

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Biyofizik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**PERİFERİK SİNİR İLETİM HIZ DAĞILIMININ MODERN
PROGRAMLAMA DİLLERİ VE VERİ ANALİZ YÖNTEMLERİ
KULLANILARAK MODELLENMESİ**

Cihan ATAK

Danışman

Doç. Dr. Barkın İLHAN

Konya-2021

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans/Doktora Öğrencisi **Cihan ATAK**'ın “**Periferik Sinir İletim Hız Dağılımının Modern Programlama Dilleri ve Veri Analiz Yöntemleri Kullanılarak Modellenmesi**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans olarak kabul edilmiştir.

KONYA/ 11.06.2021

Tez Danışmanı	Doç.Dr.Barkın İLHAN Necmettin Erbakan Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Biyofizik A.D	İmzası
Üye	Prof.Dr.Nizamettin Dalkıç Başkent Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Biyofizik A.D.	İmzası
Üye	Dr.Öğr.Üyesi Seçkin Osmangazi Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Biyofizik A.D.	İmzası

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun .../.../20.. tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

İmzası

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütun bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütun bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

Öğrencinin Adı SOYADI: Cihan ATAK

İmzası:

BENZERLİK RAPORU

Tezin Tam Adı: Periferik Sinir İletim Hız Dağılımının Modern Programlama Dilleri ve Veri Analiz Yöntemleri Kullanılarak Modellenmesi

Öğrencinin Adı Soyadı: Cihan ATAK

Periferik Sinir İletim Hız Dağılımının Modern Programlama Dilleri ve Veri Analiz Yöntemleri Kullanılarak Modellenmesi

ORJİNALLİK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**5**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Konya Necmettin Erbakan University

Öğrenci Ödevi

%**3**

2

dspace.akdeniz.edu.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

3

Submitted to Imperial College of Science, Technology and Medicine

Öğrenci Ödevi

%**1**

4

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

pt.scribd.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

erbakan.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

Submitted to Trakya University

Öğrenci Ödevi

<%**1**

8

www.sanalbiyoloji.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

Danışman Öğretim Üyesi Adı Soyadı: Doç.Dr.Barkın İlhan

İmza:

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam ve eğitimim boyunca bana yol gösteren ve büyük emek veren danışman hocam Doç. Dr. Barkın İLHAN'a,

Yüksek lisans eğitimin ve tez çalışmama büyük emek veren, aynı zamanda her zaman anlayış ve sabır gösteren sayın hocam Prof. Dr. Nizamettin DALKILIÇ'a,

Tez çalışmam sırasında öneri ve fikirleri ile her zaman desteğini hissettiğim Arş. Gör. Murat Cenk ÇELEN'e ve Dr. Öğr. Üyesi Seçkin TUNCER'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Cihan ATAK

İÇİNDEKİLER

Tez Onay Sayfası	ii
Beyanat.....	iii
Benzerlik Raporu	iv
Önsöz Ve Teşekkür	v
Kısaltma ve Simge Listesi.....	viii
Şekiller Listesi.....	ix
Tablolar Listesi.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periferik Sinir Sistemi.....	4
2.2. Aksiyon Potansiyeli	5
2.1.1. Aksiyon Potansiyelinin Oluşumu ve Fazları	6
2.1.2 Miyelinli ve Miyelinsiz Aksonlarda Aksiyon Potansiyeli	8
2.3. Bileşik Aksiyon Potansiyeli (BAP)	9
2.3.1. İleri Modelleme	10
2.3.2. Ters Problem.....	11
2.4. Sinir İletim Hız Dağılımı (SİHD) Tahmini	14
2.5. Biyoelektronik Tıbbın Yeni Bir Cihaz İhtiyacı	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Konvolüsyon Metodu	17
3.2. Merkezi İşlem Birimi ve Grafik İşlem Birimi Kullanımı.....	20

3.3. Periferik Sinir Demeti Analizi (PNBA) Yazılım Kütüphanesi Geliştirilmesi..	22
3.4. Model Üzerinden Sinir İletim Hız Dağılımı (SİHD) Hesaplaması	24
4. BULGULAR	25
4.1. Histolojik Kesitler.....	25
4.2. Bileşik Aksiyon Potansiyelleri	26
4.3. Sinir İletim Hız Dağılımları.....	27
4.4. İşlemci Farklılıkları	28
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
7.KAYNAKLAR	33
8. ÖZGEÇMİŞ.....	35

KISALTMA VE SİMGE LİSTESİ

(*): Konvolüsyon operatörü

AP: Aksiyon Potansiyeli

BAP: Bileşik Aksiyon Potansiyeli (“Compound Action Potential”)

N: Hız grubu sayısı

q: TLAP temel fonksiyonu (“basis function”)

PSS: Periferik Sinir Sistemi

SİHD: Sinir İletim Hız Dağılımı (“Nerve Conduction Velocity Distribution”)

t: Zaman

TLAP: Tek Lif Aksiyon Potansiyeli (“Single Fiber Action Potential”)

w: Lif sayısı

Δt : Zaman aralığı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Periferik Sinir Sistemi Anatomisi ve Şematiği.....	4
Şekil 2.2. Dinlenme durumunda Hücre İçi ve Dışı İyon Akışı.....	6
Şekil 2.3. Aksiyon Potansiyeli ve Fazları.....	7
Şekil 2.4. Miyelinli ve Miyelinsiz Sinir Lifleri.....	9
Şekil 2.5. BAP oluşumu (Cummins ve ark. 1979)	10
Şekil 2.6. Cummins SİHD Tahmini (1979)	12
Şekil 2.7. Cummins 2 BAP Kaydı ile SİHD.....	13
Şekil 2.8. Hirose ve Ark. Frekans Spektrum Analizine Dayalı SİHD'leri.....	14
Şekil 2.9. Gu ve Gander SİHD.....	15
Şekil 2.10. González-Cueto ve Parker SHİD tahminleri (2002).....	15
Şekil 3.1. Sürekli Bir Fonksiyon Sinyali.....	17
Şekil 3.2. Belirli Zaman Aralıklarına Bölünmüş Sürekli Sinyal.....	17
Şekil 3.3. Sinyal İçerisinde Zaman Bağlı Uyarı Şiddetleri.....	18
Şekil 3.4. Geçikmelere Bağlı Olarak Oluşan Sinyaller.....	18
Şekil 3.5. Geçikmeli Sinyaller ve Toplamları.....	19
Şekil 3.6. Merkezi İşlemci Birimi.....	20
Şekil 3.7. Grafik İşlemci Birimi.....	20
Şekil 3.8. MİB ve GİB İşlemci Çekirdek Yapıları.....	21
Şekil 3.9. Sinir Demeti Histolojik Kesitleri.....	22
Şekil 3.10. Yazılım Arayüzü İstenen Parametreler.....	23
Şekil 3.11. Yazılım Arayüzü Lif Oluşturma Göstergesi.....	24
Şekil 4.1. Hesaplanmış Sinir Demeti Histolojik Kesiti-1.....	25
Şekil 4.2. Hesaplanmış Sinir Demeti Histolojik Kesiti-2.....	26
Şekil 4.3. BAP1.....	26

Şekil 4.4. BAP2.....	27
Şekil 4.5. BAP1, BAP2 ve Konvolüsyonları.....	27
Şekil 4.6. Hesaplanan Sınır İletim Hız Dağılımı.....	28



TABLolar LİSTESİ

Tablo 3.1. Lif çapları ve Hızları.....	23
---	----



ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Periferik Sinir İletim Hız Dağılımının Modern Programlama Dilleri ve Veri Analiz Yöntemleri Kullanılarak Modellenmesi

Cihan ATAĞ

Biyofizik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi / Konya -2021

Sinir İletim Hız Dağılımlarının (SİHD) belirlenmesine dayalı yöntemler, otoimmün faktörler, diyabet, enfeksiyonlar, tümörler gibi nedenlere bağlı gelişen nörolojik hastalıklarda tanı konulmasına yardımcı olan yöntemlerdir. Günümüzde, klinikte kullanılan standart sinir iletim hızı ölçümleri, bu ilgili patolojik durumlarda erken tanı ve sonrasındaki takip sürecinde görece zayıf kalmaktadır. SİHD hesaplamaları, standart iletim hızı ölçümlerine kıyasla çok daha detaylı sonuçlar sunmaktadır. SİHD, sinir üzerinde farklı hızlarda ileten lif gruplarının oransal bileşenlerini verebildiğinden, bu gruplardan herhangi birini tutan nöropatik durumların erken tanısına yardımcı olabilmektedir. SİHD hesaplamaları için önerilen çeşitli yöntemler literatürde 40 yıla yakın bir zamandır var olmasına rağmen, içerilen üst düzey matematik kavramlar ve ihtiyaç duyulan yüksek hesaplama gücü nedeniyle pratikte kullanımı sınırlı düzeyde kalmıştır. Son dönemlerde modern bilgisayar sistemlerinin bu hesaplamaları çok rahat yapar hale gelmiş olsa da herhangi bir açık-kaynaklı yazılımsal çözüm göze çarpmamaktadır.

SİHD'nin non-invazif olarak elde edilmesi ancak Bileşik Aksiyon Potansiyeli (BAP) kayıtlarının matematiksel analizi ile mümkün olmaktadır. Öyle ki, bu tez çalışmasında da bu doğrultuda, hız dağılımlarının oluşturulmasında iki noktadan BAP kayıtlarının konvolüsyonuna dayalı bir yöntem kullanılmıştır. Nöropatik hastalıklarda, sinir liflerinin miyelin yapılarının bozulması ve bu bozulmaların sinir iletimine olan kolektif etkileri ön planda olduğundan, sinir demetinin yapısında farklı tip liflerde miyelin varlığı kullanılan modelde dikkate alınmaktadır. Ek olarak, özellikle büyük veri setlerini içeren doğrusal sistemlerde çok sayıda veriye aynı anda işlem yapılmasını sağlayan modern işlemci mimarilerinin olası kullanımları irdelenmiş, grafik işlemci birimleri ile merkezi işlemci birimleri kullanımı arasındaki veri işleme hızları kıyaslanmıştır.

