

**BEYİN HASTALIKLARININ TANI VE  
TEDAVİSİNDE KULLANILAN MİKROSENSÖRÜN  
ALGILAMA ALT SINIRININ BAZAL GÜRÜLTÜ  
SEVİYESİ AZALTIMI İLE İYİLEŞTİRİLMESİ**

**Hilal KOÇ**

**Yüksek Lisans Tezi  
Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı  
Doç. Dr. Bülent ÇAVUŞOĞLU**

**2015**

**Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BEYİN HASTALIKLARININ TANI VE TEDAVİSİNDE  
KULLANILAN MİKROSENSÖRÜN ALGILAMA ALT SINIRININ  
BAZAL GÜRÜLTÜ SEVİYESİ AZALTIMI İLE İYİLEŞTİRİLMESİ**

**Hilal KOÇ**

**ELEKTRİK ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**ERZURUM  
2015**

**Her hakkı saklıdır**



TEZ ONAY FORMU

**BEYİN HASTALIKLARININ TANI VE TEDAVİSİNDE KULLANILAN  
MİKROSENSÖRÜN ALGILAMA ALT SINIRININ BAZAL GÜRÜLTÜ SEVİYESİ  
AZALTIMI İLE İYİLEŞTİRİLMESİ**

Doç. Dr. Bülent ÇAVUŞOĞLU danışmanlığında, Hilal KOÇ tarafından hazırlanan bu çalışma, 20/07/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği / oy çokluğu (3./0.)** ile kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. Bülent ÇAVUŞOĞLU

İmza :

Üye : Yrd. Doç. Dr. İbrahim Yücel ÖZBEK

İmza :

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ahmet DURLU

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 23./7./2015 tarih ve 29 / 1010 nolu kararı ile onaylanmıştır.

  
**Prof. Dr. Ertan YILDIRIM**  
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak projeleri kapsamında desteklenmiştir.  
Proje No:113S083

**Not:** Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### BEYİN HASTALIKLARININ TANI VE TEDAVİSİNDE KULLANILAN MİKROSENSÖRÜN ALGILAMA ALT SINIRININ BAZAL GÜRÜLTÜ SEVİYESİ AZALTIMI İLE İYİLEŞTİRİLMESİ

Hilal KOÇ

Atatürk Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Bülent ÇAVUŞOĞLU

Bu çalışmada, beyin hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan mikrosensörün kalibrasyon verileri kullanılarak, sensöre ait kalite parametreleri elde edilmiş ve farelerin beyininden bu mikrosensör kullanılarak alınan akım bilgileri, nörotransmitter konsantrasyonu ve beyin tepkisini yansıtacak verilere dönüştürülerek analiz edilmiştir. Sensörün güvenilirliğini belirleyen parametrelerden algılama alt sınırı (Limit of Detection-LOD) değeri, mikrosensörün anlamlı olarak algılayabileceği minimum konsantrasyon değerini vermekte olup LOD değerinin belli bir değerden daha küçük olması istenmektedir. Bu değere yaklaşmayan mikrosensörler deneylerde kullanılamamaktadır. Bu çalışmada literatürdeki araştırmalardan farklı olarak, kalibrasyon verilerine uygulanan filtreleme işlemi sonucunda arka plan gürültüsü azaltılarak LOD değerinin iyileştirilmesi sağlanmıştır. Ayrıca, çalışma kapsamında gürültü azaltımı için kullanılan FIR ve Dalgacık Filtrenin performansları karşılaştırılmış ve Dalgacık Filtrenin daha başarılı olduğu görülmüştür. Dalgacık Filtre'nin FIR filtreye karşı başarımı, tablolar ve grafikler kullanılarak gösterilmiştir. Sonuç olarak yapılan bu çalışma ile mikrosensörün LOD değerinde 3 kata varan iyileştirmeler gerçekleştirilebilmiştir.

**2015, 44 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** İşaret İşleme, FIR Filtre, Dalgacık Filtre, Kalibrasyon, Algılama Alt Sınırı (LOD), Beyin Sensörü

## **ABSTRACT**

Master Thesis

### **IMPROVING THE LIMIT OF DETECTION (LOD) OF MICROSENSOR USED IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BRAIN DISEASES VIA BASELINE NOISE REDUCTION**

Hilal KOÇ

Atatürk University  
Faculty of Engineering  
Department of Electrical & Electronics Engineering

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Bülent ÇAVUŞOĞLU

In this study, quality parameters of the sensor were obtained by using calibration data of microsensor used in diagnosis and treatment of brain diseases, and current data taken from the brains of mice through this microsensor were analyzed by transforming to the information that reflects the response of the brain and neurotransmitter concentration, limit of detection (LOD), the parameter that determines the reliability of the sensor, gives the minimum concentration amount that a microsensor can detect. It is desirable to have a LOD value smaller than certain amount for microsensors used in brain diseases. The ones that cannot reach this sensitivity value are disposed and cannot be used in the experiments. In this study, in addition to what is already accomplished in research literature, LOD values were improved by decreasing the baseline noise as a result of the filtering process applied to the calibration data. Furthermore within the scope of the study, Wavelet and FIR filter performance, which are used for noise reduction, have been compared and Wavelet Filter has been asserted to be more successful. Wavelet filter performance against the FIR filter is shown by using tables and graphs. Consequently, LOD value of microsensor could be enhanced upto 3 times with this study.

**2015, 44 Pages**

**Keywords:** Signal Processing, FIR Filter, Wavelet Filter, Calibration, Limit of Detection, Brain Sensor

## **TEŐEKKÖR**

Öncelikle yüksek lisans tez çalışmalarım boyunca akademik danışmanlığımı yapan, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Bülent ÇAVUŞOĞLU'na ve tezimi okuyup değerlendiren tez jüri üyeleri Yrd. Doç. Dr. Ahmet DUMLU ve Yrd. Doç. Dr. İ. Yücel ÖZBEK'e teşekkür ederim. Ayrıca hayatımın her aşamasında maddi ve manevi destekleri ile yanımda olan aileme ve tez yazımı aşamasında motivasyonumu yüksek tutmama yardımcı olan arkadaşlarıma őükranlarımı sunarım.

**Hilal KOÇ**

**Temmuz, 2015**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Motivasyon.....	1
1.2. Biyomedikal Sinyal İşlemenin Hedefleri.....	2
<b>2. KURAMSAL TEMELLER.....</b>	<b>6</b>
2.1. Biyolojik İşaretler.....	6
2.1.1. Biyolojik işaretlerin oluşumu ve algılanması.....	6
2.1.2. Merkezi sinir sistemindeki biyolojik işaretler ve ölçümü.....	6
2.2. Beyin Mikrosensörüne İlişkin Deneyler.....	7
2.2.1. Ölçme düzenlerinde kalibrasyon.....	7
2.2.1.a. Kalibrasyon parametrelerinin belirlenmesi.....	8
2.2.2. <i>In vivo</i> ölçüm deneyi ve tanılama sistemi.....	11
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM.....</b>	<b>16</b>
3.1. Kullanılan Deneysel Veriler.....	16
3.2. Sayısal Filtreleme Yöntemi.....	16
3.2.1. FIR filtreler.....	17
3.2.1.a. FIR filtre karakteristiği.....	17
3.2.1.b. Pencere kullanarak FIR filtre tasarımı.....	19
3.2.2. Dalgacık filtre.....	21
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....</b>	<b>26</b>
4.1. Bazal Seviye Gürültü Hesabı.....	26
4.2. Mikrosensör için Tekrarlanan Kalibrasyon Deneyleri.....	28
4.2.1. Filtresiz sonuçlar.....	28
4.2.2. FIR filtre sonuçları.....	31

4.2.3. Dalgacık filtre sonuçları .....	34
4.3. Filtrelemenin Canlı Deneyine Etkileri .....	38
<b>5. SONUÇ .....</b>	<b>41</b>
KAYNAKLAR .....	43
ÖZGEÇMİŞ .....	45



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

$a$	Ölçekleme Parametresi
$b$	Dönüşüm Parametresi
$f$	Frekans
$f_c$	Kesim frekansı
$f_p$	Geçirme bandındaki köşe frekansı
$f_s$	Durdurma bandındaki köşe frekansı
$H_2O_2$	Hidrojen peroksit
$m$	Eğim
$N$	Filtrenin derecesi
$QRS$	Elektrokardiyografi çizelgesindeki dalga yapısı
$R^2$	Belirleme Katsayısı
$\mu M$	Mikromolar
$\sigma$	Standart Sapma
$\delta_p$	Durdurma bandındaki dalgalanma
$\delta_s$	Geçirme bandındaki dalgalanma
$\Psi$	Dalgacık Fonksiyonu

### Kısaltmalar

ADD	Ayrık Dalgacık Dönüşümü
EEG	Elektroensefalogram
EKG	Elektrokardiogram
FIR	Finite İmpuls Response
IIR	İnfinite İmpulse Response
KZFD	Kısa Zamanlı Fourier Dönüşümü
LOD	Limit of Detection (Algılama Alt Sınırı)
PBS	Phosphate Buffer Salt

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Beyin hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan mikroelektrot .....	7
Şekil 2.2. Kalibrasyon deneyinden elde edilen akım grafiği (içteki kalibrasyon eğrisi) ..	9
Şekil 2.3. Sensörden alınan ham veriler sayfası (Raw Data).....	12
Şekil 2.4. Her bir kanala ait ham veri grafikleri (Raw Chart).....	13
Şekil 2.5. Elde edilen sinyal bilgileri (Signal Summary) .....	13
Şekil 2.6. Veri analizi grafiği .....	14
Şekil 3.1. N. Dereceden bir FIR filtre, gecikme hattının depolama kayıt birimlerindeki değerlerin ağırlıklı toplamıdır.....	18
Şekil 3.2. Farklı uzunluğa sahip filtreler için Gibbs salınımları .....	20
Şekil 3.3. Sinyal analizi için kullanılan metotların zaman ve frekans açısından karşılaştırılması.....	22
Şekil 3.4. Dalgacık dönüşümü prensibi .....	23
Şekil 3.5. Dalgacık dönüşümü sonucunda elde edilen katsayılar .....	24
Şekil 4.1. I. Kalibrasyon Deneyinde mikrosensörün 1. Kanalına ait madde ekleme anları işaretlenmiş örnek-akım grafiği.....	26
Şekil 4.2. I. Kalibrasyon deneyinde mikrosensörün her bir kanalına ait filtresiz veriler.....	28
Şekil 4.3. II. Kalibrasyon deneyinde mikrosensörün her bir kanalına ait filtresiz veriler.....	29
Şekil 4.4. I. Kalibrasyon deneyine ait filtresiz verilerde uydurulan konsantrasyon-akım grafiğine ilişkin regresyon eğrileri.....	30
Şekil 4.5. Orijinal ve FIR filtre uygulanmış sinyallerin karşılaştırma grafiği .....	32
Şekil 4.6. II. Kalibrasyon deneyine ait FIR filtre uygulanmış verilerde konsantrasyon-akım grafiğine ilişkin uydurulan regresyon eğrileri.....	33
Şekil 4.7. Orijinal ve Dalgacık filtre uygulanmış sinyallerin karşılaştırma grafiği .....	35
Şekil 4.8. II. Kalibrasyon deneyine ait Dalgacık filtre uygulanmış verilerde konsantrasyon-akım grafiğine ilişkin uydurulan regresyon eğrileri.....	36
Şekil 4.9. Canlı Deneyinden elde edilen orijinal sonuçlar ile FIR ve Dalgacık Filtre uygulanmış halinin karşılaştırılması .....	39

<b>Şekil 4.10.</b> Filtresiz verilerden elde edilen sinyal özeti .....	40
<b>Şekil 4.11.</b> Dalgacık Filtre uygulanmış verilerden elde edilen sinyal özeti.....	40

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 4.1.</b> Farklı veri aralıkları için elde edilen standart sapma hesapları .....	27
<b>Çizelge 4.2.</b> I. Kalibrasyon deneyine ait filtresiz verilerden elde edilen ortalama seviyeler .....	29
<b>Çizelge 4.3.</b> Tekrarlanan kalibrasyon deneylerine ait filtresiz veri analizi sonuçları .....	31
<b>Çizelge 4.4.</b> II. Kalibrasyon deneyine ait orijinal ve FIR filtre uygulanmış verilerden elde edilen ortalama seviyeler .....	32
<b>Çizelge 4.5.</b> FIR filtre uygulanmış analiz sonuçları .....	34
<b>Çizelge 4.6.</b> FIR filtre için oransal analiz sonuçları (Filtreli/Orijinal) .....	34
<b>Çizelge 4.7.</b> II. Kalibrasyon deneyine ait orijinal ve Dalgacık filtre uygulanmış verilerden elde edilen ortalama seviyeler .....	36
<b>Çizelge 4.8.</b> Dalgacık filtre uygulanmış analiz sonuçları .....	37
<b>Çizelge 4.9.</b> Dalgacık filtre için oransal analiz sonuçları (Filtreli/Orijinal) .....	37

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Motivasyon

Beyin hastalıklarının etyolojilerinin çoğunluğu sinaptik aralıklarda görev yapan nörotransmitterler ile ilişkilendirilmektedir. Parkinson hastalığının dopamin, Huntingtonun glutamat, Major Depresyonun serotonin ve norepinefrin, Şizofreninin dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin beyindeki bazal seviyelerindeki değişiklikler veya sinaptik aralıktan uzaklaştırılma parametrelerinde gelişen aksaklıklar sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Nörotransmitterlerin bazal seviyeleri, mikrodializ tekniği ile net bir şekilde ortaya konabilirken, beyin hastalıklarının tanısında önemli bir yere sahip olan ve nörodejeneratif bozuklukların göstergesi olan, nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınımı ve geri alınımı gibi saniyeler içinde meydana gelen olayların tespiti ancak çok yeni olan *in vivo* mikrosensör teknolojisi sistemi ile mümkün olabilmektedir.

*In vivo* mikrosensör teknolojisinin, kullandığı sensörlerin iyileştirilmesi ulaşılmak istenilen hedeflerden biridir. Sensörün kalitesi açısından, gürültü en önemli bozucu etkilerden biri olmaktadır. Sensörün yapım aşamasındaki tasarımı ile yapılan iyileştirmeler, sensörlerin kalitesini ancak belli bir noktaya kadar artırabilmektedir. Bu tez kapsamında, sinyal işleme yöntemleri ile gürültünün azaltılması sayesinde sensörün bağlı olduğu sistemdeki performansının artırılması hedeflenmiştir. Ayrıca sensörden alınan bilgilerin işlenip, hastalığın tanısının yapılabileceği parametreler hesaplanmıştır. 113S083 nolu TÜBİTAK projesi ile desteklenen bu tezde, uygulanan sinyal işleme ve parametre hesaplamalarının yapıldığı yazılım, yine bu proje kapsamında gerçekleştirilen sensörler, amperometri cihazı ve kablosuz iletim ve görüntüleme sistemi ile entegre olabilecek şekilde gerçekleştirilmiştir.

## 1.2. Biyomedikal Sinyal İşlemenin Hedefleri

Tarihsel olarak, biyomedikal sinyaller genellikle görsel değerlendirilmiş ve elle elde edilen cetvel-tabanlı işlemler, ölçümleri standart bir şekilde elde edebilmek için geliştirilmiştir. Ancak, elle elde edilen ölçümler güvenilir tanı sonuçlarına yol açabilir. Biyomedikal işaret işlemenin temel amacı elle elde edilen ölçümlerin öznelliğini azaltmaktır. Farklı işaret özelliklerini objektif olarak ölçmek amacıyla bilgisayar tabanlı yöntemlere tanıtılması, tekrarlanabilirliğinin yanı sıra ölçüm doğruluğunu geliştirme isteğinin sonucudur. Ölçüm öznelliğinin azaltılmasına ek olarak, biyomedikal işaret işlemede bir işaretin bilgi içeriğinin anlaşılması ve nitelendirmeye yardımcı olacak özellik çıkarımı için yöntemler geliştirilmiştir. Özellik çıkarma yöntemleri görsel değerlendirme yoluyla işaretlerden belirgin olmayan bilgileri ayıklamak için kullanılır. Uygun bir sinyal işleme tekniği kullanılarak, insan gözü tarafından algılanması mümkün olmayan kalp hızındaki küçük farklılıklar detaylı bir şekilde ölçüldüğü zaman çok değerli klinik bilgileri ihtiva ettiği bulunmuştur.

