılık göstermektedir. Bunun üzerine BAP'ın nasıl oluştuğunu anlamak için matematiksel modeller oluşturulmuştur[5, 7, 9, 16, 18, 27, 28].

İleri problem için gerekli matematiksel TLAP, zamana (t) ve iletim hızına (v) bağlı bir fonksiyon olarak tanımlanabilir;

$$TLAP(t, v) = A(v)[a(t) * q(t, v)] \quad (1)$$

$a(t)$ = Bütün TLAP'lerinin dalga formları için birim TLAP genliği, $A(v)$ = İletim hızına bağlı TLAP genliği, (*)= Konvolüsyon operatörü, $q(t, v)$ = İletim hızına bağlı olarak değişen TLAP'nin şekil fonksiyonu olarak tanımlanır.

Bir sinir demeti farklı hızlara sahip birçok sinirden oluşur. Her hız grubundaki sinir liflerine bağlı olarak da TLAP süresi, genliği ve latansı değişir. Herhangi bir hız grubundaki sinirlerin tek lif aksiyon potansiyellerinin o hız grubundaki sinirlerin sayısıyla çarpımı, ilgili hız grubunun BAP'a olan katkısı şeklinde tanımlanabilir (Şekil 2.4). Böylece, bütün hız gruplarının katkıları lineer olarak toplanırsa BAP elde edilir ve matematiksel olarak denklem (2) olarak ifade edilir.

$$BAP(t) = \sum_{i=1}^N w_i \cdot TLAP_i(t) \quad (2)$$

N = hız grubu sayısı, $w_i = i$. gruptaki sinir lifi sayısı, $TLAP_i(t) = i$. gruptaki sinire özel zamana bağlı TLAP.

2.4.3. BAP ve Geri Problem

Hızlı ileten fiberlerin BAP dalgasına potansiyel bakımından katkıları yavaş fiberlere göre daha fazladır. Klinikte yapılan iletim hızı çalışmalarında iletim hızı yüksek olan sinir lifleri üzerinden değerlendirme yapılır. Bu nedenle, klasik iletim hızı çalışmaları ile yavaş ileten sinirlerin hızları hakkında ya da farklı sinir gruplarına ait bilgi sahibi olmak olanaksızdır. Yavaş fiberler, diyabet [1] ve üremi [2] gibi nöropatiye sebep olan bazı hastalıklardan hızlı fiberlere göre daha önce etkilendiği belirtilmiştir. Nöropatilerin geliştiği lif grubunun farklılığı, nöronların hangi özelliklerinde sorun olduğu (demyelinizasyon, aksonda veya hücre gövdesinde hasar) tespit edilmesi gereken durumlarda farklı yöntemlerin kullanılması kaçınılmazdır. BAP'ni oluşturan hızlı ve yavaş ileten sinir liflerinin hız dağılımlarının tespit edilmesiyle, tedavinin planlanması ile ilgili önemli fikirler verecektir. Bunun için sinir lifi hız dağılımı analizleri geliştirilmeye çalışılmıştır [3-7, 29, 30].

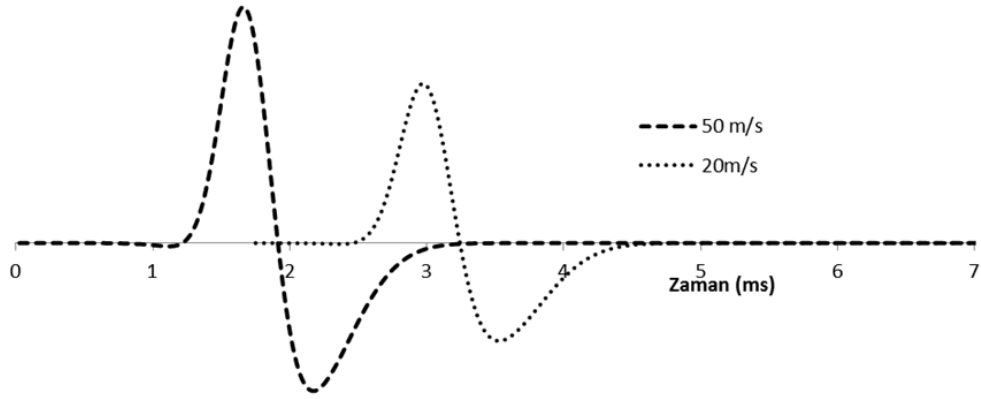
Sinir lifi hız dağılımları, kaydedilen BAP ölçümleri kullanılarak bazı matematiksel işlemlerin uygulanması ile elde edilmektedir. Sinir liflerinin hız dağılımlarını elde etmek için tek noktadan yüzey veya iğne elektrotları ile uyarılıp, bir noktadan [5] veya iki noktadan [4] yüzey elektrotları ile ölçülen BAP kayıtları olmak üzere, kullanılan iki temel ölçüm tekniği mevcuttur. Her iki yöntem için de TLAP'ların doğrusal toplamalarının BAP'ı oluşturduğu kabul edilir. Bu varsayım ile elde edilen BAP, her bir lifin TLAP fonksiyonu ve gecikme fonksiyonlarının toplamıyla oluşan bir sinyaldir. Farklı hızlara sahip sinirlerin iletim hızı dağılımının (her hız grubundaki sinir yüzdesi) belirlenmesi oldukça zordur ama çeşitli matematiksel yöntemler ile ileri problemin çözümü yapılarak tahmini sonuç bulunabilir [3-5, 7, 29]. Sinir iletim hızı dağılımını tahmin etmeye yönelik bu yöntemler genel olarak ikiye ayrılır:

TLAP Gerektiren Çözüm Metodları

Periferik siniri elektriksel bir uyarı ile uyararak uzak bir noktadan mono-polar veya bi-polar kayıt alıp, matematiksel TLAP oluşturarak iletim hızı dağılımının tahmin edilmesi üzerine birçok çalışma yapılmıştır [5, 30-33]. Bu yöntem ile iletim hızı dağılımının tahmini için çeşitli matematiksel TLAP formülleri kullanılmıştır. Bu formüller prensipte denklem (1) deki matematiksel formüle bezerdir ve hıza bağlı değişen TLAP şekli verir (Şekil 2.6). Matematiksel olarak oluşturulmuş TLAP ile iletim hızı dağılımı tahmini çalışmasını ilk olarak Cummins ve arkadaşları yapmıştır [5]. Zamansal örneklenmiş BAP ve TLAP değerlerini denklem (3) deki gibi ifade ederek, negatif değer vermeyen en küçük kareler (least-squares) yöntemi ile çözüme ulaşmışlardır.

$$C = tlap \cdot w \quad (3)$$

C = $A \times 1$ kolon vektör (A kere örneklenmiş BAP kaydı), $tlap$ = $A \times N$ matris (her kolonu farklı bir hız grubuna ait, A kere örneklenmiş TLAP bulundurur), w = $N \times 1$ kolon vektör (her hız grubuna ait ağırlık katsayıları).



Şekil 2.7. Matematiksel formülle oluşturulmuş farklı hızlara sahip TLAP şekli (5 cm uzaklık).

Barker ve arkadaşları [3] yaptıkları çalışmada, Cummins ve arkadaşlarının [5] çözümünün yetersiz olduğunu ifade ederek hacim iletkeni ve deri ile elektrot arasındaki fonksiyonunun insandan insana değiştiğini ve bu fonksiyonun çözüm için gerekli parametreler olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu nedenle, Barker ve arkadaşları TLAP için yeni bir metot önermişlerdir. Bu metoda göre, bir periferik sinir uyarılarak yakın ve uzak olmak üzere iki noktadan BAP kaydı alınır. Yakın noktadan alınan BAP kaydını oluşturan TLAP'lar zamansal olarak birbirlerinden çok az ayrıldığı için oluşturacağı potansiyelin de TLAP desenine benzer olduğunu varsayarak TLAP dalga formu olarak yakın mesafeden ölçülen BAP dalga formunu kullanarak çözüm yapmışlardır. Sinir demetini oluşturan sinir liflerin TLAP dalga şekilleri ve dalga süresinin hıza göre değişmediği ama genliklerinin hız azaldıkça azaldığı varsayılarak çözüm yapılır. Denklem (4) gibi matris formatına getirilerek yine negatif sonuç vermeyen en küçük kareler yöntemi ile iletim hızı dağılımı elde edilir [26].

$$C_2 = C_1 \cdot w \quad (4)$$

$C_2 = A \times 1$ kolon vektör (A kere örneklenmiş, uzaktan kaydedilen BAP₂ kaydı), $C_1 = A \times N$ matris (her kolonu farklı bir hız grubuna ait; A kere örneklenmiş, yakından kaydedilen BAP₁ dalga formunu içerir), $w = N \times 1$ kolon vektör (her hız grubuna ait ağırlık katsayıları).

TLAP Gerektirmeyen Çözüm Metodları

Cummins ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, TLAP kullanmadan sinir iletim hızı dağılımını tahmin etmeyi mümkün kılan bir metot oluşturmuşlardır [4]. Bu metoda göre, bir periferik sinir uyarılarak iki farklı noktadan BAP kayıtları alınır. İki noktadan alınan bu BAP kayıtlarını oluşturan sinir gruplarının aynı olduğu varsayımı yapılarak sinir lifi hızlarına bağlı, süresi ve latansı değişen bir şekil fonksiyonu oluşturulur. Bu fonksiyon her iki kayıt noktasına göre normalize edilerek denklem (5) olarak yazılır. Birinci noktadan alınan BAP kaydı ile ikinci noktaya göre normalize edilen şekil fonksiyonu çarpılır. Aynı şekilde, ikinci noktadan alınan BAP kaydı ile birinci noktaya göre normalize edilen şekil fonksiyonu çarpılarak bir önceki ifadeden çıkarılarak

minimizasyon problemi elde edilir. Bu problem “steepest-descent gradient” yöntemi kullanılarak çözülebilir.

$$[BAP_1 \cdot Q_2 - BAP_2 Q_1] \cdot w = \emptyset \quad (5)$$

BAP_1 = Ax1 kolon vektör (A kere örneklenmiş, 1. noktadan kaydedilen BAP₁ kaydı). BAP_2 = Ax1 kolon vektör (A kere örneklenmiş, 2. noktadan kaydedilen BAP₂ kaydı). Q_1 = AxN matris (her kolonu farklı bir hız grubuna ait; A kere örneklenmiş, 1. noktaya göre normalize edilmiş dalga formunu içerir). Q_2 = AxN matris (her kolonu farklı bir hız grubuna ait; A kere örneklenmiş, 1. noktaya göre normalize edilmiş dalga formunu içerir). Cummins ve arkadaşlarının geliştirdiği bu metoda göre 30m/s den yavaş sınırların dağılımı hesaplanamadığından bu yöntemi kullanarak yapılan bazı çalışmalarda da, bu metodun sadece hızlı ileten sınırların dağılımı verdiği ispatlanmıştır [34-36].

Hirose ve arkadaşları ise aynı ölçüm tekniğini kullanarak, iteratif hesaplama kullanmadan, frekans alanında bir çözüm metodu oluşturmuşlardır [7]. Bu metotta, her hız grubuna ait TLAP hızının uyarı ve kayıt noktaları arasında değişmediği varsayımı yapılır. Diğer bir varsayım ise, bir sınır lifi uyarıldığında her lifin aynı anda ayrı ayrı uyarıldığı ve elektriksel aktivitelerinin birbirinden bağımsız olduğudur.

l_1 uzunluğundan kaydedilen BAP’ın fourier transformu $\bar{B}_{l1}(f)$, l_2 uzunluğundan kaydedilen BAP’ın fourier transformu $\bar{B}_{l2}(f)$ olsun. $G_{l1}(f)$ ve $G_{l2}(f)$ sırasıyla l_1 ve l_2 uzunluklarındaki latans dağılımının fourier transformu olsun.

$$G_{l2} \left(\frac{l1}{l2} f \right) = \left[\frac{\bar{B}_{l1}(f)}{\bar{B}_{l2}(f)} \right] \cdot G_{l2}(f) \quad (6)$$

f = frekans olmak üzere, $G_{l2}(f)$ iteratif metotlar kullanılmadan denklem (6) kullanılarak hesaplanır.

MATERYAL VE METOT

3.1. DeneY Hayvanlarının Hazırlanması ve Grupların Oluşturulması

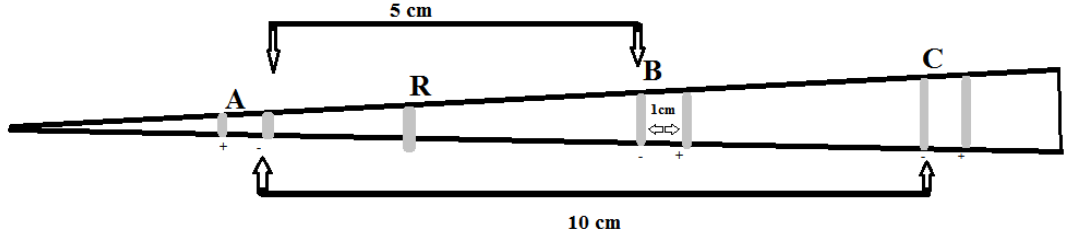
DeneYlerde 250-350 gr arasında vücut ağırlıkları olan 3 aylık 20 adet erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Tüm çalışmalar Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu ilkeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiş ve uygulamalar süresince deneY hayvanları 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık döngüsüne tutulmuş ve 23 ± 1 °C sıcaklığında yaşamaları sağlanmıştır. DeneYlerin gerçekleştirildiği süre boyunca hayvanlar bir kafes içerisinde 2 tane bulunacak şekilde yerleştirilmiş ve bu süre zarfında su ve yem kısıtlaması olmaksızın beslenmeleri sağlanmıştır.

Bu çalışmada hipotez doğrultusunda 2 adet deneY grubu tasarlanmıştır. Bu gruplar;

- 1) Soğuk grubu
- 2) İskemi-reperfüzyon grubu

3.2. BAP Kaydı

Hayvanlar izofloran ile anestezi yapıldıktan sonra yüzükoyun yatırıldı. Vücut sıcaklıkları ısıtma peti ile 37 °C de sabitlendi. Daha sonra kuyruk kabuğu ve kıllardan kurtulmak için kuyruk tıraş edildikten sonra alkol ile temizlendi. Şekil 3.1 de gösterildiği gibi elektrot yerleri işaretlendi. Saf gümüşten (laboratuvarımızda ürettiğimiz) ring elektrotlar elektrot pastası kullanılarak işaretlenmiş noktalara yerleştirildi. Uyarı elektrotları olarak iğne elektrotlar kullanıldı. Negatif ve pozitif elektrotlar arası 1 cm olacak şekilde, A (kuyruk ucuna 4 cm) noktası uyarılarak B (uyarı elektrotuna 5 cm) ve C (uyarı elektrotuna 10 cm) noktasından aynı anda potansiyel kaydı alındı. R noktası, B ve C noktası için referans noktasıdır. Uyarı için Biopack Stimola (BIOPAC MP150 Systems Inc., Santa Barbara, CA) bilgisayar kontrollü bipolar stimulator ve kayıt için Biopack MP150 sistemi kullanıldı. Elektronik gürültüden kurtulmak için filtreler 20 Hz yüksek geçiren, 3 kHz alçak geçiren olarak ayarlandı. 50000 kat analog büyütme yapılarak alınan potansiyeller 20 kHz örneklenecek dijital ortama aktarılarak kaydedildi. Ortak gürültüden kurtulmak için 30-50 potansiyelin ortalaması alınarak BAP kayıtları elde edildi. BAP kaydına başlamadan önce her hayvan için uyarılabilirlik (kronaksi-reobaz) testi yapıldı. Uyarılabilirlik testinden sonra 2 Hz sıklıkla 0,15 milisaniye süreli kare dalga ile supramaksimal uyarı yapılarak sınırlar uyarıldı ve BAP yanıtı gözlemlendi.



Şekil 3.1. Kuyruk uyarı ve kayıt şeması. A uyarı, B ve C kayıt noktası.

3.2.1. Soğuk Grubu

Yapılan araştırmalarda, düşük sıcaklıklarda büyük çaplı miyelinli fiberlerin yani en hızlı fiberlerin ilk önce etkilendiği belirtilmiştir [37-39]. Bu bilgi doğrultusunda soğutulan bir sinir demetinde bulunan en hızlı fiberlerin iletiminin durması ya da yavaşlaması amaçlanmıştır. Sıcaklık takibi yapabilmek için kuyruğun orta kısmına bimetal yapıştırıldı ve deri sıcaklığı takip edildi. Kuyruk buz kalıpları ile 5 °C ye kadar soğutulurken 33, 30, 25, 20, 15, 10 ve 5 °C de BAP kaydı alındı. Kuyruk kızılötesi lamba ile 33 °C ye ısıtılırken 10, 15, 20, 25, 30 ve 33 °C de BAP kaydı alındı.

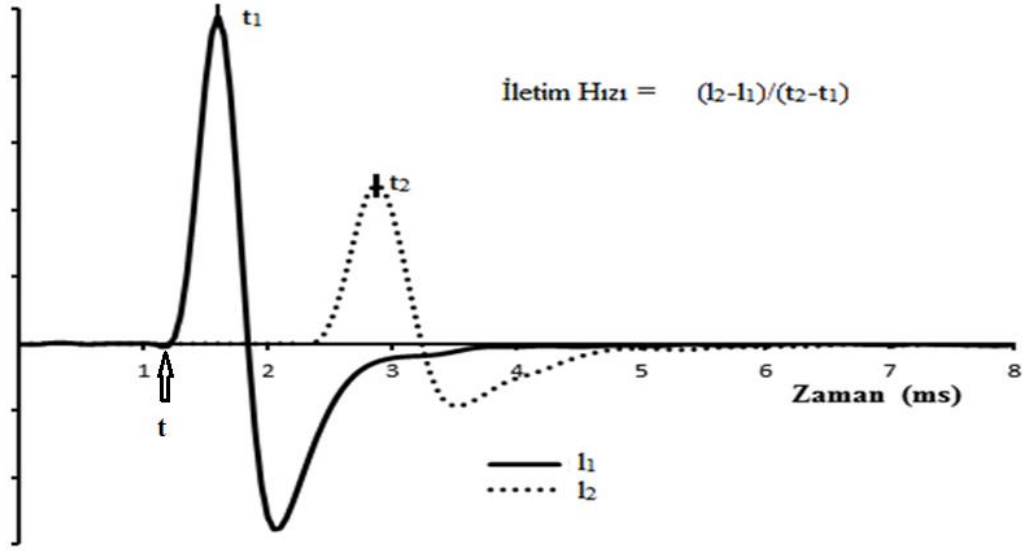
3.2.2. İskemi – Reperfüzyon Grubu

Yapılan araştırmalarda, iskemi durumundan yani oksijen eksikliğinden ilk etkilenen sinir liflerinin küçük çaplı (<6µm) miyelinli lifler olduğu belirtilmiştir [40, 41]. Bu bilgiye dayanılarak miyelinli yavaş fiberlerin iletmemesi ya da iletim hızının yavaşlaması amaçlanmıştır. Kuyruk dibi bağlanıp kuyruğa kan akışı kesilerek iskemi süreci başlatıldı. İskemi uygulamasından önce bir kayıt alındıktan sonra 10, 20 ve 30. dakikalarda BAP kaydı alındı. 30. dakikadan sonra kuyruğa kan akışı sağlanıp reperfüzyon aşamasında 10, 20, 30, 60 ve 80. dakikalarda BAP kaydı alındı.

3.3. Klasik İletim Hızı Çalışması

Klinikte yapılan çalışmalara göre sinir iletim hızı ölçümü için uyarıya karşılık elde edilen dalgaların başlangıç, tepe veya tepe-tepe gecikme süresi yani latansı kullanılarak 3 şekilde hesaplanır.

- Dalga başlangıcına göre iletim hızı hesaplamak için bir periferik sinir uyarılarak l_1 uzaklığından BAP kaydı alınır ve dalga başlangıcı latansı (t) bulunur. Daha sonra uyarı ve kayıt noktası arasındaki mesafe (l_1) başlangıç latansına bölünerek iletim hızı hesaplanır (Şekil 3.2). Çalışmamızda iletim hızı ölçümü için dalga başlangıcı latansı kullanılarak yapılmıştır.
- Dalga tepesine göre iletim hızı hesaplamak için ise, uyarı noktasına l_1 uzaklıkta alınan BAP kaydının tepe latansı (t_1) belirlenir. Kayıt uzaklığı (l_1) tepe latansına (t_1) bölünerek iletim hızı hesaplanır (Şekil 3.2).
- Tepe-tepe latansı kullanarak iletim hızı ölçümü için bir periferik sinir tek bir noktadan uyarılır ve uyarı noktasına uzaklığı l_1 ve l_2 olan iki farklı noktadan kayıt alınır. Her iki noktadan alınan BAP kayıtlarının tepe noktalarının latansları t_1 ve t_2 olursa iletim hızı ölçümü için, iki kayıt noktası mesafesi farkı iki nokta arasındaki latans farkına bölünür (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Klasik İletim Hızı Hesaplanması. Koyu çizgi l_1 uzaklığından alınan BAP, Noktalı çizgi l_2 uzaklığından alınan BAP.

3.4. İletim Hızı Dağılımı (İHD) Tahmini Metodları

Bu çalışmada kullanılan deney hayvanlarından alınan BAP kayıtları klinikte yapılan sinir iletim hızı çalışmaları ile incelendiğinde, caudal sinirlerdeki en hızlı ileten sinir lifinin hızının 60 m/s olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, 3 – 60 m/s arasında hıza sahip sinirleri tespit edebilecek metodlar kullanılmıştır. Bütün matematiksel hesaplamalar Matlab (MATLAB 7.10, The MathWorks Inc., Natick, MA, 2010.) ile yapılmıştır.

3.4.1. Cummins Metodu

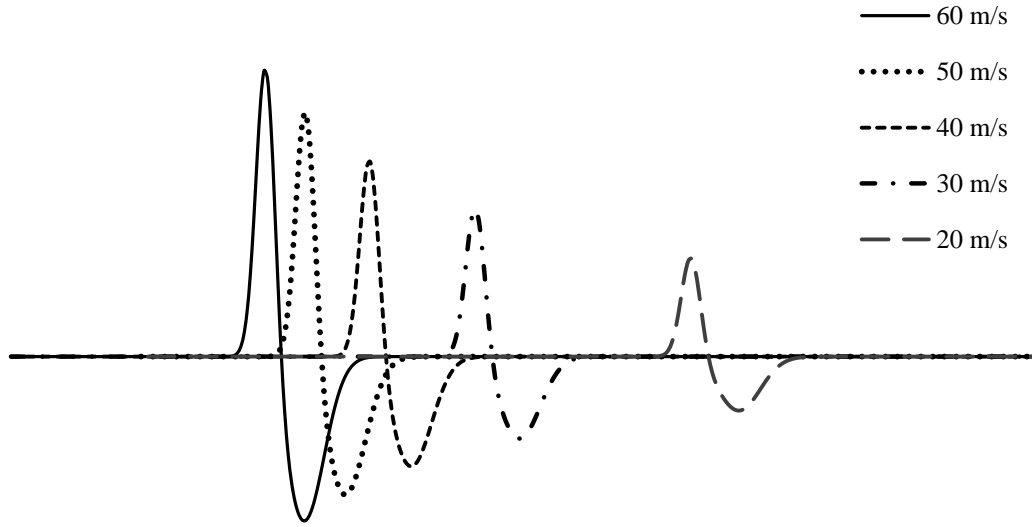
Cummins ve arkadaşlarının oluşturduğu ilk model bir adet BAP ölçümü ve TLAP'ın matematiksel modelini içermektedir [5]. Bu çözüm oluşturulurken iki varsayımda bulunmaktadır;

- Bir sinir demetini oluşturan bütün lifler aynı anda uyarılır.
- TLAP dalga formları iletim hızına göre gruplandırılır ve her gruba ait tek bir dalga formu vardır.