Bu tez çalışmasında, yukarıda bahsedilen hesaplama süreçlerinin gerçekleştirilmesine yönelik olarak, Python programlama dilinde PNBA ("Peripheral Nerve Bundle Analysis") adında bir yazılım kütüphanesi geliştirilmiştir. Bu kütüphane ve yardımcı program kodları yardımıyla, sinir lif sayısı, miyelinli ve miyelinsiz akson oranı gibi parametreler girilerek, sinir demetleri modellenebilmekte, oluşturulan bu modeller üzerinden tahmin ve analizler yapılabilmektedir. Ek olarak, aralarında belirli bir mesafe bulunan iki farklı noktadan alınan BAP kayıtları üzerinden sinir iletim hız dağılımları da hesaplanabilmektedir. PNBA kullanılarak geliştirilecek yazılımlar, kliniklerde uygulanan rutin ölçümlere uyarlanarak, nöropati olarak kendini gösteren çeşitli nörolojik hastalıkların erken tanı ve takibi için büyük oranda yol gösterici olabilecektir. Dolayısıyla, gelecekte iletim hız dağılımlarının gerçek zamanlı olarak hesaplanabileceği pratik cihazların yönetsel temelleri oluşturmuştur.

Anahtar Kelimeler: Aksiyon potansiyeli, Bileşik aksiyon potansiyeli, Periferik sinir demeti, Sinir iletim hız dağılımı.

ABSTRACT

REPUBLIC OF TURKEY

NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Modeling of Peripheral Nerve Conduction Velocity Distribution Using Modern Programming Languages and Data Analysis Methods

Cihan ATAK

Department of Biophysics

Master Thesis / Konya-2021

Methods based on the determination of nerve conduction velocity distribution (NCVD) are methods that help diagnosis of neurological diseases that develop due to causes such as autoimmune factors, diabetes, infections or tumors. Currently, standard measurements of nerve conduction velocity used in clinical context remain relatively weak for early diagnosis and subsequent monitoring of those pathological conditions. NCVDs offer much more detailed results than standard conduction velocity measurements. Since NCVD can give proportional components of fiber groups that are conveyed at different velocities along the nerve, it can help early diagnosis of neuropathic conditions that occur on any of these groups. Although various methods for calculating NCVD calculations have been proposed during past 40 years, their practical usage has remained limited due to involved high-level mathematical concepts and immense computational cost. Although modern computer systems have evolved to a very convenient level to perform these calculations, no open-source software solution has yet emerged.

Non-invasive acquisition of NCVD is only possible via mathematical analysis of compound action potential (CAP) data. In this thesis study, a method based on convolution of CAP recordings from two distinct points along the nerve was used for estimating NCVDs. Since the degradation of myelin structure on nerve fibers is among the main causes of neuropathy, the very possibility of myelin presence on different types of fibers existing in nerve bundle is included in the model. In addition, modern processor architectures that allow concurrently processing large amounts of data, especially involving linear systems of moderate size as in our case, were comparatively examined on both graphics processor units (GPUs) and central processor units (CPUs).

In this thesis study, a software library called PNBA (“Peripheral Nerve Bundle Analysis”) was developed in the Python programming language for the realization of the above-mentioned computational processes. With the help of this library and utility codes, parameters such as the number of nerve fibers, myelinated and non-myelinated axon ratio can be entered and nerve bundles can be modeled, and estimates and analyses can be made through the created models. In addition, nerve conduction velocity distributions can also be calculated using CAP records taken from two different locations along the nerve with a certain distance between them. Software that will be developed using PNBA could easily be adapted for routine measurements in clinics and could provide insight for early diagnosis and monitoring of various neurological diseases manifesting their selves as neuropathy. Therefore, the methodological foundation of future practical clinical devices for obtaining fast NCVDs on-the-fly was established.

KeyWords: Action Potential, Compound Action Potential, Peripheral Nerve Bundle, Nerve Conduction Velocity Distribution

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik sinirler çok sayıda (~binler mertebesinde) sinir lifinin bir araya gelmesiyle oluşan, çok büyük miktarlarda verinin elektriksel olarak vücut içinde ve uzak noktalar arasında iletimine olanak sağlayan (“çok canlı”) kablo benzeri yapılardır. Periferik sinirler içinde yer alan sinir liflerinden her biri ise farklı çaplarda olabilmekte ve dış yüzeylerinde, dış ortamdan ne düzeyde izole olduklarını büyük oranda belirleyen bir “miyelin kılıfı” bulundurabilmekte veya bulundurmayaabilmektedirler. Miyelin kılıfının varlığı bu bağlamda sinir iletim hızını etkileyen en önemli faktörlerden birisi olduğundan, sinir iletim hızının belirlenmesi ile ilgili olarak, miyelin yapının zarar gördüğü nöropatilerin tespitine yönelik çok sayıda çalışma yapılagelmektedir. Bu amaçla klinikte rutin olarak ölçülen parametrelerden olan “en iyi ileten liflerin iletim hızı”, adından da anlaşılacağı üzere yalnızca sinir lif demetinin içindeki en hızlı ileten liflerin sonucunu yansıtmaktadır ve dolayısıyla değer olarak azalması da yalnızca bu lif grubunun demiyelinizasyonunu yansıtmaktadır. Öte yandan, birçok nöropatide özellikle erken dönemlerde, hızlı ileten sinir liflerinin tümü etkilenmez. Örneğin, diyabet ve üremi gibi nöropatiye neden olan hastalıklarda yavaş ileten lif gruplarının etkilendiği gösterilmiştir (Cruz Martinez ve ark. 1980; Harati 1987; Tuncer ve ark. 2011). Farklı hızlarda ileten lifler kabaca “yavaş”, “normal” ve “hızlı” ileten olarak gruplanırsa, nöropatilerin erken dönemlerinde bu grupların tümünde veya bazılarında bozulma meydana geldiğinde hesaplanan sinir iletim hız dağılımı (SİHD), bu bozulmaların tespit ve analizine yönelik en geçerli girişimsel olmayan yöntemler arasındadır. Örneğin, 100 adet hızlı ileten liften oluşan ve iletim hızı ölçümlerinde 60 m/s’lik bir hız değerinin elde edildiği bir sinirde, gelişen nöropatik bir duruma bağlı olarak bu liflerin %90’ı hasara uğradığında tekrar ölçüm yapılsa, yine 60 m/s’lik bir hız ölçümü elde edilmesi beklenir. Bunun nedeni, nöropatik durumdan etkilenmeyen, liflerin %10’u da hızlı ileten liftir ve hasar gören %90’lık grubun durumu tespit edilememiş olur. Aynı örnekte SİHD hesaplandığında ise tüm liflerin görece durumları hesaplanmış olacağından, bozulmaya uğramış yavaş ileten %90’lık lif grubunun ve sağlam olan %10’luk grubun tüm lifler arasındaki oranları hakkında bilgi de elde edilebilmektedir. Diğer bir deyişle, SİHD hesaplandığında hız değerleri sadece en hızlı olan lifler üzerinden ziyade sinirde yer alan tüm liflere ilişkin olarak

hesaplandığından klinik olgularda nöropatilerden kaynaklanan anormal durumlar çok daha erken tespit edilebilir (Tuncer ve ark. 2011).

Teorik olarak SİHD sinir demetindeki her bir lifin ayrı ayrı hız değerlerini içermektedir. Ancak bu yaklaşım pratikte uygulanabilir olmadığından, SİHD bileşik aksiyon potansiyeli (BAP) kaydı verisi üzerinden bir ters problem çözümü hesaplanarak ve bu çözümde yer alan “ileri model”de her bir life ilişkin bir aksiyon potansiyeli dalga formu öngörüldüğünden/varsayıldığından dolayı belli düzeyde belirsizlik içerecek şekilde hesaplanır. Sinir iletim hızı ölçümlerinde, deri yüzeyine yerleştirilen elektrotlar yardımı ile “supramaksimal” (tüm lifleri uyaracak asgari düzeyde verilen elektriksel akım) uyarısına sinir doğrultusunda ve uyarı noktasına belirli bir uzaklıkta yanıt olarak gözlenen BAP verisi kaydedilir. Bu açıdan BAP, periferik sinir demetindeki tüm lif gruplarındaki lifler üzerindeki aksiyon potansiyellerinin kayıt noktasına varana kadar, kendi iletim hızları etkisinde belli oranlarda geride kalmış hallerinin elektriksel potansiyel değerleri toplamıdır. BAP zaman serisi kullanılarak sinire ilişkin, iletim hızı, latansı, genliği ve uyarılabilirliği gibi önemli bilgilere ulaşılabilir. Ancak BAP verileri ek olarak matematiksel açıdan uygun şekilde daha ileri analiz yöntemlerine tabi tutulursa bu tezin ana konusu olan SİHD elde edilmektedir. Bireylerde hesaplanan SİHD’nin ilgili popülasyona ilişkin olarak belirlenecek klinik normalleriyle uyumluluk düzeyi, nöropatilerin erken tanısında yardımcı olabilir. Literatürde SİHD elde edilmesine yönelik bir dizi temel yöntem (Barker 1981; Cummins ve ark. 1979a; Cummins ve ark. 1979b; Gu ve ark. 1996; Hirose ve ark. 1986) ve bu yöntemler üzerinde yapılmış iyileştirmelere dayalı daha ileri yöntemler önerilmiştir. Bu yöntemler ve çalışma prensipleri aşağıda özetlenmektedir.