Birçok durumda kaydedilen işaretler, bazen vücudun başka fizyolojik süreçlerinden kaynaklanan gürültü ve parazitlerin farklı türleri tarafından bozular. Söz konusu bu bozukluk; oküler aktivitenin elde edilmek istenen beyin sinyaline girişim yapması, elektrotların vücut yüzeyine kötü bir şekilde bağlanması veya 50/60 Hz'lik sinüzoidal güç hattı gibi harici bir kaynağın sinyalle girişim yapması ile ortaya çıkabilir. İstenilen fizyolojik süreci girişim yapan süreçten ayırmanın yanı sıra kaydın teknik eksikliklerini azaltmak amacıyla, gürültü azaltma biyomedikal işaret işlemenin önemli hedeflerinden biridir.

Bazı tanı yöntemleri bazen birkaç gün süren, uzun zaman ölçeğinde bir sinyalin kaydını gerektirir. Bu tür kayıtlar, rutin anormal uyku düzeni analizi veya kalp ritminde aralıklı meydana gelen bozuklukları tespit etmek amacıyla yapılır. Hasta sayısı incelendiğinde, büyük veri miktarına sahip birçok kanaldan oluşan kayıt sonuçları, bir hard diskin boş hafızasını hızlı bir şekilde doldurur. Başka bir uygulama telefon ağları üzerinden biyomedikal sinyalleri iletme, büyük miktarlarda verinin dahil olduğu giderek artan

önemli bir uygulamadır. Her iki durumda sayısal sinyal için veri sıkıştırma gereklidir, dolayısıyla biyomedikal sinyal işlemenin bir diğer hedefi de veri sıkıştırma dır.

Biyomedikal sinyal işlemenin diğer önemli hedefleri; fizyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılması için yardımcı olan matematiksel sinyal modelleme ve simülasyondur. Uygun tanımlanmış model denklemleri sayesinde hüresel düzeyde veya vücut yüzeyinde kaydedilmiş benzer sinyalleri simüle etmek mümkündür, böylece model parametreleri ve gözlenen sinyal özellikleri arasındaki ilişki hakkında fikir edinilir. Sinyal modelleme de sinyal işlemenin merkezi dalı "model bazlı sinyal işleme" olarak adlandırılan algoritma geliştirme, uygun bir şekilde seçilen performans kriterinin optimizasyonuna dayanmaktadır (Sörnmo and Laguna 2005).

Bir ön arıtma tekniği olarak sinyal işleme neredeyse tüm kemometrik uygulamaların kritik bir bileşenidir. Sınıflandırma veya kalibrasyon öncesinde verileri iyi hale getirmek için sinyal ön işlemlerinin kullanılması özellikle umut vericidir.

Yıllar geçtikçe, elektrokimyasal ölçüm sistemlerinde ilerleme ağırlıklı olarak; yeni malzemeler ve daha iyi mikrofabrikasyon yetenekleri kullanılarak yeni elektrolit, hücre ve elektrot geliştirilmesi ve ayrıca modernize edilmiş veri toplama tekniklerinin uygulanması gibi elektronik gelişmeler sayesinde olmuştur. Henüz tam olarak yararlanılabilir görünmeyen bir alan olan ileri sinyal işleme, herhangi bir sensör sisteminin önemli bir bileşeni olabilir. Sinyal işleme süreçlerinin uygulanması, verimliliği artırma ve ölçüm sisteminin performansını en üst düzeye çıkarma gibi olanakları genişletebilir.

Çeşitli özellikteki gürültüler elektrokimyasal ölçümlerde çok yaygın bir sorundur. Enstrümantal gürültü, çevresel gürültü, fiziksel ve kimyasal süreçlerin girişimi vb. gibi gürültüler deneysel verilerde karmaşıklık yaparak sinyalde sahte dalgalanmalara neden olur. Sinyalin iyileştirilmesi için gürültünün çıkarılması temel bir işlemdir. Sorun sinyal kurtarma ve gürültü azaltma arasında en iyi uzlaşmayı başaracak yeterli algoritma ve optimum yumuşatma parametrelerinin seçimidir.

Elektrokimyada zaman ölçekli karakteristiklerine göre sınıflandırılmış üç farklı gürültü tipi bulunur; yarı rastlantısal yüksek frekans gürültüleri, ani gürültüler ve temel sapmalardır. Ani gürültüler ilgili sinyalden çok daha büyük kısa darbelerdir. Temel sapmalar düşük frekanslı sinyallerdir, genellikle sapmanın gradyanının ilgili sinyalin gradyanından çok daha az olduğu varsayılır (Jakubowska 2011).

Hareketli ortalama filtre, Savitzky-Golay'in en küçük kareleri kullanarak polinom uydurması, uyarlanabilir dereceli polinomial filtre, Fourier dönüşümü ve Dalgacık dönüşümü gibi yüksek frekans gürültülerini gidermeye yönelik kullanılan birçok sinyal düzgunleştirme yöntemi vardır. Bu tür yöntemlerin uygulamasının temel amacı, sinyal-gürültü oranının iyileştirilmesidir (Jakubowska 2011). Ghorbanian *et al.* (2012) EEG sinyalleri ile ilgili çalışmalarında, ADD yöntemini çeşitli ayrıştırma seviyelerinde gürültü filtrelemek için kullanmışlardır ve her sevide minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma gibi istatistiksel özellikleri hesaplamışlardır.

Biyomedikal ölçüm verileri çoğunlukla bazal seviye gürültüsü içerir. Örneğin EKG sinyallerinde, bazal seviyenin frekansı EKG sinyalinin frekansından daha büyük veya daha küçük olması durumunda frekans uzayında filtre metotları kullanılarak EKG sinyallerinden bazal seviye gürültüsünün uzaklaştırılması kolaydır. Bunun aksine EKG sinyalleri ile bazal seviye gürültüsü çakışık ise, frekans uzayında bazal seviye gürültüsünün giderilmesi zordur. Luong *et al.* (2014) yaptıkları bir çalışmada zaman uzayında bazal seviye gürültüsünün giderilmesi için ortalama karesel hata kriterine dayanan metot kullanmış ve etkinliğini değerlendirmişlerdir. Beyaz gürültü, rastgele ve sinüzoidal bazal seviye gürültüsü içeren EKG sinyalleri ile deneyler gerçekleştirmişlerdir ve yaptıkları deneyler ile zaman uzayı filtre hatalarının bazal seviye gürültüsünün genliğine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bu tez çalışmasına esas teşkil eden biyolojik sinyaller, beyin hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan mikrosensör aracılığı ile algılanan nörotransmitter konsantrasyonuna ilişkin akım bilgileridir. Mikrosensörden akım bilgisinin elde edilmesi elektrokimya ölçüm tekniklerine dayanır. Elde edilen bu biyolojik sinyaller



bazal seviye gürültüsü içermektedir, bu durum bazal seviye gürültüsüne bağlı olan sensörün algılama sınırını (LOD) olumsuz etkilemektedir. Bazal seviye gürültüsü azaltılarak sensörün LOD değeri iyileştirilebilir. Literatürde yapılan çalışmalarda sensör kaplamaları, yüzeyi ve tasarımları değiştirilerek seçicilik muhafaza edilip sensörün hassasiyeti maksimize edilmeye çalışılmıştır (Silpa 2007).

Sensör kalibrasyonu için yapılan voltametri ve canlı deneylerinde filtreleme işleminin yapılması yüksek frekans gürültülerinin giderilebilmesi için önemlidir. Bu çalışmada bazı filtreleme yöntemleri, uygulamalı olarak karşılaştırılmış ve dalgacık filtrenin bu tür sinyaller için daha uygun olduğu görülmüştür.

Çalışma kapsamında, genel olarak işaretler biyomedikal anlamda tanıtılmış, merkezi sinir sistemindeki biyolojik işaretlerin oluşumu ve bu işaretlerin ölçümünde kullanılan beyin mikrosensörüne ait kalibrasyon ve *in vivo* deneylerine ilişkin gerekli bilgiler sunulmuştur. Gürültü giderimi için FIR ve Dalgacık filtreleme yöntemlerinin teorisinden bahsedilmiş, daha sonra Dalgacık Filtre'nin FIR filtreye karşı başarımı, tablolar ve grafikler kullanılarak gösterilmiştir.

## **2. KURAMSAL TEMELLER**

### **2.1. Biyolojik İşaretler**

#### **2.1.1. Biyolojik işaretlerin oluşumu ve algılanması**

Genel anlamda işaretler; bazı olguların davranışları ve büyüklükleri hakkında bilgi barındıran fonksiyonlardır. Biyolojik işaretler ise insan vücudundaki çeşitli fizyolojik süreçler tarafından üretilen küçük genlikli gürültülü işaretlerdir. Bu işaretler akustik, elektriksel ya da kimyasal kökenli olabilir (Palaniappan 2010).

Biyoelektriksel işaretler, uyarılabilirlik özelliğine sahip olan bir grup özel hücrelerin elektrokimyasal aktivitesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan iyonik işlemler ile ilgilidir. Bu hücrelerin aktivitesini düzenleyen mekanizma hücrelerin beyin, kalp ya da kas parçası olup olmadığına bakılmaksızın benzerdir.

Hücrelerdeki elektrokimyasal olayların sonucunda oluşan aksiyon potansiyelinin oluşturduğu fizyolojik işaretler sensörler aracılığı ile algılanır. Vücut yüzeyi üzerindeki gerilim farklılıklarının algılanması için farklı tipte elektrotlar kullanılabilir (Tompkins 2000).

#### **2.1.2. Merkezi sinir sistemindeki biyolojik işaretler ve ölçümü**

Sinir hücresi veya nöron; sinir sisteminin temel fonksiyonel birimidir. Nöronlar arasında veya bir nöron ile başka tür hücre arasında iletişimi sağlayan kimyasallara nörotransmitter adı verilmektedir. L-glutamat, norepinefrin, serotonin, dopamin vs. memelilerin merkezi sinir sistemindeki major eksitator nörotransmitterlerdir. Zihnin gerek normal gerekse ilaç vasıtasıyla değişikliğe uğramış tüm halleri, ve de zihinsel veya bilişsel fonksiyon bozuklukları, temelde nöro-kimyasal kaynaklıdır.

*In vivo* elektrokimya memeli merkezi sinir sistemine yerleştirilebilen mikroelektrotları kullanır. Bu elektrotlar nöronlardaki kimyasal sinyallerin kaydedilmesini sağlar. Nörotransmitterleri algılamak amacıyla, 113S083 nolu Tübitak destekli proje kapsamında üretilen mikroelektrot Şekil 2.1’de gösterilmiştir (Shamsi *et al.* 2014).



**Şekil 2.1.** Beyin hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan mikroelektrot

Kullanım esnasında bu elektrotlara, bir potansiyel uygulanır. Mikroelektrot yüzeyindeki potansiyel eğer yeterliyse, çalışma elektrodu kayıt bölgesi üzerindeki molekülleri direkt olarak okside veya redükte eder. Okside moleküller, kayıt bölgesine bir veya daha çok okside molekül verirken, redükte moleküller kayıt bölgesinden elektron alırlar. Bu Faradaik reaksiyonlar sonucu çok küçük genlikli akımlar oluşur (Hacımuftuoğlu 2008). Oluşan bu akım yükseltilerek, ölçümler bilgisayar ortamına aktarılır.

## **2.2. Beyin Mikrosensörüne İlişkin Deneyler**

Mikrosensör deneyleri; kalibrasyon ve canlı üzerinde olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır.

### **2.2.1. Ölçme düzenlerinde kalibrasyon**

Tüm analitik metotlar kantitatif analiz amacıyla kullanıldıklarında kalibrasyona gereksinim vardır. Kalibrasyon, bir enstrüman çıkışında ölçülen analitik sinyalin analitin konsantrasyonu ile olan ilişkisinin doğru olarak saptanması amacıyla yapılan bir işlemdir. Başka bir deyişle ölçüm aleti veya düzeneğimizin doğru sonuçlar verecek

şekilde ayarlanmasıdır. Sinyalin kalibrasyonu yapılmadan, bir örnek için alınan veriler ile konsantrasyon bağıntısı elde edilemez (Anonim).

### **2.2.1.a. Kalibrasyon parametrelerinin belirlenmesi**

Kalibrasyon deneyi sonucunda elde edilen ve kalibrasyonun özgünlüğünü belirleyen çalışmamızdaki ilgili parametreler (Eğim, Y-kesim noktası, belirleme katsayısı- $R^2$ , Seçicilik, bazal seviye standart sapma değeri ve algılama alt sınırı) bu bölümde kısaca açıklanmıştır.

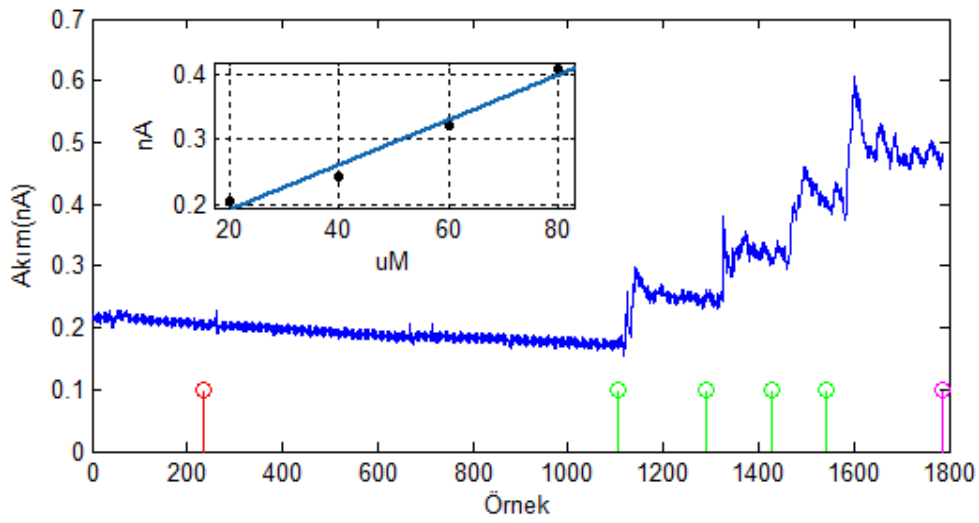
#### **Eğim (slope), Y-kesim noktası (Y Intercept), belirleme katsayısı ( $R^2$ );**

Kalibrasyon eğrisinin eğimi kullanılan sensörün hassasiyetini belirlemektedir. Eğimin dikliği arttıkça hassasiyet artmaktadır.

Kalibrasyon için en önemli unsurlardan biri de sensörün doğrusallığıdır. Doğrusal modelin uyum iyiliğini gösteren belirleme katsayısı ( $R^2$ ), bağımlı değişkendeki değişimin ne kadarının bağımsız değişkenler tarafından açıklandığını ifade eder.  $R^2$ , 0 ile 1 arasında değerler alır ve 1'e yakın olması arzu edilir.

Üretilen mikrosensörün her bir kanalına ait slope, Y Intercept ve  $R^2$  değerlerini elde etmek için; Şekil 2.2'de örnek-akım grafiğinde ara madde verildiği an (235. örnek) kırmızı ile, analit verildiği anlar (1225, 1289, 1427, 1543. örnekler) yeşil ile, kalibrasyon deneyinin sonlandırıldığı an (1788. örnek) ise pembe renk ile işaretlenmiştir. İşaretlenmiş ara madde ve analit ekleme anları öncesindeki birkaç örnek için elde edilen akım bilgilerinin ortalama değerleri alınarak seviye bilgileri elde edilir. Pembe ile işaretlenmiş yer deneyin sonlandırma anını temsil eder. Son analitin eklenmesiyle oluşan tepki (sonlandırma anından önceki birkaç örnek için elde edilen ortalama seviye) hesaplamalarda dikkate alınmaz (Koç vd 2015).

Değişkenler arasındaki ilişkiyi fonksiyonel olarak açıklamak ve bu ilişkiyi bir modelle tanımlayabilmek için **Regresyon Analizi** kullanılır (Erbaş 2014). Yaptığımız kalibrasyon çalışmasında her bir birim ( $20\mu\text{M}$ )  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in damlatılmasıyla akımın doğrusal olarak arttığı Şekil 2.2'deki iç şekilde konsantrasyon-akım grafiğinde kalibrasyon eğrisi yardımıyla görülmektedir. Bir kitlede gözlenen X ve Y değişkenleri arasındaki doğrusal ilişki denklem (1.1) **Doğrusal Regresyon Modeli** ile açıklanabilir;



**Şekil 2.2.** Kalibrasyon deneyinden elde edilen akım grafiği (içteki kalibrasyon eğrisi)

$$Y = y_{\text{int}} + mX + \varepsilon \quad (1.1)$$

Burada;

**X:** Bağımsız (açıklayıcı) değişken; başka bir değişken tarafından etkilenmeyen ama Y'nin nedeni olan ya da onu etkilediği düşünülen değişkendir. Bu deney için X,  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in damlatılması ile derişimdeki birer birim artışı gösteren Molarite eksenidir.