Yapılan çalışmalarda, denklem (1) de kullanılan iletim hızına bağlı değişen TLAP dalga şekliyle ($q(t, v)$) ilgili farklı yaklaşımlar yapılmıştır. İlk yapılan çalışmalarda iki fazlı üçgen dalga formu [5, 42] kullanılsa da daha sonraları sinüs dalgasına benzer iki veya üç fazlı dalga formları kullanılmıştır [30, 43]. Fiziksel temelleri bir yana bırakarak, TLAP'ın zamansal değişimine en iyi uyan, kolay manipüle edilir matematiksel bir fonksiyon önermek de bir seçenek olarak düşünülebilir [34]. Bu yaklaşımla, TLAP için,

$$TLAP(v, t) = v \cdot \left[A_1 \cdot e^{-\frac{-(t-(l/v)+\theta)^2}{\tau_1^2}} - A_2 \cdot e^{-\frac{-(t-(l/v)+\theta+\varepsilon)^2}{\tau_2^2}} \right] \quad (7)$$

şeklinde bir hacim iletkeninde potansiyel oluşumu veren fonksiyon önerdik. Denklemde; v : TLAP hızını, l : uyarma noktası ile kayıt noktası arasındaki uzaklığı, τ_1 , τ_2 , θ : TLAP'nin dalga biçimini belirleyen zaman parametrelerini, A_1 ve A_2 : pozitif ve negatif fazların genliğini belirleyen parametreleri göstermektedir. Denklem (7) ye göre oluşturulmuş ve hızlarına bağlı olarak farklı latanslara ve genliklere sahip TLAP dalga formları Şekil 3.3 de gösterilmiştir. TLAP süresinin sıcaklığa bağlı olarak değiştiğini gösteren çalışmalar temel alınarak ε parametresi eklenmiştir [44]. Yapılan bazı çalışmalarda, TLAP dalga formlarının genliklerinin iletim hızının karesi [3, 28, 35, 36], iletim hızıyla doğru orantılı olduğu[45, 46] ya da iletim hızından bağımsız olduğu[47] varsayılmıştır. Bu çalışmada, 3-60 m/s arasında hıza sahip sinirler üzerinde çalışıldığı için, TLAP genliğinin iletim hızına bağlı olarak değiştiği varsayımı yapılmıştır.



Şekil 3.3. Matematiksel olarak oluşturulmuş farklı hız ve genliklere sahip TLAP dalga formları.

Periferik sinirlerden kaydedilen sinyaller farklı hızlara sahip TLAP'lerinin zaman içerisinde doğrusal toplamları olarak düşünülebilmektedir. Bu düşünce birkaç varsayımla birlikte denklem (2) gibi yazılabilmektedir. Buradan hareketle kaydedilen BAP oluşturan farklı hızlara sahip TLAP'nin yüzde dağılımları bulmak istenirse geri problemle iletim hızı dağılımına ulaşılabilmektedir. Denklem (2) matris biçiminde yeniden düzenlenirse denklem (3) gibi yazılır. İletim hızı dağılımının ağırlıklı katsayılarının tahmin edilebilmesi için denklem (3) ün çözülmesi gerekmektedir. Bu çözüm için, denklem (3) düzenlenirse:

$$t\text{lap}^{-1} \cdot C = t\text{lap}^{-1} \cdot t\text{lap} \cdot w \quad (8)$$

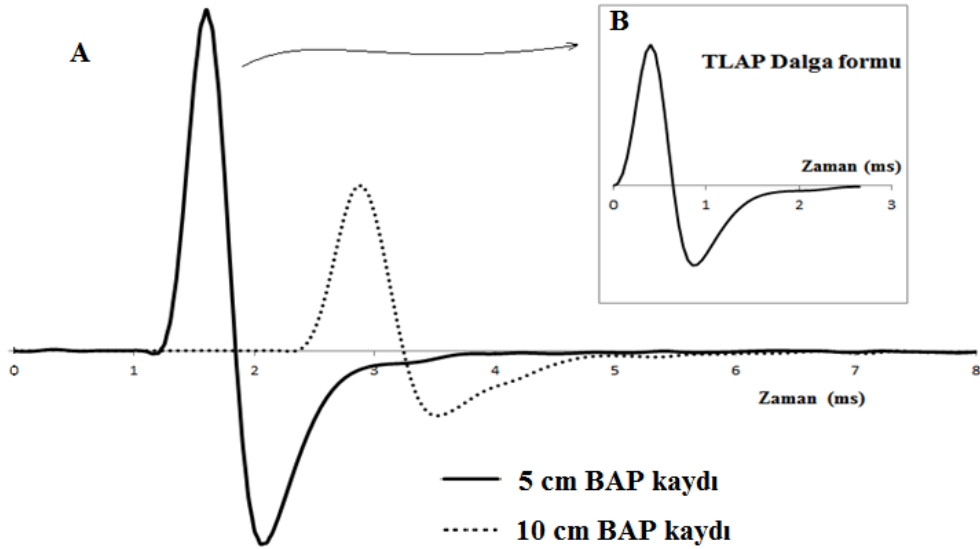
$t\text{lap}^{-1}$ = matrisi $t\text{lap}$ matrisinin tersi olmak üzere çözüm yapılır. Ancak, $t\text{lap}$ matrisi kare matris olmadığı için tersi hesaplanamaz. Bu yüzden farklı bir yaklaşım kullanmak gerekir. Denklem (8) de eşitliğin her iki tarafı da $t\text{lap}$ matrisinin transpozu ($t\text{lap}^T$) ile çarpılırsa kare matris elde edilir.

$$\hat{w} = (tlap^T \cdot tlap)^{-1} \cdot tlap^T \cdot C \quad (9)$$

Bu eşitlik, sınır sayıları sıfıra eşit veya büyük olacağından, negatif olmayan değer sınırlaması ve en küçük kareler metodu ile ağırlık katsayıları (\hat{w}) hakkında tahmin yapılır. Hesaplamalar için non-negative least square paket programı içeren Matlab R2010 programı kullanılmıştır.

3.4.2. Barker Metodu

Barker ve arkadaşları TLAP dalga formu tahmini için matematiksel model yerine çok kısa mesafeden ölçülen BAP'nin kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir [3]. Kısa mesafeden alınan BAP dalga formu zamansal dağılıma uğramadığı için TLAP dalga formuna çok benzer özellik gösterdiği ve TLAP şablonu olarak kullanılabileceğini önermişlerdir. TLAP süresinin hıza bağlı olmadığı varsayımı yapılmıştır. Bu çalışmada, uyarı bölgesinden 5 cm uzaklıktan alınan zamansal dağılıma uğramamış BAP dalga formları örneklenerek TLAP dalga formu olarak kullanılmıştır (Şekil 3.4). TLAP genliğinin hızın karekökü ile doğru orantılı bir şekilde değiştiği varsayımı yapılarak matris formatı oluşturulduktan sonra, denklem (3) formatına getirilerek iletim hızı dağılımı çözümü için kullanıldı. Bu matris sisteminin çözümü için Cummins metodundaki iteratif çözüm metodu kullanılmıştır.



Şekil 3.4. Barker metoduna göre TLAP dalga formu oluşturma. A: yakın ve uzaktan alınan BAP kaydı. B: yakından alınan BAP kaydının TLAP olarak kullanılması.

3.4.3. Hirose Metodu

Hirose ve arkadaşları, periferik bir siniri bir noktadan uyarıp farklı uzaklıktaki iki noktadan BAP kaydı olarak frekans alanında bir çözüm yöntemi önermişlerdir [7]. Daha sonra Gu ve arkadaşları bu metotta düzeltmeler yapmışlardır [6]. Bu yöntemle göre, her iki ölçüm noktasındaki BAP dalga formunu oluşturan sınır sayısının ve hız dağılımının aynı olduğu varsayımı

yapılmıştır. TLAP süresinin hıza bağımlı olmadığı ancak genliğinin her hız grubu için farklı olduğu varsayımı da yapılmıştır.

$$\mathbf{B}_1(t) = \mathbf{g}_1(t) * \mathbf{d}(t) \quad (10a)$$

$$\mathbf{B}_2(t) = \mathbf{g}_2(t) * \mathbf{d}(t) \quad (10b)$$

TLAP dalga fonksiyonu (\mathbf{d}) ve latans dağılım fonksiyonunun (\mathbf{g}) konvolüsyonu olarak tanımlanan bileşik aksiyon potansiyelleri (\mathbf{B}_1 ve \mathbf{B}_2) şeklinde ifade edilir. Uyarı noktası ile \mathbf{B}_1 arasındaki mesafe (l_1), uyarı noktası ile \mathbf{B}_2 arasındaki mesafe (l_2) olarak ifade edilir ve \mathbf{B}_2 , \mathbf{B}_1 cinsinden yazılabilir ($l_1 > l_2$). Her iki BAP'ni oluşturan sinir liflerinin latansları arasındaki zamansal ifade, eğer $a = l_1/l_2$ olursa:

$$a. \mathbf{g}_1(t) = \mathbf{g}_2(t/a) \quad (11)$$

şeklinde ifade edilir. Denklem (11) in iki tarafının da fourier dönüşümü yapılırsa:

$$\mathbf{G}_1(f) = \mathbf{G}_2(a.f) \quad (12)$$

elde edilir. $\mathbf{G}_1(f)$ ve $\mathbf{G}_2(f)$ ifadeleri $\mathbf{g}_1(t)$ ve $\mathbf{g}_2(t)$ nin fourier dönüşümüdür. Denklem (10a) ve (10b) nin iki tarafında fourier dönüşümü yapılırsa:

$$\bar{\mathbf{B}}_1(f) = \mathbf{G}_1(f). \mathbf{D}(t) \quad (13a)$$

$$\bar{\mathbf{B}}_2(f) = \mathbf{G}_2(f). \mathbf{D}(t) \quad (13b)$$

$\bar{\mathbf{B}}_1(f)$ ve $\bar{\mathbf{B}}_2(f)$, \mathbf{B}_1 ve \mathbf{B}_2 nin fourier dönüşüm fonksiyonu olarak ifade edilir. Denklem (12), denklem (13) de yerine yazılarak

$$\bar{\mathbf{B}}_1(f) = \mathbf{G}_2(a.f). \mathbf{D}(t) \quad (14)$$

elde edilir. Daha sonra denklem (14), (13b)'ye oranlanır ve (15) elde edilir.

$$\frac{\bar{\mathbf{B}}_1(f)}{\bar{\mathbf{B}}_2(f)} = \frac{\mathbf{G}_2(a.f). \mathbf{D}(t)}{\mathbf{G}_2(f). \mathbf{D}(t)} \quad (15)$$

(15)'te $\mathbf{D}(t)$ sadeleştirilerek ve $\frac{\bar{\mathbf{B}}_1(f)}{\bar{\mathbf{B}}_2(f)}$ yerine $\bar{\mathbf{B}}(f)$ yazılırsa:

$$\bar{\mathbf{B}}(f) = \frac{\mathbf{G}_2(a.f)}{\mathbf{G}_2(f)} \quad (16)$$

eşitliği elde edilir ve bu denklem,

$$\mathbf{G}_2(f) = \mathbf{G}_2(f/a). \bar{\mathbf{B}}(f/a) \quad (17)$$

şeklinde yazıla bilinir. Denklem (17) ya göre $G_2(f)$ ' nin yüksek frekanslı bileşenleri düşük frekanslı bileşenlerinden tahmin edilebilir. Denklem (17) karmaşık sayı veren bir eşitlik olduğu için iki reel denklem şeklinde ifade edilir.

$$|G_2(f)| = |G_2(f/a)| \cdot |\bar{B}(f/a)| \quad (18)$$

$$\arg\{G_2(f)\} = \arg\{G_2(f/a)\} + \arg\{\bar{B}(f/a)\} \quad (19)$$

Denklem (17)'nin reel kısmı denklem (18), argüment kısmı ise denklem (19)'dir. $G_2(f)$ ve $\bar{B}(f)$ ' nin değerleri $G_2(f/a)$ ve $\bar{B}(f/a)$ ' nin var olan değerlerinden lineer interpolasyon yardımı ile hesaplanır. Bunun için $G_2(f/a)$ ' nin reel ve argüment kısmının başlangıç değerleri gereklidir. $|G_2(1)|=1$ ve $\arg\{G_2(1)\}=0$ olarak alınırsa geri kalan diğer değerler tahmin edilebilir [6]. Elde edilen $G_2(f)$ 'nin ters fourier dönüşümü yapıldıktan sonra, latans fonksiyonu olan $g_2(t)$ elde edilerek kayıt uzaklığı olan l_2 ' ye bölünür ve İHD elde edilir.

$G_2(f)$ değeri elde edildikten sonra, denklem (13b) kullanılarak TLAP dalga fonksiyonu hesaplanabilir.

$$D(t) = \bar{B}_2(f)/G_2(f) \quad (20)$$

Bu çalışmada fourier dönüşümü için örnekleme frekansı 20kHz (zaman aralıkları $\Delta t=0,05$ ms) olarak belirlenmiştir. B_1 ve B_2 için BAP sinyal uzunluğu 50 ms yani 1000 nokta olarak alınmıştır.

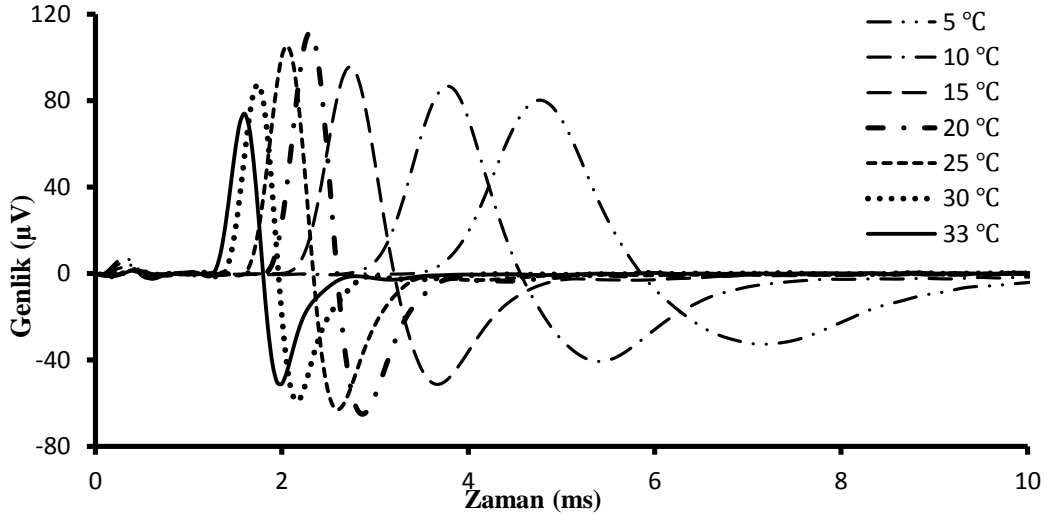
3.4. İstatistik Analiz

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen veriler ONE WAY ANOVA ile analiz edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma için TUKEY post-hoc yöntemi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak seçilmiştir.

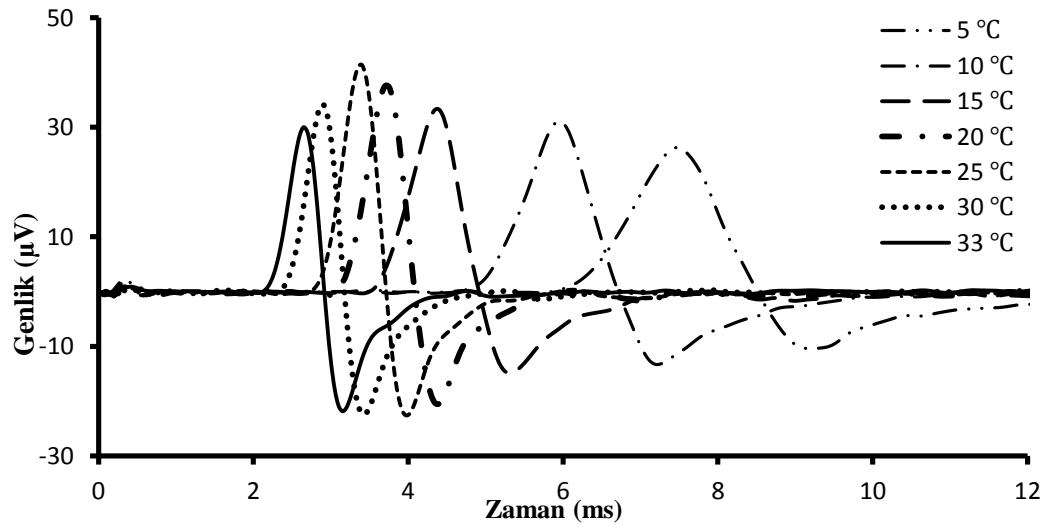
BULGULAR

4.1. İletim Hızı Dağılımına Sıcaklığın Etkisi

Kuyruk siniri kuyruk ucuna 4 cm uzaktaki bir noktadan uyarılıp distal ve proksimal iki noktadan (5 cm ve 10 cm) farklı sıcaklıklarda BAP kayıtları alındı. Kuyruğun tamamı 33 °C den başlanarak 5 °C ye kadar soğutulurken alınan BAP kayıtları şekil 3.4 ve 3.5 te verilmiştir. Yakın mesafeden (5 cm) ölçülen BAP genliğinde 20 °C ye kadar artma, 15 °C den 5 °C ye kadar azalma görülmüştür (Şekil 4.1). 10 cm mesafeden ölçülen BAP genliğinde 25 °C ye kadar artma, 20 °C den 5 °C ye kadar azalma gözlenmiştir (Şekil 4.2).



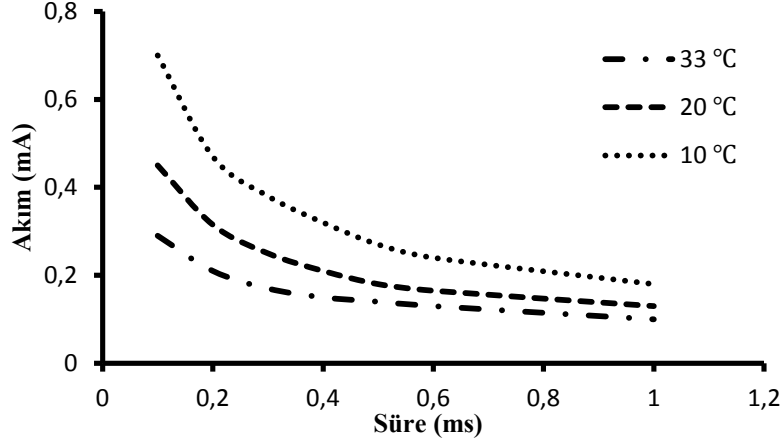
Şekil 4.1. Uyarı noktasına 5 cm uzaklıkta, farklı sıcaklıklarda alınan BAP kayıtları.



Şekil 4.2. Uyarı noktasına 10 cm uzaklıkta, farklı sıcaklıklarda alınan BAP kayıtları.

4.1.1 Klasik İletim Hızı Çalışması

BAP kaydı almadan önce her hayvan için uyarılabilirlik testi yapılmıştır. Uyarılabilirlik testi için farklı uyaran süre ve akım değerleri için sinir demetinin yanıtları gözlenmiştir. Bu yanıtlara göre kronaksi (en düşük uyaran süresi) ve reobaz (uyarı için gereken en düşük akım) değerleri hesaplanmış [8] (Tablo 4.1) ve bu değerlerin sıcaklıkla lineer değiştiği görülmüştür (Şekil 4.3). BAP ölçümü için ise supramaksimal uyarı verilerek düşük sıcaklıklarda bile sinirlerin uyarılması sağlanmıştır.



Şekil 4.3. Kuyrukta sıcaklığa bağlı uyarılabilirlik.

Tablo 4.1. Sıcaklığa bağlı kronaksi ve reobaz değerleri değişimi.

Sıcaklık (°C)	Reobaz (mA)	Kronaksi (ms)
33	0,10 ± 0,05	0,22 ± 0,02
20	0,13 ± 0,07	0,24 ± 0,09
10	0,18 ± 0,09	0,33 ± 0,10

Klinikte yapılan iletim hızı ölçümlerine göre her sıcaklıkta, her hayvana göre iletim hızı hesaplanarak ortalama değeri hesaplanmıştır. Bu verilere dayanılarak sinir iletim hızının azalan sıcaklık ile doğru orantılı bir şekilde azaldığı görülmüştür. Elde edilen sıcaklığa bağlı hız değerleri Tablo 4.2 de verilmiştir.

