

31548

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KURBAĞA SIYATİK SINIRINDE BİLEŞİK AKSİYON
POTANSİYELİNİN GÖZLENMESİ VE AKSİYON
POTANSİYELİ BİÇİMİNİN TÜREV VE
İNTEGRAL ANALİZİ**

**BİYOFİZİK PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Nizamettin DALKILIÇ

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Ferit PEHLİVAN

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BONÜFİMANASYON MERKEZİ**

ANKARA-1993

ÖNSÖZ

Danışmanlığımı ve tez yöneticiliğimi üstlenmişken emekli olan sayın Prof.Dr Ziya GÜNER'e, daha sonra danışmanlığımı ve tez yöneticiliğimi alan, tezin oluşumu sırasında her türlü katkıyı sağlayan ve yol gösteren sayın Prof.Dr.Ferit PEHLİVAN'a, bütün tez aşaması süresince bana hiç bir yardımını esirgemeyen sayın Dr.Erhan KIZILTAN'a teşekkürlerimi sunarım.

AĞUSTOS 1993, ANKARA
NİZAMETTİN DALKILIÇ

İÇİNDEKİLER

| | <u>SAYFA</u> |
|--|--------------|
| ÖNSÖZ | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| ÖZET | iv |
| SUMMARY | vi |
| 1- GİRİŞ | 1 |
| 1-1 Sinir Sisteminde Elektriksel Olaylar | 1 |
| 1-2 Hücre Düzeyinde Uyarılma Çalışmaları | 3 |
| 1-3 İyon Kanalları | 4 |
| 1-4 Membran Potansiyeli | 7 |
| 1-5 Aksiyon Potansiyeli | 11 |
| 1-6 Miyelinsiz Sinirde İletim | 13 |
| 1-7 Miyelinli Sinirde İletim | 16 |
| 1-8 Bileşik Aksiyon Potansiyeli | 17 |
| 1-9 Türev | 19 |
| 1-10 İntegral | 20 |
| 1-11 Aksiyon Potansiyeli Üzerinde Türev Uygulamaları | 21 |
| 2 - MATERYAL VE METHOD | 24 |
| 2-1 Deneyde Kullanılan Araçlar | 24 |
| 2-1-1 Sinir Kutusu | 24 |
| 2-1-2 Katot Işınli Ossiloskop | 25 |
| 2-1-3 Stimulatör | 25 |
| 2-1-4 Stimulus İzolasyon Ünitesi | 25 |
| 2-1-5 Veri Kayıt ve İşlem Sistemi | 25 |
| 2-1-6 Türev ve İntegral Devresi | 26 |
| 2-2 Kullanılan Madde ve Solüsyonlar | 27 |
| 2-3 Deneyin Yapılışı | 29 |
| 3- BULGULAR | 31 |
| 4- TARTIŞMA | 49 |
| 4-1 Eşik-Süre Eğrileri | 49 |
| 4-2 Uyarın Şiddeti-Aksiyon Potansiyeli Genliği | 50 |
| 4-3 Aksiyon Potansiyeli Genliğinin Uzaklıkla Değişimi ve İletim Hızı | 50 |

| | | |
|-----|---|----|
| 4-4 | Bileşik Aksiyon Potansiyelinin Analog ve Digital Türevleri | 50 |
| 4-5 | Bileşik Aksiyon Potansiyelinin Analog ve Digital İntegralleri | 51 |
| 6-6 | Bileşik Aksiyon Potansiyelinin Uzaklıkla Değişim Simulasyonu | 52 |
| 5- | KAYNAKLAR | 58 |



ÖZET

Bu çalışmada, izole sinir liflerinde bileşik aksiyon potansiyellerin (BAP) türev ve integralleri deneysel olarak çalışılmış ve sonuçları bilgisayar simülasyon programı ile karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

Deneyler oda sıcaklığında 20 kurbağa siyatik siniri üzerinde yapılmış, eşik uyaran-puls süresi eğrisi çizilmiştir. Ampirik $I_{eşik} = (a/\Delta t) + b$ şeklinde tanımlanan eşitliği sınamak için reobaza göre bağıl uyaran şiddetinin $(1/\Delta t)$ ye göre değişim eğrileri çizdirilmiş, ve 20 örneğin her birinde $B = [I_{eşik}/b] = f(1/\Delta t)$ ilişkisinin doğrusal olduğu görülmüştür.

Şiddet-süre ilişkisine ait teorik bir tartışmanın ürünü olan $\ln(B/(B-1)) = \Delta t/\tau$ eşitliği de benzer bir sınamaya tabi tutulmuştur ve $\ln(B/(B-1))$ nin puls süresine göre değişim eğrilerinin de doğrusal olduğu görülmüştür. Doğruların eğimlerinin tersi bir sinir için karakteristik τ zaman sabitini vermektedir ve 20 deney için zaman sabiti ortalaması $\tau = 0.371 \pm 0.062$ ms dir.

Değişik uyaran şiddetlerine karşılık bileşik aksiyon potansiyeli genlikleri gözlenmiş, uyaran şiddetinin artmasıyla BAP genliğinin arttığı ve asimtotik olarak doygunluğa ulaştığı görülmüştür.

Her bir deney gurubu için iletim hızı tayini yapılmış, bütün deneyler için en hızlı ileten liflerin iletim hız ortalaması 23.2 ± 3.4 m/s olarak bulunmuştur.

Farklı uzaklıklardan kaydedilen BAP'lerin zamana göre hem analog hem de digital yöntemle türevleri alınmış, türev maksimumlarının uyarma yerinden uzaklıkla azaldığı görülmüştür. Bu azalmanın doğrusal yaklaşıma uyup uymadığını sınamak için regresyon doğruları çizdirilmiş, doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları bulunarak azalmanın doğrusal olduğu saptanmıştır.

Farklı uzaklıklardan kaydedilen BAP'lerin yine hem analog hem de digital integralleri alınmıştır. Eğri maksimumlarının yine doğrusal yaklaşımla uzaklığa göre regresyon eğrileri çizdirilmiş ve doğruların denklemleri ile korelasyon katsayıları bulunmuştur. İstatistiksel analiz, uzaklıkla integral maksimumlarındaki azalmanın doğrusal yaklaşıma tam uymadığını göstermiştir.

Her bir lifin ayrı iletim hızına sahip olduğu varsayılarak , BAP nin hem kendisinin hem de türev ve integralinin uzaklıkla nasıl değiştiğini görmek üzere bilgisayarda simülasyon programı geliştirilmiştir. Simülasyon programı BAP nin gerek kendisinin gerekse türev ve integralinin maksimumlarının uzaklıkla azaldığını, bağıl azalmanın iletim hızındaki standart sapma ile arttığını göstermiştir.

Simülasyon eğrilerinden yararlanılarak, türev maksimumlarının uzaklıkla bağıl olarak değişim eğrileri dört ayrı standart sapma için çizdirilmiştir. (σ/c) yi dağılım faktörü olarak adlandırarak , bağıl türev maksimumlarının dağılım faktörüne göre eğrileri çizilmiş, ve

$$m = 0 - 1.06(\sigma /c)$$

kalibrasyon denklemleri elde edilmiştir. Kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak 20 sinir için (σ /c) dağılım faktörü belirlenmiş, kurbağa siyatik siniri için hız dağılım faktörü ortalaması $(\sigma /c) = 0.17$ dolaylarında bulunmuştur.

SUMMARY

In this work, the derivatives and the integrals of the compound actions potentials (CAP) in isolated nerve trunks were studied experimentally and the results were compared and interpreted by computer simulations.

Experiments carried out on 20 frog sciatic nerves at room temperature and the strength-duration curves were plotted. In order to test the empirical equation $I_{\text{threshold}}=(a/\Delta t)+b$ vs. $(1/\Delta t)$, stimulus thresholds relative to rheobase vs. pulse durations were plotted and it was shown that the $B=[I_{\text{threshold}}/b]=f(1/\Delta t)$ curves were linear for 20 experiments.

The equation $\ln(B/(B-1))=\Delta t/\tau$ derived from a theoretical discussion was also tested. Here again we found that $\ln(B/(B-1))$ was linearly related to pulse duration. The slope gives the time constant for a particular nerve trunk. The average time constant (τ) for 20 experiment was 0.371 ± 0.062 ms.

It was observed that the amplitudes of CAP increased with stimulus intensity reaching asymptotically to a saturation value.

For each nerve trunk conduction velocities for fast conductive fibers were measured. Average conduction velocity was found as 23.2 ± 3.4 m/s.

Analog and digital derivatives of CAPs versus time recorded from different distances. We found that the maximum values of derivatives decreased as the distances increased. Statistical analysis showed that this decrease versus distance was linear significantly and linear correlation coefficients and the equations for the regression lines were determined for all twenty experiments.

Analog and digital integrals of CAPs were also recorded from different distances, and the plots of the integral maximums vs. distance showed a decreasing tendency. Assuming a linear approximation, correlation coefficients and the equations for the regression lines were calculated but the statistical analysis showed that the linear approximation was not so significant.

Assuming each nerve fiber having different predetermined velocity , we developed a computer simulation to show how the maximums of the derivatives and the integrals of the CAPs decreases vs. distances. Simulation curves showed that the relative decrement in the amplitudes of CAPs, its derivatives and integrals rises as the standard deviation of the conduction velocity increases.

By using simulation curves, relative maximum values of derivatives vs. distances were plotted for different standard deviations. With the definition σ/c as dispersion factor, the relative maximums of derivatives vs. dispersion factor was plotted and a calibration curve defined as

$$m=0-1.06(\sigma/c)$$

was determined by linear approximation.

By using this calibration equation, (σ/c) has been determined for 20 sciatic nerves, and the average of the velocity dispersion factors was found as 0.17.

1- GİRİŞ

1.1 Sinir Sisteminde Elektriksel Olaylar

Canlıların bazı işlevlerinde elektriksel olayların rol aldığına ilişkin ilk gözlem ve deneylerin L. Galvani (1737-1798) tarafından yapıldığı kabul edilir. Galvani, kurbağa sinir-kas preparatları ile çalışırken, atmosferdeki elektriksel olayların kurbağa kasında kasılmalara neden olduğunu gözlemiş, biri kasa diğeri bu kası innerve eden sinirine dokundurulan iki farklı metalin diğeri uçlarının birleştirilerek kapalı bir devre oluşturulduğunda da benzer kasılmaların ortaya çıktığını saptamıştır.

H. Cavendish (1731-1810) elektrik balığına dokunulduğunda duyulan şok duyusunu, balığın kendi ürettiği elektrik akımından kaynaklandığını göstermiş, canlı organizmanın elektrik ürettiği düşüncesini ortaya atmıştır. İki farklı metalin değmede bulunduğu, potansiyel farkı oluşmasının bulunmasından sonra A. Volta (1745-1827), Galvani'nin deneyini sürdürerek, kurbağa kası kasılmasının, sadece metalik değme potansiyeli tarafından üretilen elektrik akımı tarafından oluşturulduğunu belirtmiştir (16).

Du Bois-Reymond (1818-1896) magnetik ibreli yüksek duyarlıklı galvonometre ile çalışarak, sinir veya kasın sağlam ucu ile ezilmiş kısmı arasında uzun süre sabit kalan bir akımın olduğunu görmüş ve bu akımı yaralanma (demarcation) akımı olarak adlandırmıştır. Bu akımın varlığı, yaralanan kısmın yaralanmayan kısma göre negatif yüklü olduğunu göstermiştir. Sinir veya kas elektriksel olarak uyarıldığında yaralanma akımının şiddeti azalmakta, iki segment arasındaki potansiyel farkının yok olmasını gösteren aksiyon akımı ortaya çıkmaktadır.

1880 de büyük fizyolog, fizikçi ve matematikçi ve aynı zamanda en büyük biyofizikçi sayılan Hermann von Helmholtz (1821- 1894), aksiyon potansiyelinin yayılmasını belirleyen fiziko- kimyasal olayların anlaşılması için

sinirde iletim hızı ölçülmesinin gerekliliğini anlamıştır. Helmholtz balistik galvanometre ile kurbağa sinir-kas preparatında çalışarak sinir uyarılması ile kas kontraksiyonu arasındaki çok küçük zaman aralığını ölçmeyi başarmıştır. Helmholtz bu zaman aralığının uyarıcı elektrot ve kas arasındaki uzunluk ile doğru orantılı olarak değiştiğini görmüş ve iletim hızını oda sıcaklığında 25-30 m/s olarak tayin etmiştir. Daha sonra yapılan deneyler bu sonucu doğrulamıştır (16).

1859 da E. Pfluger (1829-1910) elektriksel akımın uygulanması anında katotta, kesilmesi anında ise anotta uyarı ortaya çıktığını ileri sürmüştür. Daha sonra L. Hermann (1839-1914) 1879 da sinirdeki uyarılma dalgasının, uyarılma noktasından başlayarak lokal elektriksel akımlar şeklinde sinirin her iki yönünde de yayıldığını savunmuştur.

Bernstein çeşitli potasyum konsantrasyonlarında elektrokimyasal denge potansiyelini hesaplayarak yaralanma potansiyeline çok yakın değerler bulmuş, membran geçirgenliğinin, dinlenme potansiyelinin azalmasına neden olan uyarılma sırasında, ani ve tersinir bir şekilde bütün iyonlara karşı arttığını açıklamıştır. Uyarılmanın sadece dinlenme potansiyeli azalması değil aynı zamanda elektrik yük dağılımının yön değiştirmesi anlamına geldiği daha sonra kanıtlanmıştır.

Yirminci yüzyılın ilk başlarında sinir ve kas uyarılabilirliği üzerine önemli deneysel veriler birikmişti. Bunlardan biri de 1871 de H.P. Bowditch (1840-1911) tarafından bulunan "hep ya da hiç" yasasıdır. F.Gotch (1902) çok duyar kılcal elektrometre kullanarak kurbağa siniri akımını analiz etmiş ve tüm hücre akımının aktif durumdaki sinir sayısına bağlı olduğu sonucuna varmıştır. 1909 da K. Lucas, birkaç sinir lifi ile innerve edilen küçük iskelet kasında, kasın sinir yoluyla uyarılmasıyla kas kontraksiyon kuvvetinin derece derece arttığını gözlemiştir.

Bütün bu teorilerin sonucunda, eşik uyaran için şiddet ve süre arasında bir ilişkinin olduğu saptanmıştır.

Sinir birçok sinir lifinden oluştuğundan , sinir gövdelerinin elektriksel cevabının gözlemi, devam eden olayların toplamını vermektedir. Tüm siniri oluşturan parçalar üzerinde analizler yapılamadan uyarılmanın fiziko-kimyasal mekanizmasını açıklamak olanaksızdır. Dolayısıyla tek sinir liflerinde çalışma yapmak gerekmektedir. 1940 larda J. Erlanger ve H.S. Gasser'in ossiloskop kullanarak yaptıkları çalışmalarda, farklı iletim hızlı ve farklı çaplardaki liflerin katkılarına karşılık olan farklı sinyallerin varlığını göstermiştir.

1.2 Hücre Düzeyinde Uyarılma Çalışmaları

1934 den sonra F. Kato ve çalışma arkadaşları I. Tasaki ve T. Takeuchi, miyelinli lifleri izole etmeyi başararak, bu liflerde bir boğumdan (node) başlayan uyarılmanın sinir boyunca atlamalı olarak sürdüğünü göstermişlerdir.

J.Z.Young (1936) sinir impuls çalışmalarında olağanüstü kusursuz biyolojik materyal olarak kullanılabilecek mürekkep balığı dev aksonunu tanımıştır. Çok geniş çapa (1 mm) sahip olan bu sinir lifi , hücre içi elektrot yerleştirilmesine ve impuls iletimi esnasında sinirde oluşan kompozisyon değişimlerinin gözlemlenmesini, böylece iyonik akım ile elektriksel potansiyel ilişkisinin kurulabilmesini sağlamıştır.

Böyle yararlı bir biyolojik materyal ve elektronikteki hızlı gelişmeler ile sinirde iletim sırasında çok ayrıntılı bilgiler elde edilmeye başlanmıştır. K.S. Cole ve H.J. Curtis (1939) dev aksonun aktifliği sırasında membranın empedansında bir düşme olduğunu ortaya çıkarmışlar, empedanstaki bu düşmenin akson membranının iyonik geçirgenliğinin artmasından kaynaklandığını kanıtlamışlardır. 1949 da G.N. Ling ve R.W. Gerard hücre içi cam mikroelektrot tekniğini bulmuşlardır. Bu teknikle dinlenim ve aksiyon potansiyelinin doğrudan ve çoklu olarak kaydedilmesi imkanı doğmuştur. Aynı yıllarda G. Marmont ve K.S. Cole "Voltaj Kenetleme " tekniğini

geliştirmişlerdir. Bu teknik ile, hücre içi ile dışı arasındaki potansiyel farkını sabitleştirme olanağı doğmuş, kapasitif akımlar bertaraf edilerek sonuçta membran akımı içindeki sadece iyonik akım bileşenleri ayıklanabilmiştir. Aynı yıllarda R. D. Keynes ⁴²K ve ²⁴Na radyoizotoplarını kullanarak, uyarılmaya eşlik eden iyon akımlarını gözlemiştir.

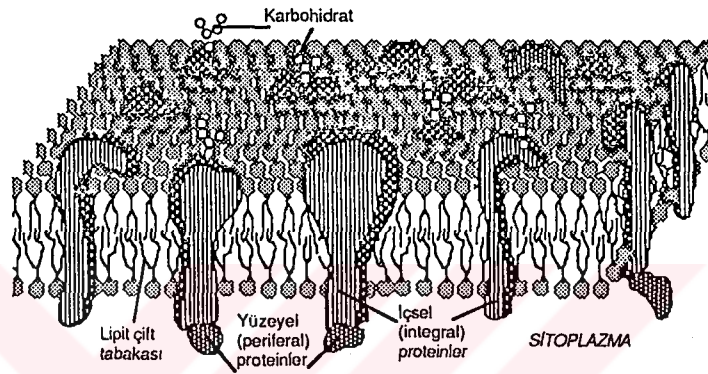
Bütün bu çalışmalar A. L. Hodgkin ve A. F. Huxley'in araştırmalarıyla doruk noktasına ulaşmıştır. Hodgkin ve Huxley, B. Katz ile birlikte akson membranı boyunca iyonik akımların membran potansiyeline bağımlılığını incelemişlerdir. Daha sonra toplam iyon akımı içindeki sodyum ve potasyum akımı bileşenlerini ayırmışlar ve uyarılabilir membranın sodyum ve potasyum geçirgenliği için özel kinetik denklemler oluşturarak uyarılma ve aksiyon potansiyeli iletimi olaylarını oldukça iyi bir şekilde açıklamışlardır (16). Bu teori çağdaş nörofizyolojinin biyofiziksel temel yapısını oluşturmaktadır.

Ranvier boğumlarının uyarılma karakteristikleri, voltaj kenetleme tekniği kullanılarak B. Frankenhaeuser ve A. F. Huxley tarafından açıklanmıştır. Yengeç aksonları, purkinje lifleri gibi çeşitli biyolojik dokular üzerinde incelemeler yapılmış, sinir impulsu olayı açıklanmış ve Hodgkin-Huxley eşitliği seçkinleşmiştir. Daha sonraki araştırmalar uyarıcı impulsun oluşmasına neden olan hücre düzeyindeki olayların açığa çıkarılması üzerinde yoğunlaşmıştır.

1.3 İyon Kanalları

Aksiyon potansiyeli oluşumu sırasında membran potansiyeli çok hızlı bir şekilde değişir. Değişim hızı saniyede 500 volta kadar çıkabilir. Bu hızlı potansiyel değişiminden hücre membranının bütün yüzeyine serpiştirilmiş, içsel (internal) proteinlerden oluşmuş iyon kanalları sorumludur. Bu kanallar üç önemli özelliğe sahiptir: 1- iyonları iletirler, 2- iyonları tanırlar ve seçerler,

3-özel elektriksel, mekanik veya kimyasal sinyallere cevap olarak açılır veya kapanırlar (20, 34). Sinir hücresi dahil bütün hücrelerin plazma membranı yaklaşık 6-8 nm kalınlıktadır. Membranın temel yapısı çift tabakalı lipitler tarafından oluşturulur. Bu lipit çift tabakaya kanalları oluşturacak şekilde proteinler mozaik biçiminde serpiştirilmiştir.



Şekil 1: Hücre Membran yapısı (28).

Paul Mueller ve Donald Rudin, iki tuz çözeltisini ayıran ve iletken olmayan bir bölme üzerindeki küçük deliklere ince lipit damlalarını koyarak fonksiyonel lipit çift tabakası yapmak üzere bir teknik geliştirdiler. Lipitler iyonlara geçirgen olmadığı için, bu yapay lipit membranların iyonlara iletkenliği çok düşüktür. Maller ve Rudin havuz içindeki tuz çözeltisine bazı bakteriyel proteinler eklediklerinde membranın iyonik iletkenliğinin arttığını gözlemişlerdir (20).

Bu kayda değer bulgulara dayanarak, S. Hladky ve D. Haydon 1970 de antibiotik gramicidin A tarafından meydana getirilen iletkenlik değişikliğini ayrıntılı olarak incelemişlerdir. Hladky ve Haydon düzlemsel çift tabakaya düşük konsantrasyonda gramicidin A uyguladıklarında, membranı geçen akımda küçük basamaklı değişimler görmüşlerdir (20). Bu ve benzeri deneyler peptitlerin oluşturduğu iyon kanallarının açılıp kapanmasının hep ya da hiç şeklinde olduğunu göstermiştir .

1976 da Ervin Neher ve Bert Sakmann, kurbağa iskelet kas hücresi membranındaki tek bir kanalda iyon akışını kaydetmeyi olanaklı kılan patch-clamp tekniğini geliştirmişlerdir. İskelet kası membranındaki kanalları aktive eden asetilkolin cam mikropipet içerisine doldurularak, mikropipeti hassas bir şekilde kas membranına bastırmışlardır. Pipet ucunun altındaki membran alanında asetilkoline duyar iyon kanallarının açılıp kapanmasını simgeleyen var-yok şeklinde küçük akımlar gözlemişlerdir (35).

İyonların, iyon kanallarından akışı pasif bir olaydır ve her hangi bir metabolik enerji harcanmasını gerektirmez. Bu akımın yönü ve ulaşacağı denge yalnızca kanalların kendilerince değil, daha çok membranın içi ile dışı arasındaki elektrokimyasal yürütücü kuvvetlerce belirlenir. İyon kanalları, membrandan geçişleri iyonların cinsine göre seçerek kontrol ederler. Çoğu katyon-seçici kanallar yüksek seçicidirler ve her bir kanal sadece tek bir cins iyona geçirgendir.

İyon geçirgenliğinin kinetik özelliği, elektrokimyasal sürdürücü kuvvete cevap olarak açılan kanallardan geçen iyon akımının ölçülmesi ile iyi bir şekilde açıklanabilir. Net elektrokimyasal sürdürücü kuvvet iki faktör tarafından belirlenir. Bunlar, membranın iki tarafı arasındaki elektriksel potansiyel farkı ve iyonik konsantrasyon farkıdır. Herhangi birinde meydana gelebilecek bir değişiklik net sürdürücü kuvveti değiştirir (20).

Her kanal proteini nisbeten kararlı olan iki veya daha fazla konformasyonel aşamaya sahiptir. Bu kararlı konformasyonların herbiri farklı bir fonksiyonel aşamanın bir ifadesidir. Örneğin her allosterik kanal en azından biri kapalı ve biri açık olmak üzere iki duruma sahiptir. Kanalın kapalı durum ile açık durum arasındaki herbir geçişi kapılanma (gating) olarak adlandırılır.

İçsel membran proteinlerinden oluşan iyon kanallarından bazıları membranın iki tarafında oluşan potansiyel farkından ve membranın mekaniksel gerilmesinden etkilenirler. Allosterik düzenleyicilerin etkisi altında iyon

kanalları üç fonksiyonel durumdan birine girerler (20): kapalı ve aktive edilebilir (dinlenimde); açık (aktif); kapalı ve aktive edilemez (refraktör dönemde). Sodyum kanalı gibi voltaj kapılı kanallarda açılma ve kapanma, membranın elektrik alanı boyunca, kanalların yüklü bölgelerinin hareketi ile ilişkilidir. Membran voltajındaki değişimler elektrik alan boyunca bu yüklü bölgeleri ileri ve geri hareket ettirir ve sonuçta kanalın açık ve kapalı konumlarından birinden diğerine geçişini sağlar. Kanalın açık ve kapalı durumlar arasındaki geçiş hızı kanalları kapılandırarak sinyallere bağlıdır. Voltaj kapılı kanallar için, bu geçiş hızı membran potansiyeline aşırı derecede bağlıdır. Sonuç olarak, bir defa kanal açıldığında kapanmadan önce birkaç milisaniye için açık kalır, bu süre kanallardan iyon geçişleri için oldukça yeterli bir süredir. Bir iyon, bir kanaldan mikro saniyeden daha az bir sürede geçer (20). Açık ve kapalı durum arasında geçiş başladığında, her bir kanal tam kapalı durumdan tam açık duruma geçtikçe, tek-kanal akımında ani olarak hep ya da hiç davranışı kendini gösterir. Kanallar kapandıktan sonra yeniden açılmadan önce birkaç milisaniye kapalı kalır .