Bütün bu bilgiler doğrultusunda bu tez çalışmasının amacı, bir periferik sinir demetinin lif dağılımının kolay hesaplanabilen ve saha kullanımına uygun bir matematiksel modele uygun olarak, yalnızca non-invazif elektrofizyolojik uyarı ve kayıta dayalı BAP ölçümleri üzerinden, sinirin histolojik kesitindeki lif çap dağılımlarını (dolayısıyla iletim hızlarını) mümkün olan en fazla doğrulukta yansıtacak şekilde hesaplanmasıdır. Bu amaç doğrultusunda, literatürde önerilen yöntemler arasında en az varsayımı içeren ve temel konvolüsyon dışında fazla işlemci gücü gerektirmeyen bir matematiksel modele dayanan 2BAP (“2CAP”) yöntemi Python programlama dilinde implemente edilerek, SİHD’nin BAP

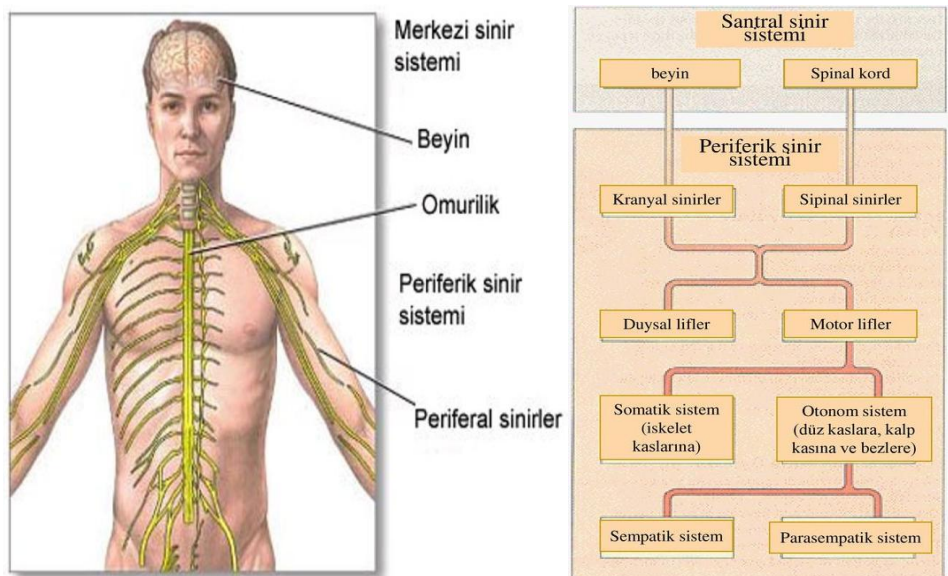
üzerinden hesaplanabildiği, PNBA (“Peripheral Nerve Bundle Analysis”) adında açık kaynak kodlu bir yazılım kütüphanesi geliştirilmiştir. Elde edilen bilgi birikimi ve yazılım sayesinde, gelecek çalışmalarda klinikte hızlı SİHD ölçüm ve hesaplaması için üretilebilecek tıbbi cihazların temelleri atılmış olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Sinir Sistemi

Periferik sinir sistemi, somatik sinir sistemi ve otonom sinir sisteminden oluşur. Somatik sinir sistemi de kendi içinde, motor ve duysal işlevlere sahip kranial sinirler ve omurilik sinirlerinden oluşmaktadır. Somatik sinir sistemi vücudumuzda aksonlar yardımı ile çizgili kaslara bağlanarak, merkezi sinir sisteminden gelen uyarıları bu kaslara iletir. Bu sayede istemli vücut hareketleri ortaya çıkar. Otonom sinir sistemi, sempatik ve parasempatik sinir sistemi alt bölümlerine ayrılır. Otonom sinir sisteminin somatik sinir sistemine kıyasla, gerçekleştirdiği eylemlerin çoğu istemsizdir ve temel olarak merkezi sinir sistemini kalp, akciğerler veya mide gibi iç organlara bağlayan duysal ve motor nöronlardan oluşur. Vücudun iç değişkenlerini izlemek ve bunları uygun şekilde ayarlamak gibi işlevleri vardır. Sempatik sinir sistemi vücudun acil durumlara hazırlıklı olmasına yardımcı olur; örneğin kalp atış hızını ayarlayarak “savaş ya da kaç” yanıtını güçlendirir. Bir bakıma bu yanıt ile, parasempatik sinir sistemi, sempatik sinir sistemine bağlı değişiklikleri tersine çevirmekte ve vücudun durumunu geri yükleyerek “dinlen ve sindir” yanıtını güçlendirmektedir. Periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemindeki kafatası, omurga ve kan-beyin bariyeri gibi koruma yapılarına sahip olmadığından çevresel etkilere karşı daha savunmasızdır.

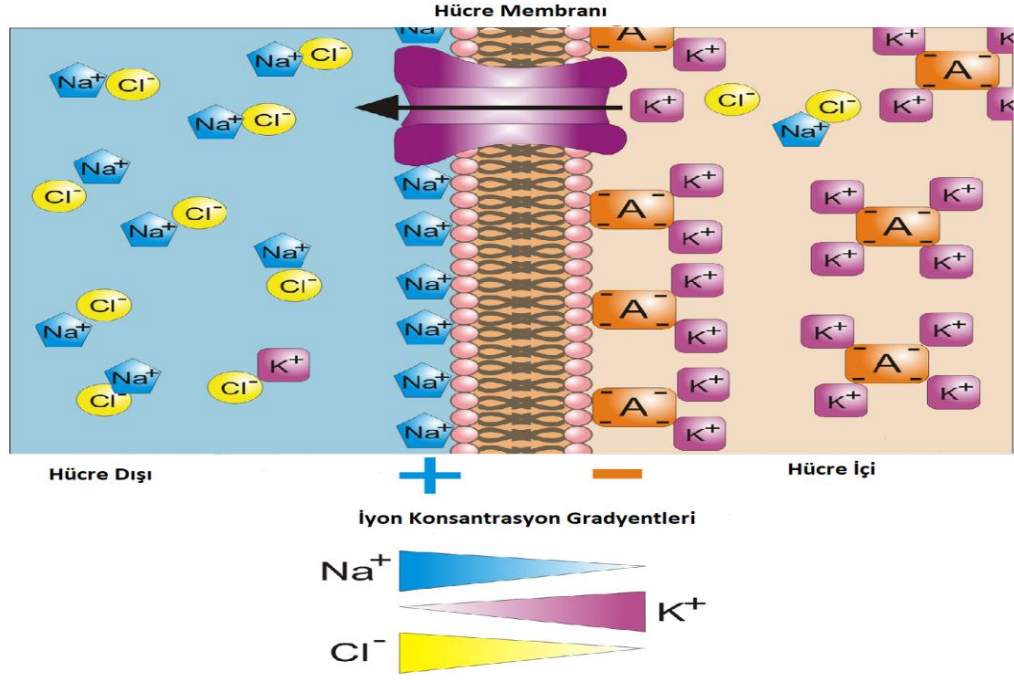


Kaynak: Yıldırım M. ‘Sistemik Anatomi’ den modifiye edilmiştir.

2.2. Aksiyon Potansiyeli

Hücreler, iç ve dış ortamlarındaki iyon konsantrasyonu farklılığından kaynaklanan elektriksel bir potansiyele sahiptirler. Hücrenin herhangi bir uyarıya maruz olmadığı evrelerde sahip olduğu potansiyel değerine “dinlenme membran potansiyeli” adı verilir. Dinlenme membran potansiyeli hücre tipine bağlı olmakla birlikte belli bir sinir hücresi için yaklaşık -50mV ile -70mV aralığında bir değerdedir. Bu değer hücre membranında bulunan iyon kanallarının tipine, dağılımına ve dinlenme durumunda hücre içi ve hücre dışı sıvılardaki farklı iyonların konsantrasyonlarına bağlıdır. Sinir hücrelerinde, potasyum (K^+) ve organik anyonlar genellikle hücre içinde hücre dışına göre daha yüksek konsantrasyonda, sodyum (Na^+) ve klor (Cl^-) iyonları ise hücre dışında daha yüksek konsantrasyondadır. Bu konsantrasyon farklılıkları, hücre membranındaki pasif kanallar üzerinden iyon akışını sağlayan konsantrasyon gradyentleri oluşturur. Dolayısıyla, K^+ iyonları hücre içinden dışarı çıkma, Na^+ iyonları ise hücre içine doğru hareket etme eğilimindedir. Membran dinlenme durumunda K^+ iyonuna daha fazla geçirgen olduğundan, K^+ dinlenme potansiyelinin üzerinde diğer iyonlara göre daha fazla etkiye sahiptir. Konsantrasyon gradyentleri, içeri giren Na^+ iyonlarının dışarı atıldığı ve dışarı çıkan K^+ iyonlarının eş zamanlı olarak içeri geri alındığı, metabolik enerjinin kullanıldığı Na^+-K^+ pompası sayesinde korunarak devam ettirilir ve bu şekilde dinlenme potansiyelinin sabit değerinde tutulması sağlanır.

Periferik sinir sistemi (PSS), insan vücudundaki çevresel konumdaki organ ve kasları veri iletimi için, tıpkı telefon kabloları gibi beynimize bağlayan bir sistemdir. Örneğin elimizi hareket ettirmek istediğimizde, beynimiz PSS üzerinden aracılığıyla elimize sinyaller gönderir ve kasların kasılmasını sağlar. Ancak, beynimiz sadece elimizin hareket etmesini sağlamakla kalmaz, elimizdeki kaslara kasılma esnasında süregelen şekilde çok sayıda elektriksel sinyal göndererek elimizin hareketlerinin son derece hassas bir şekilde düzenlenmesini de mümkün kılar. Bu iletişimi sağlayan sinyallerin her birine “Aksiyon potansiyeli” (AP) adı verilir. AP, bir sinir veya kas hücresinin dinlenme durumunda negatif (polarize) olan membran potansiyelinin, saniyenin binde biri mertebesinde kısa bir süre içerisinde hızla değişerek dinlenme haline görece yavaşça geri ulaştığı fazik bir değişiklik olarak tanımlanır (Pehlivan 1997).



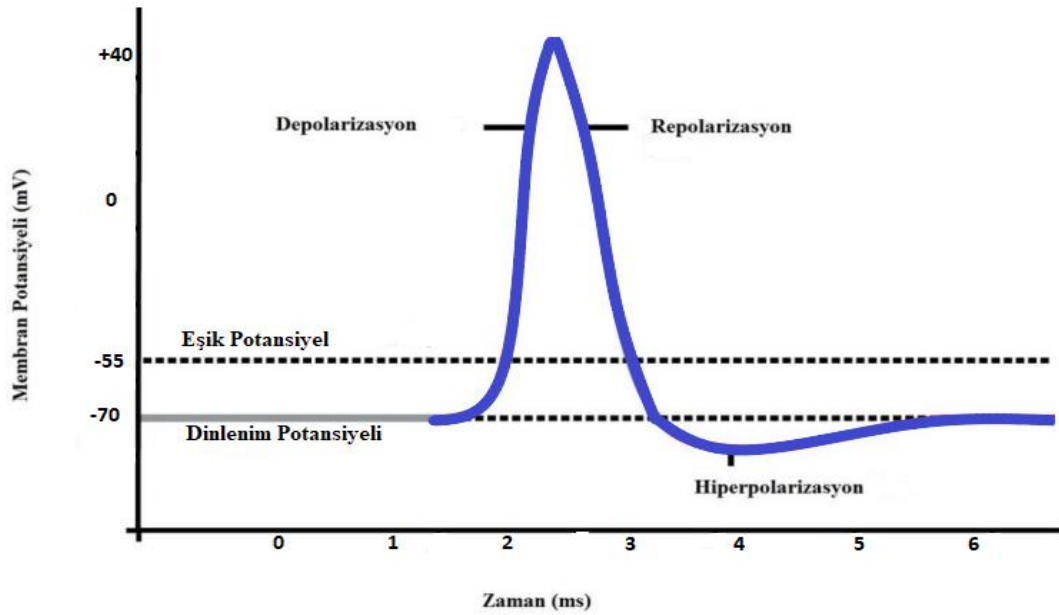
Şekil 2.2. Dinlenme durumunda hücre içi ve dışı iyon akışı