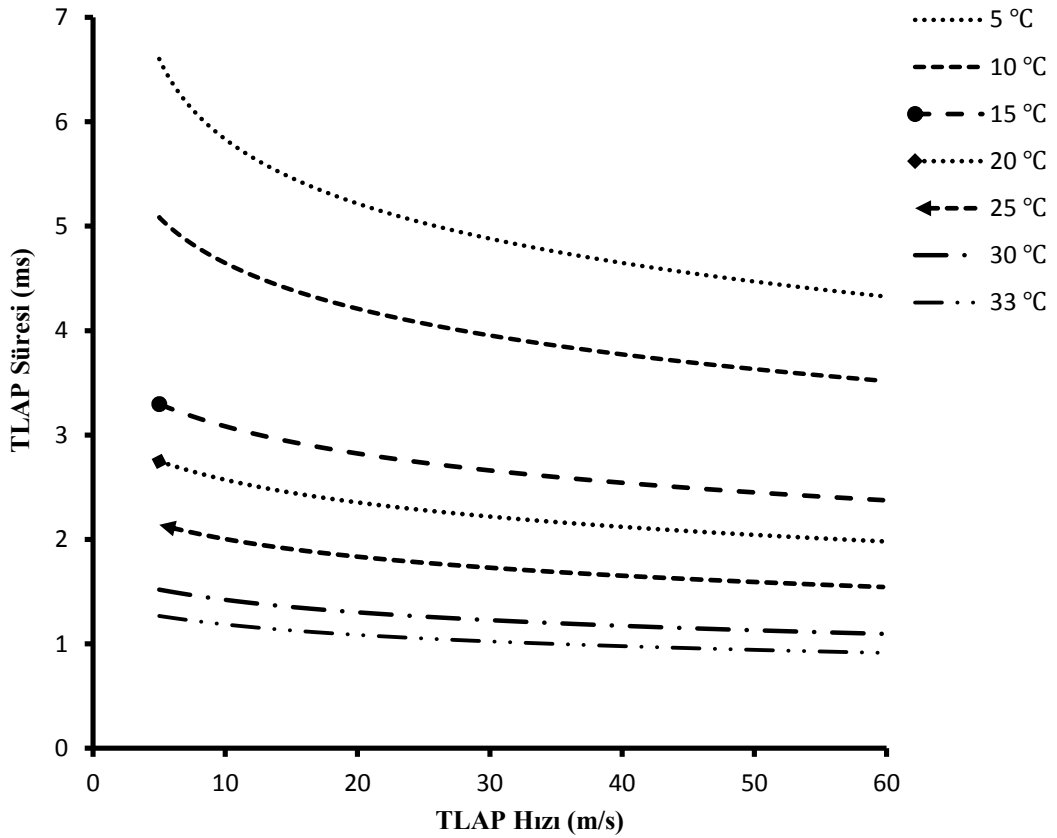
Tablo 4.2. Klasik iletim hızı çalışmalarında elde edilen sıcaklığa bağlı hız değerleri. (*: p<0,05)

Sıcaklık (°C)	5 °C	10 °C	15 °C	20 °C	25 °C	30 °C	33°C
Hız (m/s)	17,8 ± 2,5*	21,4 ± 1,5*	28,2 ± 2,6*	33,3 ± 1,1*	40,3 ± 1,9*	48,8 ± 1,1	51,1 ± 2,4

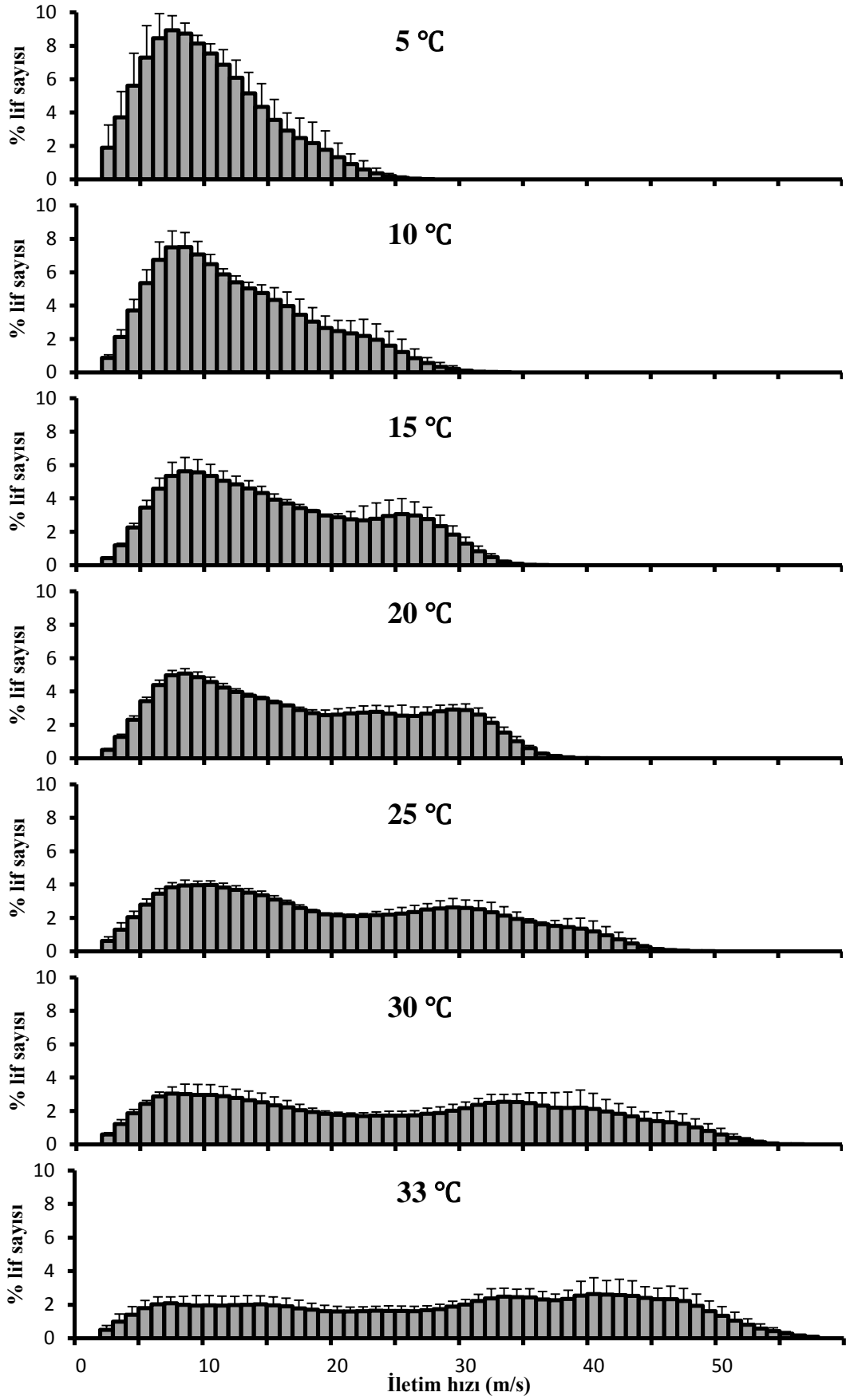
* : 33°C ile karşılaştırılmıştır.

4.1.2. Cummins Metodu İletim Hızı Dağılımı

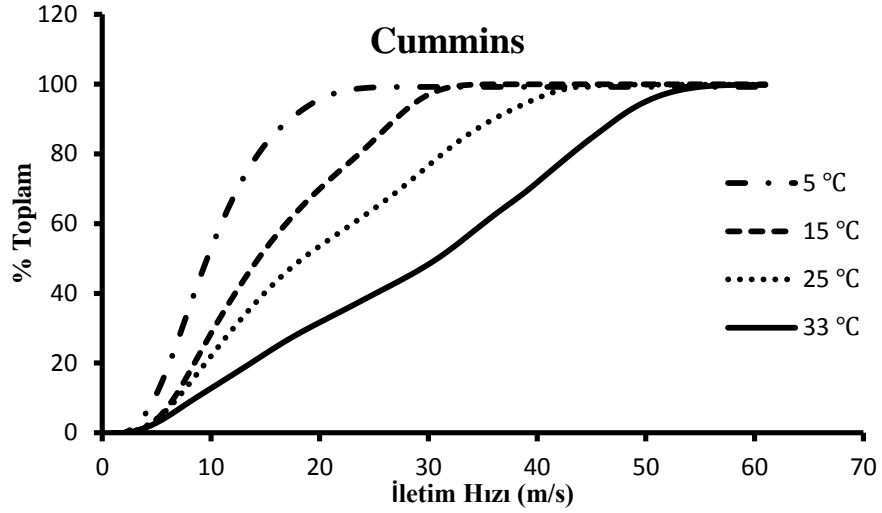
Bölüm 3.4.1 de açıklandığı gibi varsayımlar yapıp ve denklem (7) kullanılarak 5 m/s den 60 m/s kadar hızlara sahip TLAP dalga formları oluşturuldu. Sıcaklığa ve sinir iletim hızına bağlı olarak ϵ parametresi kullanılarak TLAP süresi değiştirildi (Şekil 4.4). Negatif olmayan en küçük kareler yöntemi (nonnegative least-squares) ile farklı sıcaklıktaki BAP için çözümler yapıldı. Elde edilen yüzde sinir lifi dağılımlarının kayıt alınan her sıcaklığa göre ortalamaları ve SEM (standart error mean) değerleri hesaplandı. Şekil 4.5 de verilen İHD’de, sıcaklık azaldıkça ilk başta hızlı ileten sinir sayılarının azaldığı ve yavaş ileten sinir sayılarının arttığı görülmektedir. 5, 15, 25 ve 33 °C de elde edilen İHD’leri birbiri ile karşılaştırmak için iletim hızı kümülatif dağılımı hesaplanmıştır. Şekil 4.6 da görüldüğü üzere azalan sıcaklık ile hızlı ileten sinir liflerinin yüzdesi azalmıştır.



Şekil 4.4. Cummins metoduyla elde edilen, sıcaklık ve iletim hızına göre değişen TLAP süresi.



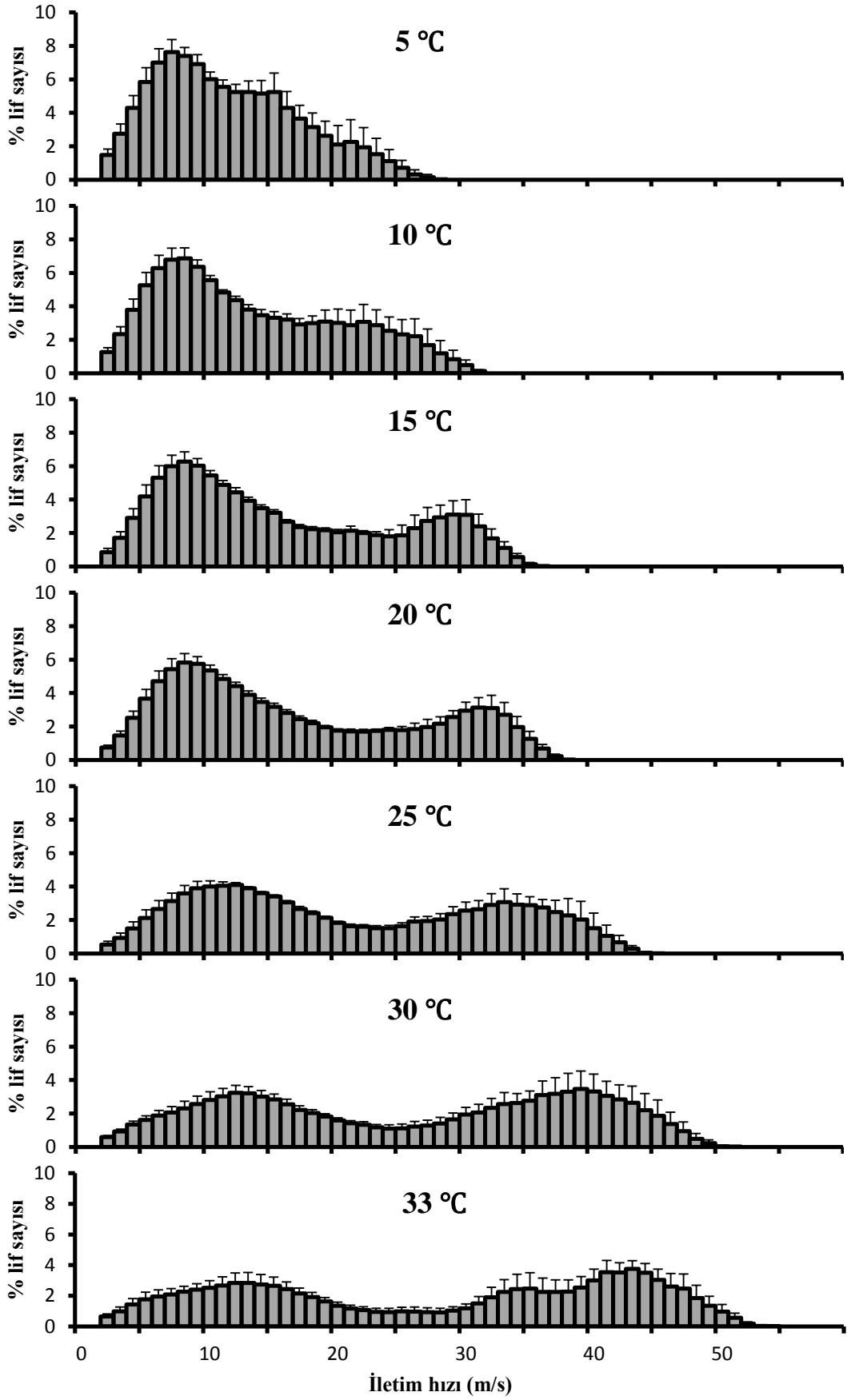
Şekil 4.5. Cummins metoduna göre farklı sıcaklıklardaki iletim hızı dağılımı.



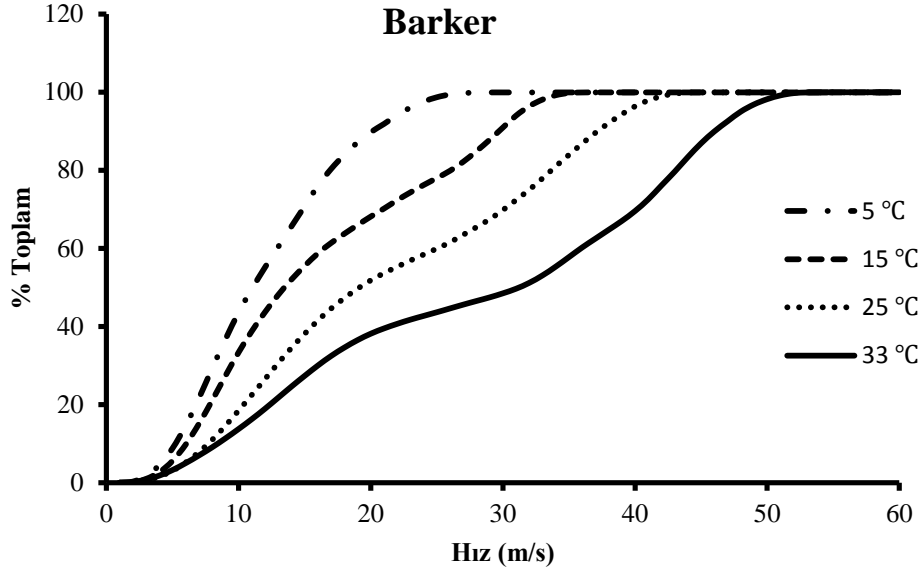
Şekil 4.6. Cummins metoduyla elde edilen farklı sıcaklıklardaki iletim hızı kümülatif dağılımı.

4.1.3. Barker Metodu İletim Hızı Dağılımı

Uyarı noktasına yakın mesafeden ölçülen BAP'ın zamansal dağılıma uğramadığı ve TLAP'ne şekil olarak benzediği varsayımı yapılarak TLAP dalga formu olarak kullanıldı. Şekil 3.4 te gösterildiği gibi gürültülerden kurtulmak için yakından alınan BAP'ın başlangıç ve bitişi arasındaki dalga şekli alındı. 5 m/s den 60 m/s ye kadar değişen hızlarda TLAP dalga formları oluşturularak bölüm 3.4.1 de kullanılan negatif olmayan en küçük kareler çözümü yapıldı. Kayıt alınan her sıcaklık için yüzde İHD hesaplandı. Şekil 4.7 de görüldüğü üzere sıcaklık azaldıkça İHD'deki hızlı ileten sinir liflerinin yüzde sayılarında azalma, yavaş ileten sinir liflerinin yüzde sayılarında artma vardır. 5, 15, 25 ve 33 °C de elde edilen iletim hızı dağılımlarının kümülatif karşılığına göre sıcaklık azaldıkça hızlı ileten sinir sayılarında azalma gözlenmiştir (Şekil 4.8).



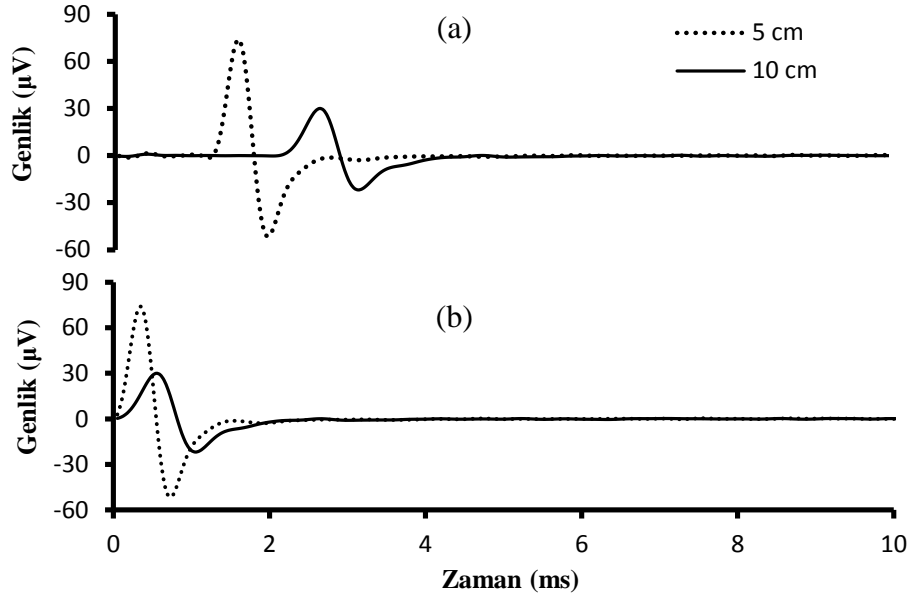
Şekil 4.7. Barker metoduyla elde edilen farklı sıcaklılardaki iletim hızı dağılımları.



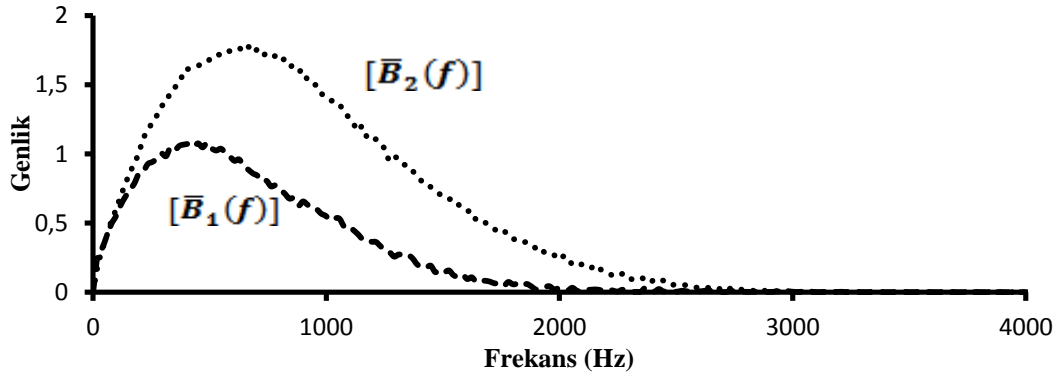
Şekil 4.8. Barker metoduyla elde edilen farklı sıcaklılardaki iletim hızı kümülatif dağılımları.

4.1.4. Hirose Metodu İletim Hızı Dağılımı

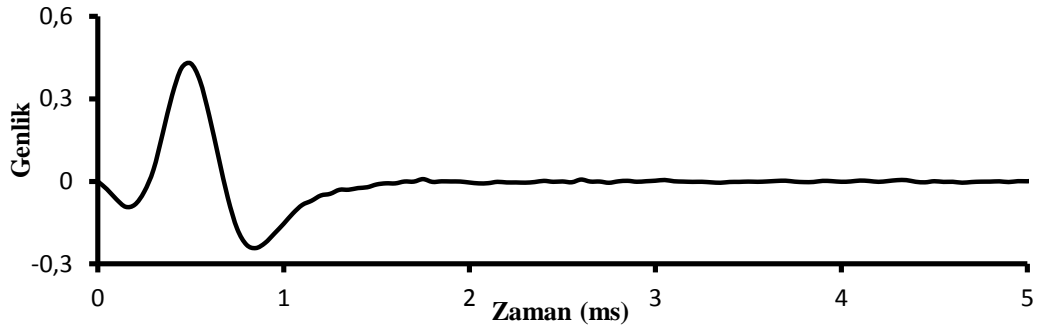
Stimulus noktasında uyarılan her sinirin kayıt noktalarındaki elektrotların altından geçtiği ve her birinin birbirinden bağımsız olduğu varsayımı yapılarak frekans alanında çözüm yapılmıştır (Bölüm 3.4.3). Distal ve proksimal kayıtlar stimulus atrifaktı içerdiği için her sinyalin başından pozitif tepe başlangıcına kadar olan kısım kesilerek temizlendi (Şekil 4.9). Daha sonra, BAP dalga formları frekans alanına dönüştürülerek frekans spektrumu elde edildi (Şekil 4.10) ve çözüm yapılarak latans dağılımı tahmini yapıldı (Bölüm 3.4.3). Latans dağılımı kullanılarak da TLAP dalga formu tahmini yapıldı (Şekil 4.11). Sıcaklığa bağlı iletim hızı tahminlerine göre sıcaklık azaldıkça hızlı ileten sinir sayılarında azalma, yavaş ileten sinir sayılarında artmakta olduğu görülmektedir (Şekil 4.12). 5, 15, 25 ve 33 °C de elde edilen İHD'lerin kümülatif karşılıklarına göre sıcaklık azaldıkça hızlı ileten sinirler azalmaktadır (Şekil 4.13). Elde edilen iletim hızı dağılımı tahminleri kullanılarak TLAP dalgaları hesaplanmıştır. Sıcaklık azaldıkça TLAP dalga süresinde artma gözlenmektedir (Şekil 4.14). Ayrıca, 33 °C den 10 °C ye kadar TLAP dalga genliğinde artma, 5 °C de azalma gözlenmiştir. 33 °C de TLAP dalgasının ilk negatif kısım genliği ikinci negatif kısım genliğinden küçük iken, sıcaklık azaldıkça ilk negatif kısım genliği artarak ikinci kısım genliğinden daha fazla olmuştur (Şekil 4.14).



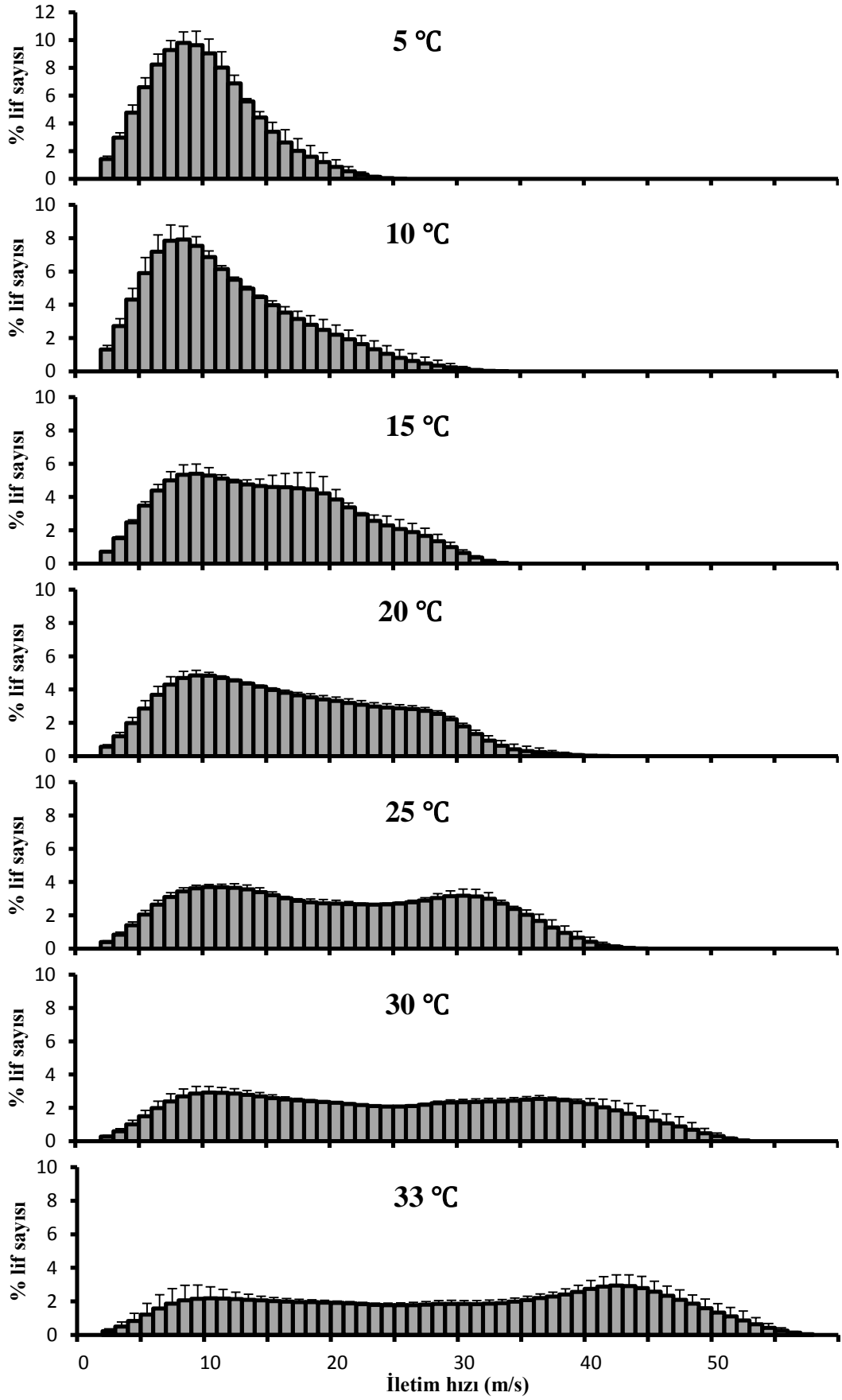
Şekil 4.9. 5 cm ve 10 cm uzaklıktan kaydedilen BAP dalga formlarının temizlenmesi (a): BAP dalga formları, (b): Stimulus artefaktlarından temizlenmiş BAP dalga formları.