**Y:** Bağımlı (açıklanan, etkilenen, cevap) değişken; X değişkenine bağlı olarak değişebilen ya da ondan etkilenen değişkendir. Bu deney için Y, oluşan akımdır.

**y<sub>int</sub>**: X=0 olduğunda bağımlı değişkenin alacağı değerdir. Diğer bir deyişle Y eksenini kesim noktasıdır (Y-intercept).

**m**: Regresyon katsayısı; bağımsız değişkendeki bir birimlik değişimin, bağımlı değişkende yaratacağı ortalama değişimi göstermektedir (regresyon doğrusunun eğimi).

**ε**: Hata terimi; denklem (1.2)'de gösterildiği üzere, her bir gözlem çiftindeki bağımlı değişkene ilişkin gerçek değer ile modelden tahmin edilen değer arasındaki farktır.

$$\varepsilon_i = Y_i - \hat{Y}_i, \hat{Y}_i = (\alpha + \beta x), \quad i=1,2,\dots,n \quad (1.2)$$

Doğru ve güvenilir bir regresyon modelinde amaç, gerçek gözlem değeri ve tahmin değeri arasında fark olmaması ya da farkın minimum olmasıdır. Bunun için çeşitli tahmin yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri “**En Küçük Kareler**” kriteridir. Denklem (1.3)'te de ifade edildiği gibi hataların kareler toplamının en küçük olması amaçlanır.

$$\sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2 = \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2 \quad (1.3)$$

### **Seçicilik (Selectivity);**

Ölçümü istenen L-glutamate (analyte) ile tepki alınmaması beklenen ara maddeler (interferent) kullanılarak, sensörün ölçülmesi istenen maddeye duyarlılığının göstergesidir. Yani sensörün diğer maddelerden etkilenmemesini belirten bir derecedir. Denklem (1.4)'dan anlaşılacağı gibi seçicilik birimsizdir.

$$\text{Seçicilik} = (\text{analitin eğimi}) / (\text{ara maddenin eğimi}) \quad (1.4)$$

### **Gürültü (baseline SD);**

Bazal seviyede ölçümlerin standart sapması ( $\sigma$ ), gürültü olarak adlandırılır. Hesaplanan bu değer sensörün algılama parametreleri ile ilgili hesaplamalarda kullanılır.

### **Algılama alt sınırı (Limit of Detection-LOD);**

Sensörün kalitesini belirten ve en önemli faktörlerden biri olan LOD; sensörün hangi konsantrasyon değerleri için algılama yapabildiğinin göstergesidir. Makul bir kararlılıkta ölçülebilen en düşük içeriktir. LOD değeri denklem (1.5) ile verilir ve birimi mikromolardır ( $\mu\text{M}$ ) (Voigtman 2008).

$$LOD(\mu\text{M}) = \frac{3\sigma}{m} \quad (1.5)$$

### **2.2.2. *In vivo* ölçüm deneyi ve tanılama sistemi**

Kalibrasyon işlemleri tamamlanan ve canlı deneyi için uygun olduğu belirlenen sensörler ile canlı deneyine geçilir. *In vivo* deneyi olarak isimlendirilen bu deneyler fare beyni üzerinde uygulanmaktadır. Bu deney sonucunda elde edilen ölçümler ile L-glutamatın tepkisine ilişkin değerler hesaplanır. Bu kapsamda, ölçümlerin analizi için sensörden alınan ham veriler üzerinden, VBA ile hazırlanmış bir program yazılmıştır. Bu program ile; her bir kanal için ham veri grafiği, L-glutamatın tepkisine ilişkin değerlerin bulunduğu sinyal özeti ve grafikleriyle birlikte konsantrasyon bilgileri Excel dosyası olarak sunulmuştur.

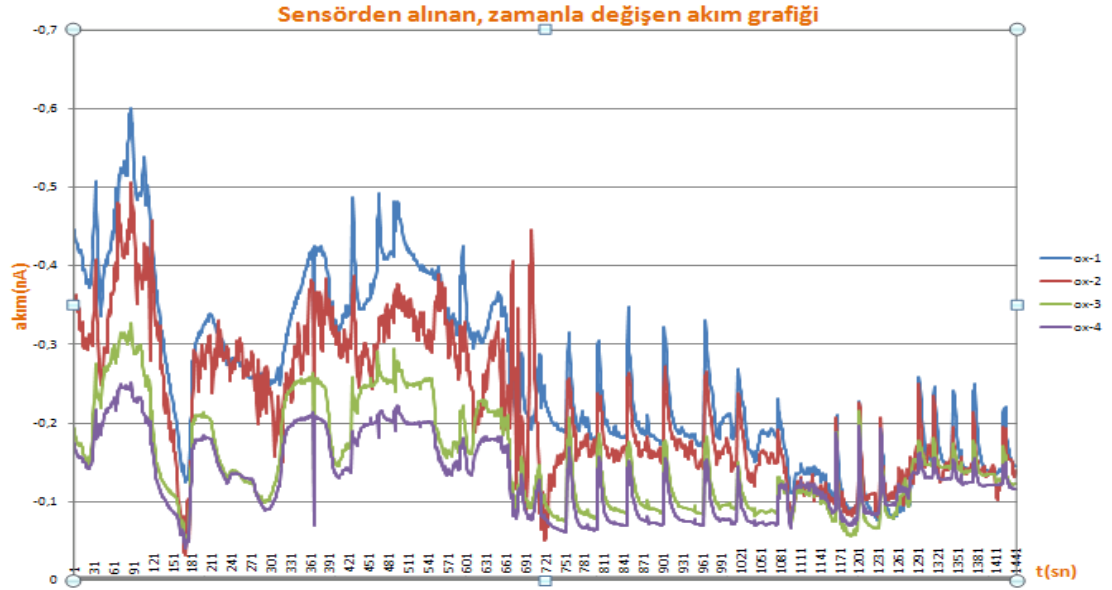
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
115	0									
116	0									
117	0									
118	0									
119	0									
120	0	-0,44491	-0,44491	-0,35934	-0,35934	-0,19269	-0,19269	-0,17397	-0,17397	
121	0	-0,43673	-0,43673	-0,35583	-0,35583	-0,18514	-0,18514	-0,16767	-0,16767	
122	0	-0,43098	-0,43098	-0,36382	-0,36382	-0,18087	-0,18087	-0,16422	-0,16422	
123	0	-0,43013	-0,43013	-0,34738	-0,34738	-0,17729	-0,17729	-0,16189	-0,16189	
124	0	-0,42624	-0,42624	-0,34037	-0,34037	-0,17287	-0,17287	-0,15836	-0,15836	
125	0	-0,42438	-0,42438	-0,34692	-0,34692	-0,17455	-0,17455	-0,15844	-0,15844	
126	0	-0,42229	-0,42229	-0,3481	-0,3481	-0,17337	-0,17337	-0,15717	-0,15717	
127	0	-0,4157	-0,4157	-0,3439	-0,3439	-0,17095	-0,17095	-0,15496	-0,15496	
128	0	-0,42042	-0,42042	-0,33643	-0,33643	-0,17401	-0,17401	-0,15661	-0,15661	
129	0	-0,42021	-0,42021	-0,31859	-0,31859	-0,17323	-0,17323	-0,15652	-0,15652	
130	0	-0,42067	-0,42067	-0,32105	-0,32105	-0,1745	-0,1745	-0,15725	-0,15725	
131	0	-0,41716	-0,41716	-0,31694	-0,31694	-0,17029	-0,17029	-0,15552	-0,15552	
132	0	-0,40954	-0,40954	-0,32807	-0,32807	-0,16855	-0,16855	-0,15497	-0,15497	
133	0	-0,3962	-0,3962	-0,31448	-0,31448	-0,16169	-0,16169	-0,15052	-0,15052	
134	0	-0,39435	-0,39435	-0,29847	-0,29847	-0,16123	-0,16123	-0,15125	-0,15125	
135	0	-0,39379	-0,39379	-0,29377	-0,29377	-0,15942	-0,15942	-0,15043	-0,15043	
136	0	-0,39595	-0,39595	-0,30848	-0,30848	-0,15945	-0,15945	-0,15091	-0,15091	

**Şekil 2.3.** Sensörden alınan ham veriler sayfası (Raw Data)

Şekil 2.3’de verilen ham veri, farenin beyninin ilgili bölümünden 4 kanaldan ölçülen nörotransmitterlerin akıma dönüştürülmüş bilgilerini içerir. Raw Data olarak adlandırılan bu sayfasının A sütunundaki ilk 8 hücre, kalibrasyon deneyinden elde edilen Slope bilgilerini içerir. A sütununun diğer hücreleri L-glutamatın kaçınıcı kez verildiği bilgisini vermektedir; L-glutamatın verilmediği zamanlar hücrelerde ‘0’ değeri ile ifade edilir, her bir birim L-glutamatın damlatılmasıyla hücrenin değeri 1 artar. “B-I” sütunları deney başladığı andan itibaren kanallardan ölçülen akım değerlerini verir. Raw Data sayfasındaki bilgilerin ikişerli tekrar halinde verilmesi 8-kanal için hazırlanmış olan sistemin 4-kanal için kullanılmış olmasıdır.

Şekil 2.4’te 4 kanallı sensöre ilişkin akım verilerinden elde edilen grafikler gösterilmiştir. Deney sırasında farenin beyinde çalışılan bölgeye eklenen L-glutamatın etkisiyle, ekleme anlarından kısa bir süre sonra tepki olarak grafiklerde tepe değerlerinin oluştuğu görülmektedir. Oluşan her bir tepe değeri için analiz sonucu çıkarılır. Analiz sonucu elde edilen sinyal bilgileri Şekil 2.5’te Signal Summary olarak adlandırılan sayfada verilmiştir.





**Şekil 2.4.** Her bir kanala ait ham veri grafikleri (Raw Chart)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R		
1			channel-1										channel-2							
2	Signal#	ttl time	1 amplitut	K-1	R <sup>2</sup>	uptake	redox rati	1S/N	1T rise	1t100	1t80	1t50	1Tc	2 amplitut	K-1	R <sup>2</sup>	uptake	redox rati		
3	1	421	44,01936	0,049302	0,958052	2,170261	1,018411	27,60237	5	34	6	3	-7,92143	44,93752	0,068021	0,953283	3,056673	0,96824		
4	2	460	36,16275	0,042176	0,966363	1,525201	1,047594	12,48083	6	21	21	3	-7,44822	36,09273	0,012044	0,159754	0,434692	1,090225		
5	3	487	20,20965	-0,00411	0,040471	0,083096	1,032678	20,60624	2	27	17	1	-0,96305	23,90529	0,02103	0,407995	0,502733	1,120152		
6	4	587	31,45618	0,034985	0,983027	1,100485	0,955033	12,73596	7	8	6	4	-4,60162	82,11221	0,09186	0,970891	7,542808	0,912165		
7	5	748	37,9839	0,063248	0,996165	2,402408	0,992326	52,3837	9	14	8	4	-4,86693	50,15739	0,039881	0,865048	2,00033	1,022831		
8	6	796	38,53921	0,068245	0,994307	2,630115	0,96605	23,74149	6	29	10	4	-3,57037	34,2345	0,001694	0,015727	0,057985	1,050888		
9	7	843	51,0665	0,053345	0,752562	2,72416	0,992904	70,45675	4	41	10	5	-5,81186	48,39605	0,067264	0,960864	3,255331	1,029229		
10	8	899	44,90092	0,037228	0,933982	1,671594	0,99182	79,56519	3	49	13	6	-4,08629	57,00237	0,049389	0,985398	2,815305	0,993166		
11	9	962	48,15034	0,042107	0,973711	2,027487	1,005557	85,68542	3	44	15	8	-2,48198	57,94197	0,052556	0,996834	3,045221	1,023759		
12	10	1009	25,97806	0,025031	0,885834	0,650246	0,846346	5,850963	5	13	13	8	-1,61156	45,46634	0,050964	0,987507	2,317164	0,887536		
13	11	1073	13,23854	0,022389	0,300054	0,296401	0,969203	13,66921	3	8	1	1		19,40544	0,030811	0,751847	0,597892	0,933796		
14	12	1161	31,30246	0,112677	0,982294	3,527068	0,95311	16,04099	5	6	5	3	-6,84173	51,9999	0,141607	0,633112	7,363575	0,985571		
15	13	1195	42,30061	0,129808	0,980844	5,490954	1,00778	49,74461	5	18	8	4	-8,23033	66,87464	0,107429	0,969213	7,184287	1,020408		
16	14	1227	30,6209	0,081855	0,872406	2,506488	0,96938	25,42408	7	13	8	4	-5,22695	50,41542	0,093379	0,832156	4,707717	0,973356		
17	15	1287	34,12618	0,044966	0,969158	1,534534	1,141591	5,778287	5	17	10	6	-3,96988	53,33426	0,085119	0,994394	4,539773	0,962194		
18	16	1309	27,54284	0,053809	0,99717	1,482049	0,915728	8,235414	6	9	7	4	-3,73028	33,37291	0,086363	0,993355	2,882186	1,14799		
19	17	1338	28,91696	0,057451	0,987321	1,661315	0,986881	61,17445	7	13	8	4	-4,16277	25,20415	0,047802	0,962056	1,204805	1,037419		
20	18	1373	33,29152	0,070504	0,989123	2,347187	1,002253	86,23964	4	16	8	4	-4,86591	35,43124	0,067345	0,958969	2,386107	1,02142		
21	19	1416	25,437	0,061096	0,882679	1,554088	1,005281	47,40941	8	23	9	3	-4,53473	41,40346	0,023419	0,413247	0,96961	0,908731		
22	20	1447	27,32385	0,023738	0,754025	0,648611	0,991767	80,47953	4	16	10	5	-3,36027	37,1134	0,031907	0,388095	1,184173	0,984531		
23	21	1484	30,54038	0,047822	0,978996	1,466049	1,000927	285,996	4	15	9	5	-2,7394	41,22936	0,06447	0,855582	2,658063	1,019643		
24	22	1510																		

**Şekil 2.5.** Elde edilen sinyal bilgileri (Signal Summary)

Sinyal özetinde yer alan bilgiler aşağıda kısaca sunulmuştur (Yorgason *et al.* 2011). Ve herhangi bir tepki için elde edilen bilgilerin bazıları Şekil 2.6'daki grafik üzerinde gösterilmiştir.

**Signal# :** L-Glutamatın kaçınıcı kez verildiğine dair bilgidir.

**ttl time:** L-Glutamatın kaçınıcı saniyede verildiğini gösterir.

**amplitude:** L- Glutamatın verilmesi ile oluşan maksimum tepe genlik değeridir.

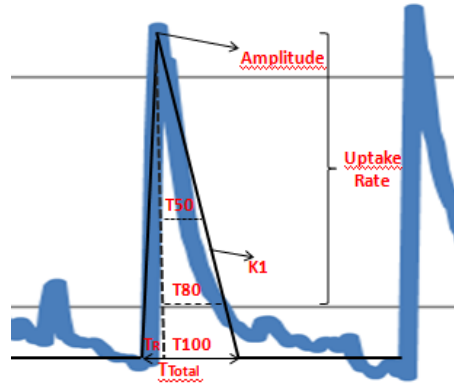
**K-1:** Sinyal maksimum değerine ulaştıktan sonra temel seviyeye doğru bir azalma gösterir. K-1 diye adlandırılan değer ise; verinin doğal logaritmik dönüşümünün çizgisel azalmasının eğimidir (John and Jones 2007; Oleson *et al.* 2009).

**R<sup>2</sup>:** Eğimin doğrusallığını verir.

**uptake:** Sinyalin %80'lik kısmına kadar olan geri alım oranıdır.

**redox ratio:** Yükseltgenme-indirgenme oranıdır.

**S/N:** Sinyal Gürültü Oranı'dır. Ölçümlerin standart sapması gürültü olarak belirlenir.



Şekil 2.6. Veri analizi grafiği

**Trise:** Temel seviyeden maksimum değere ulaşma süresi, yükselme zamanıdır.

**T100:** Sinyalin maksimum değerinden temel seviyeye inmesi için geçen süreyi ifade eder.

**T80:** Sinyal maksimum değerden temel seviyeye doğru azalma gösterirken, maksimum genliğinin %80’lik kısmını tamamladığı ana denk gelen zaman bilgisidir.

**T50:** Sinyal maksimum değerden temel seviyeye doğru azalma gösterirken, maksimum genliğinin %50’lik kısmını tamamladığı ana denk gelen zaman bilgisidir.