Kaynak: Ege Üniversite Fizyoloji Bölümünden modifiye edilmiştir

2.1.1. Aksiyon Potansiyelinin Oluşumu ve Fazları

AP, hücre tipine göre farklılık göstermekle birlikte, hücre gövdesine başka bir kaynaktan gelen bir elektriksel akım uyarınının, aksonun hücre gövdesinden dışarı doğru uzandığı ve voltaj-kapılı iyon kanalları içeren ilk nokta olan “hillock” a belli bir asgari şiddette ulaşması ve burada bir yerel depolarizasyona neden olması ile başlar. Bu depolarizasyon, dinlenme zar potansiyelinin görece biraz yukarısında bir seviyede olan membran eşik potansiyel değerine ulaşabilirse hücre içi ve dışı arasındaki bu potansiyel değerine duyarlı Na⁺ kanallarının açılmasına neden olur ve aksiyon potansiyeli oluşumunu tetikler. Na⁺ iyonları kanallar üzerinden hücre içine girdikçe, membran potansiyeli daha da artar ve daha yüksek potansiyel değerlerine duyarlı olan kanallarda açılır. AP'nin bahsedilen bu depolarizasyon evresi çok hızlı gerçekleşen ve “pulsatif bilgiyi” oluşturan kısımdır. Sonraki evreler görece çok daha yavaş gerçekleşir. Tekrar vurgulamak gerekirse, AP sadece eşik potansiyel değerine ulaşılabilirse meydana gelir; ulaşılamazsa oluşmuş olan yerel depolarizasyon dalgasının etkisi yok olarak dinlenme potansiyeline geri dönüş olur. Eşik potansiyel değerine ulaşılabilirse ise AP oluşumu kaçınılmazdır ve maksimum yanıt olan AP şeklinde ortaya çıkar. Dolayısıyla, aksiyon potansiyeli “ya hep ya hiç” yasasına uyan ve akson boyunca voltaj-kapılı kanallar bulundurduğu sürece komşu bölgelerde tekrar oluşarak ilerleyen bir “oto-dalga” olarak tanımlanır.

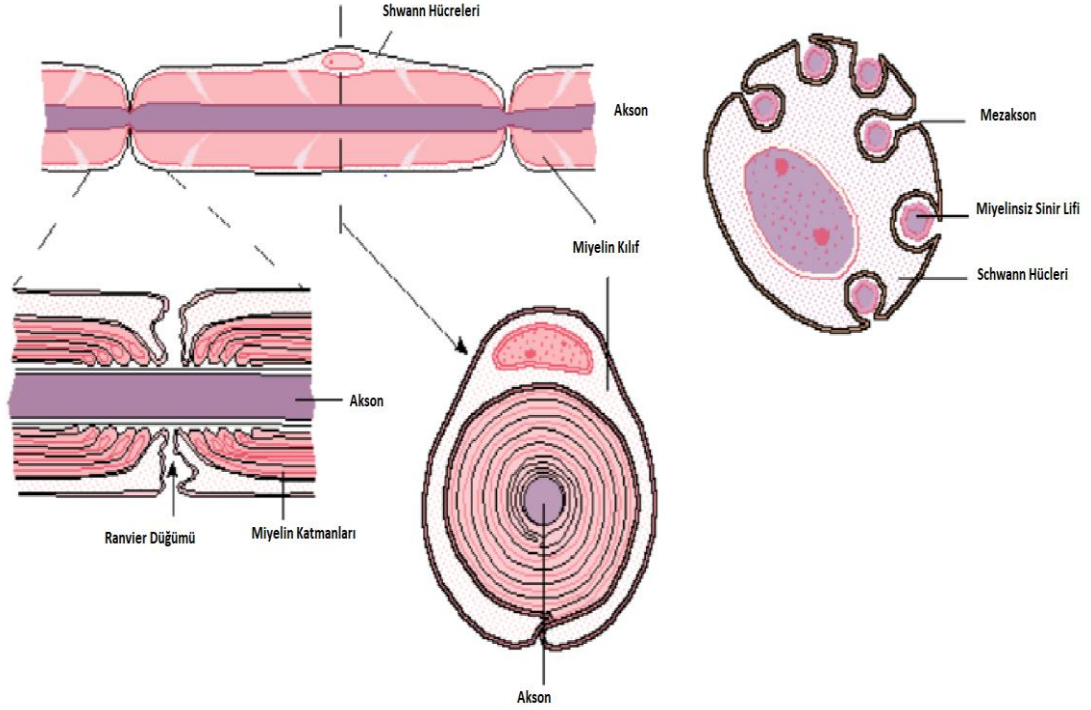
AP'nin depolarizasyon evresinde Na^+ iyonlarının içeriye girmesi sonucu membran potansiyeli bir yandan yükselerek yeni voltaj bağımlı Na^+ kanallarının açılmasına neden olmakta, 0 değerini de aşarak çıkabileceği maksimum büyüklük olan Na^+ 'un Nernst denge potansiyeline doğru yaklaşmakta iken, bir yandan da daha düşük potansiyel değerlerinde açılan ve dolayısıyla halihazırda açık durumda bulunan kanallar kapanarak "inaktive" olurlar. Öte yandan, hücre içindeki pozitif yük artışı, sürecin başından beri aynı zamanda voltaj kapılı K^+ kanallarının açılmasına da neden olmaktadır ve oluşan elektrokimyasal gradyent neticesinde K^+ iyonları da eş zamanlı olarak hücre dışına doğru hareket etmeye başlar. K^+ iyonları hücre dışına çıkışı daha düşük bir gradyent etkisiyle gerçekleştiğinden görece daha yavaştır ve etkisi AP tepe noktasına ulaşılması ve Na^+ kanallarından kaynaklanan depolarizasyon etkisi ortadan kalktıkça belirgin şekilde görülmeye başlar ve dinlenim durumuna görece daha yavaş bir geri dönüşün gerçekleşmesini sağlarlar. Voltaj bağımlı Na^+ kanallarının da inaktive olduklarından dolayı tersi bir etkiye neden olamadığı bu evreye "repolarizasyon evresi" denir. Repolarizasyon süresince, K^+ gradyenti egemen olduğundan ve voltaj kapılı K^+ kanalları görece yavaş kapandığından, dinlenim potansiyeli de aşılarak K^+ denge potansiyeline doğru bir küçük genlikli kayma gözlenir ki bu evreye de "hiperpolarizasyon evresi" adı verilmektedir.



Şekil 2.3. Aksiyon Potansiyeli ve Fazları

2.1.2 Miyelinli ve Miyelinsiz Aksonlarda Aksiyon Potansiyeli

Bir sinir üzerindeki aksonlar, miyelinli ve miyelinsiz olmak üzere iki tipte olabilir (Şekil 2.4). Miyelinli aksonlar, lipid katmanlarından oluşan yassı hücreler olan Schwann hücreleri ile ardı sıra sarmalanmış durumdadırlar. Bu hücreler tıpkı bir elektrik kablosunun etrafını saran plastik izolasyon katmanına benzer şekilde, aksonun dış ortamdan büyük oranda yalıtılmasını sağlar. Aksonu sarmalamış olan ardışık iki Schwann hücresi arasında yer alan ve aksonun hücreler arası ortamla irtibat halinde bulunduğu “Ranvier düğümü” adı verilen kısa aralıklar bulunur. Ranvier düğümlerinde iyon kanalları bulunduğundan, AP yalnızca bu bölgede oluşabilir. Oluşan AP'nin etkisi, sonraki Ranvier düğümüne kadar, mesafe ile eksponansiyel olarak azalacak şekilde bir potansiyel kaybına uğrayarak, yani “elektrotonik” şekilde ulaşmakta ve oraya ulaşabilen potansiyel farkı yeniden AP oluşmasına neden olmaktadır. Miyelinsiz aksonlarda ise akson ve dış ortam arasında etkin bir izolasyon olmaksızın akson boyunca da iyon kanalları bulunduğu için elektrotonik iletimin bölgesel hızlandırıcı etkisi gerçekleşmez ve sadece ardışık bölgelerde aksiyon potansiyeli oluşumuna dayalı (bir fitilin yanmasına benzer şekilde) yavaş iletim gerçekleşir. Bu nedenlere bağlı olarak, miyelinli aksonlarda iletim hızı 10-150 m/s arasında değişirken, miyelinsiz aksonlarda iletim hızı 0,5-10 m/s aralığında olmaktadır (Falces ve ark., 2005). Ek olarak, miyelin kılıf genel kural olarak büyük çaplı aksonlarda bulunmakta, kendisi de aksonun toplam çapını bir miktar artırmaktadır. Memeli periferik sinir sisteminde akson çapları geneliyle 0,1 µm ile 20 µm arasında bulunmakta, çapı 1-2 µm'den büyük aksonların ise miyelinli olduğu görülmektedir (Waxman 1981; Canta ve ark. 2010). Yapılan çalışmalarda, sinir lif çapı ile iletim hızı arasında doğrusal bir ilişkinin oluşu gösterilmiş ve akson çapı arttıkça iletim hızının artışı belirlenmiştir (BeMent 1981; Stein 1981). Akson çapı yanında, miyelin kılıf kalınlığı ile akson çapının oranının iletim hızını etkileyen önemli bir parametre olduğu, bu bağlamda miyelin kılıf kalınlığı ' d ' ve akson çapı ' R ' olarak alınırsa, $\ln(d/R)=-1/2$ için iletim hızının optimum/en yüksek değerini aldığı gösterilmiştir (Waxman 1981).