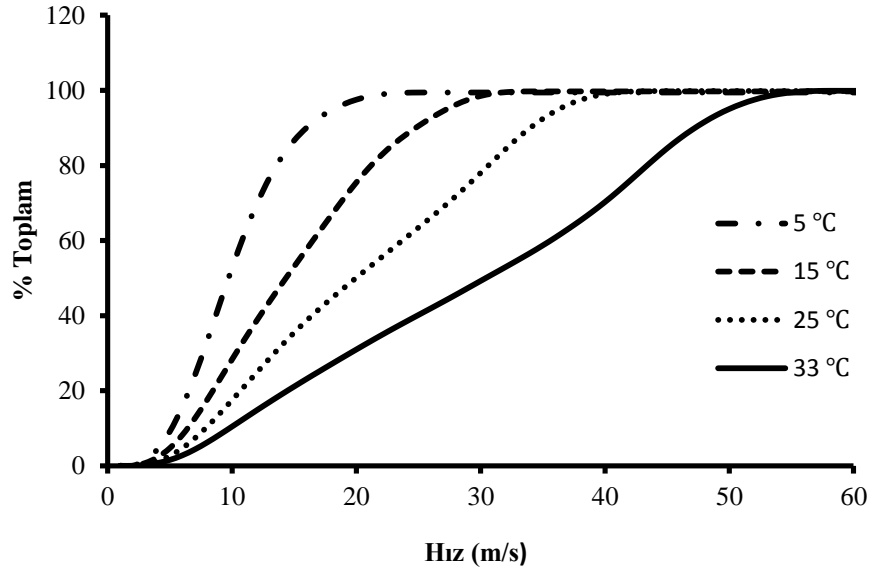
Şekil 4.10. İki farklı noktadan alınmış BAP dalgalarının frekans spektrumundaki genlikleri.



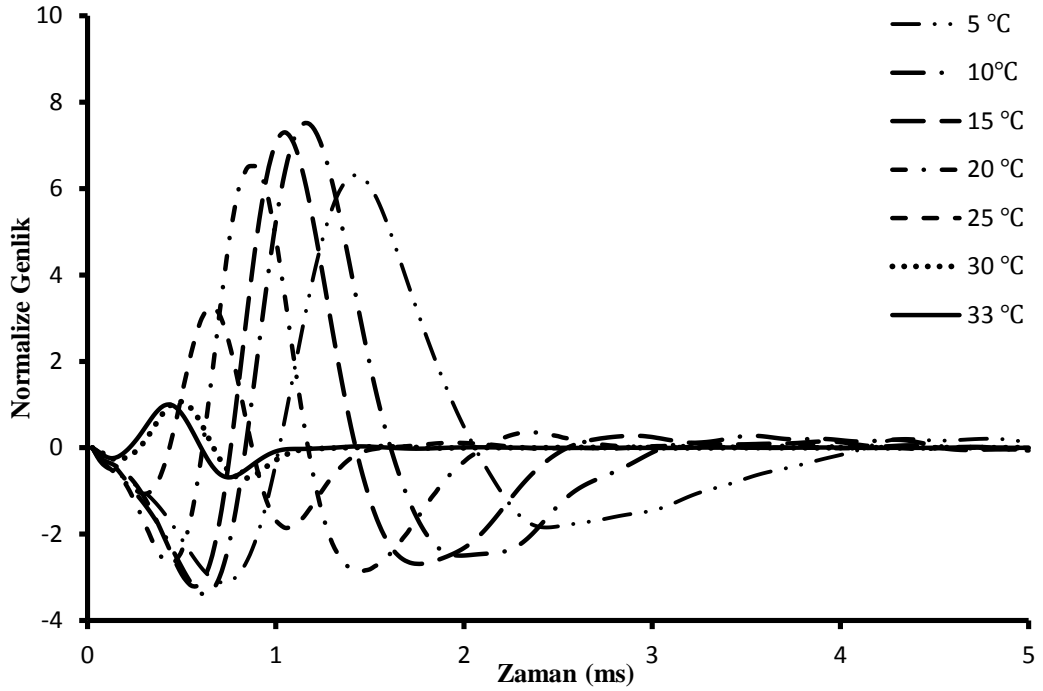
Şekil 4.11. Hirose metodu ile elde edilen tahmini TLAP dalga formu.



Şekil 4.12. Hirose metoduyla elde edilen farklı sıcaklıklardaki iletim hızı dağılımları.



Şekil 4.13. Hirose metoduyla elde edilen farklı sıcaklıklardaki iletim hızı kümülatif dağılımları.

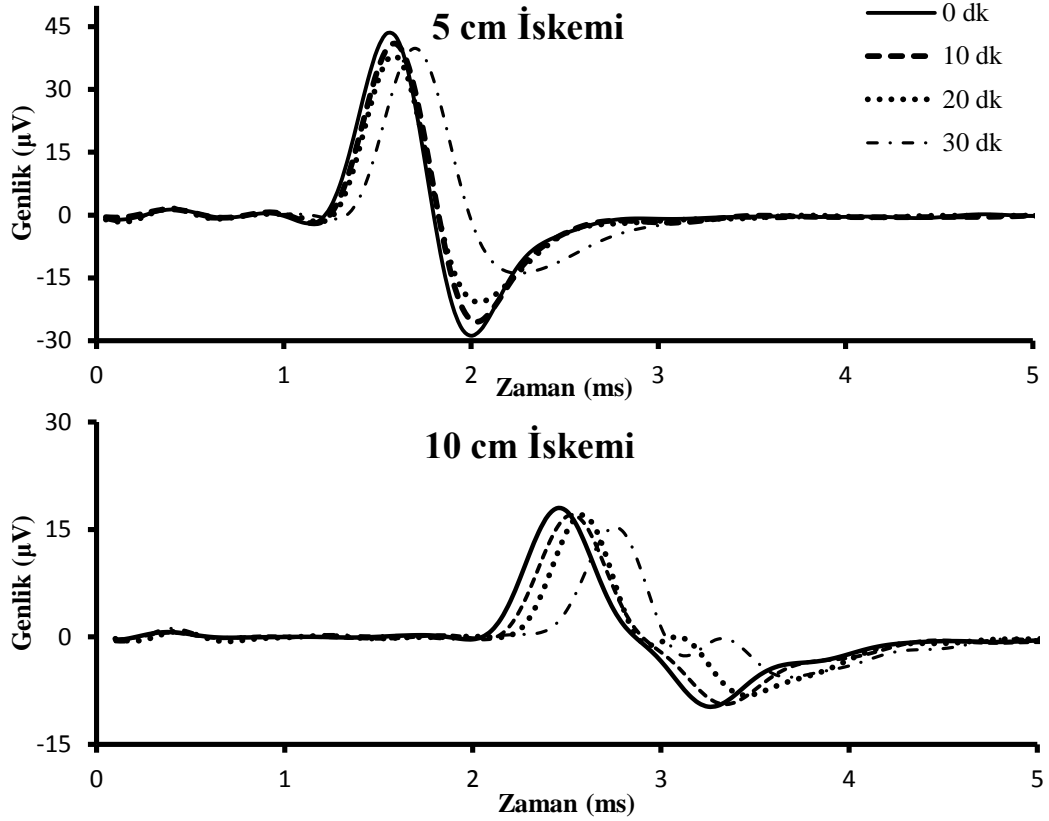


Şekil 4.14. Hirose metoduyla elde edilen sıcaklığa bağlı tahmini TLAP dalgaları.

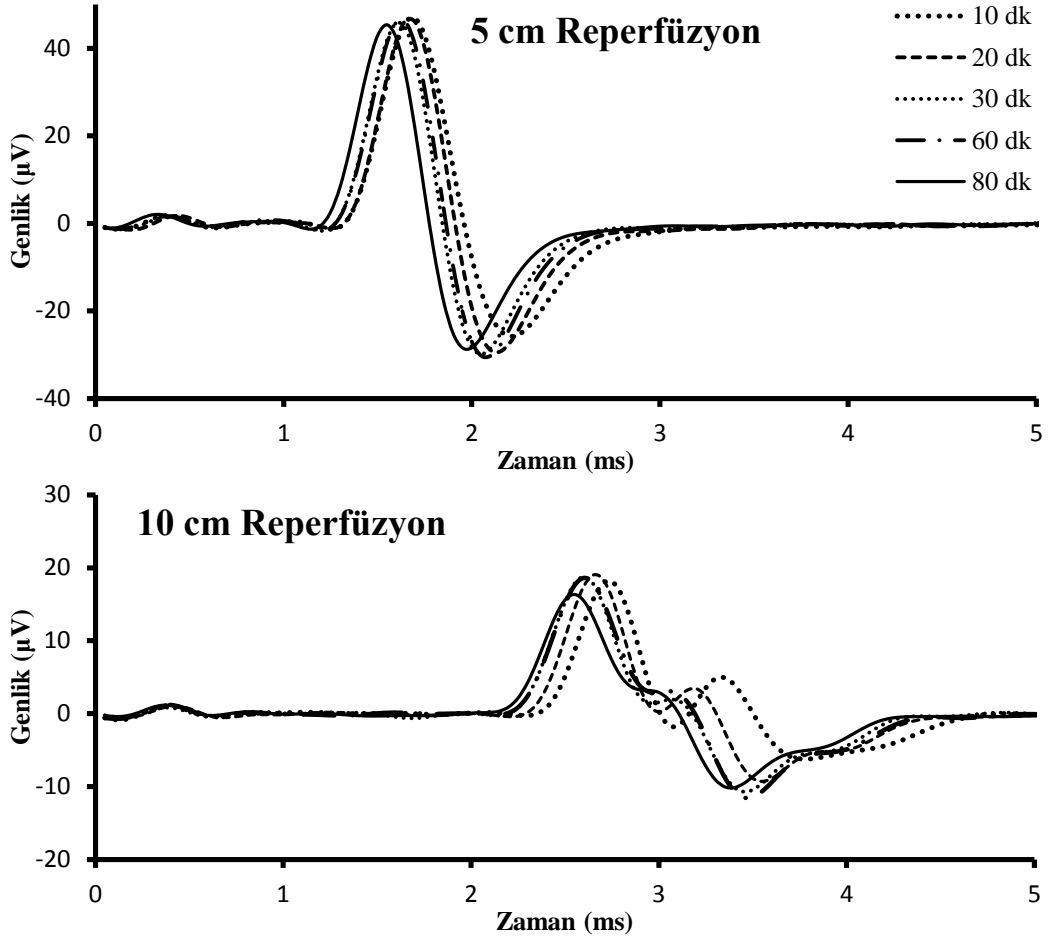
4.2. İletim Hızı Dağılımına İskemi-Reperfüzyonun Etkisi

Kuyruk siniri kuyruk ucuna 4 cm uzaktaki bir nokta uyarılarak distal ve proksimal iki noktadan (5 cm ve 10 cm) iskemi ve reperfüzyon süresi boyunca 33 °C derecede BAP kayıtları alındı. İskemi uygulanmadan önce (0 dk) BAP kaydı

alındıktan sonra, iskemi başlangıcından itibaren her 10 dakikada BAP kayıtları alındı (10 dk, 20 dk ve 30 dk). 30 dakikalık iskemi uygulamasından sonra kuyruğa kan akışı sağlanarak reperfüzyon hasarı sırasında 10, 20, 30, 60 ve 80. dakikalarda her iki noktadan BAP kayıtları alındı. İskemi süresince BAP latans ve genliklerinde azalma, sürelerinde artma meydana gelmiştir (Şekil 4.15). Reperfüzyon sırasında ise BAP formunun süresi azalarak iskemi uygulamasından önceki formuna döndüğü gözlenmiştir (Şekil 4.16).



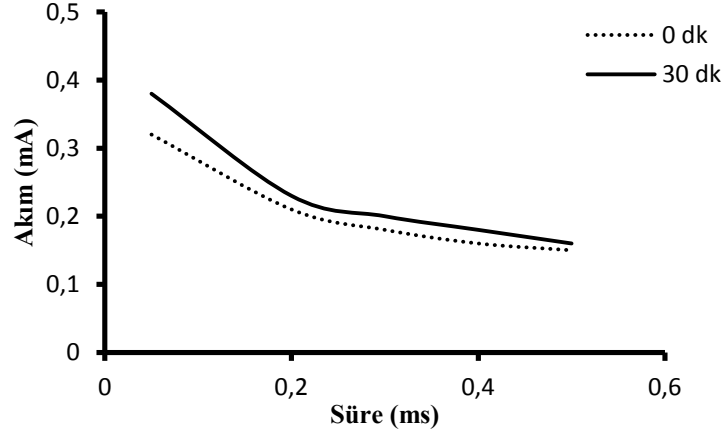
Şekil 4.15. İskemi uygulamasının farklı sürelerinde 5 cm ve 10 cm uzaklıktan kaydedilen örnek BAP kayıtları.



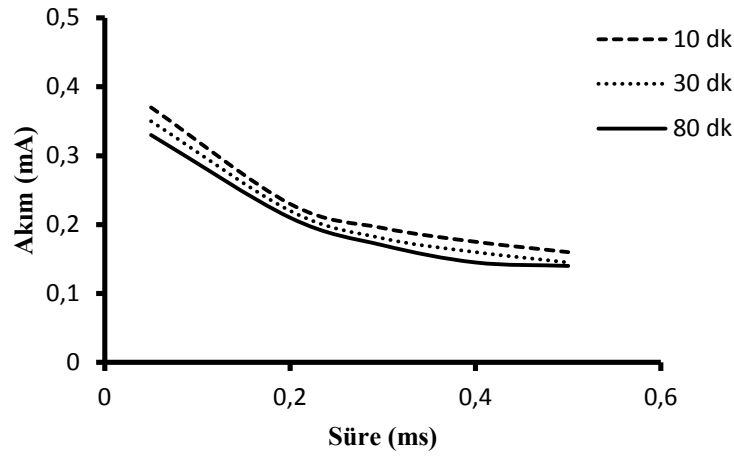
Şekil 4.16. Reperfüzyon uygulamasının farklı sürelerinde 5 cm ve 10 cm uzaklıktan kaydedilen örnek BAP kayıtları.

4.2.1 Klasik İletim Hızı Çalışması

BAP kaydı almadan önce her hayvanın deri sıcaklığı 33 °C de sabitlenerek iskemi başında (0 dk) ve sonunda (30 dk) uyarılabilirlik testi yapılmıştır. (Şekil 4.16). Reperfüzyon için ise 10, 30 ve 80 dakika sonunda uyarılabilirlik testi yapılmıştır (Şekil 4.17). Kronaksi ve reobaz değerlerinin iskemi ve reperfüzyon süresince çok fazla bir değişim göstermediği görülmüştür. İskemi için kronaksi ve reobaz değerleri Tablo 4.3’de, reperfüzyon için kronaksi ve reobaz değerleri Tablo 4.4 te verilmiştir. Bu bilgiler ışığında BAP ölçümü için ise supramaksimal uyarı kullanılmıştır.



Şekil 4.17. İskemi uygulamasının 0 ve 30. dakikalarında elde edilen uyarılabilirlik eğrileri.



Şekil 4.18. Reperfüzyonun 10, 20 ve 80. dakikalarında elde edilen uyarılabilirlik eğrileri.

Tablo 4.3. İskemi kronaksi ve reobaz değerleri.

İskemi Süresi	Reobaz (mA)	Kronaksi (ms)
0 dk	0,15±0,03	0,08±0,04
30 dk	0,16±0,08	0,11±0,06

Tablo 4.4. Reperfüzyon kronaksi ve reobaz değerleri.

Reperfüzyon Süresi	Reobaz (mA)	Kronaksi (ms)
10 dk	0,16 ± 0,06	0,11 ± 0,01
30 dk	0,15 ± 0,05	0,10 ± 0,03
80 dk	0,14 ± 0,03	0,09 ± 0,02

Klinikte yapılan iletim hızı ölçümlerine göre kuyruk deri sıcaklığı 33 °C derecede sabitlenerek iskemi ve reperfüzyonun farklı süreleri için tek bir noktadan uyarılıp iki noktadan ölçüm alındı. BAP başlangıcı latansı kullanılarak her hayvana göre iletim hızı hesaplanarak ortalama değeri hesaplandı. Bu verilere dayanılarak sinir iletim hızının iskemi süresi ile doğru orantılı bir şekilde küçük

bir miktar azaldığı görülmüştür (Tablo 4.5). Reperfüzyon süresi arttıkça iletim hızının yavaş yavaş eski haline geri döndüğü gözlenmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Klasik iletim hızı çalışmalarına göre elde edilen iskemi süresine bağlı hız değerleri. (* : p <0,05)

İskemi Süresi	0 dk.	10 dk.	20 dk.	30 dk.
İletim Hızı (m/s)	52,3 ± 2,6	51,6 ± 1,8	50,9 ± 1,3	46,6 ± 2,3*

*: 0 dk. ile karşılaştırılmıştır.

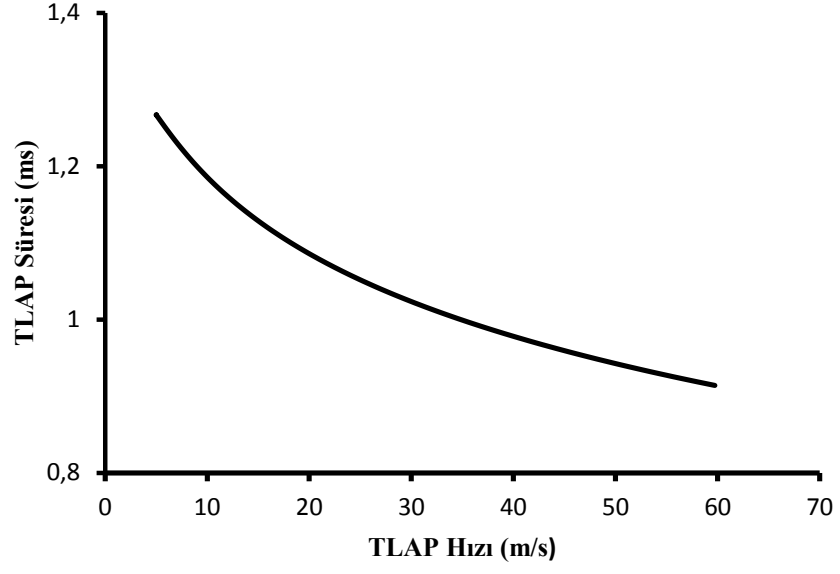
Tablo 4.6. Klasik iletim hızı çalışmalarına göre elde edilen reperfüzyon süresine bağlı hız değerleri. (* : p <0,05)

Reperfüzyon süresi	10 dk.	20 dk.	30 dk.	60 dk.	80 dk.
İletim Hızı (m/s)	47,2 ± 2,1*	49,8 ± 1,8	51,2 ± 1,5	51,6 ± 1,9	52,2 ± 2,0

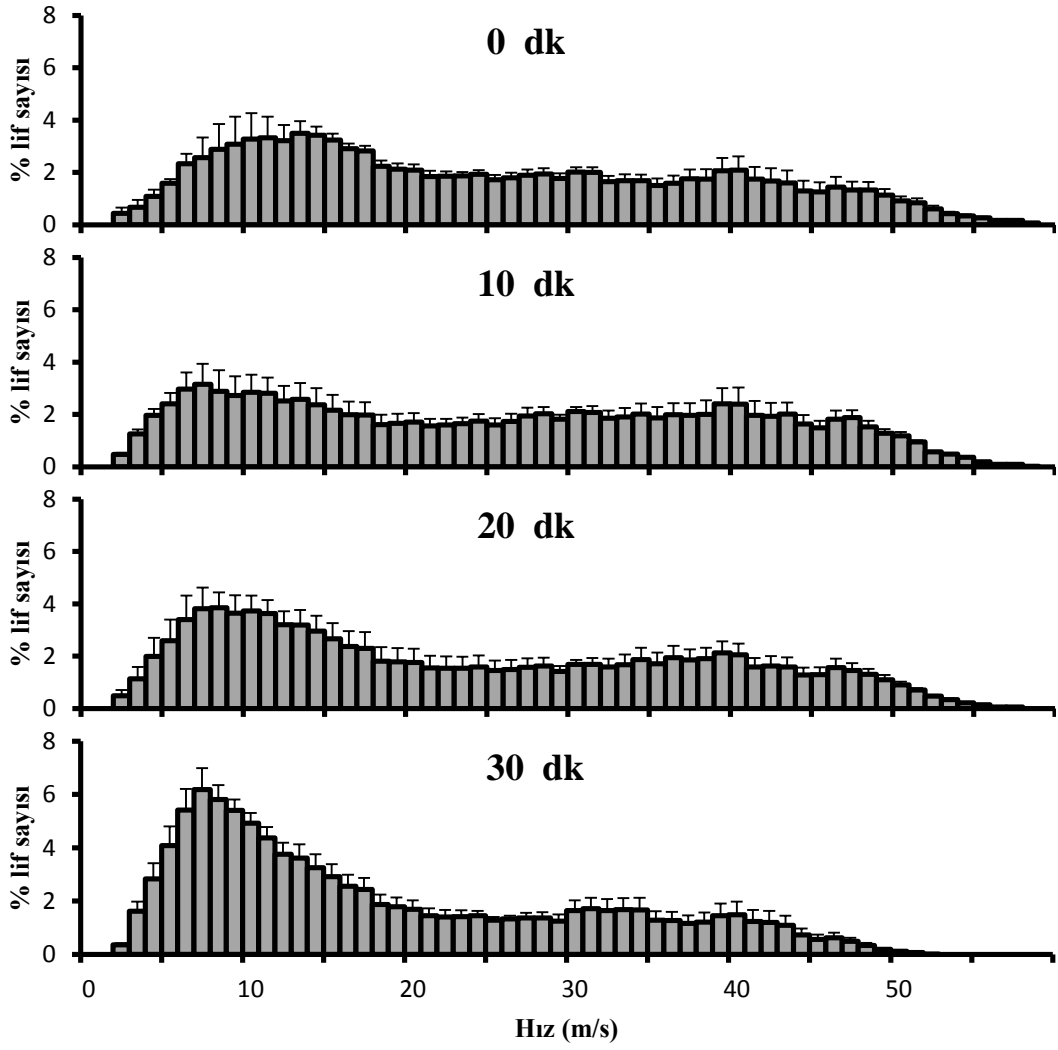
*: 0 dk. ile karşılaştırılmıştır.