1.4 Membran Potansiyeli

Nöronların kendi içlerinde ve birbirleri arasında bilgi aktarımı elektriksel ve kimyasal sinyaller aracılığı ile gerçekleşir. Geçici elektriksel sinyal, bilginin hızlı ve uzun mesafelere taşınmasında özellikle önemlidir. Reseptör potansiyelleri, sinaptik ve aksiyon potansiyelleri gibi bu tür elektriksel sinyaller, akımın hücre içi ile dışına akışının geçici olarak değişmesi sonucu oluşurlar ki bu değişiklik membran potansiyelini dinlenim durumundan uzaklaştırır.

Hücre içine ve dışına akan akım membrana serpiştirilmiş iyon kanalları tarafından kontrol edilir. Membranda kapılı ve kapısız olarak iki tür kanal vardır. Kapısız kanallar daima açıktır ve dış faktörlerden pek fazla etkilenmezler. Dinlenim membran potansiyelinin oluşmasında çok önemli rolleri vardır. Kapılı kanallar ise, kapısız kanalların aksine açılıp kapanabilirler. Kapılı

kanalların büyük bir kısmı membran dinlenimde iken kapalıdır ve açılma olasılıkları üç etkiye bağlıdır: membran potansiyelindeki değişiklik, ligand bağlanması, veya membranın mekanik etkiler altında kalması (20,28,34).

Her sinirin hücre içi ile dışı arasında negatif ve pozitif elektriksel yük dağılım farkı mevcuttur. Dinlenimdeki sinir hücresi membran dışında pozitif yük fazlalığına, hücre içerisinde ise negatif yük fazlalığına sahiptir. Bu yük farkı, lipid çift tabakasının iyonların difüzyonuna bir engel gibi davranmasından kaynaklanmaktadır. Bu yük farkı ise membranın iki yanı arasında bir elektriksel potansiyel farkının doğmasına neden olmaktadır. Bu potansiyel farkı, dinlenim potansiyel farkı olarak adlandırılır. Dinlenim potansiyel farkı membranın içi ile dışı arasındaki yük farkı ile doğrudan orantılıdır. Dinlenim membran potansiyelinin değeri hücre içi kayıt tekniği ile ölçülebilir. Bu tekniğe göre cam pipet uygun koşullarda çekilerek ucu 1 μm civarına kadar inceltilir. Daha sonra pipet 3M KCl (4, 24, 31) çözeltisi ile doldurularak uygun elektrotla kayıt araçlarına irtibatlandırılır. Mikroelektrot hücre içerisine, referans elektrodu hücre dışı ortama daldırılarak membran dinlenim potansiyeli ölçülür. Çeşitli hücrelerde yapılan deneylerde dinlenim membran potansiyelinin -20 mV ile -100 mV arasında olduğu görülmüştür (34). Membran potansiyelindeki değişiklik kritik bir değere (eşik) ulaşıncaya elektriksel sinyalin (aksiyon potansiyeli) doğmasına neden olur.

İyonik çözeltilerde elektriksel akım iyonlar -hem anyonlar hem de katyonlar- tarafından taşınır. Akım akışının yönü pozitif yüklerin hareket yönü olarak kabul edilir. Dolayısı ile iyonik çözeltilerde katyonlar akımla aynı yönde, anyonlar ise akımla ters yönde hareket ederler.

Membrandan hücre içerisine veya dışarısına net iyon geçişi olduğunda, membranın her iki yanındaki yük farkı bundan etkilenir, böylece membran polarizasyonu değişir. Yük farkındaki azalma depolarizasyon, artma ise hiperpolarizasyon olarak adlandırılır.

Hiç bir iyon hücre membranının iki tarafında eşit olarak dağılmış değildir. Hücre membranının her iki tarafında en çok bulunan dört iyon türünden, Na^+ ve Cl^- hücre dışında, K^+ ve organik anyonlar (A^-) ise hücre içerisinde daha fazladır (Tablo-1).

Tablo-1 Mürekkep balığı dev aksonunda başlıca iyonların dağılımı (20).

| İyon | Hücre içi Sıvı (mM) | Hücrelerarası Sıvı (mM) | Nerst Potansiyeli (mV) |
|---------------|---------------------|-------------------------|------------------------|
| K^+ | 400 | 20 | - 75 |
| Na^+ | 50 | 440 | + 55 |
| Cl^- | 52 | 560 | - 60 |
| A^- | 385 | - | - |

Her iyon türü için membranın seçiciliği çeşitli iyon kanallarının özellikleri tarafından belirlenir. Bernstein hipotezine göre (25, 26) membran bu iyonlara özel geçirgendir. Potasyum iyonları dışa doğru difüze olmaya çalışır ve membran dış yüzeyinde pozitif yük ve iç yüzeyde ise eşit yoğunlukta negatif yük bulutu oluşmasına neden olur.

Potasyum iyonlarının hücre dışına difüzyonu kendi kendini sınırlandırıcıdır (self limiting). Yani dışarıda pozitif yük, içeride ise negatif yük oluşumu dışarı potasyum akışını elektrostatik itme ve çekme yoluyla engeller. Sonuçta her K^+ üzerine, birisi kimyal diğeri ise elektriksel iki zıt kuvvet etkir.

Kimyasal konsantrasyon gradyentinin sürdürücü kuvveti K^+ kanallarından K^+ iyonlarını hücre dışına doğru sürmeye çalışır. Hücre dışı hücre içine göre daha pozitif hale geldikçe, bu yük dağılımından kaynaklanan elektrostatik kuvvet potasyumu hücre içerisine geri itmeye çalışır. K^+ difüzyonu devam ettiği sürece hücre içi ve dışı arasındaki elektriksel potansiyel farkı da artar. Potasyum üzerindeki elektrostatik kuvvet ile ona ters yönde etki eden konsantrasyon gradyentinden kaynaklanan kuvvet birbirine eşit oluncaya kadar potansiyel farkı artmaya devam eder. Membran potansiyelinin bu değerinde, potasyum konsantrasyonu hücre içi ile dışında aynıdır. Sadece K^+ iyonuna

geçirgen olan hücre de dinlenim membran potansiyeli, dolayısı ile K^+ denge potansiyeline eşit olur.

Membranın iki tarafında potasyum iyon konsantrasyonu dengeye ulaştığında membran potansiyeli Nernst eşitliği ile hesaplanır.

$$E_{K^+} = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[K]_o}{[K]_i}$$

Burada E_{K^+} potasyum Nernst denge potansiyeli, R genel gaz sabiti, T Kelvin cinsinden sıcaklık, Z potasyum iyonunun değerliği, F Faraday sabiti ve $[K]_o$ ve $[K]_i$ ise K^+ nun hücre dışı ile hücre içi konsantrasyonlarıdır (20, 28, 34). Potasyum denge potansiyeli, Tablo-1 deki değerler Nernst eşitliğinde yerine kullanıldığında, -75 mV olarak bulunur.

Fakat sinir hücreleri dinlenimde K iyonlarına olduğu gibi aynı zamanda Na ve Cl iyonlarına da geçirgendir. K iyonlarında da olduğu gibi, Na iyonlarını hücre içine sürecektir. İki faktör Na^+ üzerinde etkilidir. Birincisi, sodyum hücre dışında hücre içine göre daha fazladır ve dolayısıyla onun konsantrasyon gradyenti etkisiyle hücre içersine doğru akmaya çalışır. İkincisi Na^+ membranın iki tarafındaki potansiyel farkı tarafından da içeriye doğru çekilir. Na^+ için denge potansiyeli örneğin Tablo-1 verileri için Nernst eşitliği ile hesaplandığında,

$$E_{Na^+} = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[Na]_o}{[Na]_i} = + 55 \text{ mV}$$

bulunur. Sodyum denge potansiyeli görüldüğü gibi membran potansiyelinin dinlenim değerinden oldukça pozitif bir değerdedir. Dolayısı ile kuvvetli elektrokimyasal kuvvet Na^+ u açık sodyum kanallarından içeri doğru sürmeye çalışır. Fakat dinlenimdeki bir membranda çok az sayıda sodyum kanalı açık olduğundan Na^+ geçirgenliği çok düşüktür. Sonuçta sodyumu içeri doğru çeken büyük kimyasal ve elektriksel kuvvet olmasına karşın Na^+ girişi çok azdır (14, 28, 34).

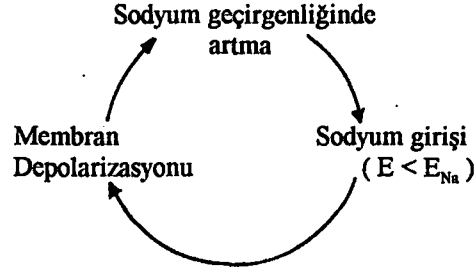
K^+ 'u dışarı süren potasyum konsantrasyon gradyenti onu içeri sürmeye çalışan elektriksel kuvvetten biraz fazladır. Buna rağmen membranın geçirgenliği potasyuma oldukça yüksek olduğu için, K^+ üzerindeki küçük net kuvvet K^+ 'ın dışarı akışına yeterlidir. Bu da Na^+ girişini dengeler.

Dinlenim membran potansiyeline sahip hücrelerde, sodyum ve potasyum iyonlarının kapısız kanallardan geçişi sodyum ve potasyum iyonlarının aktif pompalanmasıyla dengelenir.

Bütün sinir hücreleri kapısız Cl^- kanallarına sahip olduğu için Cl^- iyonları her iki yönde de açık kanallardan geçiş yapabilirler. Bu yüzden hücre içerisindeki Cl^- konsantrasyonu pasif kuvvetler (elektriksel potansiyel ve konsantrasyon gradyenti) tarafından belirlenir, dolayısı ile Cl^- denge potansiyeli membran dinlenim potansiyeli civarındadır. Böylece, Na^+ ve K^+ 'un hücre içi konsantrasyonları Na^+-K^+ pompası tarafından sabit tutulduğu için, membran potansiyeli bu iki iyon tarafından belirlenir.

1.5 Aksiyon Potansiyeli

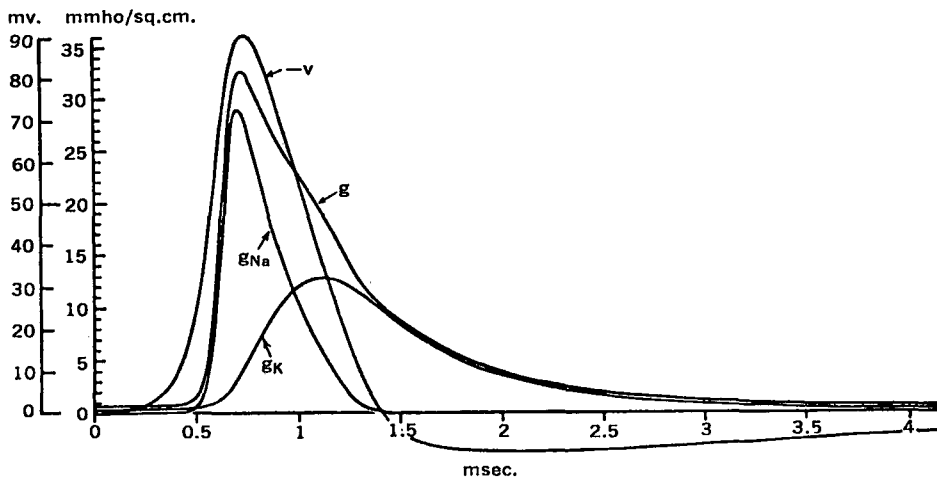
Dinlenimdeki sinir hücresinde, hücre içerisine kapısız kanallardan Na^+ girişi K^+ çıkışıyla dengelenir, dolayısıyla membran potansiyeli yaklaşık sabit kalır. İçeride Na^+ birikmesi ile K^+ azalması aktif Na^+-K^+ pompasının eylemi ile karşılanır. Böylece iyon giriş çıkışları sürdüğü halde, zar potansiyelinin ve iyon konsantrasyonlarının değişmediği kararlı bir durum (dinlenim durumu) sürdürülür. Bu kararlı durum, hücre depolarize edildiğinde aniden, aksiyon potansiyeli tetiklenmek üzere bozular. Bu geçici depolarize edici potansiyel bazı voltaj bağımlı Na^+ kanallarının açılmasına neden olur. Bu, membranın sodyum geçirgenliğinin artmasını sağlar. Böylece içeri net pozitif yük girişi hücre içerisinde pozitif yük birikmesine neden olur, bu da membranın daha fazla depolarize olmasına neden olur. Depolarizasyondaki yükselme daha çok voltaj bağımlı sodyum kanallarının açılmasına neden olur, bu da daha fazla pozitif yük girişi demektir ki bu depolarizasyonu daha fazla ivmelendirir.



Şekil -2 : Hodgkin Çevrimi.

Bu rejeneratif, pozitif geribesleme döngüsü çok hızlı bir şekilde gelişerek membran potansiyelini Na^+ denge potansiyeline doğru yaklaştırır. Potasyum kanallarından K^+ çıkışı devam ettiği için membran potansiyeli hiçbir zama E_{Na^+} ya tam ulaşamaz (14,30,34).

İki faktör membranı repolarize edeceğinden, membran potansiyeli bu büyük pozitif değerde uzun süre kalmaz. Bu faktörlerden birincisi, depolarizasyon devam ettikçe, voltaj- kapılı Na^+ kanalları hızlı olarak kendiliğinden kapanır (inaktivasyon). İkincisi ise, gecikmiş voltaj bağımlı potasyum kanallarının açılmasının repolarizasyona katkıda bulunmasıdır. Potasyum kanalları açılmaya başladığında, K^+ çıkışı hızlanır. K^+ çıkışındaki gecikmiş yükselme girişindeki yavaşlama ile birleşerek hücre içinden net pozitif yük fazlalığının çıkışına sebep olur, bu da hücrenin dinlenme değeri olan E_d ye ulaşmaya kadar repolarize olmasına neden olur (20).



Şekil 3: Dev akson aksiyon potansiyeli membran geçirgenliği ($g = g_{\text{Na}^+} + g_{\text{K}^+}$) (25).

Membran potansiyelinin herhangi bir andaki değerini Goldman- Hodgkin-Katz bağıntısı yoluyla hesaplamak m¼mk¼nd¼r (25, 26, 28).

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K]_o + P_{Na}[Na]_o + P_{Cl}[Cl]_i}{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_o}$$

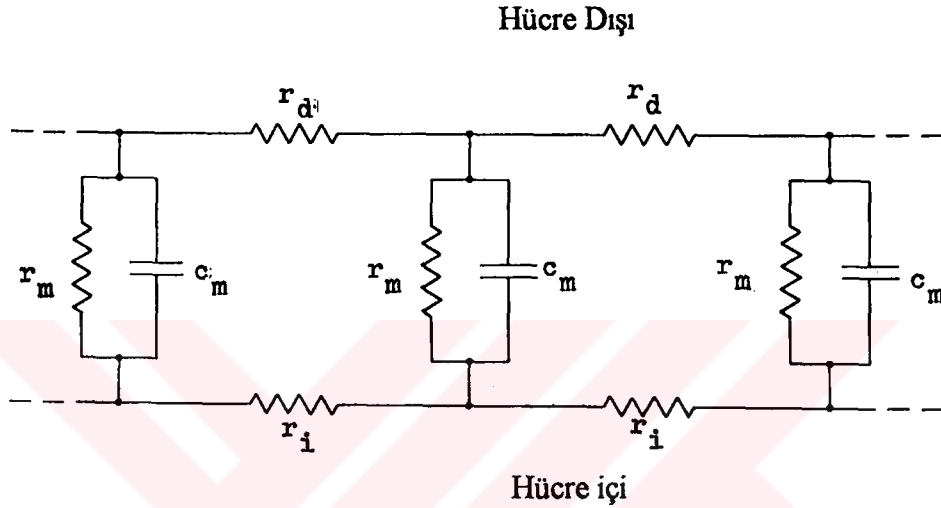
Bu bağıntıya g¼re membran potansiyeli, membranın iyonlara geğirgenlikleri ve iyonların konsantrasyonlarına bağlıdır. Zar potansiyeli, konsantrasyonları y¼ksek ve zarın iyi geçirgen olduğu iyon veya iyonların denge potansiyeli yakınlarında bulunur (25, 28).

Kanalların açılıp kapanmasıyla membran potansiyelinde meydana gelen değişiklik (aksiyon potansiyeli) uyarın b¼lgesinden membranın ilgili b¼lgelerine, dolayısı ile membranın diğer b¼lgelerine özel bir dalga biçiminde çok kısa bir s¼rede yayılır. Bu özellik iletkenlik veya kendi kendine-yayıma (autowave) olarak adlandırılır (34).

1.6- Miyelinsiz Sinirde İletim:

Aksonun herhangi bir noktasında herhangi bir uyarınla aksiyon potansiyeli başlatılıncaya, bu b¼lgede Na⁺ iletkenliği y¼kselir, membran potansiyeli Na⁺ denge potansiyeli civarına yaklaşır. Bu durumda, gerek h¼cre içinde gerekse dışında, uyarılan b¼lge ile uyarılmamış b¼lge arasında potansiyel farklarının ortaya ıkmasına neden olur. Dolayısıyla h¼cre içi sıvı yoluyla aktif b¼lgeden inaktif b¼lgeye doğru akım başlar ve membran y¼k¼n¼ boşaltır. H¼cre dışı sıvı yoluyla s¼rd¼r¼len akım ise geriye, aktif b¼lgeye doğrudur ve membran içerisine Na⁺ akımı olarak girer (34). Bu lokal devre akımı inaktif b¼lgede membran y¼k¼n¼ ve potansiyelini azaltıcı etki g¼sterir. Potansiyel eşik d¼zeye ulaştığında, Na⁺ geğirgenliği hızlı bir Şekilde artar, inaktif komşu b¼lge de aktif hale gelir ve bu b¼lgede de membran potansiyeli Na⁺ denge potansiyeline doğru yaklaşır. B¼ylece lokal devre akımı yoluyla aktif b¼lge inaktif komşu b¼lgeyi uyararak eşik seviyeye getirir ve impuls uyarıcı katot b¼lgesinden uzaklara her iki y¼nde de sabit bir hızla iletilir (8,13,34).

Hücre membranı, içi ile dışı arasındaki yük ayrımından ve yalıtkanlık özelliğinden dolayı büyük sığaya, kanalların iyonların geçişine sınırlama getirmesinden dolayı ise büyük dirence sahiptir. Dolayısı ile akson veya dendrit gibi nöronun bir uzantısı pasif kablo teorisine göre (26,28,34) Şekil-4 deki gibi bir eşdeğer devre ile temsil edilebilmektedir.



Şekil-4: Hücrenin pasif elektriksel eşdeğer devresi (25).

Burada r_m [$\Omega \cdot m$] silindirik zarın birim uzunluk başına direnci, c_m [F/m] birim uzunluk başına sığasıdır. r_i [Ω / m] sitoplazma göbeğinin akson eksenine boyunca birim uzunluk başına direnci, r_d [Ω / m] ise dış ortamdaki hücrelerarası sıvının yine akson boyunca birim uzunluk başına direncidir.

Kondansatörün (C) bir direnç (R) üzerinden yüklenmesi esnasında maksimum değer % 63 ne ulaşması için, boşalma esnasında ise yine maksimum değer %37 ne düşmesi için gerekli süreye zaman sabiti (τ) denir ve $\tau = RC$ şeklinde de verilebilir. Farklı nöronlar için zaman sabiti ($\tau = r_m c_m$), 1-20 ms arasında değişmektedir (28). Zarın zaman sabiti, aksonal iletim hızı ve bir nöronun iletebileceği maksimum frekansın belirlenmesinde önemli rol oynar. Zaman sabiti küçük olan zarlar kolay ve çabuk depolarize olabilirler ve bu nedenle hızlı iletirler.

Akson çapı büyüdükçe, aksoplazma direnci ve sığası düşer, dolayısı ile iletim hızı artar (8, 13, 34, 36). Hücre elektriksel eşdeğer devresinde bir noktadan akım enjekte edilip, yeteri kadar uzun bir süre ($t \gg \tau$) geçtiği düşünülürse kapasitif akım sıfır sayılabilir ve her noktadaki potansiyel bu noktaya özgü bir değere ulaşmış bulunur. Elektrik akımı, direncin düşük olduğu yolları tercih edeceğinden, enjeksiyon noktasına yakın yerlerde akım yoğunluğu yüksek olur ve uzaklaştıkça düşer. Zar akımından kaynaklanan potansiyel değişikliği de akım gibi azalır.

Zar potansiyelinin akson boyunca uzunlukla değişimi için, bir diferansiyel denklem,

$$-\lambda \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} + \tau \frac{\partial V_m}{\partial t} + V_m = 0$$

yazılabilir. Burada $\tau = r_m c_m$ ve $\lambda = \sqrt{r_m / (r_i + r_d)}$ dir. Diferansiyel denklem çözümünden membran potansiyeli

$$V_m = V_0 \exp(-x / \lambda)$$

şeklinde bulunur. Burada V_0 , akımın enjekte edildiği noktadaki potansiyeldir. λ parametresi ise uzay sabiti (space constant) adını alır. Uzay sabiti V_0 potansiyelinin, $e=2,71$ olmak üzere, e de birine düştüğü uzaklık olarak tanımlanır. Hem r_m hem de r_i lif çapına bağlı olduğu için, λ da çapa bağlıdır. Çap büyüdükçe uzay sabiti de büyür. Akson ve dendritler için uzay sabitinin tipik değerleri 0,1 - 1,0 mm arasındadır. Uzay sabitinin değeri aksiyon potansiyelinin ilerleme hızına, nöronlarda uzaysal toplama etkinliğine ve reseptörlerde jeneratör potansiyelinin tetikleme bölgesine kadar elektrotonik olarak yayılmasına önemli derecede etkilidir.

Sinir veya herhangi uyarılabilir bir dokunun elektriksel uyarılabilirliği o doku veya sinirin reobaz veya kronaksisi cinsinden tanımlanır. Reobaz, dikdörtgen biçimli akım pulsları ile çalışırken, yeteri kadar uzun süreli bir akımın

uyartı oluşturabilmesi için gerekli olan minimum miktardır. Kronaksi ise reobazın iki katının uyartı oluşturabilmesi için uygulanması gerekli minimum akım süresidir. Bu kavram uyarılabilirliğin bir ölçüsü sayılmaktadır ve kronaksisi düşük olan liflerin uyarılabilirliği yüksektir (8, 28).

Tek sinir lifinde aksiyon potansiyeli yayılma hızını belirleyen faktörler şöyle sıralanabilir;

a- Sodyum iletkenliği tepe değeri, g_{Na} büyüdükçe, yani birim yüzeydeki sodyum kanalları sayısı çoğaldıkça iletim hızı artmaktadır.

b- Eşiğe ulaşmak için gerekli depolarizasyon miktarı küçüldükçe hız artmaktadır.

c- Birim yüzey başına zar sığası C_m küçüldükçe hız artar. Miyelin tabakası sığayı küçülteceğinden iletim hızını artırıcı rol oynar.

d- Aksoplazmanın öziletkenliği büyüdükçe iletim hızı artmaktadır.

e- İletim hızı sıcaklıkla artmaktadır.

f- Akson çapı büyüdükçe iletim hızı da artmaktadır.

1.7- Miyelinli Sinir Liflerinde İletim:

Bir miyelinli sinirde sodyum ve potasyum değişimi sadece akson membranının ekstrasellüler sıvıya daha çok açık olduğu Ranvier boğumlarında olur. Sodyum kanalları Ranvier boğumlarında yoğunlaşmıştır ve miyelin kılıflarından dolayı boğumlar arasında etkili değildir (7,37). Miyelin, boğumlar arasındaki sinir membranlarının elektriksel direncini artıran bir yalıtkan madde gibi davranır. Herhangi bir Ranvier boğumunda membran potansiyelinin değişmesinden kaynaklanan lokal devre akımları boğumlar arasında devrelerini tamamlayamazlar, aksoplazma yoluyla diğer boğuma akarak oradan ekstrasellüler sıvı yoluyla devrelerini tamamlayabilirler (7). Lokal devre akımları elektrolitlerde iletim yolu ile taşındığı için hemen hemen ansaldır. Gecikme sodyum iyonlarının membran potansiyelini ters çevirdiği yer olan Ranvier boğumlarında olur. Miyelinli sinir liflerindeki iletim, impulslar

boğumdan boğuma atladığı için saltatorik iletim olarak adlandırılmaktadır. Dolayısıyla miyelin lifinin bir görevi iletim hızını artırmaktır. Buna ilaveten miyelin, sodyum pompasının aktivitesi ranvier boğumunda yoğunlaştığı için daha az enerji harcamasını gerektirir.