**Tc( $\mu\text{M}/\text{sn}$ ):** T60 ve T20 zamanlarında genlik değerleri arasındaki değişiminin, zaman değerleri arasındaki değişime oranıdır.

Bazı durumlarda sinyaller genlik değerlerinin %20’lik kısmına ulaşamaması,  $T20=T60$  eşitliğini ortaya çıkarır. Bunun sonucu olarak, böyle sinyallerin Tc değeri 0’a bölünme hatası verir. Şekil 2.5’te verilen sinyal bilgileri Signal Summary sayfasında, bazı Tc değerlerinin bulunduğu hücrelerin boş olması bu yüzdendir.

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Deneysel Veriler

Bu çalışmada kullanılan kalibrasyona yönelik veriler, 4 kanallı mikrosensör aracılığı ile ölçülmüş ve bilgisayar ortamına gerçek zamanlı olarak aktarılmıştır. Saniyede 1 örnek olarak çalışan bu sistem, PBS çözeltisine herhangi bir anda analit olarak  $20\mu\text{M}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  damlatılması ile akımda gözlenen değişiklikleri kaydeder. Ayrıca sensörün cevap vermemesi beklenen maddeler de ara madde (interferent) adı altında kalibrasyon esnasında eklenmektedir.

*In vivo* deneye ilişkin veriler ise; farenin beyinde uygun yere yerleştirilen kalibre edilmiş sensörden alınan akım bilgilerini içerir. 4 kanaldan elde edilen veriler bilgisayar ortamında .xlsx uzantılı dosyalarda kaydedilir.

Kalibrasyon ve *in vivo* deneylerine ait ham veriler proje kapsamında Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji bölümünde yapılan deneyler ile elde edilmiş ve bu tez kapsamında analiz edilmiştir.

#### 3.2. Sayısal Filtreleme Yöntemi

Sayısal filtrenin fonksiyonu analog filtrenin muadili olarak aynıdır, ancak uygulaması çok farklıdır. Aktif veya pasif elektronik devreler kullanılarak uygulanan analog filtreler sürekli dalga formları üzerinde çalışır. Diğer taraftan sayısal filtreler bir dijital mantık devresi ya da bir bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilir ve sürekli dalga numune ile elde edilen ayrık zamanlı işaretler ile çalışır. Günümüzde bilgisayarların kolay kullanılabilirliği nedeniyle sayısal filtre kullanımı yaygındır. Bilgisayar programları ile sayısal filtrelerin hemen hemen her türü uygulamaya yazılabilir.

Analog filtrelerle karşılaştırıldığında sayısal filtrelerin çeşitli avantajları vardır. Bir sayısal filtre uygulama biçimi nedeniyle gürültüye oldukça bağışıklıdır. Ayrıca sayısal filtrenin çalışma özelliklerini (örneğin; kesim frekansı) değiştirmek genellikle kolay ve ucuzdur. Analog filtreden farklı olarak performansı güç kaynağı gerilimi, sıcaklık değişimi ve yıpranma gibi bileşen faktörlerinin bir fonksiyonu değildir. Bu özellik, bir analog devredeki sapma nedeniyle bozulabilen ve tıbbi uygulamalarda düşük frekanslara sahip sinyallerin çoğunda önemlidir (Tompkins 2000).

### 3.2.1. FIR filtreler

FIR filtre; birim darbe, girişine uygulandığı zaman sonsuz çıkış terimi sayısı üreten IIR filtresinin aksine sınırlı sayıda terim üreten birim dürtü yanıtına sahiptir. FIR filtreler özyinesiz olarak gerçekleştirilmektedir. Bu, çıkış verilerinin hesaplanmasında ilgili hiçbir geri besleme olmadığı anlamına gelmektedir. Filtrenin çıkışı sadece şimdiki ve geçmiş girdilere bağlıdır. Bu niteliğin, sayısal filtre tasarımı ve uygulamaları için birçok önemli etkileri vardır (Tompkins 2000).

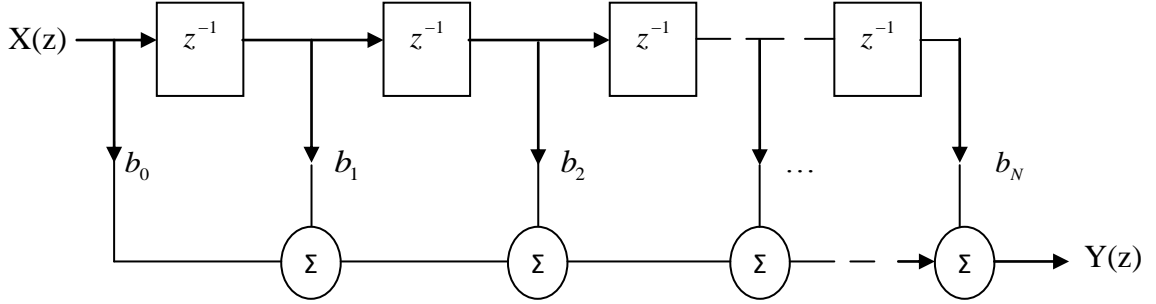
#### 3.2.1.a. FIR filtre karakteristiği

Sonlu dürtü yanıtı, geçici veya ilk koşulların etkisinin bir süre sonra filtre çıkışında yok olacağını ima eder. Şekil 3.1 özyinesiz olarak gerçekleşen bir FIR filtrenin sinyal akış diyagramını gösterir. Filtre sadece gecikme aşamalarının “dal katsayıları” bir dizisidir. Birim dürtü yanıtı dal katsayılarına eşittir, bu yüzden denklem (3.1)’de verilen fark eşitliğine ve denklem (3.2)’de transfer fonksiyona sahiptir (Tompkins 2000).

$$y(nT) = \sum_{k=0}^N b_k x(nT - kT) \quad (3.1)$$

$$H(z) = b_0 + b_1 z^{-1} + b_2 z^{-2} + \dots + b_N z^{-N} \quad (3.2)$$

N. derecen bir FIR filtre, gecikme hattının depolama kayıt birimindeki değerlerin ağırlıklı toplamıdır. Şekil 3.1'de N. dereceden bir FIR filtrenin blok diyagramı gösterilmiştir.



**Şekil 3.1.** N. Dereceden bir FIR filtre, gecikme hattının depolama kayıt birimlerindeki değerlerin ağırlıklı toplamıdır

Birçok biyomedikal sinyal işleme uygulamalarında işaretin bazı özelliklerini korumak önemlidir. Örneğin EKG sinyallerinin filtreme işlemi boyunca QRS darbesinin süresi ve yksekliliğinin korunması gerekmektedir. Lineer faz ile bir filtrenin kendi faz yanıtı olarak saf bir gecikme süresi vardır, böylece faz bozulması en aza indirilir. Lineer faza sahip olan bir filtrenin frekans cevabı denklem (3.3)'deki eŐitlik ile ifade edilir;

$$H(e^{j\theta}) = H_1(\theta)e^{-j(\alpha\theta+\beta)} \quad (3.3)$$

$H_1(\theta)$  reel çift fonksiyondur, bu yüzden  $H_1(\theta)$ 'nın fazı denklem (3.4) ile tanımlanmıştır. Burada  $\alpha$  ve  $\beta$  lineer faza ait parametrelerdir.

$$\angle H(e^{j\theta}) = \begin{cases} -\alpha\theta - \beta; H_1(\theta) > 0 \\ -\alpha\theta - \beta - \pi; H_1(\theta) < 0 \end{cases} \quad (3.4)$$

FIR filtreler kolayca lineer faz özelliğine sahip şekilde tasarlanabilir. Lineer faz, çift veya tek uzunluğu ile (aşağıda denklem (3.5)'de tanımlanmıştır) çift veya tek simetri kombinasyonları olarak dört yolla elde edilebilir.

$$\begin{aligned} h(N-1-k) &= h(k), \text{çift simetri} \\ h(N-1-k) &= -h(k), \text{tek simetri} \end{aligned}, 0 \leq k \leq N \quad (3.5)$$

Özyinesiz bir filtre geri besleme özelliği kullanmadığından,  $z=0$ 'da yer alanların dışında hiçbir kutba sahip değildir. Böylece birim çemberin dışında kutbun var olma ihtimali yoktur. Bu kendiliğinden kararlı olduğu anlamına gelmektedir. Filtrenin girişi kararlı olduğu sürece çıkışıda kararlı olacaktır. Bu tasarım kolaylığına katkıda bulunur ve filtre katsayıları giriş verilerinin bir fonksiyonu olarak değişen adaptif filtre için FIR filtreler özellikle yararlıdır (Tompkins 2000).

### 3.2.1.b. Pencere kullanarak FIR filtre tasarımı

Kesim frekansı  $2\pi f_c$  ile gösterilen ideal alçak geçiren bir filtrenin frekans yanıtı,  $2\pi$  ile periyodik olacak şekilde denklem (3.6)'de gösterilmiştir (Palaniappan 2010).

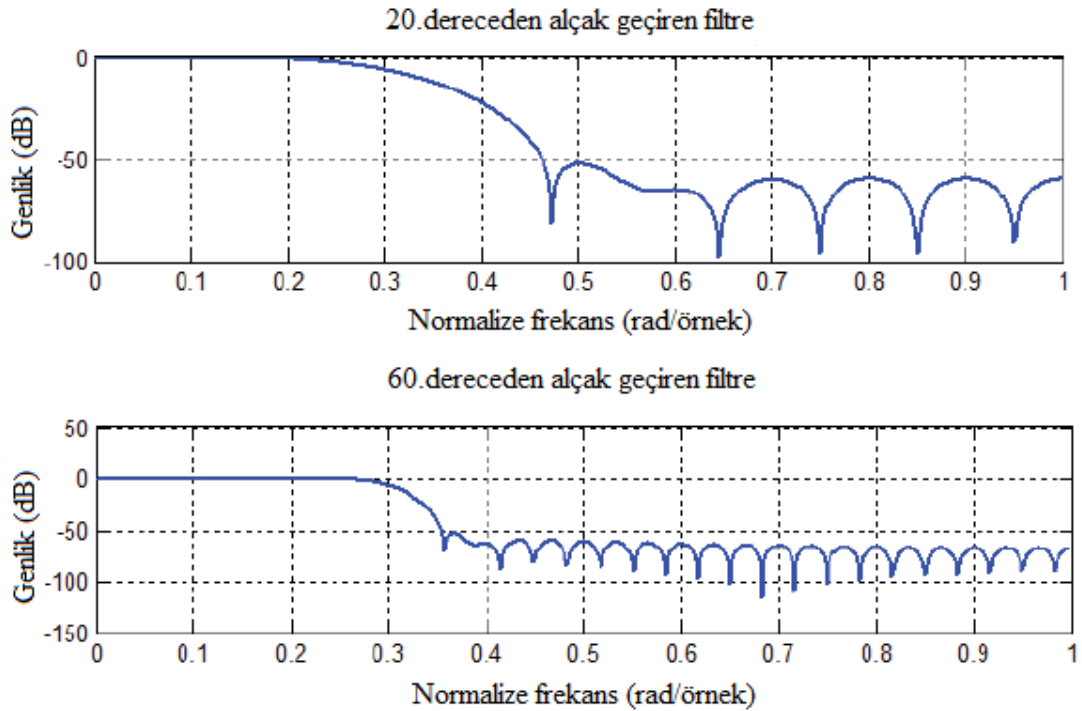
$$h_{LPF}[n] = \frac{\sin(2\pi f_c n)}{\pi n}, \quad -\infty < n < \infty \quad (3.6)$$

İdeal filtrenin dürtü yanıtı eksi sonsuzdan başlayıp sonsuza kadar devam ettiği için, pratikte ideal filtrenin gerçekleştirilmesi mümkün değildir. Bu yüzden dürtü yanıtını  $w[n]$  frekansında kesecek dikdörtgen pencere kullanabilmektedir (Dikdörtgen pencere sifira ani bir geçişe sahiptir). İdeal dürtü yanıtı fonksiyonunun kesilmesi nedeniyle büyüklük yanıtlarında salınımlı davranış Gibbs olayı olarak bilinir. Üçgen pencere (Bartlett), Hamming, Hanning, Blackman ve Kaiser gibi her iki ucunda düzgün daralan bir pencere kullanılıp büyüklük belirtiminde geçirme bandından durdurma bandına yumuşak bir geçiş sağlayarak, Gibbs olayı azaltılabilir (Ertürk 2009).

Genel olarak bir pencere fonksiyonu yardımıyla filtre tasarımı işleminde, filtrenin ideal genlik cevabı ile aynı uzunluğa sahip pencere fonksiyonu çarpılarak tasarlanmak istenen filtre katsayı değerleri elde edilmektedir. Bir boyutlu sayısal filtreler için bu durum denklem (3.7) ile ifade edilebilir (Kaya 2010).

$$h[n] = h_{id}[n]w[n] \quad (3.7)$$

Filtrenin uygun uzunluğunun (filtrenin derecesi-N) belirlenmesi filtre tasarımlarında önemlidir. Filtrenin derecesi genlik cevabını etkiler. Şekil 3.2’de görüldüğü gibi filtre derecesinin artmasıyla hem geçirme hem de durdurma bandındaki dalgalanma sayısı artar, bu dalgalanmaların genişliğinin azalması ile ilişkilidir. Derecenin artmasıyla genlik yanıtı, ideal alçak geçiren filtreye yaklaşır (Palaniappan 2010).



Şekil 3.2. Farklı uzunluğa sahip filtreler için Gibbs salınımları



İhtiyaçlara cevap verebilecek en küçük uzunluğu yani uygun düzeni seçmek için Kaiser ve Bellanger formülleri gibi çeşitli yöntemler vardır. Kaiser formülü denklem (3.8)'de verilmiştir (Palaniappan 2010).

$$N \cong \frac{-20 \log_{10}(\sqrt{\delta_p \delta_s}) - 13}{14.6(f_s - f_p)} \quad (3.8)$$

$\delta_p$  ve  $\delta_s$  geçirme ve durdurma bandındaki dalgalanmadır, geçirme ve durdurma bandındaki köşe frekansları sırasıyla  $f_p$  ve  $f_s$ 'dir. Geçiş bandının gerçek konumu önemlidir, sadece geçiş genişliği sorundur.

Diğer bir sorun pencerenin seçimidir, ana lob (birinci dalgalanma) ve yan lob (diğer dalgalanmalar) altındaki alanlar kullanılarak buna karar verilebilir. Geçiş bandından durdurma bandına hızlı geçiş sağlamak için, pencere çok küçük ana lob genişliğine sahip (yani ana lob altında kalan alan küçük) olmalıdır. Dalgalanmalarda azalma için yan lobların altında kalan alan küçük olmalıdır, durdurma bandındaki zayıflamayı artırmak için, yan lobların genliğini artırmak gerekir (Palaniappan 2010).

### 3.2.2. Dalgacık filtre

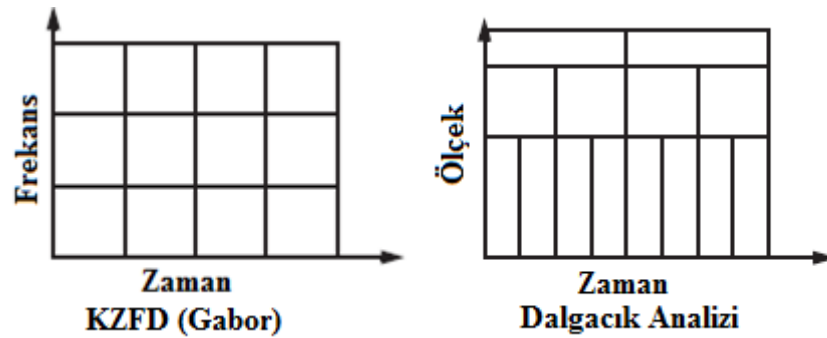
Farklı frekanslardaki sinüzoidlerden oluşan bir sinyalin analizi için en iyi bilinen yöntem Fourier analizidir. Fourier analizi, bir işaretin görünüşünü zaman uzayından frekans uzayına dönüştürmek için kullanılan matematiksel bir tekniktir.