4.2.2. Cummins Metodu İletim Hızı Dağılımı

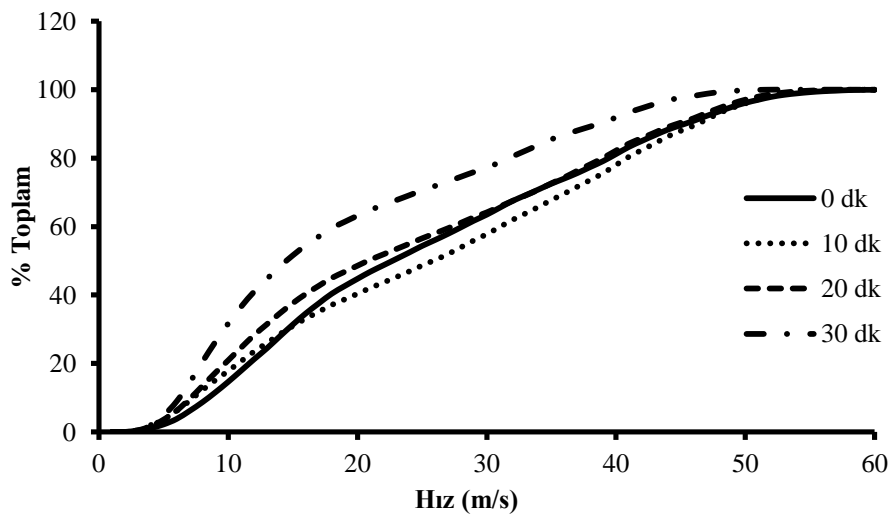
Bölüm 3.4.1 de açıklandığı gibi varsayımlar yapıp ve denklem (7) kullanılarak TLAP dalga formları oluşturuldu. Denklem (7) de kullanılan ϵ değeri 33 °C derece için normalize edilerek farklı iletim hızına sahip TLAP dalga formlarının süresi oluşturuldu (Şekil 4.19). Negatif olmayan en küçük kareler yöntemi ile farklı sıcaklıktaki BAP için çözümler yapıldı. Elde edilen yüzde sinir lifi dağılımı tahminlerinin ortalamaları hesaplandı. İskemi uygulamasının farklı sürelerinde hesaplanan iletim hızı dağılımlarına göre iskemi süresi arttıkça hızlı ileten fiber yüzdelerinde azalma ve yavaş ileten fiber yüzdelerinde artma görülmektedir (Şekil 4.20). İskemi sürelerine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımlarına göre iskemi uygulamasının 10. dakikasında orta hızla ileten sinir sayılarında azalma gözlenmektedir (Şekil 4.21). Artan reperfüzyonun süresiyle orta ve hızlı ileten sinir yüzdelerinde artma, yavaş ileten sinir yüzdelerinde azalma görülmektedir (Şekil 4.22). İletim hızı kümülatif dağılımlarında görüldüğü üzere, reperfüzyon süresi arttıkça yavaş ileten sinir sayıları azalmaktadır (Şekil 4.23).



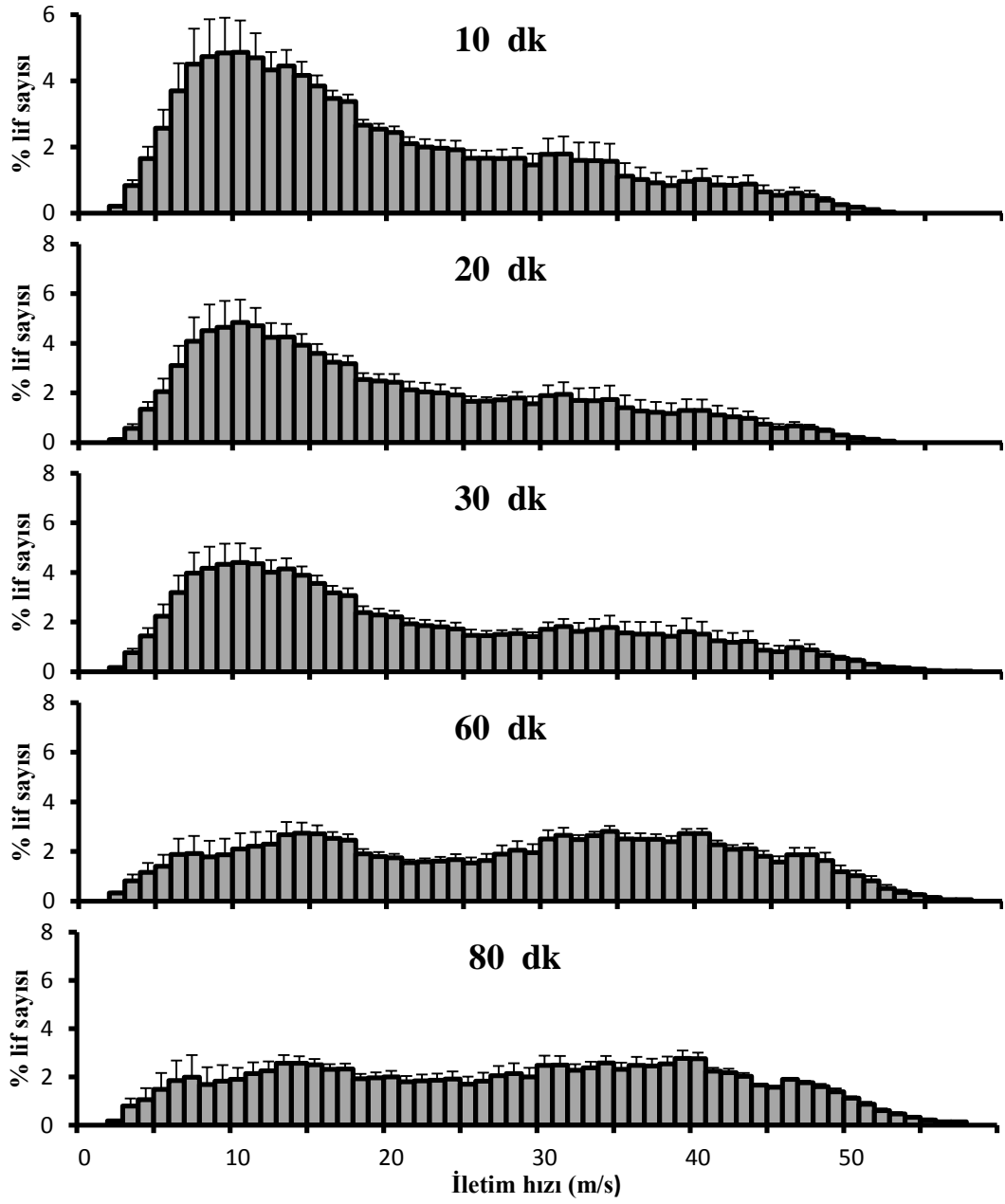
Şekil 4.19. 33 °C de iletim hızına bağlı TLAP süresi.



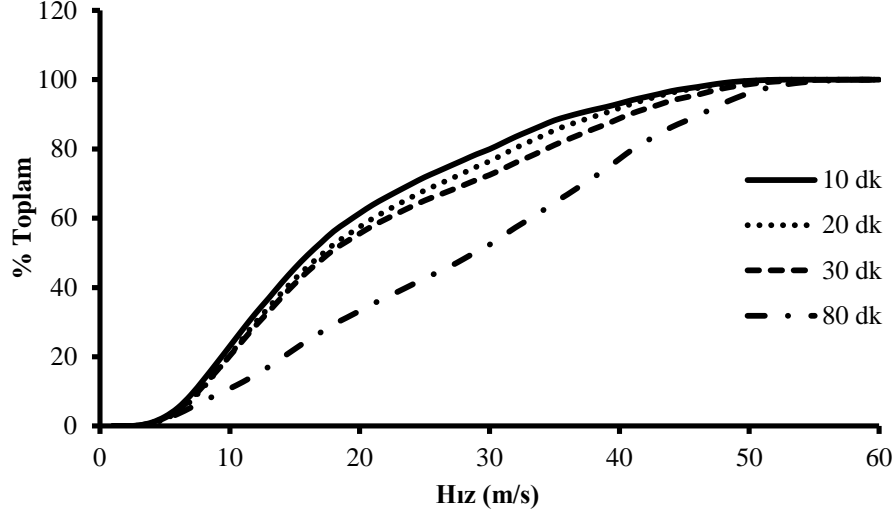
Şekil 4.20. Cummins metoduna göre hesaplanan iskemi uygulamasının farklı süreleri için iletim hızı dağılımı.



Şekil 4.21. Cummins metoduyla elde edilen iskemi süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.



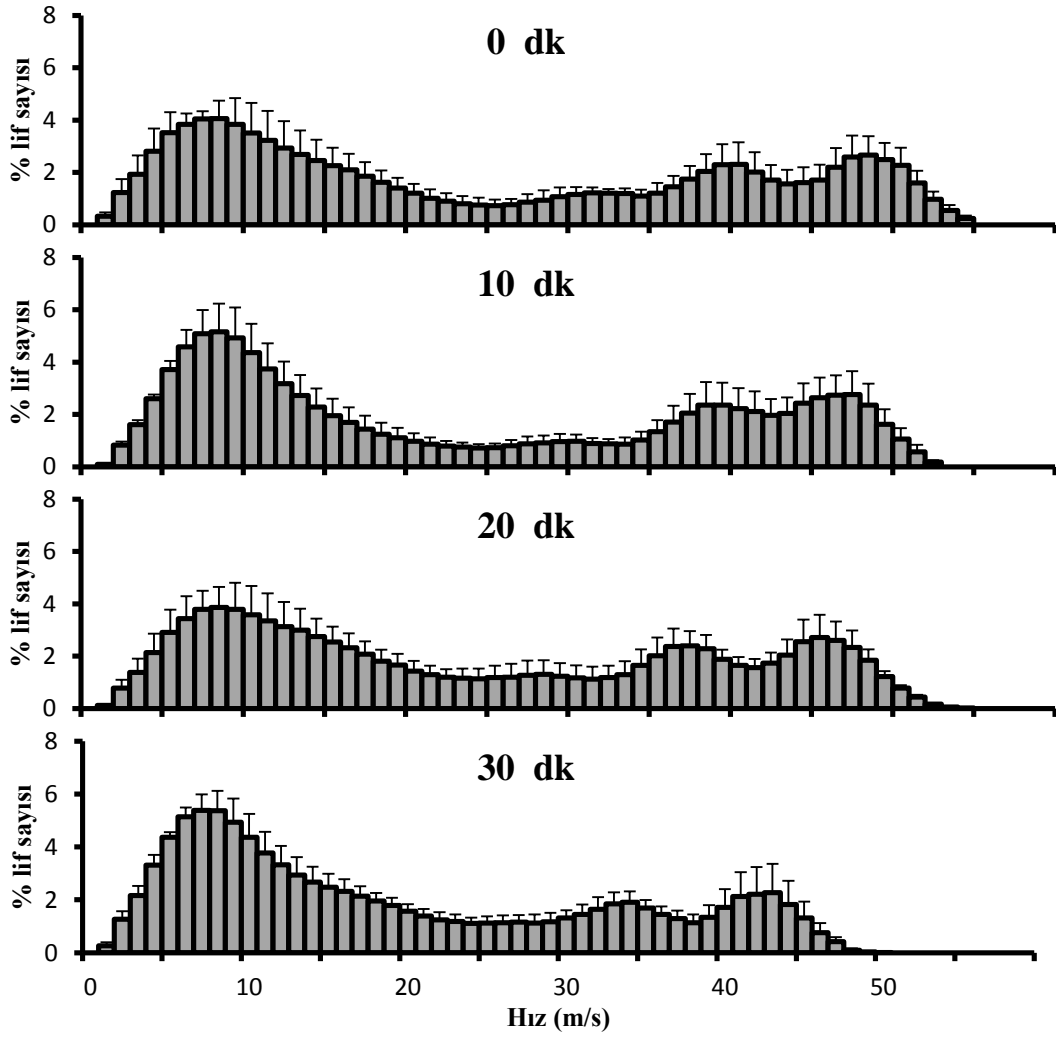
Şekil 4.22. Cummins metoduna göre hesaplanan reperfüzyon süresine bağlı iletim hızı dağılımı.



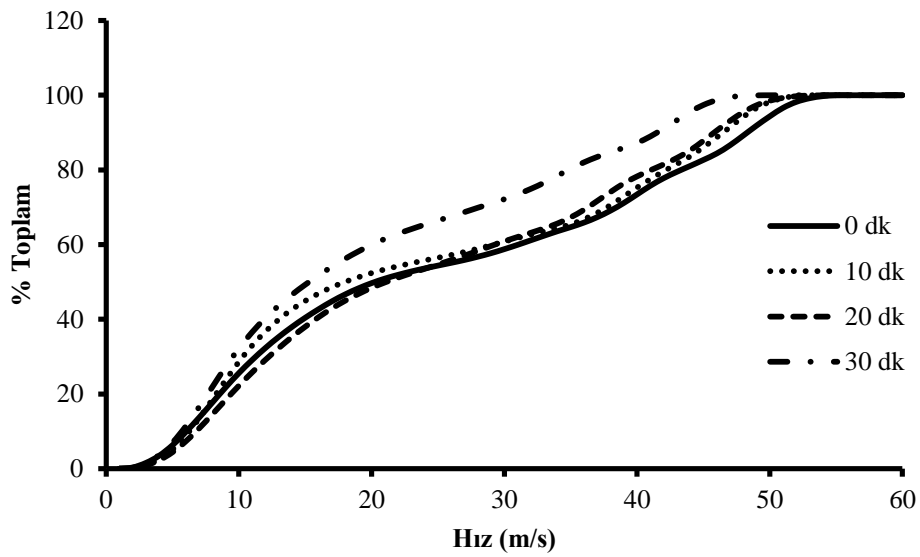
Şekil 4.23. Cummins metoduyla elde edilen reperfüzyon süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.

4.2.3. Barker Metodu İletim Hızı Dağılımı

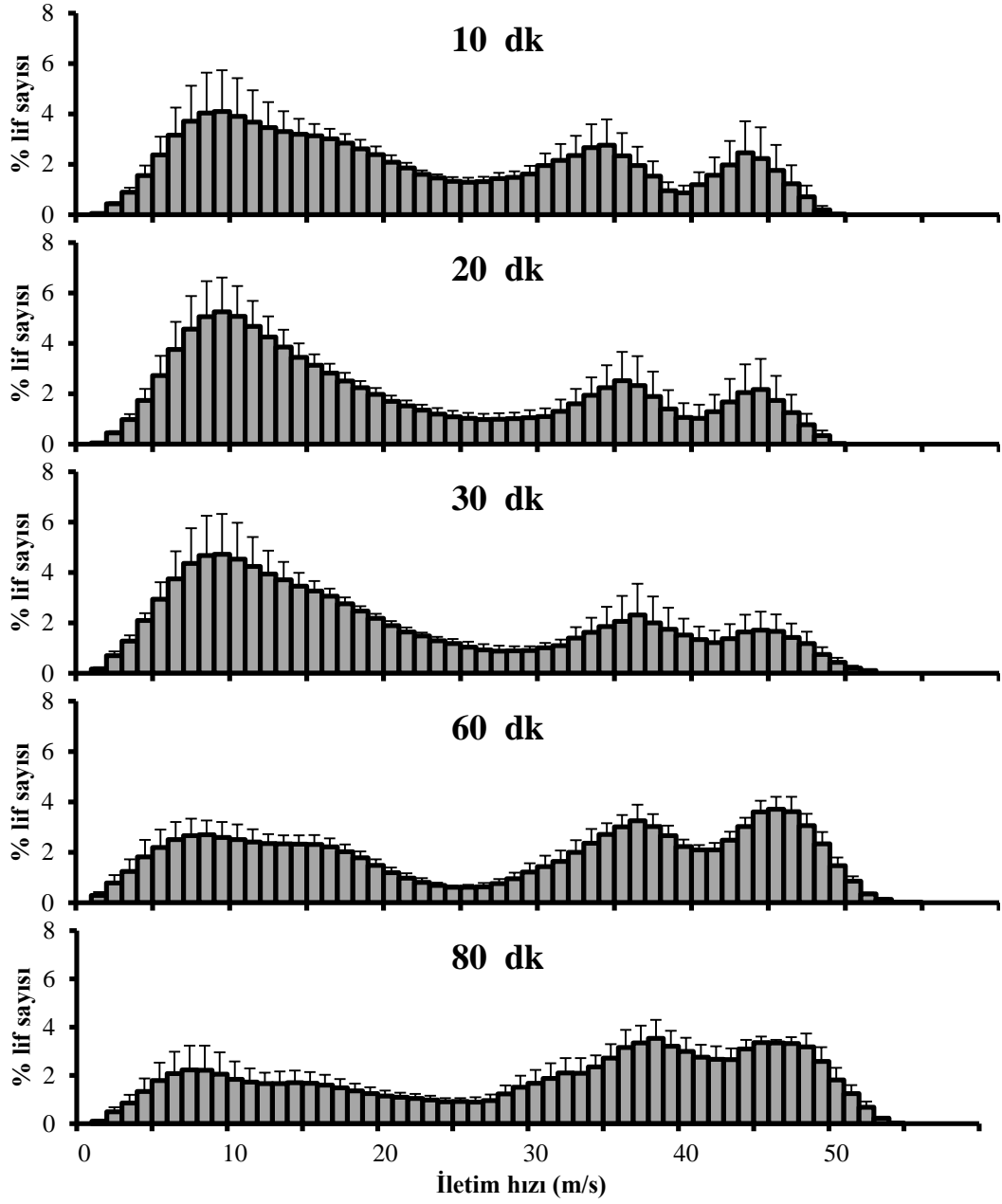
Uyarı noktasına yakın mesafeden ölçülen BAP kaydı TLAP dalga formu olarak kullanılmıştır. Bölüm 3.4.2 kullanılan yöntem izlenerek çözüm yapıldı ve yüzde İHD hesaplandı. İskemi uygulamasının farklı sürelerinde hesaplanan İHD'ye göre iskeminin 20. dakikasına kadar yavaş ileten sinir sayılarında azalma, 20. dakikadan sonra artma gözlenmektedir. İskemi süresi arttıkça hızlı ileten sinir sayılarında azalma vardır (Şekil 4.24). İletim hızı kümülatif dağılımına göre iskeminin 30. dakikasında yavaş ileten sinir sayılarında artma görülmektedir (Şekil 4.25). Reperfüzyon süresi arttıkça yavaş ileten sinir sayılarında azalma vardır (Şekil 4.26). Reperfüzyonda elde edilen iletim hızı kümülatif dağılımında üzere 10. ve 30. dakikalarda bir değişme olmazken 80. dakikada yavaş ileten sinir sayılarında azalma vardır (Şekil 4.26).



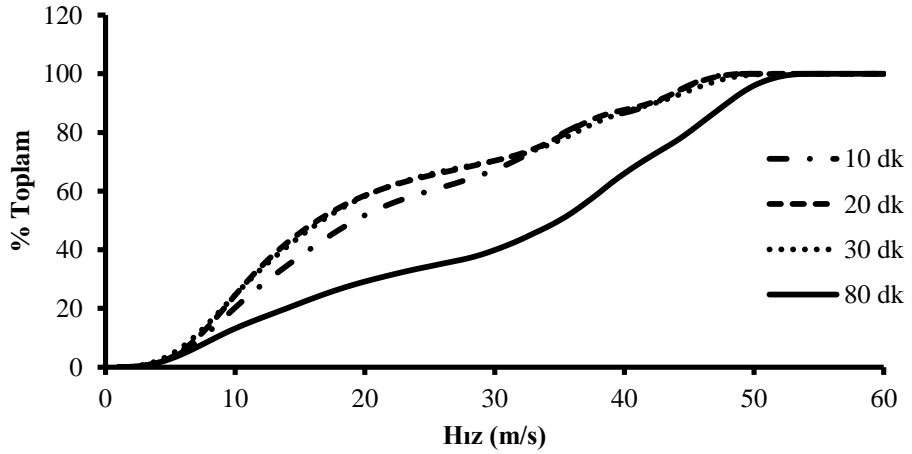
Şekil 4.24. Barker metoduna göre hesaplanan iskemi süresine bağlı iletim hızı dağılımı.



Şekil 4.25. Barker metoduyla elde edilen iskemi süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.



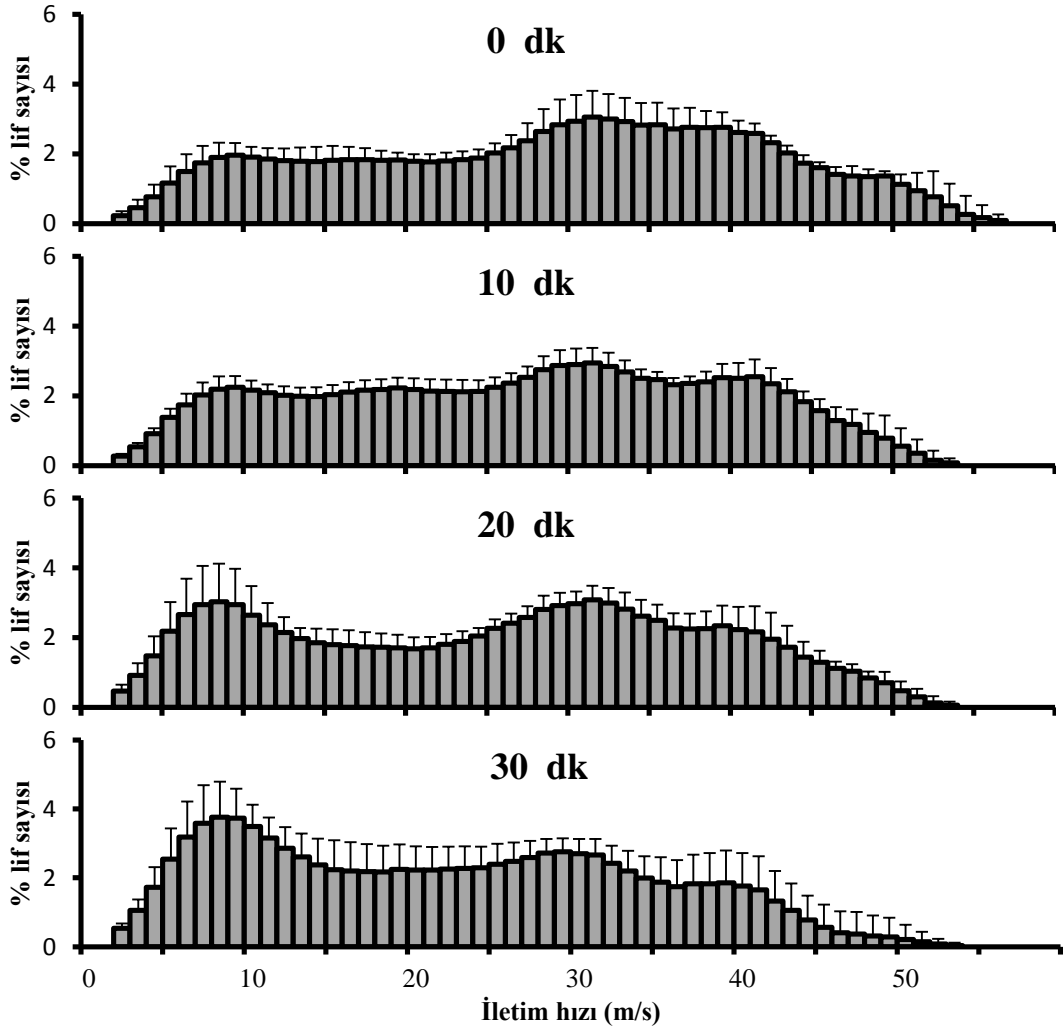
Şekil 4.26. Barker metoduna göre hesaplanan farklı reperfüzyon süreleri için iletim hızı dağılımı.