1.8- Bileşik Aksiyon Potansiyeli:

Bir siniri oluşturan lifler, gerek çap gerek miyelin tabakası kalınlığı bakımından büyük ölçüde farklılıklar gösterirler. Tüm liflerde iletim mekanizması birbirine benzese de yapısal farklılıkları nedeni ile, iletim hızı, eşik potansiyel gibi iletimle ilgili işlevsel parametreler bakımından da birbirinden farklılık gösterirler.

Bir siniri oluşturan liflerin tümü veya bir kısmı aynı anda uyarılabilir ve liflerin ortaklaşa aktivitesi gözlenebilir. Demeti oluşturan liflerin bireysel aksiyon potansiyellerinin katkıları ile ortaya çıkan bu tür elektriksel aktiviteye bileşik (compound) aksiyon potansiyeli denir (28). Bileşik aksiyon potansiyelinin şekli siniri oluşturan liflerin iletim hızlarının farklılıklar göstermesinden dolayı, gözlem yerine göre farklılıklar gösterir. Hızlı ileten lifler gözlem elektroduna aksiyon potansiyelini daha çabuk iletirken yavaş ileten lifler daha geç iletirler. Liflerin iletim hızları arasındaki fark büyüdükçe gözlenen hızlı ve yavaş lif aksiyon potansiyelleri pikleri arasındaki mesafe uzar. Çalışılan sinirdeki liflerin yapısı farklılaştıkça pik sayısı ve genliği değişir (13).

Bileşik aksiyon potansiyeli biçimi ve iletim hızı, bireysel nöron özellikleri yanında gözlem koşullarına da bağlıdır (1,2). Bu nedenlerle bileşik aksiyon potansiyeli biçim analizleri ve yorumlanmaları tek hücre aksiyon potansiyellerine göre zorluklar gösterir. Bileşik aksiyon potansiyeli eğrilerinin tek hücrede gözlenen aksiyon potansiyellerinden çok farklı yanları vardır. Hep ya da hiç davranışı göstermezler. Demeti oluşturan liflerin topluca uyarılmak istenmesinde, uyarıcı akım şiddeti zayıfsa hiç bir lif uyarılmaz. Uyarıcı şiddeti

artırılınca uyarılan lif sayısı ve dolayısıyla aksiyon potansiyeli genliği artar, biçimi değişir. Yeterince şiddetli bir uyarı uygulandığında, demeti oluşturan liflerin tümü uyarılabilir. Aksiyon potansiyelinin biçimi gözlem yerine ve koşullarına göre farklılıklar gösterir (28).

İzole bir sinir de bileşik aksiyon potansiyeli iki ayrı yoldan gözlenebilir.

Birinci yöntemde sinirin bir ucu ezilerek veya yakılarak sürekli depolarize bir duruma getirilir. Referans elektrodu depolarize bölgeye, araştırıcı gözlem elektrodu ise sinirin herhangi sağlam bir bölgesine dokundurulur. Bu şekilde iki elektrot arasında sürekli pozitif bir potansiyel farkı (yaralanma potansiyeli) gözlenir. Sinirin uyarılması sonucu, sinirde yayılmaya başlayan uyarı gözlem elektrodunun altına geldiğinde, iki elektrot arasındaki potansiyel farkı sıfır, hatta negatif değere iner. Uyarı gözlem elektrodunu geçtikten sonra potansiyel farkı yeniden eski pozitif değerine yükselir. Bu tür bileşik aksiyon potansiyeli gözlem biçimine tek fazlı (monofazik) aksiyon potansiyeli denir.

İkinci yöntemde ise referans ve gözlem elektrodu sinirin tamamen sağlam kısmına dokundurulur. Sinir uyarılmamış iken iki elektrot arasında potansiyel farkı sıfırdır. Uyarı oluşturulduğunda, uyarının referans elektrodunun altına gelmesiyle o bölge negatif hale gelir. Böylece iki elektrot arasında bir potansiyel farkı oluşur. Elektrotlar arası mesafe yeteri kadar uzak ise, uyarı iki elektrot arasında iken potansiyel farkı yeniden sıfır olacaktır. Uyarı diğer gözlem elektroduna ulaştığında ise yeniden fakat ilkinde göre ters bir potansiyel farkı oluşacak, uyarı uzaklaştığında iki elektrot arasındaki potansiyel farkı ise yeniden eski haline dönecektir. Bu tür bileşik aksiyon potansiyeli gözlem yöntemi iki fazlı (bifazik) aksiyon potansiyeli olarak adlandırılır.

Çevresel sinirlerde bir sinire ait tek fazlı bileşik aksiyon potansiyeli ayrıntılı olarak incelendiğinde iki veya daha çok sayıda tepe görülür. Bu tepeler α ,

β , γ ... gibi simgelerle gösterilir. Bu tepelerin oluşmasının nedeni, α ve β çıkıntılarının iletim hızları farklı iki ayrı lif gurubuna ait olmalarıdır (13 , 26, 28,).

1.9- Türev

Değişim oranının limit değeri olarak türev, bağıl değişkenin bağımsız değişkene bağlı değişim çabukluğunu belirtir.

Birbirine bağlı değişen A ile B niceliklerini düşünelim. A niceliği B niceliğinin fonksiyonu olsun. B nin aldığı iki değer arasındaki farka B niceliğinin değişme miktarı denir ve ΔB ile gösterilir ($\Delta B = B_2 - B_1$). A niceliğinin B_1 e karşılık değeri A_1 ve B_2 ye karşılık değeri A_2 olsun. $\Delta A = A_2 - A_1$ farkı ΔB değişimine karşılık değişme miktarıdır. $\Delta A / \Delta B$ oranına A niceliğinin B ye göre değişim oranı denir. B nin seçilen her değerinden itibaren ΔB nin istenildiği kadar küçük değişimleri halinde ΔA da çok küçük değerler alıyor ve $\Delta A / \Delta B$ oranı belli bir sayıya eşit kalıyorsa değişim oranına; A niceliğinin B ye göre türevi denir ve dA/dB ile gösterilir (15). Bağımsız değişkenin zaman olması halinde fonksiyon simgesinin üstüne konan bir nokta (.), zamana göre türev fonksiyonunu anlatır. Örneğin $A=A(t)$ ise $\dot{A} \equiv dA/dt$ demektir.

Serbest değişkenin bütün değerlerine karşılık hesaplanmış veya tayin edilmiş türev değerleri yeni bir fonksiyon ilişkisi belirler. Türev değerlerinin serbest değişkenin değerine göre çizilmiş eğriye türev eğrisi, bu eğriye karşılık fonksiyona türev fonksiyonu denir (11,15).

Türev eğrisinin gidişine bakarak, bağımlı değişkenin bağımsız değişkene göre her noktasında yani ansal değişim çabukluğu hakkında, nicel bilgi edinilir. Serbest değişkenin belirli bir değeri için türev eğrisi sıfırdan geçiyorsa serbest değişkenin bu değeri için asıl fonksiyon bir ekstremumdan (maksimum veya minimum) geçiyor demektir. Serbest değişkenin belirli bir aralığında türev eğrisinin hep sıfır değerini alması ise bu aralıkta asıl fonksiyonun sabit bir değer aldığını gösterir.

1.10- İntegral

İntegral anlam olarak toplama veya toplamdır. İntegralin geometrik anlamı ise fonksiyonu temsil eden eğrinin altında kalan alanın hesaplanmasıdır.

Üçgen, yamuk veya kare gibi eğrilerin çevreledikleri alanların bulunması için genel formüller mevcuttur. Fakat sürekli fonksiyonların altında kalan alan ve herhangi bir düzgün şekle benzemeyen eğrilerin alanlarının bulunması için basit bir formül yoktur.

$[a,b]$ aralığındaki sürekli f fonksiyonunu temsil eden eğrinin altında kalan alan, bu eğri altına çizilmiş eşit taban uzunluklu n tane dik dörtgenin alanlarının toplamının limitlerine eşittir.

Yani,

$$\begin{aligned} A &= \lim_{n \rightarrow \infty} [f(c_1)\Delta x + f(c_2)\Delta x + \dots + f(c_n)\Delta x] \\ &= \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=1}^n f(c_k)\Delta x \end{aligned}$$

dir. Burada, $f(c_k)$ $[x_{k-1}, x_k]$ aralığında f nin en küçük değeridir. Bu şekilde verilen sürekli f fonksiyonunu temsil eden eğrinin $[a,b]$ aralığı altında kalan alan,

$$\text{Alan} = \int_a^b f(x)dx = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=1}^n f(c_k)\Delta x_k$$

şeklinde yazılır ve $\int_a^b f(x)dx$ gösterimine $f(x)$ fonksiyonunun $[a,b]$ aralığındaki integrali denir (11).

1.11- Aksiyon Potansiyelleri Üzerinde Türev Uygulamaları

Aksiyon potansiyeli eğrilerinden doğrudan edinilemeyen bazı bilgileri çıkarmak için türev ve integral eğrilerini çizdirip bulmak çok izlenen yöntemler arasındadır. Tek bir hücreden kaydedilen aksiyon potansiyelinin zamana göre türevinin maksimum (\dot{V}_{max}) olduğu zaman aralığı, hem sinir hem de kalp elektrofizyologları tarafından içeri sodyum akımının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Yine yavaş aksiyon potansiyelinin \dot{V}_{max} 'ı farmakolojik çalışmalarda I_{Na} indikatörü olarak kullanılmaktadır. (35). Hodgkin ve Katz (23) \dot{V}_{max} zaman aralığında hücre membranındaki toplam iyonik akımın \dot{V}_{max} ile doğrudan orantılı olduğunu göstermişlerdir. Bear ve arkadaşları (5) ve daha sonra Yamaoka K. (38) sinir ve kardiyak aksiyon potansiyellerinde \dot{V}_{max} anında gözlenen akımın I_{Na} akımına karşılık geldiğini belirtmişlerdir. Buna karşılık Cohen ve Strichartz (10) \dot{V}_{max} oluşum anının sinir aksiyon potansiyellerinde sadece I_{Na} 'ya karşılık gelebileceğini, \dot{V}_{max} 'ın kullanılabilmesi için sodyum akımları dışındaki akımların da bilinmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Hondeghem L.M. (18) kardiyak dokularda \dot{V}_{max} oluşumu anında \dot{V}_{max} 'ın sodyum akımının bir göstergesi olarak doğru bir şekilde tahmin edilebileceğini yaptığı deneylerle göstermiştir. Yine Clarkson ve arkadaşları (9) TTX'in papillary kastaki sodyum kanallarına olan etkisini gözlemek üzere aksiyon potansiyelinin maksimum değişim hızını (upstroke hız) sodyum akımının bir indikatörü olarak kullanmış ve \dot{V}_{max} 'ı kullanarak nitel sonuçlar bulmuşlardır.

Quinteiro R.A., ve arkadaşları (30) lidocaine'nin aynı (uniform) izotropik olmayan köpek ventrikül kasındaki etkisini \dot{V}_{max} kullanarak gözlemişlerdir. Buna göre lidocaine'nin etkisini \dot{V}_{max} daki bağıl değişimler karakterize etmektedir.

Aomine M. (3) \dot{V}_{max} yoluyla tetrodotoksin, lidocaine ve amiodarone'nun izole edilmiş guinea pig purkinje liflerinin ventriküler papillary kası elektiriksel aktivitesi üzerine etkisini karşılaştırmıştır. İlaç

konsantrasyonlarının artırılmasıyla \dot{V}_{max} daki düşüşleri gözlemiş, lidocain ve amiodarone'na nazaran tetrodotoxin'in \dot{V}_{max} üzerinde en çok etkili olduğunu ve \dot{V}_{max} daki düşüşün iletim hızında da düşüşe neden olduğunu göstermiştir. Biagetti M. ve arkadaşları (6) antiaritmik ajan amiodarone'nun etkisinin tam mekanizmasını kavramak üzere köpek kalbinden elde edilen aynı izotropik olmayan ventrikül kasında aksiyon potansiyelinin enine ve boyuna yayılması esnasında amiodaron'un \dot{V}_{max} ve iletim hızına olan etkisini araştırmışlardır. Kodama I. ve arkadaşları (21) ilaç blokerli sodyum kanallarındaki değişimi ifade etmek için sodyum kanal kullanılabilirliğinin (sodyum channel availability) yaklaşık indeksi olarak, tek ventrikül kas hücresi aksiyon potansiyelinin \dot{V}_{max} 'nı kullanmışlardır. Yine \dot{V}_{max} 'ı sodyum kanal kullanılabilirliğinin nitel değişimini meydana çıkarmak için en uygun belirleyici olarak kabul etmişlerdir.

Roberge F.A. ve Boucher L. (32) g_{Na} , E_{Na} veya $h(V)$ (sodyum inaktivasyonu) daki kısmi değişimlerin hesaplanmasında ölçülen \dot{V}_{max} değerini kullanmışlar ve büyük bir doğruluk oranında kullanılabilirliğini göstermişlerdir. \dot{V}_{max} oluşumu anında membran akımının büyük bir oranda Na^+ ile taşındığını görmüşlerdir. \dot{V}_{max} ile ilişkili olan Na^+ sürdürücü kuvvetindeki değişim göz önüne alındığında \dot{V}_{max} ile g_{Na+} arasındaki kısmi değişimlerin lineerliğini kanıtlamışlardır. Yine aynı şekilde Roberge ve Drouhard (33) sodyum sürdürücü kuvvetinde bir düzeltme yapıldığında bağıl \dot{V}_{max} ölçümünün dinlenme potansiyelinde g_{Na+} daki relatif değişimlerin tahmininde iyi bir sonuç verdiğini belirtmişlerdir.

Ozaki ve arkadaşları (27) halothane ve Enflurance'ın (Ca^{++} kanal blokeri) guinea pig papillary kastaki iletim hızına ve aksiyon potansiyeli üzerindeki etkisini gözlemek üzere \dot{V}_{max} kullanmışlardır.

Kohlhardf ve Seifert (22) çeşitli class 1 antiaritmik ajanların I_{Na+} blo-kajlarındaki etkisini görmek için , guinea pig ventrikuler miyokardium hızlı

aksiyon potansiyelinin upstroke hızının depresyonunu indikatör kabul ederek ilaç bağımlı \dot{V}_{max} sönümleniminin modifikasyonunu çalıştılar. Propatenon içeren ortama quinidine, lidocaine, prajmalium ekleyerek toplam \dot{V}_{max} blokajındaki artmayı gözlemişlerdir. Aynı anda iki antiaritmik ajan, propafeone ile quinidine, propafenone ile lidocaine veya propafenone ile prajmalium uygulayarak papillary kas hızlı aksiyon potansiyeli \dot{V}_{max} 'nin blokajını analiz ederek iki zıt etken için önemli bilgiler elde etmişlerdir.

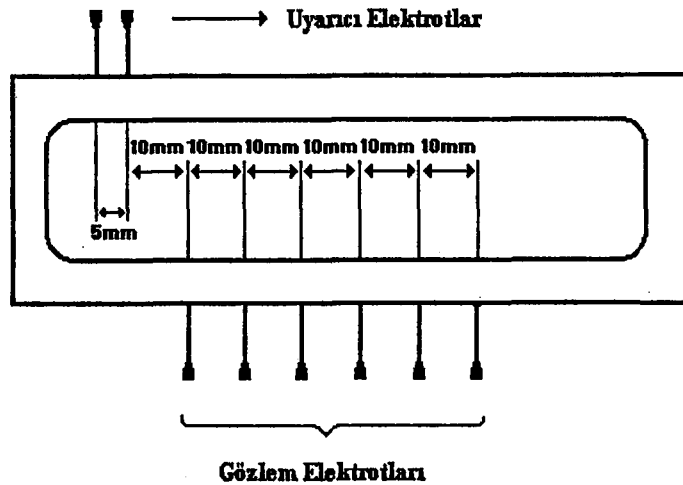
Türev ve integral yöntemleri kullanılarak hücre düzeyinde yapılmış bir çok çalışmalara rastlanmasına rağmen, çok hücreli sistemlerde yorum zorluklarından ötürü, türev ve integral kullanılarak yapılmış bileşik aksiyon potansiyeli çalışmalarına rastlanmamıştır.

2- MATERYAL VE METHOD

Kurbağa siyatik siniri bileşik aksiyon potansiyeli gözlenmesi ve gözlenen sinyalin türev ve integralinin alınması için genel olarak büyük boyda kara kurbağalardan elde edilen siyatik sinirler kullanılmıştır. Deneyler cinsiyet ayrımı yapılmaksızın 20 adet kurbağadan çıkarılan sağlam siyatik preparatı üzerinde normal oda sıcaklığında (18-22 °C) yapılmıştır. Her deneyde kullanılan siyatik sinir preparatı hemen deney öncesi taze olarak hazırlanmış ve en geç bir hafta önce hazırlanmış ve pH: 7.4'e ayarlanmış Ringer solüyonu içinde deney başlayıncaya kadar tutulmuştur.

2.1- Deneyde Kullanılan Araçlar:

2.1.1- Sinir Kutusu (Nemli Odacık): Nemli atmosferde platin veya gümüşten yapılmış uyarıcı ve kaydedici elektrotlar üzerine sinirin konulması suretiyle aksiyon potansiyellerinin incelenmesine yarayan bir odacığa sinir kutusu (nerve chamber) adı verilir. Deney sistemindeki sinir kutusu ve sinir kutusundaki uyarıcı ve kaydedici elektrotlar, saf gümüşün 1 mm çapında çekilip sinir kutusuna monte edilmek suretiyle anabilim dalımızda yapılmıştır. Sinir kutusunda iki adet uyarıcı ve altı adet kaydedici gümüş elektrot vardır. Uyarıcı elektrotlar arası 5 mm dir. Uyarıcı elektrotlardan 10 mm sonra kaydedici elektrotlar başlamakta ve her kaydedici elektrot arası uzaklık 10 mm dir.



Şema 1: Sinir Kutusu Şeması

2.1.2- Katot Işınlı Ossiloskop: Çalışmalarda gözlem aracı olarak TEKTRONIX modüler sistem "Digital Processing Oscilloscope (DPO)" kullanılmıştır. DPO sistemi 7704 ossiloskop, P7001 processor, 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 vardır. 7A22 sisteminden gelen analog sinyal P7001 processor'de digital bilgiye dönüştürülerek dört kanalda saklanabilmektedir. 7A22 fark amplifikatöründen girilen sinyal 7704 ossiloskop ekranında gözlenirken aynı anda modüler sistem arkasında bulunan bir çıkışla ekrandaki sinyal bilgisi 0,5 V/Div duyarlıkla dışarıya verebilmektedir. 7B70 zaman tabanı ünitesi 5 s/Div ile 0.02 ms/Div zaman aralığında süpürme işlemi yapmaktadır ve bu sistem dışarıdan tetiklenebilmektedir. 7A22 fark amplifikatörü giriş kanalı 10 mV/Div ile 10 V/Div arasında değiştirilebilen ölçek duyarlılığına sahiptir. Giriş direnci 1 M Ω ve giriş siası 47 pF dir ve 20 MHz'e kadar lineer davranmaktadır.

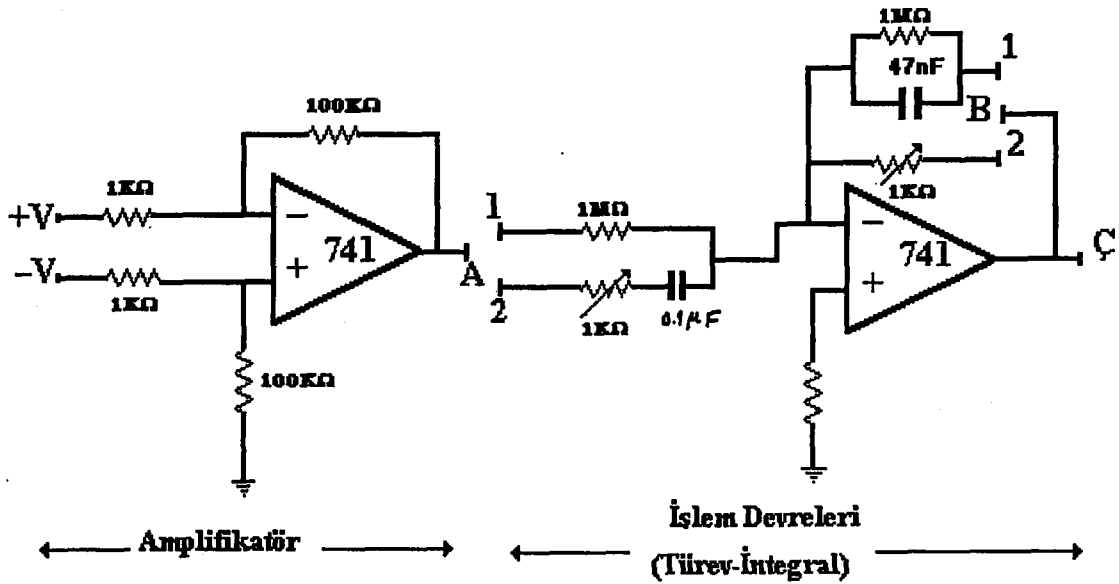
2.1.3- Stimülatör: Elektrofizyolojide genellikle siniri uyarmak için kullanılan elektrik pulsları üreten bir araçtır. Deneylerde GRASS S4, stimülatörü kullanılmıştır. Stimülatörde puls genliği, puls süresi ve birim zamanda üretilen puls sayısı (frekans) ile puls biçimi önemlidir. GRASS S4, stimülatörün ürettiği pulsların frekans aralığı 0.01 - 10000 Hz puls süresi aralığı 0.01 - 10000 ms, gecikme (delay) aralığı ise 0.01 -10000 ms dir. Genligi 0.01 - 150 V arasında olan pulslar üretebilmektedir.

2.1.4- Stimulus İzolasyon Ünitesi: Stimulatörün ürettiği pulsları topraktan bağımsız hale getirmek için kullanılır. Deneylerde GRASS SIU5 stimulus izolasyon ünitesi kullanılmıştır.

2.1.5- Veri Kayıt ve İşlem Sistemi: Bu sistem, içerisinde 40 MB hafızalı bir hard disk, bir PC-LabCard (PCL-818) AD/DA dönüştürücü ve IBM

uyumlu 386sx, 16MHz hızda mikroişlemciyi ve 387 matematik coprocessor içeren bir bilgisayardan oluşmaktadır. Anabilim dalımızda yazılan sinyal kayıt ve işlemi yapan bir bilgisayar programı, sinyali kayıt ettikten sonra sinyalin sayısal olarak türev ve integralini alabilmekte, ardarda gelen sinyalleri toplayarak on-line ortalama (gerçek ortalama) alabilmekte ve amplifikasyon yapabilmektedir. Program kayıt esnasında tetikleme de kabul etmektedir. Deney esnasında programın örnekleme hızı (sampling rate) 20000 /saniye olarak ayarlanmıştır.

2.1.6- Türev ve İntegral Devresi: Gözlediğimiz sinyallerin analog olarak türev ve integrallerini almak üzere yaptığımız bir sistemin blok şeması Şema-2 deki gibidir.



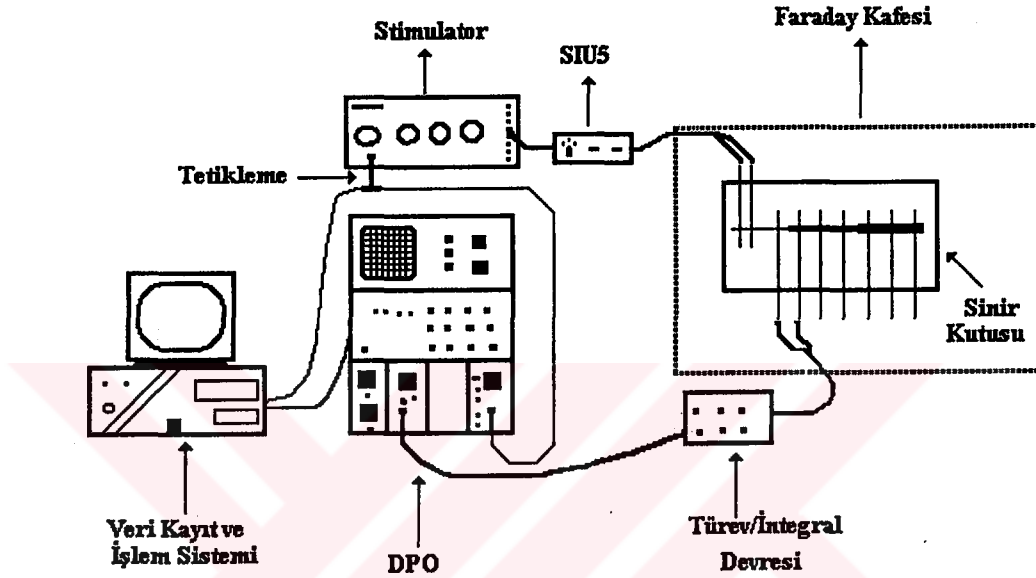
Şema 2: Türev ve integral devresinin blok şeması.

