

ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**EKSTRASELÜLER KAYIT VE “SUCTION” YÖNTEMLERİ  
KULLANILARAK KAYDEDİLEN SİYATİK SİNİRİ BİLEŞİK  
AKSİYON POTANSİYELLERİNDEN İLETİM HIZ DAĞILIMI  
BELİRLENMESİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK  
ARAŞTIRILMASI**

Nizamettin DALKILIÇ

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ

T 88990

DANIŞMAN

Prof.Dr.Ferit PEHLİVAN

Bu tez, Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 98.30.00.01 proje numarası ile desteklenmiştir.


1999-ANKARA


T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ


Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
**Biyofizik Doktora Programı**

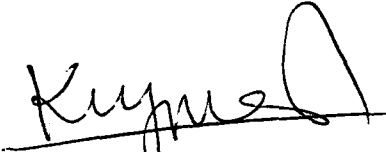
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Tez Savunma Tarihi: 22 / 09 /1999

  
Prof.Dr.Pekcan UNGAN  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyofizik Anabilim Dalı  
Jüri Başkanı

  
Prof.Dr.Belma TURAN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyofizik Anabilim Dalı  
Raportör

  
Prof.Dr.Ferit PEHLIVAN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyofizik Anabilim Dalı  
Üye

  
Prof.Dr.Kıymet SALBAŞ  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyofizik Anabilim Dalı  
Üye

  
Doç.Dr.Erhan NALÇACI  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
Üye

**ÖNSÖZ**

Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 98.30.00.01 proje numarasıyla desteklenen bu doktora tezinin danışmanlığını üstlenen ve tezin tüm aşamalarında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen sayın Prof.Dr.Ferit Pehlivan'a, çalışmalarım sırasında bana fikirleriyle her aşamada yardımcı olan sayın Prof.Dr.Belma Turan'a, Tez İzleme Komitesi Üyesi sayın Doç.Dr.Erhan Nalçacı'ya, çalışmalarım esnasında hiç bir yardımını esirgemeyen Dr. Ali Açıkğöz'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince her türlü yardımını gördüğüm A.Ü.Fen Fakültesi Fizik Bölümü Öğretim Görevlisi Dr.Niyazi Meriç'e ve doktora çalışmalarım süresince gösterdikleri anlayış ve sabırdan ötürü eşim Duygu ve oğlum Burak' a da teşekkür ederim.

Nizamettin DALKILIÇ

Temmuz 1999

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	viii
Tablolar	xi
<b>1-GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1-1 Membran Potansiyelinin Doğası ve Aksiyon Potansiyelinin Oluşumu	1
1-2 Kablo Teorisi ve Sinirde İletim Hızına Etkili Faktörler: Zaman ve Uzak Sabiti	3
1-2.1 Pasif Membran Özellikleri ve Akson Çapının İletim Hızı Üzerindeki Etkisi	9
1-3 Hacim İletkenliği ve Potansiyel İlişkisi	12
1-4 Bileşik Aksiyon Potansiyeli	16
1-5 Kayıt Yöntemleri	18
1-5.1 Ekstraselüler Yöntem	19
1-5.2 Suction Yöntemi	22
1-5.3 Kayıt Elektrodu Direncinin Belirlenmesi	23
1-5.4 Sucrose Gap Yöntemi	24
1-6 Tek Lif Aksiyon Potansiyelinden Bileşik Aksiyon Potansiyeli Oluşturmak için Model Çalışmaları: İleri Doğru problem	25
1-7 Bileşik Aksiyon Potansiyelinden Lif Dağılım Histogramlarının Belirlenmesi Çalışmaları: Geriye Gogru Problem	29
1-8 Amaç	32
<b>2-YÖNTEM VE GEREÇLER</b>	<b>34</b>
2-1 Deneyde Kullanılan Araçlar	34
2-1.1 Suction Kutusu	34
2-1.2 Direnç Okuma Sistemi	35
2-1.3 Ekstraselüler Kayıt İçin Sinir Kutusu	36
2-1.4 Stimülatör ve İzolasyon Ünitesi	36
2-1.5 Katot Işınlı Ossiloskop	36
2-1.6 Veri Kayıt ve İşlem Sistemi	37



2-1.7	Suction Elektrodu	37
2-1.8	Kullanılan Madde ve Çözeltiler	37
2-2	Deney Düzeneginin Kurgusu	38
2-3	Deneysel Yöntem	40
2-3.1	Kayıt Yöntemi	40
2-3.2	Histolojik Yöntem	42
2-4	Bileşik Aksiyon Potansiyelinden Lif Dağılımının Belirlenmesi için Model Çalışması	43
2-4.1	TLAP Biçim Fonksiyonunun Oluşturulması	43
2-4.2	Geriye Doğru (Inverse) Analiz Yöntemi	46
<b>3-BULGULAR</b>		49
3-1	Suction Deney Sisteminin Kontrolü	49
3-2	Suction ve Ekstraselüler BAP Kayıtlarının Numerik Analizleri	50
3-3	BAP Sinyallerinin Fourier Analizi	55
3-4	Histolojik Sinir Kesiti	60
3-5	Oluşturulan Geriye Doğru Model İle BAP Sinyallerinden Elde Edilen Lif Dağılım Histogramları	62
3-6	Suction Yöntemi ile Az Sayıda Sinir Lifinden Kaydedilen Aksiyon Potansiyelleri	69
<b>4-TARTIŞMA</b>		74
4-1	BAP Kayıtlarının Numerik Analizleri	75
4-2	BAP Kayıtlarının Fast Fourier Analizi	78
4-3	Geriye Doğru Model ile Elde Edilen Lif Dağılım Histogramlarının Histolojik Dağılım ile Karşılaştırılması	80
4-4	Ekstraselüler ve Suction BAP Sinyallerinin Numerik ve Fourier Analizlerinin Histolojik Analizler ile Karşılaştırılması	83
4-5	Bir Kaç Sinir Lifinden Suction yöntemi ile Kaydedilen Aksiyon Potansiyelleri	84
<b>5-SONUÇ</b>		87
<b>6-ÖZET</b>		89
<b>7-SUMMARY</b>		91
<b>8-EKLER</b>		93
<b>9-KAYNAKLAR</b>		103

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AP	Aksiyon Potansiyeli
BAP	Bileşik Aksiyon Potansiyeli
cBAP	Düzeltilmiş bileşik aksiyon potansiyeli
rBAP	Lif dağılımından yeniden oluşturulan BAP
$c_m$	Zarın birim uzunluk başına sırası (F/m)
$g(x)$	Düzeltilme faktörü
$I_i$	İyonik zar akımı (A)
$I_m$	Membran akımı (A)
$\lambda$	Uzay sabiti (m)
$r_d$	Hücrelerarası sıvının akson boyunca birim uzunluk başına direnci
( $\Omega.m$ ).	
$r_l$	Sitoplazma göbeğinin akson eksenini boyunca birim uzunluk başına direnci ( $\Omega.m$ ).
$\tau$	Zaman sabiti (s)
$v$	Sinir lifi iletim hızı (m/s)
$V_m$	Membran potansiyeli (V)
$E(x,t)$	Yeterince uzun sayılabilecek kablo için potansiyelin zaman ve uzay bağımlı değeri (V)
$d$	Lif çapı ( $\mu m$ )
$V_g(t,x)$	Her hangi bir kayıt noktasından gözlenen potansiyel (V)
$V(k)$	Kaynak voltajı (V)
(d-x) $\rho$	Referans elektrodu ile aktif elektrot arasındaki ekstraselüler sıvı direnci ( $\Omega.m$ )
$V_e$	Pipet içerisindeki intraselüler potansiyel (V)
$E_m$ ve $E_o$	Pipet dışında ve içindeki eşdeğer sinir lifinin membran potansiyelleridir (V)
$V_o$	Suction elektrodu tarafından gözlenen potansiyel (V)
$R_p$	Pipet sinir arasında oluşan direnç ( $\Omega$ )
TLAP	Tek lif aksiyon potansiyeli
$w$	Olasılık yoğunluk sabiti
$f(t;v)$	Tek lif aksiyon potansiyeli için biçim fonksiyonu

$A(v_i)$	i. ci gruptaki TLAP nin iletim hızının genlik üzerindeki tanımlayan bir parametre
$H(m_i)$	i. ci gruptaki lif sayısının olasılık yoğunluk sabitine etkisini gösteren bir parametre.
$m_i$	i. ci gruptaki aktive edilmiş lif sayısı
$\tau_i$	i. ci grup için gecikme zamanı (s)
$A, \tau_{o1}$ ve $\tau_{o2}$	Tek lif aksiyon potansiyeli biçim fonksiyonunun genliğini, yükselme hızını ve süresini belirleyen parametreler
T	Sıcaklık ( $^{\circ}C$ )



## ŞEKİLLER

- Şekil-1.1: (A) Akson veya dendrit gibi bir hücrenin silindirik bir uzantısı ve (B) bu aksona karşılık pasif elektrik eşdeğer devre. (C) Akım enjeksiyonundan sonra potansiyelin akson boyunca uzaklıkla değişimi. 5
- Şekil-1.2: Sabit bir akım enjeksiyonu sonrası membran potansiyelinin zamansal ve uzaysal değişimi. 7
- Şekil-1.3: Sabit bir akım enjeksiyonu sonrası, farklı zamanlarda membran potansiyelinin uzaysal değişimleri. 8
- Şekil-1.4: Aksoplazma ile bağlanmış yanyana iki membran segmentini temsil eden elektriksel eşdeğer devre (a) ve aksiyon potansiyelinin sol segmentten sağ segmente doğru yayılmasını ve yayılması sırasında akım kollarını gösteren elektriksel eşdeğer devre (b). 9
- Şekil-1.5: Ekstraselüler monofazik ve bifazik kayıt yöntemlerinin ilke şeması. 20
- Şekil-1.6: Ekstraselüler monofazik kayıt yöntemi ilke şeması. 20
- Şekil-1.7: İçerisine sinir yerleştirilmiş bir suction elektrodunun elektriksel modeli. 22
- Şekil-1.8: Pipet direnci ( $R_p$ ) nin belirlenebilmesi için gerekli düzeneğin elektriksel modeli. 24
- Şekil-1.9: Sucrose gap yönteminin genel ilke şeması (A) ve elektriksel eşdeğer devresi (B). 25
- Şekil-1.10: BAP(t) nin TLAP(t) lerden oluşumunun şematik gösterimi ve iletim karakteristikleri. 26

Şekil-2.1: Suction havuzu genel ilke şeması	35
Şekil-2.2: Direnç okuma sistemi ilke şeması.	35
Şekil-2.3: Deney sisteminin genel şeması.	39
Şekil-2.4: Farklı çaplara sahip sinir lifleri için uygun A, $\tau_{01}$ ve $\tau_{02}$ parametreleri seçildikten sonra TLAP biçim fonksiyonları.	46
Şekil-2.5: Aynı zaman ekseninde 2 cm uzaklık için farklı iletim hız gruplarına ait liflerin TLAP leri.	46
Şekil-3.1: Suction pipet direncinin, suction BAP genlik, türev maksimumları ve integralinin 90 dakikalık gözlem süresince zamanla değişimleri. Her bir nokta 8 deney ortalamasını temsil etmektedir.	49
Şekil-3.2: Uyarıcı elektrot ile gözlem elektrotları arasındaki uzaklığın 1,5 ile 5,5 cm arasında 0,5 cm lik adımlarla uzaklaşarak farklı uzaklıklardan kaydedilmiş suction ve ekstraselüler BAP sinyalleri için birer örnek.	50
Şekil-3.3: Uyarıcı elektrot ile gözlem elektrotları arasındaki uzaklığın 1,5 ile 5,5 cm arasında 0,5 cm lik adımlarla farklı uzaklıklardan kaydedilen suction ve ekstraselüler BAP sinyallerinin integralleri için birer örnek.	50
Şekil-3.4: Farklı sinir kayıtları ve analizlerinin ortalaması olarak suction ve ekstraselüler düzeltme sabitlerinin uzaklıkla değişimleri.	51
Şekil-3.5: Ekstraselüler düzeltme faktörü tersinin ve doğrudan direnç ölçülmesine dayalı olarak ekstraselüler bağıl direncin uzaklıkla değişimleri.	52
Şekil-3.6: Suction ve ekstraselüler düzeltilmiş BAP sinyallerinin türevlerinin uzaklıkla değişimi. Her iki eğri 28 farklı sinirden belirlenen değerlerin ortalamasıdır.	52

- Şekil-3.7 : Farklı Uzaklıklardan kaydedilmiş suction ve BAP sinyallerinin Fast Fourier spektrumu bağlı güç bileşenleri. 55
- Şekil-3.8: Bazı frekans bantları için bağlı güç bileşenlerinin uzaklığa göre değişim eğrileri ve doğru denklemleri. 58
- Şekil-3.9: Histolojik kesiti oluşturulduktan sonra mikroskop altında mikrofotografi çekilen sinirlerden iki kesit örneği. 60
- Şekil-3.10: Histolojik kesiti oluşturulduktan sonra mikroskop altında mikrofotografi çekilen sinirlerden sayım ve yarıçap ölçümü yapmak amacıyla bilgisayar ortamında yeniden işlenerek gri tonda uygun kontrastı oluşturulan iki sinir örneği. 61
- Şekil-3.11: Bir sinirde 2 cm den kaydedilmiş BAP(t) ve aynı uzaklık için model ile hesaplanan lif dağılımından yeniden oluşturulan rBAP. 62
- Şekil-3.12: Bir sinirde 3 cm den kaydedilmiş BAP(t) ve aynı uzaklık için model ile hesaplanan lif dağılımından yeniden oluşturulan rBAP. 63
- Şekil-3.13: Ekstraselüler ve suction yöntemleri ile BAP kaydı yapıldıktan sonra histolojik kesitleri alınan 5 sinir örneği için üç yöntemle göre belirlenen lif dağılım histogramları. 64
- Şekil-3.14: Beş farklı sinir örneği için histolojik, ekstraselüler ve suction BAP kayıtlarından model ile belirlenen, lif çapına göre liflerin bağlı sayısal dağılımları. 66
- Şekil-3.15a: Sinir collagenase içerisine konmadan önce ve sonra suction BAP ların numerik analizi sonucu oluşturulan BAP integralinin uzaklıkla değişimi . 69

- Şekil-3.15b: Sinir collagenase içerisine konmadan önce ve sonra suction BAP ların numerik analizi sonucu oluşturulan BAP türevinin uzaklıkla değişimi . 70
- Şekil-3.15c: Sinir collagenase içerisine konmadan önce ve sonra suction BAP ların numerik analizlerle sonucu belirlenen BAP latansının uzaklıkla değişimi . 70
- Şekil-3.16: Sinir collagenase'a konulmadan önce ve konulduktan sonra kaydedilen suction ve ekstraselüler BAP sinyallerinden model ile elde edilen karşılaştırılmalı lif dağılım hisogramları. 72
- Şekil-3.17: Bir kaç sinir demetinden oluşmuş bir sinir örneğinden çok ince uçlu suction pipeti ile çeşitli puls protokolleri ile kaydedilen aksiyon potansiyelleri. 73



## TABLOLAR

<b>Tablo-2.1</b> Ringer çözeltilisinin içeriği	38
<b>Tablo-2-2:</b> Farklı çaplara ait iletim hızı, TLAP süresi ve 2 cm için gecikme zamanları. İletim hızı $v=d(0,06*T+0.6)$ (Wijesinghe,1991c) eşitliğine göre hesaplanmıştır. Kovacs ve arkadaşlarının vermiş oldukları TLAP süresi ile lif iletim hızı arasındaki fonksiyonel bağıntıdan hesaplanmıştır	44
<b>Tablo-2.3:</b> TLAP için tanımlanan $f(t)=A.\sin(t/\tau_{01}).\exp(-t/\tau_{02})$ fonksiyonda her bir grup için hesaplanmış $A, \tau_{01}, \tau_{02}$ değerleri. Burada $A$ TLAP genliği 1 olacak şekilde, $\tau_{01}, \tau_{02}$ ise Tablo-2.3 deki TLAP süreleri dikkate alınarak hesaplanmıştır.	45
<b>Tablo-3.1:</b> Deney yapılan her bir sinir için ekstraselüler cBAP türevlerinin ve düzeltme sabitlerinin uzaklıkla değişim doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları.	53
<b>Tablo3-2:</b> Deney yapılan her bir sinir için suction cBAP türevlerinin ve düzeltme sabitlerinin uzaklıkla değişim doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları.	54
<b>Tablo-3.3:</b> Ekstraselüler ve suction BAP sinyallerinden modelimize göre lif dağılım histogramlarının histolojik kesitlerden belirlenen histogramların uyumluluğunun $\chi^2$ testi ile karşılaştırılması sonuçları.	67
<b>Tablo-3.4:</b> Ekstraselüler ve suction BAP sinyallerinin Fourier bağlı güç spektrumları-uzaklık ve maksimum türevle-uzaklık değişiminin doğru denklemleri ve aynı sinirin histolojik kesitinden sayılarak elde edilen histogramların normal dağılıma uyduğu farz edilerek hesaplanan ortalama değerleri, standart sapmaları ve varyasyon katsayıları (100xortalama/std. Sapma).	68



<b>Tablo-3.5:</b> Sinir collagenase içerisine konmadan önceki sonraki suction BAP integrallerinin uzaklığa göre değişim doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları ( $R^2$ )	71
<b>Tablo-3.6:</b> Sinir collagenase içerisine konmadan önce ve sonra suction BAP türevlerinin uzaklığa göre değişiminin doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları ( $R^2$ ).	71
<b>Tablo-3.7:</b> Sinir collagenase içerisine konmadan önce ve sonra suction BAP latanslarının uzaklığa göre değişim doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları.	71
<b>Tablo-3.8:</b> Sinirin collagenase içerisine konmadan önce ve konduktan sonra ekstraselüler ve suction BAP kayıtlarından model ile elde edilen lif dağılım histogramlarının karşılaştırılmasında $\chi^2$ ve p olasılıkları. $\chi^2$ hesaplanmasında collagenase yokken belirlenen bağıl sayılar beklenen değer, collagenase varlığında belirlenen bağıl sayılar gözlenen değer olarak ele alınmıştır.	72
<b>Ek-Tablo-1:</b> Ekstraselüler BAP sinyallerinin farklı uzaklıklar için hesaplanan düzeltme sabitleri	93
<b>Ek Tablo-2:</b> Suction BAP sinyallerinin farklı uzaklıklar için hesaplanan düzeltme sabitleri	94
<b>EkTablo-3:</b> Ekstraselüler BAP türevlerinin maksimumlarının (V/s) çeşitli uzaklıktaki değerleri.	95
<b>EkTablo-4:</b> Suction BAP türevlerinin maksimumlarının (V/s) çeşitli uzaklıktaki değerleri.	96
<b>Ek Tablo-5:</b> Farklı uzaklıklardan kaydedilmiş <b>suction</b> BAP sinyallerinin Fast Fourier spektrum bağıl güç bileşenlerinin her bir frekanstaki ortalama değerleri (n=15).	97
<b>Ek Tablo-6:</b> Farklı uzaklıklardan kaydedilmiş <b>ekstraselüler</b> BAP sinyallerinin Fast Fourier spektrum bağıl güç bileşenlerinin her bir frekanstaki ortalama değerleri (n=15).	98
<b>Ek Tablo-7:</b> Bazı frekans bantları için suction BAP kayıtlarının % bağıl güç bileşenlerinin uzaklığa göre ortalama değerleri (n=15).	99

<b>Ek Tablo-8:</b> Bazı ferkans bantları için ekstraselüler BAP kayıtlarının % bağıl güç bileşenlerinin uzaklığa göre ortalama değerleri (n=15).	99
<b>Ek Tablo-9:</b> Farklı 5 sinir örneği için histolojik, ekstraselüler ve suction yöntemlerinden elde edilen her bir lif grubu için % bağıl lif sayıları.	100
<b>Ek Tablo-10 :</b> Sinir collegenase içerisine konmadan önce ve konduktan sonra 2 cm den kaydedilen BAP sinyallerinin modelden elde edilen % bağıl lif sayıları.	101



# 1-GİRİŞ

## 1-1 Membran Potansiyelinin Doğası ve Aksiyon Potansiyelinin Oluşumu

Periferik sinir sisteminde iletimin en temel birimi aksiyon potansiyelidir. Canlıların iç ve dış ortamlarındaki her türlü değişiklik özelleşmiş reseptör hücrelerinde aksiyon potansiyeline dönüştürülerek sinirler yolu ile beyine iletilir, burada algılanır, yorumlanır ve saklanır. Beyinden perifere gönderilen emirler de yine sinirler yolu ile aksiyon potansiyeli şeklinde iletilir.

Hücre membranı lipit çift tabaka ve bu tabaka içine serpiştirilmiş protein kanallarından oluşmaktadır. Hücre dışından içine veya içinden dışına doğru oluşan iyonik akımlar bu iyon kanallarınca kontrol edilmektedir. Membranda pasif ve aktif olmak üzere iki tür iyon kanalı mevcuttur. Pasif kanallar dış faktörlerden önemli ölçüde etkilenmezler ve dinlenim membran potansiyelinin oluşmasında önemli rol oynarlar. Aktif kanallar ise, pasif kanalların aksine herhangi bir uyarıcı sinyale cevap olarak açılır ve kapanırlar. Membranın dinlenim durumunda çoğu aktif kanallar kapalıdır, açılma olasılıkları büyük oranda üç etkiye; membran potansiyelindeki değişmeye, ligand bağlanmasına ve membranın geçmişine bağlıdır (KANDEL ve ark., 1991; HILL, 1992; AIDLEY ve STANFIELD, 1996).

Herhangi bir nöron hücresinin içi ile dışı arasında farklı konsantrasyonlarda çeşitli iyonlar vardır. Hücre içerisinde potasyum iyonu ( $K^+$ ) ve organik anyonlar fazla iken, hücre dışında sodyum ( $Na^+$ ) ve klor ( $Cl^-$ ) iyon konsantrasyonu fazladır. Bu iyon konsantrasyon farkından dolayı hücre içi ile hücre dışı arasında bir potansiyel farkı mevcuttur ve membran potansiyeli olarak adlandırılır. Bu potansiyel farkı hücre dinlenimde iken negatiftir ve

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_k [K^+]^{dis} + P_{Na} [Na^+]^{dis} + P_{Cl} [Cl^-]^{ic}}{P_k [K^+]^{ic} + P_{Na} [Na^+]^{ic} + P_{Cl} [Cl^-]^{dis}} \quad (1-1-1)$$

şeklinde Goldman-Hodgkin-Katz denklemi ile verilir. Bu denklem bize, membran potansiyelinin konsantrasyonları yüksek ve membranın iyi geçirgen olduğu iyon veya iyonların denge potansiyeli yakınlarında bulunduğunu kanıtlar. Dinlenimde membranın iyonlara geçirgenliği, örneğin mürekkep balığı dev aksonu için,

$$P_K \div P_{Na} \div P_{Cl} = 1 \div 0.04 \div 0.45$$

şeklindedir (KANDEL ve ark., 1991; PEHLIVAN, 1997). Dinlenimde membranın diğer iyonlara göre  $K^+$  geçirgenliği oldukça büyük olduğundan, dinlenim membran potansiyeli  $K^+$  iyonu tarafından belirlenir ve  $K^+$  denge potansiyeli civarındadır (-70 mV).

Zarda herhangi bir nedenle bir depolarizasyon gelişirse önce membranda bulunan potansiyel bağımlı  $Na^+$  kanalları açılmaya başlar. Sodyum kanallarının açılmasıyla, hem  $Na^+$  iyon konsantrasyon farkı ve hem de elektrik alan etkisiyle hücre içerisine hızlı bir şekilde iyon girişi başlar. Açılan  $Na$  kanalları membranın daha fazla depolarizasyonuna, bu durum ise daha fazla  $Na$  kanalının açılmasına ve zarın daha fazla  $Na$  geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır. Böylece pozitif geribeslemeli bu süreç membran potansiyelini  $Na$  denge potansiyeline iyice yaklaştırmaktadır.

Daha sonra  $Na$  kanalları kendiliğinden kapanmaya başlarlar. Bu sırada gecikmeli olarak açılan  $K$  kanalları sayısı da artar. Tıpkı  $Na$  kanallarında olduğu gibi  $K$  kanalları da depolarizasyonla aktive olur, fakat  $K$  kanal aktivasyonu daha yavaş bir sürteçtir. Potasyum kanallarının aktivasyonu ile hücre dışına  $K^+$  çıkışı başlamakta ve membran potansiyeli yeniden negatifleşerek  $K$  denge potansiyeline yaklaşarak dinlenim değerine ulaşmaktadır (MOUNTCASTLE, 1968; STEIN, 1981; RUCH-PUTTON, 1982; SCHAUF ve ark., 1990; SPERELAKIS, 1995).

Membranın herhangi bir noktasında oluşan bu elektriksel aktivite yani aksiyon potansiyeli sinirin komşu bölgelerini de aktive etmekte ve bu aktivite uzak noktalara iletilmektedir. Sinirde oluşan bu aktivitenin iletilme hızı da bazı faktörler tarafından belirlenmektedir. Bunlar şu şekilde sıralanabilmektedir,

a- Genel olarak uyarılabilirliği yüksek olan liflerin iletim hızları da büyüktür.

b- Zarın birim yüzeyindeki Na kanalları sayısı çoğaldıkça iletim hızı da artmaktadır.

c- Zar sığası  $C_m$ , küçüldükçe iletim hızı artmaktadır. Miyelin kılıfı sığayı küçülttüğünden iletim hızını artırıcı yönde etki eder.

d- Aksoplazmanın öz iletkenliği büyüdüğüçe iletim hızı artmaktadır.

e- İletim hızı sıcaklıkla artmaktadır.

Akson çapı büyüdüğüçe iletim hızı da artmaktadır. Miyelinsiz liflerde iletim hızı yaklaşık yarıçapın karekökü ile, miyelinli liflerde ise yarıçapla doğru orantılı olarak artmaktadır (VASLESCU ve MARGINEANU, 1982; FERREIRA ve MARSHALL, 1985; KANDEL ve ark., 1991; KETTENMANN ve GRANTYN, 1992)

## 1-2. Kablo Teorisi ve Sınırdaki İletim Hızına Etkili Faktörler: Zaman ve Uzay Sabiti

Nöronlar, sinyal oluşumu sırasında değeri değişmeyen pasif elektriksel özelliklere de sahiptirler. Bu sabit özelliklerden en önemlileri membran sığası, pasif kanal iletkenliği ve hücreiçi sıvı iletkenliğidir. Bu özellikler sabit olmalarına karşın, nöronlardaki aktif sinyal oluşumu süreçlerini önemli ölçüde etkilerler. Örneğin postsinaptik potansiyel oluşum süresi, bu sinaptik potansiyelin tetikleme bölgesine ulaştığında ne kadar etkili olacağını, aksiyon potansiyeli başladıktan sonra tetikleme bölgesinden akson terminaline kadar hangi hızla gideceği membranın pasif özelliklerine bağlıdır.

Membrandan herhangi bir akım ( $I_m$ ) geçirmeye çalıştığımızda, bu akım, biri pasif kanallardan iyon geçişlerine karşılık iyonik  $I_i$  akımı, diğeri kondansatörün sadece dolması veya boşalması sırasında geçen kapasitif  $I_c$  akımı olmak üzere, iki ayrı koldan ilerler. Zardan geçtiğini düşündüğümüz elektriksel akım nedeni ile membran potansiyelinde de değişimler olur. Diğeryandan kapasitif akım,  $i=dQ/dt=C.dV/dt$  tanım bağıntısından, ancak kondansatörün iki ucu arasındaki potansiyel farkının değişmesi süresince geçer.

Pasif elektrik elemanları ile temsil edilen ve pasif membrana elektriksel eşdeğer olan devreye (Şekil-1-1) dikdörtgen biçiminde bir akım pulsu verildiğinde, A ve B noktaları arasında gözlenen potansiyelin zamanla değişimi,

$$V_m(t) = I_m \cdot r_m [1 - e^{-t/\tau}] \quad (1-2-1)$$

şeklinde bulunmaktadır. Burada,

$$\tau = r_m \cdot C_m \quad (1-2-2)$$

membranın zaman sabiti adını alır. Çeşitli tip membranların zaman sabitleri 1-20 ms arasında değişmektedir.

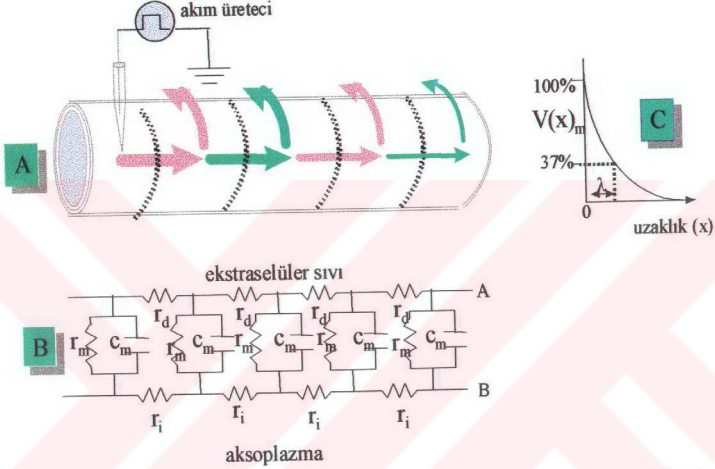
Zaman sabitinin sinaptik giriş (input) integrasyonuna ve iletim hızına yansımaları özellikle önemlidir. Sinaptik potansiyellerin çoğunluğu ligand-kapılı kanalların açılmasıyla tetiklenen, kısa sinaptik akımlar tarafından oluşturulurlar. Sinaptik potansiyellerin yükselme evrelerinin süresi membranın hem aktif hem de pasif özellikleri tarafından belirlenirken, iniş evresinin süresi sadece pasif özelliklerce belirlenir. Sinaptik potansiyellerin var olma süreleri membran zaman sabitinin bir fonksiyonudur. Zaman sabitinin büyük olması, sinaptik potansiyelin süresinin de büyük olması demektir. Sinaptik potansiyeller aynı zamanda üst üste geldiklerinde, bu potansiyeller toplanarak temporal toplama olarak bilinen işlem gerçekleşir. Bu yolla her bir uyarıcı postsinaptik potansiyeller tek başlarına uyarı oluşturamazlarken, toplamları aksiyon potansiyelini tetikleyebilir. Eğer postsinaptik hücre büyük membran zaman sabitine sahipse, sinaptik potansiyelin sönümlenme süresi uzar ve temporal toplama şansını bu yolla artırmış olur (KANDEL ve ark., 1991; DEUTSCH ve DEUTSCH, 1992; PEHLİVAN, 1997).

Zaman sabitinin iletim hızına yansımaları ise aksi yönde olur. Zaman sabitinin büyük olması, bir bölgedeki potansiyel değişiminin komşu bölgede meydana getireceği değişikliğin gecikmesine, dolayısı ile iletim hızının küçülmesine neden olur.

Pasif membran özellikleri, içi ve dışı iletken, çeperleri ise sızıntılı bir kondansatör gibi davranan bir kabloya benzetilebilmektedir. Bu benzetme ile bir nöronun akson veya dendrit gibi bir uzantısı Şekil-1-1 deki gibi bir elektriksel eşdeğer



devre ile temsil edilebilmektedir. Şekildeki silindirik akson zarının birim uzunluk başına direnci  $r_m$  [ $\Omega \cdot m$ ] ile, birim uzunluk başına sığası ise  $c_m$  [F/m] şeklinde gösterilmiştir.  $r_i$  [ $\Omega/m$ ] sitoplazma göbeğinin akson eksenini boyunca birim uzunluk boyunca direncini,  $r_d$  [ $\Omega/m$ ] ise ekstraselüler sıvının akson boyunca birim uzunluk başına direncidir.



Şekil-1.1: (A) Akson veya dendrit gibi bir hücrenin silindirik bir uzantısı ve (B) bu aksona karşılık pasif elektrik eşdeğer devre. (C) Akım enjeksiyonundan sonra potansiyelin akson boyunca uzaklıkla değişimi.

Bu sisteme herhangi bir yerinden akım enjekte edildiğinde, bir süre sonra membran potansiyeli dengeye ulaşır ve kapasitif akım sıfırlanır.  $I_c=0$  olunca bütün membran akımı salt iyonik temelli, membran potansiyelinin uzaysal değişimi ise sadece  $r_m$  ve  $r_i$  nin bağlı değerlerine bağlı olur.

Hücre içine enjekte edilen bu akım membran içinden dışına doğru geçişinde bir çok yoldan devresini tamamlar. Akım yollarından herbiri seri olarak bağlanmış, akson boyunca sitoplazma direnci ( $R_i$ ), membran direnci ( $r_m$ ) ve ekstraselüler direnç ( $r_d$ ) olmak üzere üç sabit direnç bileşeninden oluşur. Herbir akım kolu için toplam sitoplazma direnci, akımın enjekte edildiği nokta ile akson veya dendrit üzerindeki

herhangi bir nokta arasındaki direnç olarak tanımlanabilmektedir. Seri dirençler toplandığından,  $R_i=r_i x$  olarak yazılabilir. Burada  $x$  akson veya dendrit boyunca akımın enjekte edildiği noktadan ölçüm yapılan noktaya kadar olan toplam akson uzunluğudur.

Akım daima direncin düşük olduğu kolu tercih edeceğinden ve akımın enjekte edildiği noktadan itibaren toplam aksiyal direnç  $R_a$ , uzaklıkla artacağından, enjeksiyon noktasına yakın yerlerde akım yoğunluğu  $I_m(x)$  yüksek olacak ve uzaklaştıkça düşecektir. Potansiyel değişikliği de akım gibi uzaklıkla azalır ve  $V_m(x)=I_m(x)r_m$  yazılabilir. Membran potansiyelindeki bu azalmanın üssel olduğu ve

$$\Delta V_m(x) = \Delta V_0 e^{-x/\lambda} \quad [\text{volt}] \quad (1-2-3)$$

denklemine uyduğu gösterilmiştir. Burada  $\lambda$  membranın uzay sabiti,  $x$  ise enjeksiyon noktasından itibarenki uzaklık,  $V_0$  ise akımın enjekte edildiği noktadaki ( $x=0$ ) potansiyel değişikliğidir.

Uzay sabiti  $\lambda$ ,  $\Delta V_m(x)$  nin  $x=0$  daki değerinin ( $\Delta V_0$ ) 37 % sine düştüğü uzaklık olarak tanımlanır, ve hücre parametrelerine

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i + r_d}} \quad (1-2-4)$$

şeklinde bağlıdır. Büyük hacimli iletken ortamda,  $r_d \ll r_i$  olacağından  $r_d$  ihmal edilebilir ve  $\lambda$  kısaca  $r_m$  nin  $r_i$  ye oranı ile belirlenir. Membran ne kadar yalıtkan ( $r_m$  nin büyük olması) ve hücre içi ortam da iyi iletken özelliklerine sahip olursa ( $r_i$  nin düşük olması)  $\lambda$  da o kadar büyük olur. Uzay sabitinin büyük olması, akımın membranda yok olmadan önce hücre içi ortamda daha uzak noktalara yayılabilmesi ve dolayısı ile yayılma hızının büyük olması anlamına gelmektedir. İletim hızının akson çapına bağlılığı da buradan kaynaklanır çünkü; birim uzunluk başına aksoplazma direnci ( $r_i$ ) akson yarıçapına bağlıdır.

Pasif zar özelliklerinin tam bir analizi, uzay ve zaman bağımlı olarak,

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 E_m}{\partial x^2} = \tau \frac{\partial E_m}{\partial t} + E_m \quad (1-2-5)$$



zar potansiyelinin eş değerini differansiyel denklemine ulaştırmakta, bunun çözüümü ise koşullara bağlı bulunmaktadır. Diğer yandan, yeterince uzun sayılabilecek bir kablo için, potansiyelin zaman ve uzay bağımlı değeri

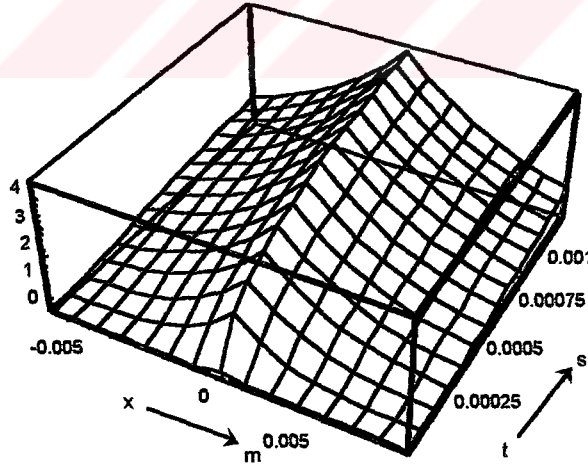
$$E(x,t) = \frac{r_i \lambda I_0}{4} \left\{ e^{-\frac{|x|}{\lambda}} \left[ 1 - \operatorname{erf} \left( \frac{|x|}{2\lambda} \sqrt{\frac{\tau}{t}} - \sqrt{\frac{t}{\tau}} \right) \right] - e^{-\frac{|x|}{\lambda}} \left[ 1 - \operatorname{erf} \left( \frac{|x|}{2\lambda} \sqrt{\frac{\tau}{t}} + \sqrt{\frac{t}{\tau}} \right) \right] \right\} \quad (1-2-6)$$

şeklindedir. Burada erf hata fonksiyonudur (error function) ve

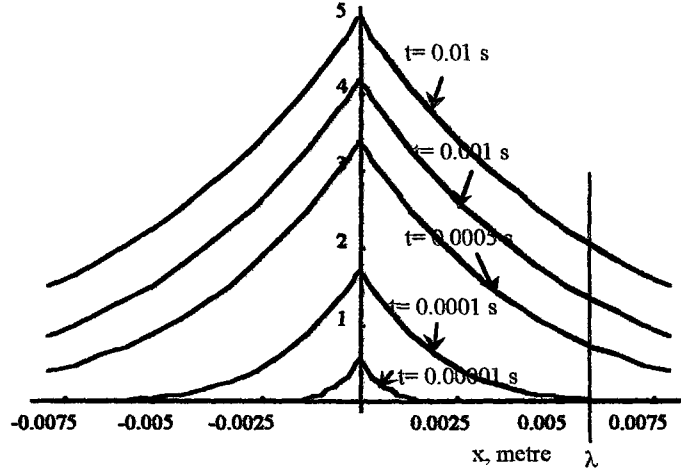
$$\operatorname{erf}(y) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^y e^{-z^2} dz \quad (1-2-7)$$

dir.  $\operatorname{erf}(\infty)=1$  ve  $\operatorname{erf}(-\infty)=-1$  dir. Burada  $I_0$ ,  $x=0$  da kablo içine enjekte edilen sabit akımdır (FERREIRA ve MARSHALL, 1985; PLONSEY ve BARR, 1988).