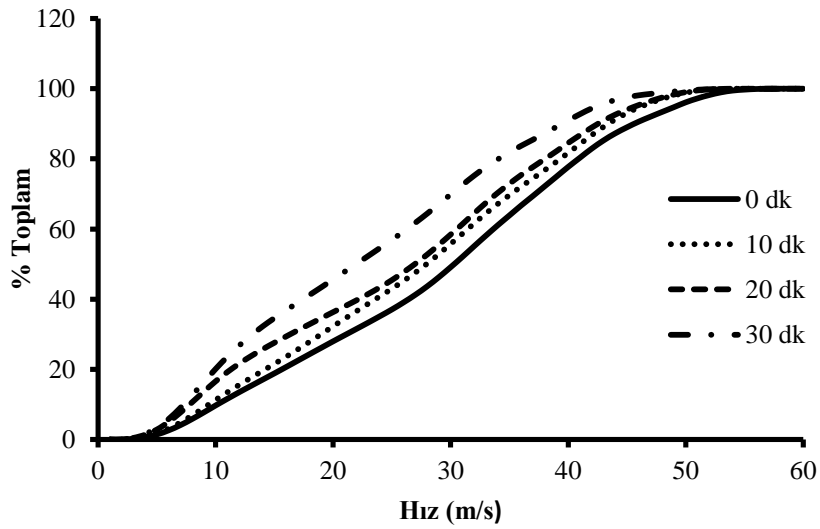
Şekil 4.27. Barker metoduyla elde edilen reperfüzyon süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.

4.2.4. Hirose Metodu İletim Hızı Dağılımı

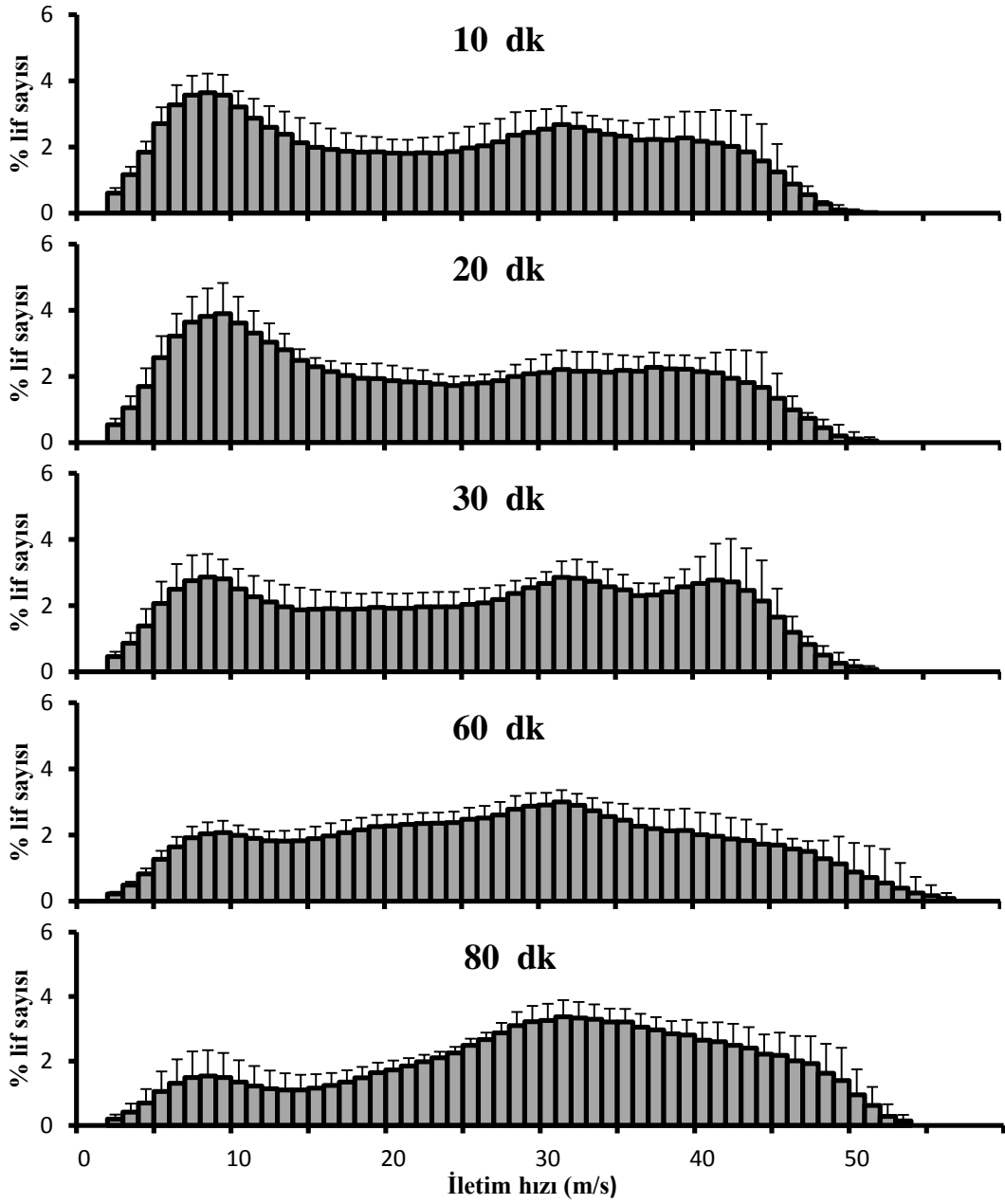
İskemi ve reperfüzyon uygulamasının farklı sürelerinde kaydedilen BAP dalga formları Şekil 4.9 da gösterildiği gibi temizlenerek frekans çözümü için hazırlandı. Stimulus artefaktı temizlenen BAP dalga formları bölüm 3.4.3 te ele alınan metot ile çözüm yapılarak İHD tahmini yapıldı. İskemi uygulamasının farklı sürelerinde hesaplanan İHD'lere göre iskemi süresi arttıkça yavaş ileten sinir yüzdelerinde artma, hızlı ileten sinir sayılarında azalma görülmektedir (Şekil 4.28). Kümülatif karşılığında ise iletim hızı dağılımının yavaş iletenlere doğru kaydığı görülmektedir (Şekil 4.29). Reperfüzyonun farklı sürelerinde hesaplanan İHD'lere göre ilerleyen reperfüzyon süresiyle birlikte yavaş ileten sinir sayılarında azalma gözlenmektedir (Şekil 4.30). Farklı reperfüzyon sürelerine göre elde edilen İHD'lerin kümülatif karşılıklarına göre yavaş hızlı ileten sinir sayıları artan reperfüzyon süresi ile azalmaktadır (Şekil 4.31). Elde edilen İHD tahminleri kullanılarak TLAP dalgaları hesaplanmıştır. İskemi süresi arttıkça TLAP dalgasının birinci negatif kısım genliğinde ve TLAP dalga genliğinde artma gözlenmektedir (Şekil 4.32). Ancak, iskemi süresi arttıkça TLAP süresinde değişme gözlenmemektedir.



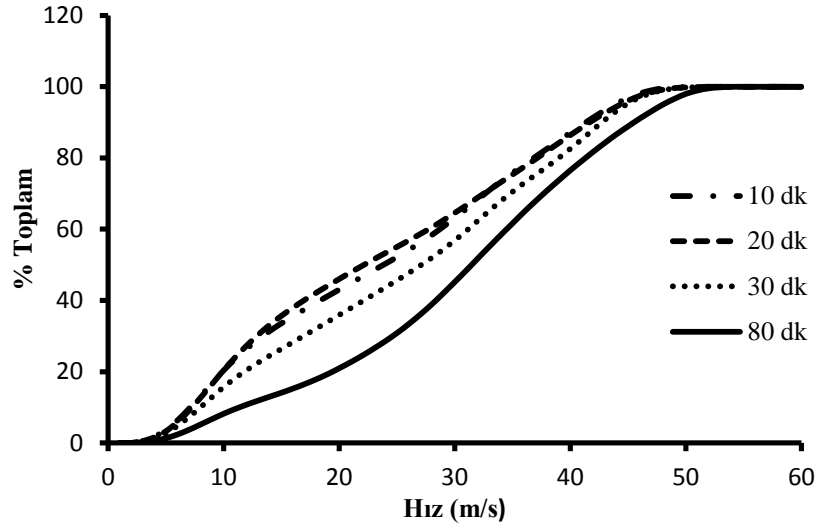
Şekil 4.28. Hirose metoduyla farklı iskemi sürelerinde hesaplanan İHD'ler .



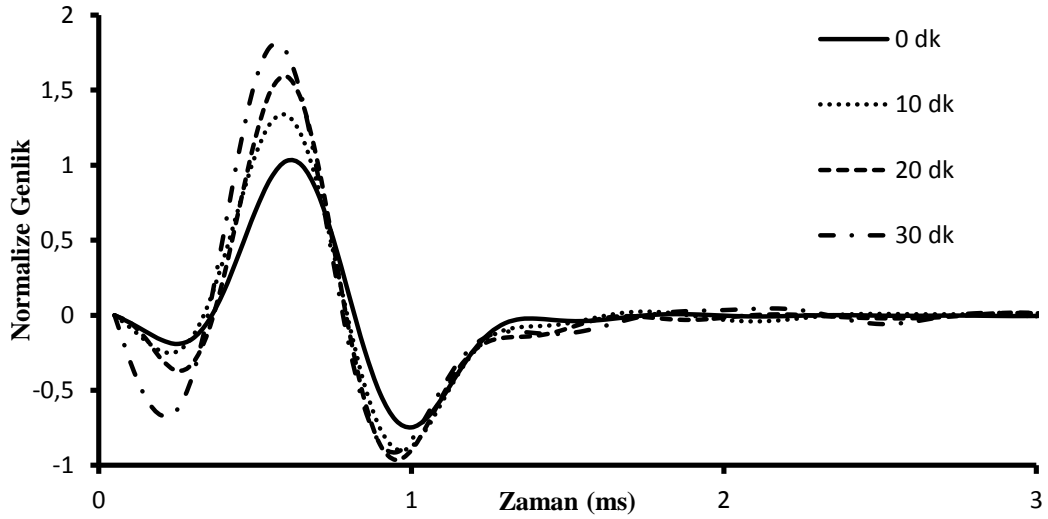
Şekil 4.29. Hirose metoduyla elde edilen iskemi süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.



Şekil 4.30. Hirose metoduyla farklı reperfüzyon sürelerinde hesaplanan İHD'ler.



Şekil 4.31. Hirose metoduyla elde edilen reperfüzyon süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.



Şekil 4.32. Hirose metoduyla elde edilen reperfüzyon süresine bağlı tahmini TLAP dalgaları.

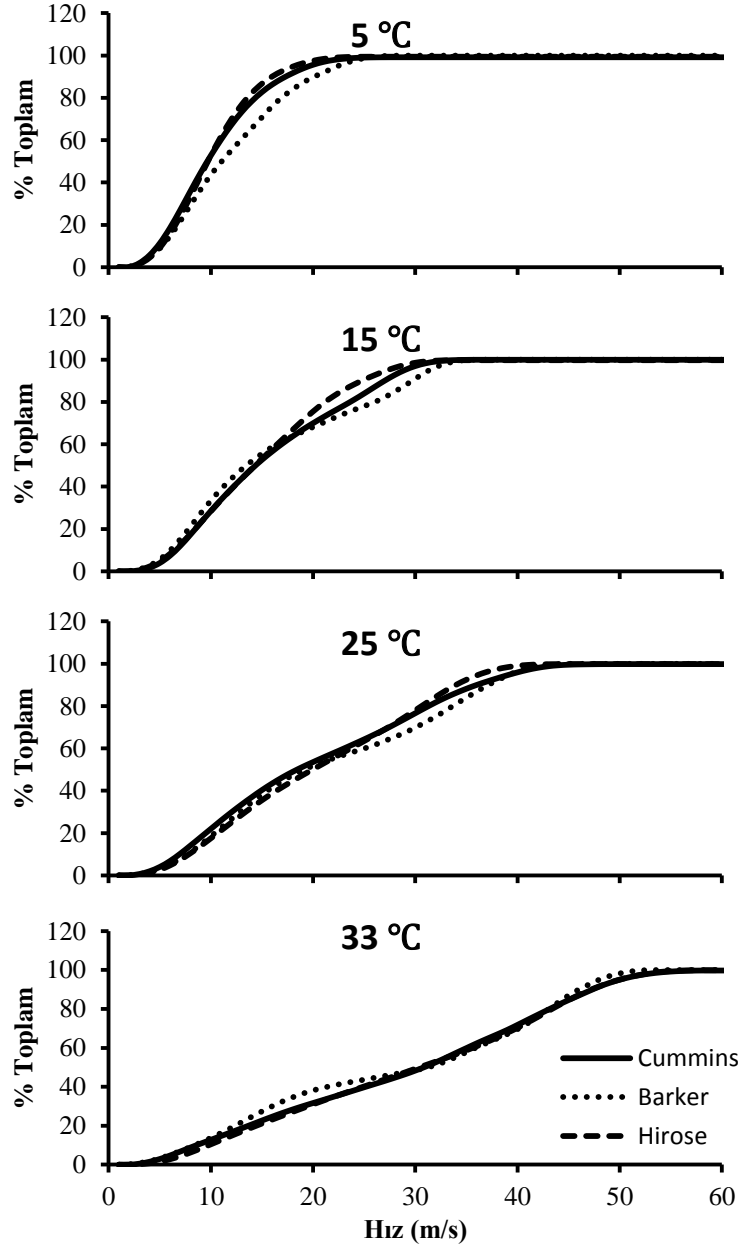
4.3. Metotların karşılaştırılması

Bu çalışmada kullanılan Cummins, Barker ve Hirose metotları ile elde edilen İHD'leri bir biri ile karşılaştırmak için eklenerek artan (kümülatif) yöntem kullanıldı. Metotları kendi içinde kıyaslamak için iletim hızı dağılımı yavaş, orta ve hızlı ileten gruplara ayrılarak tekrarlı ölçüm one way ANOVA kullanılmış, post-hock için ise Tukey testi uygulanmıştır. Anlamlılık değeri için $p < 0,05$ seçilmiştir.

4.3.1. Sıcaklığın İletim Hızı Kümülatif Dağılımına Etkisi

Sıcaklığın iletim hızı dağılımına olan etkisini elde etmek için Bölüm 3.4 te bahsedilen üç farklı metot ile çözüm yapılmıştır. Bu metotlardan elde edilen iletim hızı dağılımları farklı sıcaklıklarda birbirleriyle karşılaştırılmıştır (Şekil 4.33).

Şekil 4.33 de verilen kümülatif dağılımlara göre, metotların hepsi azalan sıcaklıkla beraber hızlı ileten sinir sayılarının azaldığını göstermektedir. Cummins ve Hirose metotlarından elde edilen kümülatif dağılımların aynı ama Barker metoduyla elde edilen kümülatif eğrinin diğer iki metoda göre farklı olduğu açıkça görülmektedir.



Şekil 4.33. Cummins, Barker ve Hirose metotlarının sıcaklığa bağlı iletim hızı kümülatif dağılımı.

Sıcaklık düşmesinin ilk safhalarında hızlı ileten miyelinli sinir liflerinin yavaşladığı Bölüm 3.2.1 de bahsedilmiştir. Bu bilgiye dayanılarak, sıcaklık değişiminden etkilenen sinirlerin iletim hızı yüzdelerinde gözlenen değişmeyi daha ayrıntılı incelemek için iletim hızı dağılımı 3 gruba (yavaş, orta ve hızlı ileten grup) ayırdı. Canta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, sıçanlarda miyelinli sinir aksonlarının çapları $2\mu\text{m}$ ve $10\mu\text{m}$ arasındadır[48]. Memelilere ait miyelinli liflerde iletim hızının (v) çapa (a) bağlılığı, $v=6.10^6 x a$ şeklinde hesaplanmıştır [8, 49]. Bu bilgilere dayanarak, miyelinsiz sinir liflerinin çapının $2\mu\text{m}$ den, hızının ise 12 m/s den küçük olduğu düşünülmüştür. Orta hızda ileten

sinir liflerinin çapının 2-6µm, hızının ise 12-36 m/s arasında olduğu, hızlı ileten sinirlerin çapının ise 6µm den, hızının 36 m/s den daha büyük olduğu varsayılmıştır [40, 41]. Bu varsayımlarla elde edilen yavaş, orta ve hızlı sinirlerin yüzdelerinin iskemi süresine göre değişimi ve SEM değerleri hesaplanmıştır (Tablo 4.7). Cummins, Barker ve Hirose metotlarıyla elde edilen iletim hızı dağılımlarının yüzdelere göre 33 °C den itibaren sıcaklık azaldıkça yavaş ileten sinir yüzdeleri artarken, hızlı ileten sinir lifi yüzdeleri azalmaktadır (Tablo 4.8). 5 °C de elde edilen dağılımların yüzde ortalamaları incelendiğinde, Cummins ve Hirose metotlarında orta hızla ileten sinirlerde 33 °C ye göre anlamlı bir azalma olduğu ancak Barker metodunda anlamlı bir azalma olmadığı görülmüştür.

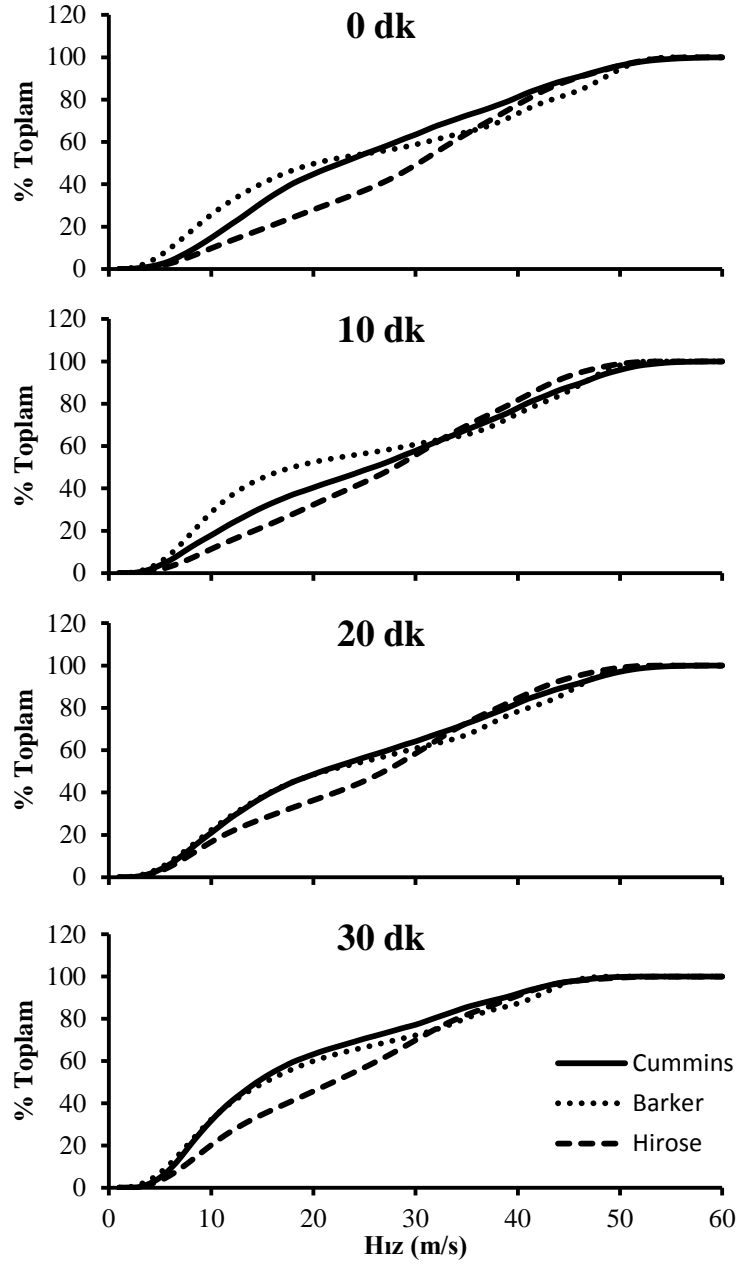
Tablo 4.7. Cummins, Barker ve Hirose metotlarına göre sıcaklığa bağlı iletim hızı dağılımlarının yavaş, orta ve hızlı olarak karşılaştırılması. (* :p < 0,05)

	CUMMINS METODU			
	33 °C	25 °C	15 °C	5 °C
% YAVAŞ	16,9 ± 0,9	30 ± 0,3 *	39,1 ± 1,6 *	68,4 ± 3,0 *
% ORTA	45,6 ± 2,3	60,1 ± 1,2	60,9 ± 1,6	31,6 ± 3,1 *
% HIZLI	37,5 ± 3,1	9,8 ± 1,2 *	0 ± 0 *	0 ± 0 *
	BARKER METODU			
	33 °C	25 °C	15 °C	5 °C
% YAVAŞ	18,9 ± 0,8	26,5 ± 1,1 *	43,7 ± 1,6 *	55,2 ± 1,9 *
% ORTA	41,3 ± 1,6	60,3 ± 1,2 *	56,3 ± 1,6	44,8 ± 1,9
% HIZLI	39,7 ± 2,0	13,1 ± 1,8 *	0 ± 0 *	0 ± 0 *
	HIROSE METODU			
	33 °C	25 °C	15 °C	5 °C
% YAVAŞ	14,9 ± 2,7	25,0 ± 0,7 *	39,1 ± 1,3 *	70,7 ± 2,3 *
% ORTA	46,0 ± 1,3	69,8 ± 0,8 *	61,0 ± 1,3 *	29,3 ± 2,3 *
% HIZLI	39,1 ± 2,8	5,2 ± 1,0 *	0 ± 0 *	0 ± 0 *

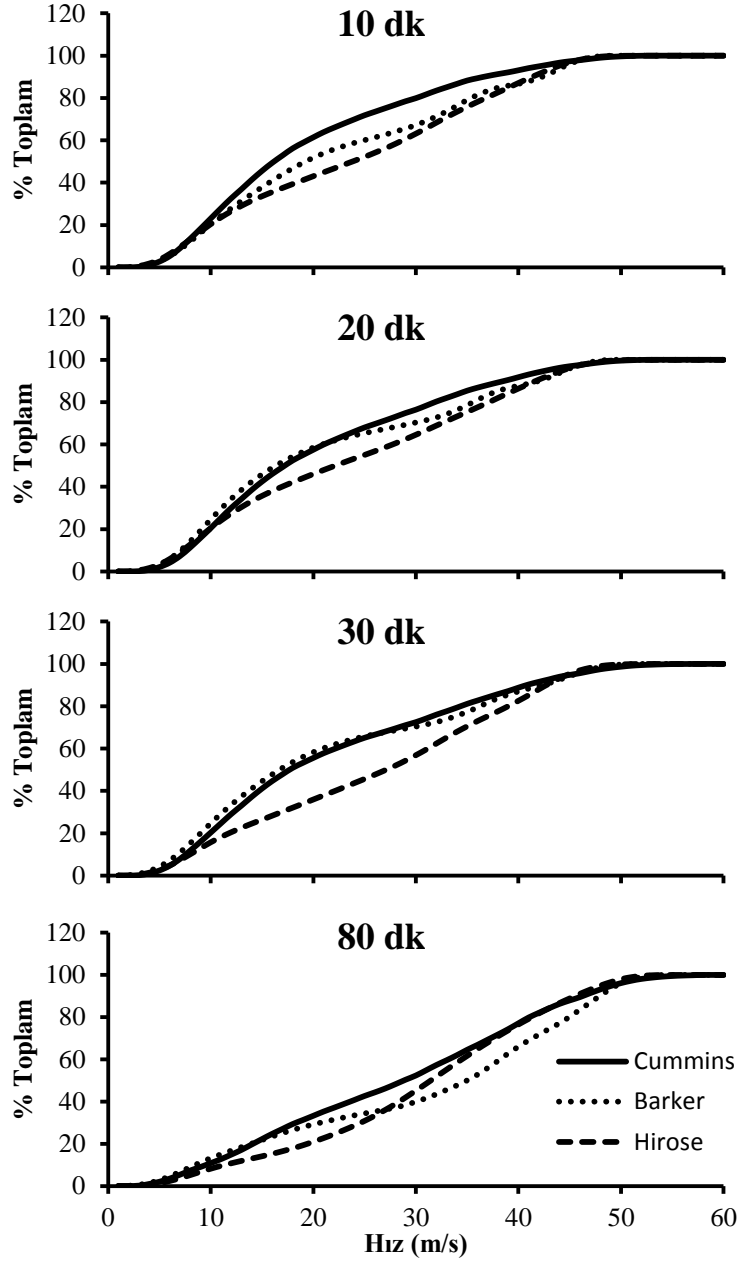
* : 33 °C ile karşılaştırılmıştır.