Devre iki bloktan oluşmaktadır. Birinci blok (amplifikatör) sinirden gelen sinyal ile sistemin empedans uyumunu sağlamak üzere 10 büyütme, giriş empedansı yüksek çıkış empedansı düşük bir amplifikatördür. İkinci ise işlem bloku, yani türev ve integral alma işlemlerinin yapıldığı yerdir. Yapılacak işlem türü A ve B düğmeleri ile belirlenmektedir. Seçici anahtarlar 1 konumlarında iken devre gelen sinyalin integralini, 2 konumlarında ise devre gelen sinyalin türevini almaktadır. İşlem blokundaki türev devresi 10 Hz ile 5000 Hz arasında lineer çalışmaktadır. Bu frekans aralıkları literatürlerde yapılan (19) türev alıcı devreler ile uyumludur. Her iki blokta da 741 operasyonel amplifikatör (Op-Amp) entegre devresi kullanılmıştır. 741 Op-Amp entegre devresinin iki girişi vardır. Birinci giriş çevirici olmayan (non-inverted) giriş denir ve (+) işareti ile gösterilir. İkinci giriş ise çevirici (inverted) giriş denir ve (-) işareti ile gösterilir. Bu entegre devre, çok sayıda fark amplifikatörleri, çoğu zaman diyot veya direnç olarak kullanılmış transistörler içermektedir. 741 Op-Amp.'in en belirgin özellikleri; yüksek sıcaklık kararlılığı, yüksek kazanç, doğrusallık ve oldukça küçük fiziksel boyuta sahip olmasıdır. 741 Op-Amp.'ların giriş empedansları birkaç mega ohm olup oldukça yüksektir (10).

2.2-Kullanılan Madde ve Solüsyonlar: Deneyde kurbağa siyatik siniri için ekstrasellüler sıvı özelliği taşıyan Ringer solüsyonu kullanılmıştır.

Ringer solüsyonu: NaCl 6.5 g, KCl 0.14 g, CaCl₂ 0.12 g , NaH₂PO₄ 0.01 g, NaHCO₃ 0.2 g, Glukoz 2.0 g deiyonize, bi distile su ile bir litreye tamamlanarak hazırlanmıştır.

Kurbağa siyatik sinirinde bileşik aksiyon potansiyeli gözlenmesi ve gözlenen sinyalin türev ve integralinin alınması için kurulan sistemin blok şeması aşağıdaki gibidir.



Şema-3: Deney sisteminin blok şeması.

Çevredeki istenmedik gürültülerin (50 Hz şehir şebekesi, çevredeki araçların ürettiği elektromagnetik dalgalar vb.) gözlem sistemini etkilememesi için sinir kutusu örgü telden 1m x 0.7m x 0.7m boyutlarında yapmış olduğumuz faraday kafesi içerisine yerleştirilmiş ve kafes toprakla irtibatlandırılmıştır. Böylece görültü minimuma indirilmiştir. Stimülatör izolasyon ünitesinin negatif (-) çıkışı gözlem elektrotlarına yakın olan uyarıcı elektrota, pozitif (+) çıkışı ise diğer uyarıcı elektrota bağlanmıştır. Sinir kutusunun gözlem elektrotları işlem ünitesinin girişine bağlanmıştır. İşlem devresinin çıkışı iki koaksiyel kablo ile DPO da 7A22 fark amplifikatörüne irtibatlandırılmıştır. Stimülatörün tetikleme çıkışı DPO'da 7B70 Time Base ünitesindeki tetikleme girişine bağlanarak stimülatör ile osiloskop zaman taraması senkronlanması

yapılmıştır. DPO nun fark amplifikatörü analog çıkışı yine koaksiyel kablo ile PCL-818 AD/DA dönüştürücü girişine bağlanarak sinyal ossiloskopta gözlenirken aynı anda veri kayıt ve işlem sistemine de kayıt yapma olanağı sağlanmıştır. Yine senkronlama (tetikleme) işlemi veri kayıt ve işlem sistemi için de yapılmıştır.

2.3- Deneyin Yapılışı:

1- Siyatik sinir preparatını hazırlamak için önce kurbağanın başı timpan zarının arkasından makasla kesildi. İnce çelik tel omurilik kanalına (canalis vertebralis) sokulup iki yana oynatılarak omurilik haraplandı. Böylece dekapite edilmiş olan kurbağa, kurbağa tahtasına yüzüstü olarak tesbit edildi. Penset ve büstiri kullanılarak sırt derisi kesildi ve tamamen çıkarıldı. Kuyruk kemiği ve çevresel kasların ucundan pensetle tutulup, ince uçlu bir makasla ve dikkatlice iki yanından yukarıya doğru ters bir üçgen şeklinde kesilerek lumbosakral vertebralar ayrıldı ve plexus lumbalisler ortaya çıkarıldı. Daha sonra femurun iki yanındaki kaslar ortadan siyatik sinir görününceye kadar başparmaklar yardımıyla birbirinden ayrıldı. Siyatik sinir görüldüğü andan itibaren Ringer solüsyonu ile sık aralıklarla yıkandı. Sinire komşuluk eden ven, kas, yan sinir dalları gibi oluşumlar tamamen disseke edildi ve sinir her iki ucundan bağlanarak kesildi.

İki ucundan bağlanmış ve serbestleştirilmiş olan sinir daha sonra izole edilmiş hali ile ringer solüsyonu bulunan behere alındı. Sinir hazırlanırken fizyolojik özelliklerini koruması için zedelememeye maksimal özen gösterildi. Hazırlanan siyatik siniri preperatı daha önceden çalışır duruma getirilmiş, uygun değerlere ayarlanmış (stimulus frekansı 30 Hz, puls süresi 0.1 ms, puls genliği 2 V, puls gecikmesi (delay) 5 ms, ossiloskop duyarlılığı 2 mV/Div, ossiloskop zaman taraması 2 ms/Div) olan sistemin sinir kutusunun içindeki temiz uyarıcı ve kaydedici elektrotlar üzerine yerleştirildi. Deneyler esnasında elektrotlar arasındaki mesafe hiç değiştirilmedi. Sistem

çalıştırılmaya başlayınca ossiloskop ekranında sitimulus artifaktından kısa bir süre sonra (latans zamanı) aksiyon potansiyeli ekranda görüldü.

2- Aksiyon potansiyeli gözlendikten sonra gözlem elektrotları uyarı elektrotlarından 2.0 cm uzaklıkta sabit tutularak ve puls süresi kademe kademe artırılarak her puls süresi için eşik uyarın tayini yapıldı.

3- Daha sonra puls süresi 0.05 ms ve gözlem elektrotları uyarın noktasından 2 cm uzaklıkta sabit olacak şekilde ayarlanarak puls genliği kademe kademe artırılıp aksiyon potansiyeli genliğinde meydana gelen değişimler gözlendi.

4- Uyarıcı ve gözlem elektrotları arası uzaklık 2 cm, puls süresi 0.1 ms, puls genliği 0.5V olacak şekilde ayarlanarak sitimülatör Twin (ikiz) konumuna getirilerek ardarda iki puls üretmesi sağlandı. Delay düğmesi ile iki puls arasındaki süre kısaltılarak ikinci aksiyon potansiyelinin kaybolması için iki puls arası süre yani iki aksiyon potansiyeli arasındaki mutlak refraktör dönem ölçüldü.

5- Uyarıcı elektrotlar ile gözlem elektrotları arası uzaklık sırasıyla 2, 3, 4, 5, 6 cm uzaklıklara ayarlanarak her seferinde önce sinirden gelen direkt sinyal ossiloskop ekranından gözlendi ve data kayıt ve işlem sisteminde kaydedildi. Daha sonra yine her seferinde gözlenen sinyalin işlem devresiyle önce türevi sonra integrali alındı ve veri kayıt ve işlem sisteminde kaydedildi.

Bütün çalışmalarda puls frekansı ortalama fizyolojik frekans olan 30 Hz olarak sabit tutuldu. Data kayıt ve işlem sistemine kaydedilen verilerin her biri deney sisteminden gelen 20 sinyalin ortalaması alınarak kaydedilmiştir. Bu işlem sinyalleri çevredeki gürültülerden temizlemek amacıyla yapılmıştır.

3- BULGULAR

3-1-a: Uyarı elektrotlarından 2 cm uzaklıktan, puls süreleri ayarlanarak, her puls süresi için eşik uyarın tayini yapılmış ve her bir deney gurubu için eşik uyarın-puls süresi eğrileri çizilerek grafikten bulunan kronaksi süreleri Tablo-2 de gösterilmiştir.

3-1-b: Eşik uyarın şiddeti-puls süresi eğrileri, ampirik

$$I=(a/\Delta t)+b$$

bağıntısına uymaktadır. Bu uyumluluğu sınamak için bağıl uyarın şiddeti $B=(I_{\text{eşik}}/b)$ nin $(1/\Delta t)$ ye göre değişim eğrileri çizilmiştir. Şekil-6 da birkaç örnek için $B=(a/b)(1/\Delta t)+1$ şeklindeki regresyon doğruları, Şekil-7 de ise yirmi örnek için toplu sonuçlar sunulmuştur. Bu eğrilerin doğru denklemleri ise Tablo-3 de gösterilmiştir. Bu doğruların eğimleri (a/b) parametresine eşit olacağından, doğru denklemlerinden (a/b) parametreleri hesaplanmış ve Tablo-2 de gösterilmiştir.

3-1-c: Diğer bir bağıl uyarın şiddeti (B) puls süresi ilişkisi

$$\ln(B/(B-1)) = \Delta t/\tau$$

şeklindedir. Şekil-8 de iki örnek için, Şekil-9 da ise 20 örnek için topluca çizilmiş regresyon doğruları görülmektedir. Bu doğrular için doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları Tablo-3 de verilmiştir.

3-2: Puls süresi 0.1, gözlem elektrotlarının uyarıcı elektrotlardan uzaklığı 2 cm, uyarıcı puls genliği 0.5 V olarak ayarlanan her bir deney gurubu için ölçülen mutlak refrakter dönem ölçüm sonuçları yine Tablo-2 de verilmiştir.

3-3: Puls süresi 0.05 ms, gözlem elektrotlarının uyarıcı elektrotlarından uzaklığı 2 cm olarak ayarlanan deney sisteminde değişik uyarın şiddetlerinin her bir deney gurubu için oluşturduğu aksiyon potansiyelleri genlikleri Tablo-4 de, oluşturdukları eğriler ise Şekil-10 da verilmiştir.

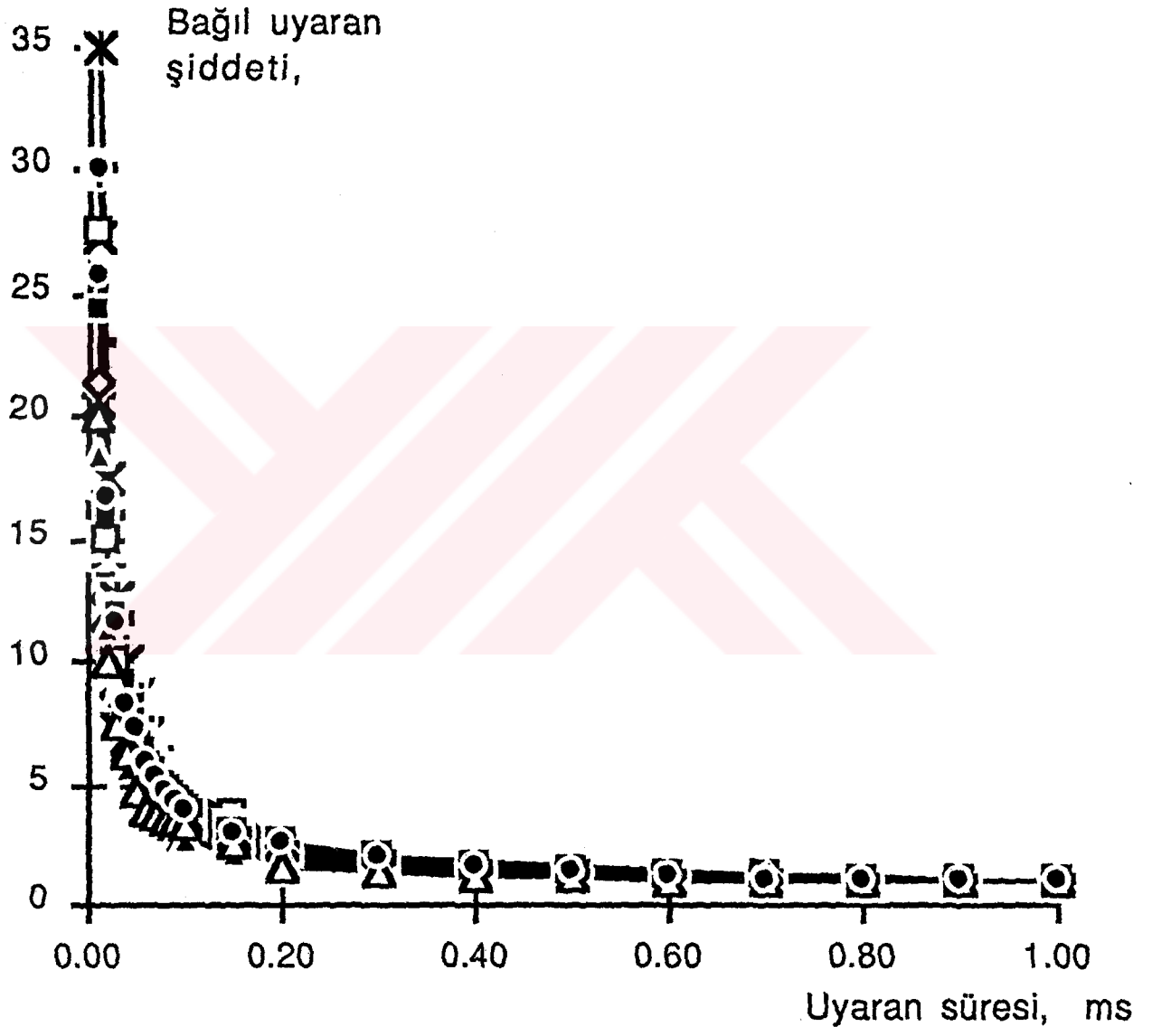
3-4: Gözlem elektrotları uyarıcı elektrotlardan sırasıyla 2, 3, 4, 5, 6 cm uzaklıklarda olacak şekilde ayarlanarak oluşturulan deney sisteminde bir örnek için her bir uzaklıktan kaydedilen bifazik bileşik aksiyon potansiyeli (BBAP)

eğrileri Şekil-11 de gösterilmiştir. Herbir aksiyon potansiyeli kaydında puls süresi 0.05 ms, puls genliği 1.5 V olarak alınmış ve deney boyunca değiştirilmemiştir. Şekilde V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 eğrileri sırasıyla 2, 3, 4, 5, 6 cm den kaydedilmiş bifazik bileşik aksiyon potansiyelleridir.

3-5: Her bir uzaklık için kaydedilen BBAP lerin puls artifaktları ile aksiyon potansiyelinin başlaması arasındaki zaman farkları ölçülerek, yine her bir uzaklık için iletim hızları bulunmuş ve bunların ortalamaları alınarak her bir deney gurubu için iletim hızları (v) Tablo-2 de gösterilmiştir. 20 deney gurubu için iletim hızı ortalaması 23.2 ± 3.4 m/s dir.

3-6 Deney anında analog devre ile alınan BBAP türevlerinin her uzaklık için maksimum, minimum ve oluşum anları ile integrallerin maksimum değerleri veri kayıt ve işlem sisteminden alınarak Tablo-5 de sunulmuştur. Yine veri kayıt ve işlem sistemine kaydedilen BBAP ler bilgisayar yardımıyla (digital) türev ve integralleri alınarak türevlerin maksimum, minimum değerleri ve oluşum anları ile integrallerin maksimum değerleri Tablo-5 de sunulmuştur. Şekil-12 de bir örneğe ait farklı uzaklıklardan kaydedilmiş BBAP lerin analog türevleri, Şekil -13 de ise yine aynı aksiyon potansiyellerin analog integralleri gösterilmiştir.

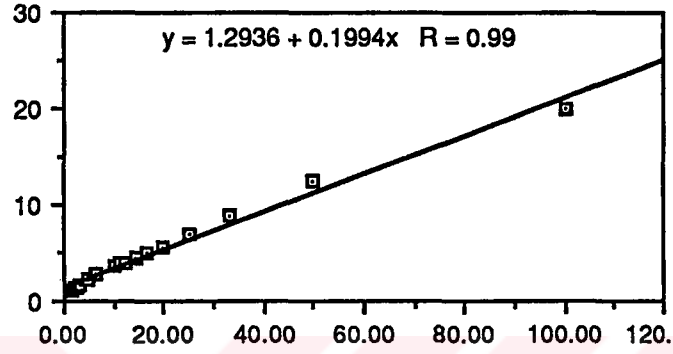
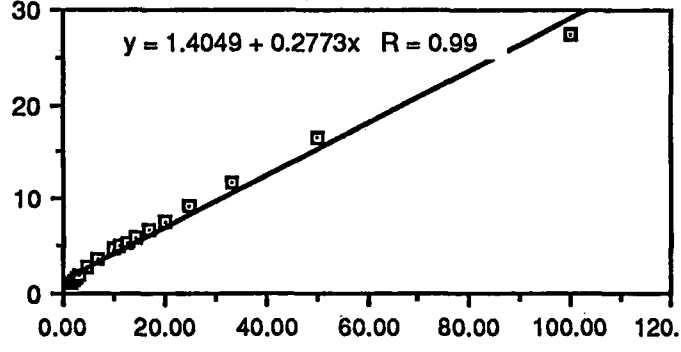
3-7: Tablo-5 deki verilere göre yirmi deney gurubu için bifazik bileşik aksiyon potansiyellerinin türev ve integralinin uzaklıkla değişim eğrileri hem analog veriler hem de digital veriler için çizdirilmiştir. Şekil -14:a da analog türev maksimum değerlerinin, Şekil-14:b de ise digital türev maksimum değerleri, Şekil -15:a da analog integral maksimum değerleri, Şekil -15:b de ise digital integral maksimum değerlerinin uzaklığa göre değişim eğrileri verilmiştir. Bu eğrilerin regresyon doğruları çizilerek doğru denklemleri ve doğrusal korelasyon katsayıları bulunmuş ve Tablo-6 da sunulmuştur.



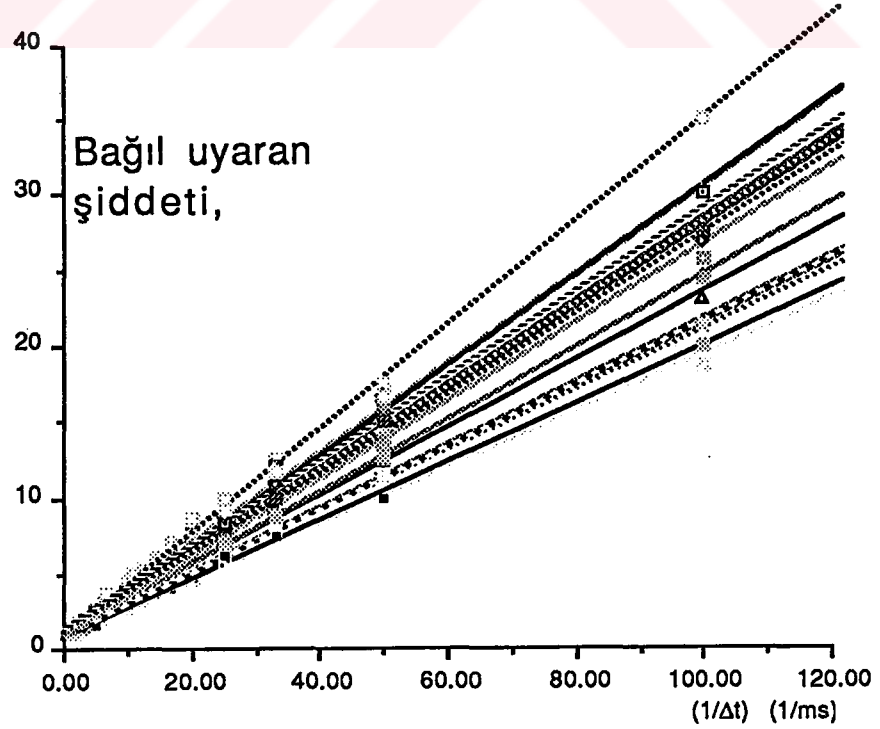
Şekil-5 : Yirmi deney sonuçlarına göre, kurbağa sıyatik sinirinde bağıl eşik uyaran-puls süresi ilişkisi.

| DENEY GURUBU | ZAMAN SABİTİ (ms) | KRONAKSİ (ms) | İLETİM HIZI (m/s) ±SS | M.REFRAKTER DÖNEM(ms) | a/b (ms) |
|---------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|
| 1 | 0.3535 | 0.24 | 20.3±0.3 | 5.0 | 0.24 |
| 2 | 0.3960 | 0.29 | 16.6±2.0 | 5.0 | 0.28 |
| 3 | 0.2718 | 0.22 | 16.4±1.0 | 5.0 | 0.27 |
| 4 | 0.3914 | 0.27 | 19,3±1,7 | 4.0 | 0.1994 |
| 5 | 0.4149 | 0.25 | 20.2±1.9 | 5.0 | 0.297 |
| 6 | 0.2573 | 0.22 | 26.4±1.3 | 5.0 | 0.2082 |
| 7 | 0.3293 | 0.19 | 26.8±1.2 | 5.0 | 0.2589 |
| 8 | 0.4322 | 0.20 | 23.4±1.2 | 4.0 | 0.2742 |
| 9 | 0.3927 | 0.23 | 26.1±0.6 | 4.0 | 0.2664 |
| 10 | 0.4645 | 0.30 | 25.9±1.5 | 4.0 | 0.3422 |
| 11 | 0.4133 | 0.29 | 22.4±1.5 | 4.0 | 0.2933 |
| 12 | 0.4015 | 0.28 | 28.6±0.0 | 4.0 | 0.2238 |
| 13 | 0.4498 | 0.30 | 25.3±2.0 | 4.0 | 0.2955 |
| 14 | 0.3738 | 0.29 | 21.5±2.0 | 4.0 | 0.2965 |
| 15 | 0.4162 | 0.29 | 27.6±1.0 | 4.0 | 0.2687 |
| 16 | 0.3197 | 0.23 | 25.2±0.4 | 4.0 | 0.2052 |
| 17 | 0.3492 | 0.27 | 21.8±0.2 | 4.0 | 0.2068 |
| 18 | 0.3565 | 0.21 | 26.3±1.5 | 4.0 | 0.1862 |
| 19 | 0.2339 | 0.19 | 22.7±0.5 | 4.0 | 0.1912 |
| 20 | 0.3988 | 0.28 | 21.9±0.4 | 4.0 | 0.2980 |

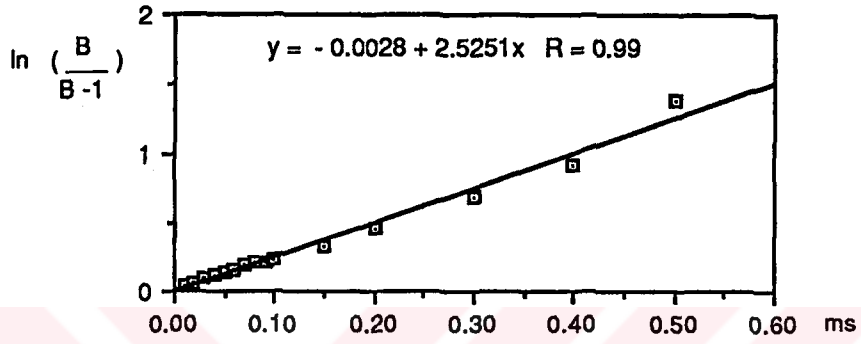
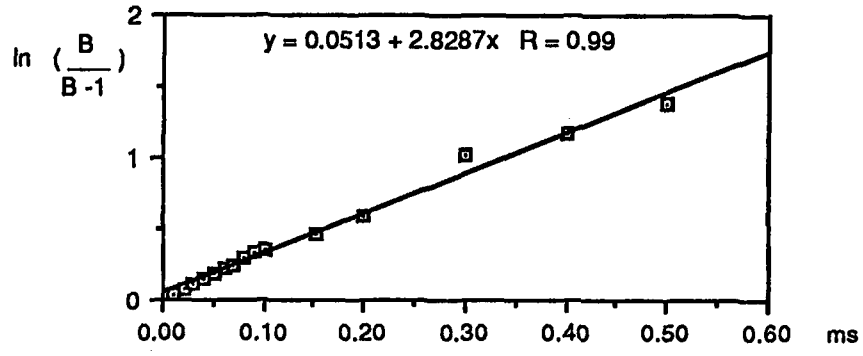
Tablo-2: Her bir deney gurubu için zaman sabiti , kronaksi, mutlak refrakter dönem , iletim hızları , a/b oranları.