Potansiyelin pasif yayılması sırasında membran potansiyelinin zaman ve uzaysal değişiminin üç boyutlu çözüümü Şekil-1.2 de görülen bir şekilde olur. Aynı koşullarda fakat farklı zamanlarda sabit akım uygulandıktan sonra potansiyelin uzaklığa bağlı olarak yayılmasının değişim biçimi Şekil-1.3 de görölmektedir.



Şekil-1.2: Sabit bir akım enjeksiyonu sonrası membran potansiyelinin zamansal ve uzaysal değişimi.



Şekil-1.3: Sabit bir akım enjeksiyonu sonrası, farklı zamanlarda membran potansiyelinin uzaysal değişimleri.

Nöronlarda voltaj değişikliğinin bu tür yayılması elektrotonik yayılma olarak adlandırılır. Uzay sabiti tarafından belirlenen elektrotonik yayılma nöronal fonksiyonlarda iki önemli işleve sahiptir. Birincisi, uzaysal toplamayı etkilemesidir. İkincisi ise aksiyon potansiyelinin yayılma hızı üzerindeki etkisidir. Membran bir kez herhangi bir yerinden eşik üstü bir potansiyele depolarize edildiğinde, hızlı aktive olan voltaj bağımlı  $\text{Na}^+$  kanallarının açılmasına yanıt olarak o bölgede aksiyon potansiyeli oluşur. Bu bölgede oluşan ve aksiyon potansiyeli adı verilen bu noktadaki potansiyel değişimi elektrotonik olarak akson boyunca yayılır ve komşu bölgeleri de depolarize ederek membran potansiyelini eşik değere yükseltir ve o bölgelerde de aksiyon potansiyelini oluşturur (FERREIRA ve MARSHALL, 1985; PLONSEY ve BARR, 1988; DEUTSCH ve DEUTSCH, 1992).

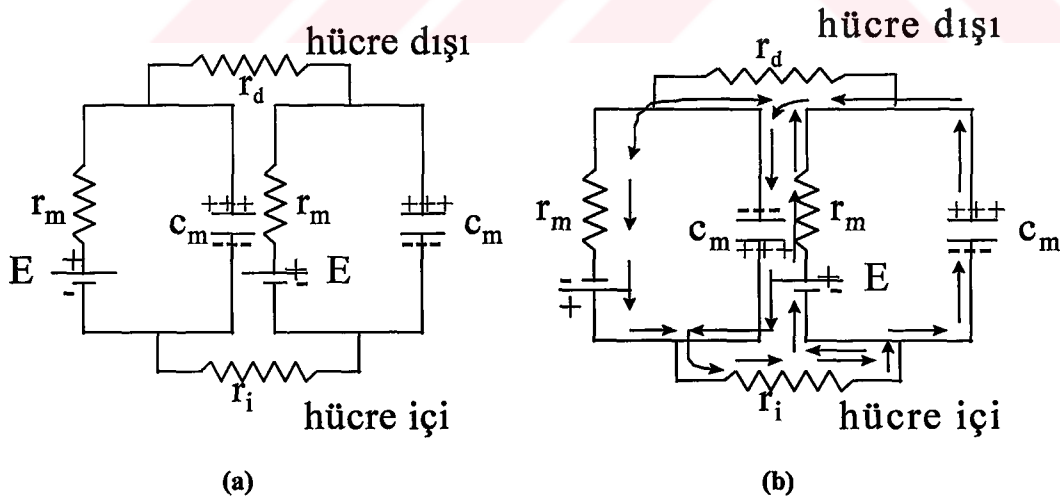
Membranın uyarılmış bölgesi ile uyarılmamış bölgesi arasındaki potansiyel farkından kaynaklanan depolarizasyon, “lokal-devre akımı” şeklinde de gösterilebilir. Membranın aktif olmayan bölümünün depolarize olması, membran potansiyelini eşik değere ulaştırır, bu bölgedeki voltaj bağımlı  $\text{Na}^+$  kanalları açılır, elektrokimyasal gradyent etkisi ile hücre içerisine  $\text{Na}^+$  girer ve depolarizasyon daha da büyük değerlere ulaşır. Depolarizasyondaki bu artış (Hodgin çevrimi) daha çok  $\text{Na}^+$  kanalının açılmasını sağlar ve böylece hücre içine daha çok  $\text{Na}^+$  girişi olur. Sonuç olarak, lokal membran potansiyeli kritik değere yaklaşıncaya, depolarizasyon

pasiften kendi kendini yenileyen aktif işleme dönüşür. Aktif olarak oluşan bu depolarizasyon membranın diğer bölgelerine pasif ve lokal devre akımı olarak yayılır ve bu döngü kendini tekrarlar.

### 1-2-2. Pasif Membran Özellikleri ve Akson Çapının İletim Hızı Üzerindeki Etkisi

Aksiyon potansiyelinin iletimi sırasında depolarizasyonun pasif olarak yayılması anlık bir olay değildir. Aslında depolarizasyonun pasif yayılması aksiyon potansiyeli iletim hızını sınırlandırıcı bir faktördür. Aksoplazma direnci  $r_i$  ile birbirine bağlanmış iki membran segmentinin basitleştirilmiş elektriksel eşdeğer devresi (Şekil-1-4) göz önüne alınarak, bu sınırlandırma açıklanabilir.

Membranın bir segmentinde başlayan aksiyon potansiyeli komşu membranda depolarize edici bir akım oluşturmakta, bu akım da membran potansiyelini eşik değere yaklaştırmaktadır. Ohm yasasına göre, aksoplazma direnci ne kadar büyük olursa devrede oluşacak akım da o kadar az olacak ( $I=V/R$ ) ve dolayısıyla komşu segmentteki membran yükünü ( $\Delta Q$ )de o kadar geç değiştirecektir.



Şekil-1.4: Aksoplazma ile bağlanmış yanyana iki membran segmentini temsil eden elektriksel eşdeğer devre (a) ve aksiyon potansiyelinin sol segmentten sağ segmente doğru yayılmasını ve yayılması sırasında akım kollarını gösteren elektriksel eşdeğer devre (b).

Akım küçük olduğunda  $\Delta Q$  yavaş değişeceğinden  $\Delta V = \Delta Q / C$  bağıntısına göre membran potansiyeli de yavaş değişecektir. Benzer şekilde membran sığasının ( $c_m$ ) da büyük olması membranda daha çok yükün dolmasını gerektireceğinden, aksiyon potansiyelini başlatabilmesi için akımın uzun süre devreden geçmesi gerekir. Dolayısıyla, aksonda depolarizasyonun yayılması için gerekli süre hem birim uzunluk başına aksiyal dirence, hem de sığaya ( $r_i$  ve  $c_m$ ) bağlıdır. Pasif yayılma hızı,  $r_i c_m$  çarpımı ile ters orantılıdır. Eğer bu çarpım küçük ise hem depolarizasyonun pasif yayılma hızı ve hem de aksiyon potansiyelinin yayılma hızı artacaktır.

Aksiyon potansiyelinin hızlı yayılması fonksiyonel olarak önemlidir ve iki ayrı mekanizma aksiyon potansiyeli yayılma hızını artırabilir. Birinci mekanizma akson çapının büyük olmasıdır. Birim uzunluk başına akson sığası akson çapı ile doğru orantılı olarak artarken,  $r_i$  etkin kesit alanı ile ters orantılıdır. Dolayısıyla hızın ( $v$ )  $a^2/a$  (veya  $a$ ) ile doğru orantılı olduğu sonucuna ulaşılır ( $v \propto 1/\tau$ ,  $\tau = r_m c_m$ ). Gerçekte miyelinli liflerde iletim hızının lif çapı ile doğrusal olarak değiştiği deneysel olarak da gösterilmiştir (GASSER ve GRUNDFEST, 1939; GASSER, 1941; VASLESCU ve MARGINEANU, 1982; WIJESINGHE ve ark., 1991c).

İletim hızını artırmanın ikinci yolu, miyelinlenme sonucu  $r_i \cdot c_m$  çarpımının küçük olmasıdır. Miyelinlenme fonksiyonel olarak membran kalınlığının 100 defa büyütülmesi ile eşdeğerdir. Membran gibi düzlem kondansatörün sığası plakalar arasındaki maddenin kalınlığı ile ters orantılı olduğu için, miyelinizasyon  $c_m$  yi ve dolayısıyla  $r_i \cdot c_m$  çarpımını küçültür. Toplam lif çapında miyelinlenme ile oluşturulan belirli bir orandaki artışın  $r_i \cdot c_m$  üzerindeki yüzde etkisi, aynı oranda lif çapının artmasıyla oluşturulacak akson çapındaki artışa göre çok daha büyük olmaktadır. Bu nedenle miyelinli aksonlardaki iletim hızı aynı çaplı miyelinsizlere göre çok daha büyüktür.

Membran potansiyeli aksonun miyelinli kesiminde tamamen pasif olarak yayıldığından aksiyon potansiyeli genişliğindeki azalmayı önlemek için miyelin kılıfına her 1-2 mm de bir Ranvier boğumu ile ara verilmiştir. Her nodal membran alanı çok küçük olmasına karşın (akson Ranvier boğumu membranında  $Na^+$  kanalı

yoğunluğu  $12000/\mu\text{m}^2$ , myelinsiz aksonda  $200/\mu\text{m}^2$  dir) oldukça çok voltaj bağımlı Na kanalına sahiptir (GRISSMER, 1986; SHRAGER, 1986; SHRAGER, 1989; WAXMAN ve RITCHIE, 1992; RUBINSTEIN, 1995). Böylece pasif olarak yayılan depolarizasyona cevap olarak voltaj bağımlı  $\text{Na}^+$  kanalları açılarak içeri doğru depolarize edici büyük bir  $\text{Na}^+$  akımı oluşur. Düzenli olarak dağılmış bu boğumlar aksiyon potansiyelinin periyodik olarak yenilenmesini sağlar ve aksiyon potansiyelinin yok olmasını önler.

Rushton (STEIN, 1981 e göre), lifin toplam çapını ve miyelin kılıfının kalınlığının b ve akson çapının a olduğunu varsayarak, lif boyunca voltaj yayılmasının optimum olabilmesi için, toplam çapın ne kadarını akson, ne kadarını da miyelin kılıfını oluştursun sorusunu,

$$\ln(b/a)=-1/2$$

şeklinde cevaplamıştır.  $-1/2$  nin doğal logaritması 0,6 olduğundan, toplam çapın %60' nı akson, %40' nı ise miyelin kılıfının oluşturması gerektiğini belirtmiştir. Yine miyelinli liflerde iletim hızı lif çapı ile doğru orantılı olarak değişirken, AP oluşturmak için gerekli olan eşik akım şiddeti lif çapı ile doğru orantılı olarak artmaktadır (STEIN, 1981 ).

Sinir liflerinin AP iletimi esnasında yapılarının ne kadar düzgün olduğu, değişmediği varsayılırsa da gerçekte çaplarında ve şekillerinde dolayısıyla membran özelliklerinde hatta tek internodlarda dahi farklılaşmalar olabilmektedir. Bununla beraber her lif tipi için lif çapı ile iletim hızı arasında monotonik bir ilişkinin varlığı kabul edilir.

Lif çapı-iletim hızı arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalarda, hem lif popülasyonuna hem de tek life dayanan iletim hızı hesaplamaları için korelasyonlar da yapılmıştır. A-liflerinin iletim hızlarının lif çapının ( $\mu\text{m}$ ) 6 dönüşüm (conversion) faktörü ile çarpılması suretiyle elde edilebileceği gösterilmiştir (WAXMAN, 1981). Geometrik benzerlik gösteren liflerde iletim hızı ile lif çapı arasındaki teorik ilişki belirlenerek, lif çapının yaklaşık  $0.2 \mu\text{m}$  gibi kritik bir değerinden daha büyük değerlerinde myelinli liflerin iletim hızlarının aynı kalınlıktaki myelinsiz liflerden daha büyük olduğu gösterilmiştir (WAXMAN, 1981).

Waxman ve Bennet (1972) myelinli lifler için lif çapı ile iletim hızı arasında doğrusal bir ilişki, miyelinsiz lifler için ise parabolik bir eğri belirlemiştir. İletim hızının nodlar arası (internode) uzaklık ile de ilişkili olduğunu gösterilmiştir ve internode uzunluğu/lif çapı oranının 100 ile 200 arasında olduğunda iletim hızının maksimum olduğu gösterilmiştir (WAXMAN, 1981).

İletim hızının sıcaklık bağımlı olduğu yine araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (FRANSEN ve WIENEKE, 1994 ). 35 °C dolaylarında iletim hızı ile sıcaklık arasındaki ilişki 1 celsius değişim başına hızdaki değişim  $\Delta v/\Delta T$  verilerek anlatılmaktadır (GEERLINGS ve MECHELSE, 1985). Geerlings ve Mechelse deri sıcaklığı için bu oranı 2.20 m/s/°C olarak bulmuşlardır. İletim hızı (v) ile lif çapı (d) arasında T sıcaklık olmak üzere, sıcaklığa bağlı

$$v = d(0,06T+0,6)$$

bağıntısının varlığı gösterilmiştir (WIJESINGHE ve ark., 1991c). Tek lif aksiyon potansiyeli süresi de ortam sıcaklığı ile ters orantılı olarak değişmektedir (BOSTOCK ve ark, 1981).

Ancak, iletim hızı ile lif çapı arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığına ilişkin bazı bulgular da vardır. (WAXMAN, 1981). Bu bulgulara göre küçük çaplı liflerin büyük çaplılara göre daha düşük v/d oranı elde edilmektedir. Doğrusallıktan sapmanın nedeninin, ya geometrik farklılıktan veya farklı çaplardaki liflerin spesifik membran özelliklerinin farklılığından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.

### 1.3. Hacim İletkenliği ve Potansiyel İlişkisi

Kalp hücresi, fotoreseptör hücresi, kas ve sinir hücresi gibi uyarılabilir hücreler uyarıldıklarında, oluşan uyarının yayılması sırasında uyarılmış bölgeler ile uyarılmamış bölgeler arasında bir potansiyel farkı oluşur. Elektromotor kuvvet kaynağı gibi davranan bu potansiyel farkı etkisinde hacim iletkeninden bir akım geçer. Oluşan bu akım hacim iletken ortamda devresini tamamlarken, bu ortamın herhangi bir p noktasında potansiyel düşmesi gözlenir.



Uyarılabilir hücrelerin aktivitelerinden kaynaklanan bu elektrik potansiyeller, hücreleri izole etmeden ve hücrelere zarar vermeden yüzeyel elektrotlarla herhangi bir noktadan ölçülebildiği ve bu potansiyellerin ölçülmesi birçok olayın gözlenmesine de olanak verdiği için uzun yıllardan beri elektrofizyolojinin büyük ilgisini çekmektedir. Hacim iletkenindeki bu elektrik potansiyeller elektrokardiografide ve elektrookülografide olduğu gibi yüzeyel elektrotlarla (noninvasively), veya iğne elektrot veya kateterle ölçülebilmektedir.

Supramaksimal uyarılarla uyarılan sinirden yüzeyel elektrotlarla tüm sinir aktivitesinin gözlenmesi klinik elektrofizyolojide de standart bir araç olmuştur. Bu yöntemin en büyük avantajı uygulamanın nisbeten kolay, ve yeterli genlikli uyarı sonucu aktive olmuş büyük bir lif gurubunun aktivitelerinin eş zamanlı olarak gözlenebilir olmasıdır (STEGEMAN ve DE WEERD, 1982).

Hacim iletkeninde ortaya çıkan potansiyel farkları, kaynak özellikleri ile birlikte elektrotların konumlarına ve kaynaktan uzaklıklarına da bağlıdır. Bu nedenle, kolayca ölçülebilen bu potansiyel farklarının yorumlanması oldukça zordur. İntraselüler olarak kaydedilen aksiyon potansiyeli 1 ms den daha küçük süreli ve yaklaşık genliği 100 mV (pozitif) olan monofazik bir değerde iken, yüzeyel elektrotlarla kaydedildiğinde hacim iletken ortamın etkilerinden dolayı iki veya üç fazlı olarak gözlenmektedir (STEGEMAN ve DE WEERD, 1982).

Bu potansiyelleri anlamak ve daha ayrıntılı bilgi edinmek için kaynağı çevreleyen hacim iletken özelliklerini de dikkate alan modeller üzerine büyük çaba harcanmıştır (BARKER ve ark, 1979a,b; HERINGA ve ark, 1982; STEGEMAN ve DE WEERD, 1982; SCHOONHOVEN ve STEGEMAN, 1986a,b; XIAO ve ark, 1995).

Sinir liflerinin intraselüler veya membran potansiyellerinden kaynaklanan ekstraselüler potansiyellerini modelleyen araştırmaların temelini, Hermann, Lorente de No ve Plonsey nin çalışmaları oluşturmaktadır (STRUIJK, 1997).

Genel olarak herhangi bir hacimde elektrik yükü ile potansiyel alan arasındaki ilişki Maxwell denklemleri ile verilmektedir. Elektriksel olarak iletken dokulardan oluşmuş biyolojik sistemler için bu eşitlikler Ohm kanununun üç boyutlu analogisine dönüşmektedir. Bu da Poisson eşitliği,

$$\nabla^2 V = -I_v / \sigma \quad (1-3-1)$$

ile açıklanabilmektedir (BARKER ve ark., 1979b; HERINGA ve ark., 1982; SCHOONHOVEN ve STEGEMAN, 1986a; SCHOONHOVEN ve STEGEMAN, 1991; XIAO ve ark., 1995). Burada V belirli bir noktadaki elektrik potansiyeli (volt cinsinden), aynı noktada  $I_v$  hacim akım kaynak yoğunluğu ( $A/m^3$ ) ve  $\sigma$  ise dokunun elektriksel öz iletkenliğidir ( $\Omega.m$ )<sup>-1</sup>.

Gerçek anatomik yapı içerisinde bu denklemin tam çözümünü bulmak oldukça karmaşık ve zordur.

Hacim iletken ortamda aktif sinir lifinden başka bir kaynak olmadığı düşünüldüğünde, Poisson eşitliği Laplace eşitliğine dönüşmektedir,

$$\nabla^2 V = 0 \quad (1-3-2)$$

Laplace eşitliği silindirik polar koordinat koşullarında

$$\frac{\partial^2 V}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial V}{\partial r} + \frac{\partial^2 V}{\partial z^2} = 0 \quad (1-3-3)$$

olarak verilebilmektedir. Burada r çap doğrultusunda (radius) uzaklık, z ise akson uzunluğu boyunca (longitudinal) uzaklıktır. Poisson eşitliğinin tam çözümü, Laplace eşitliğinin genel çözümü ve Poisson eşitliğinin sınır koşullarında bir özel çözümünün bulunmasını gerektirmektedir.

Hacim iletkeni bir ortamdaki aktif bir sinir lifi için Laplace eşitliğini çözmeye yönelik iki ana yaklaşım kullanılmıştır. Lorente de No 1947 de elektrostatik analogiye dayanan bir çözüm önermiştir (BARKER ve ark., 1979b e göre ve STRUIJK, 1997 e göre). Aktif lifin membran akımını tek tek yük çizgileri olarak (line of point charge) temsil etmiş ve ölçüm yapılmak istenen noktadaki potansiyeli her bir yükün o noktadaki potansiyellerinin toplamı olarak hesaplamıştır. Bu elektrostatik model, sınır koşullarında problemi çözmedeki yetersizliği nedeniyle değerini yitirmiştir.



Sonuçta model sadece lifi çevreleyen sonsuz homojen bir ortam için çözüm elde edilebilmek için kullanılabilen, kol veya bacak gibi yerlerin potansiyelleri söz konusu olduğunda yetersiz kalmıştır (BARKER ve ark, 1979b).

İkinci yaklaşım ise (1-3-2). eşitliğin analitik olarak çözülmesi suretiyle yapılmıştır. Lorente de No nun yaptığı gibi radyal simetri hakkında kolaylaştırıcı kabuller yapılarak sonsuz homojen hacim iletken bir ortam için genel bir çözüm geliştirilmiştir. Merkezdeki bir sinir lifi için silindirik modeller kullanılarak homojen olmayan sonsuz bir ortam problemi için modeller oluşturulmuştur. Bu yaklaşım biçiminin de bir çok eksiklikleri bulunmaktadır (BARKER ve ark., 1979b).

Son yıllarda hacim iletken bir ortamdaki bir sinir için yapılan önerilerde, sinir ve çevre yapısını basitleştirmek için en kabul edilebilir yol olarak silindirik bir konfigürasyon tanımlanmaktadır (WILSON ve ark, 1985a,b; ROTH ve WIKSWO, 1985; TRAYANOVA ve ark, 1990; MEIER ve RUTTEN, 1998). Bu yaklaşım biçimine karşı şimdiye kadar herhangi bir nicel tartışmaya da literatürde rastlanmamıştır.

Hacim iletken model çalışmaları çerçevesinde, aktif bir sinir lifinde aksiyon potansiyeli yayılması esnasında hacim iletken ortamda oluşturacağı magnetik alanın ölçülmesine dayanan birçok çalışma da yapılmıştır (BARACH ve ark., 1985; ROTH ve WIKSWO, 1985).

Hacim iletkeni etkilerinden kurtulmak için izlenecek pratik bir diğer yol ise aktivitesi gözlenecek uyarılabilir sistemi izole etmektir (RASMINSKY ve SEARS, 1972; BOSTOCK ve SEARS, 1978; BOSTOCK ve ark, 1981; EICKHORN ve ark., 1986; BOURNAUD ve MALLART, 1987; FELTS ve SMITH, 1992; KOBAYASHI ve ark, 1993; DALKILIÇ ve PEHLİVAN, 1994; BUCHANAN ve ark, 1996; PAKHOMOV ve ark, 1997). Bu yolla hacim iletken ortam etkilerinden dolayı meydana gelen genlik düşmesi minimuma indirilebilmekte ve yine hacim iletken ortam etkisiyle iki veya üç fazlı olarak gözlenmesinden dolayı zorlaşan sinyal yorumu daha basit hale gelmektedir. İzole ortamlardan yapılan kayıtlarda bilgi kaybı daha az olmaktadır. Dolayısıyla,

örneğin sinir bileşik aksiyon potansiyeli analizinden siniri oluşturan liflerin fonksiyonel durumları hakkında daha ayrıntılı bilgi çıkarılabilmektedir

İnsanda yüzeysel elektrotlarla hacim iletken bir ortamda bulunan bir periferik sinirden alınan kayıtlardan lif dağılımını belirlerken, siniri uyarmak için elektriksel uyaran tercih edilmektedir. Böyle bir durumda ağrı oluşturmadan ancak uyarılma eşikleri düşük yani hızlı ileten lifler uyarılabilmektedir (BARKER ve ark., 1979a). Oysa daha zor uyarılan yani yavaş ileten lifler de toplam lif sayısının büyük bir kısmını oluşturmaktadır.

#### 1.4. -Bileşik Aksiyon Potansiyeli

Periferik sinirler, geniş bir aralıkta değişen iletim hızlarına sahip aksonların bir kılıf içinde bir arada toplanması ile oluşmaktadır. Her bir periferik sinir, kontrol ettiği son organın işlevi ile uyumlu, farklı çap ve yapıdaki aksonlardan oluşmaktadır (GASSER ve GRUNDFEST, 1939; GASSER, 1941).

Bir siniri oluşturan liflerin bir kısmı veya tamamı aynı anda uyarılabilir ve liflerin ortaklaşa elektriksel aktiviteleri gözlenebilir. Demeti oluşturan liflerin bireysel aksiyon potansiyellerinin katkıları ile ortaya çıkan bu tür elektriksel aktiviteye **Bileşik Aksiyon Potansiyeli (BAP)** denmektedir.

Bileşik aksiyon potansiyeli eğrilerinin tek hücrede gözlenen aksiyon potansiyellerinden çok farklı yanları vardır. Hep ya da hiç davranışı BAP de gözlenmez. Siniri oluşturan demetin topluca uyarılmak istenmesi halinde eğer akım şiddeti zayıf ise başlangıçta hiçbir lif uyarılmaz, akım şiddeti artırıldıkça bileşik aksiyon potansiyeli gözlenmeye başlar ve akım şiddeti artışına paralel olarak BAP genliği de artar ve biçimi değişir. Bir sinirde oluşan bileşik aksiyon potansiyelinin biçimine uyaranın şiddeti, elektrotların konumları, hacim iletkenliğinden kaynaklanan etkenler yanında, siniri oluşturan liflerin farklı yapılara ve dolayısı ile

farklı iletim hızlarına sahip olmaları da etkilidir (RUCH-PUTTON, 1982; PEHLİVAN, 1997).

Sinir demetini oluşturan lifler genel olarak birbirlerine benzemekte iseler de yapısal farklılıklar nedeniyle iletim hızı, eşik potansiyel gibi iletimle ilgili parametreler bakımından birbirlerinden farklılık gösterirler. Farklı uzaklıklardan kaydedilen bileşik aksiyon potansiyeli kayıtları dikkatli bir şekilde incelendiğinde, uzaklıkla BAP genliği azalırken süresinde ise artmanın olduğu görülmektedir (DALKILIÇ, 1993). Bununla beraber planimetrik kayıtlar BAP altında kalan alanın yaklaşık sabit olduğunu göstermiştir. Bu bulgu gruplar arasında olduğu gibi grup içinde de sürekli iletim hızı spektrumunun olduğunu göstermektedir (HENDRY, 1981; GANONG, 1985; DALKILIÇ ve PEHLİVAN, 1994).

Lif demetlerinden oluşmuş sinirlerden BAP'ın gözlenmesi yüzyılı aşkın bir süreden beri yapılmakla beraber, sinyalin şekli üzerindeki ilk detaylı çalışmalar 1922 yılında başlamıştır. İlk ciddi monofazik BAP gözlemi, Gasser ve Erlanger (1964) tarafından kendi yaptıkları katot ışınli osiloskop kullanılarak yapılmış, sonraki yıllarda Erlanger ve arkadaşları (1941) uzaklık ile BAP sinyalinin yayvanlaştığını belirterek kaydedilen bu sinyallerin fizyolojik temelini oluşturmaya başlamışlardır (GASSER, 1941; ERLANGER, 1964). Kaydedilen BAP sinyallerinin uzaklıkla genliğinin azalması ve şeklindeki yayvanlaşmanın gözlenmesi, Erlanger ve arkadaşlarını gözlenen her aksiyon potansiyelinin farklı iletim hızlarına sahip birçok küçük tek lif aksiyon potansiyellerinin toplamı olduğu sonucuna ulaştırmıştır. 1927 de Gasser ve Erlanger ilk defa dağılım histogramı kullanmışlar, yavaş ve hızlı ileten liflerin aksiyon potansiyeli sürelerinin aynı olduğunu kabul ederek model üzerinde bileşik aksiyon potansiyelini oluşturmuşlardır. Daha sonraki araştırmacılar BAP modelleri oluşturarak iletim hızı ile hem çap hem de tek lif aksiyon potansiyelinin genliği arasındaki ilişkiyi oluşturmaya çalışmışlardır (BARKER, ve ark. 1979a,b; CUMMINS ve ark, 1979a,b; BEMENT, 1981; KOCSIS, 1981; KOVAKS ve ark, 1981; LEIFER, 1981; OLSEN ve BEMENT, 1981; SAX ve ark, 1981).

Gerek izole sinirde gerekse doğrudan insanda bileşik aksiyon potansiyeli (BAP) analizlerinden liflerin hız dağılımı veya çap dağılımı hakkında bilgi çıkarmak üzere farklı yaklaşımlar öneren çalışmalar sürdürülmektedir (HIROSE ve ark, 1986; DALKILIÇ ve PEHLİVAN, 1994; KIZILTAN 1995; GU ve ark, 1996). Bununla beraber her bir yöntem avantajla beraber dezavantajları da beraberlerinde getirmektedir (CUMMINS ve ark, 1981; SCHOONHOVEN ve ark., 1988; STEGEMAN ve ark., 1988; RATTY, 1989; SCHOONHOVEN ve STEGEMAN, 1991; XIAO ve ark, 1995; GU ve ark, 1996).

Supramaksimal uyaran ile periferel sinirden kaydedilen BAP analizleri, klinik açıdan da sinirin fonksiyonel durumunun belirlenmesinde, periferel sinir hastalıklarının tanısında, sinirin büyümesi, gelişmesi ve yenilenmesinin gözlenmesi çalışmalarında ve sinir iletim hızı dağılımının belirlenmesinde oldukça başarılı bir şekilde kullanılabilir (BARKER ve ark., 1979a; OLDFORS ve ULLMAN, 1980; DORFMAN, 1984; EICKHORN ve ark, 1986; SCHOONHOVEN ve STEGEMAN, 1991; SKEFNER ve ark., 1991; HOROWITZ ve KRARUP, 1992; SCHALOW ve ZACH, 1994; GU ve ark., 1996).

BAP şeklinde meydana gelebilecek bir değişiklik, liflerin iletim hızlarındaki değişimin bir göstergesi, hızdaki sistematik bu değişimin de nörolojik düzensizliklerin patolojik veya patofizyolojik bulguların göstergesi olabilmektedir (GOLDSTEIN, 1978; PAINTAL, 1978; RASMINSKY, 1978; SABIN ve ark, 1978; SWADLOW ve WAXMAN, 1978; NARAMA ve KINO, 1989; LEVENSON ve ROSENBLUTH, 1990; WEERASURIYA, 1990).

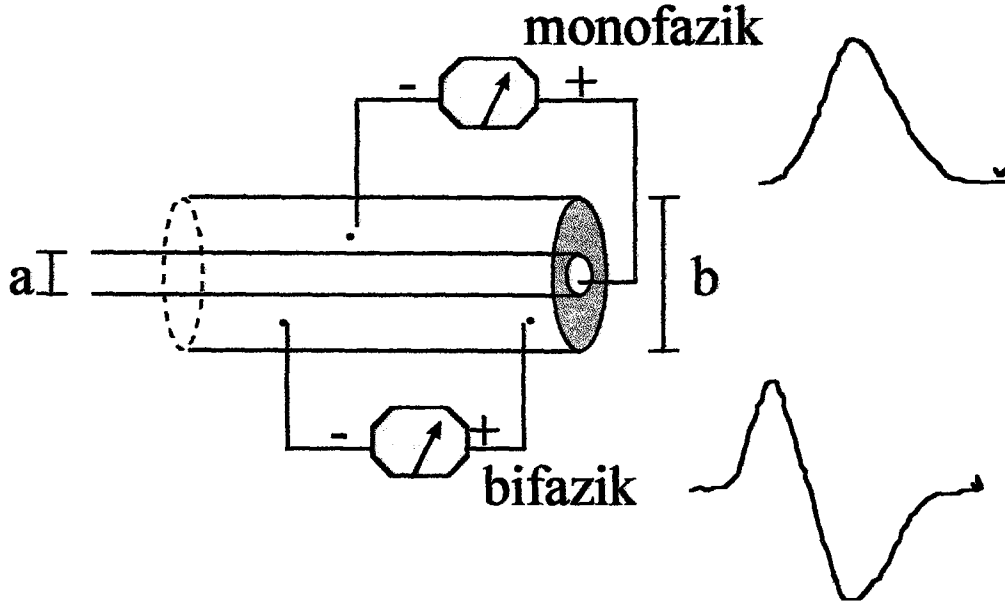
## 1-5- KAYIT YÖNTEMLERİ

Günümüzde hücreiçi (intraselüler) kayıt yönteminin çok gelişmiş ve birçok avantajları olmasına rağmen (LONNENDONKER ve ark, 1990; HANSEN ve ULBRICHT, 1993; POULTER ve ark, 1993), hücre dışından yapılan kayıtlar da hem deneysel hem de klinik açıdan önemini korumaktadır

Sinirin yapısı ve fonksiyonel durumunu belirlemek için sinirden magnetik kayıt tekniği ile Bileşik Aksiyon Akımı'nın ölçülmesi (WISHESINGE, 1991c) gibi yöntemler de kullanılıyor olmasına karşın, periferel sinirlerden BAP gözlemleri insanda yüzeyel elektrotlarla, bilimsel amaçlarla izole sinirlerde ekstrasellüler veya suction yöntemleri ile yapılmaktadır. (BOSTOCK ve GRAFE, 1985; BAKER ve ark, 1987; CARLEY ve RAYMOND, 1987; MASSON ve ark, 1989; REDELL ve ark, 1989; MATEU ve ark, 1997; STRUIJK, 1997). Bu iki yöntem çok yaygın olmasına karşın her ikisi de bazı avantaj ve dezavantajları da beraberlerinde getirmektedirler .

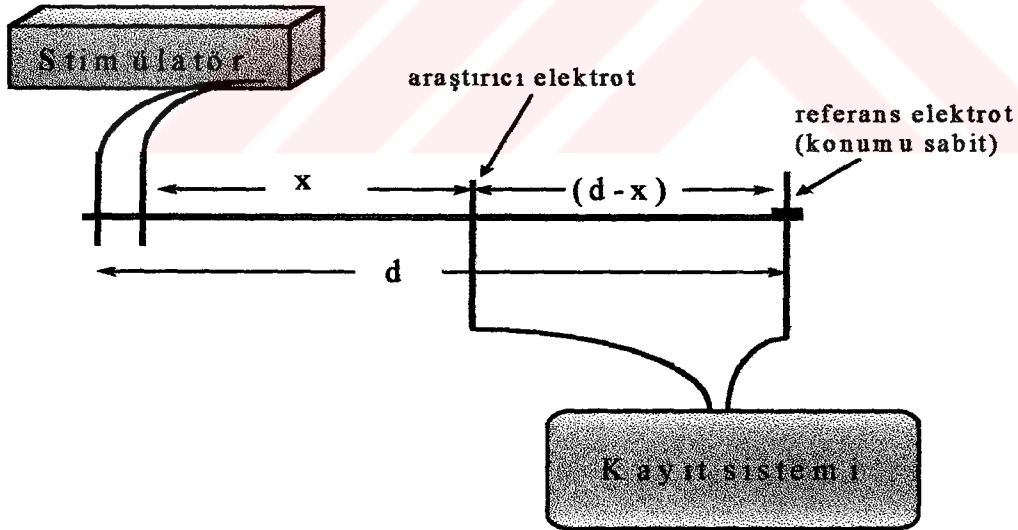
### 1-5-1. Ekstrasellüler Yöntem

Hacim iletken etkenlerinden korunmak üzere izole edilen bir sinirden BAP kaydı yapmak için sıkça kullanılan bir yöntemdir (RUBINSTEIN ve SHRAGER, 1990; MATEU ve ark, 1997; VLADIMIROV ve ark, 1997). Bu yöntemde izole sinir eşit aralıklarla yerleştirilmiş uyarıcı ve gözlem elektrotları üzerine yerleştirilir. Sinirin uyarılması sonucu oluşan elektriksel yanıt (BAP), aktif veya araştırmacı elektrot olarak adlandırılan bir elektrot ile referans elektrodu olarak adlandırılan diğer elektrotun her ikisi de sinirin sağlam yerlerine konumlandırılarak (Bifazik Kayıt Yöntemi), veya referans elektrot sinirin ezilmiş (demarke edilmiş) ve sürekli depolarize duruma gelmiş bir yerine, araştırmacı elektrot ise sinirin sağlam yerine konularak yine iki elektrot arasındaki potansiyel farkı (Monofazik Yöntem) olarak gözlenmektedir. Gözlenen bu potansiyel farkı potansiyel kaynağı yanında hacim iletkenliği özelliklerine de bağlıdır. Periferel sinirler üzerinde deney yapılırken dış ortam etkilerini azaltmak için, sinir demeti hava içinde veya yalıtkan bir yağ içinde elektrotların üzerine yatırılır. Demeti film şeklinde saran iletken tabaka, iletim işlevleri için yeterli olmaktadır .



Şekil-1.5: Ekstraselüler monofazik ve bifazik kayıt yöntemlerinin ilke şeması (STEIN, 1981 dan değiştirilerek)

Monofazik ekstraselüler bir kayıt esnasındaki düzeneğin şematik diagramı Şekil-1-6 da görülmektedir.



Şekil-1.6: Ekstraselüler monofazik kayıt yöntemi ilke şeması.

Burada  $x$  değişkeni olarak gözlem noktasının uyarıcı elektrottan uzaklığı seçildiğinde  $(d-x)$  referans elektrodu ile aktif elektrot arasındaki uzaklık,  $\rho_x$  ise birim uzunluk başına ekstraselüler sıvı direncidir. Kaynak voltajını  $V_k(t)$  ile, membran



dirençlerinin ve aksoplazma direncinin katıldığı voltaj kaynağı iç direncini  $R_0$  ile gösterirsek

$$V_k(t) = R_0 I + (d-x) \cdot \rho_x I \quad (1-4-1)$$

şeklinde yazılabilir. I akımı için dekleme yeniden düzenlediğimizde

$$I = \frac{V_k(t)}{R_0 + (d-x) \cdot \rho_x} \quad (1-4-2)$$

şeklinde olur.

Herhangi bir noktadan gözlediğimiz potansiyel  $[V_g(t,x)]$ , kaynağın oluşturduğu akımın ekstraselüler sıvı direnci  $[(d-x) \rho_x]$  üzerinden ortaya çıkan potansiyel farkına eşit olacağından, Ohm yasasına göre bu potansiyel değeri;

$$V_g(t,x) = \frac{V_k(t)}{R_0 + (d-x) \rho_x} (d-x) \rho_x \quad (1-4-3)$$

şeklinde yazılabilir.  $R_0 \gg (d-x) \rho_x$  koşulunda,

$$\frac{V_g(t,x)}{V_k(t)} = \frac{(d-x) \rho_x}{R_0} \quad (1-4-4)$$

şeklinde yazılabilir. Bağlıtından, gözlediğimiz BAP'nin ekstraselüler sıvı direnci  $(R_x = (d-x) \rho_x)$  ile orantılı olduğu anlaşılmaktadır.

Monofazik ekstraselüler kayıt sırasında uyarı noktasından uzaklaştıkça BAP integralinin sabit kalması gerekirken, sinirin geometrik özelliklerinden ve referans elektrodu ile aktif elektrot arasındaki direnç  $(d-x) \cdot \rho_x$  nin küçülmesinden dolayı azalmaktadır. Ekstraselüler sıvının hacim iletkenliğinden kaynaklanan genlik azalmalarını gidermek için uyarı yerine en yakın uzaklıktaki BAP integral değeri  $(\int_{-\infty}^{+\infty} V_k(t) \cdot dt)$  ile gösterirsek referans seçilerek, herhangi bir uzaklık için düzeltme faktörü olarak tanımlanan  $g(x)$  fonksiyonu (KIZILTAN, 1995; DALKILIÇ ve ark., 1997),

$$\int_{-\infty}^{+\infty} V_k(t) \cdot dt = g(x) \cdot \int_{-\infty}^{+\infty} V_g(t,x) \cdot dt \quad (1-4-5)$$

şeklinde verilebilir. (1-16). eşitliğinden de görüldüğü gibi

$$\frac{1}{g(x)} = \frac{V_g(t,x)}{V_k(k)} = \frac{(d-x)\rho_x}{R_0} \quad (1-4-6)$$

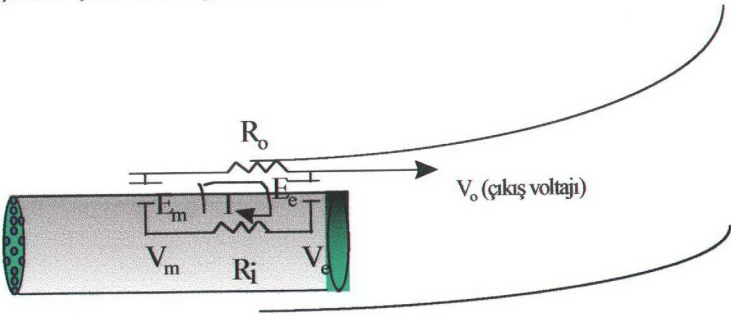
dir.