Frekans içeriğinin büyük önem taşıdığı sinyaller için Fourier analizi oldukça önemlidir. Fakat frekans uzayına dönüştürülen sinyalin zaman bilgisi kaybolur. Yani bir sinyalde belli bir olayın gerçekleştiği zamanı söylemek mümkün değildir. Bu durum durağan sinyaller için herhangi bir problem oluşturmaz. Ancak bazı sinyaller, önemli sayılabilecek durağansızlıklar veya geçici özellikler (eğim, anlık değişim, kırılma, olayların başlangıç ve bitişleri vs.) içermektedir. Bu beklenmedik özellikler sinyalin en

önemli kısımları olabilir ve Fourier analizi ile bu durumları tespit etmek genellikle uygun değildir. Bu eksikliği gidermek için; Dennis Gabor sinyalin sadece küçük bir bölümünün analizi (sinyal pencereleme tekniği) için Fourier dönüşümü uyarlanmıştır. Gabor'un uyarlaması Kısa Zamanlı Fourier Dönüşüm (KZFD); zaman ve frekansın iki boyutlu bir fonksiyonu halinde sinyal alır. Bu da bir sinyalde oluşan olayın, ne zaman ve hangi frekansta olduğu bilgisini sağlar. Ancak, sadece sınırlı bir hassasiyetle bu bilgileri elde edebilir ve bu hassasiyet pencerenin büyüklüğüne göre belirlenir. KZFD'nin bütün frekanslar için aynı boyuttaki pencereleri kullanma dezavantajı vardır. Oysa bazı sinyaller daha esnek bir uygulamayı gerektirir.

Durağan olmayan işaretlerin işlenmesinde karşımıza çıkan çoklu çözünürlük sinyal analizi olan Dalgacık dönüşümü, Fourier dönüşümünden farklı olarak düşük frekanslar için geniş, yüksek frekanslar için dar olacak şekilde değişen pencere boyutlarına sahiptir (Misiti *et al.* 1997-2009).

KZFD için zaman-frekans uzayı ve Dalgacık analizinde kullanılan zaman-ölçek uzayı temsilleri Şekil 3.3'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.3.** Sinyal analizi için kullanılan metotların zaman ve frekans açısından karşılaştırılması

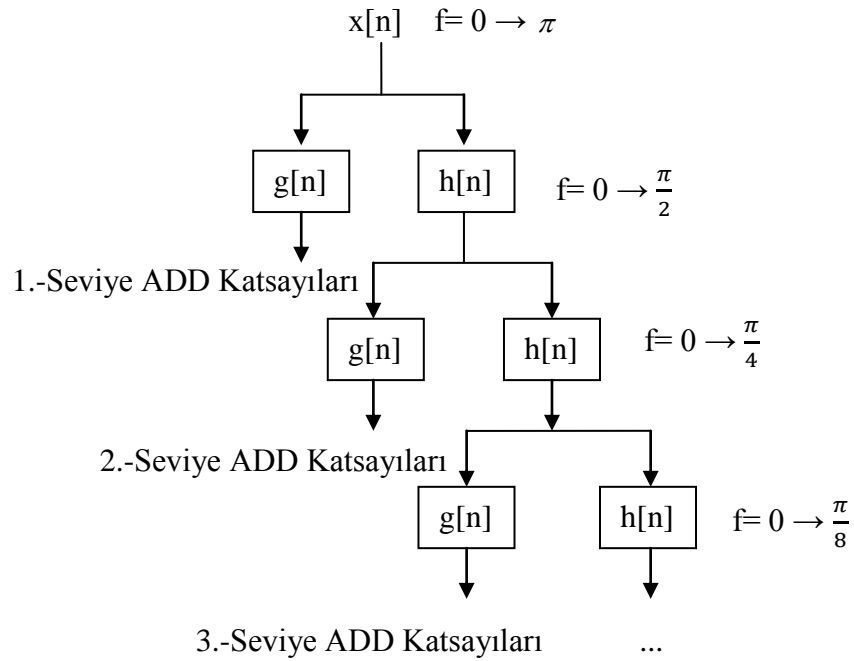
Dalgacık dönüşümü işaretin tüm zaman aralığında  $\Psi$  dalgacık fonksiyonunun ölçekli ve değişken versiyonlarının çarpımının toplamı olarak tanımlanır. Denklem (3.9)'da sürekli işaretin ayrık analizinin formülleri verilmiştir.

$$W(a,b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_R x(t) \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \quad (3.9)$$

$$a = 2^j \quad b = k.2^j = k.a \quad a, b \in Z^2$$

ADD elde etmek için kullanılabilecek olan çoklu çözünürlük analizinde, ayrık işarete ardışıl olarak alçak geçiren ve yüksek geçiren filtreler uygulanmakta ve ortaya çıkan işaretler 2 ile veri azaltmaya (alt örnekleme) tabi tutulmaktadır. Bu işlem istenilen çözünürlük seviyesine ulaşıncaya kadar devam etmektedir.

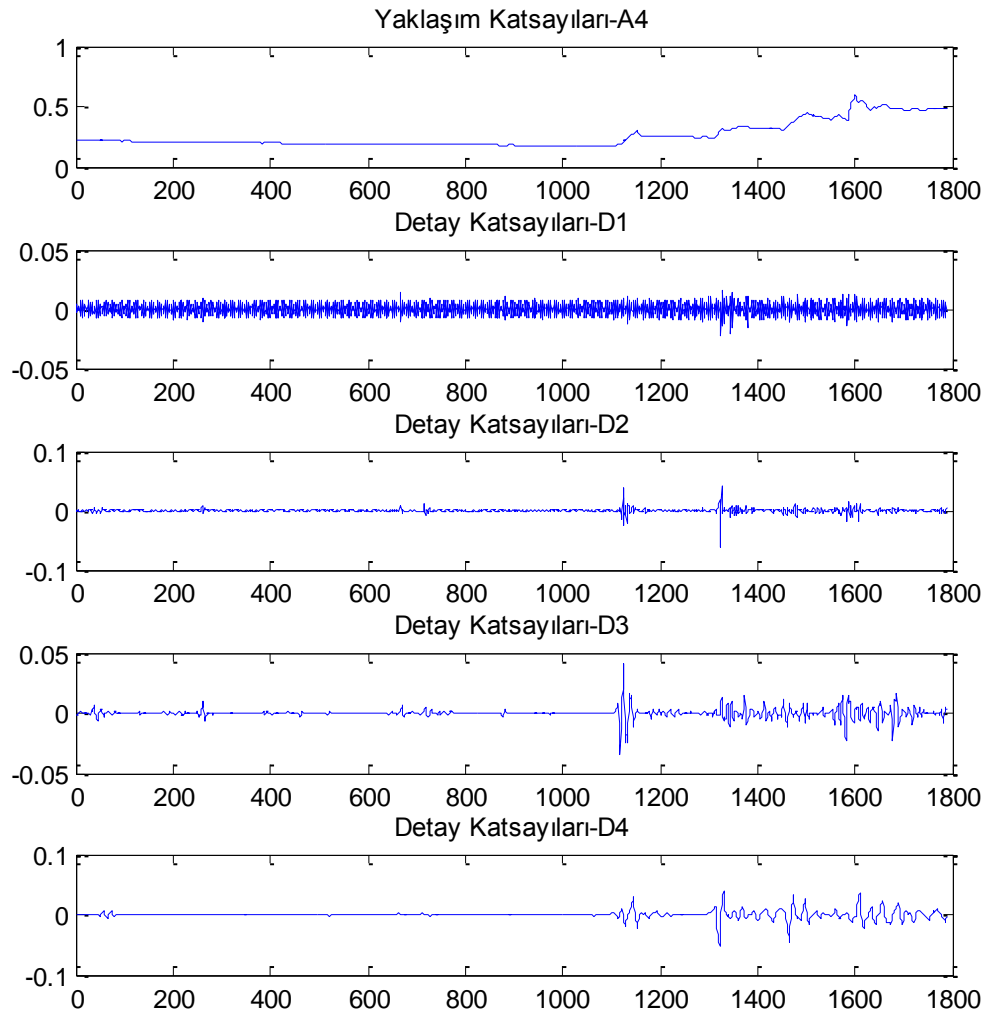
Şekil 3.4'de her bir seviye için frekans bantları ile birlikte bu prosedür verilmekte olup  $g[n]$  ve  $h[n]$  sırasıyla yüksek geçiren ve alçak geçiren filtreleri belirtmektedir. Alçak geçiren filtrenin alt örneklemeyle elde edilen işaret yaklaşım katsayıları, yüksek geçiren filtrenin alt örneklemeyle elde edilen işaret detay katsayıları olarak adlandırılır. 4. seviyeden bir dalgacık analizi uygulaması için yüksek geçiren filtrelerin çıkışındaki detay katsayıları ve en son alçak geçiren filtre çıkışındaki yaklaşım katsayıları Şekil 3.5'de verilmiştir.



Şekil 3.4. Dalgacık dönüşümü prensibi

Her bir seviyede bu prosedür denklem (3.10) ile ifade edilmiştir. Verilen denklemlerde  $h[N-1-n] = (-1)^n g[n]$  olup N ise  $x[n]$  in mevcut tüm örneklerinin sayısıdır.

$$\left. \begin{aligned} y_{yükdek}[k] &= \sum_n x[n]g[2k-n] \\ y_{alçak}[k] &= \sum_n x[n]h[2k-n] \end{aligned} \right\} \quad (3.10)$$



**Şekil 3.5.** Dalgacık dönüşümü sonucunda elde edilen katsayılar

Her seviyede sinyal üst-örneklenip sentez filtrelerden geçirildikten sonra toplanırsa orijinal  $x(n)$  işareti elde edilir. Yani, Dalgacık dönüşümü uygulanan işaret, denklem

(3.11)'de gösterildiği gibi dalgacık katsayılarından tekrar oluşturabilmektedir. Ayrık Dalgacık dönüşümü bu özelliğiyle gürültü gidermede kullanılmaktadır.

$$x[n] = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} (y_{y\u00fcks\u00e9k}[k].g[2k - n]) + (y_{al\u00e7ak}[k].h[2k - n]) \quad (3.11)$$

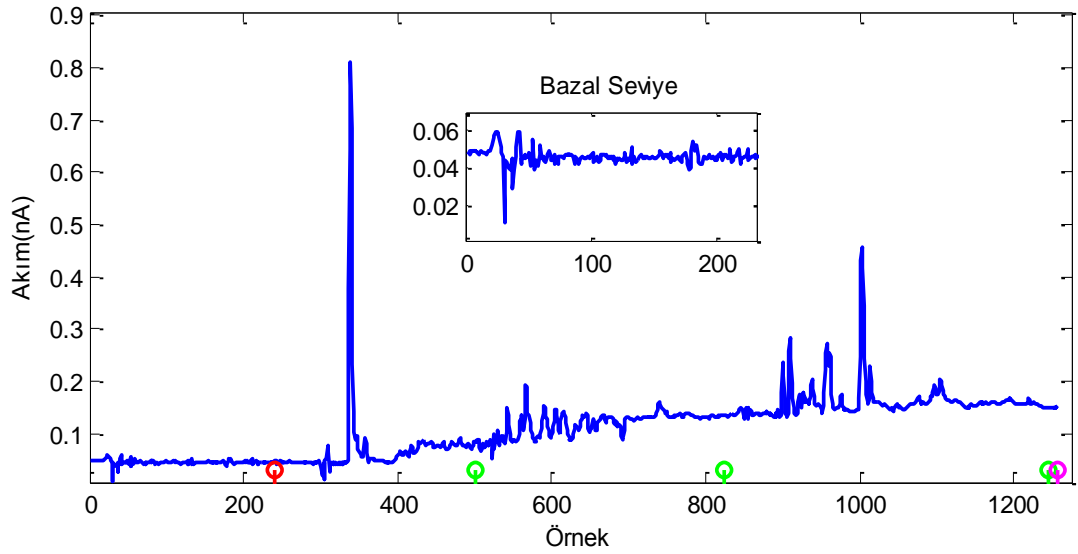
Ancak filtreler ideal değilse, kusursuz bir yeniden yapılanma elde edilemeyebilir. İdeal filtreler ger\u00e7ekle\u00e7tirilmesi m\u00fcmk\u00fcn olmamakla birlikte, belirli ko\u00e7ullar altında m\u00fckemmel yeniden yapılanma sağlayan filtreleri bulmak m\u00fcmk\u00nd\u00r (Polikar 1999).

Haar, Daubechies, Biorthogonal, Coiflets, Symlets, Morlet, Mexican Hat ve Meyer gibi \u00e7e\u00e7itli Dalgacık d\u00f6n\u00fc\u00e7\u00fcm tabanları mevcuttur. Dalgacık ailesinin ilki ve en basiti olan Haar dalgacığı s\u00fcresizdir ve basamak fonksiyonuna benzemektedir. Rafiee *et al.* (2011) \u00e7alı\u00e7malarında, daha sonraları ortaya \u00e7ıkan Daubechies dalgacık ailesinin sıfıra giden momentleri daha fazla sayıda olduğunu, biyosinyallere en \u00e7ok benzeyen dalgacık ailesi olduğu i\u00e7in \u00f6zellikle biyolojik sinyallerin i\u00e7lenmesinde Haara g\u00f6re bazı avantajları sağladığını ve belirtmi\u00e7lerdir. Bu \u00f6zelliği nedeniyle bu tez \u00e7alı\u00e7masında Dabuchies dalgacık ailesi kullanılmı\u00e7tır

## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

### 4.1. Bazal Seviye Gürültü Hesabı

Mikrosensörler yapıları itibariyle, birçok etkenden etkilenmektedirler. Aynı mikrosensör için kısa süre aralıklarla yapılan kalibrasyonlar dahi farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle kararlılık testini geçmiş sensörler fabrikasyon sonucunda paketlenmektedir. Deney öncesinde de kalibrasyon testi yapılması zorunludur. Sensörlerin kalibrasyon testi sonucunda başarılı sonuçlar vermesi durumunda, ilgili sensör canlı deneyinde kullanılabilir olarak işaretlenir ve canlı deneyinde kullanılmak üzere sisteme bağlantısı yapılır.



**Şekil 4.1. I.** Kalibrasyon Deneyinde mikrosensörün 1. Kanalına ait madde ekleme anları işaretlenmiş örnek-akım grafiği

Şekil 4.1'de örnek-akım grafiğinde ara madde verildiği an (240. örnek) kırmızı ile, analit verildiği anlar (501, 825, 1246. örnekler) yeşil ile, kalibrasyon deneyinin sonlandırıldığı an (1256. örnek) ise pembe renk ile işaretlenmiştir. Kalibrasyon deneyine başlamak için sensör cevabının bazal seviyeye gelmesi beklenir. Şekil 4.1'de

verilen grafikte ilk örnek anı bazal seviyenin başladığı andır, iç şekil yardımıyla bazal seviye daha ayrıntılı görülebilmektedir. Bazal seviyeye gelinceye kadar geçen süre şekilde gösterilmemiştir. Bazal seviye olarak isimlendirilen kısım ilk maddenin (ara madde) eklendiği ana kadar devam eder.

Gerçek tepe büyüklüğünün ve şeklinin doğru olarak belirlenebilmesi, bazal seviyenin düzeltilmesine bağlıdır. Ayrıca, mikrosensörün anlamlı olarak algılayabileceği minimum konsantrasyon değerini vermekte olan LOD değeri sensörün eğimi ile ters orantılı, bazal seviye gürültüsü ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Sensörün eğiminde bir değişiklik yapılmadan bazal seviyede gürültü giderilirse, üretim sonucunda elde edilen sensörlerin LOD değerinin azaltılarak duyarlılıklarının artırılabilceği öngörülmüştür.

Halihazırda literatürde kullanılan FAST16 (Quanteon 2010) gibi sistemlerde, bazal seviyede on değer in standart sapması hesaplanarak gürültü değeri elde edilir. Şekil 4.1’de iç şekil yardımıyla gösterilen bazal seviye için farklı konumlarda bulunan 10 verinin standart sapma sonuçlarının farklı olduğu Çizelge 4.1’de görülmektedir. Bu tutarsızlıkta kısa süreli sinyallerle yapılan işlemler yerine mümkün olduğunca uzun süreli sinyallerle istatistiksel çıkarım yapma gerekliliğini öngörmüştür. Ayrıca bu çalışmada veriler belirli bir güven aralığına tabi tutularak filtre işleminden geçirilip gürültü seviyesi azaltımı gerçekleştirilmiştir.