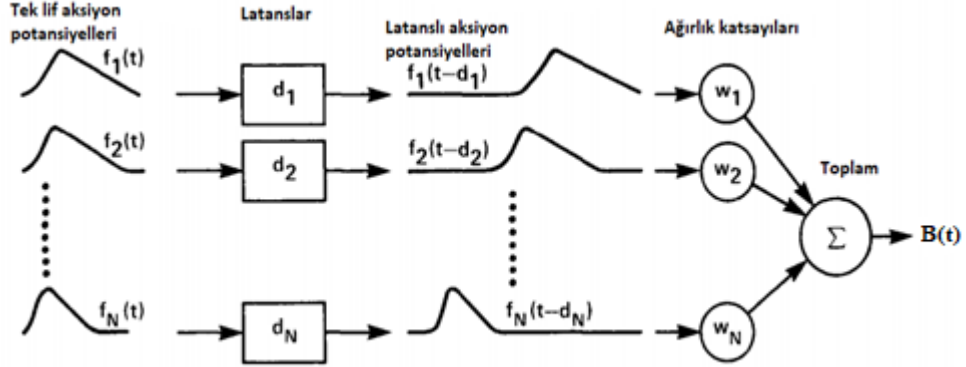
Şekil 2.4. Miyelinli ve Miyelinsiz Sinir Lifleri

Kaynak: University Edinburgh, 2001: Applied Sciences web sitesi

2.3. Bileşik Aksiyon Potansiyeli (BAP)

Periferik sinirler, farklı iletim hızlarına sahip birçok sinir lifinin bir sinir demeti içinde toplanması ile oluşur (Patzelt 1953). Dışarıdan uyarım söz konusu ise, uyarın akım şiddeti ve süresine bağlı olarak bu liflerin bir kısmı ya da tamamı uyarılabilir. Bu açıdan, tüm lifleri uyararak için yeterli akım-süre ikilisini sağlayacak minimum şiddetteki uyarana “supramaksimal uyarın” adı verilir. Uyarılan sinirde bulunan liflerin her birinde oluşan AP’lerin toplamının hacim iletkeninde belli bir uzaklıkta elde edilen elektrofizyolojik kaydına BAP adı verilmektedir (Pehlivan 1997).

BAP dalgaformu kaynağı ve kısmen de deseni açısından AP dalga formuna göre oldukça farklıdır. Sinirin uyarıldığı uyarın şiddeti belli bir büyüklüğe ulaşmadığı sürece demetteki liflerin hiçbiri uyarılmaz. Uyarın şiddeti arttırıldıkça, ilk önce hızlı ileten (uyarılabilirliği fazla olan) lifler uyarılmaya başlar. Bu lifler aynı zamanda çapları büyük ve miyelinli olan liflerdir. Uyarın şiddeti daha da fazla arttırıldığında yavaş ileten küçük çaplı liflerin de kademe kademe uyarılmasıyla kaydedilen BAP’ın genliği artar, deseninde değışmeler olur. Teorik olarak BAP, her bir sinir lifine ait TLAP’ların belli bir noktada, belli bir zaman aralığında gözlenen uzay-zamansal toplamıdır. Şekil 2.5’te, BAP oluşumu gösterilmiştir.



Şekil 2.5. BAP Oluşumu

Kaynak: Cummins ve ark. (1979)

BAP üzerinde yapılmış olan bir dizi çalışmada, TLAP ile BAP arasındaki yukarıda bahsedilen ilişkiden faydalanılarak, altta yatan SİHD'nin tahminine ilişkin matematiksel modeller oluşturulmuş ve bu modellere ilişkin çözümler önerilmiştir. TLAP'ların dalga formlarına ilişkin varsayımları da içeren "ileri modelleme" ("forward modeling") ve elde gerçek BAP verisi bulunduğunda bu modele dayalı olarak belli düzeyde belirsizlikle SİHD'nin hesaplandığı ters problem ("inverse problem") çözümlerini içeren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çözümlerin doğruluk düzeyini belirlemek ve daha ileri düzeyde değerlendirebilmek için geliştirilmiş bilgisayar simülasyonları da bulunmaktadır (Tu ve ark., 1997; Wells ve Gozani 1999).

2.3.1. İleri Modelleme

BAP genliği ve süresinin uyarı noktasına olan uzaklığına bağlı gösterdiği farklılık üzerine çalışmalar bulunmaktadır (Erlanger ve Schoepfle 1946; Schoepfle ve Erlanger 1951, 1949). BAP verisi sinir üzerindeki lif gruplarına ait TLAP'ların toplamına karşılık geldiğinden (Gasser 1927) bu süreci anlamak için matematiksel yöntemler önerilmiştir (Cummins ve ark., 1979b; Falces ve ark., 2005; Heringa ve ark., 1982; Hirose ve ark., 1986; Schoonhoven ve ark., 1986a; Schoonhoven ve ark., 1986b; Stegeman ve De Weerd, 1982). Bunların en temeli olan ileri modellemede, TLAP dalga formu zaman (t) ve iletim hızının (v) bir fonksiyonu olarak Eşitlik 1'deki şekilde tanımlanır:

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

$A(v)$: Sinir iletim hızına bağlı olan TLAP genliği

$a(t)$: Birim TLAP genliği

$q(v,t)$: Sinir iletim hızı TLAP dalga biçim fonksiyonu

$(*)$: Konvolüsyon operatörü

Sinir üzerinde bulunan farklı iletim hızlarına sahip liflere ilişkin TLAP'ler süre, genlik ve latans açısından değişiklik gösterir. Lifler ardışık iletim hız aralıklarını içerecek şekilde gruplandırıldığında, herhangi bir lif grubunda yer alan sinir lifi sayısı, o lif grubunun TLAP potansiyeli ile çarpımı olarak hesaplanabilir ve dolayısıyla ilgili lif grubunun BAP'a olan katkısını ifade eder. Sonuç olarak, tüm lif grupları için bu işlem yapılır ve toplam değeri alınırsa BAP elde edilir.

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

Eşitlik (2) BAP verisinin TLAP'ler üzerinden bir doğrusal toplam olarak elde edildiği "ileri model" in ifadesidir. Bu denklemde N ardışık lif gruplarının sayısı, w_i ise i 'inci gruptaki lif sayısı olarak tanımlanmaktadır.

SİHD hesaplamalarında temel olarak iğne ya da yüzey elektrotlar ile tek noktadan uyarım sonrasında belli uzaklıktaki tek bir noktadan kayıt alınmasına ve farklı iki noktadan kayıt alınmasına dayalı iki farklı ölçüm yöntemi bulunmaktadır (Barker 1981) (Cummins ve ark. 1979a). Her iki ölçüm yöntemi de BAP kaydının TLAP'ların doğrusal toplamı olduğu varsayımına dayanmaktadır.

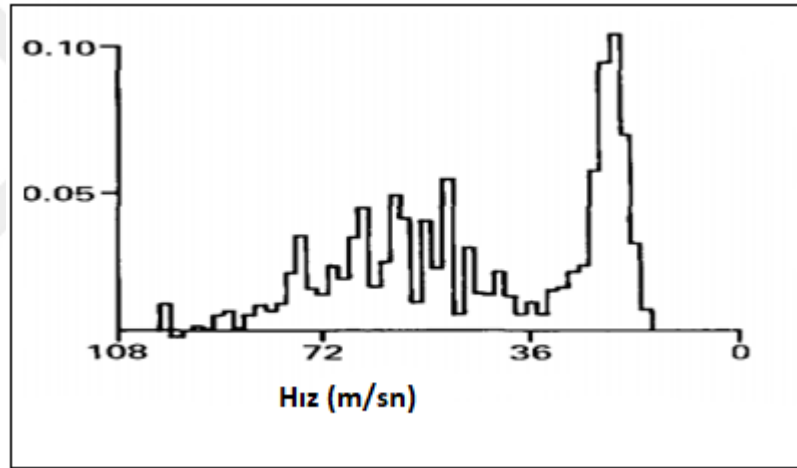
2.3.2. Ters Problem

Daha önce ileri modelleme kısmında da bahsedildiği üzere BAP verileri sinir üzerinde yer alan farklı hızlarda ileten lif gruplarının sağladıkları toplam katkı ile oluşmaktadır. Bu farklı hız gruplarının BAP'ın tümüne tek tek ne oranda katkıda bulduklarının hesaplanması, aslında fiziğin ve bağlı disiplinlerinin pek çoğunda karşı karşıya gelinen ve "ters problem" ("inverse problem") olarak bilinen, matematiksel olarak görece zor bir problem barındırmaktadır. Bu bağlamda SİHD, elde kaydedilmiş gerçek bir (veya farklı noktadan kaydedilmiş birden fazla) BAP verisinden ve TLAP ileri modelinden yola çıkarak, BAP'ın elde edileceği en doğru TLAP katkı kombinasyonunun "tahminiyle" elde edilir (Barker 1981; Barker ve ark. 1979; Cummins ve ark. 1979b; Gonzalez-Cueto ve Parker 2002; Hirose ve ark. 1986). Tahminin doğruluğu model belirsizliklerine ve kayıtla ilgili koşullara büyük oranda bağlıdır.

Cummins ve ark. (1979b), matematiksel olarak öngörüp tasarladıkları TLAP fonksiyonunu kullanarak, ölçüm aldıkları BAP kayıtlarından TLAP'yi tahmin etmeye çalışmışlardır. Bu yöntemi uygularken, optimizasyon amacıyla en küçük kareler (“least squares”) yöntemini kullanarak çözüme ulaşmışlardır. Bu yöntemde, model Eşitlik 3’te belirtildiği şekilde doğrusal bir sistem matrisi olarak ifade edilir:

$$\mathbf{BAP} = \mathbf{TLAP} \times \mathbf{w} \quad (3)$$

Eşitlik 3’te TLAP, N adet farklı hız grubuna ait A adet veriden oluşan sistem matrisi ($\mathbf{TLAP}_{A \times N}$), \mathbf{w} ise her bir hız grubuna ait ağırlık kat sayıları vektörüdür ($\mathbf{w}_{N \times 1}$). Çarpımın kaydedilmiş ve elde hâlihazırda bulunduğu BAP’ı verdiği ($\mathbf{BAP}_{A \times 1}$) bu sistemde, ters çözüm temel olarak matrisin tersinin alınması \mathbf{w} vektörünün elde edilmesidir. Bu şekilde SİHD ($\mathbf{w}_{N \times 1}$) elde edilmiş olur. Bu yöntem birçok çalışmada SİHD hesaplamaları için kullanılmıştır (Dalkılıç 1999; Morita ve ark., 2002).



Şekil 2.6. Cummins SİHD Tahmini (1979)

Cummins ve ark. (1979b), bu öncü modelinin oldukça kullanışlı olması yanında sonraki yıllarda Barker (1981), tahmin doğruluk düzeyinin artırılması amacıyla yeni bir model önermiştir. Bu modelde, deri yüzeyinden alınan BAP kaydı üzerinde hacim iletkeninin etkisinin bulunduğu ve bu etkinin subjektif olabileceği, yani insandan insana değişiklik gösterebileceği bilgisi dikkate alınmaktadır. Buna göre, hacim iletkeninin hesaplamalara olan etkisini en aza indirmek için, periferik sinir boyunca uyarı noktasına yakın ve uzak olmak üzere iki farklı noktadan BAP kaydı alınmaktadır.