### 1-5-2. Suction Yöntemi:

Elektrofizyolojik çalışmalarda suction elektrodu, periferel sinirleri uyarmak, sinirlerden BAP kaydı veya tek aksondan Tek Lif Aksiyon Potansiyeli (TLAP) kaydı yapmak (BOSTOCK ve GRAFE, 1985; BAKER ve ark, 1987; CARLEY ve RAYMOND, 1987; SCHOLFIELD, 1989; SHAO ve HOCHMUTH, 1996), elektrofizyolojik veya klinik çalışmalar için kardiak hücrelerden monofazik aksiyon potansiyeli kaydı yapmak gibi çeşitli amaçlarla (COTI ve DRAGULESCU, 1975; FRANZ, 1991) yaygın olarak kullanılmaktadır.

Suction yönteminde, erime sıcaklığı düşük olan cam kapiller tüp bir elektrot çekici aracılığı ile uç çapı çalışılacak sinirin çapına göre inceltilir. Cam elektrot yapay tuz çözeltisi ile doldurulur, Ag/AgCl elektrot pipet içerisine daldırılır ve bu tel elektrot kayıt sistemine bağlanır (EASTON, 1993; KETTENMANN ve GRANTYN, 1992). Sinirin bir ucu, pipetin inceltilmiş tarafına yerleştirilirken diğer ucu uyarı elektrotları üzerine yatırılarak stimülatörle uyarılır.

İçerisine sinir yerleştirilmiş bir suction pipetinin, elektrik eşdeğeri basit bir şema ile Şekil-1.7 deki gibi temsil edilebilir.



Şekil.1-7: İçerisine sinir yerleştirilmiş bir suction elektrodunun elektriksel modeli.



Pipete giren sinirin tümü kalın bir tek life eşdeğer düşünülürse, burada  $V_e$  pipet içerisindeki intraselüler potansiyele,  $V_m$  pipet dışındaki intraselüler potansiyele karşılık gelmektedir. Şekildeki  $E_m$  ve  $E_o$  ise pipetin dışında ve içinde kalan kesimlerde, eşdeğer lifin transmembran potansiyelleridir.

Bu ilmi devre içerisinde akım ancak  $V_m$  ve  $V_e$  farklı olduklarında oluşmaktadır. Akım oluştuğunda suction elektrodu  $R_o$  direnci üzerindeki voltaj düşmesini  $V_o$  gözlemektedir.

Gerekli matematiksel işlemler yapıldığında  $V_o$ ,

$$V_o = \frac{R_o}{R_i} (V_m - V_e) \quad (1-4-7)$$

dir.  $R_i$  ile  $R_o$  paralel olduklarından

$$R_p = R_o // R_i = \frac{R_o R_i}{R_o + R_i} \quad (1-4-8)$$

şeklinde gösterilebilir.  $R_i \gg R_o$  olduğunda  $R_p \cong R_o$  olur.

$$V_o = \frac{R_p}{R_i} (V_m - V_e) \quad (1-4-9)$$

Görüldüğü gibi  $R_i \gg R_o$  olduğunda kaydedilen  $V_o$  potansiyeli  $R_p$  direnci ile doğrudan ilişkilidir (STYS, 1991).

### 1-5-3. Kayıt Elektrotu Direncinin Belirlenmesi

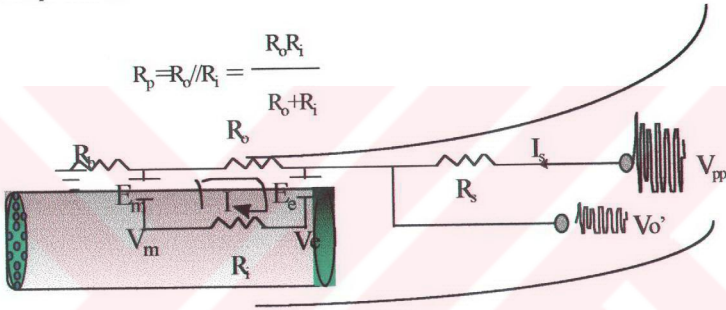
Sinir elektrot içerisine yerleştirildiğinde kayıt elektrotları ile havuzun toprağı arasında oluşan direnç ( $R_p$ ), Şekil.1-8 de görülen ve değeri bilinen bir  $R_s$  direnci üzerinden genliği bilinen  $V_{pp}$  sinüsoidal sinyali kayıt elektroduna uygulanmak suretiyle belirlenebilir. Eğer  $R_s$  direnci  $R_p$  direncinden çok büyük seçilirse,  $R_s$  den akan  $I_s$  akımı  $R_p$  deki değişmeye karşın sabit kalır. Dolayısıyla bilinen sabit bir  $I_s$  akımı bilinmeyen  $R_p$  direncine enjekte edilerek üzerinde oluşacak potansiyel düşmesi

( $V'_0$ ) belirlenebilir. Şekilde  $R_b$  banyodaki elektrot çözeltisinin direncidir. Matematiksel olarak.

$$\text{Eğer } R_s \gg (R_p + R_b) \text{ ise } I_s \cong \frac{V_{pp}}{R_s} \quad (1-4-10)$$

$$R_p + R_b \approx \frac{V'_0}{I_s} = \frac{V'_0 \cdot R_s}{V_{pp}} \quad (1-4-11)$$

dir (STYS, 1991).  $R_s$  direnci 20 M $\Omega$ ,  $V_{pp}$  ise 4V 5 kHz sinüzoidal sinyal seçilebilir. Her deney esnasında  $V'_0$  voltajı belirlenir ve eşlikte yerine konarak  $R_p$  direnci hesaplanabilir.

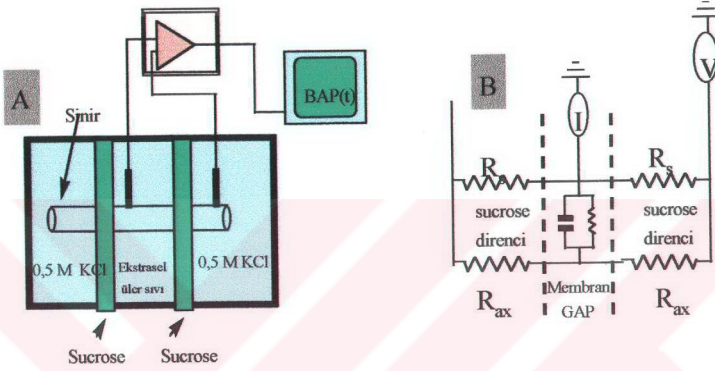


Şekil.1-8: Pipet direnci ( $R_p$ ) nin belirlenebilmesi için gerekli düzeneğin elektriksel modeli.

#### 1-5-4 Sucrose Gap Yöntemi

Sucrose gap yöntemi yine ekstraselüler sıvı direncini artırmak için tasarlanmış ve izole sinir aktivitesini gözlemek için sıkça kullanılan yöntemlerden biridir (BAINTON ve STRICHARTZ, 1994). Bu yöntemde izole sinir, orta kompartmanı her iki yan kompartmandan vazelin gibi yalıtkan bir madde özelliği taşıyan bir sucrose sıvısı ile ayrılmış, sinir kutusu içerisine yatırılır. Orta kompartman ekstraselüler sıvı ile doldurulurken, yan kompartmanlar 0,5 M KCl ile doludur. Böyle bir düzenek şeması Şekil-1.9A de görülmektedir. Yalıtkan sucrose çözeltisi yapay bir node etkisi göstermektedir ve membran iletkenliği bu sınırlı iletken ortamda oluşmaktadır. Şekil-1-9A ye ait elektriksel eşdeğer devre Şekil-1.9B de görülmektedir. Sucrose bölmelerinin her iki yanındaki bölmelerin 0,5 M KCl ile

doldurulması  $V_m$  ni yaklaşık sıfır yapmaktadır. Sucros edirenci çok büyük olduğundan, membranda oluşan akım devresini intraselüler direnç  $R_{ax}$  üzerinden geçerek referans elektroduna ulaşır.  $R_{ax}/R_s \approx 0$  olduğundan orta havuz ile yan havuz arasında membran potansiyeline  $V_m$  yakın bir potansiyel gözlenir (PLONSEY ve BARR, 1988).



Şekil-1.9: Sucrose gap yönteminin genel ilke şeması (A) ve elektriksel eşdeğer devresi (B). (Plonsey ve Barr 1988 den değiştirilerek.)

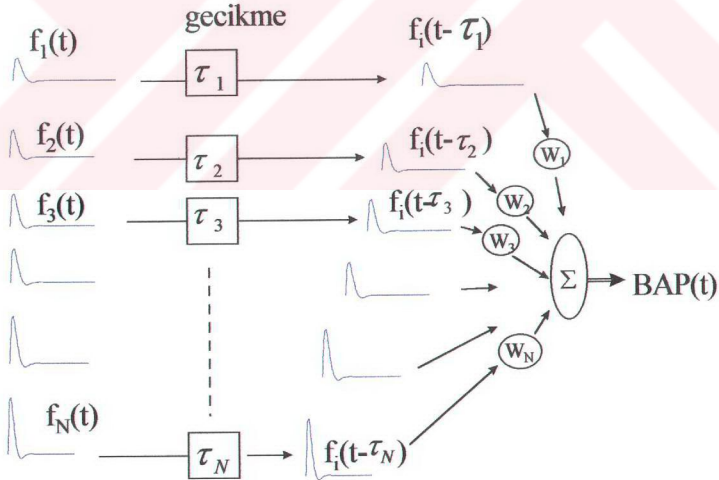
Sucrose gap yönteminin en önemli dezavantajı, aksoplazmadan iyonların dışarı sızıntısından dolayı aksoplazma direncinin artmasıdır. Bu yüzden deney süresi sınırlı kalmaktadır. Büyük çaplı dev aksonlar için bu süre birkaç saate çıkabilirse de, küçük çaplılarda acak 15-30 dakika kadar sürebilmektedir (PLONSEY ve BARR, 1988).

#### 1-6. Tek Lif Aksiyon Potansiyelinden Bileşik Aksiyon Potansiyeli Oluşturmak İçin Model Çalışmaları: İleri Doğru Problem.

Kuramsal düzeyde, BAP analizlerinden lif dağılım bilgisi çıkarılmasına yönelik, birbirini tamamlayıcı iki temel problem tipi bulunmaktadır. İleriye doğru problem olarak adlandırılan birinci problem tipinde, bir sınırı oluşturan her bir guruba ait tek lif aksiyon potansiyeli (TLAP) için bir biçim fonksiyonu tanımlanarak,

çap dağılımı ve dolayısı ile iletim hız dağılımı için bir öngörüle bulunmak, bunların uyarma yerinden farklı uzaklıklara iletim zamanlarını dikkate alarak toplamları BAP'ini oluşturmak hedeflenir. Bu probleme sinir demeti geometrisini, hacim iletkenliğinden kaynaklanan etkileri de katmak gerekir. Kurulan bu modele göre hesaplanan BAP ile deneysel olarak kaydedilen BAP arasındaki biçimsel benzerlik derecesi modelin uygunluğunun ölçüsü sayılır (WIJESINGHE ve ark., 1991a).

Gasser ve Erlanger tarafından 1922 yılında başlatılan sinir liflerinin iletim hız spektrumlarının belirlenmesi çalışmaları sürdürülerek günümüze kadar gelmiştir. Bu çalışmaların özü, Şekil-1.10 da da belirtildiği gibi, sinirden kaydedilen BAP nın, siniri oluşturan her bir lifin ortaklaşa katkılarıyla ve tek lif aksiyon potansiyellerinin (TLAP) toplamından oluştuğu savı üzerine kurulmuştur. (BARKER ve ark., 1979a; CUMMINS ve ark., 1979a; CUMMINS ve ark., 1979b; DORFMAN, 1984; STEGEMAN ve DE WEERD, 1982; HIROSE ve ark., 1986; GU ve ark., 1996).



Şekil-1.10: BAP(t) nin TLAP(t) lardan oluşumunun şematik gösterimi ve iletim karakteristikleri.

Yapılan model çalışmalarında herhangi bir lif grubunu temsil etmek üzere bir fonksiyon tanımlanmıştır. 1927 yılında Gasser ve arkadaşları tarafından başlatılan ilk model çalışmalarında bu fonksiyon bir üçgen olarak düşünülmüştür. O yıllarda TLAP biçim fonksiyonu olarak önerilen üçgenlerin genliklerinin ve sürelerinin her grup için aynı olduğu düşünülmüştür (GASSER ve GRUNDFEST, 1939; GASSER, 1941; BUCHANAN ve ark, 1996). Daha sonraki yıllarda TLAP lerin sürelerinin her bir grup için farklı olması gerektiği belirtilerek, lif çapı ile TLAP süresi ve genliği arasında bir fonksiyonel ilişki tanımlanmıştır. Bu fonksiyonel ilişki  $f_0(t)$  sabit “standart” tek lif aksiyon potansiyeli dalga biçimi olmak üzere

$$f(t;v)=A(v) f_0(v^q t) \quad (1-6-1)$$

şeklinde tanımlanmaktadır (SCHOONHOVEN ve STEGEMAN, 1991). Burada  $v$  TLAP iletim hızını göstermek üzere,  $A(v)$  TLAP genliğinin hız bağımlı olduğunu göstermektedir. TLAP genliğinin çapa bağımlılığı,  $p$  sabit bir sayıyı,  $d$  ise lif çapını göstermek üzere,

$$A(v)=d^p \quad (1-6-2)$$

şeklinde tanımlanır. Bu bağıntıda  $p$  değerinin ne olacağı üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir. Gasser, Erlanger ve Grundfest’in öncü çalışmalarında  $p=1$  olarak kabul edilirken (GASSER ve GRUNDFEST, 1939; GASSER, 1941), daha sonraki çoğu araştırmacı ise  $p=2$  olarak seçmişlerdir. (WAXMAN, 1981). Olsen ve BeMent ise TLAP süresini sabit tutarak ( $q=0$ ) ve genlik bağımlılığını (1-6-2) eşitliğindeki gibi kabul ederek BAP nın yeniden oluşturulmasında  $p=1.6$  olması durumunda optimal koşulun sağlandığını belirtmişlerdir (BEMENT, 1981; OLSEN ve BEMENT, 1981).

BAP den lif dağılımı histogramı elde etmek için yapılacak bir modelde bazı temel kabüller yapmak gerekmektedir. Bu konuda çalışanların şimdiye kadar yaptıkları temel kabüller şöyle özetlenebilmektedir (SCHOONHOVEN ve STEGEMAN, 1991; CUMMINS ve ark, 1979a; LESLIE ve DORFMAN, 1984; HIROSE ve ark., 1986; GU ve ark, 1996):

a) Bileşik aksiyon potansiyeli (BAP) tek lif aksiyon potansiyellerinin (TLAP) lineer toplamlarından oluşmaktadır.

b) TLAP bir lif boyunca, diğer liflerdeki aksiyon potansiyellerinden etkilenmeden yayılmaktadır.



c) BAP ni oluşturan lifler deney sırasında aynı anda ve eşzamanlı olarak uyarılmaktadır.

d) BAP ni oluşturan bütün lifler sinir üzerinde aynı bir noktadan uyarılmakta ve aynı noktadan gözlem yapılmakta, yani konu edilen bütün tek lif aksiyon potansiyelleri aynı yolu katetmektedir.

e) TLAP yayılma hızı uyarıcı elektrot ile kayıt elektrodu arasında sabit kalmaktadır (ya da lifin çapı sabit kalmaktadır).

Yukarıda belirtilen kabuller çerçevesinde TLAP dalga şeklini iletim hızlarına göre gruplandırılarak, N: lif grubu sayısı,  $w_i$ : i. grup için olasılık yoğunluk sabiti,  $f_i(t)$ : i. grup için TLAP biçim fonksiyonu,  $\tau_i$ : i. grup için geçikme zamanı (aksiyon potansiyelinin uyarı elektrotları ile kayıt elektrotları arasındaki uzaklığı katetmesi için geçen süre) olmak üzere BAP(t) matematiksel olarak,

$$BAP(t) = \sum_{i=1}^N w_i f_i(t - \tau_i) \quad (1-6-3)$$

şeklinde ifade edilebilmektedir (CUMMINS ve ark, 1979a; ; HIROSE ve ark., 1986; SCHOONHOVEN ve STEGEMAN, 1986b; SCHOONHOVEN ve STEGEMAN, 1991GU ve ark., 1996).

Olasılık yoğunluk sabiti  $w_i$ , her bir grubun gözlenen BAP üzerindeki katkılarını açıklayan genel bir parametredir ve  $A(v_i)$ : i. gruptaki TLAP nin iletim hızının genlik üzerindeki etkisini,  $H(m_i)$ : i. gruptaki lif sayısının yoğunluk sabitine etkisini ( $m_i$ : i. gruptaki aktive edilmiş lif sayısı) göstermek üzere,  $w_i = A(v_i).H(m_i)$  şeklinde tanımlanabilmektedir (CUMMINS ve ark, 1979a,b; CUMMINS ve ark, 1981).

Tek lif aksiyon potansiyeli ve BAP fonksiyonları eşit zaman aralıklarına bölünerek kesikli zamanlı olarak da yazılabilir. Bir BAP eğrisi toplam K sayıda örneklemeden oluşuyor ise, herhangi bir  $t_k$  örnekleme için kaydedilen BAP( $t_k$ ) değeri, modelden tek tek liflerin katkılarına bağlı olarak,

$$BAP(t_k) = \sum_{i=1}^N w_i f_i(t_k - \tau_i) \quad k=1,2,\dots,K \quad (1-6-4)$$

$$BAP(t_k) = \sum_{i=1}^N A(v_i) H(m_i) f_i(t_k - \tau_i) \quad (1-6-5)$$

şeklinde yazılabilir.

### 1-7 Bileşik Aksiyon Potansiyelinden Lif Dağılım Histogramlarının Belirlenmesi Çalışmaları: Geriye Doğru Problem

Geriye doğru problem olarak adlandırılan ikinci problem tipinde, deneysel olarak kaydedilmiş BAP(t) eğrileri, güvenilirliği ileriye doğru problemde test edilmiş modele göre bu kez işlem adımları tersine çevrilerek, siniri oluşturan liflerin çap ve dolayısı ile hız dağılımı hakkında bilgi çıkarılmasını içerir (CUMMINS ve ark., 1979a; CUMMINS ve ark., 1981; WIJESINGHE ve ark., 1991b,c; GU ve ark., 1996).

Şimdiye kadar elektronörografide bu konuda yapılan çalışmalar özellikle deneysel olarak kaydedilmiş BAP sinyallerinden iletim hız dağılımını oluşturmak ve mümkün olduğunca lif sayısını belirlemek üzere yoğunlaşmıştır. Elektrofizyolojik çalışmalarda ekstrasöronal kayıt yönteminden TLAP dalga biçiminin temelini oluşturan tek liflere ait membran düzeyinde bilgi edinmeye yönelik çalışmalarda henüz başarı sağlanamamıştır ve muhtemelen de sağlanamayacaktır (SCHOONHOVEN ve STEGEMAN, 1991). İletim hız dağılımının belirlenmesi çalışmalarındaki yöntemler de ya belirli lif gruplarının kaybına veya miyelinlenme derecesindeki değişmeye yoğunlaşmıştır. Bu iki faktör sinir-kas hastalıklarının tanısında klinik açıdan oldukça önem taşımaktadır.

Litaratürde iletim hız dağılımının belirlenmesi probleminin çözümüne yönelik çeşitli yaklaşımlar önerilmektedir (BARKER ve ark., 1979a; BARKER, 1981; CUMMINS ve ark., 1981; OLSEN ve BEMENT, 1981; KOVAKS ve ark., 1981; DORFMAN 1984; WILSON ve ark., 1985a; STEGEMAN ve ark., 1988; GU ve ark., 1996). Çözülmesi gereken problem temelde BAP için ters matematiksel bir ifade oluşturmaktır, yani t

zaman,  $l$  uzaklık olmak üzere gözlenen BAP( $t,l$ ) cinsinden lif dağılımı  $w_i=A(v_i).H(m_i)$  için bir ifade bulmaktır.

Yukarıdaki (1-6-4) eşitliği BAP[ $C(t_k)$ ] nın her bir zaman örnekleme sinin her bir iletim hız grubunun bireysel katkılarının toplamı olduğunu göstermektedir. BAP nın  $K$  kesikli, farklı değeri olduğu kabul edilerek,  $c=K \times 1$ , BAP nın  $\{C(t_1),C(t_2),\dots,C(t_K)\}$   $K$  defa örnekleme sininden oluşmuş kolon vektörü,  $F=K \times N$  matrisinin  $i$ . kolonu örnekleme miş TLAP fonksiyonu  $f_i(t_k-\tau_i)$  göstermek üzere ve  $w=N \times 1$  ise  $\{w_1,w_2,\dots,w_N\}$  şeklinde  $N$  tane olasılık yoğunluk sabitinin kolon vektörü olmak üzere eşitlik matris formunda yazılabilir.

$$c = F w \quad (1-7-1)$$

Bu eşitlikten olasılık yoğunluk sabiti belirlendiğinde  $w_i=A(v_i).H(m_i)$  eşitliği çözümlenerek normalize iletim hız dağılımı elde edilebilir.

Yukarıda ayrıntıları tartışılan modelde TLAP nin dalga biçiminin bilinmesi gerekmektedir. Cummins ve ark. (1979) TLAP nin dalga formunu bilmeye gerek olmadan sinir lif dağılımını belirleyen alternatif bir yöntem de geliştirmişlerdir. Bu yöntem aynı noktadan uyarılmış bir sinirin farklı iki noktasından kaydedilen BAP sinyallerinin karşılaştırılmasına dayanmaktadır (CUMMINS ve ark, 1979b; CUMMINS ve ark, 1981).

Bu modelde iletim hızının TLAP üzerindeki etkisini göstermek üzere, her bir lif için geçerli temel TLAP tarif edilmektedir ve TLAP nin dalga formundaki hıza bağlı her türlü değişimler hız bağımlı genel "tek" TLAP nin konvolüsyonu şeklinde ifade edilmektedir. Bu ifade matematik olarak,

$$f_i=a*q_i \quad (1-7-2)$$

şeklinde verilmektedir. Burada  $*$  konvolüsyonu ifade etmektedir.  $f_i$  matrisi (1-7-1) eşitliğindeki  $F$  matrisinde TLAP nin  $i$ . kolonu,  $q_i$  ise  $i$ . guruptaki biçim fonksiyonu veya vektörüdür (CUMMINS ve ark.,1979; CUMMINS ve ark. 1981).



Cummins ve ark. bu modelinde TLAP dalga biçim fonksiyonuna gerek duyulmamasına karşın bazı eksiklikleri de vardır. Teknik ard arda birçok kabulü içermektedir ve tekniğin analitik olarak yakınsak (convergent) olup olmadığını belirlemek mümkün değildir (GU ve ark, 1996; HIROSE ve ark, 1986 ). Sonuçta, iteratif hesaplama tamamlandığında bulunan sonucun problemin tek çözümü olup olmadığına karar verilememektedir.

Hirose ve ark. (1986) BAP sinyalinin TLAP dalga biçiminin konvolüsyonu olduğunu açıklamışlardır. Hirose ve ark. aynı zamanda farklı iki noktadan kaydedilen BAP nın gecikme zamanı (delay time) dağılımları arasında bir ilişkinin olduğunu da göstermişlerdir. Bileşik aksiyon potansiyeli dalga biçimi ile TLAP dalga biçimi arasındaki ilişkiyi frekans alanında (domein) analizleyerek yeni bir analitik metot sunmuşlardır. Bu yöntemin avantajı tartışmaya neden olan iteratif hesaplamalardan kaçınmış olmasıdır. Fakat algoritmanın gelişimi esnasında Hirose ve ark. kesikli frekanslarda örneklenmiş BAP ların kesikli spektrumlarını BAP nın sürekli spektrumlarına hatalı bir şekilde eşitledikleri için sonuçlar da hatalı açıklanmıştır (GU ve ark, 1996).

Gu ve ark. (1996) belirli zaman aralıklarında örneklenmiş BAP veri dizisini gecikme dizilerinin (delay sequence) ve aynı zaman aralıklarında örneklenmiş TLAP veri dizilerinin çevrimsel konvolüsyonları (the circular convolution) şeklinde ifade etmişlerdir. Gu ve ark. (1996) Hirose ve ark. (1986) nin yöntemine dayanan bir algoritma geliştirerek gecikme dizilerini örneklenmiş BAP veri dizilerinden ayırmışlar ve gecikme dizilerinden iletim hız dağılımını belirlemişlerdir. Sinir iletim hız dağılımının TLAP nin genliği ve lif sayısının çarpımından oluştuğunu göstermişlerdir. Bu yöntemin avantajının, hem hızlı hem de yavaş ileten lifler hakkında ayrıntılı bilgi sağlanabilir olması ve örneklenmiş BAP veri dizilerinden sinir lif çap dağılımının doğrudan hesaplanabilme olanağını sunması, olarak özetlenmektedir (GU ve ark, 1996).

## 1-8 Amaç

Supramaksimal bir uyarı ile uyarılan periferik sinirlerden BAP gözlenmesi klinik nörofizyolojide standart bir araç olarak kullanılmaktadır. Gözlenen sinyalin genliği ve sinir iletim hızı gibi global parametreler sinirin fonksiyonel durumunun bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır. Bileşik Aksiyon Potansiyeli sinyallerinin analizi, periferik sinir hastalıklarının tanısında, sinirin büyümesi, gelişmesi ve rejenarasyonunun takibinde oldukça yararlı bilgiler vermektedir.

Bileşik Aksiyon Potansiyelinin temel araştırmalar ve klinik elektrofizyolojiye verebileceği bilgi miktarı gözlenen potansiyelin kalitesine bağlıdır. Gözlenen potansiyelin kalitesi ise kullanılan yöntemle sıkı sıkıya bağlıdır. Dolayısıyla kullanılacak yöntemin eksik yanları gözlenen potansiyelin biçimini, genliğini, süresini ve benzeri gibi temel parametrelerini etkileyeceğinden, o potansiyeli oluşturan kaynak hakkında vereceği bilgi miktarını ve bilgi güvenilirliğini etkileyecektir.

Periferik sinirlerden BAP gözlenmesi günümüze kadar yapılan çalışmalarda ya ekstraselüler veya suction yöntemi ile yapılmaktadır. Ekstraselüler yöntem yüzeysel elektrotlarla istenilen herhangi bir noktadan gözlem yapmaya olanak tanımasına karşın hacim iletken etkisinden dolayı bilgi kaybı bu yöntemde önemli olmaktadır. Suction yönteminde izole sinirde çalışma zorunluluğu ile birlikte, sinirin kuruması yıpranması bu yöntemde minimuma inmektedir. Her iki yöntemin de avantaj ve dezavantajları bilinmekle beraber hangi yöntemin BAP gözleminde ve BAP kayıtlarından çap veya iletim hızı dağılımı belirlenmesine daha uygun olduğuna dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada ekstraselüler ve suction yöntemleri ile kurbağa siyatik sinirinden kaydedilen BAP kayıtları ve analiz sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hacim iletken etkilerinden kurtulmak için hem ekstraselüler hem de suction kayıtları izole edilmiş siyatik sinirinden yapılmıştır.

Her iki yöntemle kaydedilen BAP sinyallerinin karşılaştırılması amacıyla, sinyallerin nümerik ve Fourier analizleri yapılmıştır. Kaydedilen BAP sinyallerinden sinir lif dağılım histogramını belirlemek üzere tek lif aksiyon potansiyeli (TLAP) biçim fonksiyonu tanımlayarak bir model oluşturulmuştur. BAP kaydı yapılan sinirlerden birkaç örneği için, sinirlerin histolojik preparatları hazırlanarak mikrofotografaları çekilmiş ve siniri oluşturan liflerin histolojik histogramları da oluşturulmuştur.

Analiz sonuçları karşılaştırılarak hangi yöntemi daha az bilgi kaybına neden olduğu araştırılmıştır.



## 2-YÖNTEM VE GEREÇLER

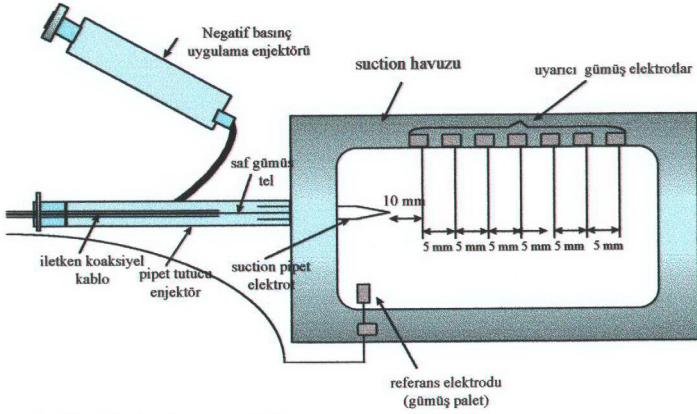
Ekstraselüler ve suction yöntemleri ile BAP kaydetmek amacıyla orta boyda kara kurbağalardan elde edilen siyatik siniri kullanılmıştır. Deneyler cinsiyet ayrımı yapılmaksızın 20 adet kurbağadan çıkarılan sağlam siyatik sinir preperatı üzerinde normal oda sıcaklığında (18-22 °C) yapılmıştır.

### 2-1-Deneyde Kullanılan Araçlar

#### 2-1-1-Suction Kutusu:

Suction yöntemi ile izole sinirden BAP kaydetmek için suction elektrodunun ve uyarıcı metal (gümüş) elektrotların monte edildiği, suction kutusu adı verilen havuzun blok şeması Şekil 2-1de görülmektedir. Suction kutusu, uç çapı çalışılacak sinirin kalınlığına göre inceltilmiş suction elektrodunun havuza yerleştirilmesi ve suction elektrot ucundan itibaren 1 cm sonra başlamak üzere 0,5 cm aralıklarla yerleştirilmiş gümüş metal elektrotların monte edilmesi ile anabilim dalımızda yapılmıştır. Deney esnasında havuz 0,5 cm yüksekliğinde Ringer solüsyonu ile doldurulmaktadır.

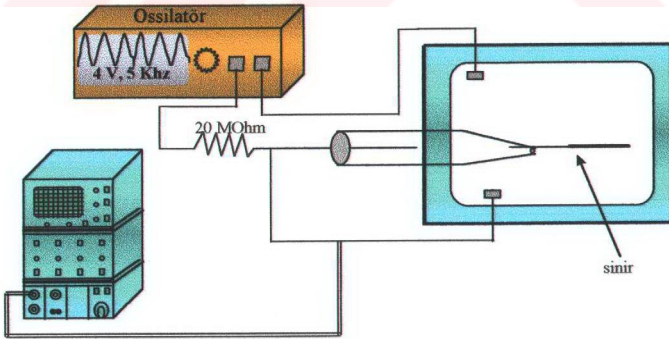
Suction elektrodunun inceltilmemiş diğer ucu negatif basınç uygulayabilmek için insülin enjektörüne bağlanmıştır. Suction elektrodunun içine iletimi sağlamak üzere klor ile kaplanmış gümüş elektrot yerleştirilmiştir ve bu elektrot iletken bir kablo ile insülin enjektörü içinden geçirilerek pre-amplifikatöre ve direnç okuma sistemine bağlanmıştır. İnsülin enjektörü hava almaması için izole edilmiş ve negatif basınç uygulayabilmek için bir noktasından başka bir enjektöre bağlanmıştır.



Şekil-2.1: Suction havuzu genel ilke şeması

### 2-1-2-Direnç Okuma Sistemi

Sinir suction elektrodu içine çekildiğinde, sinir ve elektrot arasında oluşan direnç ile, ekstraselüler kayıt esnasında referans elektrot ve aktif elektrot arasında oluşan ekstraselüler sıvı direncini belirlemek için direnç okuma sistemi oluşturulmuştur. Bu sistemin blok şeması Şekil-2-2 deki gibidir. Ossilatör, akımın sabit kalması için büyük bir direnç ile (20 Mohm) suction pipetine bağlanmıştır. Direnç okunması esnasında ossilatörden 4 V, 5 kHz sinüzoidal sinyal uygulanmıştır (STYS,1991).



Şekil-2.2: Direnç okuma sistemi ilke şeması.

### 2-1-3-Ekstraselüler Kayıt İçin Sinir Kutusu

Nemli atmosferde platin veya gümüşten yapılmış uyarıcı ve kaydedici elektrotlar üzerine sinirin yatırılması suretiyle Bileşik Aksiyon Potansiyellerinin gözlenmesine yarayan bir odacığa sinir kutusu (nerve chamber) denilmektedir. Deneysel sistemdeki sinir kutusu saf gümüşten yapılmış uyarıcı ve gözlem elektrotlarının içerisi oyulmuş pleksi glasa monte edilmesiyile anabilim dalmızda tarafımızdan yapılmıştır. Elektrotlar arası uzaklık 5 mm olacak şekilde 10 adet kayıt elektrodu ve iki adet uyarıcı elektrot monte edilmiştir. Uyarıcı elektrot ile ilk gözlem elektrodu arasındaki uzaklık 10 mm olacak şekilde ayarlanmıştır.

### 2-1-4-Stimülâtör ve İzolasyon Ünitesi

Deneylerde siniri uyarmak için Harward ve Grass S49 stimülâtörler kullanılmıştır. Stimülâtörün ürettiği pulsarı topraktan bağımsız hale getirmek için Harward stimülüs izolasyon ünitesi kullanılmıştır.

### 2-1-5-Katot Işınlı Ossiloskop

Çalışmalarda gözlem aracı olarak TECTRANIX modüler sistem “Digital Processing Oscilloscope (DPO)” kullanılmıştır. DPO sistemi 7704 ossiloskop, P7001 prosessor, A7704 Acquisition Unit’den oluşmaktadır. A7704 Acquisition Unit’de 7A18 Dual Trace Amplifier, 7A22 Differential Amplifier, 7B70 Time Base bulunmaktadır. Bu modüler sistemde ikisi 7A18 de diğeri 7A22 de olmak üzere üç kanal girişi bulunmaktadır. 7A22 fark amplifikatöründen girilen sinyal 7704A ossiloskop ekranında gözlenirken aynı anda modüler sistem arkasında bulunan bir çıkışla ekrandaki sinyal bilgisi 0,5 V/div duyarlılıkla dışarıya verilebilmektedir.



### 2-1-6-Veri Kayıt ve İşlem Sistemi

Bu sistem, içerisinde 40 MB hafızalı bir hard disk, bir 12 bit A/D çevireci (Adventech PCL-818PG A/D converter) ve IBM uyumlu 386sx, 16MHz hızda mikroişlemciyi ve 387 matematik coprocessor içeren bir bilgisayardan oluşmaktadır. A/D çevireci Pascal programlama dili ile yazılmış bir bilgisayar programı, BIOSİG ile kontrol edilmektedir (PEHLIVAN ve ark.1994). Bu sistem eş zamanlı olarak ossiloskopta da izlenen sinyalleri, 25 kHz örnekleme hızında 512 noktadan oluşan diziler halinde bilgisayar sabit diskine kaydedebilmektedir.

### 2-1-7-Suction Elektrodu

Siyatik sinirinden suction yöntemiyle BAP gözlemi yapabilmek için düşük erime ısısına sahip cam kapiller mikroelektrot çekici (Narishige, PN3 microelectrode puller) ile uç çapı çalışılacak sinirin uç kalınlığına göre inceltilerek suction elektrodu yapılmıştır. Sinirden tek lif AP kaydı yapabilmek için kapiller uç çapı pipet içerisine bir kaç sinir lifi girecek kadar inceltiştir.

### 2-1-8-Kullanılan Madde ve Çözeltiler

Deneyde kurbağa siyatik siniri için ekstraselüler sıvı özelliği taşıyan Ringer çözeltisi kullanılmıştır. Ringer çözeltisi NaOH ile pH=7.4'e ayarlanmış olup içeriği Tablo-2.1 de verilmiştir.

Sinir demetinden lifleri ayırmak amacıyla sinir 90 dakika süresince 3,5 mg/ml Collagenase (Sigma Type XI) ve 0.4 mg/ml Trypsin (Sigma Type III) (SHRAGER, 1987; RUBINSTEIN ve SHRAGER, 1990) içeren Ringer çözeltisi içerisinde bekletilmiştir.

**Tablo-2.1** Ringer çözeltisinin içeriği (SHRAGER, 1987).

Çözeltinin İçerdiği Madde	Miktarı (mM)
NaCl	115
KCl	2,5
CaCl <sub>2</sub>	1,8
HEPES	5,0

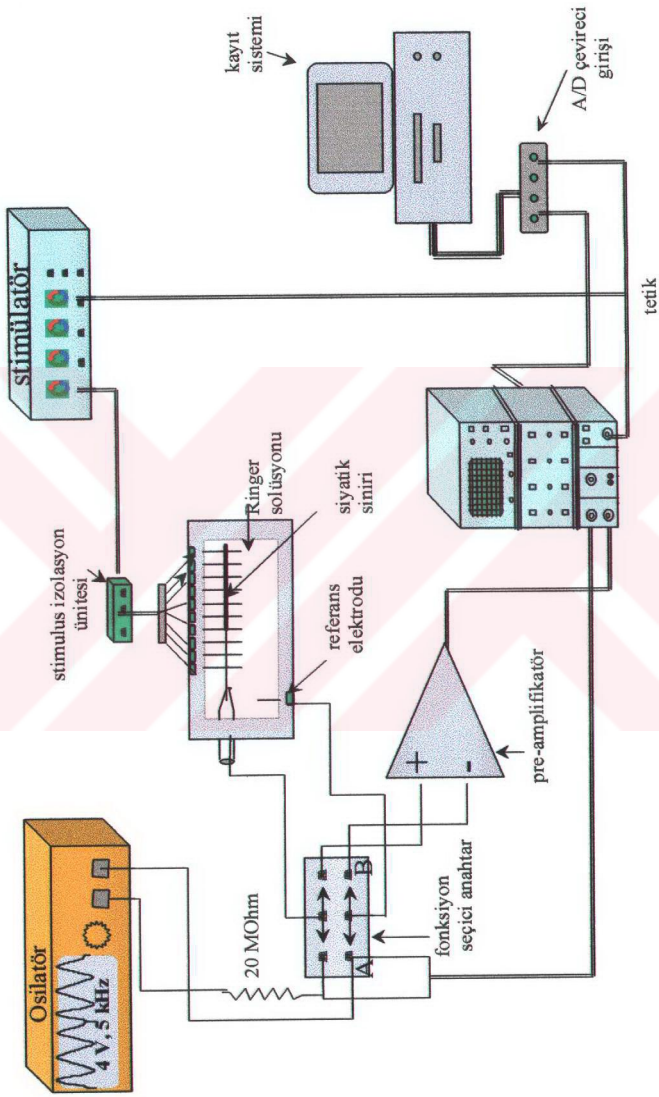
## 2-2-Dency Düzeneginin Kurgusu

Kurbağa siyatik sinirinden ekstraselüler ve suction BAP kaydı yapmak için oluşturulan deney düzeneginin blok şeması Şekil-2-3 deki gibidir.