**Çizelge 4.1.** Farklı veri aralıkları için elde edilen standart sapma hesapları

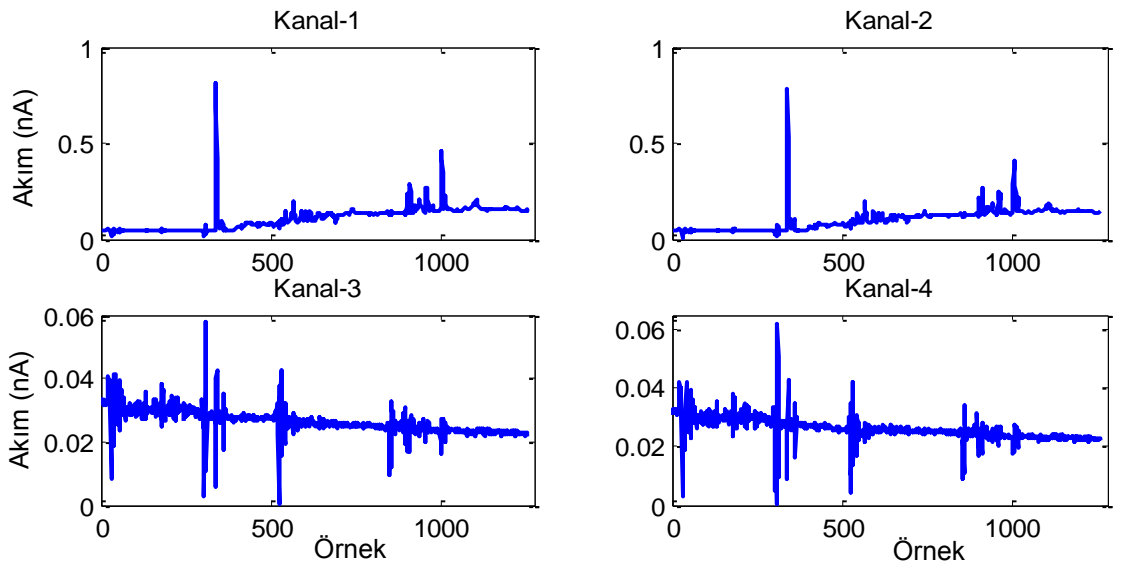
<b>Veri Aralığı</b>	<b>Standart Sapma (<math>\sigma</math>)</b>	<b>Veri Aralığı</b>	<b>Standart Sapma (<math>\sigma</math>)</b>
1-10	0,000652	33-42	0,00951
2-11	0,000687	42-51	0,004885
3-12	0,00064	43-52	0,002269
11-20	0,001295	44-53	0,003782
12-21	0,002805	178-187	0,005364
20-29	0,004667	190-199	0,000875
21-30	0,014604	211-220	0,002794
31-40	0,005836	229-238	0,000449

## 4.2. Mikrosensör için Tekrarlanan Kalibrasyon Deneyleri

Çalışmamızın bu bölümünde aynı sensöre ilişkin tekrarlanan kalibrasyon testleri ele alınmıştır. Yapılan testlerde bazal seviye gürültü hesabı, sinyalin bazal seviyeye düştüğü andan ilk ara maddenin verildiği ana kadar geçen süredeki veriler dikkate alınarak hesaplanır. Ayrıca, LOD değerinde kullanılacak standart sapma değeri hesaplanmadan önce, bu verilerden %99 güven aralığının haricinde kalan ( $\pm 3\sigma$ ) değerler atılarak, olası ani, yüksek genlikli ve bazal seviye gürültü karakteristiğinde olmayan gürültüler temizlenmiştir. Filtreleme ve analiz işlemleri için Matlab<sup>®</sup> yazılımı kullanılmıştır.

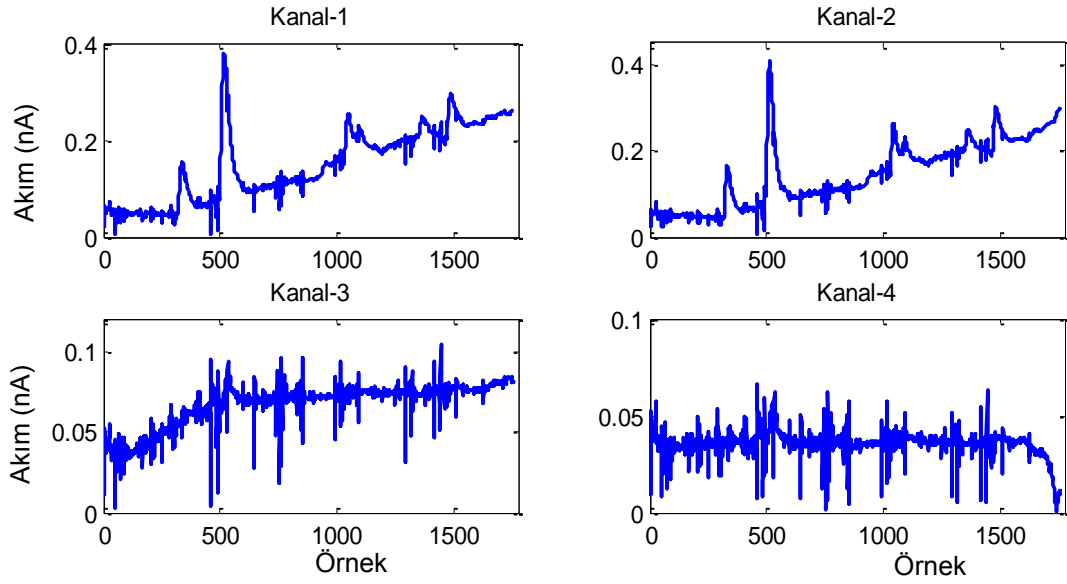
### 4.2.1. Filtresiz sonuçlar

Tekrarlanan kalibrasyon deneyleri için mikrosensörün her bir kanalına ait filtresiz veri grafikleri Şekil 4.2 ve Şekil 4.3 yardımıyla gösterilmiştir. Elde edilen grafiklerden anlaşılacağı gibi, Kanal-3 ve Kanal-4 eklenen her bir birim madde için gittikçe azalan akım göstermektedir. Bu da mikrosensörün bu kanallarının doğru çalışmadığı anlamına gelir. Bu yüzden çalışma kapsamında gerekli açıklamalar Kanal-1 ve Kanal-2 grafikleri üzerinden anlatılacaktır.



Şekil 4.2. I. Kalibrasyon deneyinde mikrosensörün her bir kanalına ait filtresiz veriler



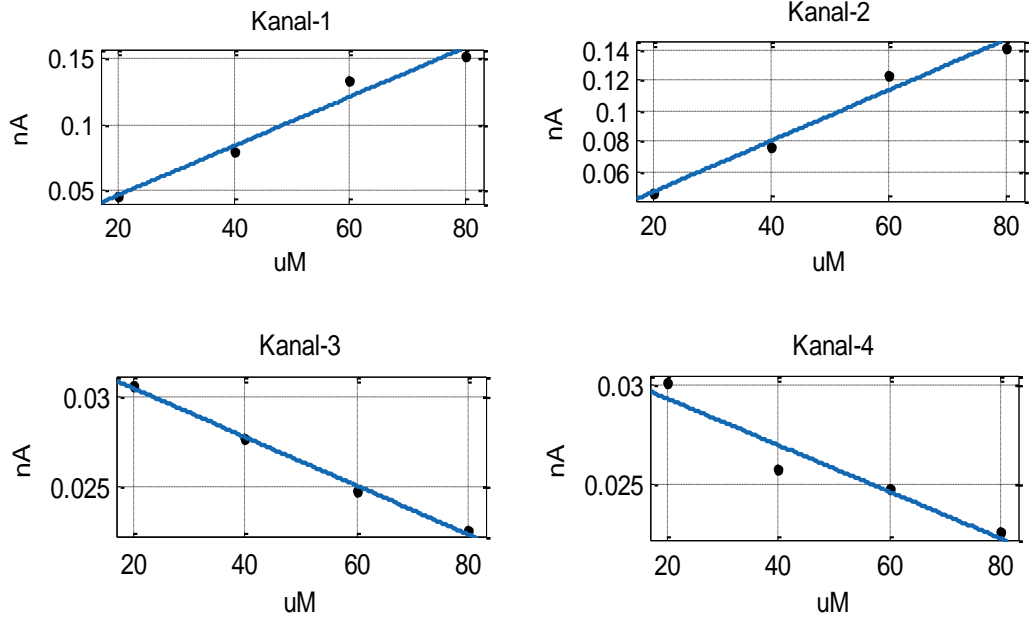


**Şekil 4.3.** II. Kalibrasyon deneyinde mikrosensörün her bir kanalına ait filtresiz veriler.

Şekil 4.1’de I. Kalibrasyon deneyinde Kanal-1 için verilen örnek-akım grafiğinde işaretlenmiş ara madde ve analit değerlerinin, diğer kanalları da içerecek şekilde ortalama seviye değerleri hesaplanarak Çizelge 4.2’de verilmiştir. Hesaplanan bu ortalama seviyelere (bazal seviye ve son ortalama değerleri hariç) doğrusal regresyon modeli uygulanarak konsantrasyon-akım grafiği elde edilir. Her bir kanala ait filtresiz verilerde uydurulan regresyon eğri sonuçları Şekil 4.4 yardımıyla gösterilmiştir.

**Çizelge 4.2.** I. Kalibrasyon deneyine ait filtresiz verilerden elde edilen ortalama seviyeler

Ortalama Seviyeler	Kanal-1 (nA)	Kanal-2 (nA)	Kanal-3 (nA)	Kanal-4 (nA)
1.(Bazal seviye)	0,0478	0,0479	0,0322	0,0319
2.(Ara madde)	0,0457	0,0456	0,0306	0,0301
3.(Analit)	0,0792	0,0763	0,0277	0,0258
4.(Analit)	0,1335	0,1235	0,0249	0,0248
5.(Analit)	0,1521	0,1408	0,0226	0,0226
6.(Son)	0,1496	0,1393	0,0225	0,0225



**Şekil 4.4.** I. Kalibrasyon deneyine ait filtresiz verilerde uydurulan konsantrasyon-akım grafiğine ilişkin regresyon eğrileri

Kullanılan mikrosensörün II. Kalibrasyon deneyi için de her bir kanala ait ortalama seviyeler hesaplanıp, elde edilen bu seviyelerden regresyon eğrileri çıkarılmıştır. Tekrarlanan kalibrasyon deneylerine ilişkin uydurulan regresyon eğrilerinden elde edilen analiz sonuçları Çizelge 4.3’de verilmiştir. Çizelgeden de görüldüğü üzere iki kalibrasyon deneyinin özellikle  $\sigma$  ve LOD değerleri farklılık göstermektedir. Eğim değerlerindeki farklılık daha az dikkat çekicidir. Ancak, aynı sensörün tekrarlanan kalibrasyon değerleri farklı sonuçlar verebilmektedir. Bu farklılığa yol açan unsurlardan bir kısmı deney düzeneği, deney ortamı ve sensör üzerinde kullanıma bağlı olarak oluşabilecek değişiklik veya hasarlarla açıklanabilirken, önemli bir kısmı istatistiksel kararlılık kaynaklıdır. Bu yüzden, aynı verilerle istatistiki olarak daha dayanımlı olacak yöntemler takip edilip, filtre uygulanarak işleme alınması sonucunda daha kararlı sonuçlar elde edilebilmektedir.

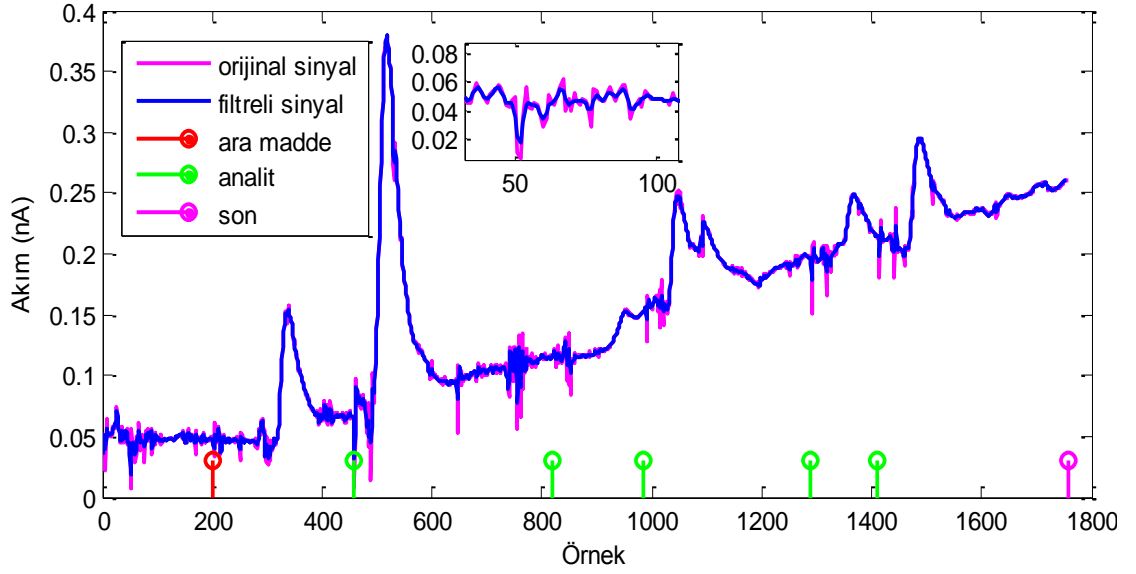
**Çizelge 4.3.** Tekrarlanan kalibrasyon deneylerine ait filtresiz veri analizi sonuçları

		<b>Kanal-1</b>	<b>Kanal-2</b>	<b>Kanal-3</b>	<b>Kanal-4</b>
<b>I.Kalibrasyon Deneyi</b>	$\sigma$	0,0029	0,0030	0,0025	0,0027
	Eğim (m)	0,001866	0,001662	-0,000133	-0,000117
	$R^2$	0,9702	0,9731	0,9966	0,9266
	LOD	4,5982	5,4315	-56,3789	-68,4783
<b>II.Kalibrasyon Deneyi</b>	$\sigma$	0,0053	0,0050	0,0050	0,0047
	Eğim (m)	0,001842	0,001756	0,000283	0,000015
	$R^2$	0,9875	0,9848	0,7495	0,5819
	LOD	8,6969	8,5034	53,1348	909,52

#### 4.2.2. FIR filtre sonuçları

Çalışmamızın bu aşamasında kesim frekansı 0,4 olan 8.dereceden bir FIR filtre mikrosensörün kanallarından alınan akım bilgilerine (ham veriler) uygulanmış ve sonuçları incelenmiştir.

Şekil 4.5’de II. Kalibrasyon deneyinde mikrosensörün 1. Kanalına ait orijinal ve FIR filtre uygulanmış verilerin karşılaştırma grafiği verilmiştir. Grafikten de anlaşılacağı gibi bazal seviyede gürültü azalmıştır. Şekil 4.5’te örnek-akım grafiğinde ara madde verildiği an (201. örnek) kırmızı ile, analit verildiği anlar (457, 820, 984, 1288, 1410. örnekler) yeşil ile, kalibrasyon deneyinin sonlandırıldığı an (1757. örnek) ise pembe renk ile işaretlenmiştir.



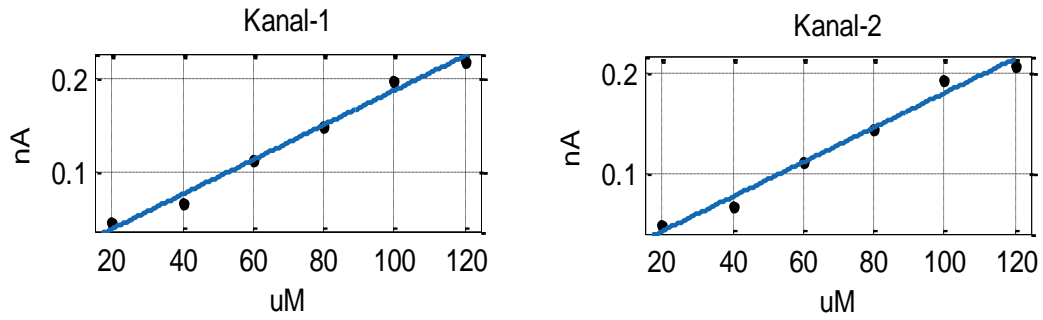
Şekil 4.5. Orijinal ve FIR filtre uygulanmış sinyallerin karşılaştırma grafiği

Çizelge 4.4. II. Kalibrasyon deneyine ait orijinal ve FIR filtre uygulanmış verilerden elde edilen ortalama seviyeler

		Kanal-1	Kanal-2	Kanal-3	Kanal-4
<b>Orijinal Sinyal</b>	1.(Bazal seviye)	0,0493	0,0485	0,0368	0,0364
	2.(Ara madde)	0,0480	0,0473	0,0435	0,0356
	3.(Analit)	0,0665	0,0647	0,0626	0,0345
	4.(Analit)	0,1150	0,1113	0,0710	0,0359
	5.(Analit)	0,1491	0,1452	0,0722	0,0360
	6.(Analit)	0,1980	0,1923	0,0747	0,0362
	7.(Analit)	0,2201	0,2098	0,0756	0,0367
	8.(Son)	0,2576	0,2916	0,0822	0,0068
<b>FIR Filtre Uygulanmış Sinyal</b>	1.(Bazal seviye)	0,0278	0,0273	0,0203	0,0200
	2.(Ara madde)	0,0475	0,0469	0,0432	0,0352
	3.(Analit)	0,0673	0,0654	0,0637	0,0356
	4.(Analit)	0,1149	0,1111	0,0710	0,0359
	5.(Analit)	0,1487	0,1451	0,0722	0,0360
	6.(Analit)	0,1990	0,1932	0,0746	0,0746
	7.(Analit)	0,2186	0,2084	0,0749	0,0359
	8.(Son)	0,2582	0,2939	0,0821	0,0081

II. Kalibrasyon deneyinde, orijinal ve FIR filtre uygulanmış veriler için mikrosensörün her bir kanalına ait elde edilen ortalama seviyeler Çizelge 4.4’de verilmiştir. Çizelge

incelediğinde bazal seviye haricinde (bu seviye regresyon hesaplarında kullanılmadığı için önemli değildir) ortalama seviye değerlerinin filtreleme işleminden fazla etkilenmediği görülmüştür. Bu da Şekil 4.6'da gösterilen, doğrusal regresyon modeli ile elde edilen Eğim ve  $R^2$  değerlerinin orijinal ve filtreli veriler için neredeyse aynı olacağı anlamına gelmektedir.