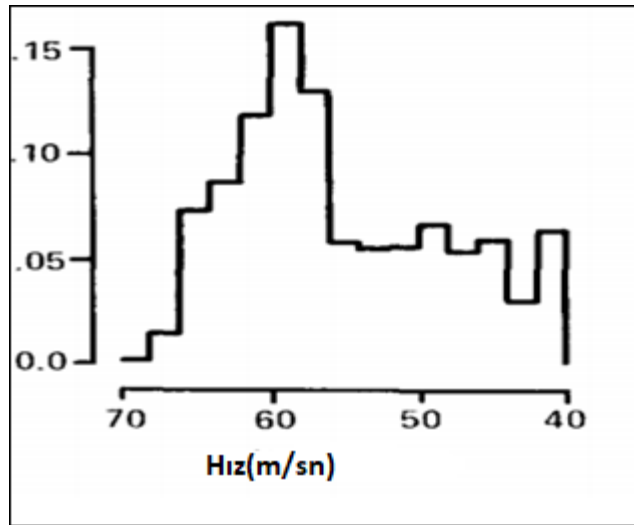
$$\mathbf{U} = \mathbf{Y} \times \mathbf{w} \quad (4)$$

Eşitlik 4'te Y_{AxN} ve U_{Ax1} sırasıyla, A adet örneklemeden oluşan, yakın ve uzak noktalardan kaydedilmiş BAP verileridir. w_{Nx1} , N adet hız grubuna ait ağırlıkları içeren ağırlık vektörüdür. Barker ve arkadaşları yüzeye yakın bir noktadan kaydedilen BAP dalga formu deseninin zamansal olarak TLAP'lere çok benzer olduklarını varsaymışlar, dolayısıyla Cummins ve ark. (1979b) modelinden farklı şekilde, TLAP dalga formu olarak yakından ve uzaktan ölçtükleri BAP kayıtlarından bir arada elde edilen ağırlık değerlerini yakın noktadan kaydettikleri BAP ile bir arada kullanmışlardır (Barker, 1981).

Cummins ve ark. (1979a), diğer bir çalışmada ise TLAP kullanmadan SİHD'ye ulaşmanın mümkün olduğunu ileri sürmüşlerdir. Oluşturdukları bu yeni yöntemde, periferik sinir uyarılmakta ve iki farklı noktadan BAP kaydı alınmaktadır. İki noktadan alınan bu BAP kayıtlarının aynı sinir gruplarını barındırdığı varsayımı yapılmıştır. Bu yöntem, 2-BAP (2-CAP; "Two-Cap") olarak bilinmektedir.

$$(Y \times Q1 - U \times Q1) \cdot w = \emptyset \quad (4)$$

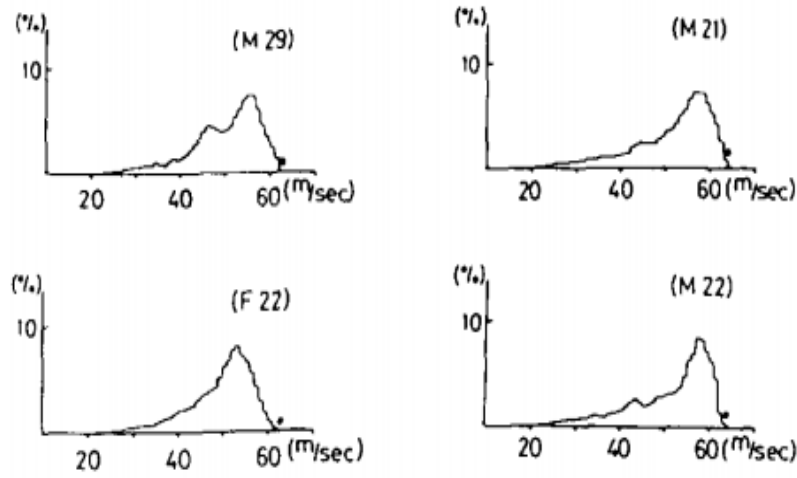
Y_{1xA} ve U_{1xA} , Barker modeline benzer şekilde, A adet örneklemeden oluşan, iki ayrı noktadan alınmış BAP kayıtlarını ifade etmektedir. $Q1_{AxN}$ ve $Q2_{AxN}$, Y ve U için, her sütunu N adet tanımlanmış lif grubundan birine karşılık gelen ve yine A örneklem verisinden oluşan birbirlerine göre normalize edilmiş ağırlık matrisleridir. w_{Nx1} ise yine N adet hız grubuna ait ağırlıkları içeren ağırlık vektörüdür.



Şekil 2.7. Cummins 2 BAP Kaydı ile SİHD.

2.4. Sinir İletim Hız Dağılımı (SİHD) Tahmini

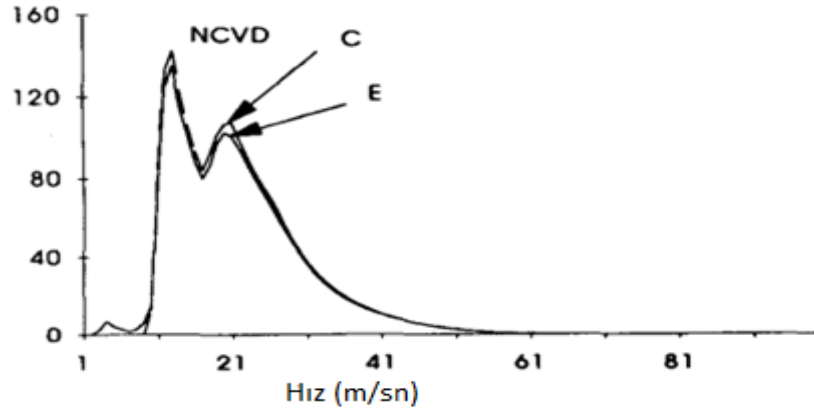
Literatürde ayrı çalışmalarda elde edilen SİHD tahminleri genel olarak aynı grafik desenini oluşturmaktadır. Bu grafiklerde, belirli hız grupları için pikler oluşturan eksponansiyel artış ve azalışlar göze çarpmaktadır. Hirose ve ark. (1986), Cummins ve arkadaşlarından farklı bir şekilde, BAP verisini zaman alanında değil, frekansa alanında analiz ederek SİHD'ye ulaşmaya çalıştılar. Bunu yaparken, iki farklı uzaklıktan kaydedilen BAP verilerine ayrı ayrı Fourier Dönüşümü ("Fourier Transform") uygulayarak SİHD tahmininde bulunmuşlardır.



Şekil 2.8. Hirose ve Arkadaşlarının Frekans Spektrum Analizine Dayalı SİHD'leri

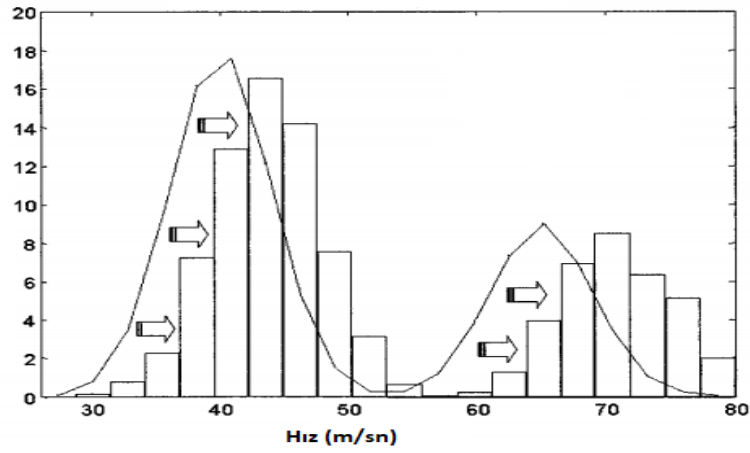
Kaynak: Hirose ve ark. (1986)

Yaklaşık 10 yıl sonra, bilgisayar sistemlerinin gücünün de görece çok artmasıyla, Gu ve ark. (1996) bir bilgisayar simülasyonu geliştirerek iki farklı noktadan alınan BAP kayıtları üzerinden SİHD tahminlerine katkıda bulunmuşlardır. Bu çalışmada, aralarında 15 mm mesafe olan iki BAP kaydının analizinden elde ettikleri SİHD grafiği Şekil 2.9'daki gibidir.



Şekil 2.9. Gu ve Gander SİHD (1996)

Sonrasında, bu konu ile ilgili son çalışma olarak 2002 yılında Gonzalez-Cueto ve Parker'ın simülasyon çalışması göze çarpmaktadır. Bu çalışmada da araştırmacılar BAP verileri üzerinden SİHD tahminlerinde bulunarak Cummins ve arkadaşlarının yaptıkları orijinal SİHD dağılımı karşılaştırmalı analizler yapmışlardır (Gonzalez-Cueto ve Parker, 2002).



Şekil 2.10. González-Cueto ve Parker SİHD tahminleri (2002)

Şekil 2.10'da bloklar histolojik kesitlerden elde edilen hız dağılımını gösterirken, çizgisel gösterim ise similasyondan elden edilen hız dağılımını ifade etmektedir.