Suction kaydı yapmak için oluşturulan suction havuzundaki suction pipeti Cl<sup>-</sup> kaplanmış saf gümüş elektrotla fonksiyon seçici iki kademeli anahtar aracılığı ile pre-amplifikatöre ve direnç okuma sistemine irtibatlandırılmıştır. Fonksiyon seçici anahtar A konumuna getirildiğinde suction pipeti direnç okuma sistemine, B konumuna getirildiğinde ise pre -amplifikatöre bağlanmaktadır (Şekil-2.3). Direnç okuma sistemi çıkışı koaksiyel kablo ile ossiloskobun 7A18 modülündeki 1.kanalına, pre-amplifikatör çıkışı ise yine koaksiyel kablo ile ossiloskobun 2. kanalına bağlanmıştır. Ossiloskobun 2.kanal çıkışı ossiloskop ekranındaki sinyalin bilgisayar ortamına kaydedilebilmesi için bilgisayarın A/D çevireç girişine bağlanmıştır. Suction kutusundaki uyarıcı elektrotlar kayıt uzaklığına göre stimülüs izolasyon ünitesine bağlanmıştır. Stimülütör ile ossiloskop ve A/D çevireci senkronlamak üzere, stimülütörün tetikleme çıkışı ossiloskobun Time Base Ünitesindeki tetikleme girişine, A/D nin de tetikleme kanalına bağlanmıştır.

Ekstraselüler kayıt esnasında ise suction kutusu çıkarılarak yerine sinir kutusu monte edilmiştir. Çevredeki istenmedik gürültülerin (50 Hz şehir şebekesi, çevredeki araçların ürettiği elektromagnetik dalgalar vb.) gözlem sistemini etkilememesi için suction ve sinir kutusu ile birlikte pre-amplifikatör, stimulus izolasyon ünitesi ve direnç okuma sistemi fonksiyon seçici anahtar ile birlikte örgü telden yapılmış 1m x 0,70 m x 0,70 m boyutlarındaki faraday kafesi içerisine yerleştirilmiştir.





Şekil-2.3: Deneysel sistemin genel şeması.

## 2-3 Deneysel Yöntem

### 2-3.1 Kayıt Yöntemi

1- Timpanik zarın arkasından kesilmek suretiyle dekapite edilen kurbağa düz bir tahta zemine ayaklarından tesbit edilmiştir. Sırt bölgesinden itibaren derisi soyulan kurbağada cerrahi aletler yardımı ile kas ve bağ dokuları aralanarak, sakrumdan tibia alt ucuna kadar 6-8 cm uzunluğundaki sinir, gerdirilmeden özenle çıkarıldıktan sonra kalın tarafından ip ile bağlanarak Ringer çözeltisi içerisine alınmıştır. Sinir çıkarılması esnasında sık sık Ringer çözeltisi ile yıkanmıştır.

2- Ringer çözeltisi içindeki sinir daha sonra içerisi yine Ringer çözeltisi ile doldurulmuş suction kutusuna alınmıştır. Distal kısmı suction elektrota gelecek şekilde havuz içine yatırıldıktan sonra, suction pipetine enjektör ile negatif basınç uygulanarak sinirin pipet içerisine girdirilmesi sağlanmıştır. Bu işlem sırasında sinir yine hırpalanmamaya çalışılmıştır. Sinir pipet içerisinde iken direnç okuma sistemi ile pipet direncini belirlemek amacıyla sistem üzerindeki voltaj düşmesi ölçülmüştür. Havuz içindeki sinirin diğer kısmı suction havuzundaki uyarıcı elektrotlar üzerine yatırılmıştır.

3- Stimülatörden uyarıcı puls verilerek (puls süresi 0,03 ms, puls genliği 4-5 V, puls frekansı 10 Hz) oluşan BAP  $Cl^-$  ile kaplanmış saf gümüş elektrot ile pre-amplifikatöre bağlanmış suction pipeti aracılığı ile osiloskopta gözlenmiştir. Farklı uzaklıklardan gözlem yapmak amacıyla uyarı elektrotlarının konumları, uyarıcı elektrotlar ile pipet ucu arasındaki uzaklık 0,5 cm lik adımlarla 1,5-5,5 cm arasında değiştirilmiştir. Her bir uzaklık için oluşturulan BAP osiloskop ekranında gözlenirken A/D dönüştürücü aracılığı ile analog sinyal digital sinyale dönüştürülerek kayıt sisteminde sabit diske 512 noktadan oluşan diziler halinde online olarak kaydedilmiştir.

4- Suction kayıtları tamamlandıktan sonra suction havuzu kayıt sisteminden çıkarılarak yerine ekstraselüler kayıt sistemi takılmıştır. Aynı sinir ekstraselüler sinir

kutusundaki uyarıcı ve kayıt elektrotları üzerine yatırılarak ekstraselüler kayıt yapılmıştır. Ekstraselüler BAP ler de ossiloskopta gözlenirken yine 512 notalardan oluşan diziler halinde sabit diske kaydedilmiştir. Farklı uzaklıklardan gözlem yapabilmek için gözlem elektrotlarının konumları uyarı elektrotlarla arasındaki uzaklık 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5 cm olacak şekilde değiştirilmiştir.

5- Suction kayıtları esnasında pipet ile sinir arasındaki direncin zamanla değişimini gözlemek amacıyla 90 dakika boyunca belirli zaman aralıklarda 15 deney gurubu için sabit uzaklıkta ( $x=2,5$  cm) BAP kayıtları yapılmıştır

6-. Ekstraselüler kayıt esnasında iki elektrot arasındaki ekstraselüler sıvının direncini belirlemek üzere, her bir kayıt uzaklığı için, iki elektrot arasındaki voltaj düşmesi direnç okuma sistemi ile belirlenerek kaydedilmiştir.

7-Sinirden lif ayrıştırılması esnasında kullanacağımız Collegenase'nin lifin fonksiyonel durumunu etkileyip etkilemediğini görmek üzere 90 dakika süresince 3,5 mg/ml collegenase ve 0,4 mg/ml trypsin içeren Ringer solüsyonu içerisinde bekletilmiştir. Daha sonra sinir suction ve ekstraselüler kayıtlar almak üzere deney setine alınarak her iki yöntemle uzaklığa göre kayıtlar alınmıştır. Sinir collegenase içerisine konulmadan önce de yine aynı işlemler tekrarlanmıştır.

8- Tek sinir lifi AP biçimine en uygun yaklaşımda bulunabilmek amacıyla, mümkün olan en az sayıda lif grubundan AP gözlenilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla, pipet ucu birkaç sinir lifini alacak şekilde elektrot çekici ile inceltilmiştir. Sinirden tek lif izolasyonu yapmak için sinirin ince tarafından 2,5-3,5 cm uzunluğundaki bir bölümü 5 ml Ringer çözeltisi içerisine 3,5 mg/ml Collegenase ve 0,4 mg/ml Trypsin eklenerek oluşturulan Ringer çözeltisi içerisinde 90 dakika süresince bekletilmiştir. Sinir suction havuzuna alınarak mikroskop (Kyova binocular microscope) altında sinir ucunda serbestleşen liflerden küçük bir grup elektrot içerisine çekilmiştir. Uygun sinir lifi bulunduğu sinir kalın tarafından uyarılarak TLAP ne yakın potansiyeller gözlenmiştir. Farklı uzaklıklardan kayıt almak için uyarı elektrotlarının konumları değiştirilmiştir. Uyarı pulslarının genliği eşik uyarı şiddetinden başlayarak

kademe kademe artırılarak supra maksimal değerlere kadar uyarılarak her bir uyarı şiddeti için kayıtlar alınmıştır.

### 2-3.2 Histolojik Yöntem

Siniri oluşturan lif dağılımını görmek amacıyla, 5 sinirden suction ve ekstraselüler kayıt alındıktan sonra sinirler %10 luk formal solüsyonu içerisine konulmuştur. Sinirler formal içerisinde 7 gün bekletilmiştir. Sinirin distal ucundan 0,5 cm uzunluğunda bir parça kesilerek manipülasyonun kolay olması için bir tahta parçası üzerine yatırılarak tahtaya tesbit edilmiştir. Küçük sinir parçası 20 dakika süre ile normal su ile yıkanmıştır. Daha sonra düşük dereceli alkollerden başlayarak daha yüksek dereceli alkoller ile (%75, %96 ve %100) 2 şer defa yıkandıktan sonra şeffaflaşması için 2 defa da xylol ile yıkanmıştır. Şeffaflaştıktan sonra etüvde 60 °C de %50 xylol ve %50 parafin içeren solüsyon içerisinde 30 dakika bekletilmiştir. Etüvden çıkarılan sinir önce yumuşak parafine konarak 1 saat bekletilmiştir. Daha sonrada sert parafine gömülmüştür ve buzdolabının dondurucusuna alınarak dondurulmuştur. Dondurulmuş parafinli sinirlerden mikrotomla 0,6 µm kalınlıklarda kesitler alınmıştır. Bu kesitler Hematoksilen Eosin boyası ile boyanmıştır. Boyanmış bu sinir preperatları Zeiss Axioskop foto mikroskobunda X40 büyütme ile fotoğrafları çekilmiştir. Bu fotoğraflar tarayıcı (scnner) ile taranarak görüntüler bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Bigisayara aktarılan resimlerden Macintosh ortamındaki NIH image v.1.61 (Rasband, W., National Institutes of Helth, USA, 1996) soft ware programı ile önce aksonların kesit alanları tek tek belirlenmiştir. Kesit alan bilgilerinden yola çıkarak, her bir kesitin yaklaşık daire biçiminde olduğu varsayılarak, aksonların etkin yarıçapları belirlenmiştir.

## 2-4 Bileşik Aksiyon Potansiyelinden Lif Dağılımının Belirlenmesi İçin Model Çalışması

Bileşik Aksiyon Potansiyeli analizinden bir siniri oluşturan liflerin çap dağılımını belirlemek için önerilmiş birçok model bulunmaktadır. Her bir modelin diğerlerine göre üstünlükleri veya eksik yanları bulunabilmektedir. Bu çalışmalarda genelde izlenen yolların başında, her bir hız gurubu için bir tek lif aksiyon potansiyelini (TLAP) simule eden bir fonksiyon tanımlamak gelmektedir. 1927 yılında Gasser ve ark. bu fonksiyonu bir üçgen ile temsil etmişlerdir. O yıllarda araştırmacılar bütün gruplarda TLAP nin aynı biçime sahip olduğunu varsaymış, önerdikleri basit üçgen biçiminin genlik ve süresini sabit düşünmüşlerdir. Daha sonraki yıllardaki araştırmacılar ise TLAP lerin sürelerinin farklı olacağını ileri sürerek lif çapı ile TLAP süresi arasında bir ilişki tanımlamışlardır (KOVACS, 1981; SAX ve ark., 1981; CUMMINS ve ark., 1981). Aynı şekilde TLAP nin genliğinin lif çapının bir fonksiyonu olduğunu belirtmişlerdir.

### 2-4.1 TLAP Biçim Fonksiyonunun Oluşturulması

Günümüze kadar yapılan model çalışmalarında TLAP biçimi genellikle basitce bir üçgen ile temsil edilmiştir (GU ve ark., 1996). Bu çalışmamızda bileşik aksiyon potansiyelini oluşturan tek lif aksiyon potansiyellerinin iki fazlı olduğu gerçeğini de dikkate almak üzere, TLAP için

$$f(t)=A.\sin(t/\tau_{o1}).\exp(-t/\tau_{o2}) \quad (2.4.1)$$

şeklinde bir biçim fonksiyon tanımlanmıştır. Önerdiğimiz TLAP biçim fonksiyonundaki  $A$ ,  $\tau_{o1}$ ,  $\tau_{o2}$  genliğe, aksiyon potansiyeli yükselme hızına ve süresine etkili parametrelerdir. Önerimiz fiziksel bir modele dayanmamakla birlikte  $f(t)$  fonksiyonu iki temel avantaja sahiptir: 1) Üçgen biçimindeki kesin dönüşler yerine, gerçeğine daha uygun yumuşak dönüşler içermektedir. 2) TLAP nin pozitif evresi yanında kurbağa siyatik sinirinde var olan negatif evresini de içermesidir. Bu parametrelerden  $A$ , deneme yanılma yöntemi ile, aksiyon potansiyeli genliği 1'e



normalize edilerek belirlenmiştir. Tek lif aksiyon potansiyeli süresine etkili  $\tau_{o1}$  ve  $\tau_{o2}$  parametrelerinin belirlenmesinde ise aşağıdaki yol izlenmiştir.

Liflerdeki iletim hızının çapa bağımlılığını gösteren (WIJESINGHE, 1991c)

$$v=d(0.06.T+0.6)$$

bağıntısından, 1  $\mu\text{m}$  lik adımlarla farklı çaplar için hızlar hesaplanmış ve tablolaştırılmıştır. Benzer şekilde Kovacs ve arkadaşlarının ( KOVACS ve ark., 1981 ) TLAP süresi ile iletim hızını gösteren fonksiyonel eğriden farklı çaplar için TLAP süreleri belirlenmiş ve tabloya eklenmiştir (Tablo-2.2). Daha sonra bu tablo verileri kullanılarak  $\tau_{o1}$ ,  $\tau_{o2}$  için en uygun değerler eğri tutturma (curve fitting) işlemleri ile belirlenmiştir.

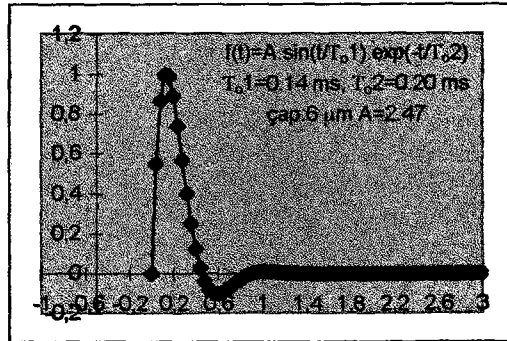
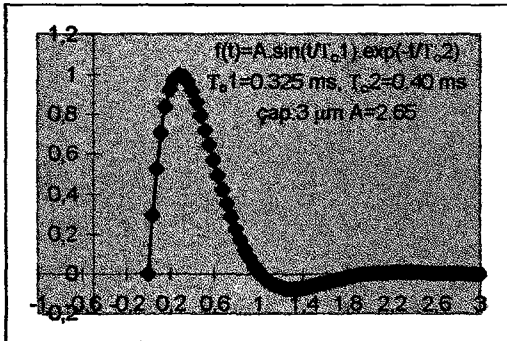
**Tablo-2-2:** Farklı çaplara ait iletim hızı, TLAP süresi ve 2 cm için gecikme zamanları. İletim hızı  $v=d(0,06*T+0.6)$  (Wijesinghe,1991c) eşitliğine göre hesaplanmıştır. Kovacs ve arkadaşlarının vermiş oldukları TLAP süresi ile lif iletim hızı arasındaki fonksiyonel bağıntıdan hesaplanmıştır (Kovacs ve ark.;1981 s:85-111).

d (lif çapı) $\mu\text{m}$	İletim Hızı (m/s) (T=21 °C)	TLAP süresi (ms)	Gecikme zamanı $\tau$ (ms) (X=2 cm için)
3	5,58	1,3	3,58
4	7,44	1	2,68
5	9,30	0,75	2,15
6	11,16	0,65	1,80
7	13,02	0,55	1,54
8	14,88	0,48	1,34
9	16,74	0,43	1,20
10	18,60	0,38	1,08
11	20,46	0,35	0,98
12	22,32	0,35	0,90
13	24,18	0,35	0,82
14	26,04	0,35	0,77
15	27,90	0,35	0,72
16	29,76	0,35	0,67
17	31,62	0,35	0,63
18	33,48	0,35	0,59
19	35,34	0,35	0,56
20	37,20	0,35	0,54
21	39,06	0,35	0,51
22	40,92	0,35	0,48

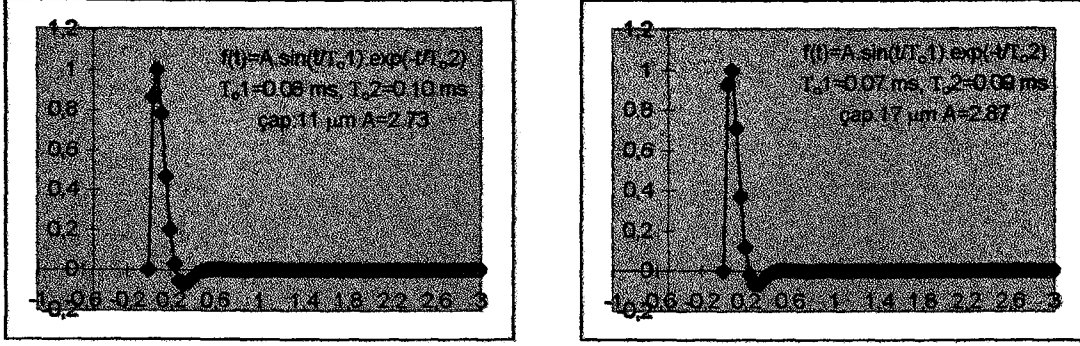
Her bir hız gurubu için belirlediğimiz  $A$ ,  $\tau_{o1}$ ,  $\tau_{o2}$  ler Tablo-2.3 da verilmiştir. Yine her bir lif grubu için tanımlanmış TLAP fonksiyonlarından birkaç örnek Şekil-2.4 da görülmektedir. Şekil-2.5 de ise  $x=2$  cm uzaklıkta çapı  $3 \mu\text{m}$  ile  $22 \mu\text{m}$  arasındaki lif grupları için tanımlanmış TLAP ler aynı zaman ekseninde Tablo-2.2 deki gecikme sürelerine göre toplu olarak gösterilmiştir.

**Tablo-2.3:** TLAP için tanımlanan  $f(t)=A.\sin(t/\tau_{o1}).\exp(-t/\tau_{o2})$  fonksiyonda her bir grup için hesaplanmış  $A$ ,  $\tau_{o1}$ ,  $\tau_{o2}$  değerleri. Burada  $A$  TLAP genliği 1 olacak şekilde,  $\tau_{o1}$ ,  $\tau_{o2}$  ise Tablo-2.2 deki TLAP süreleri dikkate alınarak hesaplanmıştır.

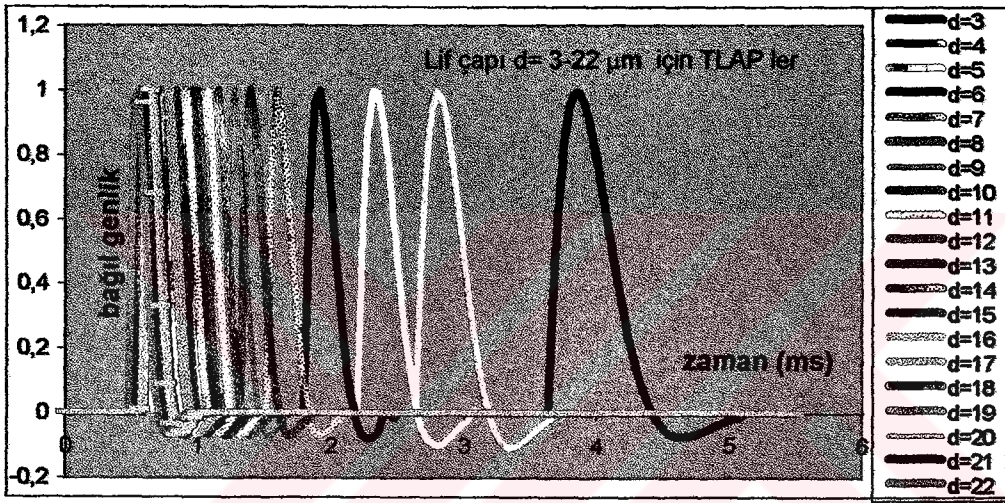
Lif çapı ( $\mu\text{m}$ )	A sabiti	$\tau_{o1}$ (ms)	$\tau_{o2}$ (ms)
3	2.65	0.325	0.40
4	2.70	0.250	0.30
5	2.42	0.175	0.25
6	2.47	0.145	0.20
7	2.65	0.120	0.15
8	2.71	0.100	0.12
9	2.73	0.093	0.11
10	2.70	0.083	0.10
11	2.73	0.080	0.096
12	2.76	0.089	0.094
13	2.79	0.078	0.092
14	2.80	0.077	0.091
15	2.80	0.076	0.089
16	2.85	0.075	0.087
17	2.87	0.074	0.086
18	2.88	0.073	0.085
19	2.89	0.072	0.084
20	2.91	0.071	0.0835
21	2.92	0.071	0.083
22	2.94	0.071	0.082







Şekil-2-4: Farklı çaplara sahip sinir lifleri için uygun  $A$ ,  $\tau_{01}$  ve  $\tau_{02}$  parametreleri seçildikten sonra TLAP biçim fonksiyonları.



Şekil-2-5: Aynı zaman ekseninde 2 cm uzaklık için farklı iletim hız gruplarına ait liflerin TLAP leri.

#### 2-4.2 Geriye Doğru (Inverse) Analiz Yöntemi

TLAP için belirlenen fonksiyonun 0.04 ms aralıklarla hesaplanmış normalize değerleri gecikme sürelerine göre bir dizi oluşturacak şekilde sıralanmıştır. Bu dizide değer sayısı (kayıt uzaklığı  $x=2$  cm olarak düşünüldüğü için)  $x=2$  cm için 135 olarak alınmıştır. Bir başka söyleyişle değer sayıları  $x=2$  cm için 5,4 s lik zaman aralığını kapsamaktadır. Bu diziler Microsoft Excel hesap tablosu programında yanyana getirilerek 20 lif grubu için ( $d=3$  ile 22  $\mu\text{m}$  arasında)  $A$  matrisi  $x=2$  cm için  $20 \times 135$  boyutlarında oluşturulmuştur.



Olasılık yoğunluk sabitlerini hesaplamak için, Microsoft Excel hesap tablosu programında oluşturulan TLAP bilgileri taşıyan A matrisi ve bir BAP sinyal kaydından, puls artifaktından itibaren yeterli sayıda kesikli BAP(t) değerleri elemanlarından oluşan BAP dizisi bir matematik programına matris biçiminde aktarılmıştır. Matematik programındaki algoritma şu şekildedir;

Matematik programında A matrisinin transpozu hesaplatılmıştır ve sonuç bir değişkene aktarılmıştır ( $c = A^T$ ). Daha sonra  $A^T \cdot A$  çarpımı hesaplatılarak sonuç başka bir değişkene aktarılmıştır ( $d = A^T \cdot A$ ). d değişkeninin tersi (inv) alınarak e değişkenine ( $e = (A^T \cdot A)^{-1}$ ) aktarıldıktan sonra e değişkeni ile c değişkeninin çarpım sonucu hesaplatılarak sonuç f değişkenine aktarılmıştır. Daha sonra f değişkenine aktarılan matris BAP dizisi ile çapılarak olasılık yoğunluk sabitleri w için bir dizi bulunmuştur.

İşlemlerin yürütülebilmesi için  $d = A^T \cdot A$  matrisinin determinanı sıfırdan farklı olmalıdır. Aksi halde  $e = [A^T \cdot A]^{-1}$  nin bütün değerleri sonsuz (inf) çıkmaktadır.

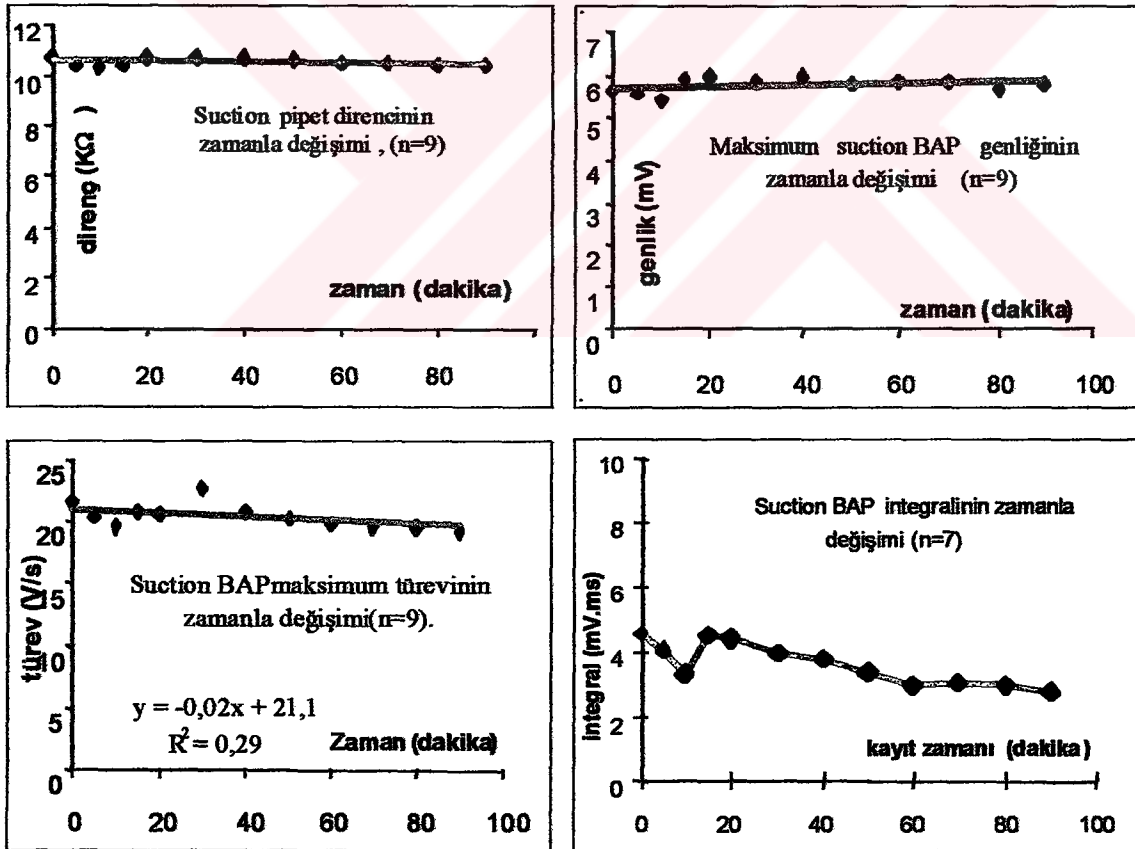
Bu işlemler 2 den alınan bütün ekstraselüler ve suction BAP kayıtları için yapılarak her bir sinir için olasılık yoğunluk sabitleri hesaplanmış ve bir dosyada toplanmıştır.

Tek lif aksiyon potansiyeli genliğinin lif çapı ile orantılı ( $A(v) = d^p$ ) olduğu bilinerek ve  $p = 1,6$  alınarak, her bir lif grubu için bulunan olasılık yoğunluk sabitleri o gruba ait A(v) değerlerine bölünmüş ( $w_i = A(v_i) \cdot H(m_i)$ ) ve her bir gruba ait bağıl lif sayıları belirlenmiştir.

### 3-BULGULAR

#### 3-1: Suction Deney Sisteminin Kontrolü

Suction pipet direncinin zamanla nasıl değiştiğini gözlemek ve uzun süreli kayıtlarda BAP parametrelerinde herhangi bir değişme olup olmadığını kontrol etmek amacı ile, 90 dakika boyunca belirli aralıklarla sinir ile pipet ucu arasında oluşan direnç (pipet direnci) ölçülmüştür. Her direnç ölçümünden hemen sonra, uyarma yerinden 3 cm uzaklıktan BAP kaydı yapılmıştır. Suction pipet direncinin zamanla değişimi, buna paralel olarak suction BAP genliğinin, türevinin ve integralinin yine zamanla değişimi Şekil-3.1 de görülmektedir.

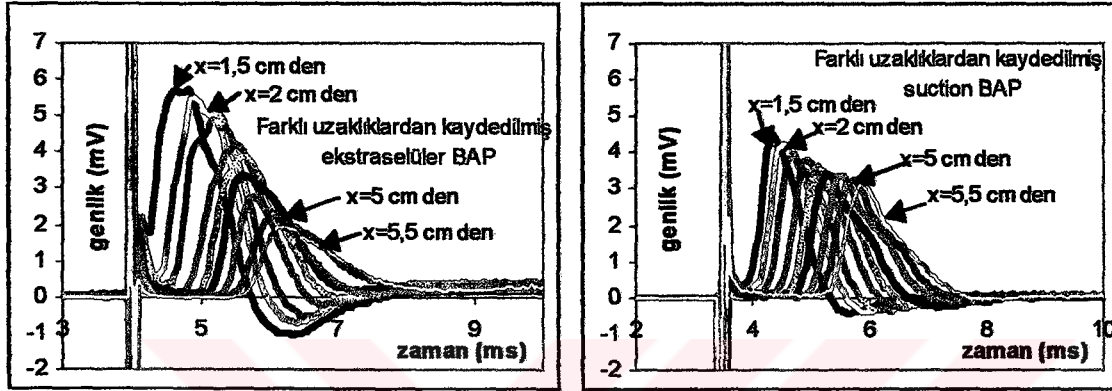


Şekil-3.1: Suction pipet direncinin, suction BAP genlik, türev maksimumları ve integralinin 90 dakikalık gözlem süresince zamanla değişimleri. Her bir nokta 8 deney ortalamasını temsil etmektedir

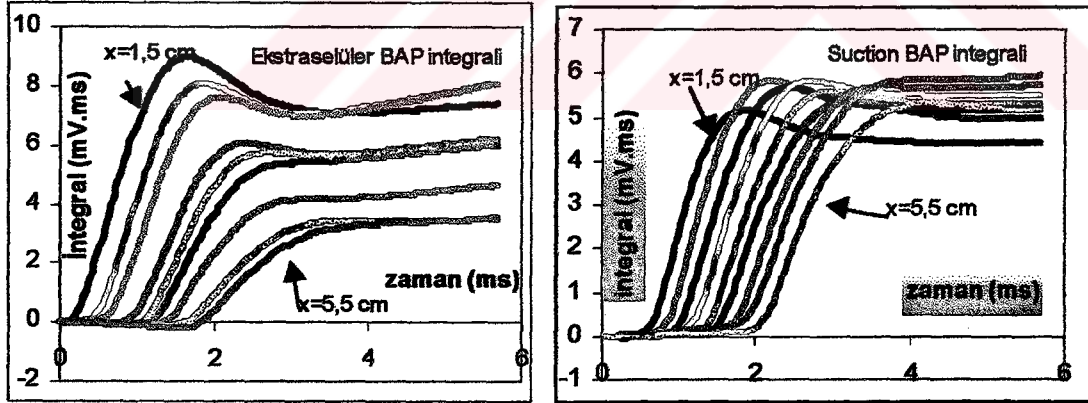


### 3-2 Suction ve Ekstraselüler BAP Kayıtlarının Numerik Analizleri

Suction ve ekstraselüler yöntemlerle farklı uzaklıklardan kaydedilen BAP kayıtları için bir örnek Şekil-3.2 de verilmiştir. Bu iki örneğe ait BAP kayıtlarının integralleri alınarak yine uzaklığa göre değişimleri Şekil-3.3 de görülmektedir.



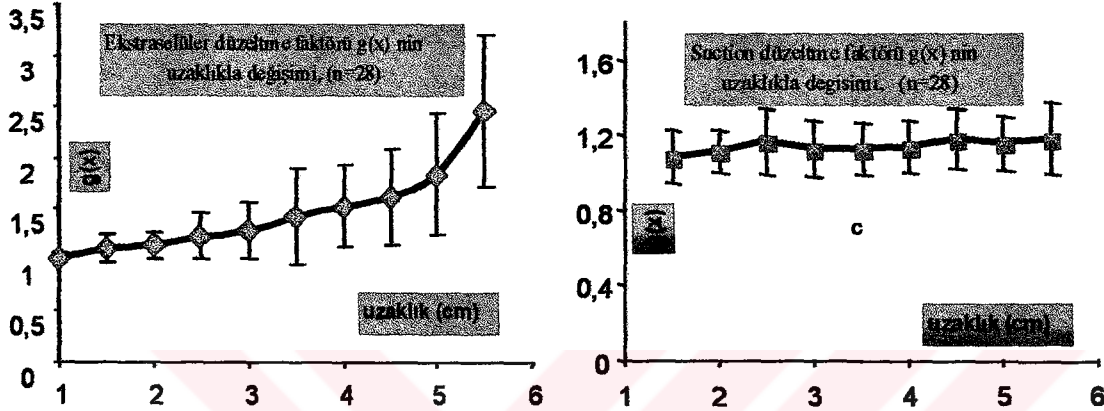
Şekil-3.2: Uyarıcı elektrot ile gözlem elektrotları arasındaki uzaklığın 1,5 ile 5,5 cm arasında 0,5 cm lik adımlarla uzaklaşarak farklı uzaklıklardan kaydedilmiş suction ve ekstraselüler BAP sinyalleri için birer örnek.



Şekil-3.3: Uyarıcı elektrot ile gözlem elektrotları arasındaki uzaklığın 1,5 ile 5,5 cm arasında 0,5 cm lik adımlarla farklı uzaklıklardan kaydedilen suction ve ekstraselüler BAP sinyallerinin integralleri için birer örnek.

Suction BAP integrallerinden en büyük olanı, ekstraselüler BAP integrallerinde ise kayıt elektroduna en yakın ve dolayısı ile yine en büyük olan BAP integrali referans

seçilerek her bir uzaklıktaki BAP integral değerleri için düzeltme faktörleri bulunmuştur. Her iki yöntem için bulunan düzeltme faktörlerinin uzaklıkla değişimi ortalama olarak Şekil-3.4 de standart sapmaları ile birlikte verilmiştir. Düzeltme faktörlerinin çeşitli uzaklıklar için değerleri ekstraselüler yöntem için Ek Tablo-1 de, suction yöntem için ise Ek Tablo-2 de sunulmuştur.

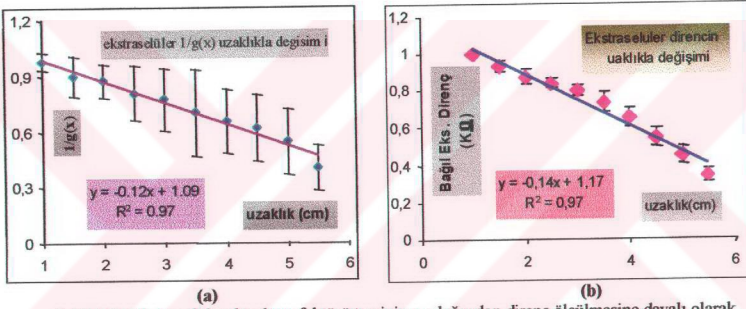


Şekil-3.4: Farklı sinir kayıtları ve analizlerinin ortalaması olarak suction ve ekstraselüler düzeltme sabitlerinin uzaklıkla değişimleri.

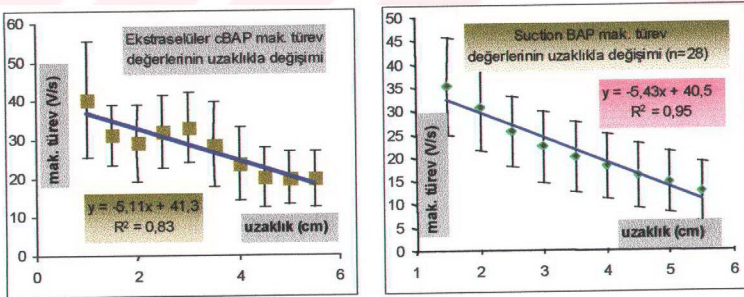
Bölüm 1-5.1 deki teorik tartışmada da belirtildiği gibi, düzeltme faktörünün tersi ( $1/g(x)$ ) nin uzaklıkla değişiminin doğrusal olması gerekmektedir. Deneysel verilerimizin teorik tartışmalara ne oranda uyduğunu görmek üzere  $1/g(x)$  ler hesaplanarak uzaklığa göre değişimi Şekil-3.5a da standart sapmaları ile birlikte verilmiştir. Bu değişimin kayıt yerine göre ekstraselüler direncin değişmesinden kaynaklandığı bilindiğinden ekstraselüler dirençlerin doğrudan ölçülmesi yoluna gidilmiştir. Gözlem ve referans elektrotları arasındaki direnç her bir uzaklık için ölçülmüş, gözlem elektrodu uyarma noktasına en yakın olduğunda ölçülen en büyük direnç referans seçilerek, bağıl ekstraselüler direncin uzaklıkla değişimi Şekil-3.5b de ki gibi bulunmuştur.

Hacim iletkenliği etkileri düzeltildikten sonra, BAP maksimum türevinin uzaklıkla değişimi siniri oluşturan liflerin iletim hız dağılımına atfedilebileceğinden iki yöntemle kaydedilen BAP lar her bir uzaklık için bulunan düzeltme faktörleri ile çarpılarak

oluşturulan cBAP ların maksimum türevleri bulunmuş, maksimum türevin uzaklıkla değişimi her iki yöntem için de Şekil-3.6 da verilmiştir. Bu eğrilerin her ikisi de 28 farklı sinirden bulunan değerlerin ortalamasıdır. Standart sapmaların büyüklüğü sinirlerin bireysel farklılıkları ile ilgilidir. Her bir sinir için  $1/g(x)$  doğru denklemleri ile düzeltilmiş cBAP lerinden belirlenen maksimum türev değerinin uzaklıkla değişimi doğru denklemleri suction yöntemi için Tablo 3-1 de, ekstraselüler yöntem için Tablo-3.2 de verilmiştir. Düzeltilmiş cBAP ların türevlerinin çeşitli uzaklıklardaki değerleri ekstraselüler yöntem için Ek Tablo-3 de, suction yöntemi için ise Ek Tablo-4 de 28 deney ortalaması için sunulmuştur.



Şekil-3.5: Ekstraselüler düzeltme faktörü tersinin ve doğrudan direnç ölçülmesine dayalı olarak ekstraselüler bağıl direncin uzaklıkla değişimleri.



Şekil-3.6: Suction ve ekstraselüler düzeltilmiş BAP sinyallerinin türevlerinin uzaklıkla değişimi. Her iki eğri 28 farklı sinirden belirlenen değerlerin ortalamasıdır.



**Tablo-3.1:** Deney yapılan her bir sinir için ekstraselüler cBAP türevlerinin ve düzeltme sabitlerinin uzaklıkla değişim doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları.