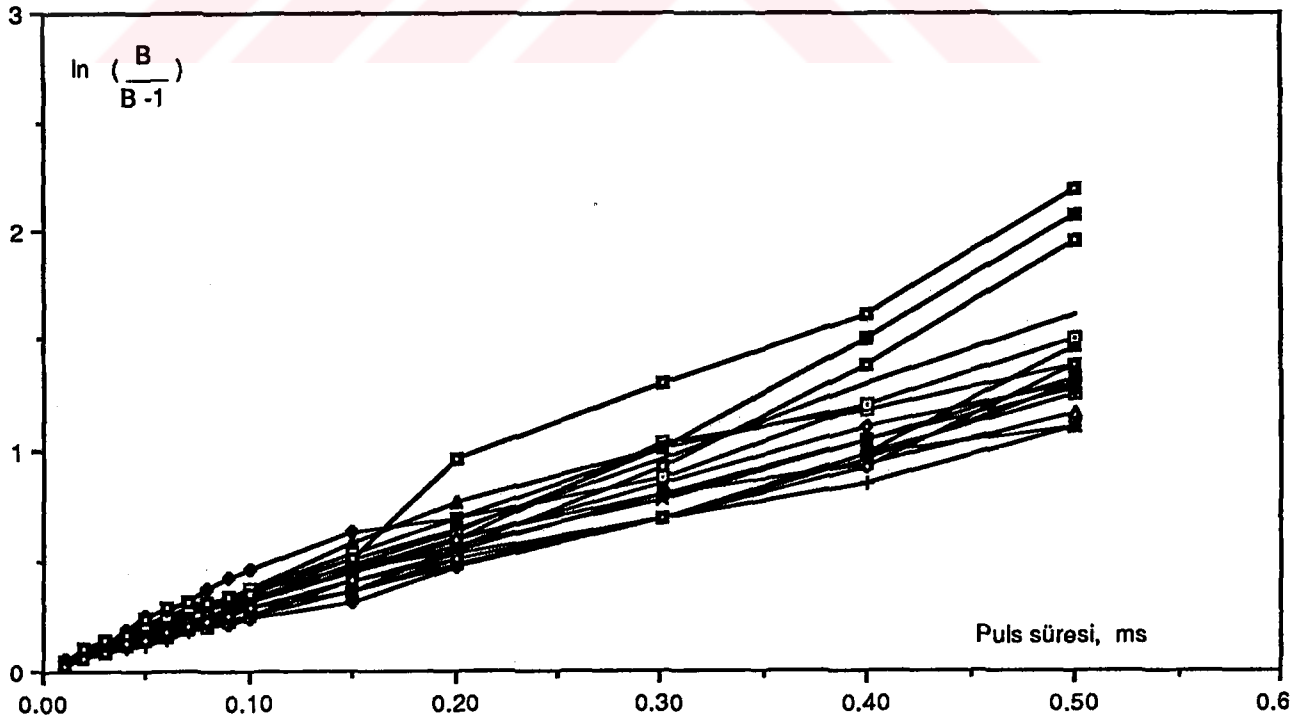
Şekil-6: Bir kaç örnek için $B=(a/b)(1/\Delta t) + 1$ şeklindeki regresyon doğruları.



Şekil-7: Yirmi örnek için $B= (a/b)(1/\Delta t) + 1$ şeklindeki regresyon doğruları.



Şekil-8: İki örnek için $\ln(B/(B-1))$ in puls süresine göre değişimi.



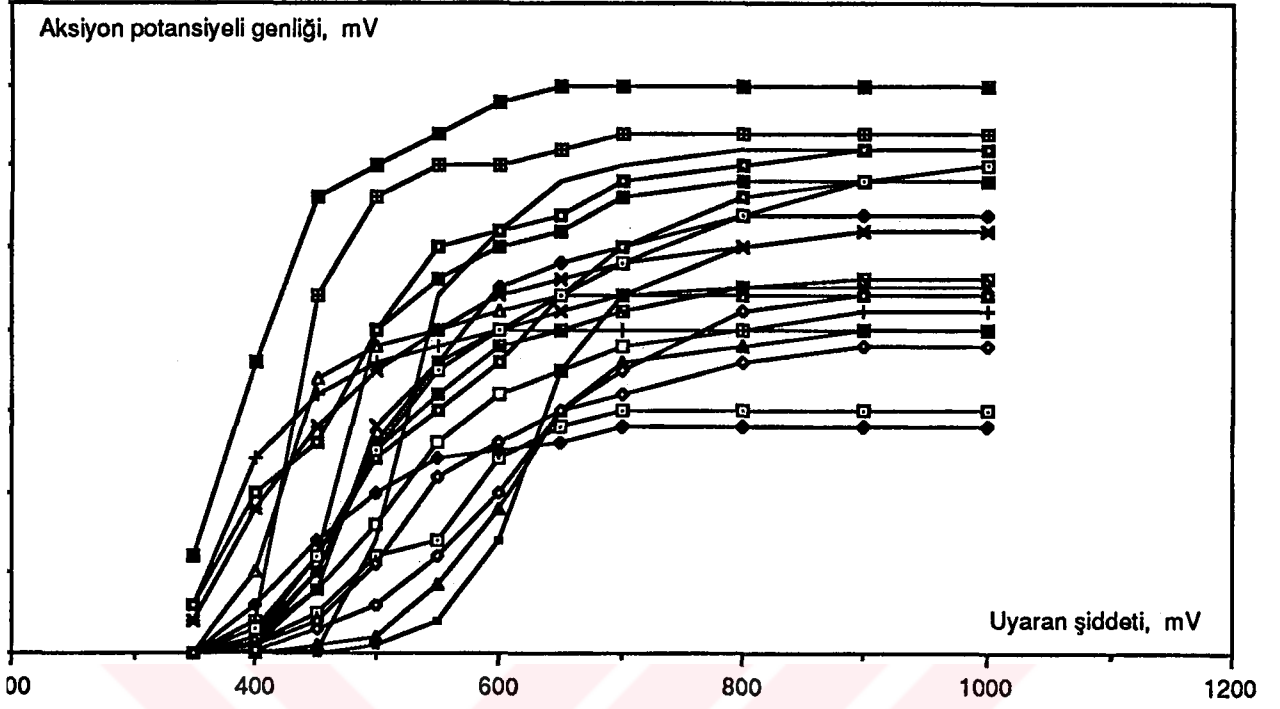
Şekil-9: Yirmi örnek için $\ln(B/(B-1))$ in puls süresine göre değişimi.

| DENEY GURUBU | DOĞRU DENKLEMİ | | KORELASYON KATSAYISI | |
|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|----------------|
| | $B=(a/b)(1/\Delta t)+1$ | $\ln(B/(B-1))$ | $B=(a/b)(1/\Delta t)+1$ | $\ln(B/(B-1))$ |
| 1 | $y=0.90+0.24x$ | $y=0.05+2.82x$ | R=1.00 | R=0.99 |
| 2 | $y=1.40+0.27x$ | $y=-0.003+2.5x$ | R=0.99 | R=0.99 |
| 3 | $y=1.09+0.27x$ | $y=-0.058+3.7x$ | R=0.99 | R=0.99 |
| 4 | $y=1.29+0.19x$ | $y=0.063+2.5x$ | R=0.99 | R=1.00 |
| 5 | $y=1.04+0.29x$ | $y=0.026+2.4x$ | R=1.00 | R=1.00 |
| 6 | $y=1.05+0.20x$ | $y=-0.02+3.8x$ | R=1.00 | R=0.99 |
| 7 | $y=0.90+0.25x$ | $y=0.041+3.0x$ | R=0.99 | R=0.99 |
| 8 | $y=1.06+0.27x$ | $y=0.055+2.3x$ | R=1.00 | R=0.99 |
| 9 | $y=0.91+0.26$ | $y=0.042+2.5$ | R=1.00 | R=1.00 |
| 10 | $y=0.945+0.3x$ | $y=0.028+2.1x$ | R=1.00 | R=1.00 |
| 11 | $y=1.11+0.29x$ | $y=0.02+2.4x$ | R=1.00 | R=1.00 |
| 12 | $y=1.21+0.22x$ | $y=0.05+2.5x$ | R=1.00 | R=1.00 |
| 13 | $y=0.94+0.29x$ | $y=-0.045+2.2x$ | R=1.00 | R=1.00 |
| 14 | $y=1.15+0.29x$ | $y=-0.008+2.6x$ | R=1.00 | R=0.99 |
| 15 | $y=1.03+0.26x$ | $y=0.037+2.4x$ | R=1.00 | R=1.00 |
| 16 | $y=1.05+0.20x$ | $y=0.04+3.1x$ | R=1.00 | R=1.00 |
| 17 | $y=0.95+0.20x$ | $y=0.068+2.8x$ | R=1.00 | R=1.00 |
| 18 | $y=0.95+0.18x$ | $y=0.032+3.8x$ | R=0.99 | R=0.99 |
| 19 | $y=0.93+0.19x$ | $y=-0.005+4.2x$ | R=1.00 | R=1.00 |
| 20 | $y=0.96+0.29x$ | $y=0.019+2.5x$ | R=1.00 | R=0.99 |

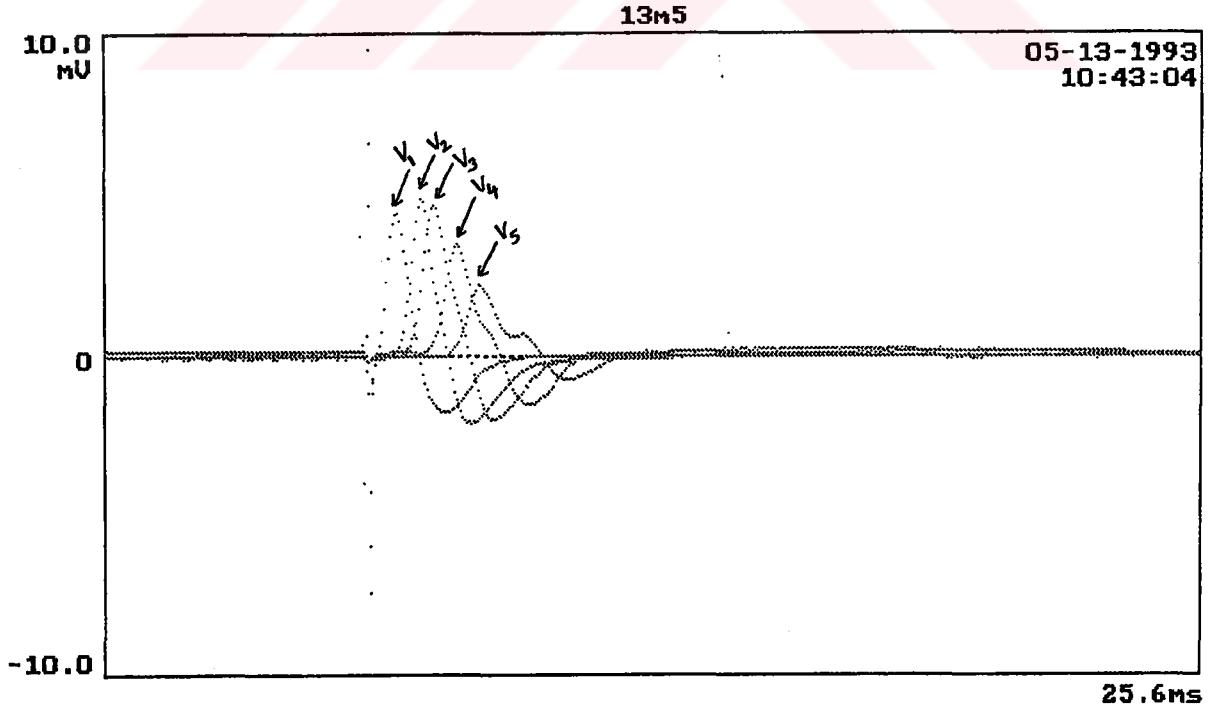
Tablo-3: Yirmi deney gurubu için $B=(a/b)(1/\Delta t)+1$ ve $\ln(B/(B-1)) = \Delta t/\tau$ şeklindeki eşitliklerin puls süresine göre oluşturdukları doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları.

| DENEY GURUBU | UYARAN ŞİDDETİ (mV) | | | | | | | | | | |
|--------------------|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| | 350 | 400 | 450 | 500 | 550 | 600 | 650 | 700 | 800 | 900 | 1.000 |
| 1.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 0.6 | 2.5 | 6.0 | 7.0 | 12.0 | 14.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| 2.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 0.5 | 5.0 | 13.0 | 18.0 | 22.5 | 24.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 27.0 |
| 3.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 1.0 | 6.0 | 12.0 | 15.0 | 18.0 | 22.0 | 25.0 | 28.0 | 29.0 | 30.0 |
| 4.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 0.5 | 2.0 | 5.5 | 11.0 | 13.0 | 15.0 | 16.0 | 18.0 | 19.0 | 19.0 |
| 5.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 1.0 | 6.0 | 20.0 | 23.0 | 25.0 | 26.0 | 28.0 | 29.0 | 29.0 | 29.0 |
| 6.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 1.0 | 4.0 | 8.0 | 13.0 | 16.0 | 17.5 | 19.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| 7.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 0.0 | 0.5 | 1.0 | 4.2 | 9.0 | 15.0 | 18.0 | 19.0 | 20.0 | 20.0 |
| 8.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 5.0 | 17.0 | 19.0 | 20.0 | 21.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 |
| 9.AP GENLİĞİ (mV) | 6.0 | 18.0 | 28.0 | 30.0 | 32.0 | 34.0 | 35.0 | 35.0 | 35.0 | 35.0 | 35.0 |
| 10.AP GENLİĞİ (mV) | 3.0 | 12.0 | 16.0 | 18.0 | 19.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 21.0 | 21.0 |
| 11.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 2.0 | 22.0 | 28.0 | 30.0 | 30.0 | 31.0 | 32.0 | 32.0 | 32.0 | 32.0 |
| 12.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 0.5 | 4.0 | 14.0 | 18.0 | 20.0 | 21.0 | 22.0 | 22.5 | 22.5 | 22.5 |
| 13.AP GENLİĞİ (mV) | 2.0 | 9.0 | 14.0 | 17.5 | 20.0 | 22.0 | 23.0 | 24.0 | 25.0 | 26.0 | 26.0 |
| 14.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 1.0 | 5.0 | 12.5 | 16.0 | 19.0 | 20.0 | 21.0 | 22.5 | 23.0 | 23.0 |
| 15.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.5 | 2.0 | 7.0 | 17.5 | 22.0 | 25.0 | 26.0 | 26.0 |
| 16.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 7.0 | 22.0 | 26.0 | 29.0 | 30.0 | 31.0 | 31.0 | 31.0 |
| 17.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 1.5 | 6.0 | 12.5 | 17.5 | 20.0 | 22.0 | 24.0 | 27.0 | 29.0 | 30.0 |
| 18.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 3.0 | 7.0 | 10.0 | 12.0 | 12.5 | 13.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 |
| 19.AP GENLİĞİ (mV) | 3.0 | 10.0 | 13.0 | 20.0 | 25.0 | 26.0 | 27.0 | 29.0 | 30.0 | 31.0 | 31.0 |
| 20.AP GENLİĞİ (mV) | 0.0 | 0.2 | 1.4 | 3.0 | 6.0 | 10.0 | 15.0 | 17.5 | 21.0 | 22.0 | 22.0 |

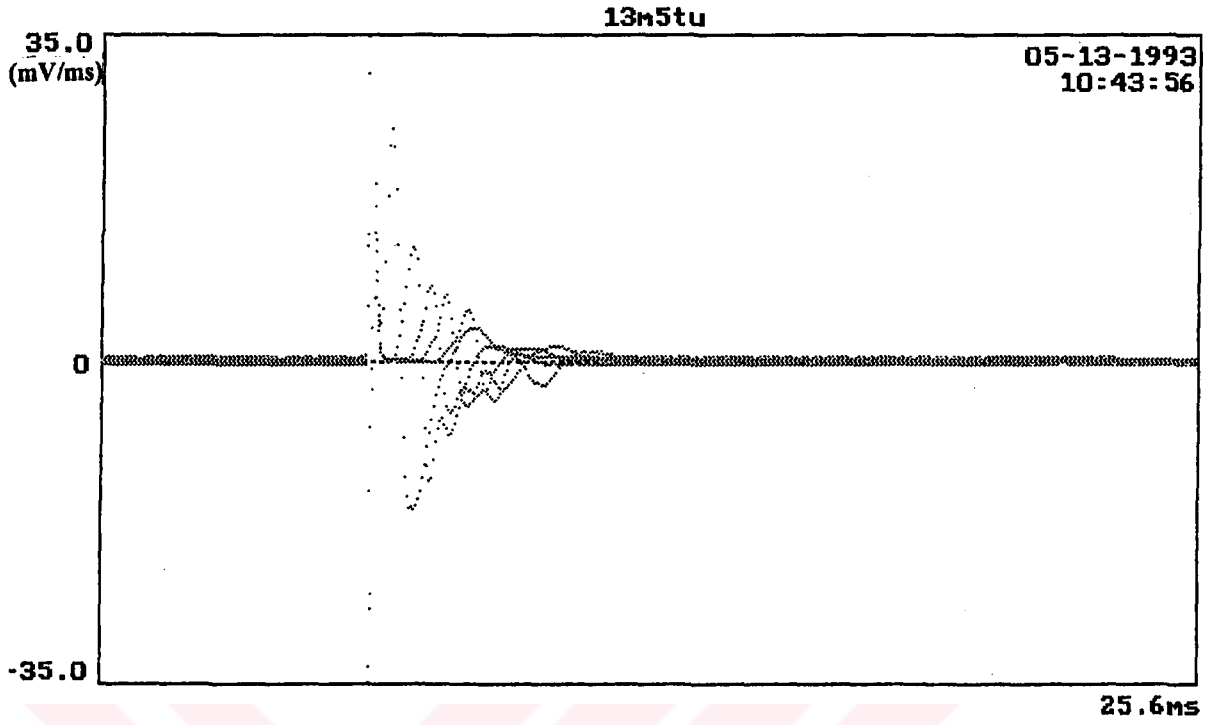
Tablo-4: Değişik uyaran şiddetlerinin her bir deney gurubu için oluşturduğu BBAP genlikleri.



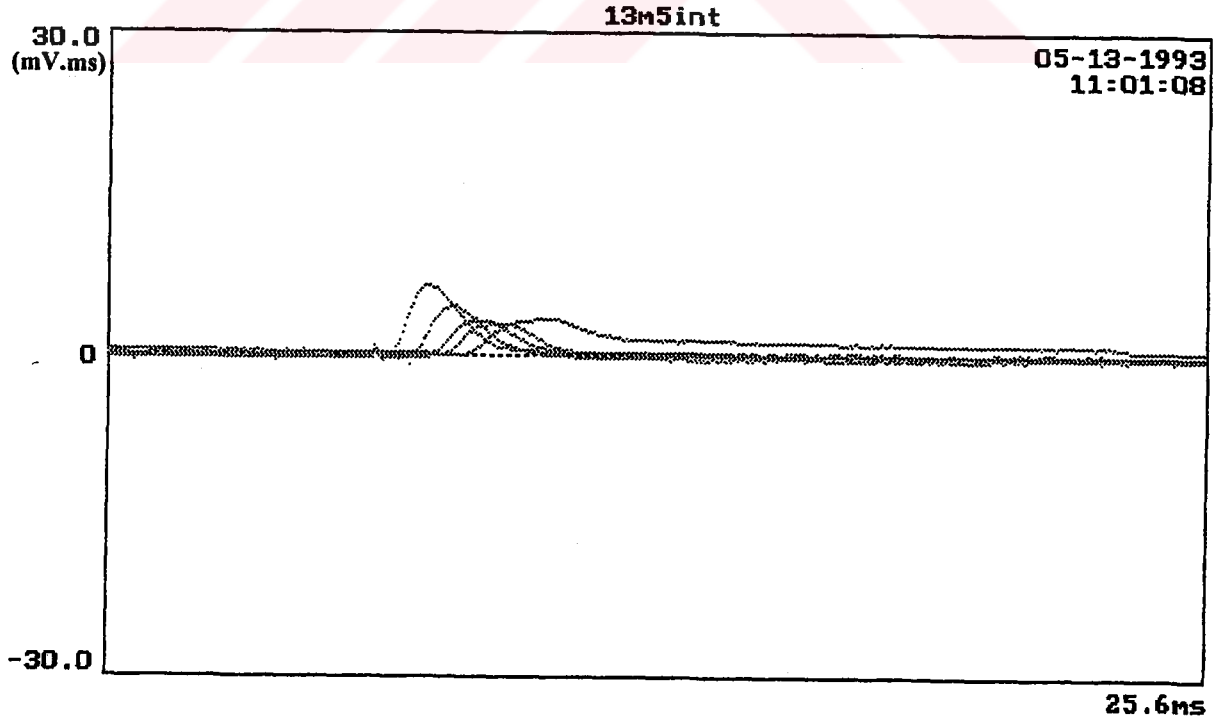
Şekil-10: Her bir deney gurubuna ait uyaran şiddetine bağlı AP genliklerinin değişim eğrileri.



Şekil-11: Bir örneğe ait farklı uzaklıklardan kaydedilmiş bifazik bileşik aksiyon potansiyelleri (BBAP).



Şekil-12: Bir örneğe ait farklı uzaklıklardan kaydedilmiş BBAP nin türevleri.