2.5. Biyoelektronik Tıbbın Yeni Bir Cihaz İhtiyacı

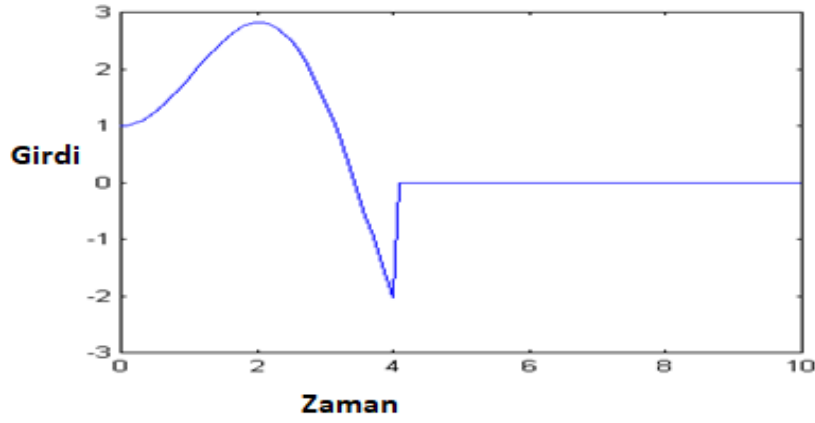
Biyoelektronik tıp, biyolojik mekanizmayı izlemek ve hastalıkları tedavi etmek için teknolojiler geliştirmek amacıyla biyofizik, biyomühendislik ve sinirbilimin kesiştiği noktada ortaya çıkan nispeten yeni bir araştırma alanıdır (Tracey 2014). Biyoelektronik tıbbın amacı, her organ tarafından alınan sinir sinyallerini etkileyen periferik sinir sistemini modüle etmek için elektrik sinyallerini kullanmaktır. Ayrıca, bu sinyaller sayesinde teşhis ve tedavi alanında yeni yöntemler geliştirmektir (Chavan 2014) Dahası, sinirler üzerindeki bu sinyalleri izlemek, vücut döngüsü üzerinde olan değişimleri izlememize yardımcı olur. Bu alanın periferik sinirlerde başarılı bir şekilde uygulanması, otoimmün faktörler, diyabet, enfeksiyonlar ve tümörler gibi nedenlere bağlı gelişebilecek nörolojik hastalıklara tanı konulma aşamasında ve tedavi planlanmasında yardımcı olabilecektir.

PNBA aracı, bu tür biyoelektronik cihazlar tarafından alınan sinyalleri modellemeyi ve çözümlenmeyi amaçlamaktadır. Nihayetinde, miyelinsiz ve miyelinli lifler ve bunların ilgili çap dağılımları açısından uyarmakta oldukları lif demetinin bileşimini incelemek, bu alan üzerinde yapılacak deneysel çalışmalara katkı sağlayabilir. Bu nedenle, PNBA bu iki lif türünü dikkate alır ve her lif türünü kapsayan bir sinir demeti oluşturur. PNBA sayesinde, deneysel çalışan bilim insanları, miyelinsiz ve miyelinli lif yüzdesini ve lif sayısını girdi olarak ayarlarlar. Daha sonrasında bu parametreler için ortaya çıkan bileşik aksiyon potansiyelini gözlemlerler. Aynı zamanda çalışmacılar, BAP kayıtları üzerinden SİHD'ye tahminler yürütebilirler. Gelecekteki çalışmalarda bu modelin sinyal işleyebilen bir cihaz haline getirilmesi ve klinikte rutin olarak SİHD ölçümü yapılabilmesi bu çalışmanın en temel amacıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

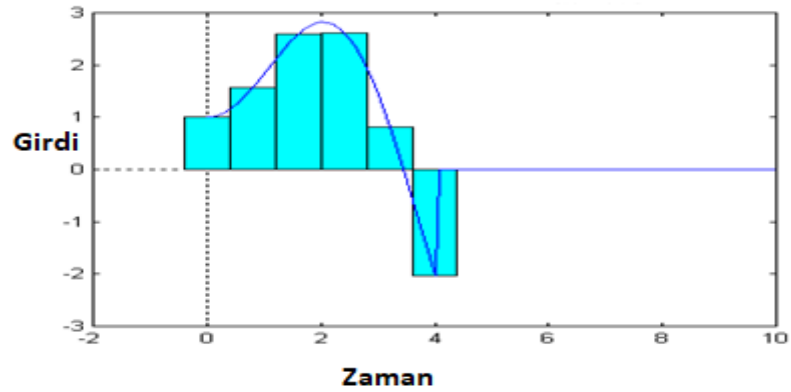
3.1. Konvolüsyon Metodu

Konvolüsyon, bir sistemin uyarı yanıtını kullanarak rastgele bir uyarıda sistemin ilk durumundaki yanıtını yani, sistemin sıfır başlangıç koşullarına sahip olduğu halini hesaplamak için kullanılabilir çok güçlü bir tekniktir. Konvolüsyon terimi hem sonuç fonksiyonunu hem de hesaplama sürecini ifade eder. Konvolüsyon, üçüncü bir sinyal oluşturmak için iki sinyali birleştirmenin matematiksel bir yoludur. Dijital sinyal işlemede en önemli tekniklerden biri olan konvolüsyon, bir g fonksiyonunun başka bir f fonksiyonu üzerine kaydırıldığında üst üste binme miktarını ifade eden integraldir hesaplamadır. Konvolüsyonun nasıl çalıştığını anlamak için, aşağıda gösterilen ve her 0,8 saniyede bir ölçüm alınan, belirli ve sürekli bir fonksiyonun grafiğini inceleyerek başlayabiliriz.



Şekil 3.1. Sürekli Bir Fonksiyon Sinyali

Bu fonksiyonda her 0,8 saniyede bir ölçüm alındığından, grafiği Şekil 3.2'deki gibi bloklara bölebiliriz.



Şekil 3.2. Belirli Zaman Aralıklarına Bölünmüş Sürekli Sinyal

Sistemin birim uyarıya tepkisini $h(t)$ olarak tanımlarsak, sistemin zamana bağlı olarak uyarıya verdiği gecikmeli tepkiyi $h(t-i \cdot \Delta T)$ olarak tanımlayabiliriz. Fonksiyonların herhangi birinin genliği $t = i \cdot \Delta T$ anında $f(i \cdot \Delta T)$ olarak hesaplanır ve yine bu zamana aralığında uyarın alanını $f(i \cdot \Delta T) \cdot \Delta T$ şeklinde hesaplarız. Sonuç olarak, sistemin tamamının, her sinyalin gecikme süreleri ve alan bilgilerini kullanarak aşağıdaki formülü yazabiliriz;

$$y(t) = \sum_{i=0}^{\infty} (f(i \cdot \Delta T) \Delta T) h(t - i \cdot \Delta T) \quad (5)$$

$y(t)$ = çıkış sinyali

$i \cdot \Delta T$ = her bir uyarının gecikme süresi

$f(i \cdot \Delta T) \cdot \Delta T$ = i. uyarının alanı

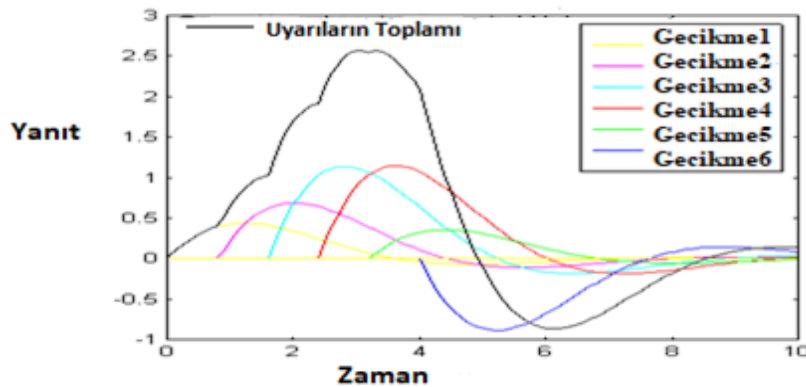
$\Delta T \rightarrow 0$ limitini alırsak, toplam formülümüz (5), $i \cdot \Delta T = \lambda$, $\Delta T = d\lambda$ dönüşümü ile konvolüsyon integral formülünü elde etmemizi sağlar.

$$y(t) = \int_0^t f(\lambda) h(t - \lambda) d\lambda \quad (\text{Konvolüsyon Teorisi}) \quad (6)$$

Konvolüsyon formülü genellikle (*) operatörü ile gösterilir.

$$y(t) = f(t) * h(t) = h(t) * f(t) \quad (7)$$

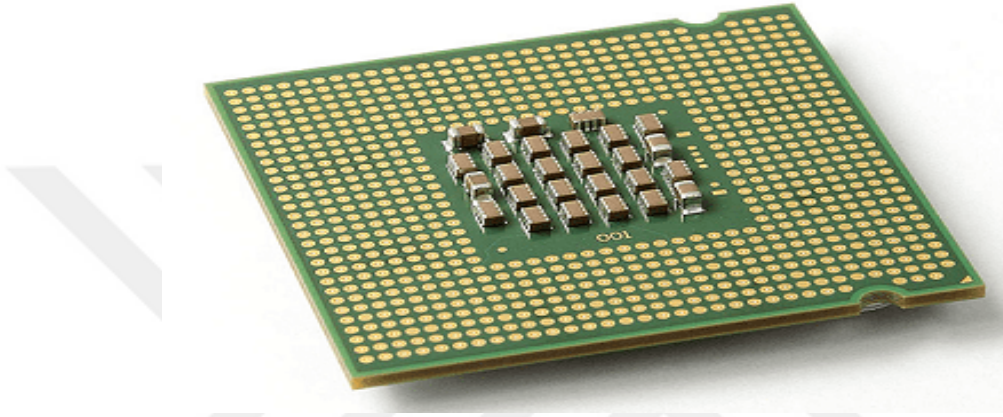
Bu denklem, total çıktının her bir uyarıdan gelen yanıtların toplamına eşit olduğu belirtir. Şekil 3.4'te göstermiş olduğumuz sinyallere konvolüsyon uygulandığında Şekil 3.5'teki grafik elde edilir.



Şekil 3.5. Geçikmeli Sinyaller ve Toplamları

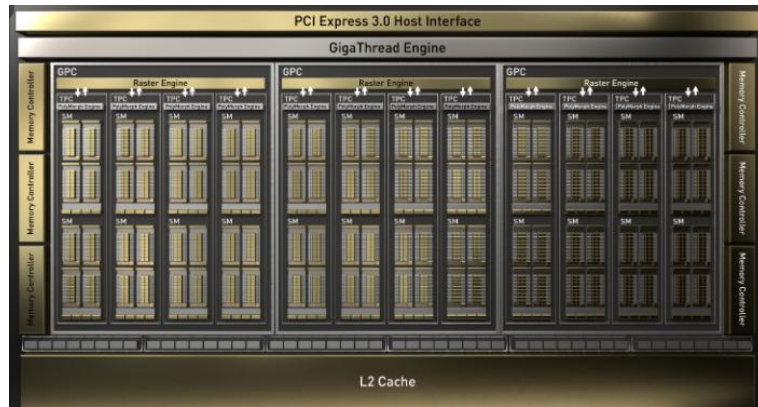
3.2. Merkezi İşlem Birimi ve Grafik İşlem Birimi Kullanımı

Günümüz bilgisayar teknolojisinin temeli oluşturan iki farklı işlemci yapısı bulunmaktadır. Bunlardan ilki merkezi işlemci birimi (MİB) olarak adlandırılan bilgisayarların en önemli bileşenidir. MİB transistor adı verilen yarı iletken elektronik malzemelerden oluşur. MİB, kendisine sırayla verilen aritmetik ve mantıksal komutları uygulayarak karar verebilme ya da istenen komut satırına dallanma gibi görevleri yerine getirir.