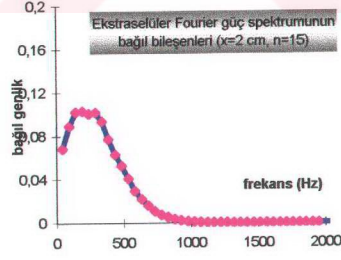
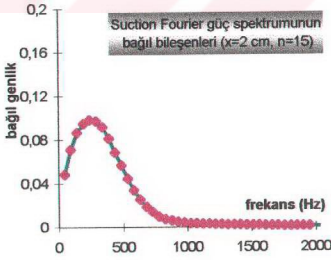
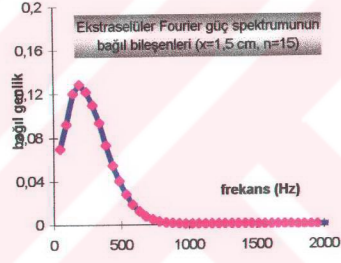
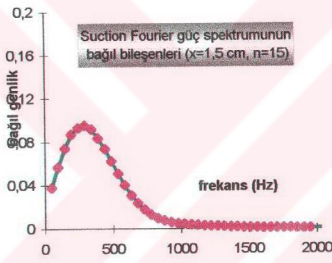
Deney no	1/g(x) doğru denk	Korelasyon katsayısı	Maksimum cBAP Türev Uz. Deşim doğ.denk. (y:v/s; x:cm)	Korelasyon katsayısı
1	$y = -0.10x + 1.0$	$R^2 = 0.82$	$y = -5.58x + 43.9$	$R^2 = 0.68$
2	$y = -0.09x + 1.0$	$R^2 = 0.85$	$y = -5.13x + 46.4$	$R^2 = 0.63$
3	$y = -0.11x + 1.1$	$R^2 = 0.84$	$y = -3.58x + 36.3$	$R^2 = 0.50$
4	$y = -0.01x + 1.0$	$R^2 = 0.01$	$y = -9.90x + 56.7$	$R^2 = 0.66$
5	$y = -0.09x + 1.1$	$R^2 = 0.67$	$y = -6.90x + 49.1$	$R^2 = 0.72$
6	$y = -0.08x + 1.0$	$R^2 = 0.81$	$y = -5.33x + 46.9$	$R^2 = 0.77$
7	$y = -0.09x + 1.1$	$R^2 = 0.75$	$y = -5.00x + 45.2$	$R^2 = 0.57$
8	$y = -0.09x + 1.1$	$R^2 = 0.79$	$y = -4.92x + 41.8$	$R^2 = 0.41$
9	$y = -0.08x + 1.1$	$R^2 = 0.75$	$y = -6.65x + 43.1$	$R^2 = 0.80$
10	$y = -0.10x + 1.1$	$R^2 = 0.93$	$y = -4.93x + 41.9$	$R^2 = 0.75$
11	$y = -0.11x + 1.1$	$R^2 = 0.92$	$y = -7.10x + 48.4$	$R^2 = 0.57$
12	$y = -0.06x + 0.9$	$R^2 = 0.36$	$y = -4.98x + 39.1$	$R^2 = 0.65$
13	$y = -0.13x + 1.2$	$R^2 = 0.78$	$y = -8.40x + 49.3$	$R^2 = 0.79$
14	$y = -0.05x + 1.0$	$R^2 = 0.72$	$y = -2.56x + 30.6$	$R^2 = 0.58$
15	$y = -0.08x + 1.1$	$R^2 = 0.70$	$y = -2.61x + 38.0$	$R^2 = 0.18$
16	$y = -0.13x + 1.1$	$R^2 = 0.97$	$y = -5.36x + 44.1$	$R^2 = 0.64$
17	$y = -0.09x + 1.1$	$R^2 = 0.96$	$y = -5.53x + 50.4$	$R^2 = 0.70$
18	$y = -0.05x + 0.9$	$R^2 = 0.59$	$y = -3.50x + 45.8$	$R^2 = 0.28$
19	$y = -0.10x + 1.0$	$R^2 = 0.81$	$y = -5.56x + 48.5$	$R^2 = 0.36$
20	$y = -0.13x + 1.1$	$R^2 = 0.92$	$y = -2.40x + 36.7$	$R^2 = 0.28$
21	$y = -0.08x + 1.0$	$R^2 = 0.79$	$y = -4.78x + 48.3$	$R^2 = 0.56$
22	$y = -0.07x + 1.1$	$R^2 = 0.85$	$y = -1.39x + 37.1$	$R^2 = 0.12$
23	$y = -0.18x + 1.4$	$R^2 = 0.97$	$y = -4.47x + 32.2$	$R^2 = 0.73$
24	$y = -0.12x + 1.1$	$R^2 = 0.92$	$y = -5.20x + 39.2$	$R^2 = 0.78$
25	$y = -0.03x + 1.1$	$R^2 = 0.35$	$y = -4.03x + 46.2$	$R^2 = 0.27$
26	$y = -0.16x + 1.2$	$R^2 = 0.92$	$y = -2.48x + 28.5$	$R^2 = 0.26$
27	$y = -0.16x + 1.3$	$R^2 = 0.94$	$y = -8.30x + 70.8$	$R^2 = 0.69$
28	$y = -0.10x + 1.1$	$R^2 = 0.96$	$y = -6.40x + 53.5$	$R^2 = 0.62$

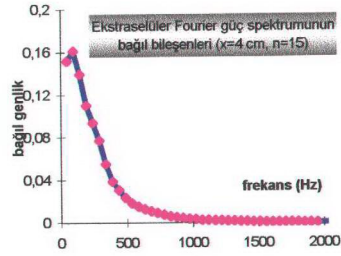
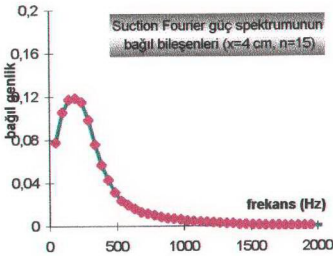
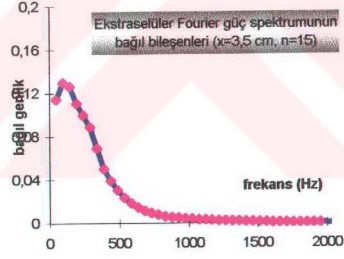
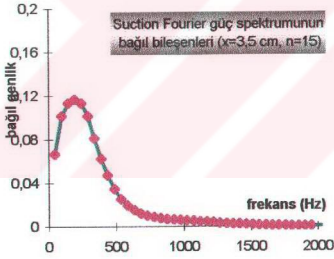
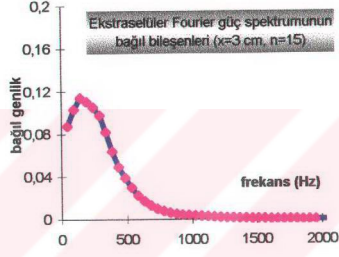
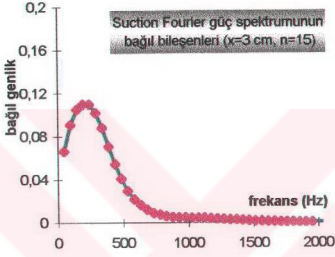
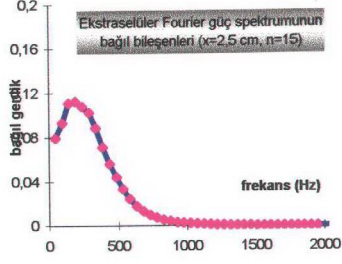
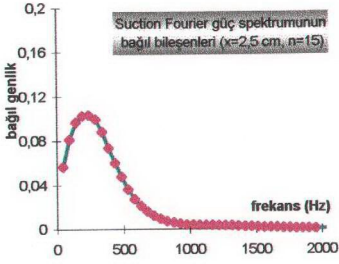
**Tablo3-2:** Deneş yapılan her bir sinir için suction cBAP türevlerinin ve düzeltme sabitlerinin uzaklıkla değişim doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları.

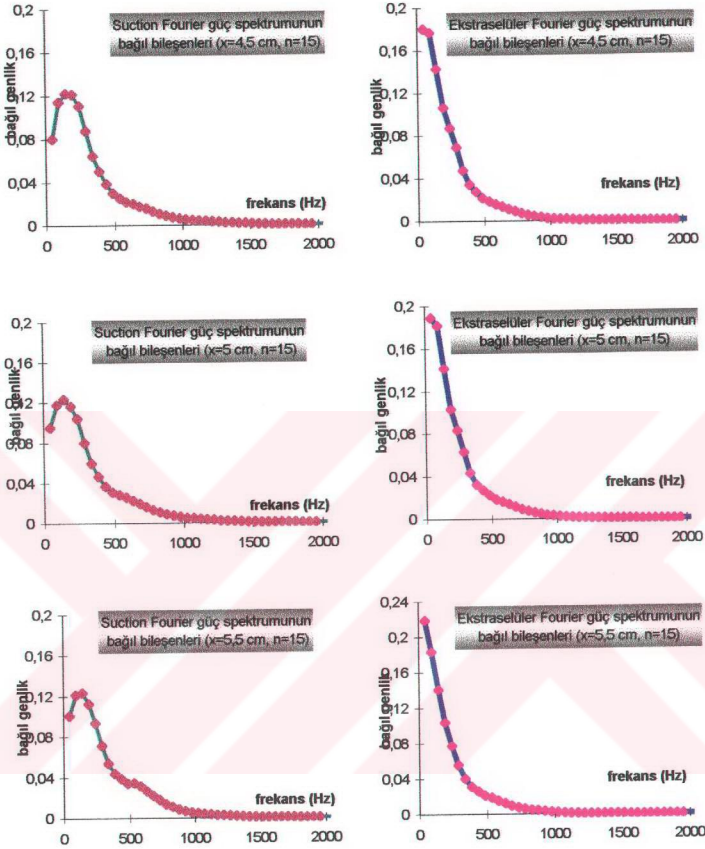
Deneş no	1/g(x) doğru denk	Korelasyon Katsayısı	Maksimum BAP Türevinin. Uzk. Deşim doğ.denk (y:v/s; x:cm)	Korelasyon katsayısı
1	$y = 0.0x + 1.1$	$R^2 = 0.02$	$y = -8.40x + 50.0$	$R^2 = 0.85$
2	$y = 0.06x + 1.1$	$R^2 = 0.39$	$y = -6.01x + 40.9$	$R^2 = 0.82$
3	$y = -0.03x + 0.2$	$R^2 = 0.16$	$y = -3.90x + 38.6$	$R^2 = 0.96$
4	$y = -0.03x + 1.1$	$R^2 = 0.48$	$y = -4.02x + 26.9$	$R^2 = 0.83$
5	$y = 0.0x + 1.2$	$R^2 = 0.00$	$y = -5.14x + 39.3$	$R^2 = 0.84$
6	$y = 0.0x + 1.2$	$R^2 = 0.00$	$y = -3.21x + 25.1$	$R^2 = 0.91$
7	$y = -0.0x + 1.2$	$R^2 = 0.00$	$y = -5.08x + 32.6$	$R^2 = 0.95$
8	$y = 0.02x + 1.2$	$R^2 = 0.04$	$y = -3.14x + 23.3$	$R^2 = 0.83$
9	$y = 0.04x + 1.0$	$R^2 = 0.07$	$y = -3.35x + 25.8$	$R^2 = 0.92$
10	$y = 0.05x + 1.0$	$R^2 = 0.38$	$y = -8.71x + 50.3$	$R^2 = 0.87$
11	$y = 0.02x + 1.1$	$R^2 = 0.01$	$y = -5.42x + 36.3$	$R^2 = 0.95$
12	$y = 0.07x + 1.0$	$R^2 = 0.22$	$y = -4.82x + 34.5$	$R^2 = 0.86$
13	$y = 0.04x + 0.9$	$R^2 = 0.33$	$y = -5.68x + 33.4$	$R^2 = 0.92$
14	$y = 0.0x + 1.0$	$R^2 = 0.02$	$y = -4.53x + 29.3$	$R^2 = 0.95$
15	$y = 0.07x + 0.9$	$R^2 = 0.85$	$y = -5.76x + 44.3$	$R^2 = 0.97$
16	$y = 0.0x + 1.0$	$R^2 = 0.11$	$y = -8.64x + 58.8$	$R^2 = 0.95$
17	$y = -0.0x + 1.1$	$R^2 = 0.63$	$y = -9.84x + 58.8$	$R^2 = 0.96$
18	$y = -0.01x + 1.2$	$R^2 = 0.02$	$y = -5.80x + 48.6$	$R^2 = 0.81$
19	$y = -0.0x + 1.1$	$R^2 = 0.23$	$y = -2.93x + 28.3$	$R^2 = 0.91$
20	$y = 0.0x + 1.1$	$R^2 = 0.07$	$y = -3.31x + 31.4$	$R^2 = 0.88$
21	$y = 0.0x + 1.0$	$R^2 = 0.00$	$y = -5.81x + 42.4$	$R^2 = 0.92$
22	$y = 0.01x + 1.0$	$R^2 = 0.20$	$y = -6.97x + 57.5$	$R^2 = 0.98$
23	$y = 0.01x + 1.1$	$R^2 = 0.02$	$y = -6.19x + 45.0$	$R^2 = 0.84$
24	$y = -0.0x + 1.1$	$R^2 = 0.00$	$y = -5.01x + 37.6$	$R^2 = 0.85$
25	$y = 0.01x + 1.0$	$R^2 = 0.05$	$y = -4.39x + 44.1$	$R^2 = 0.88$
26	$y = 0.02x + 1.0$	$R^2 = 0.46$	$y = -6.42x + 61.6$	$R^2 = 0.85$
27	$y = 0.04x + 1.0$	$R^2 = 0.18$	$y = -5.23x + 66.2$	$R^2 = 0.87$
28	$y = 0.01x + 1.0$	$R^2 = 0.20$	$y = -4.73x + 52.9$	$R^2 = 0.66$

### 3-3 BAP Sinyallerinin Fourier Analizi

Suction ve ekstraselüler yöntemleri ile 1,5; 2; 2,5; 3; 5,5; 4; 4,5; 5; 5,5 cm uzaklıklardan kaydedilen BAP sinyallerinin Fast Fourier analizi Microsoft Excell programında oluşturduğumuz bir şablon program ile yapılarak güç spektrumları 15 farklı sinir için hesaplanmıştır. Her bir uzaklık için 15 deney ortalaması alınarak bağıl güç bileşenlerinin frekansa göre değişim eğrileri çizilmiştir ( Şekil-3.7). Farklı uzaklıklardan kaydedilen BAP sinyallerinin Fast Fourier spektrumu bağıl güç bileşenlerinin 15 deney ortalama değerleri suction yöntemi için Ek-Tablo-5 de, ekstraselüler yöntem için ise Ek-Tablo-6 da sunulmuştur.





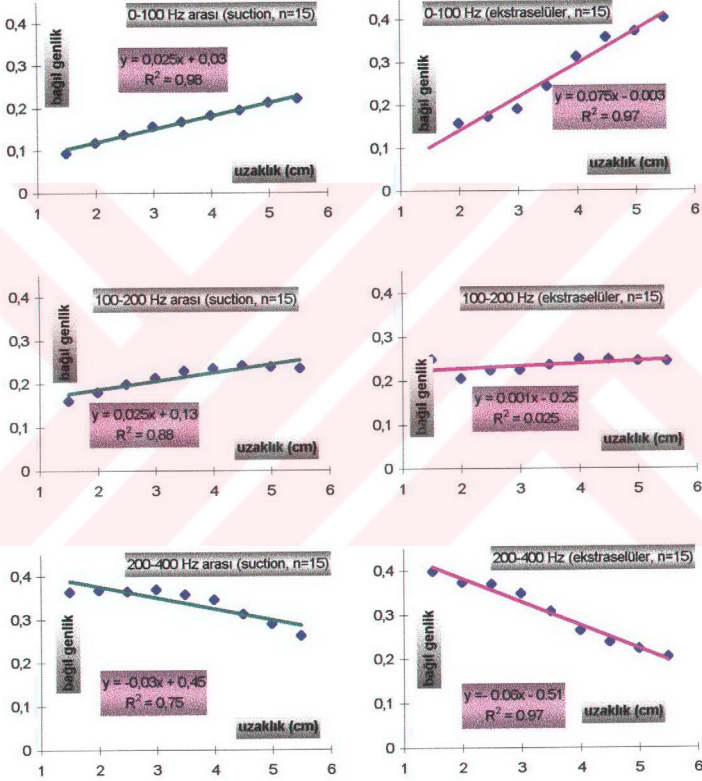


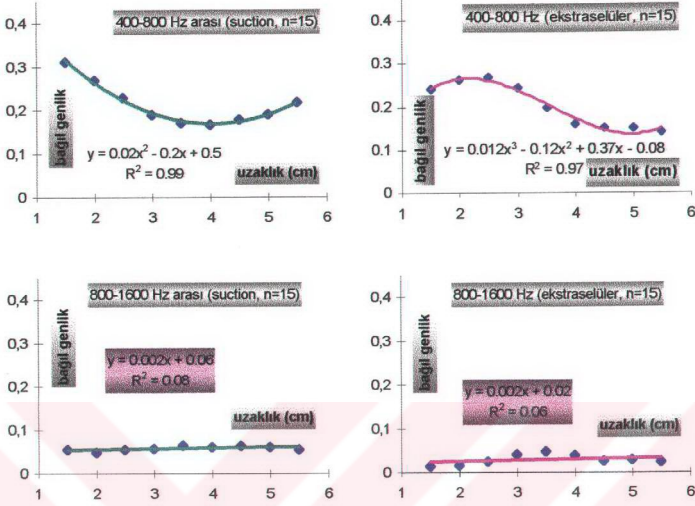
Şekil-3.7 : Farklı Uzaklıklardan kaydedilmiş suction ve BAP sinyallerinin Fast Fourier spektrumu bağıl güç bileşenleri.

Her bir uzaklıktaki suction ve ekstraselüler BAP sinyallerinin Fourier güç spektrumu bileşenleri 0-100 Hz, 100-200 Hz, 200-400 Hz, 800-1600 Hz, 1600-3200 Hz frekans olarak tanımladığımız beş frekans bandında toplanmıştır. Belirlediğimiz her bir frekans bandına düşen bağıl gücün uzaklığa göre değişimi ve doğrusal yaklaşıma uyanlara ait regresyon doğruları belirlenmiştir. Bunların sonuçları



Şekil-3.8 de verilmiştir. Belirlediğimiz 5 frekans bandı için BAP kayıtlarının % bağı güç bileşenlerinin 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5 cm deki değerleri 15 deney ortalaması suction yöntemi için Ek-Tablo-7 de, ekstraselüler yöntem için ise Ek-Tablo-8 de sunulmuştur.





Şekil-3.8: Bazı frekans bantları için bağlı güç bileşenlerinin uzaklığa göre değişim eğrileri ve doğru denklemleri.



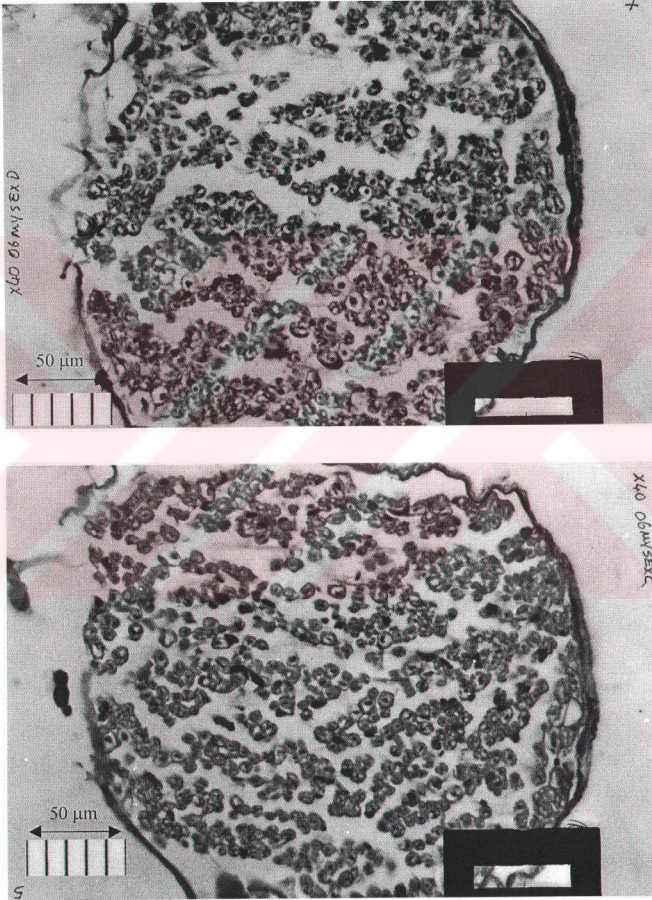
### 3-4 Histolojik Sinir Kesiti

Her iki yöntemle BAP kaydı yapıldıktan sonra histolojik kesitleri alınan ve mikrofotografı çekilen sinirlerden iki tanesine ait kesit görüntüleri Şekil-3.9 da görülmektedir



Şekil-3.9: Histolojik kesiti oluşturulduktan sonra mikroskop altında mikrofotografı çekilen sinirlerden iki kesit örneği.

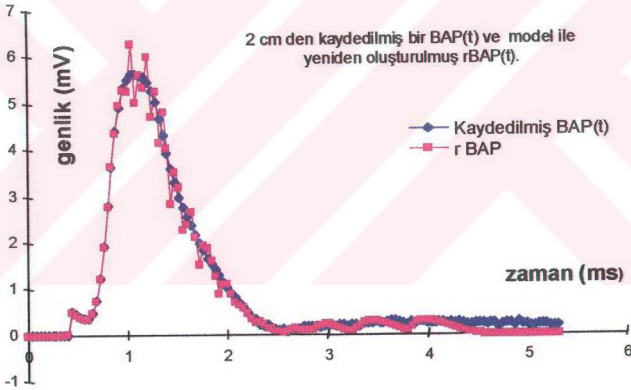
Siniri oluşturan liflerin çaplarını ölçmek ve lif sayısını bulmak için mikrofotograflar bilgisayar ortamında görüntü işleme tabi tutulmuş, zemin ve lifler arasında uygun gri tonda kontrast sağlanmıştır. Şekil-3.9 daki iki sinir için oluşturulan renksiz kontrast görüntüler Şekil-3-10 da verilmiştir.



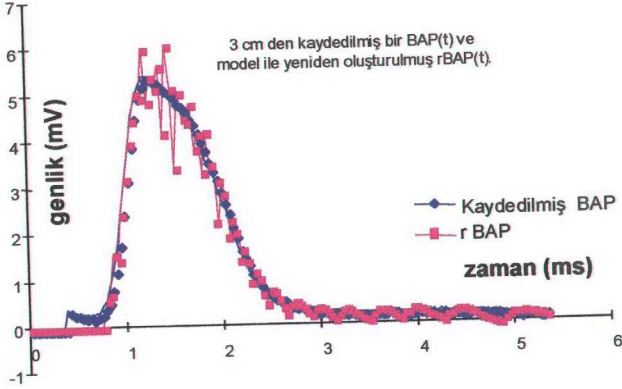
Şekil-3.10: Histolojik kesiti oluşturulduktan sonra mikroskop altında mikrofotografi çekilen sinirlerden sayım ve yarıçap ölçümü yapmak amacıyla bilgisayar ortamında yeniden işlenerek gri tonda uygun kontrastı oluşturulan iki sinir örneği.

### 3-5 Oluşturulan Geriye Doğru Model ile BAP Sinyallerinden Elde Edilen Lif Dağılım Histogramları

Modelimizin tutarlılığını sınamak amacıyla deneysel olarak kaydedilen BAP(t) sinyallerine Geriye Doğru Problem analiz yöntemi uygulanarak lif gruplarına karşılık olasılık yoğunluk değerleri bulunmuştur. Herbir lif grubu için belirlenen bu olasılık yoğunluk değerlerinden bir sinirin oluşturacağı BAP(t) ler yeniden oluşturulmuştur. Bir sinirde 2 ve 3 cm uzaklıktan kaydedilen BAP(t) ler ve aynı uzaklıklar için lif dağılımlarından yeniden hesaplanarak oluşturulan rBAP(t) lar Şekil-3.11 ve Şekil-3.12 de üst üste çakıştırılarak verilmiştir.



Şekil-3.11: Bir sinirde 2 cm den kaydedilmiş BAP(t) ve aynı uzaklık için model ile hesaplanan lif dağılımından yeniden oluşturulan rBAP.



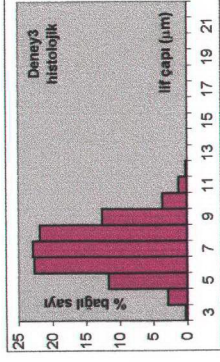
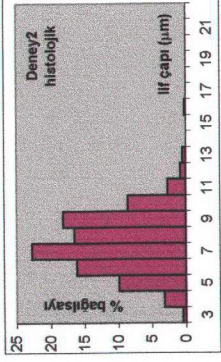
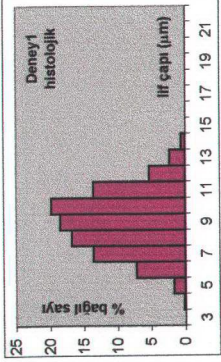
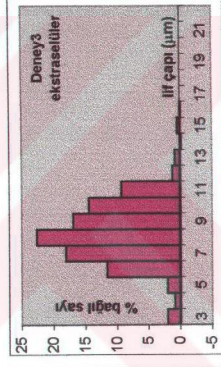
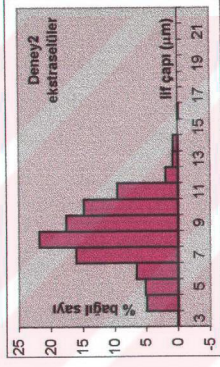
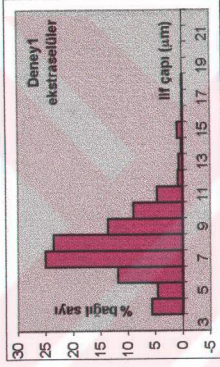
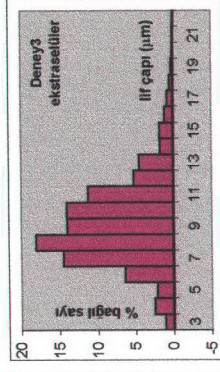
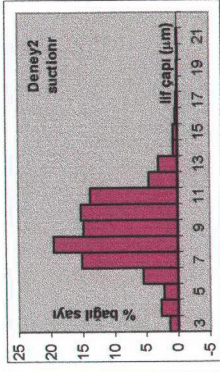
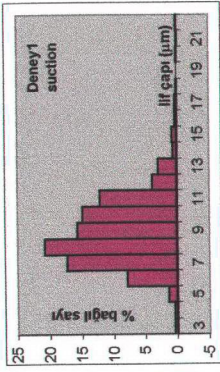
Şekil-3.12: Bir sinirde 3 cm den kaydedilmiş BAP(t) ve aynı uzaklık için model ile hesaplanan lif dağılımından yeniden oluşturulan rBAP.

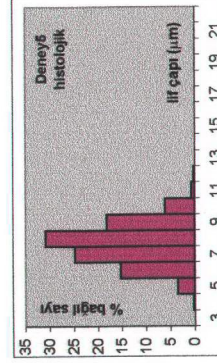
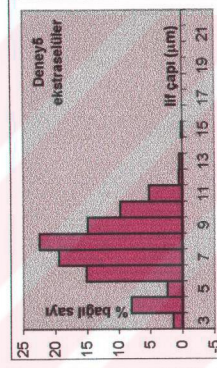
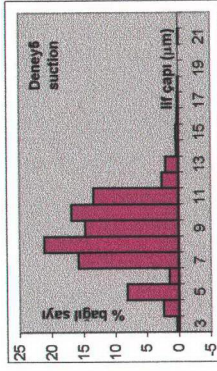
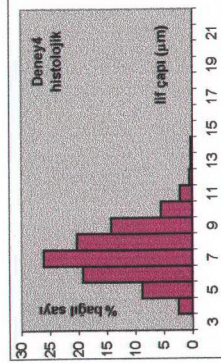
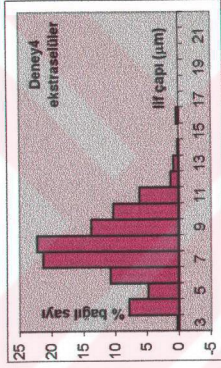
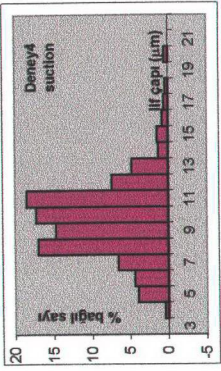
Suction ve ekstraselüler BAP kayıtlarından modelimize uygun geriye doğru analizlerle elde edilen lif dağılım histogramları ile aynı sinirlerde histolojik kesitler üzerindeki ölçümlerden elde edilen lif çapına göre bağlı lif sayılarına (%) ilişkin histogramlar 5 sinir örneği için ayrı ayrı Şekil-3.13 de verilmiştir. Beş sinirin histolojik kesitlerinin mikrofotograflarından NIH image programı yardımı ile yapılan sayım sonucunda lif sayısı,

1. Deney için	469 adet
2. Deney için	594 adet
3. Deney için	626 adet
4. Deney için	364 adet
5. Deney için	424 adet

olarak bulunmuştur.



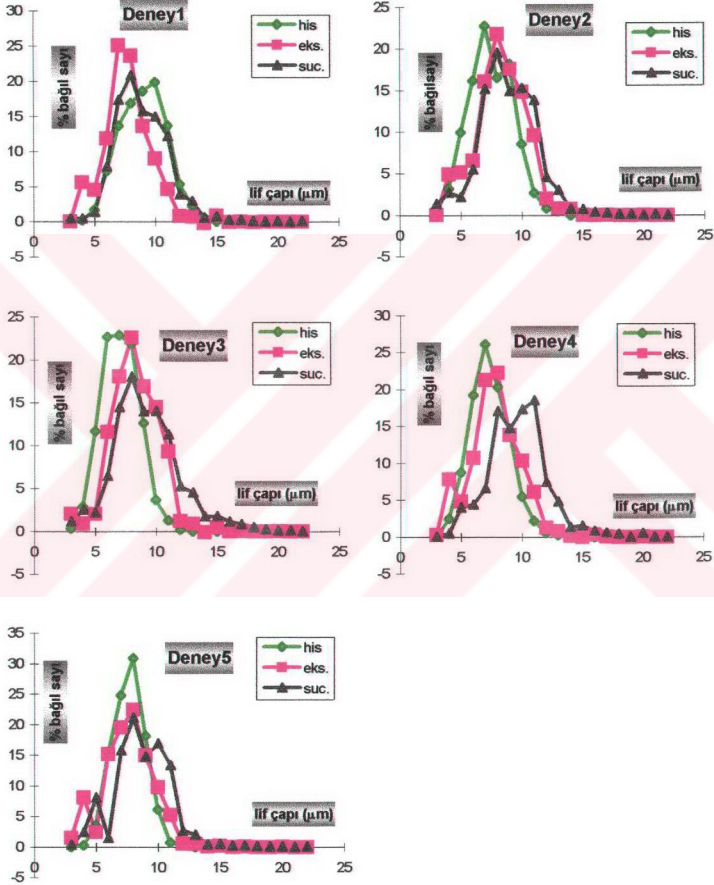




Şekil-3.13: Ekstrasesülter ve suction yöntemleri ile BAP kaydı yapıldıktan sonra histolojik kesitleri alınan 5 sinir örneği için üç yöntemle göre belirlenen lif dağılım histogramları.



Ekstraselüler ve suction yöntemleri ile BAP kaydı yapıldıktan sonra histolojik kesiti alınan 5 sinirde histolojik ve ekstraselüler ve suction BAP kayıtlarından model ve griye analiz yöntemi ile belirlenen lif dağılımları üç histogramın birbirleri ile ne ölçüde uyuştuğunu görmek açısından, Şekil 3-14 de aynı eksenlerde verilmişlerdir.



Şekil-3.14: Beş farklı sinir örneği için histolojik, ekstraselüler ve suction BAP kayıtlarından model ile belirlenen, lif çapına göre liflerin bağlı sayısal dağılımları.

Histolojik, ekstraselüler ve suction yöntemlerinden elde edilen % bağıl lif sayıları  $d=3-22 \mu\text{m}$  arasındaki lif çapları için Ek Tablo-9 da 5 farklı deney grubu için sunulmuştur.

Ekstraselüler ve suction BAP kayıtlarına modelimize uygun geri analiz yöntemi uygulanmasıyla elde edilen histogramların histolojik bulguların histogramıyla ne oranda örtüşüğünü sınamak üzere  $\sum_{n=1}^{20} \frac{(\text{histolojik değer} - \text{model değer})^2}{\text{model değer}}$  şeklinde verilen istatistik Ki Kare ( $\chi^2$ ) uyumluluk testi uygulanmıştır. Test sonuçları Tablo-3.3 de verilmiştir.

**Tablo-3.3:** Ekstraselüler ve suction BAP sinyallerinden modelimize göre lif dağılım histogramlarının histolojik kesitlerden belirlenen histogramların uyumluluğunun  $\chi^2$  testi ile karşılaştırılması sonuçları.

Deney adı	$\chi^2$ değeri		p anlamlık düzeyi	
	ekstraselüler	suction	ekstraselüler	suction
Deney1	74,2	6,7	P<0,05	p>0,05
Deney2	31,3	72,3	p>0,05	P<0,05
Deney3	80,2	121,2	P<0,05	P<0,05
Deney4	19,5	171,2	P>0,05	P<0,05
Deney5	20,9	162,0	P>0,05	P<0,05

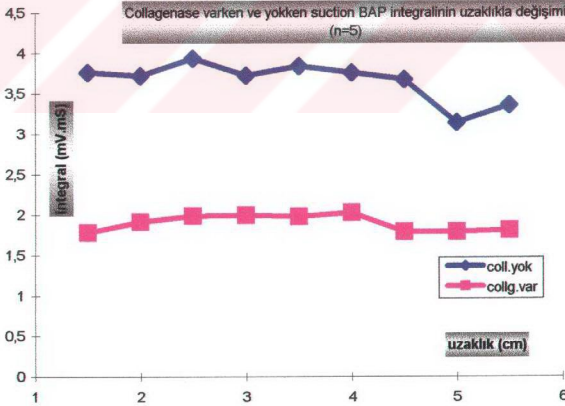
Sinirden çeşitli uzaklıklardan kaydedilen BAP sinyallerinin maksimum türevlerinin uzaklıkla değişim eğrisinin sinirdeki liflerin hız dağılımına atfedilebileceği bilinmektedir. Yine Fourier güç bileşenlerinin analizinde de her iki yöntemde 0-100 Hz bandındaki bileşenlerin uzaklıkla artma eğiliminin 200-400 Hz bandında ise azalma eğiliminin büyüklüğü lif çap dağılımından kaynaklanmaktadır Türev maksimumlarının ve 0-100 Hz ve 200-400 badlarındaki bileşenlerin uzaklıkla değişim eğilimlerinin histolojik bulgularla uyumunu test etmek amacıyla histolojik olarak lif dağılımını oluşturduğumuz 5 sinir için bulunan BAP türev maksimumu-uzaklık ve 0-100 Hz ile 200-400 Hz bandları güç bileşenleri-uzaklık doğru denklemleri hesaplanarak Tablo-3.4 de verilmiştir. Yine aynı tabloda aynı sinirlere ait histolojik histogramların ortalama değerleri, standart sapmaları ve varyasyon katsayıları da aynı tabloda karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

**Tablo-3.4:** Ekstraselüler ve suction BAP sinyallerinin Fourier bağıl güç spektrumları-uzaklık ve maksimum türevle-uzaklık değişiminin doğru denklemleri ve aynı sinirin histolojik kesitinden sayılarak elde edilen histogramların ortalama değerleri, standart sapmaları ve varyasyon katsayıları (100xortalama/std. Sapma).

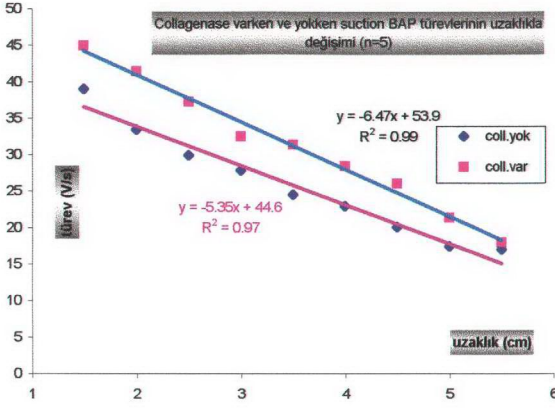
DENEY ADI	EKSTRASELÜLER						SUCTION						HİSTOLOJİK		
	FOURIER			Maks. TÜREV			FOURIER			Maks. TÜREV			Ortim.	Std. Spm.	Vary. Kat.
	0-100 Hz	200-400 Hz	Maks. TÜREV	0-100 Hz	200-400 Hz	Maks. TÜREV	0-100 Hz	200-400 Hz	Maks. TÜREV						
Doğ. dnk	R <sup>2</sup>	Doğ. dnk	R <sup>2</sup>	Doğ. dnk	R <sup>2</sup>	Doğ. dnk	R <sup>2</sup>	Doğ. dnk	R <sup>2</sup>	Doğ. dnk	R <sup>2</sup>	Doğ. dnk	R <sup>2</sup>		
Deney1	y=0,050x+0,13	0,94	y=-0,045x+0,47	0,93	y=0,050x+0,13	0,94	y=-0,021x+0,36	0,87	y=-3,93 + 37,1	0,90	9,17	1,67	18,26		
Deney2	y=0,068x+0,02	0,88	y=-0,044x+0,45	0,91	y=0,036x+0,17	0,92	y=-0,019x+0,34	0,66	y=-5,29 + 66,2	0,87	7,49	1,61	21,44		
Deney3	y=0,054x+0,12	0,81	y=-0,034x+0,40	0,87	y=0,030x+0,22	0,93	y=-0,022x+0,35	0,70	y=-4,73 + 52,9	0,66	7,12	1,36	19,16		
Deney4	y=0,050x+0,08	0,69	y=-0,056x+0,51	0,91	y=0,030x+0,11	0,47	y=-0,010x+0,34	0,32	y=-4,39 + 44,1	0,88	7,34	1,40	19,08		
Deney5	y=0,045x+0,13	0,62	y=-0,039x+0,44	0,86	y=0,036x+0,08	0,80	y=-0,017x+0,39	0,54	y=-6,42 + 61,6	0,97	7,75	1,15	14,86		

### 3-6 Suction Yöntemi ile Az Sayıda Sinir Lifinden Kaydedilen Aksiyon Potansiyelleri

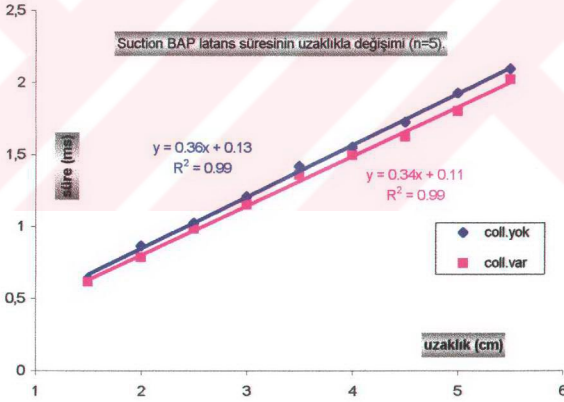
Modelde kullanacağımız TLAP biçimini belirleme açısından yardımcı olacağını düşündüğümüz tek veya birkaç liften aksiyon potansiyeli kaydı yapmak amacıyla sinirden liflerin ayrıştırılmaya çalışılmıştır. Bu amaçla sinir 90 dakika 3,5 mg/ml collagenase içeren Ringer çözeltisi içerisinde bekletilmiştir. Collagenase'nın sinir liflerine etkisinin olup olmadığını kontrol amacıyla, sinirden collagenase içerisine koymadan önce ve sonra suction yöntemi ile BAP kaydı yapılmıştır. Bu kayıtların numerik analizleri yapılmış, Şekil-3.15 a,b,c de 5 sinirden kaydedilen BAP sinyallerinin integral-uzaklık, türev-uzaklık ve latans-uzaklık ortalama eğrileri verilmiştir. Bu eğrilere ait farklı beş sinirin verileri karşılaştırmalı olarak Tablo-3.5, Tablo-3.6 ve Tablo-3.7 de verilmiştir. Aynı sinirlerden collagenase varken ve yokkenki BAP kayıtları hem ekstraselüler hemde suction yöntemi ile alınarak bu kayıtlardan modelimize göre lif dağılım histogramları belirlenmiştir. İki sinirden, iki yöntemle, collagenase varlığında ve yokluğunda elde edilen histogramlar karşılaştırmalı olarak Şekil-3.16 de görülmektedir.