Şekil-13: Bir örneğe ait farklı uzaklıklardan kaydedilmiş BBAP nin integralleri.

| DENEY GURUBU | \dot{V}_{max} (mV/ms) | | t_{Vmax} (ms) | | \dot{V}_{min} (mV/ms) | | t_{Vmin} (ms) | | İNTEGRAL (mV.ms) | |
|--------------|-------------------------|---------|-----------------|---------|-------------------------|---------|-----------------|---------|------------------|---------|
| | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | digital | Analog | Digital | Analog | Digital |
| 1: x=2 | 27.0 | 14.2 | 0.55 | 0.50 | -17.2 | -8.20 | 1.10 | 1.05 | 3.40 | 2.40 |
| x=3 | 13.5 | 9.72 | 1.15 | 1.20 | -9.10 | -6.10 | 1.55 | 1.55 | 2.70 | 2.30 |
| x=4 | 9.0 | 13.1 | 1.55 | 1.50 | -7.25 | -9.0 | 2.05 | 2.00 | 2.80 | 3.60 |
| x=5 | 7.9 | 10.5 | 2.00 | 1.95 | -6.10 | -9.42 | 2.50 | 2.45 | 2.76 | 2.95 |
| x=6 | 5.2 | 8.35 | 2.30 | 2.30 | -8.10 | -6.93 | 2.80 | 2.80 | 2.73 | 2.70 |
| 2: x=2 | 19.5 | 19.3 | 0.55 | 0.60 | -16.2 | 14.4 | 0.80 | 0.80 | 2.76 | 2.50 |
| x=3 | 12.7 | 17.9 | 1.00 | 1.05 | -9.80 | -12.3 | 1.45 | 1.45 | 2.40 | 2.80 |
| x=4 | 8.5 | 15.8 | 1.40 | 1.45 | -5.75 | -9.80 | 2.00 | 2.05 | 2.46 | 4.00 |
| x=5 | 7.2 | 6.8 | 2.00 | 1.95 | -4.6 | -3.8 | 2.40 | 2.35 | 2.30 | 2.10 |
| x=6 | 5.9 | 4.3 | 2.40 | 2.35 | -1.53 | -1.10 | 3.70 | 3.80 | 4.82 | 5.00 |
| 3: x=2 | 34.0 | 32.0 | 0.65 | 0.60 | -23.1 | -21.7 | 1.05 | 1.00 | 4.82 | 4.80 |
| x=3 | 30.5 | 38.8 | 1.15 | 1.00 | -28.0 | -30.0 | 1.50 | 1.40 | 4.55 | 5.70 |
| x=4 | 23.2 | 32.5 | 1.55 | 1.45 | -17.5 | -22.4 | 1.95 | 1.90 | 3.94 | 5.50 |
| x=5 | 15.2 | 17.8 | 1.85 | 1.85 | -17.0 | -18.3 | 2.30 | 2.25 | 3.05 | 3.25 |
| x=6 | 12.5 | 13.1 | 2.25 | 2.25 | -6.1 | -6.2 | 2.75 | 2.75 | 5.85 | 6.20 |
| 4: x=2 | 32.9 | 36.0 | 0.55 | 0.50 | -19.0 | -19.0 | 1.15 | 1.15 | 4.96 | 5.50 |
| x=3 | 11.6 | 11.8 | 1.00 | 0.95 | -7.3 | -7.0 | 1.65 | 1.60 | 3.30 | 2.40 |
| x=4 | 12.2 | 13.0 | 1.45 | 1.40 | -8.4 | -9.5 | 1.90 | 1.85 | 3.00 | 2.35 |
| x=5 | 10.3 | 12.3 | 1.80 | 1.80 | -9.1 | -10.0 | 2.30 | 2.30 | 2.75 | 2.30 |
| x=6 | 6.4 | 7.0 | 2.30 | 2.25 | -4.7 | -5.1 | 2.80 | 2.75 | 2.90 | 0.60 |

Tablo-5: Her bir uzaklık için AP'nin türevinin ekstremum ve integral değerleri. x : Uyarın noktasından itibaren gözlem elektrotlarının uzaklığını, \dot{V}_{max} : türevin maksimum, \dot{V}_{min} : türevin minimum değerlerini, t_{max} , t_{min} : türevin maksimum ve minimum değerlerinin zamansal anını göstermektedir.

| DENEY GURUBU | \dot{V}_{\max} (mV/ms) | | $t_{v\max}$ (ms) | | \dot{V}_{\min} (mV/ms) | | $t_{v\min}$ (ms) | | İNTEGRAL (mV.ms) | |
|--------------|--------------------------|---------|------------------|---------|--------------------------|---------|------------------|---------|------------------|---------|
| | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital |
| 5: x=2 | 20.8 | 29.0 | 0.55 | 0.50 | -9.60 | -11.2 | 1.05 | 1.00 | 3.32 | 4.05 |
| x=3 | 10.4 | 11.4 | 1.15 | 1.05 | -9.40 | -9.80 | 1.55 | 1.45 | 2.20 | 2.20 |
| x=4 | 10.0 | 16.1 | 1.60 | 1.55 | -8.20 | -12.8 | 2.05 | 2.00 | 2.60 | 3.00 |
| x=5 | 8.75 | 8.50 | 2.10 | 2.05 | -7.10 | -6.50 | 2.55 | 2.50 | 1.80 | 1.30 |
| x=6 | 3.65 | 4.35 | 2.65 | 2.600 | -1.60 | -1.80 | 3.35 | 3.25 | 3.05 | 2.80 |
| 6: x=2 | 22.3 | 17.8 | 0.55 | 0.45 | -14.1 | -9.70 | 1.05 | 0.95 | 3.90 | 2.30 |
| x=3 | 14.8 | 13.7 | 1.05 | 1.05 | -15.4 | -12.9 | 1.45 | 1.35 | 3.20 | 2.80 |
| x=4 | 9.90 | 12.8 | 1.50 | 1.40 | -6.60 | -7.80 | 1.95 | 1.95 | 280 | 3.30 |
| x=5 | 8.60 | 9.40 | 1.85 | 1.80 | -5.80 | -6.00 | 2.30 | 2.25 | 2.40 | 2.65 |
| x=6 | 5.40 | 4.90 | 2.35 | 2.30 | -4.30 | -3.90 | 3.00 | 3.00 | 2.60 | 2.15 |
| 7: x=2 | 21.2 | 20.5 | 0.50 | 0.45 | -15.3 | -15.8 | 0.90 | 0.80 | 4.50 | 3.00 |
| x=3 | 18.8 | 36.1 | 0.95 | 0.90 | -10.8 | -17.8 | 1.45 | 1.40 | 3.80 | 6.70 |
| x=4 | 11.6 | 22.2 | 1.40 | 1.30 | -5.60 | -9.60 | 1.95 | 1.85 | 3.15 | 5.60 |
| x=5 | 6.60 | 8.00 | 2.00 | 1.95 | -6.20 | -6.90 | 2.40 | 2.30 | 2.50 | 2.25 |
| x=6 | 5.70 | 7.00 | 2.40 | 2.40 | -3.90 | -3.60 | 3.00 | 2.90 | 3.30 | 4.50 |
| 8: x=2 | 13.3 | 12.2 | 0.80 | 0.75 | -10.8 | -9.80 | 1.30 | 1.25 | 3.44 | 2.50 |
| x=3 | 14.2 | 19.0 | 1.30 | 1.25 | -9.10 | -11.7 | 2.00 | 1.95 | 3.94 | 6.30 |
| x=4 | 7.00 | 8.70 | 1.80 | 1.80 | -7.80 | -9.50 | 2.80 | 2.75 | 2.56 | 4.20 |
| x=5 | 3.30 | 4.30 | 2.65 | 2.65 | -4.00 | -3.90 | 3.85 | 3.85 | 2.00 | 2.60 |
| x=6 | 2.85 | 2.70 | 3.15 | 3.30 | -2.55 | -2.40 | 4.55 | 4.40 | 2.90 | 2.75 |

Tablo-5 nin devamı.

| DENEY GURUBU | \dot{V}_{\max} (mV/ms) | | $t_{V\max}$ (ms) | | \dot{V}_{\min} (mv/ms) | | $t_{V\min}$ (ms) | | İNTEGRAL (mV.ms) | |
|--------------|--------------------------|---------|------------------|---------|--------------------------|-----------|------------------|---------|------------------|---------|
| | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital |
| 9: x=2 | 37.8 | 35.5 | 0.60 | 0.50 | -27.0 | -25.0 | 1.05 | 0.95 | 4.40 | 4.10 |
| x=3 | 25.3 | 24.1 | 1.05 | 1.05 | -18.1 | -16.4 | 1.45 | 1.45 | 3.65 | 4.30 |
| x=4 | 24.6 | 40.5 | 1.40 | 1.35 | -18.0 | -27.3 | 1.90 | 1.80 | 3.75 | 7.10 |
| x=5 | 19.9 | 19.8 | 1.80 | 1.70 | -20.0 | -19.0 | 2.30 | 2.25 | 3.60 | 4.30 |
| x=6 | 10.0 | 9.80 | 2.35 | 2.30 | -5.30 | -4.80 | 2.95 | 2.90 | 7.70 | 7.10 |
| 10:x=2 | 27.7 | 21.6 | 0.60 | 0.50 | -16.5 | -14.1 | 1.00 | 0.90 | 3.60 | 2.80 |
| x=3 | 18.6 | 25.6 | 1.05 | 1.00 | -13.5 | -16.5 | 1.45 | 1.45 | 3.20 | 4.25 |
| x=4 | 10.4 | 19.7 | 1.45 | 1.40 | -7.70 | -12.6 | 1.95 | 1.90 | 2.50 | 3.65 |
| x=5 | 9.85 | 14.3 | 1.90 | 1.90 | -7.00 | -10.2 | 2.40 | 2.45 | 2.20 | 2.70 |
| x=6 | 3.70 | 6.40 | 2.50 | 2.40 | -1.30 | -2.00 | 3.20 | 3.10 | 3.50 | 4.20 |
| 11:x=2 | 15.3 | 13.8 | 0.60 | 0.55 | -12.3 | -10.0 | 1.05 | 0.95 | 3.05 | 2.50 |
| x=3 | 12.2 | 15.9 | 1.15 | 1.10 | -8.80 | -10.2 | 1.55 | 1.50 | 2.50 | 3.00 |
| x=4 | 8.80 | 17.4 | 1.50 | 1.50 | -7.20 | -12.5 | 1.95 | 1.95 | 2.80 | 4.20 |
| x=5 | 5.90 | 5.80 | 2.05 | 2.05 | -5.10 | -4.50 | 2.60 | 2.60 | 2.10 | 1.90 |
| x=6 | 5.60 | 3.30 | 2.60 | 2.50 | -1.70 | -1.30 | 3.35 | 3.15 | 4.95 | 4.90 |
| 12:x=2 | 37.9 | 40.0 | 0.45 | 0.45 | -30.5 | -32.1 | 0.90 | 0.90 | 4.30 | 6.60 |
| x=3 | 23.9 | 49.9 | 0.95 | 0.90 | -17.0 | -34.5 | 1.40 | 1.35 | 3.60 | 9.80 |
| x=4 | 18.2 | 39.5 | 1.45 | 1.40 | -12.7 | -27.7 | -1.95 | 1.95 | 3.35 | 10.9 |
| x=5 | 10.6 | 15.7 | 1.75 | 1.90 | -9.70 | -15.3 | 2.30 | 2.40 | 2.90 | 4.90 |
| x=6 | 8.10 | 8.30 | 2.50 | 2.40 | -7.7 0 | -7.5 0 | 3.15 | 3.05 | 2.80 | 3.40 |

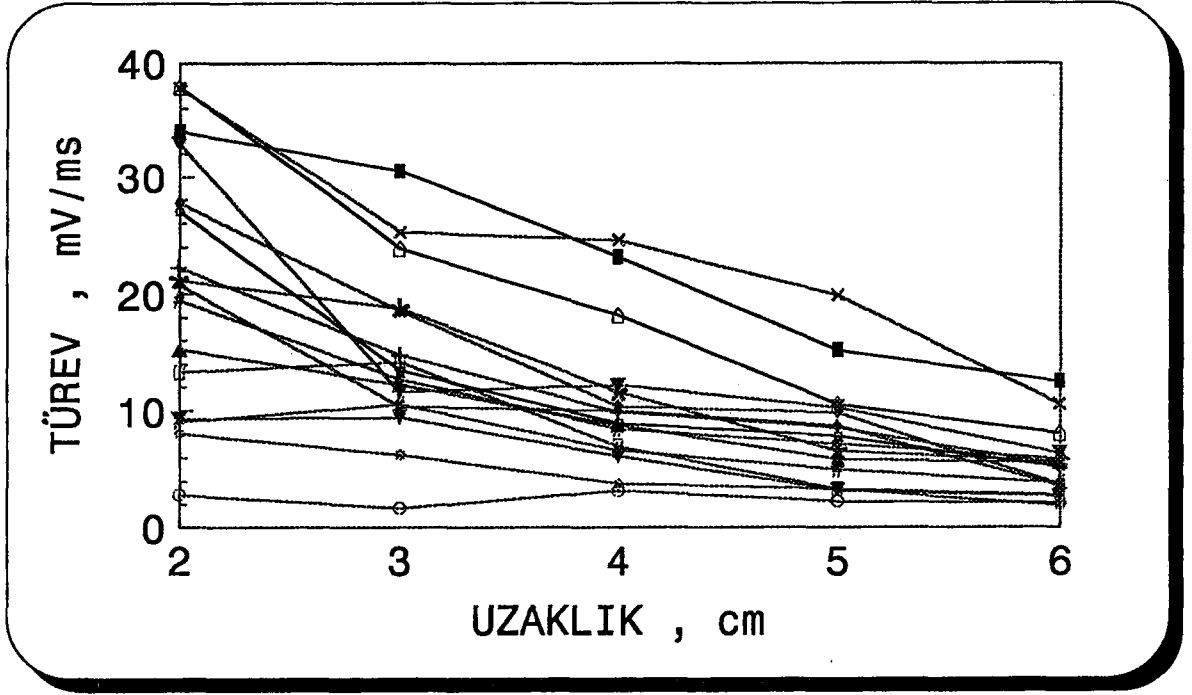
Tablo-5`nin devamı.

| DENEY GURUBU | \dot{V}_{\max} (mV/ms) | | $t_{V\max}$ (ms) | | \dot{V}_{\min} (mV/ms) | | $t_{V\min}$ (ms) | | İNTEGRAL (mV.ms) | |
|-----------------|-----------------------------|---------|---------------------|---------|-----------------------------|---------|---------------------|---------|---------------------|---------|
| | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital |
| 13 x=2 | 2.85 | 2.76 | 1.15 | 1.15 | -1.70 | -1.70 | 2.20 | 2.00 | 4.00 | 1.35 |
| x=3 | 1.70 | 2.10 | 2.10 | 1.90 | -1.25 | -1.40 | 2.95 | 2.75 | 4.10 | 1.40 |
| x=4 | 3.20 | 6.30 | 1.95 | 1.90 | -2.35 | -4.40 | 2.65 | 2.60 | 3.35 | 2.10 |
| x=5 | 2.30 | 4.80 | 2.45 | 2.40 | -2.50 | -5.00 | 3.40 | 3.30 | 2.90 | 2.80 |
| x=6 | 2.10 | 2.10 | 3.20 | 3.10 | -1.30 | -1.80 | 4.15 | 3.90 | 5.70 | 4.50 |
| 14:x=2 | 9.30 | 9.20 | 0.90 | 0.85 | -7.80 | -7.00 | 1.80 | 1.70 | 4.80 | 5.00 |
| x=3 | 9.50 | 11.5 | 1.80 | 1.75 | -4.90 | -4.60 | 2.45 | 2.40 | 4.40 | 6.00 |
| x=4 | 6.20 | 10.4 | 2.45 | 2.45 | -3.20 | -3.20 | 3.45 | 3.60 | 4.60 | 9.50 |
| x=5 | 3.20 | 4.05 | 3.45 | 3.30 | -1.40 | -2.40 | 4.30 | 4.15 | 3.30 | 4.40 |
| x=6 | 2.70 | 3.00 | 4.25 | 4.20 | -0.60 | -1.00 | 6.50 | 6.35 | 6.90 | 10.5 |
| 15:x=2 | 8.10 | 5.30 | 0.90 | 0.85 | -5.20 | -3.90 | 1.80 | 1.75 | 3.40 | 2.00 |
| x=3 | 6.30 | 6.90 | 1.70 | 1.65 | -4.20 | -4.50 | 2.40 | 2.25 | 3.80 | 3.00 |
| x=4 | 3.80 | 6.25 | 2.40 | 2.35 | -3.10 | -5.10 | 3.25 | 3.20 | 2.50 | 3.50 |
| x=5 | 3.30 | 5.00 | 2.85 | 2.80 | -2.20 | -4.10 | 3.90 | 3.80 | 2.70 | 3.90 |
| x=6 | 1.90 | 2.00 | 3.75 | 3.70 | -1.00 | -1.30 | 5.25 | 5.20 | 3.05 | 3.20 |
| 16:x=2 | 9.10 | 9.80 | 0.95 | 0.95 | -7.90 | -8.00 | 1.60 | 1.50 | 3.65 | 5.20 |
| x=3 | 10.6 | 7.20 | 1.55 | 1.55 | -8.30 | -10.8 | 2.10 | 2.05 | 3.20 | 5.40 |
| x=4 | 6.70 | 6.10 | 2.10 | 2.10 | -5.00 | -10.1 | 2.80 | 2.80 | 2.60 | 5.30 |
| x=5 | 5.00 | 3.60 | 3.05 | 2.80 | -4.30 | -3.50 | 3.50 | 3.45 | 1.80 | 2.00 |
| x=6 | 3.80 | 3.40 | 3.60 | 3.50 | -1.80 | -1.90 | 4.80 | 4.85 | 3.95 | 5.70 |

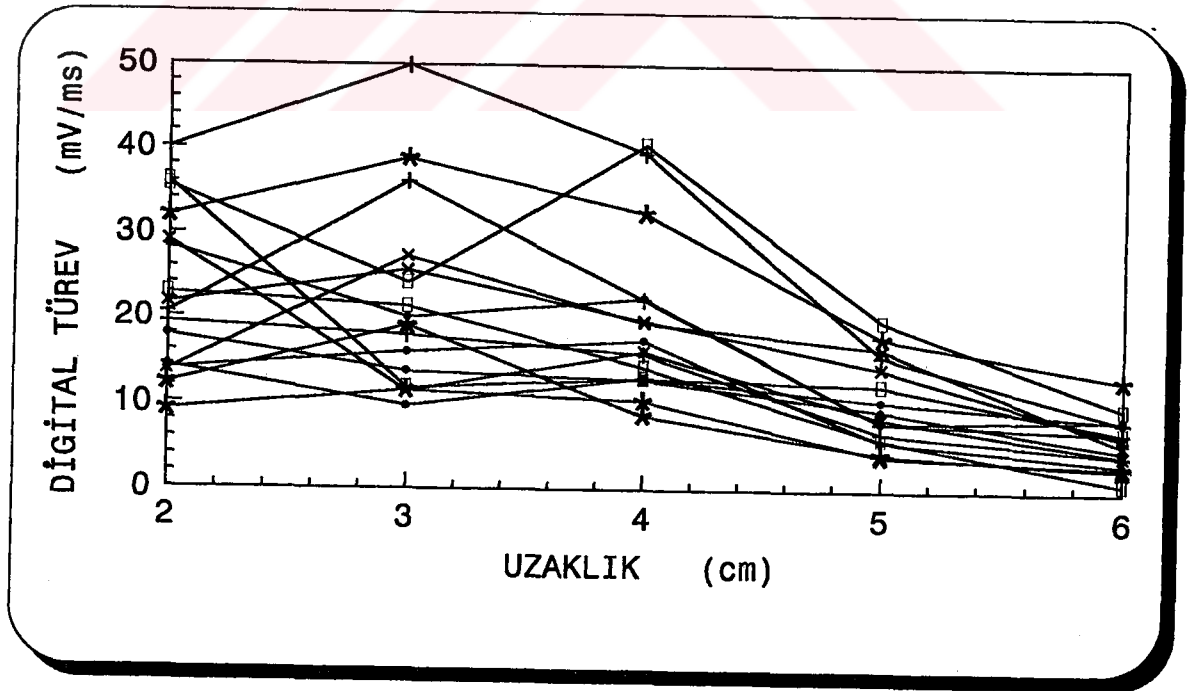
Tablo -5 `nin devamı.

| DENEY GURUBU | \dot{V}_{max} (mV/ms) | | t_{vmax} (ms) | | \dot{V}_{min} (mV/ms) | | t_{vmin} (ms) | | İNTEGRAL (mV.ms) | |
|--------------|-------------------------|---------|-----------------|---------|-------------------------|---------|-----------------|---------|------------------|---------|
| | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital |
| 17:x=2 | 10.4 | 14.1 | 0.75 | 0.70 | -6.90 | -8.30 | 1.50 | 1.45 | 3.35 | 3.90 |
| x=3 | 6.60 | 2.50 | 1.45 | 1.55 | -5.20 | -2.20 | 2.00 | 1.90 | 2.90 | 1.10 |
| x=4 | 4.20 | 8.70 | 2.05 | 1.95 | -3.50 | -6.60 | 2.50 | 2.45 | 3.05 | 3.10 |
| x=5 | 1.55 | 1.70 | 2.70 | 2.60 | -1.70 | -1.80 | 3.20 | 3.10 | 2.90 | 0.75 |
| x=6 | 1.60 | 1.50 | 3.30 | 3.30 | -1.30 | -1.20 | 3.90 | 3.80 | 2.25 | 2.25 |
| 18:x=2 | 25.1 | 22.8 | 0.60 | 0.60 | -15.1 | -12.7 | 1.15 | 0.90 | 3.90 | 3.40 |
| x=3 | 17.2 | 21.3 | 1.10 | 1.05 | -13.5 | -16.8 | 1.60 | 1.55 | 3.35 | 4.10 |
| x=4 | 13.0 | 14.3 | 1.50 | 1.50 | -10.9 | -12.4 | 2.00 | 2.00 | 2.90 | 3.30 |
| x=5 | 9.50 | 6.0 | 1.95 | 1.90 | -11.9 | -8.6 | 2.60 | 2.50 | 2.70 | 2.20 |
| x=6 | 9.40 | 1.0 | 2.55 | 2.45 | -5.10 | -5.20 | 3.35 | 3.15 | 3.90 | 6.20 |
| 19:x=2 | 33.6 | 13.7 | 0.60 | 0.65 | -32.5 | -11.6 | 1.20 | 1.15 | 2.30 | 1.50 |
| x=3 | 25.5 | 27.3 | 1.35 | 1.20 | -30.6 | -30.0 | 1.85 | 1.70 | 3.00 | 4.70 |
| x=4 | 24.9 | 19.5 | 1.75 | 1.70 | -25.8 | -23.4 | 2.20 | 2.20 | 3.50 | 3.30 |
| x=5 | 16.8 | 16.5 | 2.20 | 2.025 | -22.5 | -19.5 | 2.70 | 2.70 | 2.50 | 3.10 |
| x=6 | 7.90 | 5.60 | 2.75 | 2.70 | -6.10 | -5.20 | 3.35 | 3.45 | 2.50 | 2.10 |
| 20:x=2 | 28.8 | 28.4 | 0.65 | 0.60 | -23.5 | -21.1 | 1.15 | 1.05 | 3.30 | 4.00 |
| x=3 | 14.5 | 2.00 | 1.30 | 1.25 | -14.6 | -19.0 | 1.80 | 1.75 | 3.05 | 4.90 |
| x=4 | 7.30 | 22.4 | 1.80 | 1.80 | -8.65 | -20.5 | 2.50 | 2.40 | 2.50 | 7.80 |
| x=5 | 8.10 | 8.00 | 2.55 | 2.45 | -14.2 | -12.6 | 3.05 | 2.95 | 2.40 | 2.20 |
| x=6 | 9.40 | 8.60 | 3.00 | 3.00 | -10.1 | -9.50 | 3.40 | 3.50 | 2.80 | 4.00 |

Tablo-5'nin devamı.

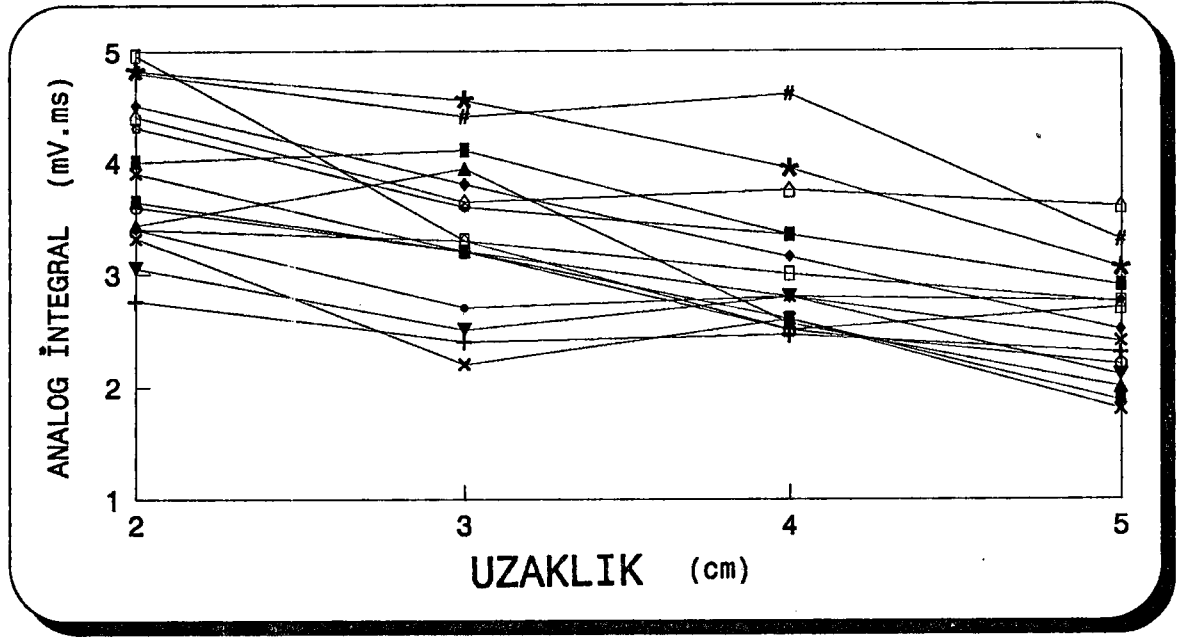


a: Analog türev

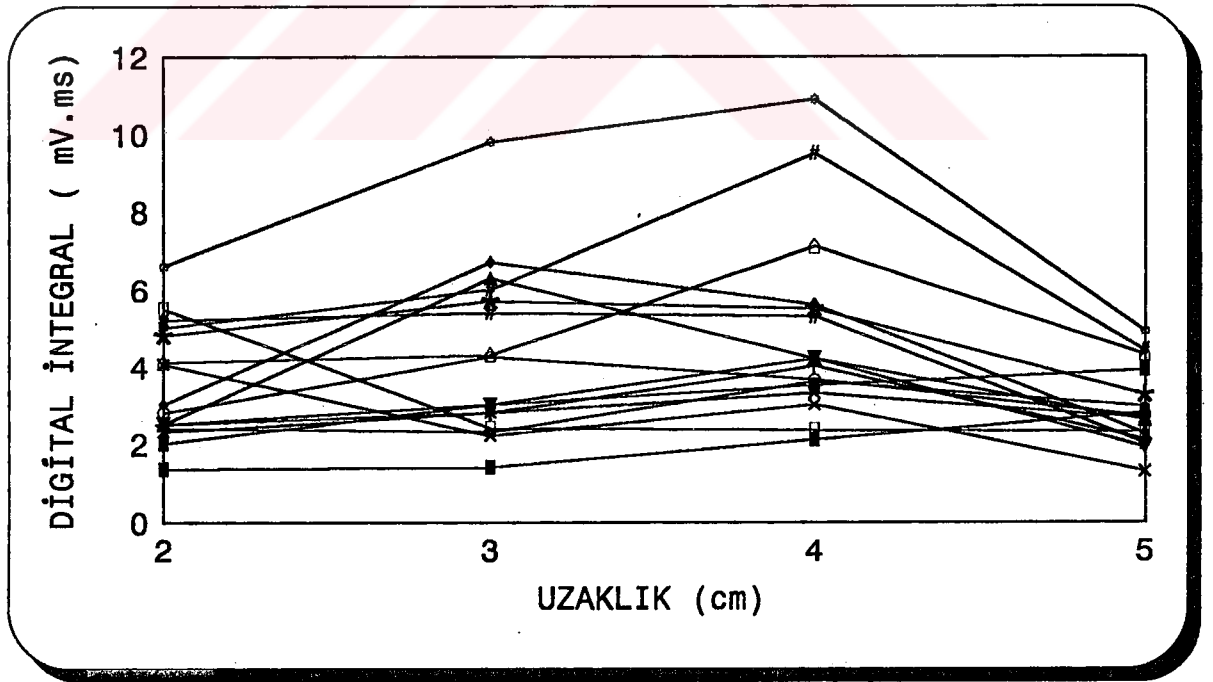


b: Digital türev

Şekil-14: Yirmi deney gurubuna ait BBAP lerin uzaklığa bağlı olarak türevlerinin tepe değerlerinin uzaklıkla değişim eğrileri. a: analog türev, b: digital türev.