**Şekil 4.6. II.** Kalibrasyon deneyine ait FIR filtre uygulanmış verilerde konsantrasyon-akım grafiğine ilişkin uydurulan regresyon eğrileri

Tekrarlanan kalibrasyon deneylerine ait FIR filtre uygulanmış analiz sonuçları Çizelge 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4.6'da verilen, FIR filtre uygulanan sinyalden elde edilen analiz sonuçlarının orijinal sinyalden elde edilen analiz sonuçlarına bölünerek elde edilen oranlara bakıldığında uygulanan FIR filtrenin gürültü değerini; I. Kalibrasyon deneyinde yaklaşık olarak 1,3 kat, II. Kalibrasyon deneyinde yaklaşık olarak 1,25 kat düşürdüğü görülmüştür. Eğim ve  $R^2$  değerleri ise neredeyse aynı kalmıştır. Bu sonuçlara bağlı olarak da LOD değerinin azaldığı görülmektedir.

Çizelge 4.5. FIR filtre uygulanmış analiz sonuçları

		Kanal-1	Kanal-2	Kanal-3	Kanal-4
<b>I.Kalibrasyon Deneyi</b>	$\sigma$	0,0022	0,0023	0,0018	0,0020
	Eğim (m)	0,001851	0,001650	0,000135	0,000120
	$R^2$	0,9668	0,9711	0,9970	0,9287
	LOD	3,5717	4,1130	-40,2318	-49,8528
<b>II.Kalibrasyon Deneyi</b>	$\sigma$	0,0043	0,0040	0,0042	0,0039
	Eğim (m)	0,001835	0,001750	0,000274	0,0000076
	$R^2$	0,9867	0,9838	0,7136	0,6399
	LOD	6,9606	6,8677	45,4510	1528,79

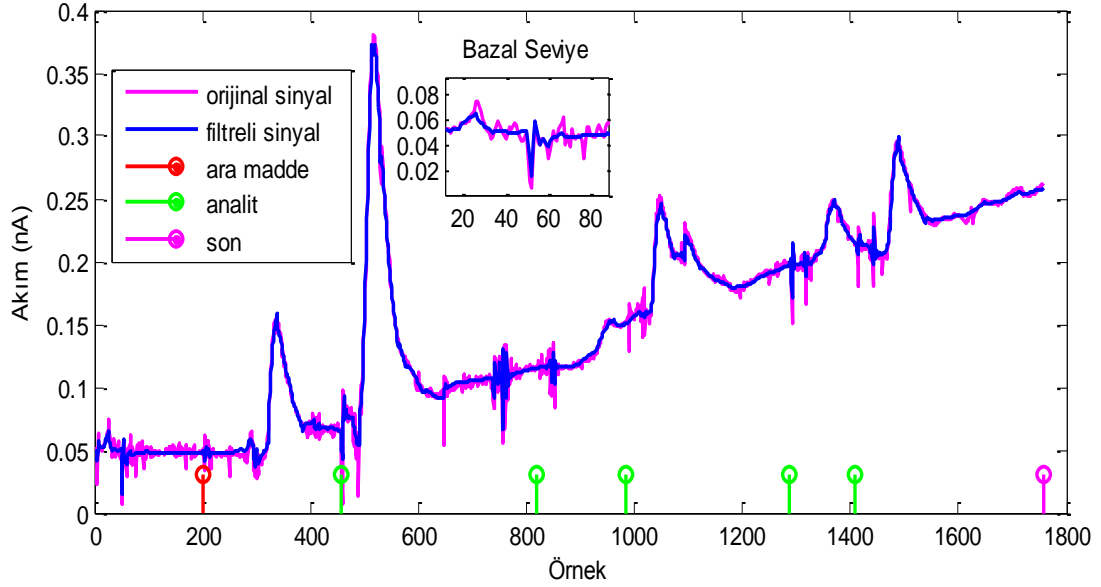
Çizelge 4.6. FIR filtre için oransal analiz sonuçları (Filtreli/Orijinal)

		Kanal-1	Kanal-2	Kanal-3	Kanal-4
<b>I. Kalibrasyon Deneyi</b>	$\sigma_{FIR} / \sigma_{orj}$	0,7586	0,7667	0,7200	0,7407
	$m_{FIR} / m_{orj}$	0,9920	0,9928	1,0150	0,9449
	$R^2_{FIR} / R^2_{orj}$	0,9965	0,9979	1,0004	1,0023
	$LOD_{FIR} / LOD_{orj}$	0,7768	0,7572	0,7136	0,7280
<b>II. Kalibrasyon Deneyi</b>	$\sigma_{FIR} / \sigma_{orj}$	0,8113	0,8000	0,8400	0,8298
	$m_{FIR} / m_{orj}$	0,9962	0,9966	0,9682	0,5067
	$R^2_{FIR} / R^2_{orj}$	0,9992	0,9990	0,9521	1,0997
	$LOD_{FIR} / LOD_{orj}$	0,8004	0,8076	0,8554	1,6809

#### 4.2.3. Dalgacık filtre sonuçları

Çalışmamızın bu aşamasında dalgacık ailesinin db2 filtresi 10. seviyeden ham verilere uygulanmıştır. 1'den 10'a kadar elde edilen her bir seviye için uygun eşik değeri seçilip ayrıntı (detaylı) katsayılarına uygulanmıştır. Yaklaşıklık katsayıları ve 1'den 10'a kadar

hesaplanan değiştirilmiş ayrıntı katsayıları kullanılarak işaret tekrar oluşturulmuştur. Bu Őekilde elde edilen sinyal ve orijinal sinyalin karşılaştırılması Őekil 4.7’de verilmiştir. Gürültü genliğindeki azalma ić Őekil yardımıyla gürünmektedir.

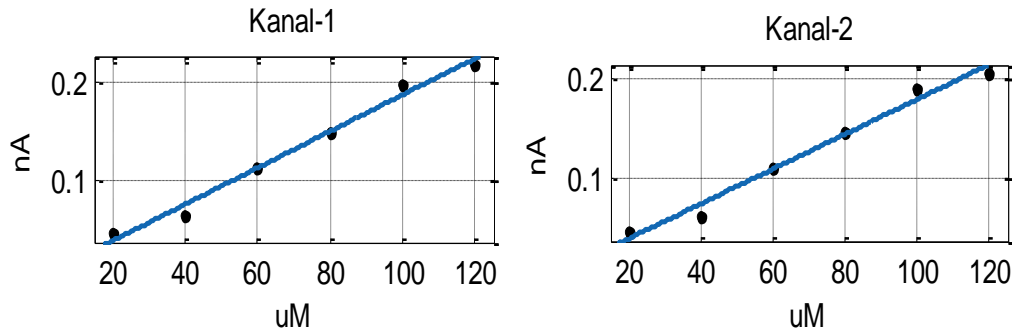


**Şekil 4.7.** Orijinal ve Dalgacık filtre uygulanmış sinyallerin karşılaştırma grafiği

II. Kalibrasyon deneyinde, orijinal veriler ve Dalgacık filtre uygulanmış veriler için mikrosensörün her bir kanalına ait elde edilen ortalama seviyeler Çizelge 4.7’de verilmiştir. Çizelge incelediğinde ortalama seviye değerlerinin filtreleme işleminde fazla etkilenmediği gürülmüştür. Bu da Şekil 4.8’de gösterilen, doğrusal regresyon modeli ile elde edilen Eğim ve  $R^2$  değerlerinin orijinal ve filtreli veriler için neredeyse aynı olacağı anlamına gelmektedir.

**Çizelge 4.7.** II. Kalibrasyon deneyine ait orijinal ve Dalgacık filtre uygulanmış verilerden elde edilen ortalama seviyeler

		<b>Kanal-1</b>	<b>Kanal-2</b>	<b>Kanal-3</b>	<b>Kanal-4</b>
<b>Orijinal Sinyal</b>	1.(Bazal seviye)	0,0493	0,0485	0,0368	0,0364
	2.(Ara madde)	0,0480	0,0473	0,0435	0,0356
	3.(Analit)	0,0665	0,0647	0,0626	0,0345
	4.(Analit)	0,1150	0,1113	0,0710	0,0359
	5.(Analit)	0,1491	0,1452	0,0722	0,0360
	6.(Analit)	0,1980	0,1923	0,0747	0,0362
	7.(Analit)	0,2201	0,2098	0,0756	0,0367
	8.(Son)	0,2576	0,2916	0,0822	0,0068
<b>Dalgacık Filtre Uygulanmış Sinyal</b>	1.(Bazal seviye)	0,0496	0,0486	0,0374	0,0366
	2.(Ara madde)	0,0482	0,0469	0,0447	0,0351
	3.(Analit)	0,0650	0,0638	0,0619	0,0341
	4.(Analit)	0,1150	0,1112	0,0714	0,0361
	5.(Analit)	0,1496	0,1463	0,0730	0,0365
	6.(Analit)	0,1964	0,1911	0,0746	0,0370
	7.(Analit)	0,2169	0,2060	0,0758	0,0367
	8.(Son)	0,2574	0,2933	0,0809	0,0118



**Şekil 4.8.** II. Kalibrasyon deneyine ait Dalgacık filtre uygulanmış verilerde konsantrasyon-akım grafiğine ilişkin uydurulan regresyon eğrileri



**Çizelge 4.8.** Dalgacık filtre uygulanmış analiz sonuçları

		<b>Kanal-1</b>	<b>Kanal-2</b>	<b>Kanal-3</b>	<b>Kanal-4</b>
<b>I.Kalibrasyon Deneyi</b>	$\sigma$	0,0011	0,0008	0,0009	0,0009
	Eğim (m)	0,001880	0,001682	-0,000092	-0,000086
	$R^2$	0,9607	0,9665	0,9957	0,9615
	LOD	1,7387	1,3395	-27,8816	-31,1034
<b>II.Kalibrasyon Deneyi</b>	$\sigma$	0,0029	0,0021	0,0029	0,0020
	Eğim (m)	0,001818	0,001731	0,000279	0,000024
	$R^2$	0,9855	0,9823	0,7615	0,6734
	LOD	4,7718	3,5769	31,4242	252,6974

Tekrarlanan kalibrasyon deneylerine ait Dalgacık filtre uygulanmış analiz sonuçları Çizelge 4.8’de verilmiştir.

**Çizelge 4.9.** Dalgacık filtre için oransal analiz sonuçları (Filtreli/Orijinal)

		<b>Kanal-1</b>	<b>Kanal-2</b>	<b>Kanal-3</b>	<b>Kanal-4</b>
<b>I.Kalibrasyon Deneyi</b>	$\sigma_{ADD} / \sigma_{orj}$	0,3793	0,2667	0,3600	0,3333
	$m_{ADD} / m_{orj}$	1,0075	1,0120	0,6918	0,7350
	$R_{ADD}^2 / R_{orj}^2$	0,9902	0,9932	0,9990	1,0377
	$LOD_{ADD} / LOD_{orj}$	0,3781	0,2466	0,4945	0,4542
<b>II.Kalibrasyon Deneyi</b>	$\sigma_{ADD} / \sigma_{orj}$	0,5472	0,4200	0,5800	0,4255
	$m_{ADD} / m_{orj}$	0,9870	0,9858	0,9859	1,6000
	$R_{ADD}^2 / R_{orj}^2$	0,9980	0,9875	1,0160	1,1572
	$LOD_{ADD} / LOD_{orj}$	0,5487	0,4206	0,5914	0,2778

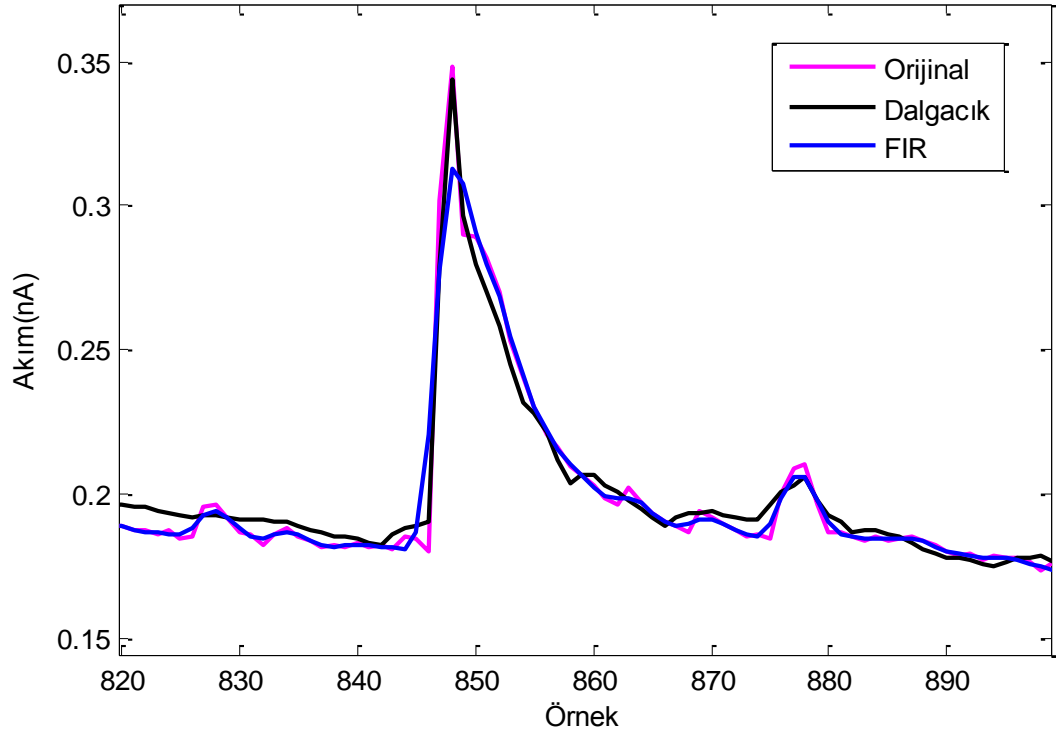
Çizelge 4.9’da verilen, Dalgacık filtre uygulanan sinyalden elde edilen analiz sonuçlarının orijinal sinyalden elde edilen analiz sonuçlarına bölünerek elde edilen

oranlara bakıldığında uygulanan Dalgacık filtrenin gürültü değerini; I. Kalibrasyon deneyinde yaklaşık olarak 2,6 kat, II. Kalibrasyon deneyinde yaklaşık olarak 1,8 kat düşürdüğü görülmüştür. Eğim ve  $R^2$  değerleri ise hemen hemen aynı kalmıştır. Bu sonuçlara bağlı olarak da LOD değerinin azaldığı görülmektedir.

### **4.3. Filtrelemenin Canlı Deneyine Etkileri**

Kullanılan mikrosensörün tekrarlanan kalibrasyon testleri sonucunda, sensörün her bir kanalı için elde edilen eğim değerleri ve farenin beyninin ilgili bölümünden 4 kanaldan ölçülen nörotransmitterlerin akıma dönüştürülmüş bilgilerinin filtreleme sonucu elde edilen yeni değerleri kullanılarak Raw Data sayfası yeniden oluşturulur. Elde edilen bu sayfa üzerinde oluşturulan VBA kodu çalıştırılarak analiz sonuçları elde edilir.