Şekil-3.15a: Sinir collagenase içerisine konmadan önce ve sonra suction BAP ların numerik analizi sonucu oluşturulan BAP integralinin uzaklıkla değişimi .



Şekil-3.15b: Sinir collagenase içerisine konmadan önce ve sonra suction BAP ların numerik analizi sonucu oluşturulan BAP türevinin uzaklıkla değişimi .



Şekil-3.15c: Sinir collagenase içerisine konmadan önce ve sonra suction BAP ların numerik analizlerle sonucu belirlenen BAP latansının uzaklıkla değişimi .



**Tablo-3.5:** Sinir collagenase içerisine konmadan önceki sonraki suction BAP integrallerinin uzaklığa göre değişim doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları ( $R^2$ )

Deney adı	Collagenase yok		Collagenase var	
	Doğru denklemi	$R^2$	Doğru denklemi.	$R^2$
Deney1	$y = -0,10x + 5,0$	0,68	$y = 0,02x + 0,2$	0,38
Deney2	$y = -0,32x + 5,7$	0,46	$y = -0,01x + 1,5$	0,04
Deney3	$y = -0,01x + 1,6$	0,01	$y = -0,04x + 1,0$	0,57
Deney4	$y = -0,04x + 0,5$	0,25	$y = -0,03x + 4,0$	0,15
Deney5	$y = -0,17x + 7,3$	0,41	$y = 0,01x + 3,0$	0,01
ortalama	$y = -0,13x + 4,1$	0,49	$y = -0,02x + 2,0$	0,06

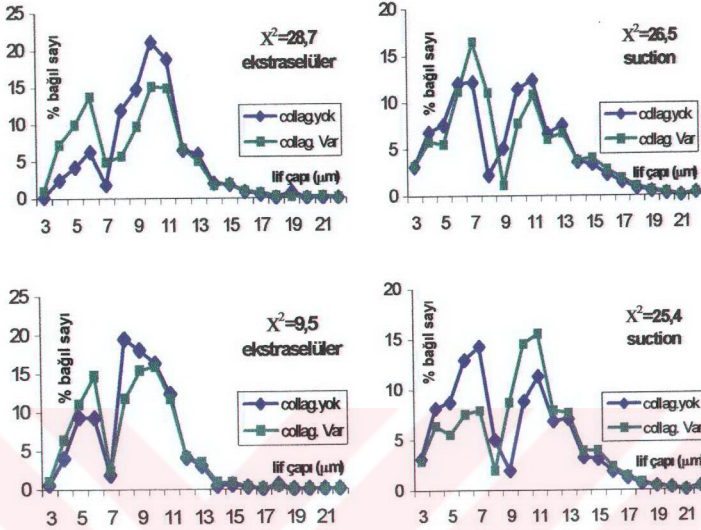
**Tablo-3.6:** Sinir collagenase içerisine konmadan önce ve sonra suction BAP türevlerinin uzaklığa göre değişiminin doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları ( $R^2$ )

Deney adı	Collagenase yok		Collagenase var	
	Doğru denklemi	$R^2$	Doğru denklemi	$R^2$
Deney1	$y = -2,16x + 22,9$	0,96	$y = -3,94x + 31,1$	0,95
Deney2	$y = -3,48x + 32,5$	0,93	$y = -2,78x + 25,9$	0,76
Deney3	$y = -5,36x + 48,4$	0,92	$y = -7,89x + 61,0$	0,98
Deney4	$y = -7,95x + 57,8$	0,96	$y = -11,45x + 94,8$	0,98
Deney5	$y = -7,9x + 61,1$	0,91	$y = -6,29x + 56,9$	0,98
ortalama	$y = -5,35x + 44,6$	0,97	$y = -6,47x + 53,9$	0,99

**Tablo-3.7:** Sinir collagenase içerisine konmadan önce ve sonra suction BAP latanslarının uzaklığa göre değişim doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları.

Deney adı	Collagenase yok		Collagenase var	
	Doğru denklemi	$R^2$	Doğru denklemi	$R^2$
Deney1	$y = 0,39x + 0,3$	0,99	$y = 0,41x + 0,10$	0,99
Deney2	$y = 0,42x + 0,14$	0,99	$y = 0,40x + 0,13$	0,99
Deney3	$y = 0,29x + 0,11$	0,99	$y = 0,28x + 0,12$	0,99
Deney4	$y = 0,34x + 0,05$	0,99	$y = 0,29x + 0,06$	0,99
Deney5	$y = 0,35x + 0,13$	0,99	$y = 0,34x + 0,16$	0,99
ortalama	$y = 0,36x + 0,13$	0,99	$y = 0,34x + 0,11$	0,99





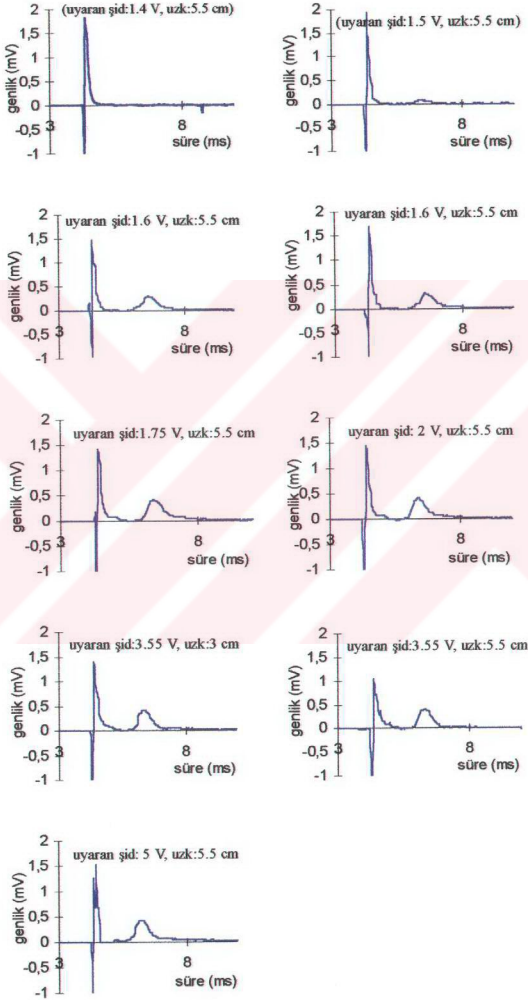
Şekil-3.16: Sinir collagenase'a konulmadan önce ve konulduktan sonra kaydedilen suction ve ekstraselüler BAP sinyallerinden model ile elde edilen karşılaştırılmalı lif dağılım histogramları.

Tablo-3.8: Sinirin collagenase içerisine konmadan önce ve konduktan sonra ekstraselüler ve suction BAP kayıtlarından model ile elde edilen lif dağılım histogramlarının karşılaştırılmasında  $\chi^2$  ve p olasılıkları.  $\chi^2$  hesaplanmasında collagenase yokken belirlenen bağıl sayılar beklenen değer, collagenase varlığında belirlenen bağıl sayılar gözlenen değer olarak ele alınmıştır.

Deney adı	$\chi^2$ değeri		p anlamlık düzeyi	
	ekstraselüler	suction	ekstraselüler	suction
Deney1	28,7	26,5	p>0,05	p>0,05
Deney2	9,5	25,4	p>0,05	p>0,05
Deney3	24,6	15,5	p>0,05	p>0,05
Deney4	15,3	24,1	p>0,05	p>0,05
Deney5	14,6	15,53	p>0,05	p>0,05
Deney6	6,2	7,68	p>0,05	p>0,05

Oldukça az sayıda sinir lifinden aksiyon potansiyeli kaydı yapmak için çapları birkaç sinir lifinin sığabileceği kadar inceltilecek cam mikropipetler suction sistemine monte edilmişlerdir. Liflerin ayrışması amacıyla collagenase içerisinde 90 dakika bekletilmiş, daha sonra suction havuzuna alınarak sinir uçlarından serbestleşen ince demetlerden bir tanesi, stereo binoküler mikroskop altında suction pipetine negatif

basınç uygulanarak, pipete içerisine çekilmiştir. İnce sinir demeti pipet içerisine yerleştirildikten sonra çeşitli puls protokolleri için aksiyon potansiyeli kayıtları yapılmıştır ve birkaç örnek Şekil-3.17 de verilmiştir.



Şekil-3.17: Bir kaç sinir demetinden oluşmuş bir sinir örneğinden çok ince uçlu suction pipeti ile çeşitli puls protokolleri ile kaydedilen aksiyon potansiyelleri.

## 4-TARTIŞMA

Supramaksimal uyararla periferel sinirden kaydedilen BAP analizleri, sinirin fonksiyonel durumunun belirlenmesinde, periferel sinir hastalıklarının tanısında sinirin büyümesi, gelişmesi ve yenilenmesinin gözlenmesi çalışmalarında ve sinir iletim hızı dağılımının belirlenmesinde oldukça başarılı bir şekilde kullanılabilir (SCHOONHOVEN ve ark., 1986 a,b; KRARUP ve TROJABORG, 1994).

BAP şeklinde meydana gelebilecek bir değişiklik liflerin iletim hızlarındaki değişimin, hızdaki sistematik bu değişim de nörolojik, patolojik veya patofizyolojik bulguların göstergesi olarak kabul edilmektedir (HOROWITZ ve KRARUP, 1992; KRARUP ve TROJABORG, 1994).

Bileşik aksiyon potansiyeli biçiminin bu denli önem taşıması ölçüm için kullanılacak yöntemin de seçimini önemli kılmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada BAP kaydında sıkça kullanılan ekstraselüler ve suction yöntemlerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla her iki yonteme uygun deney düzenekleri tarafımızdan laboratuvarımızda geliştirilmiştir.

Fizyolojik yapı ve davranış açısından insana daha yakın deney hayvanları bulunmasına rağmen,

- a- Sıcakkanlı hayvanlara göre enfeksiyona karşı daha dirençli olması,
- b- Kolay ve daha ucuz temin edilebilir olması,
- c- Preperat hazırlanması ve maniplasyonunun kolay olması

nedenleri ile bu çalışmada BAP kayıtları için kurbağa siyatik siniri kullanılmıştır.

Yapılan tüm deneylerde aynı uyarı parametreleri kullanılarak, parametreler arasında uyarı özelliklerinden kaynaklanabilecek farklılıkların önlenmesi hedeflenmiştir. Uyarı genliği supramaksimal, süresi 0,03 ms ve uyarı frekansı 10 Hz

olarak seçilmiştir, böylece sınırı oluşturan tüm aksonların BAP'a katılımı sağlanmıştır.

#### 4-1- BAP Kayıtlarının Numerik Analizleri

Suction yönteminde gözlenen BAP genliğinin pipet direnci ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (STYS ve ark., 1991). Bileşik aksiyon potansiyeli kaydı sırasında suction pipet direncinin değişip değişmediğini test etmek için 90 dakika süresince belirli zaman aralıklarında yapılan BAP kayıtlarının nümerik analiz sonuçları Şekil-3.1 de görülmektedir. Direnç okuma sistemi ile 90 dakika süresince kaydedilen pipet direncinin, başlangıçta küçük dalgalanmalar göstermekle beraber, 20. dakikadan sonra kararlı bir değere ulaştığı anlaşılmaktadır. Yine 90 dakika süresince kaydedilen maksimum BAP genliği de başlangıçta küçük değişimler göstermekle beraber, zamanla kararlı bir değere ulaşmaktadır. İlk 15-20 dakikada dalgalanmalar gösteren BAP sinyallerinin türev maksimumlarının zamana göre değişimleri ise doğrusal bir azalma göstermekle beraber bu doğru eğiminin ( $0,017 \text{ V/s}^2$ ) oldukça küçük olduğu görülmektedir. Suction BAP integralleri diğer parametrelere göre daha fazla kararsızlık göstermiştir. İlk 20. dakikaya kadar önemli sapmalar gösterirken 20. dakikadan sonra dalgalanmaların azaldığı görülmekte, integral değerleri zamanla sürekli azalmaktadır.

Uyarıcı elektrot ile gözlem elektrotları arasındaki uzaklık 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5 cm iken kaydedilen ekstraselüler ve suction BAP sinyalleri toplu olarak Şekil-3.2 de görülmektedir. Ekstraselüler BAP genliklerinin uzaklıkla belirgin bir şekilde azaldığı görülürken, suction BAP genliğinde uzaklıkla azalma eğilimi ekstraselüler kayıttaki kadar fazla değildir. Ekstraselüler BAP genliğindeki bu azalmanın ileride ayrıntılı olarak tartışılacağı gibi bir nedeni referans elektrotu ile aktif elektrot arasındaki ekstraselüler direncin küçülmesidir (KIZILTAN, 1995; DALKILIÇ ve ark., 1997). Bu faktör uygun bir şekilde elimine edilirse, genlik azalmasının hız dağılımından kaynaklandığı ileri sürülebilir. Diğer yandan suction

BAP genliklerinde var olan düzgün azalmanın ise yalnızca siniri oluşturan liflerin hız dağılımından ileri geldiği söylenilebilir.

Siniri oluşturan aksonların çaplarının dolayısıyla hızlarının farklı olması nedeni ile uyarın yerinden uzaklaştıkça BAP tepe değerlerinde küçülme, süresinde ise artma olması beklenir. Ancak hacim iletkenliği etkisinin olmadığı ideal koşullarda silindirik yapıdaki bir sinirde, sinir boyunca hangi noktadan gözlenirse gözlenir, BAP integralinin sabit bir değere eşit olması beklenir. Birer sinirden farklı uzaklıklardan kaydedilmiş ekstraselüler ve suction BAP sinyallerinin integralleri Şekil-3.3 de görülmektedir. Suction BAP integralleri her bir uzaklık için yaklaşık aynı değere ulaşırken, ekstraselüler BAP integrallerinin uyarın yerinden uzaklaştıkça belirgin olarak azaldığı görülmektedir. İdeal koşullarda BAP altında kalan alanın sabit kalması gerektiği düşünülürse suction BAP integrallerinin bu beklentimizi sağladığı anlaşılmaktadır. Ekstraselüler yöntemde ise BAP integrallerinin uzaklıkla azalması ise yalnızca ekstraselüler direncin uzaklıkla azalmasına atfedilebilir.

Her iki yöntemle kaydedilen BAP sinyallerinin genliklerinin uzaklıkla azaldığı yukarıda belirtilmiş idi. Bu azalmanın ne oranda hız dağılımından kaynaklanıp belirlenmek için, hız dağılımı dışında azalmaya neden olan faktörleri bertaraf etmek üzere, uyarın elektrotlarına en yakın kayıt uzaklığından kaydedilen BAP integrali referans seçilerek, her bir uzaklık için bağıl düzeltme sabitleri  $g(x)$  her iki yöntem için de belirlenmiştir. Suction ve ekstraselüler yöntem için bulunan  $g(x)$  değerlerinin uzaklığa göre değişimleri Şekil-3.4 de 28 deney ortalaması için verilmiştir. Suction yöntemi için bulunan  $g(x)$ -uzaklık eğrisinde,  $g(x)$  nin küçük dalgalanmalar göstermekle beraber değişmediği ve 1 e yakın bir değerde olduğu görülmektedir. Dolayısıyla suction BAP genliğinin uzaklıkla azalması sadece hız dağılımına atfedilebilir. Ekstraselüler yöntem için bulunan  $g(x)$ -uzaklık eğrisinde,  $g(x)$  nin Bölüm-1-5.1 de teorik olarak da tartışıldığı gibi arttığı, artmanın referans elektrot ile aktif elektrot arasındaki uzaklığın azalmasıyla birlikte daha da belirginleştiği ve standart sapmanın da arttığı görülmektedir. Ekstraselüler yöntemde, uyarın noktasından uzaklaştıkça daha büyük bir düzeltme sabitine gereksiniminin duyulması, Bölüm-1-5.1 de teorik olarak tartışıldığı ve Şekil-3.5 deki ekstraselüler



direnç-uzaklık eğrisinden de görüldüğü gibi, ekstraselüler direncin azalmasından kaynaklanmaktadır. Gözlenen BAP(t,x), (1-4.4) eşitliğine göre ekstraselüler dirence doğrudan bağlıdır.

Bölüm-1-5.1 deki teorik tartışmalardan elde edilen (1-4.6) eşitliğinin  $\left\{ \frac{1}{g(x)} = \frac{V_g(t,x)}{V_k(t)} = \frac{(d-x)\rho_x}{R_0} \right\}$  bulgularımızla ne oranda örtüştüğünü görmek üzere ekstraselüler  $1/g(x)$  ler hesaplanmış ve uzaklıkla değişimi Şekil-3.5 de verilmiştir. Ekstraselüler  $1/g(x)$ -uzaklık değişim eğrilerinin doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları ( $R^2$ ) da hesaplanarak Tablo-3.1 de verilmiştir. Ekstraselüler  $1/g(x)$  nin uzaklıkla değişimi de beklendiği gibi doğrusal olarak azalan bir doğru vermektedir. Bu doğruların eğimlerinin ortalaması  $0,12 \pm 0,04$  ( $n=28$ ) olarak bulunmuştur. Suction  $1/g(x)$  lerin uzaklıkla değişim grafikleri çizilerek doğru denklemleri hesaplanmış ve Tablo-3.2 de verilmiştir. Bu doğruların eğimlerinin ortalaması  $0,02 \pm 0,02$  ( $n=28$ ) olarak bulunmuştur. Ekstraselüler  $1/g(x)$  doğru eğim ortalamalarının suction eğim ortalamalarından çok büyük olduğu görülmektedir. Bu farklılık ekstraselüler yöntemde hacim iletkenliği faktörünün daha etkili olması ile ilgilidir.

Yukarıdaki bu tartışmalar, bize suction yöntemi ile yapılan kayıtlarda, ekstraselüler kayıtlardaki gibi, hacim iletkenliğinin etkisini gidermek için bir düzeltme faktörüne pek de gerek olmadığını göstermektedir.

Teorik tartışmalardan ve (1-4.6) eşitliğinden, ekstraselüler  $1/g(x)$  nin iki elektrot arasındaki ekstraselüler direnç  $(d-x)\rho_x$  ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir. Ekstraselüler  $1/g(x)$  nin uzaklıkla değişimi Şekil-3.5a da görüldüğü gibi doğrusal ( $R^2=0,97$ ) olarak  $-0,12 \text{ cm}^{-1}$  eğimi ile azalmaktadır. Suction yönteminde kullanılan direnç okuma sistemi ile deneysel olarak ölçülen ekstraselüler direncin kayıt uzaklığına göre değişim eğrisi ise Şekil-3.5b de görülmektedir. Eğriden görüldüğü gibi deneysel olarak ölçülen ekstraselüler direnç, eğim  $-0,14 \text{ cm}^{-1}$  olmak üzere lineer olarak ( $R^2=0,97$ ) azalmaktadır. Ekstraselüler  $1/g(x)$  ve deneysel ekstraselüler direnç için bulunan azalma eğimlerinin yaklaşık aynı olduğu söylenilebilir. Bu sonuç bize teorik tartışmada belirttiğimiz yaklaşımın deneysel



olarak da kanıtlandığını ve düzeltme faktörü önerimizin yalnızca ekstraselüler direnç ile ve hacim iletkenliği faktörünü gidermeye hizmet ettiğini göstermektedir.

BAP türev maksimumlarının uzaklıkla değişimi siniri oluşturan liflerin iletim hız dağılımına atfedilebileceği bilinmektedir (DALKILIÇ, 1993; DALKILIÇ, 1994; KIZILTAN, 1995, AÇIKGÖZ,1998). Hem ekstraselüler hem de suction BAP kayıtlarının belirlenen düzeltme faktörü  $g(x)$  ile çarpılması sonucu oluşturulan cBAP ların türevleri hesaplanmıştır. Her bir uzaklık için bulunan cBAP lerin daha önceki çalışmalarımıza göre hız ve çap dağılım bilgisi taşıyan türev maksimumlarının uzaklıkla değişim eğrileri çizilmiştir. Hem suction hem de ekstraselüler cBAP türev maksimumlarının uzaklıkla değişim doğru denklemleri 28 deney için, her iki tablodaki deney numaraları aynı siniri göstermek üzere ekstraselüler yöntem için Tablo-3.1 de, suction yöntemi için ise Tablo-3.2 de ayrı ayrı verilmiştir. Ekstraselüler ve suction cBAP sinyallerinin maksimum türevlerinin 28 farklı sinirin ortalamasının uzaklığa göre değişimi Şekil-3.6 da görülmektedir. Hız dağılımı bilgisi taşıyan bu doğruların eğimi ekstraselüler cBAP ler için  $5,10 \pm 1,96 \text{ V/s}^2$ , suction için  $5,40 \pm 1,80 \text{ V/s}^2$  olarak bulunmuştur. Ekstraselüler ve suction yöntemleri ile elde edilen maksimum cBAP türevlerin tek tek karşılaştırılmalarında bazı deneylerde farklılıklar gözlenirken, sinirdeki hız dağılımının bir ölçütü olan ve iki yöntemden elde edilen BAP türev eğimlerinin 28 deneyin ortalamalarının birbirlerine çok yakın değerler olduğu görülmektedir

#### 4 -2 BAP Kayıtlarının Fast Fourier Analizi

Çoğu ritmik biyoelektrik sinyaller bir temel  $f_0$  frekansı yanında temel frekansın bir çok armoniğini içerebilir. Fourier dönüşümüne göre, her bir periyodik sinyal çok sayıda sinizoidal terimlerin toplamı olarak ifade edilebilir (EMBREE ve KIMBLE, 1991). Periyodik olmayan bir sinyal de periyodu sonsuz olan periyodik bir sinyal gibi ele alınarak Fourier analizine tabi tutulabilmekte, spektrumu belirlenebilmektedir. Fourier dönüşümü ile bileşik sinyallerin frekans içeriğine bakarak sinyalin doğası ve kaynağı hakkında bilgi çıkarılması mümkün olmaktadır. Hesap yükünü azaltmak ve

işlem hızını arttırmak için hızlı Fourier dönüşümü (Fast Fourier Transform, FFT) adı verilen bir algoritma çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Liflerin hız dispersiyonu nedeni ile BAP lerin içerdiği frekans bileşenlerinin değişmemesi gerekmele birlikte, kaydedilen BAP sinyallerine Fourier analizi uygulanarak spektrumda uzaklığa bağlı bir değişiklik olup olmadığı da incelenmiştir.

Ekstraselüler ve suction yöntemlerini karşılaştırmak amacıyla, 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5 cm uzaklıklardan kaydedilen BAP sinyallerinin Fast Fourier analizi ve güç spektrumları 15 deney seti için hesaplanmış, her bir uzaklık için 15 deney ortalaması alınarak bağıl güç bileşenlerinin frekansa göre değişim eğrileri hem ekstraselüler hem de suction BAP sinyalleri için Şekil-3.7 de verilmiştir.

Her iki yöntemde de anlamlı güç bileşenlerinin 0-1000 Hz arasında bulunduğu, 1,5-5,5 cm aralığında uzaklığın artması ile yüksek frekans bileşenlerinin zayıfladığı, düşük frekans bileşenlerinin ise arttığı görülmüştür.

Her bir uzaklıktaki suction ve ekstraselüler BAP sinyallerinin Fourier güç spektrumu bileşenleri 0-100 Hz, 100-200 Hz, 200-400 Hz, 400-800 Hz, 800-1600 Hz, frekans olarak tanımladığımız beş frekans bandında toplanmıştır. Belirlediğimiz her bir frekans bandına düşen bağıl gücün ölçümleri yaptığımız 1,5-5,5 cm aralığında uzaklığa göre değişimleri ve bu aralıkta doğrusal yaklaşıma uyanlara ait regresyon doğruları 15 deney ortalaması için Şekil-3.8 de verilmiştir. 0-100 Hz frekans aralığında bağıl genliğin her iki yöntemde de kayıt noktasından uzaklaştıkça 1,5-5,5 cm aralığında doğrusal (lineer) olarak arttığı, doğru eğiminin ekstraselüler yöntemde daha büyük olduğu görülmüştür. 100-200 Hz frekans aralığında güç bileşeni bağıl genliğin suction yönteminde 1,5-5,5 cm aralığında uzaklıkla doğrusala yakın ( $R^2=0,88$ ) artarken, ekstraselüler yöntemde uzaklıkla pek değişmediği görülmüştür. 200-400 Hz aralığında ise bağıl bileşen her iki yöntemde de 1,5-5,5 cm aralığında lineer azalma eğilimi göstermekle beraber ekstraselüler kayıtlardan elde edilen eğrin eğimi suction'a göre (ekstraselüler eğim =  $0,06 \text{ cm}^{-1}$ , suction eğim =  $0,03 \text{ cm}^{-1}$ ) daha büyük bulunmuştur.

400-800 Hz aralığında bağıl genliğin 1,5-5,5 cm aralığında uzaklıkla değişimi, her iki yöntemde de, doğrusala uydurulamayacak artma ve azalmalar şeklinde dalgalanmalar göstermiştir.

Her iki yöntemde de 0-100 Hz bandındaki bileşenlerin uzaklıkla artma eğiliminin, 200-400 Hz bandında ise azalma eğiliminin büyüklüğü lif çap dağılımı (veya hız dağılımı) ile ilgili görünmektedir. Bu eğimler ne kadar büyük ise dağılımın o kadar geniş olması beklenir. İki yöntem bu açıdan karşılaştırılırsa, ekstraselüler yöntemde eğimler daha büyük olduğundan hız dağılımı bilgisini daha yüksek duyarlılıkta vereceği açıktır.

Öte yandan, 400-800 Hz aralığında gözlemlediğimiz Fourier güç bileşenlerinin uzaklıkla dalgalanması olgusunun, 1,5-5,5 cm uzaklıklar yerine daha uzun sinirlerdeki BAP kayıtlarından Analiz yapılırsa idi diğer frekans bantlarında da görülebileceği model çalışması ile anlaşılmıştır. Bu nedenle, 0-100 Hz arasında güç bileşenlerinde uzaklıkla artma, 200-400 Hz bandında ise azalmaların doğrusal yaklaşıma uymasının yalnızca 5,5 cm ye kadar uzaklıklar için geçerli olacağı açıktır.

#### 4-3- Geriye Doğru Model ile Elde Edilen Lif Dağılım Histogramlarının Histolojik Dağılım ile Karşılaştırılması

Gasser ve Erlanger ile başlayan model çalışmaları günümüze kadar gelmiş ve halen devam etmektedir. Her bir modelin üstünlükleri olmasına rağmen zafiyetleri de bulunmaktadır. Bu çalışmada Cummins ve ark. (1979 a,b) yapmış oldukları model çalışması temel alınmış olmasına karşın, oluşturduğumuz modelde her bir lif grubu için TLAP biçimini oluşturmak üzere tanımladığımız,

$$f(t)=A.\sin(t/\tau_{o1}).\exp(-t/\tau_{o2})$$

şeklindeki fonksiyon, diğer modellere göre iki önemli avantaj içermektedir: 1-Üçgen biçimindeki keskin dönüşler yerine (GASSER ve GRUNDFEST,1939; GASSER, 1941; STEGEMAN ve DE WEERD, 1982; DORFMAN, 1984; GU, 1996), gerçeğine daha uygun yumuşak dönüşler içermektedir. 2- TLAP nin pozitif evresi yanında kurbağa siyatik

sinirinde var olan negatif evresini de içermektedir. Bu özellikleri ile TLAP için tanımladığımız biçim fonksiyonu diğer model çalışmalarına göre (CUMMINS ve ark, 1981; GU ve ark., 1996; TU ve ark., 1997) yeni bir özellik içermektedir. Ayrıca  $\tau_{01}$  ve  $\tau_{02}$  değerleri değiştirilerek her bir lif grubu için TLAP süresi tanımı da yapılmıştır.

İletim hızının sıcaklık bağımlı olduğu bilindiğinden TLAP gecikme süreleri hesaplanırken basit bir eşitlik yerine

$$v=d.(0,06.T+0,6)$$

şeklinde verilen bağıntıdan yararlanılmıştır (WIJESINGHE ve ark., 1991c). Bu yolla sıcaklığın (T) iletim hızı üzerindeki etkisi de dikkate alınmıştır.

Deneysel olarak kaydedilen BAP sinyallerine Geriye Doğru Problem analiz yöntemi uygulanarak her bir grubun olasılık yoğunluk sabiti bulunduktan sonra, bu değerlerden oluşmuş bir sinirin oluşturacağı BAP ler yeniden oluşturularak oluşturduğumuz modelin tutarlılığı sınanmıştır. Hem 2 cm den hem de 3 cm den kaydedilen BAP ile yeniden oluşturulan rBAP Şekil-3.11 ve Şekil-3.12 de görüldüğü gibi oldukça başarılı bir şekilde çalışmışlardır. Böylece modelin doğru çalıştığından emin olunmuştur.

Modelden bulduğumuz lif dağılım histogramının ne oranda gerçek değere yakın olduğunu ve hangi yöntemden bulunan dağılımın gerçek dağılıma daha iyi uyduğunu saptamak üzere, BAP kaydı yaptığımız sinirlerin histolojik kesitleri alınarak mikrofotografı çekilmiş ve görüntüler bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Bilgisayardaki bu görüntüler siniri oluşturan liflerin daha kolay sayılması için yeniden işlenmiştir. İşlenen bu görüntülerde NIH Image programı yardımı ile lif çapları ölçülerek ve sayılarak her bir sinir için histogram oluşturulmuştur.

Lif dağılım histogramlarının geriye doğru analizle belirlenmesi amacıyla 2 cm uzaklıktan kaydedilen ekstraselüler ve suction BAP sinyalleri Microsoft Excel programında işlenmiştir. Bu amaçla BAP sinyalinin puls artifaktından başlamak üzere 137 kesikli değeri alınmış ve voltaj dönüşümleri yapılarak DC kaymalar da temizlenmiştir. 137 kesikli değerden oluşan BAP sinyalleri modelde işlem görmek

üzere bir matematik programına aktarılarak olasılık yoğunluk sabitleri belirlenmiştir. Olasılık yoğunluk ifadesi  $w=H(m).A(d)$ , bağıl lif sayıları  $H(m)$  ve genliğin çapa bağlılığı  $A(d)$  şeklinde iki terimin çarpımını içermektedir. Bağıl lif sayılarının belirlenmesi için  $A(d)=d^p$  şeklinde olduğu varsayılan genlik-çap ilişkisinde  $p$  kuvvet parametresi için bir tahminde bulunmak gerekmektedir. Literatürde  $p$  için birçok değer önerilmiştir (WAXMAN, 1981; CUMMINS ve ark. 1979a,b; SCHOONHOVEN ve STEGEMAN,1991). Biz de  $p$  için 1 ile 2 arasında çeşitli değerler önererek, en uygun değer olarak  $p=1,6$  seçmiş bulunuyoruz. Olasılık yoğunluk değerlerinden bu varsayım altında liflere ait bağıl histogramlar oluşturulmuştur.

Histolojik ve Suction ve ekstraselüler BAP sinyallerinden model ile oluşturulan lif çapı histogramları, 5 farklı sinir için ayrı ayrı Şekil-3.13 de görülmektedir. Suction ve ekstraselüler BAP kayıtlarından elde edilen histogramların hangisinin histolojik histogramla daha iyi uyduğunu görmek üzere her üç histogram da aynı eksenle çizdirilerek Şekil-3.14 de verilmiştir. Ekstraselüler ve suction histogramlarının histolojik histogramla uyumluluğunu test etmek için istatistik Ki Kare testi uygulanmış ve sonuçları Tablo-3.3 de verilmiştir.

Tablonun incelenmesinde, beş karşılaştırmadan yalnız birinde suction yöntemi ile bulunan histogram histolojik histogramla daha iyi uyum gösterirken üç tanesinde ekstraselüler yöntemin histolojik histogramla daha iyi uyum gösterdiği anlaşılmaktadır.

Yukarıdaki tartışmadan da görüldüğü gibi ekstraselüler ve suction yöntemiyle kaydedilen BAP sinyallerinden model ile oluşturulan lif dağılım histogramlarının karşılaştırılmasında ekstraselüler yöntemden oluşturulan histogramın histolojik histogramla daha iyi uyum sağladığı, bu nedenle izole sinirlerde lif dağılımı belirlenmesinde ekstraselüler yöntemin daha uygun olduğu anlaşılmaktadır.



#### 4-4- Ekstraselüler ve Suction BAP Sinyallerinin Numerik ve Fourier Analizlerinin Histolojik Analizler ile Karşılaştırılması

Sinirden uzaklığa göre kaydedilen BAP sinyallerinin maksimum türevlerinin uzaklıkla değişim eğrisinin sinirdeki liflerin hız dağılımına atfedilebileceği bilinmektedir. Her iki yöntemde de Fourier güç spektrumunda 0-100 Hz bandındaki bileşenlerin uzaklıkla artma eğiliminin, 200-400 Hz bandında ise azalma eğiliminin büyüklüğü lif çap dağılımı (veya hız dağılımı) bilgisi taşıdığı daha önce belirtilmiş idi. Türev maksimumlarının uzaklıkla ve güç bileşenlerinin uzaklıkla değişim eğrilerinin eğimlerini histolojik histogramla karşılaştırmak amacıyla histolojik kesitten lif dağılımını oluşturduğumuz 5 sinir için bulunan BAP türev maksimumlarının ve 0-100 Hz ile 200-400 Hz bandları arasındaki Fourier güç bileşenlerinin uzaklıkla doğru denklemleri hesaplanmıştır ve Tablo-3.4 de verilmiştir. Yine aynı tabloda histolojik histogramın ortalama değerleri, standart sapmaları ve varyasyon katsayıları (100.ortalama/standart sapma) da aynı tabloda verilmiştir.

Histolojik histogramın yapılan istatistik analizinde ortalama lif çapı Deney1 hariç diğer deneylerde 7,12  $\mu\text{m}$  ile 7,75  $\mu\text{m}$  arasında bulunmuştur. Varyasyon katsayıları incelendiğinde Deney2 deki katsayısının en büyük olduğu yani dağılımın en yaygın olduğu görülmektedir. Varyasyon katsayıları ile 0-100 Hz Fourier güç bileşeni doğru denklemi ile maksimum türev doğru denklemleri eğimleri karşılaştırıldığında, ekstraselüler yöntemde hem 0-100 Hz arası güç bileşeni eğrisinin eğimi hem de türev eğrisinin eğimi Deney2 de en büyük olduğu görülürken suction yönteminde bu uyum görülmemektedir.

Her iki yöntem için 0-100 Hz Fourier güç bileşenlerinin ve maksimum türevlerin uzaklığa göre değişim eğimleri her bir deney için bire bir karşılaştırıldığında, ekstraselüler yöntem bulgularının histolojik varyans katsayısı bulguları ile çok daha iyi uyum yaptığı görülürken suction yönteminde hem Fourier güç spektrumu bulguları hem de maksimum türev bulgularının uyumlu olmadığı görülmektedir.

Bu sonuçlara göre, lif dağılımını doğrudan belirlediğimiz histolojik histogramlarla, dolaylı belirleme yöntemlerini karşılaştırdığımızda,

1-Modelden belirlediğimiz histogramlar ile ekstraselüler yöntemle göre belirlediklerimiz arasındaki uyum suction yöntemine göre daha iyi çıkmaktadır.

2- Dağılım hakkında daha kaba bilgi veren Türev maksimumlarının uzaklıkla değişim eğimleri, Fourier güç spektrumlarının uzaklıkla değişim eğimleri histolojik histogramların varyasyon katsayıları ile karşılaştırıldığında da (Tablo-3.4) yine ekstraselüler yöntem sonuçları suction yöntemine göre daha uyumlu bulunmaktadır.

Bu nedenlerle izole sinirlerde BAP analizlerinden lif dağılımı belirlenmesinde ekstraselüler yöntemin suction yöntemine göre gerçeğe daha yakın sonuçlar verdiğini söyleyebiliriz.

Lif dağılımı belirlenmesinde suction yöntemi bulgularının histolojik bulgularla daha az uyum sağlaması muhtemelen iki nedenden kaynaklanmış olabilir. Birincisi suction gözlem yönteminde kaydın alındığı bölge ile uyaran noktası arasında kalan sinir parçasının, uyaran noktası uzaklaştırıldığında olaya katılan sinir parçaları ile dış ortam geometrisi ve dolayısı ile ekstraselüler sıvı direnci bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Bunun da sistematik bir hataya neden olması kaçınılmazdır. İkinci unsur, suction pipetinin geometrisi nedeniyle ilk uyaran elektrodu-kayıt elektrodu arasındaki uzaklık ölçümünün belirsizlik taşımasıdır. Bu da sonucu etkilemektedir. Literatürde suction yöntemi kullanılarak bir sinir demetinden lif çap dağılımı belirlenmesi çalışmasına rastlanmamıştır.