4.3.2. İletim Hızı Dağılımına İskemi Ve Reperfüzyonun Etkisi

İskemi uygulamasının İHD'ye olan etkisini elde etmek için Bölüm 3.4 te bahsedilen üç farklı metot ile çözüm yapılmıştır. İskemi ve reperfüzyon uygulamasının farklı sürelerinde elde edilen İHD'lerin kümülatif karşılıkları birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Şekil 4.34 de, farklı iskemi sürelerine göre ve farklı çözüm metotlarıyla elde edilen İHD'lerin kümülatif eğrileri karşılaştırılmıştır. İskemi süresinin 30. dakikasında, çözüm yapılan 3 metoda göre hızlı ileten sinirlerde yavaşlama veya iletmeme durumu gözlenmiştir (Şekil 4.34). Şekil 4.35 de ise, reperfüzyon uygulamasının farklı sürelerine göre elde edilen iletim hızı kümülatif dağılımları karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.34. Cummins, Barker ve Hirose metotlarının iskemi süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımları.



Şekil 4.35. Cummins, Barker ve Hirose metotlarının reperfüzyon süresine bağlı iletim hızı kümülatif dağılımları.

İskemi uygulamasının ilk safhalarında küçük çaplı miyelinli liflerin yani orta hızla ileten liflerin etkilendiği Bölüm 3.2.2 de bahsedilmiştir. Bu bilgiye dayanılarak, iskemi süresince etkilenen sinir yüzdelerindeki değişimi daha ayrıntılı incelemek için İHD'ler 3 gruba (yavaş, orta ve hızlı ileten grup) ayrıldı. İHD'ler kullanılarak yavaş (12 m/s den yavaş), orta (12-36 m/s) ve hızlı (36 m/s den hızlı) sınırların yüzdelerinin iskemi süresine göre değişimi ve SEM değerleri hesaplanmıştır (Tablo 4.8). Cummins metoduyla elde edilen İHD'lerin

yüzdelerine göre iskemi süresinin 20. dakikasından itibaren yavaş ileten sinir sayıları artarken, orta hızlı ileten sinir lifi sayıları iskemi süresi arttıkça azalmaktadır. Barker metoduyla elde edilen çözümlerin ortalamaları incelendiğinde, artan iskemi süresi ile yavaş ve orta hızla ileten sinir sayılarında artma gözlenmektedir. Hirose metoduyla elde edilen İHD yüzdelerine göre iskemi süresinin 30. dakikasında yavaş ileten sinir sayılarında artma ve iskemi süresinin 20. dakikasından itibaren orta hızla ileten sinir sayılarında azalma gözlenmiştir (Tablo 4.8). İskemi süresinin 30. dakikasında her 3 metoda göre elde edilen hızlı ileten sinir yüzdelerinde azalma olmuştur.

Tablo 4.8. Cummins, Barker ve Hirose metotlarına göre iskemi süresine bağlı iletim hızı dağılımlarının yavaş, orta ve hızlı olarak karşılaştırılması. (* : p < 0,05)

CUMMINS METODU				
	0 dk	10 dk	20 dk	30 dk
% YAVAŞ	23,8 ± 2,5	31,2 ± 3,1	37,2 ± 3,9 *	45,1 ± 2,3 *
% ORTA	57,7 ± 2,4	53,4 ± 3,5	48,5 ± 4,1 *	47,6 ± 2,6 *
% HIZLI	18,4 ± 3,1	15,3 ± 3,7	14,3 ± 4,6	7,3 ± 2,8 *
BARKER METODU				
	0 dk	10 dk	20 dk	30 dk
% YAVAŞ	32,3 ± 0,5	31,4 ± 1,3	29,7 ± 1,1	40,3 ± 1,0
% ORTA	33,6 ± 1,5	35,6 ± 1,8	39,7 ± 1,8	41,7 ± 1,2
% HIZLI	34,1 ± 1,4	33,9 ± 2,6	30,7 ± 1,9	18,1 ± 1,2 *
HIROSE METODU				
	0 dk	10 dk	20 dk	30 dk
% YAVAŞ	26,1 ± 0,7	31,8 ± 1,5	36,8 ± 1	41,2 ± 0,9 *
% ORTA	53,8 ± 0,8	49,1 ± 1,1	46,6 ± 0,2*	44,4 ± 0,3 *
% HIZLI	20,0 ± 0,7	19,1 ± 1,5	16,6 ± 1,1	14,4 ± 0,7*

*: 33 °C ile karşılaştırılmıştır.

TARTIŞMA

Sinir iletim hızı, nörolojik hastalıkların teşhisi ve tedavisi için klinik nörofizyolojide kullanılan en önemli parametrelerden birisidir. Bir sinir demeti farklı hızlara dolayısıyla farklı işlevlere sahip birçok sinir lifi bulundurmasına rağmen klinikte kullanılan sinir iletim hızı hesaplamaları en hızlı sinir liflerine göre yapılmakta ve daha yavaş ileten sinirler göz ardı edilmektedir. Çünkü hızlı ileten sinir liflerinin TLAP genliği yavaş ileten sinir liflerine göre fazla olduğundan BAP dalgasına olan katkıları da yavaş ileten sinirlere göre çok daha fazla olmaktadır. Ayrıca, BAP kaydı farklı hızlara ait TLAP'ların toplamıdır, bu nedenle BAP'tan elde edilen hız hesaplarının bir sinir lifine atanmasında sıkıntı oluşturacaktır. Bu yüzden, düşük hızlara sahip sinir lifleri hakkında yorum yapmak ve bilgi edinmek için sinir İHD metotlarına başvurulması kaçınılmazdır. Bu metotlar, klasik iletim hızı çalışmalarıyla elde edilen BAP dalgalarının matematiksel formüller kullanılarak İHD'nin tahminine dayanmaktadır. Ancak, bu çalışmalar uzun süredir çalışılmasına rağmen klinik uygulamalarda yer alamamıştır. Gasser ve arkadaşları [50] sinir liflerinin çaplarının oluşturdukları TLAP hızıyla orantılı olduklarını ve bu TLAP dalgalarının lineer toplamalarının BAP dalgasını oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Hursh'ın kediler üzerinde yaptığı çalışmalara göre BAP dalga şekli temel olarak 3 değişkene bağlıdır: İHD, uyarı ile kayıt elektrotları arası uzaklık ve TLAP dalga şekli [51]. Bu çalışmalardan sonra, TLAP dalga şekline bağlı [3, 5, 12, 28, 33] ve TLAP dalga şekline bağlı olmayan [4, 6, 7] sinir İHD metotları geliştirilmiştir. TLAP yüzeysel elektrotlar ile ölçülemeyecek kadar küçük olduğu için bazı varsayımlar yapılarak matematiksel TLAP formülleri oluşturulmuş ve çözüm yapılarak İHD tahmini yapılmıştır [9, 10, 13, 14, 17, 18, 31, 35]. Ardından, elde edilen İHD tahminlerini doğrulayabilmek için bilgisayar simülasyonu içeren [2, 10, 15, 19, 33, 35, 36] ve bu metotları birbiri ile karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır [16]. Bu çözüm yöntemleri sayısal olarak ve birbirleriyle karşılaştırılmalarına karşın hesaplanan dağılımları gerçek durumla doğrulayabilecek bir yöntem bulunmamaktadır. Ancak, bu çalışmada İHD'ye etkisi tahmin edilebilecek bir koşullandırma uygulayarak mevcut İHD hesaplama metotlarını birbiri ile karşılaştırılması önemli bir adım olarak öngörülmüştür. Nitekim literatürde bu yönde bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle bu çalışmada, ilk olarak hızlı ileten sinirleri etkileyen soğuk uygulaması ve küçük çaplı miyelinli yani orta hızlı sinirleri etkileyen iskemi-reperfüzyon uygulaması olmak üzere 2 grup hastalık modeli oluşturulmuştur. İHD için ise matematiksel TLAP dalga şekli gerektiren [5], ampirik TLAP dalga şekli kullanan [3] ve TLAP dalga şekli gerektirmeyen [7] 3 çözüm metodu kullanılmıştır.

5.1. Sıcaklık Değişimi ile Dağılım Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Sıcaklığın düşmesi ile birlikte ilk olarak büyük çaplı miyelinli yani hızlı ileten sinir liflerinin yavaşladığı bilinmektedir. Sinir iletiminin tamamen kesilmesi çok yüksek veya çok düşük sıcaklıklarda gerçekleşmektedir [37, 39, 52]. Deneyde kullanılan sıçanların vücut sıcaklığı 37 °C olduğunda kuyruk deri sıcaklığı 33 °C olduğu ölçülmüştür. Bu yüzden kuyruk sıcaklığı deri yüzeyinden ölçülerek 33 °C den 5 °C ye kadar soğutulmuş ve belirli sıcaklıklarda BAP kaydı alınmıştır. Şekil 4.1 ve 4.2 de görüldüğü üzere sıcaklık düştükçe BAP latanslarında ve sürelerinde artış gözlenmiştir. Azalan sıcaklıkla BAP genliklerinde 20 °C ye kadar artma, 20 °C den sonra azalma gözlenmektedir (Şekil 4.1, 4.2). BAP genliğindeki bu değişim, oluşturulan BAP modellerine göre iki şekilde açıklanabilir. Birincisi, sıcaklık düşmesiyle ilk başta etkilenen en hızlı ileten sinir liflerinin yavaşlayarak daha yavaş ileten sinir lifleri ile aynı hıza gelmesi ve dalga sönümlenmesinin daha az olmasından kaynaklandığı düşünülebilir[53]. İkincisi, azalan sıcaklıkla beraber sinir AP'sinin genliği ve süresinin artmasına bağlı olarak TLAP genliğinin artmasından kaynaklandığı söylenebilir [54]. İkinci durumda, TLAP genliğinde artış gözlenebilmesi için ileti hızının ve/veya AP genliğinin artması gerekliliği ortaya çıkacaktır. Azalan sıcaklıkla ileti hızının artması olanaklı değildir. Bu nedenle, AP genliğinin arttığı dolayısıyla Na⁺ ve K⁺ kanal aktivasyon/inaktivasyon kinetiklerinin sıcaklığa farklı bağımlılık gösterdiği ileri sürülmektedir[37]. BAP'larda sıcaklık değişimi ile gözlenen artışın ileti hızı farklarının azalması sonucu ortaya çıkması da yapılan çalışmalarda öne sürülmektedir[53].

Akım-süre eğrisinin farklı sıcaklıklara göre değişiminden (Şekil 4.3) elde edilen kronaksi ve reobaz değerleri Tablo 4.1 de verilmiştir. Sıcaklık azaldıkça kronaksi ve reobaz değerlerinin artması hızlı ileten sinirlerin yavaşlaması ve düşük sıcaklıklarda uyarmak için daha fazla akım gerektiğini göstermektedir. Bu durum, Na⁺ aktivasyonunun sıcaklık düşmesiyle azalmasından veya dinlenim zar potansiyelinin hiperpolarize olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışmada supramaksimal uyarı kullanılması nedeniyle gözlenen kronaksi ve reobaz değişimleri İHD'leri değiştirmedeği varsayılmıştır.

BAP dalga başlangıcı latansı kullanılarak hesaplanan sinir iletim hızının sıcaklığa bağlı değişimi Tablo 4.2 de verilmiştir. BAP başlangıç latansına göre hesaplanan iletim hızının düşmesi, azalan sıcaklıkla hızlı ileten sinir liflerinin yavaşlamasından kaynaklandığı ileri sürülebilir.

Cummins metodu ile çözüm yapmak için kolay manipüle edilebilir matematiksel bir TLAP modeli kullanılmıştır. Bu model, hıza ve sıcaklığa bağlı TLAP dalga şeklinin süresi ve genliği değiştirmeye olanak sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. TLAP dalga şeklinin hızla doğru orantılı olduğu varsayımına dayanılarak 3-60 m/s aralığında TLAP dalgaları oluşturulmuştur (Bölüm 3.4.1). İletim hızı dağılımının sıcaklığa bağlı değişimi ortalamalarına göre, kuyruk sıcaklığı 33 °C den 5 °C ye düştüğünde maksimum iletim hızı 55 m/s den 25 m/s ye düşmektedir (Şekil 4.5). 5, 15, 25 ve 33 °C elde edilen kümülatif iletim hızı dağılımına göre, sıcaklık azaldıkça hızlı ileten sinir sayılarında azalma ve yavaş ileten sinir sayılarında artma gözlenmektedir (Şekil 4.6). Bu değişim, Cummins

metodunun iletim hızı dağılımındaki hız değişimine beklenen duyarlılığı gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Barker metodu ile çözüm yapılırken uyarı noktasına yakın mesafedeki BAP dalga formunun TLAP dalga formuna benzediği varsayımı ile birlikte çözüm yapılmıştır[3]. Sıcaklık azalırken tahmin edilen dağılımlarda hızlı sinirlerin yavaşlayarak orta hızlara doğru kaydığı görülmüştür. 33 °C de maksimum iletim hızı 50 m/s ve 5°C de 25 m/s olarak hesaplandığı görülmektedir (Şekil 4.7). Dağılımdaki bu değişim, Barker metodunun iletim hızı dağılımındaki sıcaklık değişimiyle ileti hızı yavaşlamasına duyarlı olduğunu göstermektedir.

Hirose metodu ile iki farklı uzaklıktan alınan BAP kaydı ile çözüm yapılarak farklı sıcaklıklarda İHD hesaplanmıştır (Şekil 4.12). Ancak, daha tutarlı sonuç almak için BAP dalgalarına 3 kHz alçak geçiren dijital filtre uygulanarak ve dalga başlangıcına kadar olan gecikme silinerek artefaktlardan temizlenmiştir (Şekil 4.9). 33 °C den 5 °C ye soğutulurken iletim hızı dağılımındaki yavaş ileten sinir yüzdelinde artma ve hızlı ileten sinirlerin daha yavaş ileten sinirlere doğru kaydığı görülmektedir (Şekil 4.12). Ayrıca, 33 °C de iletim hızı dağılımında maksimum iletim hızı 55 m/s ve 5 °C de maksimum hız 20 m/s olarak hesaplanmıştır. Şekil 4.13 de 5, 15, 25 ve 33 °C elde edilen kümülatif İHD'lere göre azalan sıcaklıkla hızlı ileten sinirlerin yavaşladığı görülmüştür. Bu durum, Hirose metodunun İHD'deki hızlı ileten sinirlere duyarlı olduğunu göstermektedir.

Hirose metoduyla elde edilen tahmini TLAP dalgalarının sıcaklığa bağlı değişimleri Şekil 4.14 te verilmiştir. 33 °C den 10 °C ye kadar sıcaklık azalırken TLAP genliğinde ve süresinde artma gözlenmektedir. Bu artma, sıcaklık azaldıkça sinir AP genliğinin ve süresinin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir[54]. Sıcaklık 10 °C den 5 °C ye düştüğünde TLAP genliğinin azaldığı ve süresinin arttığı görülmektedir. Sıcaklık azaldıkça 10 °C ye kadar voltaj bağımlı K⁺ kanallarının voltaj bağımlı Na⁺ kanallarından daha fazla etkilendiği, ancak 10 °C den sonra ise voltaj bağımlı Na⁺ ve K⁺ kanallarının aynı oranda etkilendiği düşünülmektedir.

Cummins, Barker ve Hirose metotlarıyla elde edilen İHD'lere göre, sıcaklık düşmesiyle hızlı ileten sinirlerin yavaşladığı görülmüştür. Cummins ve Hirose metotları ile elde edilen sıcaklığa bağlı İHD yüzdelere bakıldığında 5 °C de orta hızlı ileten sinirlerde 33 °C ye göre anlamlı bir azalma olmuştur (Tablo 4.7). Barker metodunda görülmeyen bu değişim, çözüm için kullanılan TLAP dalga formu sürelerinin hıza bağımlı olarak değişmemesinden kaynaklandığı söylenebilir. Yakından alınan BAP dalga formu TLAP dalga formu olarak kullanılması, buna karşın farklı hızlara sahip TLAP dalga şekillerinin aynı olduğu varsayımı yapılması bu yöntemin en önemli dezavantajı olarak karşımıza çıkmaktadır.

5.2. İskemi-Reperfüzyon Uygulamasıyla Dağılım Yöntemlerinin Karşılaştırılması

İskemi uygulaması durumunda ilk olarak küçük çaplı miyelinli sinir liflerinin etkilendiği literatürde genel kabul gören bir olgudur [37, 40]. Miyelinsiz

ve büyük çaplı miyelinli sinir lifleri iskemi sürecinde küçük çaplı sinir liflerine göre daha dayanıklı olduğu kabul edilmektedir. Bu durum, küçük çaplı miyelinli sinir liflerinin, miyelinsiz veya miyelinli büyük çaplı sinir liflerine göre Na^+-K^+ pompasına daha fazla bağlı olmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir[40, 55]. 15-20 dakikalık iskemi uygulamasından elde edilen uyarılabilirlik testlerine göre duysal (küçük çaplı ve miyelinli) sinirlerin depolarize olduğu yani dinlenim potansiyelinin pozitif değerlere doğru kaydığı gözlenmiştir. Bu sinir liflerinde, Na^+-K^+ pompasının iskemi durumunda aktivitesinin değişmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir [56]. 40-60 dakikalık iskemi uygulamasında sinir liflerinin ihtiyacını karşılayacak oksijenin kalmadığı ve sonucunda sinir iletiminin tamamen durduğu gözlenmiştir. Bu yüzden çalışmada kuyruğa iskemi uygulaması 30 dakika ile sınırlandırılmıştır. İskemi uygulamasının 0. ve 30. dakikasında uyarılabilirlik testi yapılmış (Şekil 4.17) ve kronaksi-reobaz değerlerinin deneylerimizi etkileyecek derecede değişmediği tespit edilmiştir (Tablo 4.3). Aynı şekilde, 10, 30 ve 80 dakikalık reperfüzyon sürelerinde oluşturulan uyarılabilirlik eğrilerine göre (Şekil 4.18) kronaksi-reobaz değerlerinde de ciddi bir değişimin olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.4). Bu sonuçlar iskemi ve reperfüzyon sürecinde uyarılabilirlik değerlerinde büyük bir değişimin oluşmadığı, çünkü uyarılabilirlik eğrisinin uyarılması kolay olan büyük çaplı sinir liflerine göre ölçüldüğü ve büyük çaplı sinir liflerinin de iskemi ve reperfüzyondan çok fazla etkilenmediği bilinmektedir[57]. Ayrıca, kuyrukta distal uyarım ve proksimal ölçüm yapıldığı için elde edilen BAP kayıtları duysal ve motor sinirlerin potansiyellerinin toplamından oluşmaktadır. Yapılan uyarılabilirlik çalışmaları da karışık sinirlere ait bilgiler içerse de hesaplanan kronaksi-reobaz değerleri motor sinirlere ait olduğu söylenebilir. Bir sinir demetindeki en büyük çaplı aksonlar genellikle motor sinirlere aittir ve büyük çaplı sinirler daha kolay uyarılmaktadır.

İskemi uygulaması sırasında 5 ve 10 cm uzaklıktan alınan BAP genlikleri azalırken iskemi süresi arttıkça BAP latanslarında küçük bir miktar artma oluşmuştur (Şekil 4.15). Reperfüzyonun ilerleyen sürelerinde BAP genliğinde artma ve latansında azalma gözlenmektedir (Şekil 4.16). BAP latansı en hızlı ileten sinirler tarafından oluşturulduğu için, artan iskemi süresiyle hızlı ileten sinirlerin de iskemi uygulamasından yavaş ileten sinirlere göre daha az etkilendiği ve BAP latansında küçük bir artışa sebep olduğu söylenebilir. Hatta reperfüzyon uygulamasıyla BAP latansındaki azalma hızlı sinirlerin tekrar eski haline döndüğü şeklinde yorumlanabilir. BAP latansındaki bu değişim İHD tahminlerinin sol tarafa yani yavaş ileten sinirlere doğru kaymasına sebep olmuştur.

Klasik iletim hızı hesaplamalarına göre iskemiden önce $52,3 \pm 2,6$ m/s olan ortalama iletim hızı, iskemi süresiyle beraber azalarak 30. dakikada $46,6 \pm 2,3$ m/s ye düşmektedir (Tablo 4.5). Reperfüzyonun 10. dakikasında $47,2 \pm 2,1$ m/s olan iletim hızı artarak 80. dakikada $52,2 \pm 1,96$ m/s olmaktadır. Klasik iletim hızındaki bu değişim, iskemi uygulamasıyla hızlı ileten sinirlerinde etkilenecek yavaşladığını düşündürmektedir.