Orijinal sinyal ve bu sinyalle uygulanan FIR ve Dalgacık Filtre sonucu elde edilen sinyaller Şekil 4.9'da aynı grafik üzerinde gösterilmiştir. Grafikler incelendiğinde mavi çizgi ile gösterilen FIR filtre uygulanmış sinyalin, pembe çizgi ile gösterilen orijinal sinyali takip ettiği fakat orijinal sinyalin ulaştığı tepe değerine ulaşamadığı görülür. Siyah çizgi ile gösterilen Dalgacık filtrenin ise sinyali düzleştirdiği ve gerçek tepe büyüklüğü ve süresini koruduğu görülmektedir. Ayrıca Çizelge 4.6 ve Çizelge 4.9 incelendiğinde Dalgacık filtrenin gürültüyü FIR filtreye göre daha büyük oranda azalttığı ve buna bağlı olarak LOD değerlerinde daha fazla iyileşme sağladığı da görülmektedir. Bu özelliklerinden dolayı gürültü azaltımı için Dalgacık filtre tercih edilmiştir.



**Şekil 4.9.** Canlı Deneyinden elde edilen orijinal sonuçlar ile FIR ve Dalgacık Filtre uygulanmış halinin karşılaştırılması

Dalgacık filtre uygulanarak elde edilen analiz sonuçları Şekil 4.11’de verilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar Şekil 4.10 ile verilen filtresiz analiz sonuçları ile karşılaştırıldığında beyin hastalıklarının tanısında kullanılan, aynı zamanda nörotransmittere beynin ilgili bölgesinin/reseptörünün nasıl tepki verdiğinin bir göstergesi olan zaman bilgilerinde genelde değişiklik olmadığı, oluşan küçük değişikliklerinde önemsenmeyecek derecede olduğu görülmüştür.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1			channel-1										
2	Signal#	ttl time	1 amplitu	K-1	R^2	uptake	redox rati	1 S/N	1 T rise	1 t 100	1 t 80	1 t 50	1 Tc
3	1	421	44,01936	0,049302	0,958052	2,170261	1,018411	27,60237	5	34	6	3	-7,92143
4	2	460	36,16275	0,042176	0,966363	1,525201	1,047594	12,48083	6	21	21	3	-7,44822
5	3	487	20,20965	-0,00411	0,040471	0,083096	1,032678	20,60624	2	27	17	1	-0,96305
6	4	587	31,45618	0,034985	0,983027	1,100485	0,955033	12,73596	7	8	6	4	-4,60162
7	5	748	37,9839	0,063248	0,996165	2,402408	0,992326	52,3837	9	14	8	4	-4,86693
8	6	796	38,53921	0,068245	0,994307	2,630115	0,96605	23,74149	6	29	10	4	-3,57037
9	7	843	51,0665	0,053345	0,752562	2,72416	0,992904	70,45675	4	41	10	5	-5,81186
10	8	899	44,90092	0,037228	0,933982	1,671594	0,99182	79,56519	3	49	13	6	-4,08629
11	9	962	48,15034	0,042107	0,973711	2,027487	1,005557	85,68542	3	44	15	8	-2,48198
12	10	1009	25,97806	0,025031	0,885834	0,650246	0,846346	5,850963	5	13	13	8	-1,61156
13	11	1073	13,23854	0,022389	0,300054	0,296401	0,969203	13,66921	3	8	1	1	
14	12	1161	31,30246	0,112677	0,982294	3,527068	0,95311	16,04099	5	6	5	3	-6,84173
15	13	1195	42,30061	0,129808	0,980844	5,490954	1,00778	49,74461	5	18	8	4	-8,23033
16	14	1227	30,6209	0,081855	0,872406	2,506488	0,96938	25,42408	7	13	8	4	-5,22695
17	15	1287	34,12618	0,044966	0,969158	1,534534	1,141591	5,778287	5	17	10	6	-3,96988
18	16	1309	27,54284	0,053809	0,99717	1,482049	0,915728	8,235414	6	9	7	4	-3,73028
19	17	1338	28,91696	0,057451	0,987321	1,661315	0,986881	61,17445	7	13	8	4	-4,16277
20	18	1373	33,29152	0,070504	0,989123	2,347187	1,002253	86,23964	4	16	8	4	-4,86591
21	19	1416	25,437	0,061096	0,882679	1,554088	1,005281	47,40941	8	23	9	3	-4,53473
22	20	1447	27,32385	0,023738	0,754025	0,648611	0,991767	80,47953	4	16	10	5	-3,36027
23	21	1484	30,54038	0,047822	0,978996	1,46049	1,000927	285,996	4	15	9	5	-2,7394
24	22	1510											

Şekil 4.10. Filtresiz verilerden elde edilen sinyal özeti

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1			channel-1										
2	Signal#	ttl time	1 amplitu	K-1	R^2	uptake	redox rati	1 S/N	1 T rise	1 t 100	1 t 80	1 t 50	1 Tc
3	1	421	35,04687	0,043242	0,952538	1,515514	1,025986	31,94711	6	33	6	3	-6,40665
4	2	460	29,07597	0,029185	0,816136	0,848576	1,060564	12,72611	5	22	22	4	-3,87906
5	3	487	16,45437	0,006105	0,942801	0,10045	1,069112	12,40655	6	24	12	7	-1,49803
6	4	587	24,91595	0,037451	0,995689	0,933118	0,987601	21,47632	8	6	5	3	-4,41362
7	5	748	36,16953	0,060708	0,942563	2,195769	0,99448	149,1968	9	11	8	3	-5,37649
8	6	796	37,67794	0,056097	0,961045	2,113614	0,966554	24,12603	5	35	11	3	-3,57525
9	7	843	49,03257	0,066415	0,900596	3,256485	0,989169	68,57663	4	38	9	4	-6,54889
10	8	899	42,18512	0,051225	0,984555	2,160941	1,003033	121,8406	4	50	14	5	-4,61997
11	9	962	46,1843	0,03697	0,925905	1,707452	1,004795	49,28782	3	20	15	7	-2,37163
12	10	1009	24,90885	0,034582	0,971046	0,861403	0,882029	7,63887	6	12	12	5	-2,09435
13	11	1073	4,661356	0,022433	0,931219	0,104567	1,030217	26,46428	6	4	4	3	-0,49439
14	12	1161	22,35186	0,085148	0,986425	1,90321	0,913108	9,737798	6	6	5	3	-5,24636
15	13	1195	41,34892	0,1344	0,899309	5,557292	1,000246	111,7324	6	15	7	2	-16,4647
16	14	1227	28,25626	0,09899	0,982152	2,797078	0,970543	29,4377	8	12	6	4	-3,92784
17	15	1287	32,88946	0,051324	0,965349	1,688029	1,14118	5,774173	6	16	10	5	-2,57591
18	16	1309	26,96922	0,053175	0,97932	1,434099	0,905068	8,148812	6	10	8	4	-3,73842
19	17	1338	28,18992	0,059151	0,979423	1,667469	0,99003	47,20989	7	14	7	4	-4,05035
20	18	1373	33,9912	0,074648	0,954604	2,537359	0,982251	47,51274	4	15	7	3	-5,76742
21	19	1416	21,57728	0,043276	0,979006	0,933771	1,001768	73,57183	7	24	9	5	-2,92415
22	20	1447	22,09977	0,052047	0,994395	1,150231	0,990341	34,33483	6	17	9	4	-2,19261
23	21	1484	27,87425	0,057902	0,893874	1,613969	0,996045	133,6885	5	14	8	4	-3,88016
24	22	1510											

Şekil 4.11. Dalgacık Filtre uygulanmış verilerden elde edilen sinyal özeti

## 5. SONUÇ

Bu çalışmada, beyin hastalıklarının tanı ve tedavisi amacıyla ilgili nörotransmitter ölçümlerinde kullanılan mikrosensörün, kalibrasyon deneyinden elde edilen akım kayıt verilerinde oluşan gürültünün azaltımı ile LOD değerinin iyileştirilmesine çalışılmıştır. Ayrıca, LOD değerinin iyileştirilmesi için uygulanan sinyal işleme yöntemlerinin canlı deneyine ilişkin verileri olumsuz olarak etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Bu amaçla canlı deneyinde alınan veriler yazılan bir VBA makrosu ile işlenerek farmakoloğun tanı koyması için gerekli parametreler öncelikle hesaplanmış ve daha sonra filtre uygulanmış sonuçlar ile karşılaştırılarak, sonuçların nasıl etkilendiği incelenmiştir.

Yapılan bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar ele alındığında, mikrosensör ile elde edilen akım verilerinde yüksek frekanslı gürültü işaretlerinin var olduğu görülmüştür. Ham verilerde mevcut olan bu gürültü nedeniyle bazal seviyede hesaplanan standart sapma değeri büyümekte, bu da sensörün algılama sınırını (LOD) olumsuz etkilemektedir. Bu etkinin giderilebilmesi için bazal seviye gürültüsünün azaltılması gerekmektedir. Bu yüzden, LOD değeri hesabında kullanılacak standart sapma değeri hesaplanmadan önce, bazal seviyedeki belirli bir güven aralığında olan veriler, yüksek frekansları süzmeye yönelik filtrelerden geçirilmiş ve bunun sonucunda LOD değerinin iyileştiği gözlemlenmiştir.

Verilere FIR filtre ve Dalgacık filtre ayrı ayrı uygulanarak sonuçlar analiz edilmiştir. Bu kapsamda kullanılan FIR filtre ile elde edilen sonuçlarda regresyon parametrelerinin ( $R^2$  ve  $m$ ) korunduğu  $\sigma$  değerinin ise azalarak LOD değerinin 1,3 kat iyileştiği görülmüştür. Diğer taraftan Dalgacık filtre uygulandığında ise aynı şekilde  $R^2$  ve  $m$  parametreleri verilerin filtreleme işleminden etkilenmemiş,  $\sigma$  değeri de azalarak LOD değerini 2,6 kat iyileştirmiştir. Dalgacık filtrenin FIR filtreye göre daha başarılı olmasının sebebi, durağan olmayan biyolojik veriyi farklı frekans bileşenlerine ayırarak her bir bileşeni ilgili ölçekteki çözünürlüğüyle inceleyen çok çözünürlüklü bir sinyal işleme metodu olmasıdır. Ayrıca bu filtreler canlı deneyinden alınan verilere

uygulandığında Dalgacık filtrenin, FIR filtreye göre; orijinal sinyalde bulunan ve farmakolog açısından önemli olan özellikleri daha iyi koruduğu görülmüştür.

Sensöre ilişkin kalibrasyon parametrelerinde kullanılan verilerden istatistiki çıkarımlar yapılırken, yeterli uzunlukta bir veri dizisinin hesaplarda kullanılması gerektiği, yine çalışmamız kapsamında gösterilmiştir. Az veri kullanılması, verinin seçildiği aralığa bağımlılığı oldukça artırmaktadır. Bunun sonucunda da deney şartlarının, anlık etkilerin kalibrasyon sonuçları üzerinde oldukça yanıltıcı/değişken etkileri olmaktadır. Ayrıca, belirtildiği gibi yeterince uzun veri dizileri kullanarak tekrarlanan kalibrasyon deneyleri yapılmış ve filtrelenmiş verilerin sonuçları incelendiğinde tekrar edilen deneyler sonucunda elde edilen kalibrasyon parametrelerindeki değişimin çok azaldığı gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile Dalgacık filtre kullanılarak sensörün LOD değeri iyileştirilmiş ve canlı deneyindeki sonuçlarda herhangi bir bozucu etkinin olmadığı gösterilmiştir.

**KAYNAKLAR**

- Anonim, Kalibrasyon, [http://www.bayar.edu.tr/besergil/eak\\_6\\_kalibrasyon.pdf](http://www.bayar.edu.tr/besergil/eak_6_kalibrasyon.pdf) (13.10.2014).
- Erbaş, S. O., 2014. Olasılık ve İstatistik, 615 syf., Ankara.
- Ertürk, S., 2009. Sayısal İşaret İşleme. İstanbul, 346 syf., İstanbul.
- Ghorbanian, P., Devilbiss, D. M., Simon, A. J., Bernstein, A., Hess, T. and Ashrafiun, H., 2012. Discrete Wavelet Transform EEG Features of Alzheimer's Disease in Activated States. 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS, San Diego, CaliforniaUSA. 28 August-1 September.
- Hacımuftuoğlu, A., 2008. Nörofarmakolojide *In Vivo* Voltametri ile L-glutamat ve Diğer Nörotransmitterlerin Ölçüm Teknikleri. Erzurum, [http://www.tfd.org.tr/eski/Erzurum\\_2008\\_hacimuftuoglu.pdf](http://www.tfd.org.tr/eski/Erzurum_2008_hacimuftuoglu.pdf) (01.10.2014). <http://bookboon.com/en/introduction-to-biological-signal-analysis-ebook> (23.03.2014).
- Jakubowska, M., 2011. Signal Processing in Electrochemistry. *Electroanalysis*, 23 (3), 553 – 572.
- John, C. E. and Jones S. R., 2007. Voltammetric characterization of the effect of monoamine uptake inhibitors and releasers on dopamine and serotonin uptake in Mouse caudate-putamen and substantia nigra slices. *Neuropharmacology*, 52 (2007) 1596-1605.
- Kaya, T. ve İnce, M. C., 2010. Pencere Fonksiyonu Aileleri ve Uygulama Alanları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26 (3), 291-306.
- Koç, H., Kadıhasanoğlu, G., Geyikoğlu M. D., Dertli M. E., Çavuşoğlu, B., Özbek, İ. Y., Oral, E. A., Hacımuftuoğlu, A., Sönmez, E., Karacalı, T., Ertuğrul, M. and Efeoğlu, H., 2015. Beyin Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Mikrosensörün Dalgacık Filtre Kullanılarak Algılama Alt Sınırının İyileştirilmesi. 23. Sinyal İşleme ve İletişim Uygulamaları Kurultayı (SIU), Malatya.
- Luong, D. T., Thuan, N. T. and Duc, T. Q., 2014. Removal of baseline noise from Electrocardiography (ECG) signal based on time domain approach. *International Journal of Biomedical Science and Engineering*, 2 (2), 11-16.
- Misiti, M., Misiti, Y., Oppenheim, G. and Poggi J. M., 1997–2009. Wavelet Toolbox™ 4 User's Guide.
- Oleson, E. B., Salek, J., Bonin, K. D., Jones, S. R. and Budygin E. A., 2009. Real-time voltammetric detection of cocaine-induced dopamine changes in the striatum of freely moving mice. *Neuroscience Letters*, 467 (2009) 144–146.
- Palaniappan, R., 2010. Biological Signal Analysis,
- Polikar, R., 1999. The Engineers Ultimate Guide to Wavelet Analysis The Wavelet Tutorial, <http://Engineering.Rowan.Edu/~Polikar/Wavelets/Wtpart3.html> (20.03.2015).
- Quanteon, 2010. FAST 2014, Software Manuel.
- Rafiee, J., Rafiee, M.A., Prause, N. and Schoen, M.P., 2011. Wavelet basis functions in biomedical signal processing, 38 (2011), 6190–6201.
- Shamsi, H., Acar, M., Oyar, O., Özbek, İ. Y., Hacımuftuoğlu, A., Oral, E. A., Çavuşoğlu, B., Sönmez, E., Karacalı, T., Ertuğrul, M. and Efeoğlu, H., 2014.

- New Silicon Based Multisite Microelectrode Fabrication for Neurotransmitter Concentration Detection, Erzurum, NANOTR.
- Silpa, N., 2007. Nanostructured Sensors for *In Vivo* Neurochemical Recording. Master's Theses, University of Kentucky, Lexington.
- Sörnmo, L. and Laguna, P., 2005. Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications. California, 668 p, USA.
- Tompkins, W.J., 2000. Biomedical Digital Signal Processing. University of Wisconsin-Madison, 378 p, New Jersey.
- Voigtman, E., 2008. Limit of detection and decision. Part 4, *Spectrochimica Acta B*, 63, 154-165.
- Yorgason, J. T., Espana R. A. and Jones, S. R., 2011. Demon Voltammetry and Analysis software; Analysis of cocaine-induced alterations in dopamine signaling using multiple kinetic measures. *Journal of Neuroscience Methods*, 202 (2011) 158– 164.



## ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Erzurum’da doğdu. Vali Vefik Kitapçıgil İlköğretim Okulunu (2004), Mecidiye Anadolu Lisesini (2008), Atatürk Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümünü (2013) bitirdi. Aynı yıl, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nde Elektrik-Elektronik Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans yapmaya başladı. 2014 yılında Erzurum Teknik Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliğinde araştırma görevlisi olarak göreve başladı ve halen bu görevi sürdürmektedir.