#### **4-5- Bir Kaç Sinir Lifinden Suction yöntemi ile Kaydedilen Aksiyon Potansiyelleri**

Sinirden Modelde kullanacağımız TLAP biçim fonksiyonun belirlenmesi açısından yardımcı olacağını düşündüğümüz tek lif akson aksiyon potansiyelinin gözlenmesi de hedeflenmiştir. Bu amaçla sinir demetinden liflerin ayrışması için sinirin ince tarafından 2-3 cm uzunluğundaki bir bölümü 90 dakika süresince 3,5

mg/ml collagenase içeren Ringer çözeltisi içerisinde bekletilmiştir. Bu süre sonunda ayrılan lifler mikroskop altında ince uçlu suction pipeti içerisine emilerek pipet içerisine tek veya birkaç lif çekilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalar sırasında tek lifin pipet içerisine çekilmesi mümkün olamamıştır. Ancak birkaç lifin oluşturduğu ince sinir demeti pipet içerisine çekilerek aksiyon potansiyeli kaydı yapılabilmektedir.

Collagenase'nın liflerin ayrıştırılması sırasında sinirin iletim parametrelerini etkileyip etkilemediğini görmek üzere, sinir collagenase içerisine konmadan önce ve konulduktan sonra BAP kayıtları alınarak numerik analizleri yapılmıştır. Sinirden collagenase içerisine konulmadan önce ve konulduktan sonra kaydedilen suction BAP integrallerinin uzaklıkla değişimi Şekil-3.15a de görüldüğü gibi aynı değişimi göstermektedir. Sinir liflerini çevreleyen kılıfın bağ dokularının collagenase tarafından parçalanması nedeniyle sinir demetinin kalınlığı azalmakta ve dolayısıyla pipet direnci küçülmektedir. Bu nedenle sinirin collagenase içerisine konduktan sonraki BAP integral değeri öceğine göre 1,5-2 mV.ms daha küçük görülmektedir. Sinirin collagenase içerisine konulmadan önce ve konulduktan sonra kaydedilen BAP sinyallerinin integral analiz sonuçları Tablo-3.5 de görülmektedir.

Collagenase içerisine konulmadan önce ve konulduktan sonra kaydedilen suction BAP sinyallerinin türev-uzaklık değişimi Şekil-3.15b de 5 deneyin ortalaması aynı ekseninde çizdirilmiştir. Her iki eğrinin de doğrusal ( $R^2=0,99$ ) olarak azaldığı görülmektedir. Bu eğrilerin eğimleri collagenase yokken  $-5,35 \pm 2,6$  V/s, collagenase varken ise eğim  $-6,47 \pm 3,4$  V/s dir. Deneysel hatalar içerisinde bu iki eğim yaklaşık aynı sayılabilir. Sinir collagenase içerisine konulmadan önce ve konulduktan sonra kaydedilen BAP maksimum türev-uzaklık eğrilerinin değişiminin doğru denklemleri 5 deney için Tablo-3.6 de verilmiştir.

Collagenase yokken ve varken kaydedilen suction BAP sinyallerinin latans süresinin uzaklıkla değişimi her iki eğri için de Şekil-3.15c de verilmiştir. Eğrilerden de görüldüğü gibi iki eğri yaklaşık birbirleri ile çakışmış durumdadır. Bu iki eğrinin eğimleri collagenase yokken  $0,36 \pm 0,05$  s/m iken, collagenase varken  $0,34 \pm 0,06$

s/m dir. Sinir collagenase içerisine konmadan önce ve sonra BAP latanslarının uzaklığa göre değişimlerinin doğru denklemleri 5 deney için Tablo-3.7 de verilmiştir.

Yine collagenase'nın sinir lifleri üzerindeki etkisini görmek üzere, sinir collagenase içerisine konulmadan önce ve konulduktan sonra kaydedilen ekstraselüler ve suction BAP sinyallerine oluşturduğumuz model uygulanmıştır. Model ile kaydedilen BAP sinyallerinden lif dağılım histogramları bulunmuştur. Her iki yöntemle collagenase varken ve yokken bulunan % bağıl lif sayılarının çapa göre değişimi iki sinir örneği için Şekil-3.16 da görülmektedir. Bulunan bu histogramlar arasında fark olup olmadığını görmek üzere istatistik  $\chi^2$  testi uygulanmış ve sonuçlar 6 deney için p anlamlık düzeyleri ile birlikte Tablo-3.8 de verilmiştir. Bu verilerden de görüldüğü gibi hem suction hem de ekstraselüler yöntemle bulunan verilerde collagenase varken ve yokken oluşturulan histogramlar arasında önemli bir fark yoktur.

Yukarıdaki bu tartışmalardan sinirden lifleri ayırtırmak amacıyla belirtilen miktarda ve tipte (3,5 mg/ml, Sigma Type XI ) kullanılan collagenase'nın sinirin iletim ve diğer parametreleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Colagenase içerisine konularak lifleri ayırtırılan birkaç sinir lifinden tek lif aksiyon potansiyeli gözlemek amacıyla suction yöntemi ile aksiyon potansiyelleri kayıtları yapılmıştır. Bu küçük lif demetine kademeli artırılan uyarılar tatbik edilmiş ve her bir uyarın şiddeti için kayıtlar yapılmıştır. Bir küçük demete ait çeşitli uyarın şiddetleri için kaydedilen aksiyon potansiyelleri gürültü ve artefaktlar temizlenerek Şekil-3.17 de verilmiştir. Bu kayıtlardan TLAP kaydı yapmak ve her bir uyarın şiddetinde uyarılan lif sayısının belirlenmesi hedeflenmiştir ancak kayıt sisteminin çok iyi olmamasından ve aşırı gürültüden dolayı bu verilerin analizinden sağlıklı yorumlara ulaşamamıştır.

Az sayıda liften aksiyon potansiyeli kaydı çalışmaları bize, çalışılacak sinir sayısının önemli olduğu durumlarda suction yönteminin istenilen sayıda lifle çalışmaya olanak verebilmesi açısından önemli bir avantajı taşıdığını göstermiştir.

## 5-SONUÇ

Bu çalışmada izole sınırlarda hız dağılımı ve lif çapı dağılımı hakkında hangisinin daha güvenilir bilgi verdiğini sınamak üzere, kurbağa siyatik sinirinden ekstraselüler ve suction yöntemleri ile Bileşik Aksiyon Potansiyeli (BAP) kayıtları yapılmış, dağılım bilgisi veren çeşitli analiz yöntemleri uygulanarak sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Her iki yöntemle kaydedilen BAP sinyallerinin integralleri alınmış, integralin uyarma yerinden uzaklıkla değişimleri incelenerek, hacim iletkenliği etkilerini gidermek üzere düzeltme faktörleri,  $g(x)$  belirlenmiştir. Suction yönteminde bulunan düzeltme faktörlerinin uzaklıkla pek değişmediği, bu nedenle bu yöntemde düzeltme faktörlerine gerek olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Diğer sonuçlar da dikkate alındığında, düzeltme faktörüne gerek olmaması suction yönteminin tek avantajı olmuştur.

Daha önceki çalışmalarımıza göre BAP maksimum türevlerinin uzaklıkla değişmelerine ait doğru denklemlerinin eğimi siniri oluşturan liflerin çap dağılımı hakkında bilgi vermektedir. Ekstraselüler ve suction yöntemleri ile kaydedilen 28'er BAP kayıtlarından ortalama eğimlerin birbirine yakın çıkması, bu açıdan iki yöntemin belirleyiciliğinin aynı olduğunu düşündürmektedir

Kaydedilmiş BAP sinyallerinin Fast Fourier analizleri yapılarak güç spektrumları hesaplanmıştır. Güç spektrumlarının kayıt uzaklığına göre değişimleri belirlenerek iki yöntemle bulunan sonuçlar karşılaştırılmıştır. Her iki yöntemde de kayıt yapılan 1,5-5,5 cm aralığında, 0-100 Hz bandına düşen güç bileşenlerinin uzaklıkla doğrusal olarak arttığı, 200-400 Hz bandında ise uzaklıkla doğrusal olarak azaldığı saptanmıştır. Güç bileşenlerindeki bu artma ve azalmanın sinirdeki lif dağılımından kaynaklandığı ve lif dağılım bilgisi taşıdığı sonucuna ulaşılmıştır.

Ekstraselüler yöntemde 0-100 Hz bandındaki bileşenlerin uzaklıkla artma eğiminin, 200-400 Hz bandındaki bileşenlerin ise uzaklıkla azalma eğiliminin



suction yöntemine göre daha büyük değerde olması, Fourier güç spektrumuna dayalı bir lif dağılımı belirleme uygulamasının ekstraselüler yöntemle yapılmasının suction yöntemine göre daha duyarlıklı olacağını göstermiştir.

Geriye doğru model uygulaması ile her iki yöntem BAP kayıtlarından oluşturulan lif dağılım histogramları histolojik histogram bulgularıyla karşılaştırılmıştır. Ekstraselüler kayıt yönteminden belirlenen lif dağılımları, suction yöntemine göre histolojik bulgularla daha sıkı bir uyum sağlanmıştır.

Histolojik histogramın varyasyon katsayıları hesaplanarak maksimum türev-uzaklık ve güç spektrumu-uzaklık eğrilerinin eğimleri ile karşılaştırılmıştır. Ekstraselüler yöntem bulgularının gerçek (histolojik) dağılım bulguları ile çok daha iyi uyum sağladığı görülmüştür. Bu bulgular aynı zamanda BAP sinyallerinin Fast Fourier güç spektrumlarının da sinir lif dağılımı belirlenmesinde oldukça başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir.

Sinirden liflerin ayrıştırılması için kullanılan collagenase'nın sinirin iletim hızı parametrelerine herhangi bir etkisinin olup olmadığı araştırılmış ve herhangi bir etkisinin olmadığı anlaşılmıştır. Sinirden ayrıştırılan az sayıda liften aksiyon potansiyeli kayıtları yapılmış ve suction yönteminin çok az sayıda lif ile çalışmaya olanak sağladığı görülmüştür.

Sonuç olarak, her iki yöntemin de avantaj ve dezavantajları olmasına rağmen ekstraselüler yöntem hacim iletken etkilerinin düzeltilmesi koşulu ile BAP kayıtlarından analizleme ile lif dağılımının belirlenmesinde hem kolay hem de daha başarılı sonuç vermesi açısından suction yöntemine tercih edilebilir. Suction yöntemi lif dağılımı belirlenmesinde ekstraselüler yöntemle göre daha az başarılı iken, sınırlı sayıda liften aksiyon potansiyeli gözlenmesi gerektiğinde daha başarılı bir şekilde kullanılabileceği görülmüştür.

## 6-ÖZET

### **Ekstraselüler Kayıt ve Suction Yöntemleri Kullanılarak Kaydedilen Siyatik Siniri Bileşik Aksiyon Potansiyellerinden İletim Hız Dağılımı Belirlenmesinin Karşılaştırmalı Olarak Araştırılması.**

Supramaksimal uyarın ile periferel sinirden kaydedilen Bileşik Aksiyon Potansiyeli (BAP) analizleri, sinirin fonksiyonel durumunun belirlenmesinde, sinir lif çapı dağılımının belirlenmesinde ve dolayısıyla periferel sinir hastalıklarının tanısında, sinirin büyümesi, gelişmesi ve yenilenmesinin gözlenmesi çalışmalarında oldukça başarılı bir şekilde kullanılabilir.

İzole sinirde BAP gözlemleri ya geleneksel yöntem olan ekstraselüler BAP kaydı veya suction yöntemi ile yapılabilir. Bu iki yöntemden elde edilen verilerin lif çapı veya hız dağılımı belirlenmesinde hangisinin daha güvenilir olduğunu belirlemek için her iki yöntemle kurbağa siyatik sinirinden BAP kayıtları yapılmıştır.

Suction yönteminde, düşük erime noktasına sahip cam pipet, çalışılacak sinirin ince ucunu içine alabilecek şekilde incelildikten sonra negatif basınç uygulanarak sinir pipetin içerisine yerleştirilmiştir. Farklı uzaklıklardan kayıt yapmak için uyarı elektrotlarının konumları değiştirilmiştir. Ekstraselüler kayıt yönteminde, aynı sinir ince uç tarafı uyarıcı elektrot üzerine gelecek şekilde uyarıcı ve gözlem elektrotları üzerine yatırılmış ve supramaksimal uyarınla uyarılmıştır. Farklı uzaklıklardan gözlem yapabilmek için ise gözlem elektrotlarının konumları değiştirilmiştir.

Monofazik ekstraselüler kayıtlarda uyarı noktasından uzaklaştıkça BAP integralinin sabit kalması gerekirken, sinirin geometrik özelliklerinin ve araştırıcı ve referans elektrotları arasındaki direncin değişmesi nedeniyle BAP integralinde azalma gözlenmektedir. Bu hatayı gidermek için ekstraselüler BAP kayıtları düzeltme faktörü  $g(x)$  ile çarpılmış, düzeltilmiş BAP (cBAP) ler oluşturulmuştur.

Suction kayıtlarında BAP genliğini belirleyen en önemli unsurlardan biri pipet ile sinir arasında ortaya çıkan dirençtir. Bu direncin sonsuz olduğu durumda ideal kayıt yapılabileceği bilinenek, uzaklığa göre kaydedilen suction BAP sinyallerinin de integralleri hesaplanmış ve bu kayıtlar için de  $g(x)$  ler belirlenerek cBAP lar oluşturulmuştur. Düzeltme faktörünün suction kayıtlarında ekstraselüler kayıtlara göre uzaklıkla çok az değişim gösterdikleri belirlenmiş ve suction yönteminde düzeltme faktörüne gerek olmadığı görülmüştür.

BAP maksimum türevlerinin uzaklıkla değişim eğrisinin eğiminin, sinirdeki lif çap dağılımının dolayısıyla iletim hızı dağılımının bir ölçüsü olduğu bilinmektedir. Maksimum türev eğimleri her iki yöntem için belirlenmiş ve her iki yöntem için bulunan değerlerin yaklaşık aynı olduğu görülmüştür.

Ekstraselüler ve suction BAP kayıtlarının Fast Fourier Analizi yöntemi ile güç spektrumları hesaplanmıştır. Güç spektrumlarının kayıt uzaklığına göre değişimleri belirlenerek, iki yöntemle bulunan sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Bir sinir demetini oluşturan liflerin iletim hızlarının farklı olmaları yüzünden, uyarın noktasından uzaklaştıkça BAP biçiminin değişeceği, BAP süresinin uzayacağı bilinmektedir. Bunun doğal sonucu olarak, Fourier analizinden elde edilen güç bileşenlerinin uyarın yerinden uzaklaştıkça değişeceği düşük frekans bileşenlerinin daha hakim olup yüksek frekans bileşenlerinin baskılanacağı beklenen bir sonuçtur. Her iki yöntemde kaydedilen BAP lerin 0-100 Hz arasındaki Fourier bileşenlerinin uzaklıkla arttığı, 200-400 Hz bandındaki bileşenlerin ise uzaklıkla azaldığı saptanmıştır. Eğimler dağılım büyüklüğü bilgisi taşımaktadır. Ancak bu eğimlerin ekstraselüler kayıtlar için daha

büyük olması yine bu yöntemin lif dağılım belirlenmesinde duyarlılığının daha yüksek olduğunun bir göstergesi olmuştur.

Bileşik Aksiyon Potansiyeli (BAP) ile ilgili kuramsal çalışmalarda ileriye doğru problem olarak adlandırılan problem tipinde öncelikle her bir gruba ait tek lif aksiyon potansiyeli (TLAP) için bir biçim fonksiyonu tanımlanır. Tek lif aksiyon potansiyelleri biçimlerinin ve bunların uyaran yerinden farklı uzaklıklara iletim zamanlarının dikkate alınması ile toplam BAP oluşturulur.

Model çalışmamızda TLAP için,

$$f(t)=A.\sin(t/\tau_1).\exp(-t/\tau_2)$$

şeklinde bir fonksiyon tanımlanmıştır. Parametrelerden  $\tau_1$  ve  $\tau_2$  lif çapının  $d=3 - 22 \mu\text{m}$  arasındaki değerleri için literatürden bilinen aksiyon potansiyeli süreleri dikkate alınarak, A ise TLAP genlikleri 1'e normalize edilerek belirlenmiştir. Modelimizde iletim hızının çapa bağımlılığı sıcaklık gözönüne alınarak hesaplanmış olup, belirli çap aralıkları için hızlar ve belirli bir gözlem uzaklığı için gecikme süreleri bulunmuştur..

Gözlenen BAP(t) ile TLAP lerinin ağırlıklı toplamı olarak ele aldığımız modelimizi ilişkilleyen,

$$BAP(t) = \sum_{i=1}^N w_i f_i(t - \tau_i)$$

bağntısında,  $\tau_i$  i. ci grup için gecikme zamanını,  $w_i$  ise olasılık yoğunluk sabitini göstermektedir.

Ekstraselüler ve suction yöntemleri ile kaydedilen BAP(t,x) sinyallerinden lif çapı histogramını oluşturmak üzere  $x=2 \text{ cm}$  den kaydedilen sinyaller, yukarıdaki eşitlikte yerine konularak matris çözümleri için her bir lif grubunun olasılık yoğunluk sabitleri ( $w_i$ ) belirlenmiştir.

Olasılık yoğunluk sabiti  $w_i$ ;  $A(d_i)$ , i. gruptaki TLAP genliklerinin  $w_i$  üzerindeki etkisini;  $H(m_i)$ , i. gruptaki lif sayısının yoğunluk sabitine etkisini ( $m_i$ , i. gruptaki aktive edilmiş lif sayısı) göstermek üzere,  $w_i=A(d_i).H(m_i)$  şeklinde tanımlanabilmektedir.

Belirlenen  $w_i$  olasılık yoğunluk sabitlerinden  $H(m)$  lif sayısal dağılımına geçebilmek için  $A(d)=d^p$  şeklinde olduğu kabul edilen genlik-lif çapı ilişkisinin bilinmesi gerekmektedir. En olası üssün  $p=1,6$  olduğu varsayılarak, suction ve ekstraselüler kayıtlardan lif dağılım histogramları belirlenmiş ve histolojik bulgularla karşılaştırılmıştır.

Ekstraselüler kayıt yönteminden belirlenen lif dağılımları, suction yöntemine göre histolojik bulgularla daha sıkı bir uyum göstermiştir.

**Anahtar Sözcükler:** (1) Bileşik Aksiyon Potansiyeli (BAP) (2) Ekstraselüler  
Yöntemi (3) İletim Hız Dağılımı (İHD) (4) Siyatik Siniri (5) Suction Yöntemi

## 7-SUMMARY

### **The Comparative Investigation of Conduction Velocity Distribution of Compound Action Potentials of Sciatic Nerve Trunk Recorded by Extracellular and Suction Recording Techniques.**

The analysis of compound action potential (CAP) of the peripheral nerve trunk after supramaximal electrical stimulation has become a standard tool for investigation of the function of the nerve trunks, for studies of nerve growth, development and regeneration, for obtaining of the distribution of nerve conduction velocity, and so for the evaluation of peripheral nerve diseases.

Compound action potential of isolated nerve trunk can be recorded either by extracellular or suction recording techniques. We have recorded compound action potentials (CAPs) in frog sciatic nerve trunks with both using extracellular and suction recording techniques to determine which method gives the more reliable results for estimating the distribution of fiber diameters.

In suction technique, the thin side of a nerve trunk was drawn snugly into the barrel of a saline-filled glass capillary (suction electrode) by the application of negative pressure (suction) into the capillary's free end. Suction electrodes were prepared from a low melting point glass capillary tube by heating in the middle point and then pulling away from the two sides under very high speed. The diameter of the tip of each electrode has been reset with respect to the size of the nerve trunk under investigation. The positions of the stimulating electrodes were changed to record from different distances. In extracellular action potential recording technique, nerve trunks were positioned on the recording and stimulating electrodes in the nerve chamber. Supramaximal stimulus has been delivered to the thin end (proximal end) of the nerve trunk to excitation of it. Position of the recording electrodes has been changed to get the CAP recordings from different distances to the stimulating point.

In monophasic extracellular recording, the integrals of the CAPs should be constant as the recording distance gets increase from the stimulating point, but since the geometric properties of the nerve trunk and changing the extracellular resistance between recording and stimulating electrodes, the integrals of the CAPs decrease with the distance. In order to compensate the effects of this factor in the recordings, we defined a correction factor,  $g(x)$ , and then we multiplied the CAPs recorded with extracellular technique with  $g(x)$ . So, the integrals of corrected compound action potentials (cCAPs) were recalculated from our recordings.

The amplitude of CAP recorded by suction electrodes is mainly determined by the resistance exist between suction electrodes and the nerve trunk. It is known that if this resistance is infinite then an ideal recording can be obtained. Because of this, we have calculated the integrals of CAP vs. distance, and we constituted cCAP by determining  $g(x)$ . We saw that this suction correction factors  $g(x)$  dose not deviate as that of extracellular  $g(x)$  factors and there is no need to use correction factors for suction CAP records

It is known that the slope of maximum derivatives of CAPs versus distance curves which are approximately straight lines, is a measure of conduction velocity distribution of individual axons and so of their diameter distribution. We have determined the slopes of the maximum derivatives of CAPs recorded for the two recording techniques. With the values calculated from the slopes, we obtained that there is no important difference between the values of these two types of techniques.

In this study, power spectrums of extracellular and suction recordings of CAPs have also been calculated by using Fast Fourier Analysis method, and then the change of power spectrums with distance were determined, and the results of these two techniques were compared.

Since the fibers in a nerve trunk have different conduction velocities, it can be seen an increased temporal dispersion of the CAP's duration and a broadening in the CAP's shape as it propagates away from the stimulating point. So, the components of Fourier power spectrum changes as the recording point moves away from the stimulating point, the low frequency components dominates while the high frequency component being suppressed. For this reason it has been seen that the Fourier components of CAPs recorded by two techniques in the 0-100 Hz band increased with distance while the components in the 200-400 Hz band decreased. The slope of these variations may be regarded as another measure of the magnitude of the velocity distribution. But the slopes for the extracellular records were found higher than for the suction records, and it was another indicator that the extracellular method have a greater sensitivity for determining the fiber distribution.

In theoretical studies related with CAP, first, a waveform for a single fiber action potential (SFAP) is defined for each fibers group in the problem type and called forward problem, then the total CAPs are constructed by taking into consideration of the SFAP waveform and its conduction time to different distances from the stimulating point.

Our model study of SFAP waveform is defined as

$$f(t) = A \sin(t/\tau_1) \cdot \exp(-t/\tau_2)$$

where the parameters of  $\tau_1$  and  $\tau_2$  were calculated from SFAP duration given in the literature for each fiber diameter between  $d=3-22 \mu\text{m}$  and  $A$  was determined by normalising the amplitude of SFAP to one.

In our model study, relation between conduction velocity and fiber diameter has been used to calculate conduction velocities for certain diameters and the delay times for known distances of each fiber groups taking into account the temperature dependence of the conduction velocity.

The equation that correlates recorded CAP and our model described as weighted sum of delayed SFAP is given as

$$\text{BAP}(t) = \sum_{i=1}^N w_i f_i(t - \tau_i)$$

where  $\tau_i$  is the propagation delay for fibers in class  $i$ ;  $w_i$  is the amplitude-weighting coefficient for class  $i$ ;  $f_i(t)$  is the SFAP for conduction velocity of class  $i$ .

In order to constitute fiber diameter histogram from CAPs( $t, x$ ) recorded at a distance 2 cm from the stimulating point by using either suction or extracellular techniques, CAPs have been put into above equation to derive  $w_i$  from the solution of the matrices obtained for each group.

The weighting coefficients ( $w_i$ ) are general parameters to account for all influences on the contribution of each fiber classes to the observed CAP. Thus  $w_i$  may be expressed as

$$w_i = A(v_i) H(m_i)$$

where  $A(v_i)$ : SFAP amplitude dependence on conduction velocity;  $H(m_i)$ : functional dependence of the weighting coefficients on the number of fibers in class  $i$  ( $m_i$ : the number of activated fibers in class  $i$ ).

To derive numerical fiber histogram ( $H(m)$ ), the relationship between conduction velocity and fiber diameter accepted as  $A(d)=d^p$  should be known. Assuming  $p=1.6$ , we obtained fiber diameter distribution histogram from the recorded CAPs by both extracellular and suction techniques, and the results were compared with that of histological histograms.

Fiber diameter histogram obtained from extracellular CAP coincide better with that of histological histograms than that of suction histograms.

**Key Words:** (1) Compound Action Potentials (CAP)      (2) Conduction Velocity  
Distributions (CVD)      (3) Extracellular Techniques      (4) Sciatic Nerve      (5) Suction  
Techniques



## 8-EKLER

Ek-Tablo-1: Ekstraseltüler BAP sinyallerinin farklı uzaklıklar için hesaplanan düzeltme sabitleri

Uzaklık (cm)	x=1 cm	x=1,5 cm	x=2 cm	x=2,5 cm	X=3 cm	x=3,5 cm	X=4 cm	x=4,5 cm	x=5 cm	x=5,5 cm
deney1	1	1,22	1,26	1,36	1,37	1,73	1,75	1,86	1,52	2,66
deney2	1,18	1	1,2	1,23	1,28	1,2	1,48	1,48	1,85	3,74
deney3	1	1,2	1,45	1,57	1,78	1,86	1,4	1,75	3,23	3,96
deney4	1	1,24	1,32	1,3	1,21	1,35	1,56	1,65	1,73	2,35
deney5	1,11	1	1	1,15	1,18	1,17	1,62	1,49	1,7	2,23
deney6	1,02	1	1,15	1,1	1	1,1	1,22	1,32	1,36	2,35
deney7	1,05	1	1,27	1,15	1,16	1,18	1,38	1,45	1,44	1,88
deney8	1	1,04	1,06	1	1,05	1,12	1,22	1,28	1,33	2,05
deney9	1	1,07	1	1,21	1,2	1,23	1,12	1,4	1,48	1,96
deney10	1,03	1	1	1,04	1,05	1,01	1,22	1,2	1,38	1,67
deney11	1	1,3	1,29	2	2,24	3,6	3,31	3,74	3,95	4,34
deney12	1	1,04	1,15	1,12	1,13	1,36	1,48	1,47	1,58	2,08
deney13	1	1,22	1,13	1,41	1,32	1,45	1,54	1,79	1,9	2,55
deney14	1	1,54	1,25	1,75	1,88	1,42	1,55	1,4	2,1	
deney15	1	1,07	1,08	1,02	1,05	1,16	1,61	1,7	2,37	
deney16	1,13	1,06	1	1,05	1,11	1,17	1,23	1,24	1,3	1,47
deney17	1	1	1	1,06	1,04	1,05	1,15	1,2	1,26	1,99
deney18	1	1,07	1,18	1,17	1,32	1,5	1,62	1,76	1,99	2,84
deney19	1	1,11	1,14	1,22	1,35	1,56	1,82	1,91	2,3	2,44
deney20	1	1,03	1,04	1,09	1,2	1,26	1,33	1,37	1,45	1,8
deney21	1	1,29	1,31	1,31	1,25	1,21	1,33	1,37	1,41	1,88
deney22	1	1,23	1,25	1,3	1,24	1,31	1,37	1,53	1,88	2,9
deney23			1,06	1,26	1,18	1,7	1,94	1,99	2,17	2,87
deney24			1	1,06	1,17	1,46	1,57	1,57	1,85	
deney25		1	1,03	1,14	1,14	1,3	1,36	1,48	1,48	
deney26		1	1,14	1,17	1,57	1,52	1,6	1,7	1,9	2,24
deney27		1	1,14	1,41	1,46	1,57	1,73	1,85	2,08	
deney28	1	1,25	1,16	1,09	1,28	1,39	1,42	1,46	1,6	
ortalama	1,03	1,13	1,18	1,31	1,35	1,48	1,56	1,66	1,9	2,6
Std.sapma	0,05	0,16	0,14	0,29	0,36	0,65	0,53	0,63	0,77	0,86

Ek Tablo-2: Suction BAP sinyallerinin farklı uzaklıklar için hesaplanan düzeltme sabitleri

uzaklık (cm)	x=1,5 cm	x=2 cm	x=2,5 cm	x=3 cm	x=3,5 cm	x=4 cm	x=4,5 cm	x=5 cm	x=5,5 cm
deney1	1	1,13	1,23	1,23	1,24	1,264	1,33	1,36	1,29
deney2	1	1,31	1,42	1,29	1,48	1,38	1,44	1,37	1,41
deney3	1,16	1	1,33	1,03	0,98	1,12	1,04	1,07	0,98
deney4	1,11	1	1,03	0,97	0,98	1,06	0,95	0,95	0,95
deney5	1,66	1,2	1,09	1,09	1,13	1,2	1,3	1	1,76
deney6	1,23	1,43	1,35	1,15	1,02	1	1,51	1,4	1,24
deney7	1	1,1	1,54	1,39	1,39	1,26	1,26	1,17	1,11
deney8	1	1,363	1,54	1,32	1,24	1,137	1,45	1,46	1,21
deney9	1	1,06		1,44	1,446	1	0,93	1,35	1,3
deney10	1,07	1,14	1,3	1	1,08	1,21	1,24	1,32	1,31
deney11		1,21	1,52	1,01	1,07	1	1,1	1,11	1,6
deney12	1,135	1	1,025	1,53	1,15	1,64	1,45	1,27	1,27
deney13	1,01	1	1,06	1,09	1,07	1,28	1,15	1,22	1,053
deney14	1,064	1,02	1,088	1,064	1	1,07	1,11	1,058	1,05
deney15	1	1,06	1,04	1,05	1,2	1,11	1,19	1,26	1,3
deney16	1,036	1,06	1,05	1,063	1	1,11	1,1	1,02	1,1
deney17	1,13	1,1	1,07	1,02	1,01	1,06	1	1,03	1,01
deney18	1,18	1,16	1,29	1,11	1	1,25	1,26	1,26	1
deney19	1,05	1,07	1,07	1,05	1,045	1	1,06	1,03	1,04
deney20		1,17	1,17	1	1,16	1,157	1,2	1,14	1,19
deney21	1	1	1,05	1,1	1,03	1,07	1,037	1,034	1
deney22	1	1,05	1,13	1,12	1,17	1,13	1,13	1,07	1,11
deney23	1,14	1,23	1	1	1,19	1,04	1,38	1	1,22
deney24	1,05	1,17	1,02	1,12	1,09	1	1	1,24	1
deney25	1,1	1,08	1,03	1	1,013	1,18	1,09	1,12	1,07
deney26	1	1,04	1	1	1,03	1,09	1,06	1,05	1,06
deney27	1,06	1	1,06	1,24	1,3	1,025	1,2	1	1,37
deney28	1,06	1,07	1	1,04	1,06	1,07	1,1	1,05	1,09
ortalama	1,1	1,13	1,25	1,18	1,17	1,18	1,23	1,22	1,26
std. sapma	0,18	0,14	0,2	0,18	0,17	0,17	0,18	0,16	0,22

EkTablo-3: Ekstraseltier BAP türevlerinin maksimlarının (V/s) eşitli uzaklıktaki değerleri.

Deney no	X=1 cm	X=1,5 cm	X=2 cm	X=2,5 cm	X=3 cm	X=3,5 cm	X=4 cm	X=4,5 cm	X=5 cm	X=5,5 cm
deney1	31,25	30,57	35,08	39,66	36,50	21,18	20,28	19,88	11,07	11,84
deney2	22,56	36,40	25,98	30,26	43,98	36,12	33,08	29,77	25,90	30,67
deney3	31,60	26,88	20,01	20,41	31,79	34,78	23,38	19,25	28,10	30,89
deney4	42,00	21,08	25,08	26,00	31,46	27,00	19,97	19,47	16,54	18,33
deney5	51,84	34,70	37,10	22,66	29,26	26,68	31,75	20,12	20,83	22,30
deney6	69,35	39,40	20,94	28,60	26,55	13,94	8,64	12,75	13,75	11,11
deney7	56,79	34,68	26,59	25,19	26,80	26,79	24,01	15,84	14,42	15,60
deney8	46,48	35,42	36,45	25,35	32,48	29,91	32,98	21,03	19,41	16,36
deney9	49,40	35,56	22,95	31,98	35,39	33,33	20,11	18,89	17,22	24,19
deney10	51,90	22,63	17,46	30,66	32,04	34,38	22,96	15,12	16,28	15,29
deney11	46,35	28,50	22,14	23,54	27,12	20,87	16,80	10,62	9,92	9,19
deney12	24,80	45,24	49,92	32,60	45,18	64,80	59,25	48,62	39,90	37,76
deney13	63,30	27,35	26,31	21,17	26,89	22,98	19,98	15,44	13,75	15,60
deney14	37,00	35,38	15,86	25,24	31,42	26,25	17,40	16,29	13,30	11,48
deney15	48,60	38,65	19,38	24,50	28,95	21,02	15,19	10,78	9,45	
deney16	29,80	21,83	26,03	28,05	24,55	22,27	17,07	16,66	20,38	
deney17	20,64	31,60	39,00	45,36	39,24	31,08	20,05	24,35	23,01	20,87
deney18	46,50	24,00	30,00	37,48	33,41	25,99	18,66	17,04	17,14	16,92
deney19	40,60	37,09	47,79	42,35	38,02	24,45	29,48	20,77	19,42	24,42
deney20	8,63	12,98	12,43	13,54	14,31	8,89	10,92	8,29	11,50	10,49
deney21	25,10	41,30	46,58	40,26	45,36	43,72	31,39	25,95	24,94	20,34
deney22	62,20	21,80	23,19	45,98	33,13	30,98	27,48	17,13	22,14	20,68
deney23	30,50	45,39	24,60	25,58	28,99	32,88	31,24	21,42	25,76	23,20
deney24	34,70	29,50	34,45	41,86	38,40	33,17	23,71	27,30	33,44	
deney25		32,20	28,27	40,01	53,22	40,28	24,80	25,50	25,27	18,37
deney26			20,08	30,44	28,73	38,47	20,99	24,95	18,68	27,52
deney27			44,50	56,50	52,56	43,80	32,97	34,54	26,83	
deney28		35,67	45,32	45,83	39,26	24,57	22,44	23,68	24,84	
ortalama	40,50	31,34	29,20	32,05	33,09	28,75	23,60	20,27	20,02	19,71
st.sapma	15,10	7,89	9,91	9,52	9,19	10,91	9,43	7,69	6,91	7,30



EkTablo-4: Suction BAP türevlerinin maksimlarının (V/s) çeşitli uzaklıktaki değerleri.

Deney no	x=1,5 cm	x=2 cm	x=2,5 cm	x=3 cm	x=3,5 cm	x=4 cm	x=4,5 cm	x=5 cm	x=5,5 cm
deney1	47	32,7	24,1	18,7	16,73	15,5	14	9,59	7,2
deney2	34,9	28,8	24,8	21,65	18,7	19,68	17,46	16,23	12,8
deney3	44,8	47,9	34,9	29,7	27	24	21,9	18,4	14
deney4	29	37,8	24,35	20,7	16,5	15,25	14	11,6	10,1
deney5	32,2	32,7	27,5	27,8	23,86	23,2	20,42	18,9	17,96
deney6	25,4	19,2	15	12	10,8	9,8	7,3	8,46	7,7
deney7	37,14	29,76	23,6	20,4	18,7	16,7	16,2	15,4	14
deney8	20,9	18,45	19,43	13,53	12,38	11,26	11,8	9,56	7,9
deney9	27,55	22,6	16,97	16	15,7	11,27	9,56	8	5,25
deney10	20,66	19,43	12,54	12,3	10,58	11,07	8,12	9,1	7,38
deney11	23,12	19,2	16	14,5	12,95	11,57	11,7	8,6	8,8
deney12	45	35	24,6	18,2	15,4	13,5	10,24	9,73	7
deney13	29,8	25,6	23,9	17,9	16,2	13,2	10,3	9,6	9,1
deney14	32,7	23,12	21,4	17,71	15,25	13,63	12,25	11,8	10,6
deney15	27,3	20,4	22,4	14,24	10,24	9,57	8	5,78	4
deney16	22,6	22,14	16,23	15,74	14,3	10,1	7	7,3	5,8
deney17	37,4	32,96	30,3	24,6	23,12	20,9	17,7	16,48	13,77
deney18	50,9	40,8	34,2	31,2	28,5	20,9	20,4	16,2	14
deney19	48,2	37,4	34,2	30	21	16,97	13	10,5	8,46
deney20	17,7	16,7	13,8	13,6	9,7	8,8	8	5	2,78
deney21	44,5	39,5	29,5	27,3	28	25,9	17,5	24	19
deney22	24,11	21,9	20,6	20,17	19,6	14,76	14	15,5	11,56
deney23	27,5	24,35	22,4	19,9	19,9	18,9	16,5	17,9	10,7
deney24	48,7	43,5	38,8	35,4	33,9	28,3	26,8	21,9	20,4
deney25	41,6	31,7	30,5	22,14	18,2	17,7	18,7	16,2	14
deney26	41,3	35,9	31,73	28,04	27,3	24,35	25,1	22,88	22,4
deney27	53,6	50,4	44,5	39,85	37,4	36,65	32,7	30,25	27,3
Deney28	51,41	46	30	39	36,65	33,21	33,7	28,3	28,8
ortalama	35,24	30,58	25,38	22,14	19,91	17,87	15,88	14,53	12,40
std. sapma	10,53	9,33	7,48	7,57	7,45	6,93	6,89	6,43	6,28

Ek Tablo-5: Farklı uzaklıklardan kaydedilmiş suction BAP sinyallerinin Fast Fourier spektrum bağıl güç bileşenlerinin her bir frekanstaki ortalama değerleri (n=15).