a : Analog integral



b: Digital integral

Şekil-15: Yirmi deney gurubuna ait BBAP lerin pozitif kısımlarının uzaklığa bağlı olarak integral değerlerinin uzaklıkla değişim eğrileri. a: Analog integral b: Digital integral

| DENEY GURUBU | DOĞRU DENKLEMİ | | | | KORELASYON KATSAYISI | | | |
|-----------------|----------------|-------------|--------------|------------|-------------------------|---------|----------|---------|
| | TÜREV | | İNTEGRAL | | TÜREV | | İNTEGRAL | |
| | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital | Analog | Digital |
| 1 | y=27.3-4.9x | y=15.3-1.1x | y=3.5-0.2 x | y=1.8+0.3x | R=-0.90 | R=-0.71 | R=-0.72 | R=0.63 |
| 2 | y=20.6-4.9x | y=29.3-4.1x | y=2.9-0.1x | y=2.8 | R=-0.93 | R=-0.95 | R=-0.86 | R=0.07 |
| 3 | y=40.6-5.8x | y=50.4-5.9x | y=6.2-0.6x | y=6.5-0.5x | R=-0.98 | R=-0.85 | R=-0.97 | R=-0.56 |
| 4 | y= 30.9-5.4x | y=39-5.75x | y=5.9-0.7x | y=6.5-0.9x | R=-0.98 | R=-0.80 | R=-0.90 | R=-0.72 |
| 5 | y=21.5-3.61x | y=37.7-5.2x | y=3.9-0.4x | y=5.2-0.7x | R=-0.82 | R=-0.87 | R=-0.83 | R=-0.82 |
| 6 | y= 24.2-4.0x | y=23.8-3.0x | y=4.8-0.5x | y=2.2+0.2x | R=-0.96 | R=-0.96 | R=-0.99 | R=0.48 |
| 7 | y=25.7-4.3x | y=40.8-5.5x | y=5.8-0.7x | y=5.6-0.3x | R=-0.97 | R=-0.73 | R=1.00 | R=-0.28 |
| 8 | y=17.7-3.2x | y=22.8-3.8x | y=5.0-0.6x | y=4.5-0.2x | R=-0.93 | R=-0.81 | R=-0.84 | R=-0.19 |
| 9 | y=41.6-5.6x | y=48.2-5.6x | y=4.6-0.2x | y=3.8+0.3x | R=-0.95 | R=-0.71 | R=-0.80 | R=+0.30 |
| 10 | y=31.1-5.7xx | y=34.2-4.2x | y=4.6-0.5x | y=3.7-0.1x | R=-0.96 | R=-0.88 | R=-0.99 | R=-0.15 |
| 11 | y=17.3-2.6x | y=23.7-3.1x | y=3.5-0.3x | y=3.1-0.1x | R=-0.97 | R=-0.78 | R=-0.80 | R=-0.08 |
| 12 | y=41.6-7.3x | y=69.7-9.8x | y=5.1-0.4x | y=9.5-0.4x | R=-0.96 | R=-0.87 | R=-0.98 | R=-0.18 |
| 13 | y=2.7-0.09x | y=3.1-0.14x | y=5.0-0.40x | y=0.1+0.5x | R=-0.24 | R=-0.12 | R=-0.92 | R=+0.95 |
| 14 | y=12.7-1.9x | y=15.5-1.9x | y=-5.8-0.4xx | y=5.6+0.2x | R=-0.95 | R=-0.81 | R=-0.82 | R=+0.09 |
| 15 | y=9.3-1.5x | y=8.5-0.85x | y=4.0-0.3x | y=0.9+0.6x | R=-0.97 | R=-0.71 | R=-0.84 | R=+0.97 |
| 16 | y=11.9-1.6x | y=12.6-1.6x | y=4.9-0.6x | y=7.8-1.0x | R=-0.91 | R=-0.97 | R=-0.99 | R=-0.75 |
| 17 | y=11.6-2.3x | y=13.5-2.6x | y=3.5-0.1x | y=4.8-0.7x | R=-0.95 | R=-0.74 | R=-0.73 | R=-0.62 |
| 18 | y=26.6-3.9x | y=30.7-5.9x | y=4.6-0.4x8x | y=4.8-0.4x | R=-0.94 | R=-0.98 | R=-0.98 | R=-0.72 |
| 19 | y=39.5-5.9x | y=24.6-2.7x | y=2.4+0.1x | y=2.0+0.3x | R=-0.97 | R=-0.53 | R=+0.26 | R=+0.33 |
| 20 | y=27.2-4.5x | y=32.9-5.2x | y=3.9-0.3x | y=5.6-0.2x | R=-0.80 | R=-0.91 | R=-0.96 | R=-0.14 |

Tablo-6: Yirmi deney gurubu için BBAP nin türev ve integrallerinin uzaklığa bağlı olarak doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları.

4-TARTIŞMA

Bileşik aksiyon potansiyeli biçimi ve iletim hızı, bireysel nöron özellikleri yanında nöronların organizasyon biçimine, ve nihayet gözlem koşullarına da bağlıdır. Bu nedenlerle bileşik aksiyon potansiyeli biçim analizleri ve yorumlanmaları tek hücre aksiyon potansiyellerine göre daha büyük zorluklar gösterir.

4-1 Eşik-Süre Eğrileri

Eşik uyaran şiddeti-puls süresi eğrilerinin, çok iyi bir yaklaşımla, ampirik

$$I = (a/ \Delta t) + b \quad (4-1)$$

bağıntısına uyduğu kabul edilmektedir (28). Bu uyumluluğu sınamak için bağıl uyaran şiddeti $B=(I_{\text{eşik}}/b)$ nin $(1/\Delta t)$ ye göre değişim eğrileri çizilmiş, 20 örneğin her birinde $B=$ fonksiyon $(1/\Delta t)$ ilişkisinin doğrusal olduğu görülmüştür. Şekil-6 da birkaç örnek için,

$$B=(a/b)(1/\Delta t) + 1 \quad (4-2)$$

şeklindeki regresyon doğruları, Şekil-7 de ise yirmi örnek için toplu sonuçlar sunulmuştur. Toplu örnekler için Tablo-3 de görüldüğü gibi doğrusal ilişki korelasyon katsayısı $R=0.99-1.00$ arasındadır. Zaman boyutunda olan (a/b) parametresinin yirmi deneyin ortalaması 0.255 ± 0.044 ms olarak bulunmuştur.

Eşik uyaran şiddeti-puls süresi ilişkisine ait teorik bir tartışma ise bağıl uyaran şiddetinin (B) puls süresine (Δt) ,

$$B= (1-e^{-\Delta t/\tau})^{-1} \quad (4-3)$$

şeklinde bağılı olacağını öngörmektedir (29). Bu bağıntıda uygun bir düzenleme yapılırsa ,

$$\ln(B/(B-1)) = \Delta t/\tau \quad (4-4)$$

bulunur. Buna göre, teorik yorum doğru ise $\ln(B/(B-1))$ ' in puls süresine göre değişimi bir doğru vermelidir. Şekil-8 de iki örnek için, Şekil-9 da ise 20 örnek için , $\ln(B/(B-1))$ nin puls süresine göre topluca çizilmiş regresyon doğruları görülmektedir. Doğrusal ilişki için korelasyon katsayısı yine $R=0.99$ ve 1.00 bulunmaktadır. Doğruların eğimlerinin tersi bir sinir için karakteristik τ

zaman sabitini vermektedir. Her bir sinir için belirlenen zaman sabitleri Tablo-2 de verilmiştir. Yirmi deney ortalaması 0.371 ± 0.062 ms dir.

Bu tartışmalar, her ne kadar matematiksel formalizasyon bakımından birbirine benzemese de tamamen ampirik (4-1) bağıntısı ile teorik (4-4) bağıntısının şiddet- süre eğrilerine aynı derecede uyum yaptığını göstermektedir.

4-2 Uyarın Şiddeti-Aksiyon Potansiyeli Genliği

Her bir deney gurubu için değişik uyarın şiddetlerine karşılık bifazik bileşik aksiyon potansiyeli genlik değerleri ve bu değerlere karşılık Şekil-10 daki eğriler incelendiğinde değişik uyarın şiddetlerinin oluşturduğu BBAP genliklerinin uyartı şiddetiyle ilk önce hızlı bir şekilde arttığı, daha sonra yavaş bir şekilde doğunluğa ulaştığı anlaşılmaktadır. Bu da bize sinirdeki liflerin her birinin uyartı eşiklerinin farklı olduğunu, doğunluk durumunda ise sinirdeki liflerin tamamının uyarılmış olduğunu göstermektedir.

4-3 Aksiyon Potansiyeli Genliğinin Uzaklıkla Değişimi ve İletim Hızı

Şekil-11 de görülen dört farklı uzaklıklardan kaydedilmiş bifazik bileşik aksiyon potansiyelleri eğrilerinden anlaşılacağı üzere ve daha önce giriş bölümünde belirtildiği gibi, gerek tek tek lif özelliklerinin farklılığından, gerekse liflerin organizasyonu sonucu her bir life ait hücre dışı ortam farklılaşması gibi nedenlerle, her bir life ait uyarılabilirlik ve iletim hızı da farklılaşmaya uğramaktadır. Buna bağlı olarak da uyarın yerinden uzaklaştığıça sinir bileşik aksiyon potansiyelinin şekli değişmekte ve farklı lif guruplarına ait tepelikler gözlenebilir hale gelebilmektedir. Yirmi deney gurubundan oluşan kurbağa siyatik sinirlerinde , oda sıcaklığında , en hızlı ileten sinir lifleri dikkate alınarak, olağan yöntemle tayin edilen iletim hız ortalaması 23.2 ± 3.4 m/s olarak bulunmuştur. Bu sonuç literatür (2) ile tamamen uyum içindedir.

4-4 Bileşik Aksiyon Potansiyellerinin Analog ve Digital Türevleri

Farklı uzaklıklardan gözlenen BBAP lerin yaptığımız analog devre ile deney esnasında alınan türevlerinin pozitif maksimum değerlerinin uzaklığa göre azaldıkları görülmüş, bu azalmanın doğrusal (lineer) yaklaşıma uyup uymadığı

sınanmıştır . Türev maksimum değerlerinin uzaklığa göre değişim eğrileri toplu olarak Şekil-14:a da gösterilmiştir. Bu eğrilerin regresyon doğruları çizilerek, doğru denklemleri ve doğrusal korelasyon katsayıları bulunmuş ve Tablo-6 da verilmiştir. Bu doğrular için Tablo-6 da verilen doğrusal korelasyon katsayısının büyük bir oranla $R=-0.80$ ile $R=-0.98$ arasında olduğu görülmektedir. Yapılan t-testi kontrolünde de 20 deney sonucunun büyük bir doğrulukla lineer azalan bir eğriye uyduğu görülmüştür. Bu da bize BBAP `nin zamana göre türevinin uzaklığa göre yaklaşık doğrusal bir şekilde azaldığını göstermektedir.

Yine aynı şekilde 20 örnek için farklı uzaklıklardan kaydedilen BBAP lerin bilgisayar programı yardımı (digital) ile alınan türevlerine ait uzaklıkla değişim eğrileri Şekil-14:b de gösterilmiştir. Bu eğrilerin regresyon doğruları çizilerek doğru denklemleri ve doğrusal korelasyon katsayıları yine Tablo-6 da verilmiştir. Korelasyon katsayıları tabloda görüldüğü gibi büyük bir oranla $R=-0.71$ ile $R=-0.98$ arasında değişmektedir. Yine 20 deney için t-tesisi uygulamasında , BBAP digital türevinin uzaklığa göre azalmasının 7 deneyde doğrusal yaklaşıma uyduğu, diğerlerinde ise azalmanın doğrusal yaklaşıma istatistik olarak anlamlı düzeyde uymadığı anlaşılmıştır.

4-5 Bileşik Aksiyon Potansiyellerinin Analog ve Digital İntegralleri

Farklı uzaklıklardan kaydedilen BBAP lerin yaptığımız analog devre ile deney anında alınan integral maksimum değerlerinin uzaklığa göre değişim eğrileri Şekil-15:a da sunulmuştur. Bu eğrilerin regresyon doğruları çizilerek doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları bulunmuş ve Tablo-6 da sunulmuştur. Doğrusal ilişki korelasyon katsayısı $R=-0.72$ ile $R=-1.00$ arasında değişmektedir. Yapılan t-testi uygulamasında da yirmi deneyin yarısının doğrusala yakın azalan olduğu, diğerlerinin ise tam doğrusala uymadığı anlaşılmıştır.

Farklı uzaklıklardan kaydedilen BBAP lerin digital program yardımı ile alınan integral maksimum değerlerinin uzaklığa göre değişim eğrileri toplu olarak Şekil-15:b de sunulmuştur. Bu eğrilerin regresyon doğruları çizdirilerek doğru

denklemleri ve doğrusal korelasyon katsayıları bulunmuş ve yine Tablo-6 da verilmiştir. Korelasyon katsayıları tabloda görüldüğü gibi büyük bir aralıkta değişmektedir. Yapılan t-testi uygulamasında da bu eğrilerin sadece ikisinin doğrusal azalan sayılabileceği, diğer azalmaların doğrusala tam uymadığı anlaşılmaktadır.

Yukarıdaki tartışmada da görüldüğü gibi bifazik bileşik aksiyon potansiyeli türev ve integral maksimum değerlerinin uyaran noktasından uzaklaştıkça analog değerlerde tam doğrusala yakın, digital değerlerde ise tam doğrusala uymamakla beraber azalan değerler aldığı anlaşılmaktadır. Bu da bize BBAP nin uzaklıkla türev ve integral değerlerinin azaldığını göstermektedir.

Tek lif AP eğrileri türevlerinin maksimum ve minimum değerlerinin oluşum anlarının kanalların açılma çabukluğu ve sayısı hakkında bilgiler verdiği dair bir çok araştırmacı aynı görüştedirler. Fakat BBAP eğrilerinde bu yoruma varmak oldukça zordur. Çünkü bileşik aksiyon potansiyeli şeklinin oluşmasında birçok faktör etkindir. Ancak türev ve integral tepe değerlerinin uyarma yerinden uzaklaştıkça azalması bileşik aksiyon potansiyeline özgüdür ve böyle bir değişim tek liflerde görülmez.

4-6 Bileşik Aksiyon Potansiyelinin Uzaklıkla Değişiminin Simülasyonu

Gerek bileşik aksiyon potansiyelinin kendisinin, gerekse türev ve integralinin uyarma yerinden uzaklıkla değişimini anlamlandırmak için tarafımızdan, Macintosh ortamında Excel uygulamasından yararlanılarak bir bilgisayar simülasyonu geliştirilmiştir.

Geliştirdiğimiz simülasyonun temel kabülleri ve işlem sırası şöyledir:

1- Her bir lifte aksiyon potansiyeli, bu lif için karakteristik bir c_i hızı ile yayılmakta ve yayılma $y=y(x-c_i t)$ şeklindeki dalga denkleminde uymaktadır.

2- Dalga biçimi bütün lifler için aynı, yükselen kesimi $\tau_1=0.3$ ms olmak üzere üssel fonksiyonun tamamlayıcısı, inen kesimi $\tau_2=0.6$ ms olmak üzere, üssel

azalma fonksiyonuna uymaktadır. Biçim fonksiyonu, $T_i = x/c_i$ aksiyon potansiyelinin x noktasına ulaşma zamanı olmak üzere,

$$\begin{array}{lll} 0 < t < T_i & \text{için} & y=0 \\ T_i < t < T_i + \tau_1 & \text{için} & y=(1-e^{-(t-T_i)/\tau_1}) \\ T_i + \tau_1 < t < \infty & \text{için} & y= [(1-e^{-(t-T_i)/\tau_1})].e^{-t/\tau_2} \end{array}$$

şeklinde tanımlanmıştır.

3- Sinir liflerinin iki grup liften oluştuğu varsayılmaktadır. Birinci gruptaki lif sayısı $n=1000$, iletim hızı $c_i \pm \sigma$ m/s; ikinci gruptaki lif sayısı $n'=100$, iletim hızı 10 ± 4 m/s dir.

4-Her bir gurubu oluşturan liflerde iletim hızları ortalama etrafında Gauss dağılımına uyacak şekilde bir dağılım göstermektedir; yani c_i ile $c_i + \Delta c_i$ arasında olan lif sayısı

$$P(c_i, c_i + \Delta c_i).n = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-(c_i - \bar{c})^2 / 2\sigma^2} \Delta c_i .n \quad (4-6-1)$$

dir.

5- Hız uzayı birinci grup için $20-4.\sigma_1$ ile $20+4.\sigma_1$ arasında $\Delta c_i = \sigma_1/4$ adımları ile 33 eşit aralığa; ikinci grup için $10-4.\sigma_2$ ile $10+4.\sigma_2$ arasında $\Delta c_i = \sigma_1/2$ adımları ile 17 eşit aralığa bölünmüş, ve her bir aralığa düşen sinir lifleri sayısı (4-6-1) Gauss formülüne göre hesaplanmıştır.

6- Uyarma yerinden uzaklık x sabit seçilerek belirli bir σ_1 için zaman 0-10 ms aralığında ve 0.1 ms lik adımlarla artırılarak bu uzaklıkta tek tek liflerin bileşik aksiyon potansiyellerine katkıları ve toplamaları hesaplanmıştır.

7- $x= 1, 2, 3, 4, 5, 6$ cm ler için bir önceki maddeye göre işlemler tekrarlanmış, keyfi birimlerle $V_1-V_2, V_2-V_3, V_3-V_4, V_4-V_5, V_5-V_6$ bifazik potansiyel değerleri, bunların türevleri ve integralleri de alınarak Excel tablosunda biriktirilmiş ve oradan Excel grafik şablonuna aktarılmıştır.

8- Bir önceki maddede belirtilen işlemler birinci guruba ait hızdaki standart sapmanın $\sigma_1 = \pm 0.01, \pm 1, \pm 2, \pm 4$ değerleri için tekrarlanmıştır.

Bu işlem sırasına göre birinci grup liflerde iletim hızının standart sapmasının $\sigma_1 = \pm 0.01, \pm 1, \pm 2, \pm 4$ değerleri için $V_1-V_2, V_2-V_3, V_3-V_4, V_4-V_5, V_5-V_6$ bifazik bileşik aksiyon potansiyelleri simulasyon eğrileri, türevleri ve integralleri Şekil-16 da verilmiştir.

Simülasyon eğrilerine göre;

a) Bifazik bileşik aksiyon potansiyeli, türev ve integralinin maksimumları uzaklıkla azalmaktadır.

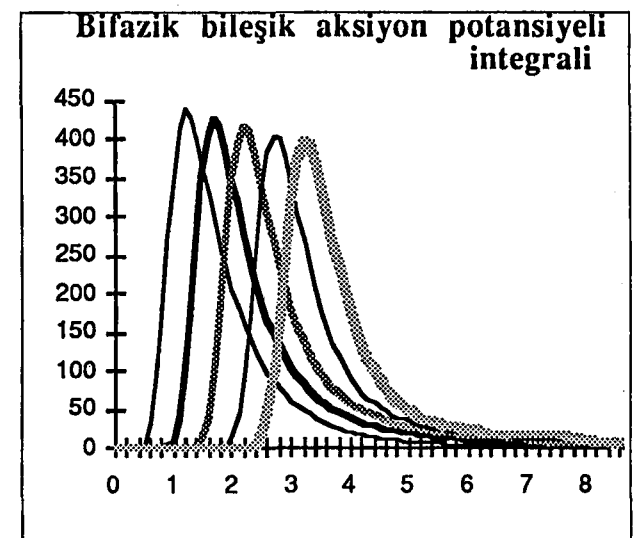
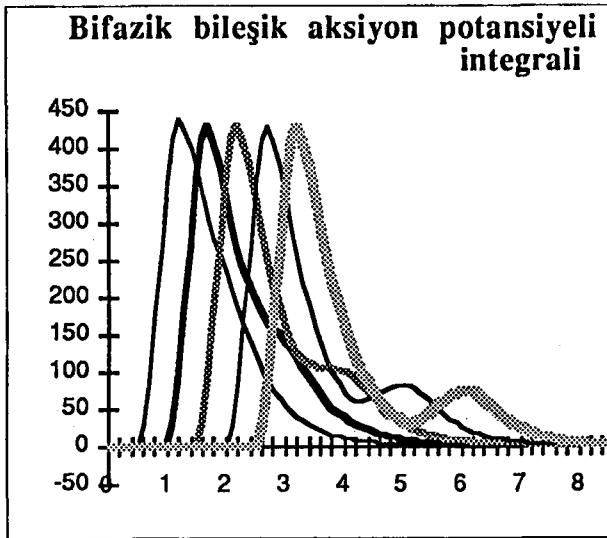
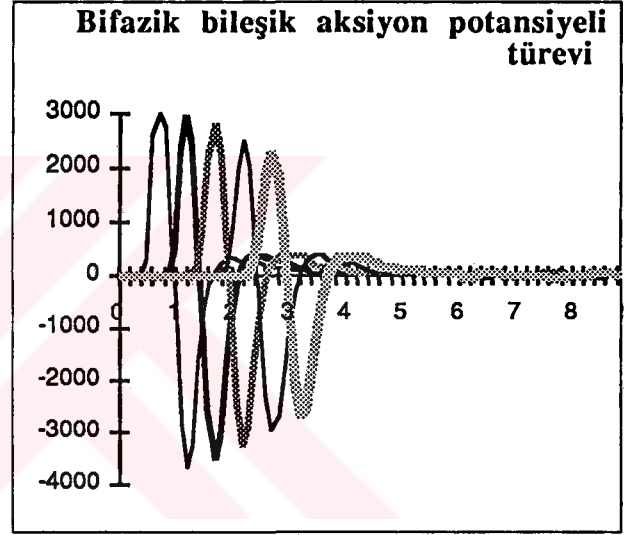
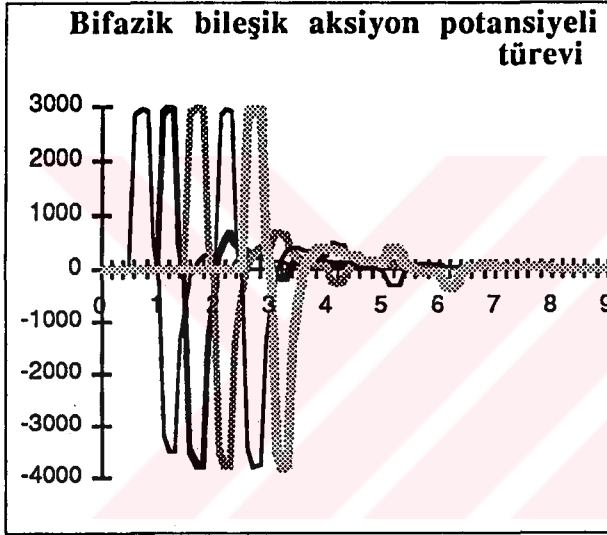
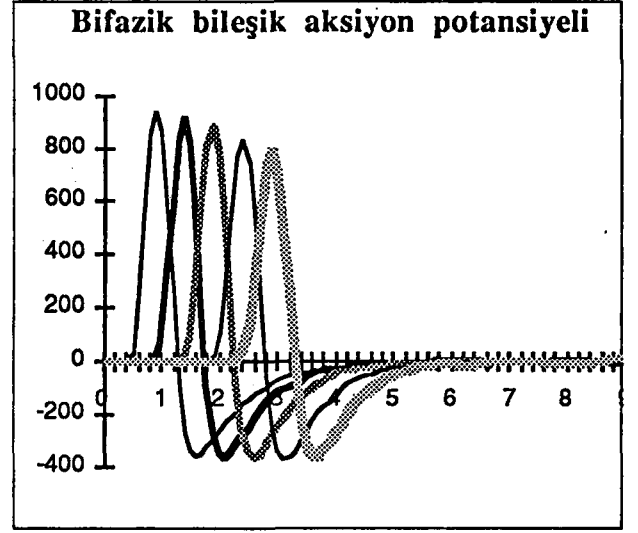
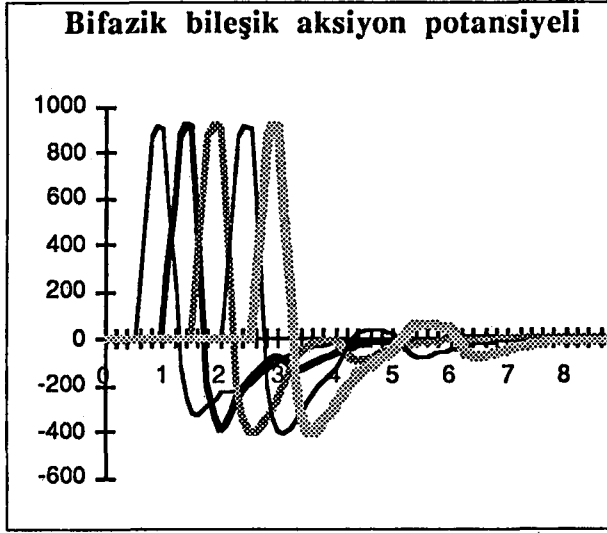
b) Uzaklıkla en büyük bağıl düşme türev eğrilerinde gözlenmektedir.

c) Bağıl azalma hız dağılımına ait standart sapma ile artmaktadır.