Cummins metoduyla artan iskemi sürelerinde elde edilen İHD'lere göre maksimum iletim hızında yavaşlama ve yavaş ileten sinir yüzdelerinde artış görülmüştür (Şekil 4.20). İskemi uygulamasının 30. dakikasında orta hızla ileten sinir yüzdeleri iskemi uygulamasından önceki duruma göre (0. dk) azalmıştır.

Sinir sayılarındaki değişimi daha ayrıntılı görmek için İHD yavaş, orta ve hızlı olmak üzere ayrılmıştır (Tablo 4.8). İskemi uygulamasından önce orta hızda ileten (12-36 m/s) sinirler % $57,7 \pm 2,4$ iken iskemi süresi ile azalarak 30. dakikada % $47,6 \pm 2,6$ ya düşmektedir. Bu azalma, Cummins metodunun orta hızlı sinir sayılarındaki değişime duyarlı olduğunu göstermektedir. Reperfüzyon süresinin 10, 20 ve 30. dakikalarında iletim hızı dağılımı değişmemiştir. 80. dakikada iletim hızı dağılımı normale dönse de küçük çaplı miyelinli (orta hızlı) sinir yüzdeleri iskemi uygulamasından önceki duruma göre azalmıştır (Şekil 4.21 – 4.23). Küçük çaplı sinir liflerinin tekrar eski durumuna gelmesinde gözlenen gecikmenin bu yöntemle de gözlenebildiği gösterilmiştir [55].

Barker metodu ile hesaplanan iletim hızı dağılımlarına göre artan iskemi süresiyle maksimum ileti hızında azalma, yavaş ileten sinir sayılarında artma gözlenmektedir (Şekil 4.24). İskemi süresinin 0, 10 ve 20. dakikalarında iletim hızı kümülatif dağılımları aynı iken 30. dakikada değişmiştir. İHD'lerdeki yüzde sinir sayıları hızı göre gruplara ayrıldığında, orta hızlı sinir yüzdesi iskemi süresince azalmamış tam tersine artmıştır (Tablo 4.8). Bu durum, yakından alınan BAP'ın TLAP olarak kullanılması ve iletim hızına bağlı olarak TLAP süresinin değişmemesinden kaynaklandığı söylenebilir. Barker metodunun orta hızlı sinir liflerine duyarlı olmadığı söylenebilir. Ayrıca, reperfüzyonun 80. dakikasında ve iskemi öncesinde elde edilen iletim hızı dağılımlarının çok farklı olması Barker metodunun kararlı bir çözüm yapamadığını, değişen koşullarda TLAP değişimlerine duyarlı olmadığını göstermektedir (Şekil 4.25 – 4.27).

Hirose metodu ile yapılan İHD tahminlerine göre iskemi süresi ilerledikçe hızlı ileten fiber yüzdelinde azalma ve yavaş ileten fiber yüzdelinde artma vardır. Maksimum iletim hızı iskemi uygulamasından önce 55 m/s civarında iken, iskemi uygulamasının 30. dakikasında 50 m/s ye düşmektedir (Şekil 4.28). Tablo 4.8 de görüldüğü üzere iskemi öncesi orta hızlı sinirlerin toplamı % $53,8 \pm 0,8$ iken, iskemi süresi arttıkça orta hızlı sinirlerin sayısı azalarak $44,4 \pm 0,3$ olmaktadır. Bu azalma, Hirose metodunun İHD'de orta hızlı sinirlere duyarlı olduğunu göstermektedir. İskemi sonrası kuyruğa kan akışı sağlandıktan sonra reperfüzyonun 10. ve 20. dakikalarında İHD'lerde değişme gözlenmemiştir. Reperfüzyonun 30. dakikasından itibaren İHD'lerde yavaş sinirlerin sayısı azaldığı ve hızlı ileten sinir sayılarının arttığı, reperfüzyonun 80. dakikasında ise iskemi öncesi duruma geri döndüğü dikkat çekmektedir (Şekil 4.28 - 4.30). Bu durum, Hirose metodunun tutarlı İHD tahmini yaptığı yönünde tahminleri güçlendirmektedir. Ancak, yavaş ileten sinir sayılarında iskemiden önceki dağılıma göre küçük bir miktar azalma meydana gelmektedir. İletim hızı dağılımındaki bu değişim, iskemi uygulaması ile küçük çaplı yani yavaş ileten sinirler depolarize hale gelerek bloklandığı için reperfüzyon süresince aktif duruma (eski hallerine) dönmeleri hızlı ileten sinirlerden daha yavaş olması ile açıklanabilir. Ayrıca, Hirose metodu ile elde edilen TLAP dalga formu tahminleri iskemi süresine bağlı olarak farklılık göstermektedir (Şekil 4.32). İskemi süresi arttıkça TLAP dalgasının ilk negatif ve pozitif tepe genliklerinin arttığı dikkati çekmektedir. Bu durum, AP hakkında detaylı bilgi elde etme olasılığını güçlendirmektedir. İskemi durumunda Na^+ - K^+ pompasının aktivitesinin azaldığı ve hücre dışı K^+ konsantrasyonunun arttığı bunun sonucunda hücre dinlenim potansiyelinin pozitif değerlere kaydığı düşünülmektedir [56]. Hücre dışı K^+

konsantrasyonun artması K^+ gradyentini azaltacaktır. Dolayısıyla Na^+ akımlarının sebep olduğu depolarizasyon şiddeti artacak ve sonucunda AP genliğinin artması beklenebilir. Bu durum depolarizasyon dipol şiddetini artırarak TLAP dalgasının ilk negatif ve pozitif tepe genliğinde artmaya sebep olduğu sonucuna götürmektedir. Bu olguyu destekleyen deneylerin ve çözümlerinin ortaya konulmasıyla, hız gruplarına ait AP kinetik değişimlerini BAP kayıtları yardımıyla elde etme şansı bulunacaktır.

Bu çalışmada iskemi uygulanarak sadece orta hızlı sinir liflerinin etkilenmesi hedeflenmiştir. Ancak, iskemiye takiben yapılan reperfüzyon aşamasında miyelin bozulması gerçekleşmeyeceği dolayısıyla hızlarının kalıcı şekilde değişmeyeceği varsayılmıştır. Yapılan çalışmalarda, miyelin bozulması için iskemi süresinin 2 saatten fazla olması gerektiği ileri sürülmektedir. Bununla birlikte miyelin bozulmasına bağlı sinir lifi deformasyonu reperfüzyonun 3. saatinden sonra oluşmaktadır [58]. Cummins ve Hirose metodu ile elde edilen iletim hızı dağılımı tahminlerinde iskemi süresi ile orta hızla ileten sinir sayılarında azalma gözlenmektedir. Ayrıca, reperfüzyonun 80. dakikasında küçük çaplı miyelinli sinir liflerinin sayısında küçük bir miktar azalma görülmektedir.

Cummins metodunda geriye doğru çözüm yapılırken kullanılan matematiksel TLAP modeli (Denklem 7) kolay manipüle edilebilir, zamansal değişime uyan ve sıcaklığa bağlı değiştirilebilecek şekilde oluşturulmuştur. Model parametreleri, korelasyon katsayısının maksimum olduğu durum göz önüne alınarak seçilmiştir. Ancak, Hirose metoduyla tahmin edilen TLAP dalga formu 3 fazlı iken Cummins metodunda kullanılan TLAP dalga formu 2 fazlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Cummins yönteminde 3 fazlı bir TLAP formu kullanıldığında geri çatım BAP sinyal formu ile çözümde kullanılan BAP sinyali uyuşmamaktadır. Cummins yöntemi TLAP dalga modeline ve ölçüm uzaklığına bağlıdır. Bu bağımlılık Cummins yöntemi ile yapılan dağılım tahminlerinin doğruluğunu tartışılır kılmaktadır. Bu nedenle, kullanılacak TLAP dalga formu hacim iletkeninde AP oluşumunu veya daha geliştirilmiş bir TLAP modeli kullanılmasını zorunlu hale getirmektedir. Buna karşın, Hirose modelinde iki farklı noktada zamansal dağılıma uğramış BAP'ları kullanarak apriorik bir TLAP formuna ihtiyaç duymaması bu metodu daha da güçlendirmektedir.

Hirose metodu tek bir noktadan uyarılarak 2 farklı noktadan kayıt alınmasına dayanmaktadır. Böyle bir durumda doku-elektrot fonksiyonunun farklı olma olasılığı ve iletim hızı dağılımı tahminini etkileme olasılığı mevcuttur. Ancak, elektrotlar arası empedans uyumunun sağlanması oluşabilecek hataları minimize edecektir. Doku-elektrot fonksiyonundan kurtulmak için bir çevresel sinir proksimal iki noktadan uyarılarak tek bir noktadan ölçüm alınabilir. Ancak, sıçan kuyruğunda böyle bir yöntemi uygulamak bu model için mümkün değildir. Çünkü proksimal uyarı ile motor ve duysal sinirler aynı anda uyarılmaktadır. Uyarılan motor sinirler kuyruk kaslarını uyarmakta ve kas BAP dalgası ile sinir BAP dalgası zamansal olarak çakışmaktadır. Böyle bir durumda sinir AP çözümü yapılamayacaktır.

Barker metodu ile elde edilen iletim hızı dağılımı tahminlerinin geriye doğru çözümü Cummins metodu ile aynı olsa da, kullanılan TLAP dalga şekli

farklıdır. Barker metodunda yakın mesafeden alınan BAP kaydı (farklı hızlarda ileten sinir liflerin AP'leri zamansal dağılıma uğramamıştır) TLAP dalga şekline benzediği için TLAP dalga formu olarak kullanılmıştır[3]. Hızla doğru orantılı olarak latansı ve genliği değiştirilip TLAP matrisi oluşturulmuş ve çözüm yapılmıştır. Ancak, farklı hızlara sahip TLAP dalga formlarının süresi bu çözüm yönteminde dikkate alınmamıştır. Bu yüzden elde edilen İHD tahminleri beklenildiği yönde bilgi vermemiştir.

Özetle, kullanılan ileti hızı tahmin yöntemlerinin üçünün de farklı varsayımlara dayanarak bir çözüm önermelerine karşın ileti hızı değişimlerine duyarlı olduğu ortaya konulmuştur. Analiz yöntemlerinin ve modelin daha da geliştirilmesiyle AP zamansal özellikleri, dolayısıyla iyon kanalı kinetikleri hakkında bilgi edinme olasılığı da bulunduğunu öne sürmek mümkündür. Bu konuda detaylı teorik ve deneysel bilgilere ulaşılması gerekmektedir.

SONUÇLAR

Azalan sıcaklıkla BAP tepeden-tepeye genliğinin 20 °C ye kadar arttığı ve daha sonra azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, uyarılabilme sıcaklık ile ters oranda değişmektedir.

İHD yöntemleri mutlak değerler yerine yüzde dağılım tahmini oluşturmaktadır. Bu nedenle sınırlarda oluşan ileti bloğu veya ileti hızı yavaşlaması ayrımı yapılamamaktadır.

İskemi süresi attıkça BAP tepeden-tepeye genliğinde azalma, BAP latansında artma gözlenirken BAP süresinde değişme olmamaktadır.

Cummins, Barker ve Hirose metotlarının iletim hızı dağılımında hızlı ileten sinir sayılarındaki değişime duyarlı olduğu görülmüştür.

Cummins ve Hirose metotları orta hızlı (küçük çaplı miyelinli) ileten sinir sayılarına duyarlı iken Barker metodunun orta hızlı ileten sinir liflerine duyarlı olmadığı görülmüştür.

Barker metodunun daha duyarlı olabilmesi için kullanılacak TLAP dalga formlarının süreleri hıza bağımlı olması duyarlılığını artırabilir.

Hirose metodu ile oluşturulacak İHD tahmininin kararlı olması için kullanılacak BAP dalgalarının gürültüsüz olması gerekmektedir.

Hirose metoduyla tahmin edilen TLAP dalgalarına göre sıcaklık düştükçe TLAP genliğinde ve süresinde artma gözlemlenmiştir. Ayrıca, iskemi süresi arttıkça TLAP dalgalarının tepe-tepe genlikleri artarken süreleri değişmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Harati, Y., *Diabetic Peripheral Neuropathies*. Annals of Internal Medicine, 1987. 107(4): p. 546-559.
2. Cruz Martinez, A., M. Barrio, and M. Guillen, [*Electrophysiological aspects of uremic neuropathy. II. effects of ischemia on the evoked sensory potential*]. Rev Clin Esp, 1980. 156(6): p. 427-30.
3. Barker, A.T., *Nerve conduction velocity distributions: an iterative method using two compound action potentials recorded from the same site*. Prog Clin Biol Res, 1981. 52: p. 137-80.
4. Cummins, K.L., L.J. Dorfman, and D.H. Perkel, *Nerve fiber conduction-velocity distributions. II. Estimation based on two compound action potentials*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1979. 46(6): p. 647-58.
5. Cummins, K.L., D.H. Perkel, and L.J. Dorfman, *Nerve fiber conduction-velocity distributions. I. Estimation based on the single-fiber and compound action potentials*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1979. 46(6): p. 634-46.
6. Gu, D., R.E. Gander, and E.C. Crichlow, *Determination of nerve conduction velocity distribution from sampled compound action potential signals*. IEEE Trans Biomed Eng, 1996. 43(8): p. 829-38.
7. Hirose, G., Y. Tsuchitani, and J. Huang, *A new method for estimation of nerve conduction velocity distribution in the frequency domain*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1986. 63(2): p. 192-202.
8. PEHLİVAN, F., *Biyofizik*. 1997, Ankara: Hacettepe Taş.
9. Falces, J.R., et al., *A mathematical analysis of SFAP convolutional models*. IEEE Trans Biomed Eng, 2005. 52(5): p. 769-83.
10. Stephanova, D., et al., *Extracellular potentials of a single myelinated nerve fiber in an unbounded volume conductor*. Biol Cybern, 1989. 61(3): p. 205-10.
11. Plonsey, R., *The active fiber in a volume conductor*. IEEE Trans Biomed Eng, 1974. 21(5): p. 371-81.
12. Clark, J. and R. Plonsey, *The extracellular potential field of the single active nerve fiber in a volume conductor*. Biophys J, 1968. 8(7): p. 842-64.
13. Plonsey, R., *Volume Conductor Fields of Action Currents*. Biophys J, 1964. 4: p. 317-28.
14. Helm, R.A., *The effect of boundary contour on the distribution of dipole potential in a volume conductor*. Am Heart J, 1956. 52(5): p. 768-80.
15. Barker, A.T., B.H. Brown, and I.L. Freeston, *Modeling of an active nerve fiber in finite volume conductor and its application to the calculation of surface action potentials*. IEEE Trans Biomed Eng, 1979. 26(1): p. 53-6.
16. Schoonhoven, R., D.F. Stegeman, and A. van Oosterom, *The forward problem in electroneurography. II: Comparison of models*. IEEE Trans Biomed Eng, 1986. 33(3): p. 335-41.
17. Plonsey, R., *On volume conductor fields of compound nerve action potentials*. Med Biol Eng, 1969. 7(2): p. 253-4.
18. Stegeman, D.F. and J.P. De Weerd, *Modelling compound action potentials of peripheral nerves in situ. I. Model description: evidence for a non-*

- linear relation between fibre diameter and velocity.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1982. 54(4): p. 436-48.
19. Wilson, O.B., et al., *Potential field from an active nerve in an inhomogeneous, anisotropic volume conductor--the forward problem.* IEEE Trans Biomed Eng, 1985. 32(12): p. 1033-41.
 20. Patzelt, V., [*On myelin and classification of the nerve fibers*]. Acta Neuroveg (Wien), 1953. 6(1-2): p. 170-80.
 21. Rodriguez-Falces, J., *A novel approach to teach the generation of bioelectrical potentials from a descriptive and quantitative perspective.* Adv Physiol Educ, 2013. 37(4): p. 327-36.
 22. Dimitrov, G.V. and N.A. Dimitrova, *Bipolar recording of potentials generated by excitable fibres in a volume conductor.* Agressologie, 1977. 18(5): p. 235-52.
 23. Schoepfle, G.M. and J. Erlanger, *Observations on the local response in single medullated nerve fibers.* Am J Physiol, 1951. 167(1): p. 134-46.
 24. Schoepfle, G.M. and J. Erlanger, *Relation between spike height and polarizing current in single medullated nerve fibers.* Am J Physiol, 1949. 159(2): p. 217-32.
 25. Erlanger, J. and G.M. Schoepfle, *A study of nerve degeneration and regeneration.* Am J Physiol, 1946. 147(3): p. 550-81.
 26. Erlanger, J. and G.M. Schoepfle, *Studies in nerve degeneration and regeneration.* Fed Proc, 1946. 5(1): p. 25.
 27. Heringa, A., et al., *Solution methods of electrical field problems in physiology.* IEEE Trans Biomed Eng, 1982. 29(1): p. 34-42.
 28. Schoonhoven, R., D.F. Stegeman, and J.P. de Weerd, *The forward problem in electroneurography. I: A generalized volume conductor model.* IEEE Trans Biomed Eng, 1986. 33(3): p. 327-34.
 29. Barker, A.T., B.H. Brown, and I.L. Freeston, *Determination of the distribution of conduction velocities in human nerve trunks.* IEEE Trans Biomed Eng, 1979. 26(2): p. 76-81.
 30. Morita, G., et al., *Estimation of the conduction velocity distribution of human sensory nerve fibers.* J Electromyogr Kinesiol, 2002. 12(1): p. 37-43.
 31. Schoonhoven, R., et al., *The inverse problem in electroneurography--I: Conceptual basis and mathematical formulation.* IEEE Trans Biomed Eng, 1988. 35(10): p. 769-77.
 32. Stegeman, D.F., et al., *The inverse problem in electroneurography--II: Computational aspects and evaluation using simulated data.* IEEE Trans Biomed Eng, 1988. 35(10): p. 778-88.
 33. Tu, Y.X., et al., *Estimation of conduction velocity distribution by regularized-least-squares method.* IEEE Trans Biomed Eng, 1997. 44(11): p. 1102-6.
 34. Cummins, K.L. and L.J. Dorfman, *Nerve fiber conduction velocity distributions: studies of normal and diabetic human nerves.* Ann Neurol, 1981. 9(1): p. 67-74.
 35. Glez-Cueto, J.A. and P.A. Parker, *Deconvolution estimation of nerve and muscle conduction velocity distribution.* Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the Ieee Engineering in Medicine and Biology Society, Vols 1-4, 2000. 22: p. 1400-1403.

36. Wells, M.D. and S.N. Gozani, *A method to improve the estimation of conduction velocity distributions over a short segment of nerve*. IEEE Trans Biomed Eng, 1999. 46(9): p. 1107-20.
37. Jia, J. and M. Pollock, *Cold injury to nerves is not due to ischaemia alone*. Brain, 1998. 121 (Pt 5): p. 989-1001.
38. Xu, D. and M. Pollock, *Experimental nerve thermal injury*. Brain, 1994. 117 (Pt 2): p. 375-84.
39. De Jesus, P.V., I. Hausmanowa-Petrusewicz, and R.L. Barchi, *The effect of cold on nerve conduction of human slow and fast nerve fibers*. Neurology, 1973. 23(11): p. 1182-9.
40. Dahlin, L.B., et al., *Effects of nerve compression or ischaemia on conduction properties of myelinated and non-myelinated nerve fibres. An experimental study in the rabbit common peroneal nerve*. Acta Physiologica Scand, 1989. 136(1): p. 97-105.
41. Parry, G.J. and M.J. Brown, *Selective fiber vulnerability in acute ischemic neuropathy*. Ann Neurol, 1982. 11(2): p. 147-54.
42. Buchthal, F. and A. Rosenfalck, *Sensory potentials in polyneuropathy*. Brain, 1971. 94(2): p. 241-62.
43. DALKILIÇ, N., *Eksrtaselüler kayıt ve "suction" yöntemleri kullanılarak kaydedilen siyatik siniri bileşik aksiyon potansiyellerinden iletim hız dağılımı belirlenmesinin karşılaştırmalı olarak araştırılması*, in *Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı*. 1999, Ankara Üniversitesi: Ankara.
44. Paintal, A.S., *The influence of diameter of medullated nerve fibres of cats on the rising and falling phases of the spike and its recovery*. J Physiol, 1966. 184(4): p. 791-811.
45. H. S. Gasser , H.G., *AXON DIAMETERS IN RELATION TO THE SPIKE DIMENSIONS AND THE CONDUCTION VELOCITY IN MAMMALIAN A FIBERS*. American Journal of Physiology, 1939. 127: p. 393-414.
46. E. A. Blair , J.E., *A COMPARISON OF THE CHARACTERISTICS OF AXONS THROUGH THEIR INDIVIDUAL ELECTRICAL RESPONSES*. American Journal of Physiology, 1933. 106: p. 524-564.
47. Williams, W.J., *Transfer Characteristics of Dispersive Nerve Bundles*. Ieee Transactions on Systems Man and Cybernetics, 1972. Smc2(1): p. 72-&.
48. Canta, A., et al., *The ventral caudal nerve: a physiologic-morphometric study in three different rat strains*. J Peripher Nerv Syst, 2010. 15(2): p. 140-6.
49. Altman, K.W. and R. Plonsey, *Analysis of the longitudinal and radial resistivity measurements of the nerve trunk*. Ann Biomed Eng, 1989. 17(4): p. 313-24.
50. H. S. Gasser , J.E., *The role played by the sizes of the constituent fibers of a nerve trunk in determining the form of its action potential wave*. American journal of physiology, 1927. 80(3): p. 522-547.
51. Hursh, J.B., *Conduction velocity and diameter of nerve fibers*. American Journal of Physiology, 1939. 127: p. 131-139.
52. Jia, J. and M. Pollock, *Cold nerve injury is enhanced by intermittent cooling*. Muscle Nerve, 1999. 22(12): p. 1644-52.

53. Bolton, C.F., G.M. Sawa, and K. Carter, *The effects of temperature on human compound action potentials*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1981. 44(5): p. 407-13.
54. Hodgkin, A.L. and B. Katz, *The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid*. J Physiol, 1949. 109(1-2): p. 240-9.
55. Hofmeijer, J., et al., *Why are sensory axons more vulnerable for ischemia than motor axons?* PLoS One, 2013. 8(6): p. e67113.
56. Hofmeijer, J., et al., *Why Are Sensory Axons More Vulnerable for Ischemia than Motor Axons?* PLoS One, 2013. 8(6).
57. Korthals, J.K. and H.M. Wisniewski, *Peripheral nerve ischemia. Part 1. Experimental model*. J Neurol Sci, 1975. 24(1): p. 65-76.
58. Iida, H., et al., *Peripheral nerve ischemia: reperfusion injury and fiber regeneration*. Exp Neurol, 2003. 184(2): p. 997-1002.

ÖZGEÇMİŞ

Kamil SAVAŞ, 1989 yılında Konya'da dünyaya geldi. 2006 yılında liseden mezun oldu ve aynı yıl Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fizik bölümünü kazandı. 2012 yılında bu bölümden mezun oldu. 2012 yılında şu anda görev yaptığı Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Yabancı dili İngilizcedir.