Ferkans (Hz)	% bağıl değerler (suction, n=15)								
	x=1,5 cm	x=2 cm	x=2,5 cm	x=3 cm	x=3,5 cm	x=4 cm	x=4,5 cm	x=5 cm	x=5,5 cm
48,8	3,79	4,80	5,66	6,63	6,67	7,75	8,02	9,49	10,04
97,7	5,66	7,07	8,14	9,06	10,15	10,52	11,42	11,75	12,13
146,5	7,41	8,63	9,66	10,50	11,30	11,72	12,18	12,33	12,33
195,3	8,70	9,49	10,26	10,97	11,65	11,86	12,11	11,65	11,25
244,1	9,29	9,84	10,32	10,97	11,31	11,50	11,04	10,41	9,34
293,0	9,51	9,71	9,95	10,17	10,13	9,81	8,76	7,98	7,11
341,8	9,17	9,15	8,82	8,80	8,10	7,55	6,42	5,94	5,38
390,6	8,34	8,09	7,36	7,05	6,23	5,68	4,99	4,62	4,38
439,5	7,38	6,83	5,99	5,45	4,71	4,29	3,85	3,64	3,87
488,3	6,23	5,64	4,75	4,08	3,44	3,14	2,96	3,06	3,41
537,1	5,06	4,42	3,61	2,91	2,50	2,35	2,48	2,80	3,44
585,9	4,00	3,38	2,72	2,13	1,92	1,93	2,15	2,56	3,15
634,8	3,06	2,51	2,10	1,61	1,50	1,59	1,98	2,23	2,65
683,6	2,36	1,85	1,59	1,17	1,17	1,28	1,69	1,90	2,16
732,4	1,77	1,36	1,21	0,88	0,99	1,14	1,54	1,57	1,76
781,3	1,29	0,94	0,93	0,75	0,84	0,99	1,26	1,29	1,34
830,1	0,94	0,72	0,71	0,60	0,73	0,85	1,04	1,07	1,07
878,9	0,76	0,57	0,57	0,53	0,66	0,70	0,87	0,87	0,82
927,7	0,58	0,46	0,45	0,47	0,61	0,65	0,71	0,71	0,67
976,6	0,49	0,37	0,40	0,46	0,60	0,58	0,61	0,59	0,53
1025,4	0,43	0,33	0,37	0,44	0,53	0,48	0,52	0,49	0,45
1074,2	0,36	0,30	0,35	0,42	0,50	0,44	0,45	0,45	0,38
1123,0	0,32	0,27	0,33	0,42	0,44	0,40	0,40	0,37	0,32
1171,9	0,29	0,25	0,33	0,40	0,41	0,36	0,34	0,32	0,27
1220,7	0,25	0,24	0,32	0,35	0,38	0,32	0,30	0,29	0,24
1269,5	0,22	0,22	0,32	0,34	0,32	0,29	0,26	0,22	0,19
1318,4	0,20	0,21	0,29	0,28	0,29	0,26	0,21	0,19	0,16
1367,2	0,17	0,20	0,27	0,26	0,25	0,22	0,19	0,16	0,13
1416,0	0,16	0,18	0,24	0,22	0,22	0,18	0,16	0,13	0,10
1464,8	0,14	0,16	0,22	0,19	0,19	0,16	0,14	0,10	0,09
1513,7	0,12	0,15	0,20	0,16	0,16	0,13	0,11	0,08	0,06
1562,5	0,10	0,14	0,17	0,15	0,13	0,10	0,09	0,06	0,06
1611,3	0,10	0,13	0,15	0,13	0,11	0,08	0,08	0,06	0,05
1660,2	0,08	0,11	0,14	0,12	0,09	0,07	0,05	0,04	0,03
1709,0	0,07	0,11	0,11	0,09	0,07	0,06	0,04	0,03	0,03
1757,8	0,07	0,10	0,10	0,09	0,06	0,05	0,04	0,02	0,03
1806,6	0,06	0,08	0,08	0,07	0,05	0,04	0,03	0,02	0,02
1855,5	0,05	0,08	0,07	0,06	0,05	0,03	0,02	0,02	0,02
1904,3	0,05	0,08	0,06	0,05	0,04	0,03	0,02	0,02	0,02
1953,1	0,05	0,07	0,05	0,05	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01
2002,0	0,04	0,06	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01



**Ek Tablo-6:** Farklı uzaklıklardan kaydedilmiş ekstraselüler BAP sinyallerinin Fast Fourier spektrum bağlı güç bileşenlerinin her bir frekanstaki ortalama değerleri (n=15).

Frekans (Hz)	% bağlı değerler (ekstraselüler, n=15)								
	x=1,5 cm	x=2 cm	x=2,5 cm	x=3 cm	x=3,5 cm	x=4 cm	x=4,5 cm	x=5 cm	x=5,5 cm
48,8	6,99	7,07	7,99	8,77	11,44	15,17	18,03	18,91	21,87
97,7	9,23	9,31	9,33	10,33	12,99	16,11	17,69	18,20	18,37
146,5	12,06	11,65	11,10	11,43	12,64	13,96	14,30	14,18	14,08
195,3	12,87	12,05	11,25	11,06	11,05	11,02	10,66	10,33	10,40
244,1	12,20	11,54	10,79	10,53	9,99	9,36	8,73	8,39	7,75
293,0	11,01	10,75	10,25	9,77	8,90	7,73	6,92	6,32	5,58
341,8	9,35	9,33	8,87	8,20	6,94	5,52	4,77	4,38	4,04
390,6	7,31	7,39	7,13	6,41	5,03	3,90	3,45	3,24	3,14
439,5	5,45	5,66	5,59	4,94	3,92	3,08	2,78	2,73	2,59
488,3	4,01	4,34	4,40	3,91	3,08	2,38	2,17	2,23	2,12
537,1	2,82	3,20	3,33	3,02	2,35	1,83	1,83	1,86	1,89
585,9	1,90	2,25	2,45	2,24	1,84	1,54	1,57	1,64	1,56
634,8	1,24	1,56	1,79	1,72	1,47	1,27	1,35	1,41	1,26
683,6	0,80	1,09	1,32	1,32	1,16	1,09	1,13	1,15	0,97
732,4	0,52	0,74	0,98	1,00	0,95	0,93	0,93	0,94	0,78
781,3	0,32	0,51	0,72	0,79	0,80	0,76	0,71	0,76	0,63
830,1	0,21	0,36	0,54	0,63	0,65	0,61	0,54	0,60	0,50
878,9	0,15	0,25	0,42	0,52	0,55	0,51	0,44	0,47	0,42
927,7	0,11	0,17	0,33	0,45	0,50	0,45	0,34	0,38	0,32
976,6	0,08	0,12	0,27	0,40	0,43	0,36	0,26	0,30	0,25
1025,4	0,08	0,09	0,22	0,35	0,37	0,31	0,22	0,24	0,20
1074,2	0,08	0,07	0,18	0,30	0,33	0,26	0,17	0,21	0,16
1123,0	0,08	0,05	0,14	0,27	0,31	0,23	0,14	0,15	0,12
1171,9	0,09	0,04	0,11	0,24	0,29	0,20	0,11	0,13	0,10
1220,7	0,09	0,03	0,09	0,20	0,25	0,18	0,10	0,11	0,07
1269,5	0,09	0,02	0,07	0,17	0,22	0,17	0,08	0,08	0,06
1318,4	0,08	0,02	0,05	0,15	0,22	0,16	0,06	0,08	0,06
1367,2	0,08	0,02	0,04	0,12	0,19	0,13	0,05	0,06	0,04
1416,0	0,07	0,02	0,03	0,11	0,16	0,11	0,05	0,05	0,04
1464,8	0,06	0,02	0,02	0,09	0,14	0,10	0,04	0,04	0,03
1513,7	0,05	0,02	0,02	0,08	0,12	0,07	0,03	0,03	0,03
1562,5	0,05	0,02	0,01	0,07	0,11	0,06	0,02	0,03	0,02
1611,3	0,04	0,01	0,01	0,05	0,08	0,05	0,02	0,02	0,02
1660,2	0,03	0,01	0,01	0,04	0,07	0,04	0,01	0,02	0,02
1709,0	0,03	0,01	0,01	0,03	0,06	0,03	0,01	0,01	0,01
1757,8	0,02	0,01	0,01	0,03	0,05	0,02	0,01	0,01	0,01
1806,6	0,02	0,01	0,00	0,02	0,04	0,02	0,01	0,01	0,01
1855,5	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01
1904,3	0,01	0,01	0,00	0,02	0,03	0,01	0,00	0,01	0,00
1953,1	0,01	0,01	0,00	0,01	0,02	0,01	0,00	0,01	0,01
2002,0	0,01	0,01	0,00	0,01	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00

**Ek Tablo-7: Bazı frekans bantları için suction BAP kayıtlarının % bağıl güç bileşenlerinin uzaklığa göre ortalama değerleri (n=15)**

suction							
Uzaklık (cm)	0-100 Hz	100-200 Hz	200-400 Hz	400-800 Hz	800-1600 Hz	1600-3200 Hz	3200-6400 Hz
1,5	6,90	15,36	37,80	32,47	5,86	1,20	0,23
2	7,64	17,11	39,53	28,63	5,32	1,48	0,14
2,5	8,88	19,11	38,95	24,65	6,73	1,34	0,14
3	10,60	21,31	39,92	20,07	6,72	1,03	0,15
3,5	12,34	23,09	38,01	18,03	7,41	0,76	0,16
4	12,97	24,14	36,80	18,25	6,91	0,56	0,16
4,5	14,53	25,07	32,26	20,23	7,03	0,43	0,18
5	15,76	24,96	30,16	21,61	6,63	0,39	0,20
5,5	16,12	24,53	27,74	24,98	5,72	0,33	0,24

**Ek Tablo-8: Bazı frekans bantları için ekstraselüler BAP kayıtlarının % bağıl güç bileşenlerinin uzaklığa göre ortalama değerleri (n=15).**

ekstraselüler							
Uzaklık (cm)	0-100 Hz	100-200 Hz	200-400 Hz	400-800 Hz	800-1600 Hz	1600-3200 Hz	3200-6400 Hz
1,5	14,8	25,9	40,6	16,7	1,7	0,3	0,0
2	15,7	24,8	39,7	18,4	1,2	0,2	0,0
2,5	16,5	23,4	37,8	19,7	2,3	0,1	0,0
3	18,6	23,6	35,5	18,1	3,8	0,3	0,1
3,5	24,4	24,8	31,1	14,9	4,3	0,3	0,1
4	30,9	25,8	26,3	12,7	3,8	0,2	0,1
4,5	35,9	25,9	23,5	12,1	2,3	0,1	0,1
5	38,2	25,0	21,5	12,2	2,6	0,1	0,1
5,5	42,3	24,7	19,4	10,8	2,1	0,1	0,2

Ek Tablo-9: Farklı 5 sinir örneği için histolojik, ekstrasektüler ve suction yöntemlerinden elde edilen her bir lif grubu için % bağıllı lif sayıları.

Lif Çapı ( $\mu\text{m}$ )	Deney1			Deney2			Deney3			Deney4			Deney5		
	% bağıllı lif sayısı			% bağıllı lif sayısı			% bağıllı lif sayısı			% bağıllı lif sayısı			% bağıllı lif sayısı		
	his	eks.	suc.	his	eks.	suc.	his	eks.	suc.	his	eks.	suc.	his	eks.	suc.
3	0,00	0,00	0,44	0,51	0,05	1,38	0,32	2,01	1,10	0,00	1,45	0,33	0,00	0,25	0,00
4	0,21	5,62	0,43	3,20	4,93	2,69	2,88	0,88	2,51	2,44	8,04	2,44	2,47	7,86	0,44
5	1,71	4,51	1,37	9,93	5,17	2,21	11,66	2,03	2,17	3,54	2,40	8,07	8,79	4,84	3,96
6	7,25	11,86	7,89	16,16	6,54	5,49	22,68	11,54	6,43	15,33	15,11	1,46	19,23	10,75	4,39
7	13,65	25,03	17,33	22,73	16,04	15,14	22,84	18,05	14,48	24,76	19,48	15,80	26,10	21,29	6,56
8	16,84	23,58	20,82	16,50	21,78	19,50	21,88	22,58	18,05	30,90	22,45	21,11	20,33	22,26	17,02
9	18,55	13,59	15,71	18,18	17,56	14,86	12,62	16,90	13,97	18,16	14,90	14,69	14,29	13,78	14,70
10	19,83	8,99	14,93	8,59	14,81	15,23	3,67	14,45	14,02	6,13	9,78	16,86	5,49	10,32	17,30
11	13,65	4,61	12,16	2,69	9,58	13,78	1,28	9,28	11,27	0,71	5,23	13,35	2,20	6,12	18,48
12	5,33	0,83	3,88	0,84	1,97	4,56	0,16	1,19	5,23	0,24	0,53	2,64	0,55	1,26	7,41
13	2,35	0,70	2,95	0,51	0,82	2,99	0,00	0,84	4,51	0,00	0,47	1,99	0,27	0,79	4,80
14	0,64	0,19	0,60	0,00	0,75	0,70	0,00	0,12	1,72	0,00	0,01	0,35	0,27	0,13	1,29
15	0,00	0,90	0,76	0,00	0,04	0,69	0,00	0,40	1,79	0,00	0,17	0,43	0,00	-0,01	1,46
16	0,00	0,02	0,28	0,17	0,04	0,34	0,00	0,03	1,11	0,00	0,02	0,19	0,00	0,34	0,77
17	0,00	0,01	0,27	0,00	0,02	0,23	0,00	0,02	0,81	0,00	0,01	0,15	0,00	0,01	0,54
18	0,00	0,01	0,06	0,00	0,01	0,09	0,00	0,01	0,45	0,00	0,01	0,08	0,00	0,01	0,41
19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,06	0,00	0,01	0,23	0,00	0,01	0,03	0,00	0,00	0,01
20	0,00	0,01	0,06	0,00	0,01	0,03	0,00	0,01	0,09	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,50
21	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,01
22	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00





Ek Tablo-10'nın devamı

Lif çapı ( $\mu\text{m}$ )	Deney4				Deney5			
	suc		eks		suc		eks	
	(coll. yok)	(coll. var)	(coll. yok)	(coll. var)	(coll. yok)	(coll. var)	(coll. yok)	(coll. var)
3	0,59	1,68	0,64	5,65	3,00	3,06	0,22	0,99
4	3,13	8,96	8,01	15,76	6,76	5,72	2,25	6,89
5	3,16	13,92	2,53	9,42	7,44	5,38	3,92	9,70
6	6,33	11,33	14,46	10,48	11,62	10,15	6,94	13,84
7	18,54	2,05	24,88	17,53	12,51	15,90	0,36	6,83
8	21,75	12,81	23,47	18,32	4,54	12,62	9,88	3,77
9	15,79	12,86	13,27	10,99	3,61	2,89	13,42	8,31
10	15,14	13,60	8,38	7,04	9,55	5,24	19,86	13,65
11	10,60	11,94	3,79	3,49	11,98	9,90	19,78	14,52
12	2,22	4,76	0,15	0,42	6,51	6,02	8,05	7,53
13	1,71	3,38	0,19	0,40	6,48	5,72	6,47	6,02
14	0,29	0,63	0,18	0,04	3,79	3,41	2,51	1,81
15	0,32	0,96	0,00	0,43	4,23	4,19	2,77	2,38
16	0,17	0,41	0,01	0,02	2,81	3,46	1,41	1,58
17	0,10	0,33	0,01	0,01	2,22	2,66	0,95	1,00
18	0,05	0,05	0,01	0,01	1,33	1,65	0,41	0,59
19	0,02	0,33	0,00	0,00	0,80	0,94	0,00	0,07
20	0,08	0,01	0,00	0,00	0,26	0,53	0,77	0,50
21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,53	0,19	0,01	0,01
22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,38	0,00	0,00



## 10-KAYNAKLAR

- AÇIKGÖZ, A., (1998). İzole Periferik Sinirlerde Yapay Demiyelinizasyonun İletim Hızı Dağılım Yöntemleri ile İncelenmesi. A.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.
- AIDLEY, D.J., STANFIELD, P.R. (1996). Ion Channels. Molecules in Action. Cambridge University Press. p.:1-39.
- BAINTON, C.R., STRICHARTZ, G.R. (1994). Concentration Dependence of Lidocaine-Induced Irreversible Conduction Loss in Frog Nerve. *Anesthesiology*, 81: 657-667 .
- BAKER, M., BOSTOCK, H., GRAFE, P., MARTÍUS, P. (1987). Function and Distribution of Three Types of Rectifying Channel in Rat Spinal Root Myelinated Axons. *J. Physiology*, 383:45-67.
- BARACH, J.P., ROTH, B.J., WIKSWO, J.P. (1985). Magnetic Measurements of Action Currents in a Single Nerve Axon: A Core-Conductor Model . *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, BME-32 (2):136-140.
- BARKER, A.T. (1981). Nerve Conduction Velocity Distributions : An Iterative Method Using Two Compound Action Potentials Recorded From the Same Site, in Dorfman, LJ, Cummins, KL, Leifer, LJ (eds): *Conduction Velocity Distributions : A Population Approach to Electrophysiology of Nerve*. New York, Alan R.Liss, Inc., 137-180.
- BARKER, A.T., BROWN, B.H., FREESTON, I.L. (1979b). Modeling of Active Nerve Fiber in a Finite Volume Conductor and Its Application to the Calculation of Surface Action Potentials. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*. 26(1):53-56.
- BARKER, A.T., BROWN, B.H., FREESTON, I.L. (1979a). Determination of the Distribution of Conduction Velocities in Human Nerve Trunks. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. BME-26:76-81.
- BeMENT, S.L. (1981). Single Myelinated Peripheral Nerve Fibers-Anatomic and Electrophysiologic Studies Relevant to Conduction Velocity and Fiber Diameter Histogram Prediction From Surface Recording Potentials, in Dorfman, LJ, Cummins, KL, Leifer, LJ (eds): *Conduction Velocity Distributions : A Population Approach to Electrophysiology of Nerve*. New York, Alan R.Liss, Inc., p.: 33-55.
- BOSTOCK, H., GRAFE, P. (1985). Activity-Dependent Excitability Changes in Normal and Demyelinated Rat Spinal Root Axons. *J. Physiology*, 365:239-257.
- BOSTOCK, H., SEARS, A. (1978). The Internodal Axon Membrane: Electrical Excitability and Continuous Conduction in Segmental Demyelination. *J. Physiol*. 280:273-301.
- BOSTOCK, H., SEARS, T.A., SHERRATT, R.M. (1981). The Effects of 4-Aminopyridine and Tetraethylammonium Ions on Normal and Demyelinated Mammalian Nerve Fibres. *J.Physiol*. 313:301-315.
- BOURNAUD, R., MALLART, A. (1987). Potassium Channel Blockers and Impulse Propagation in Murine Motor Endplate Disease. *Muscle and Nerve* 10:1-5.
- BOWMAN, W.C., RAND, M.J. (1980). Textbook of Pharmacology. Oxford, London: Second edition. Blackwell Scientific Publication. 5.1-5.14.
- BUCHANAN, S., HARPER, A.A., ELLIOTT, J.R. (1996). Differential Effects of Tetrodotoxin (TTX) and High External K<sup>+</sup> on A and C Fiber Compound Action Potential Peaks in Frog Sciatic Nerve. *Neuroscience Letters*. 219: 131-134.
- CARLEY, R., RAYMOND, S.A. (1987). Comparison of the After-Effects of Impulse Conduction on Threshold at Nodes of Ranvier Along Single Frog Sciatic Axons. *J. Physiology*. 387: 503-527.
- CHANG, D.C., TASAKI, I., ADELMAN, W.J., LEUCHTAG, H.R. (1983). Structure and Function in Excitable Cells. New York and London: Plenum Press, p.:3-74.
- COTOI, S., DRAGULESCU, S.I. (1975). Complex Atrial Arrhythmias Studied by Suction Electrode Technique. *American Heart Journal*. 90(2): 241-244.
- CUMMINS, K.L., DORFMAN, L.J., PERKEL, D.H. (1979b). Nerve Fiber Conduction-Velocity Distribution. II. Estimation Based on Two Compound Action Potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 46: 647-658.
- CUMMINS, K.L., DORFMAN, L.J., PERKEL, D.H. (1981). Nerve Conduction Velocity Distributions: A Method for Estimation Based Upon Two Compound Action Potentials

- Estimation Based Upon Two Compound Action Potentials, in Dorfman, L.J, Cummins, K.L., Leifer, L.J (eds): *Conduction Velocity Distributions : A Population Approach to Electrophysiology of Nerve*. New York, Alan R.Liss, Inc., p.: 181-231.
- CUMMINS, K.L., PERKEL, D.H. DORFMAN, L.J. (1979a). Nerve Fiber Conduction-Velocity Distribution. I. Estimation Based on the Single-Fiber and Compound Action Potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 46: 634-646..
- DALKILIÇ, N, PEHLİVAN, F. (1994). Derivatives and Integrals of Compound Action Potential of Isolated Frog Sciatic Nerve. *J.of Ankara Medical School*. 16:1147-1155.
- DALKILIÇ, N., PEHLİVAN, F., AÇIKGÖZ, A. (1997). Ekstraselüler ve Suction Yöntemleri ile Alınan Periferik Sinir Bileşik Aksiyon Potansiyeli Kayıtlarının Karşılaştırılması. IX. Ulusal Biyofizik Kongresi. ODTÜ. Ankara.
- DALKILIÇ, N. (1993). Kurbağa Siyatik Sinirinde Bileşik Aksiyon Potansiyeli'nin Gözlenmesi ve Aksiyon Potansiyeli Biçiminin Türev ve İntegral Analizi. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.
- DEUTSCH, S., DEUTSCH, A. (1992). *Understanding the Nervous System*. IEEE Press, New York.
- DORFMAN, L.J. (1984). The Distribution of Conduction Velocities (DCV) in Peripheral Nerves: A Review. *Muscle and Nerve*. 7: 2-11.
- EASTON, D. (1993). Simple, Inexpensive Suction Electrode System for the Student Physiological Laboratory. *Am.J.Physiology (Adv.Physiol. Educ.10)*, 265: 35-46.
- EICKHORN, R., HAVERKAMPF, K., ANTONI, H. (1986). Disturbances of Neural Conduction in Isolated Frog Nerves Following Exposure to Strong Electric Fields. *Muscle and Nerve*. 9:313-318.
- EMBREE, P.M., KIMBLE, B. (1991). *C Language Algorithms for Digital Signal Processing*. Prentice-Hall Inc. New Jersey, s:27-35.
- ERLANGER, J. (1964). A Physiologist Reminisces. *Annual Review of Physiology* Vol. 26.
- FELTS, P.A., SMITH, K.J.(1992). Conduction Properties of Central Nerve Fibers Remyelinated by Schwann Cell. *Brain Research*. 574:178-192.
- FERREIRA, H.G., MARSHALL, M.W. (1985). *The Biophysical Basis of Excitability*. Cambridge University Press. Cambridge. p.: 168-194
- FRANSSSEN, H., WIENEKE, G. (1994). Nerve Conduction and Temperature: Necessary Warming Time. *Muscle and Nerve*. 17: 336-344.
- FRANZ, M. R. (1991). Method and Theory of Monophasic Action Potential Recording. *Progress in Cardiovascular Diseases*, XXXIII: 6: 347-368.
- GANONG, W.F. (1985). *Review of Medical Physiology*. California: Lange Medical Publication. p.:32-43.
- GASSER, H.S., GRUNDFEST, H. (1939). Axon Diameters in Relation to the Spike Dimensions and the Conduction Velocity in Mammalian A Fibers. *J Physiology*, 127(3):393-414.
- GASSER, R.S. (1941). The Classification of Nerve Fibers. *The Ohio Journal of Science*. XLI:145-159.
- GEERLINGS, A.H.C., MECHELSE, K. (1985). Temperature and Nerve Conduction Velocity, Some Practical Problems. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol*. 25: 253-260 .
- GOLDSTEIN, S.S. (1978). Models of Conduction in Nonuniform Axons. in ed. *Physiology and Pathobiology of Axons*, edited by Waxman, S.G. New York.: Raven Press, p.:227-237.
- GRISMER, S. (1986). Properties of Potassium and Sodium Channels in Frog Internode. *J.Physiol*. 381:119-134.
- GU, D., GANDER, R. E., CRICHLLOW, E.C. (1996). Determination of Nerve Conduction Velocity Distribution from Sampled Compound Action Potential Signals. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 45 (8):829-838.
- HANSEN, G., ULBRICHT, W. (1991). Influence of Na<sup>+</sup> and Li<sup>+</sup> Ions on the Kinetics of Sodium Channel Block by Tetrodotoxin and Saxitoxin . *Pflügers Arch*. 419: 588-595.
- HENDRY, B. (1981). *Membrane Physiology and Cell Excitation*. London: Croom Helm Ltd. p.:15-56.
- HERINGA, A., SREGEMAN, D.F., UIJEN G.J.H., de WEERD, J.P.C. (1982). Solution Methods of Electrical Field Problems in Physiology. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. BME-29:34-42.
- HIROSE, G., TSUCHITANI, Y., HUANG, J. (1986). A New Method for Estimation of Nerve Conduction Velocity Distribution in the Frequency Domain. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 63:192-202.

- HILL, B. (1992). *Ionic Channels of Excitable Membranes*. USA: Second edd. Sinuver Associates Inc. p.:23-82.
- HODGKIN, A.L., HUXLEY, A.F. (1952). A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Axcitation in Nerve. *J. Physiology*, 117:500-544.
- HOROWITZ, S., KRARUP, C. (1992). Conduction Studies of the Normal Sural Nerve. *Muscle and Nerve* .15:374-383.
- KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H., JESSEL, J.M. (1991). *Principle of Neural Science*. New York: Third ed. Elsevier Science Publishing Co.Inc. p.: 66-118.
- KETTENMANN, H., GRANTYN, R. (1992). *Practical Electrophysiological Methods*. New York: Wiley-Liss Publication. p: 189-194.
- KIZILTAN, E. (1995). Yapay Demiyelinizasyonun Aksiyon Potansiyeli Üzerine Etkisinin Gözlenmesi ve Sayısal Analiz Yöntemleri ile Yorumlanması. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi.
- KOBAYASHI, J., OTHA, M., TERADA, Y. (1993). C fiber Generates a Slow Na<sup>+</sup> Spike in the Frog Sciatic Nerve . *Neuroscience Letters*. 162: 93-96.
- KOCSIS, J.D., MALENKA, R.C., CONNORS, B.W., WAXMAN, S., CUMMINS, K.L. (1981). Population Response Characteristics of Tracts in Central White Matter, in Dorfman, LJ, Cummins, KL, Leifer, LJ (eds): *Conduction Velocity Distributions : A Population Approach to Electrophysiology of Nerve*. New York: Alan R.Liss, Inc. p.: 17-32.
- KOVACS, Z., JOHNSON, T., SAX, D. (1981). Nerve Conduction Velocity Distributions: A Method Assuming Noisy Estimates of the Single Fiber Electrical Response, in Dorfman, LJ, Cummins, KL, Leifer, LJ (eds): *Conduction Velocity Distributions : A Population Approach to Electrophysiology of Nerve*. New York: Alan R.Liss, Inc. p.:85-111.
- KRARUP, C., TRUJABORG, W. (1994). Compound Sensory Action Potentials Evoked by Tactile and by Electrical Stimulation in Normal and Sural Nerve. 17: 733-740.
- LEIFER, L.J. (1981). Nerve –Fiber Conduction Velocity Distributions: Motor Nerve Studies Using Collision Neurography, in Dorfman, LJ, Cummins, KL, Leifer, LJ (eds): *Conduction Velocity Distributions : A Population Approach to Electrophysiology of Nerve*. New York: Alan R.Liss, Inc. p.: 233-263.
- LEVENSON, D., ROSENBLUTH, J. (1990). Electrophysiologic Changes Accompanying Wallerian Degeneration in Frog Sciatic Nerve. *Brain Research* 523: 230-236.
- LÖNNENDONKER, U., NEUMCKE, B., STAMPFLI, B. (1990). Interaction of Monovalent Cations With Tetrodotoxin and Saxitoxin Binding at Sodium Channels of Frog Myelinated Nerve. *Pflügers Arch*, 416: 750-757.
- MASSON, E.A., VEVES, A., FERNANDO, D., BOULTON, A.J.M. (1989). Current Perception Thresholds: A New, Quick, and Reproducible Method for the Assessment of Perifheral Neurophaty in Diabetes Mellitus. *Diabetologia*. 32:724-728.
- MATEU, L., MORAN, O., PADRON, R., BORGIO, M. (1997). The Action of Local Anesthetics on Myelinated Structure and Nerve Conduction in Toad Sciatic Nerve. *Biophysical Journal*, 70: 2581-2587
- MATEU, L., MORAN, O., PADRON, R., BORGIO, M., VONASEK, E., MARGUEZ, G., LUZZATI, V. (1997). The Action of Local Anesthetics on Myelin Structure and Nerve Conduction in Toad Sciatic Nerve. *Biophysical Journal*. 70:2581-2587.
- MATEU, L., MORAN, O., PADRON, R., BORGIO, M., VONASEK, E., MARQUEZ, G., LUZZATI, V. (1997). The Action of Local Anesthetics on Myelin Structure and Nerve Conduction in Toad Sciatic Nerve. *Biophysical Journal*, 70: 2581-2587.
- MEIER, J.H., RUTTEN, L.C. (1998). Extracellular Potentials from Active Myelinated Fibers Inside Insulated and Noninsulated Peripheral Nerve. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*. 45(9):1146-1153.
- MOUNTCASTLE, V.B. (1968). *Medical Physiology*. Saint Louis:12. edd. The C.V. Mosby Company, Volume II. p.:1064-1120.
- NARAMA, I., KINO, I. (1989). Peripheral Motor Neuropathy in spontaneously Diabetic WBN/Kob Rats: A Morfometric and Electron Microscopic Study. *Acta Neuropathologica* 79:52-60.
- OLDFORS, A., ULLMAN, M. (1980). Motor Nerve Conduction Velocity and Nerve Fibre Diameter in Experimental Protein Deprivation. *Acta Neuropathol*. 51:215-221.
- OLSON, W.H., BEMENT, S.L. (1981). Compound Action Potential Reconstruction and Predicted Fiber Diameter Distributions, in Dorfman, LJ, Cummins, KL, Leifer, LJ (eds): *Conduction*

- Velocity Distributions : A Population Approach to Electrophysiology of Nerve*. New York: Alan R.Liss, Inc. p.: 57-83.
- PAINTAL, A.S. (1978). Conduction Properties of Normal Peripheral Mammalian Axons. In add. *Physiology and Patobiology of Axons*, edited by Waxman, S.G.. Raven Press, New York.
- PAKHOMOV, A.G., PROL H.K., MATHUR S.P., AKYEL Y. (1997). Search for Frequency-Specific Effects of Millimeter-Wave Radiation on Isolated Nerve Function . *Bioelectromagnetics*, 18: 324-334 .
- PEHLİVAN, F.(1997). Biyofizik. Ankara: Hacettepe Taş. s.:39-120.
- PEHLİVAN, F., KIZILTAN, E., DALKILIÇ, N. (1994). Elektrofizyolojik Sinyallerin Kayıt ve Analizi İçin Bir Bilgisayar Programı : BİOSİG. IV. Ulusal Biyofizik Kongresi.28-30 Eylül 1994, İstanbul.
- PLONSEY, R., BARR R.,C. (1988). Bioelectricity. New York and London: A Quantitative Approach. Plenum Press. p.: 105-147.
- POULTER, M.O., HASHIGUCHI, T., PADJEN, A.L (1993). An Examination of Frog Myelinated Axons Using Intracellular Microelectrode Recording: The Role of Voltage-Dependent and Leak Conductances on the Steady-State Electrical Properties . *Journal of Neurophysiology*, 70(6): 2301-2312 .
- RASMINSKY, M. (1978). Physiology of Conduction in Demyelinated Axons. *Physiology and Patobiology of Axons*, edited by Waxman, S.G.. New York:Raven Press. p.: 361-377.
- RASMINSKY, M., SEARS, T.A. ( 1972). Internodal Conduction in Undissected Demyelinated Nerve Fibers. *J. Physiol.* 227: 323-350.
- RATTAY, F.,(1989). Analysis of Models for Extracellular Fiber Stimulation . *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, 36(7): 676-682 .
- RENDELL, M., KATIMS, J., RICHTER, R. (1989). A Comparison of Nerve Conduction Velocities and Current Perception Thresholds As Correlates of Clinical Severity of Diabetic Sensory Neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 52:502-511.
- ROTH, B.J., WIKSWO, J.P. (1985). The Electrical Potential and the Magnetic Field of an Axon in a Nerve Bundle. *Mathematical Biosciences*, 76: 37-57.
- RUBINSTEIN, C.T., SHRAGER, P. (1990). Remyelination of Nerve Fibers in the Transected Frog Sciatic Nerve. *Brain Research*, 524: 303-312.
- RUBINSTEIN, J.T. (1995). Threshold Fluctuations in an N Sodium Channal Model of the Node of Ranvier. *Biophysical Journal* 68: 779-785.
- RUCH, T.C., PUTTON, H.D. (1982). *Physiology and Biophysics*. Philadelphia and London: Volume IV. W.B. Saunders Company.
- SABIN, T.D., GESHWIND, N., WAXMAN, W. (1978). Patterns of Clinical Deficits in Peripheral Nerve Disease. In add. *Physiology and Patobiology of Axons*, edited by Waxman, S.G.. New York: Raven Press, p.:431-437.
- SAX, D.S., KOVACS, Z.L., JOHNSON, T.L., FELDMAN, R. (1981). Clinical Applications of The Estimation of Nerve Conduction Velocity Distribution, in Dorfman, L.J., Cummins, K.L., Leifer, L.J (eds): *Conduction Velocity Distributions: A Population Approach to Electrophysiology of Nerve*. New York: Alan R.Liss, Inc. p.:113-136.
- SCHALOW, G., ZACH, G.A. (1994). Nerve Compound Action Potential Analysed With the Simultaneously Measured Single Fiber Action Potentials in Humans. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 34: 451-465.
- SCHAUF, C.L., MOFFETT, D.F., MOFFETT, S.B. (1990). *Human Physiology*. USA: Times Mirror/Mosby College Publishing. p.:116-162..
- SCHOLFIELD, C.N. (1989). Properties of K-currents in Unmyelinated Presynaptic Axons of Brain Revealed by Extracellular Polarisation. *Brain Research*, 507: 121-128.
- SCHOONHOVEN, R, STEGEMAN, D.F. (1991). Models and Analysis of Compound Action Potentials . *Critical Reviews in Biomedical Engineering* , 19(1):47-111.
- SCHOONHOVEN, R., STEGEMAN, D.F., De WEERD (1986a). The Forward Problem in Electroneurography I: A Generalized Volume Conductor Model. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 33(3): 327-334..
- SCHOONHOVEN, R., STEGEMAN, D.F., VAN OOSTEROM, A. (1986b). The Forward Problem in Electroneurography II: Comparison of Models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 33(3): 335-341.



- SCHOONHOVEN, R., STEGEMAN, D.F., VAN OOSTEROM, A., DAUTZENBERG, G.F.M. (1988). The Inverse Problem in Electroneurography-I: Conceptual Basis and Mathematical Formulation. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, 35(10): 769-777.
- SHAO, J.Y., HOCHMUTH, R.M. (1996). Micropipette Suction for Measuring Piconewton Forces of Adhesion and Tether Formation from Neutrophil Membranes. *Biophysical Journal*. 71: 2892-2901.
- SHRAGER, P. (1986): The Distribution of Sodium and Potassium Channels in Single Demyelinated Axon of The Frog. *J. Physiology*. 392: 587-602.
- SHRAGER, P. (1989). Sodium Channels in Single Demyelinated Mammalian Axons. *Brain Research*. 483:149-154.
- SKEFNER, J., BUCHTHAL, F., KRARUP, C. (1991). Slowly Conducting Myelinated Fibers in Peripheral Neuropathy. *Muscle and Nerve*. 14: 534-542.
- SPERELAKIS N. (1995). *Cell Physiology*. USA: Academic Press. p.: 245-278
- STEGEMAN, D.F., de WEERD, J.P.C. (1982). Modelling Compound Action Potentials of Peripheral Nerves in Situ. I. Model Description ; Evidence for a Non-Linear Relation Between Fiber Diameter and Velocity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 54:436-448.
- STEGEMAN, D.F., Schoonhoven, R., Dautzenberg, G.F.M., Moleman, J. (1988). The Inverse Problem in Electroneurography-II: Conceptual Aspects and Evaluation Using Simulated Data. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*. 35(10): 778-788.
- STEIN, R.B. (1981). *Nerve and Muscle. Membrane, Cell, and Systems*. New York and London: Plenum Press. p.: 65-86.
- STRUIJK, J. J. (1997). The Extracellular Potential of a Myelinated Nerve Fiber in an Unbounded Medium and in Nerve Cuff Models. *Biophysical Journal*. 72:2457-2469.
- STYS, P.K., RANSOM, B.R., WAXMAN, S.G. (1991). Compound action Potential of Nerve by Suction Electrode: A Theoretical and Experimental Analysis. *Brain Research*. 546:18-32.
- SWADLOW, H. A., WAXMAN, S.G. (1978). Activity-Dependent Variations in the Conduction Properties of Central Axons. *Physiology and Pathobiology of Axons*, edited by Waxman, S.G. New York: Raven Press. p.:191-202.
- TRAYANOVA, N.A., HENRIQUEZ, C.S., PLONSEY, R. (1990). Limitations of Approximate Solutions for Computing the Extracellular Potential of Single Fibers and Bundle Equivalents. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, 37:1 22-35.
- TU, Y.X., WERNSDÖRFER, A., HONDA, S., TOMITA, Y. (1997). Estimation of Conduction Velocity Distribution by Regularized-Least-Squares Method. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 44(11): 1102-1106
- VASLESCU, V., MARGINEANU, D.G. (1982). *Introduction to Neurobiophysics*. England: Abacus Press. p.:28-88.
- VLADIMIROV, M., THALHAMMER, J.G., HUNT, N., FELDMAN, H.S. (1997). Neurophysiologic Actions and Neurological Consequences of Veratridine on the Rat Sciatic Nerve. *Anesthesiology*. 86: 945-956.
- WAXMAN, S.G. (1980). Determination of Conduction Velocity in Myelinated Nerve Fibers. *Muscle and Nerve*. 3:141-150.
- WAXMAN, S.G. (1981). Cellular Aspects of Conduction in Myelinated Nerve Fibers in Relation to Clinical Deficit, in Dorfman, LJ, Cummins, KL, Leifer LJ (eds): *Conduction Velocity Distributions : A Population Approach to Electrophysiology of Nerve*. New York: Alan R.Liss, Inc., p.:1-15.
- WAXMAN, S.G., RITCHE, J.M. (1993). Molecular Dissection of the Myelinated Axon. *Annals of Neurology*. 33(2): 121-136.
- WEERASURIYA, A. (1990). Patterns of Change in Endoneurial Capillary Permeability and Vascular Space During Nerve Regeneration. *Brain Research*. 510:135-139.
- WIJESINGHE, R.S., GIELEN, F.L.H., WIKSWO, J.P. (1991a). A Model for Compound Action Potentials and Currents in a Nerve Bundle I: The Forward Calculation. *Annals of Biomedical Engineering*. 19: 43-72.
- WIJESINGHE, R.S., WIKSWO, J.P. (1991b). A Model for Compound Action Potentials and Currents in a Nerve Bundle II: A Sensitivity Analysis of Model Parameters for the Forward and Inverse Calculations. *Annals of Biomedical Engineering*. 19: 73-96.
- WIJESINGHE, R.S., GIELEN, F.L.H., WIKSWO, J.P. (1991c). A Model for Compound Action Potentials and Currents in a Nerve Bundle III: A Comparison of the Conduction Velocity



- Distributions Calculated From Compound Action Current and Potentials. *Annals of Biomedical Engineering*. 19: 97-121.
- WILSON, O.B., CLARK, J.W., GANAPATHY, N., HARMAN, T.L. (1985a). Potential Field From an Active Nerve in an Inhomogeneous, Anisotropic Volume Conductor- The Inverse Problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-32(12): 1042-1051 .
- WILSON, O.B., CLARK, J.W., GANAPATHY, N., HARMAN, T.L. (1985b). Potential Field from an Active Nerve in an Inhomogeneous, Anisotropic Volume Conductor-The Forward Problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-32(12): 1032-1041 .
- XIAO, S., MCGILL, K.C., HENTZ, V.R. (1995). Action Potentials of Curved Nerves in Finite Limbs. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*. 42(6): 599-607.