Türev eğrileri maksimumlarının uzaklıkla değişimi daha belirgin olduğu için, simulasyon eğrilerinden yararlanılarak, türev maksimumlarının bağıl olarak uzaklıkla değişim eğrileri dört ayrı standart sapma için Şekil-17 de çizilmiş, uzaklıkla azalmanın doğrusal yaklaşıma uyduğu varsayılarak bu dört değişim için regresyon doğru denklemleri eğimleri Tablo-7 deki gibi belirlenmiştir.

| (σ / c) | 0 | 0.05 | 0.1 | 0.2 |
|------------------|---|-------|-------|-------|
| n | 0 | 1.09 | 1.18 | 1.13 |
| m (1/cm) | 0 | -0.05 | -1.13 | -0.17 |
| R | 0 | -0.93 | -0.98 | -0.97 |

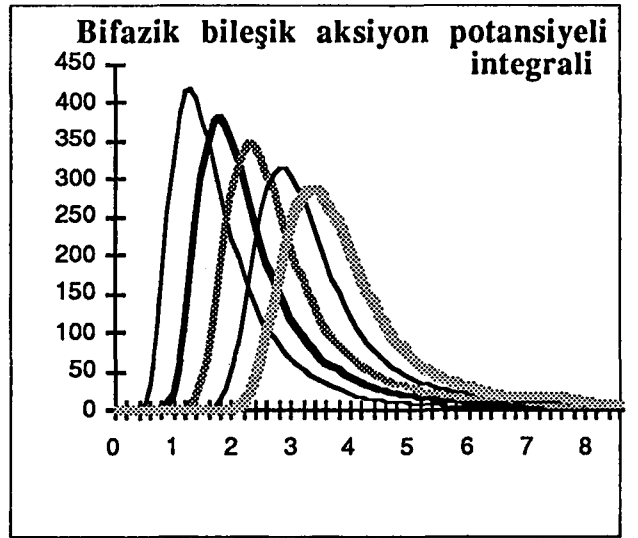
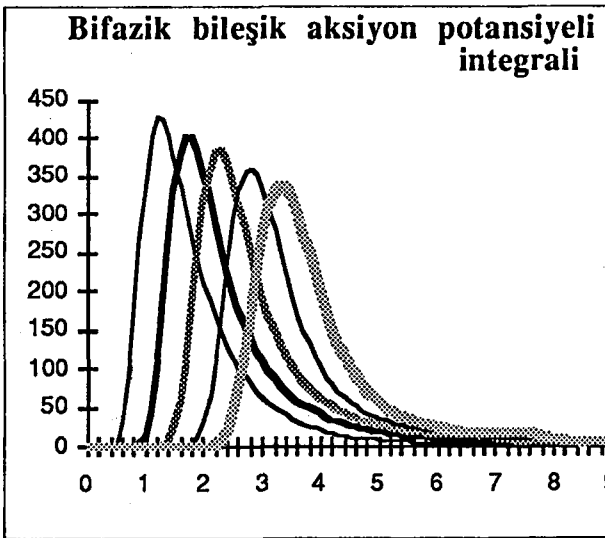
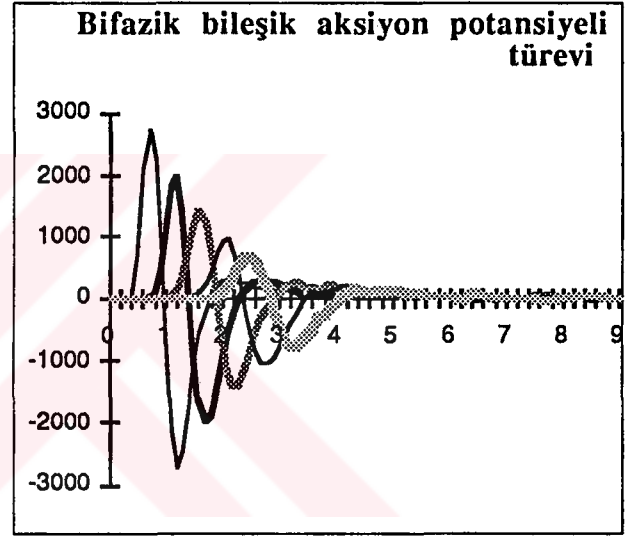
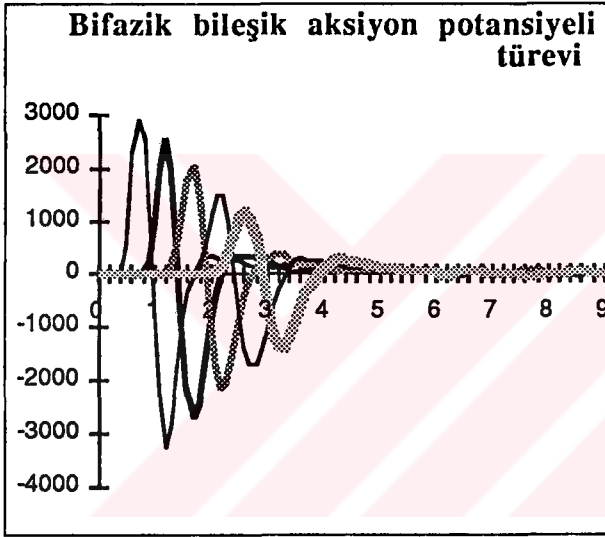
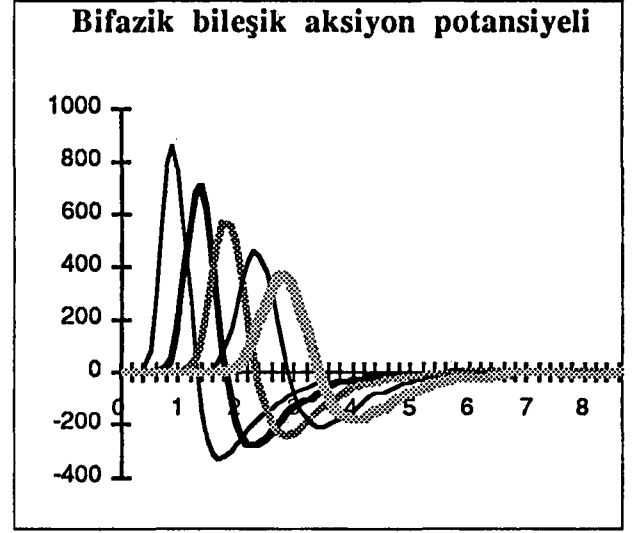
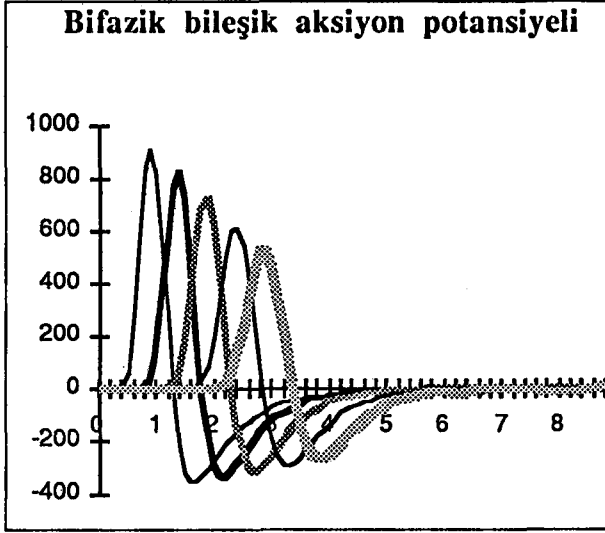
Tablo-7: Dört ayrı dağılım faktörü için türev maksimumlarının uzaklıkla azalmalarına ait regresyon doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları (σ/c : dağılım faktörü, m: regresyon doğru eğimi, n: kesim noktası, R: korelasyon katsayısı).



A) 20 ± 0.01 m/s

B) 20 ± 1 m/s

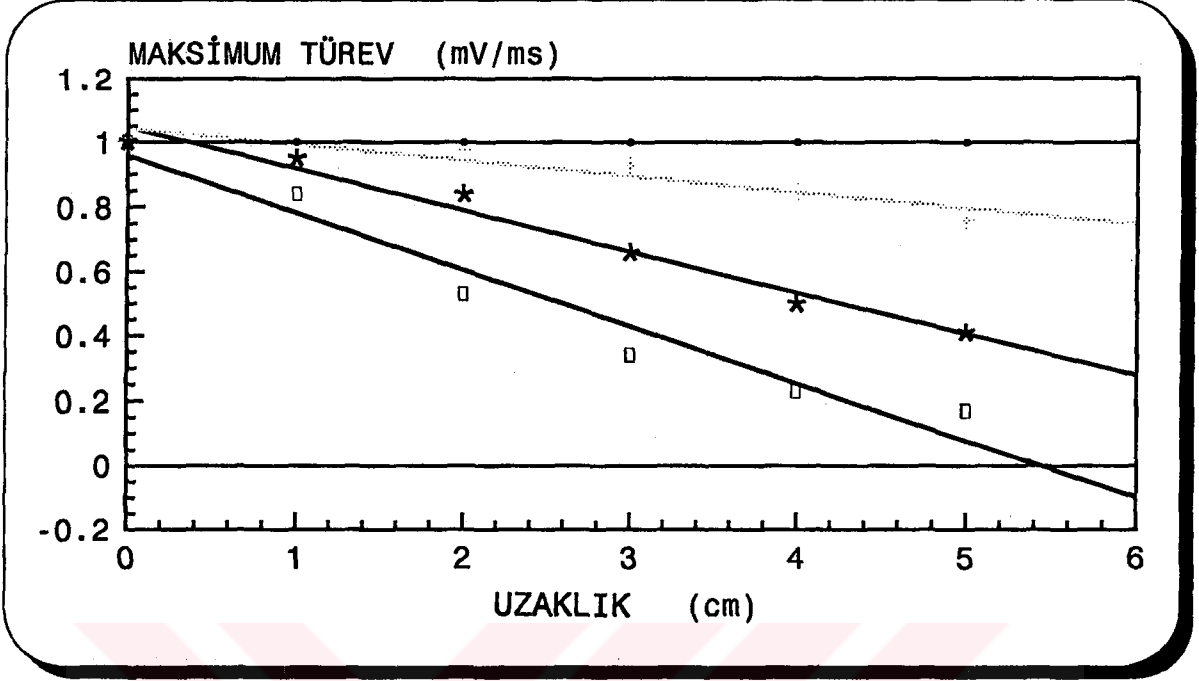
Şekil-16 :Farklı uzaklıklar için bifazik bileşik aksiyon potansiyelleri, türev ve integrali simülasyon eğrileri.



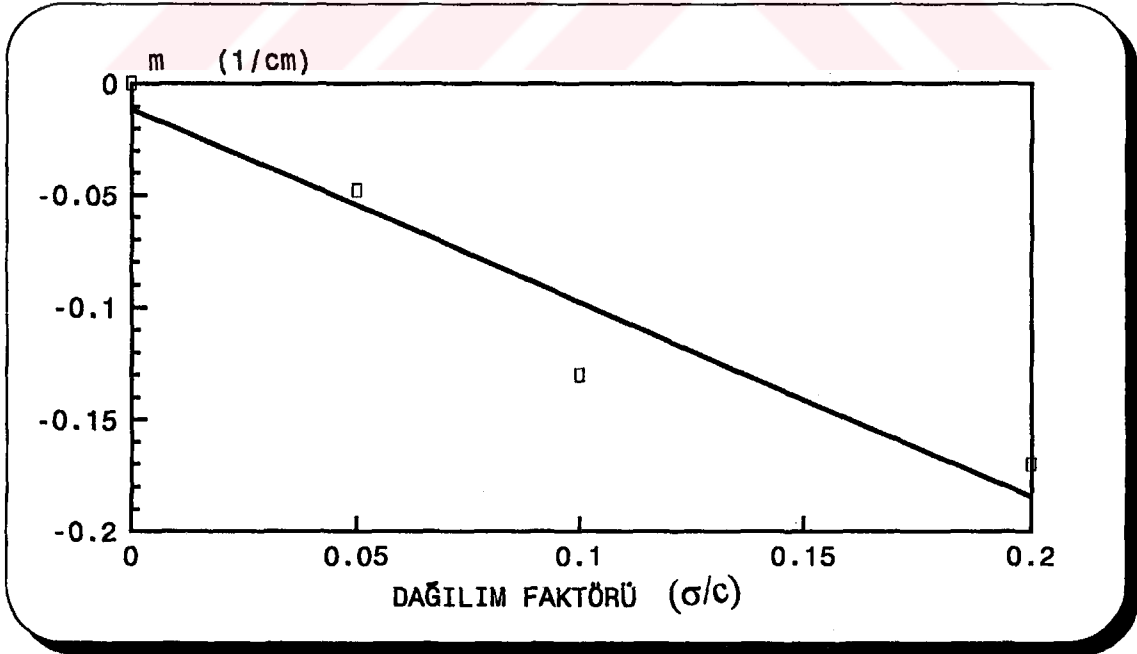
C) 20 ± 2 m/s

D) 20 ± 4 m/s

Şekil-16'nın devamı



Şekil-17 : Dört ayrı standart sapma (SS) için, türev maksimumlarının uzaklıkla bağlı değişim eğrileri (\circ :SS=0.01, + :SS=1, * :SS=2, \square :SS=4).



Şekil-18 : Hız türev maksimumları uzunlukla bağlı değişim eğrileri eğimlerinin dağılım faktörüne göre değişim eğrileri.

Bu kez türev maksimumlarının bağıl olarak değişim eğrilerinin ($m:1/cm$) dağılım faktörü olarak adlandırdığımız (σ/c) lere göre değişim grafiği de çizdirilmiş, Şekil-18 deki gibi bulunmuştur.

Bu son eğrinde doğrusal yaklaşımla regresyon doğru denklemi

$$m = 0-1.06 (\sigma/c) \quad (4-6-2)$$

olarak bulunmuştur.

Simülasyonla ilgili olarak yaptığımız kabullerin geçerli olduğu koşullarda, herhangi bir sinirde türev maksimumunun uzaklıkla bağıl değişim doğrusu eğimi (m) kullanılarak (4-6-2) doğru denkleminde veya Şekil-18 kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak, bu sinir için (σ/c) dağılım faktörü belirlenebilir.

Bu işlem deneyde kullandığımız yirmi siyatik sinir için yapılmış, sonuçlar Tablo-8 de sunulmuştur. Tablo verilerine göre kurbağa siyatik siniri için hız dağılım faktörü ortalaması (σ/c) $\cong 0.17$ dolaylarındadır.

| DENEY NO | HIZ DAĞILIM FAKTORÜ (σ/c) | DENEY NO | HIZ DAĞILIM FAKTORÜ (σ/c) |
|----------|------------------------------------|----------|------------------------------------|
| 1 | 0.18 | 11 | 0.15 |
| 2 | 0.24 | 12 | 0.18 |
| 3 | 0.13 | 13 | 0.01 |
| 4 | 0.26 | 14 | 0.15 |
| 5 | 0.17 | 15 | 0.16 |
| 6 | 0.17 | 16 | 0.13 |
| 7 | 0.17 | 17 | 0.19 |
| 8 | 0.18 | 18 | 0.14 |
| 9 | 0.14 | 19 | 0.14 |
| 10 | 0.27 | 20 | 0.16 |

Tablo-8: Şekil-18 kalibrasyon eğrisi doğru denklemine göre her bir sinir için hesaplanmış (σ/c) değerleri.

KAYNAKLAR

1- ALTMAN K.W., PLONSEY R.: Analysis of the Longitudinal and Radial Resistivity Measurements of the Nerve Trunk. *Annals of Biomedical Engineering*, 17: 313-323, 1989.

2- ALWYN C.S.: *Neurophysics*. A Wiley - Interscience Publications, New York. s: 178-197, 1990.

3- AOMINE, M. : Comparative Effects of Tetrodotoxin, Lidocaine, and Amiodarone on \dot{V}_{\max} in Guinea Pig Cardiac Purkinje and Papillary Muscle Fibers. *Gen. Pharmac.* 20:575-579, 1989.

4- BARRINGTON, P.L., MEIER, C.F., WEGLIICKI, W.B.: Abnormal Electrical Activity Induced by Free Radical Generating Systems in Isolated Cardiocytes. *J.Mol Cell Cardiol.* 1163-1178, 1988

5- BEAR, M., BEST, P.M., REUTER, H. : Voltage-dependent Action of Tetrodotoxin in Mammalian Cardiac Muscle. *Nature (London)*. 263:344, 1976.

6- BIAGETTI, M.O., de FORTEZA, E., QUINTEIRO, R.A.: Differential Effects of Amiodarone on \dot{V}_{\max} and Conduction Velocity in Anisotropic Myocardium. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 15: 918-926, 1990.

7- BOURNAUD , R., MALLART, A. : Potassium Channel Blockers and Impulse Propagation in Murine Motor Endplate Disease. *Muscle and Nerve*. 10:1-5 , 1987.

8- BOWMAN, W.C., RAND, M.J.: *Textbook of Pharmacology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford. s: 5.1-5.14, 1980.

9- CLARKSON, C.W., MATSUBARA, T., HONDEGHEM, L.M. : Evidence for Voltage-dependent Block of Cardiac Sodium Channels by Tetrodotoxin. *J. Mol Cell Cardiol.* 20:1119-1131, 1988.

- 10- COHEN, A.L., STRICHARTZ, G.R. : On the Voltage-dependent Action of Tetrodotoxin. *Biophysics J.* 17:275, 1977.
- 11- DEFARES, J.G., SNEDDON, I.N. , WISE, M.E.: *The Mathematics of Medicine and Biology.* North Holland Publishing Company, Amsterdam. s: 113-211, 1973.
- 12- DIEFENDERFER , J. A. : *Principles of Electronic Instrumentation.* Hold-Saunders International Editions, Tokyo. s: 211-259, 1981.
- 13- GANONG, W. F.: *Review of Medical Physiology.* Twelfth edition, Lange Medical Publications, California. s: 32-44, 1985.
- 14- GUYTON, A. C.: *Textbook Of Medical Physiology,* W.B. Saunders Company, Philadelphia . s: 38-66, 1987.
- 15- GÜNER, Z.: *Tip ve Biyoloji Öğrencileri İçin FİZİK I-II.* 4 Baskı, Beta Basım Yayım, İstanbul. s: 48-52, 1984.
- 16- VASILESCU V.,MARGINEANU D. G. : *Intreoduction To Neurobiophysics.* Margineana, Romania. s: 13-22, 1982.
- 17- HODGKIN, A. L., KATZ, B. : The Effect of Sodium Ions on the Activity of the Giant Axon of Squid. *J. Physiol (London).* 108: 37, 1949.
- 18- HONDEGHEM, L.M.: Validity of \dot{V}_{max} as Measure of the Sodium Current in Cardiac and Nervous Tissues. *Biophysics J.* 23, 147-153, 1987.
- 19- Hondeghem, L.M., CONTER, C.L.: Measurement of \dot{V}_{max} of Cardiac Action Potential With a Sample Hold Peak Detector. *The American Physiological Society.* 0363-6135/78, 1978.
- 20- KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.R., JESSEL T. M.: *Principles of Neural Science.* L, Elsevier Science Publishing Co. Inc. Third Edition. New York. s: 65-118, 1991.
- 21- KODAMA, I., HONJO, H., KAMIYA, K., TOYAMA, J.: Two Types of Sodium Block by Class-I Antiarrhythmic Drugs Studied by Using \dot{V}_{max}

of Action Potential in Single Ventricular Myocytes . J Mol Cell Cardiol. 22:1-12, 1990.

22- KOHLHARDT, M., SEITETR, C.: Properties of \dot{V}_{max} Block of I_{Na+} Mediated Action Potentials During Combined Application of Antiarrhythmic Drugs in Cardiac Muscle. Naunyn- Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 330:235-244,1985.

23- MALECOT, C.O., TROUTWEIN, W.: On the Relationship Between \dot{V}_{max} of Slow Responses and Ca-Current Availability in Whole-cell Clamped Guinea Pig Heart Cells. Pflugers Arch 410:15-22, 1987.

24- MEIOR, JR H.F. , MAURICE, G.B. , CLAYCOMP, W.C.: Electrophysiological Properties of Cultered Adult Rat Ventricular Cardiac Muscle Cells. The American Physiological Society. 0363-6135/86, 1986.

25- MOUNTCASTLE, V. B.: Medical Physiology. Twelfth Edition Volume II , The C.V. Mosby Company, Saint Louis. s: 1064-1120, 1968.

26- MOUNTCASTLE, V.B : Medical Physiology. The C.V. Mosby Company, Saint Louis. s: 34-75, 1974.

27- OZAKI, S. , NAKAYA, H., GOTOH, Y., AZUMA, M., KEMMOTSU, O., KANNO, M.: Effectes of Halothane and Enflurance on Conduction Velocity and Maximum Rate of Rise of Action Potential Upstroke in Guinea Pig Papillary Muscles. Anesth Analg. 68: 219-225, 1989.

28- PEHLIVAN, F.: Biyofizik. Pelin Ofset Matbaası, Ankara. s: 17-83, 1989.

29- PLONSEY, R., FLEMING, D.G.: Bioelectric Phenomena. Mc Graw-Hill , New York. s: 1-21, 1969.

30- QUINTEIRO, R.A., BIAGETTI, M.O., de FORTEZA, E. : Effects of Lidocaine on \dot{V}_{max} and Conduction Velocity in Uniform Anisotropic Canine Ventricular Muscle. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 15:29-36, 1990.

- 31- REUTER, H., SCHOLZ, H.: A Study of Ion Selectivity and the Kinetic Properties of the Calcium Dependent Slow Inward Current In Mammalian Cardiac Muscle. *J. Physiol.* 264: 17-47, 1977.
- 32- ROBERGE, F.A., BOUCHER, L. : Estimaton of Fractional Changes in Peak g_{Na} , g_{Na}^- , E_{NA} and $h(V)$ of Cardiac Cells From \dot{V}_{max} of the Propagating Action potential. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering.* 37 : 489-499, 1990.
- 33- ROBERGE, F.A., DROUHARD, J.P. : Using \dot{V}_{max} to Estimate Changes in the Sodium Membrane Conductance in Cardiac Cells. *Computer and Biomedical Research.* 20: 351-365, 1987.
- 34- RUCH, T.C., PATTON, H.D. : *Physiology and Biophysics*, W.B. Saunders Campany. volume iv, Philadelphia and London. s: 1-84, 1982.
- 35- SAKMANN, B. , NEHER, E.: *Single Channel Recording*. Plenum Press, New York and London. s: 37-68, 1983.
- 36- SCHOUNHOVEN, R., SCHELLENS, R., GABREELS-RESTEN, A. : Sensory Potentials and Sural Nerve Biopsy: A Model Evaluation . *Muscle and Nerve*, 10:246-262, 1987.
- 37- SHRAGER, P.: The Distribution of Sodium and Potassium Channels in Single Demyelinated Axons of the Frog. *J. Physiology.* 392 : 586-602, 1987.
- 38- YAMAOKA, K.: Does the Maximum Upstroke Velocity of the Action Potential (\dot{V}_{max}) Represents Available Sodium Conductance in Frog Ventricular Cells. *Japanese Journal of Physiology.* 37: 585 -599, 1987.