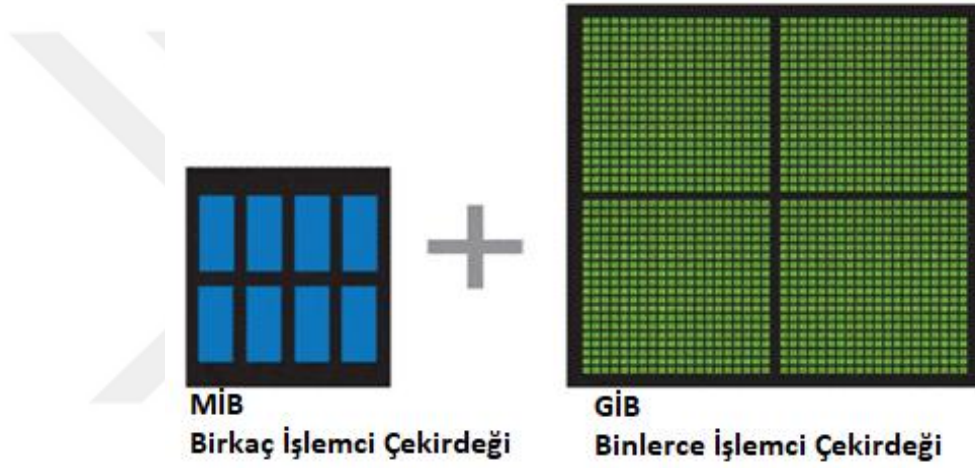
Şekil 3.6. Merkezi İşlemci Birimi

İkinci işlemci biri ise grafik işlemci birimi (GİB) olarak adlandırılan işlemci biridir. Bu işlemciler ise 2 ve 3 boyutlu işlemleri yapmak için kullanılırlar. Paralel işlemleri yapmak içinde tasarlanan GİB, günümüz teknolojisinin ilerlemesi ile daha esnek ve programlanabilir bir hale getirilmiştir. Yüksek miktarda verinin işlenmesinde, matrisler ile yapılan hesaplamalar, derin öğrenme ve yapay zekâ alanına popüler olarak kullanılmaya başlanan bu işlemciler MİB'e kıyasla çok daha fazla işlemci çekirdeğine sahiptir.



Şekil 3.7. Grafik İşlemci Birimi

MİB ve GİB mimarisi arasındaki temel fark, MİB çok çeşitli görevleri hızlı bir şekilde yerine getirmek için tasarlanmasına rağmen, çalışabilecek görevlerin eşzamanlılığı açısından sınırlı olmasıdır. GİB, yüksek çözünürlüklü görüntüleri ve videoları aynı anda hızlı bir şekilde oluşturmak için tasarlanmıştır. GİB'ler birden çok veri kümesinde paralel işlemler gerçekleştirebildiğinden, makine öğrenimi ve bilimsel hesaplama gibi grafiksel olmayan görevler için de yaygın olarak kullanılırlar. Aynı anda çalışan binlerce işlemci çekirdeği ile tasarlanan GİB'ler, her bir çekirdeğin verimli hesaplamalar yapmaya odaklandığı yapılardır. GİB'ler, yüksek paralel işlem yapabilme kabiliyetleri nedeniyle verileri bir MİB'den birkaç kat daha hızlı işleyebilse de GİB yapıları, MİB'ler kadar çok yönlü değildir.



Şekil 3.8. MİB ve GİB İşlemci Çekirdek Yapıları

PNBA yazılım aracı geliştirmesinde bu işlemcilerden ayrı ayrı faydalanılmıştır. Sinir demetinin histolojik yapısının oluşturulmasında ve SİHD'nin hesaplanmasında iki işlemci kullanım arasındaki farklar incelenmiştir.

Tablo 3.1. Lif çapları ve Hızları

Lif Tipi	Lif apı (μm)	Sinir İleti Hızı (m/s)
A (alfa, α)	13 - 22	70 - 120
A (beta, β)	8 - 13	40 - 70
A (gama, γ)	4 - 8	15 - 40
A (delta, δ)	1 - 4	5 - 15
B	1 - 3	3 - 14
C	0.2	0.2

Tablo 3.1’de bir sinir demetinde bulunabilecek lif çaplarının genel değerleri verilmiştir. Bu değerler programımızın sınır noktalarını belirleyen parametrelerdir. Örneğin modellediğimiz sinir demetinde herhangi bir sinir lifinin çap büyüklüğü 22 μm ’den daha fazla olmaz. Bunun yanında, en düşük çap büyüklüğü ise 0,2 μm olarak sınırlandırılmıştır. Histolojik kesit oluşturma aşamasında kullanıcılardan ‘sinir demet çapı’, ‘lif sayısı’, ‘miyelinli lif yüzdeliği’ ve ‘miyelinsiz lif yüzdeliği’ parametrelerinin girilmesi istenmiştir.

```
#bundleParameters = {
#radius_bundle': 150.0, # Radius of the bundle in  $\mu\text{m}$ 
#number_of_axons': 640, # Number of axons in the bundle
#p_A': 0.2, # Percentage of myelinated fibre type
#p_C': 0.8, # Percentage of unmyelinated fibre type
```

şekil 3.10. Yazılım Arayüzü İstenen Parametreler

Daha sonra girilen bu parametreler yardımı ile yazılım histolojik kesit oluşturmaya başlar.

```
29 adding new fibers, total count: 702
49 adding new fibers, total count: 867
61 adding new fibers, total count: 977
74 adding new fibers, total count: 1081
83 adding new fibers, total count: 1177
94 adding new fibers, total count: 1254
102 adding new fibers, total count: 1320
108 adding new fibers, total count: 1375
114 adding new fibers, total count: 1419
120 adding new fibers, total count: 1461
125 adding new fibers, total count: 1506
```

Şekil 3.11. Yazılım Arayüzü Lif Oluşturma Göstergesi

3.4. Model Üzerinden Sinir İletim Hız Dağılımı (SİHD) Hesaplaması

Histolojik kesitin modellenmesinin ardından elde edilen lif çap verileri ‘.csv’ dosya formatında kaydedilir ve programın diğer bir kısmı olan ‘CVD’ bölümüne aktarılır. Bu bölümde elde edilen lif çap verilerine uygun olarak BAP verileri oluşturulur. BAP verilerinin oluşumunda kullanıcılardan uyarı uzaklığı parametresi istenir ve bu parametreye göre ‘BAP1’ ve ‘BAP2’ olmak üzere iki ayrı BAP grafiği oluşturulur. Daha sonra SİHD’yi hesaplamak için BAP verilerine konvolüsyon uygulanır. Konvolüsyon işleminden sonra elde edilen veriler ‘KON’ veri seti olarak kaydedilir. Bu noktada elde ettiğimiz KON verisine Hızlı Fourier Dönüşümü (fast foier transform) uygulanmıştır ve teorik olarak SİHD’e ulaşılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Histolojik Kesitler

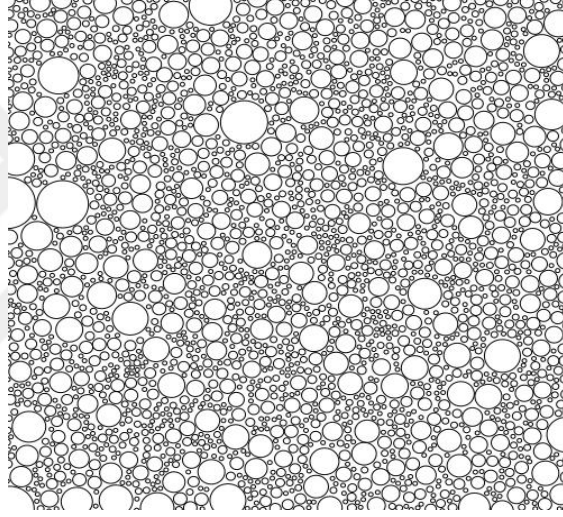
Şekil 4.1'de görüldüğü üzere PNBA yazılım kütüphanesi ile sinir demeti histolojik kesiti elde edilmiştir. Bu demet oluşturulurken girilen parametreler şu şekildedir;

Sinir Demeti Çapı = 150 μm

Lif-Akson Sayısı = 500

Miyelini lif yüzdeliği = 0.2

Miyelinsiz lif yüzdeliği = 0.8



Şekil 4.1. Hesaplanmış Sinir Demeti Histolojik Kesiti-1

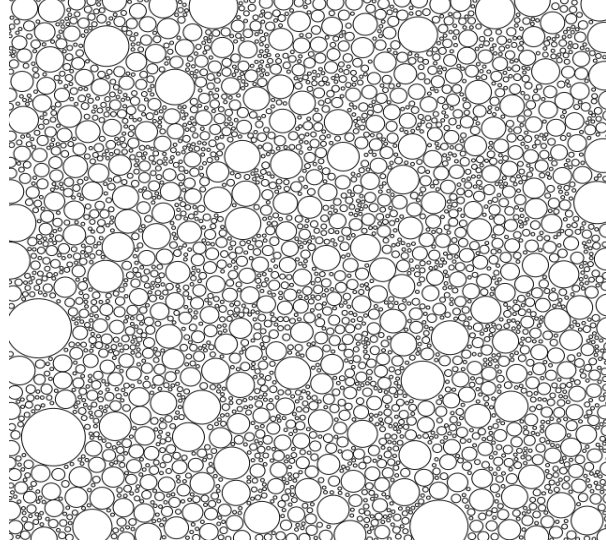
Şekil 4.2'te ise kullanıcı parametrelerini değiştirerek elde ettiğimiz histolojik kesit bulunmaktadır. Bu histolojik kesitte, şekil 4.1'deki sinir demeti çap büyüklüğü ve lif sayısı sabit tutulmuş, miyelinli akson yüzdeliği artırılmış ve miyelinsiz akson yüzdeliği azaltılmıştır. Dolayısıyla, lif çapı büyük olan akson sayısında artma olmuştur. İki şekil kıyaslandığında bu fark gözle görülür mertebededir.

Sinir Demeti Çapı = 150 μm

Lif-Akson Sayısı = 500

Miyelini lif yüzdeliği = 0.3

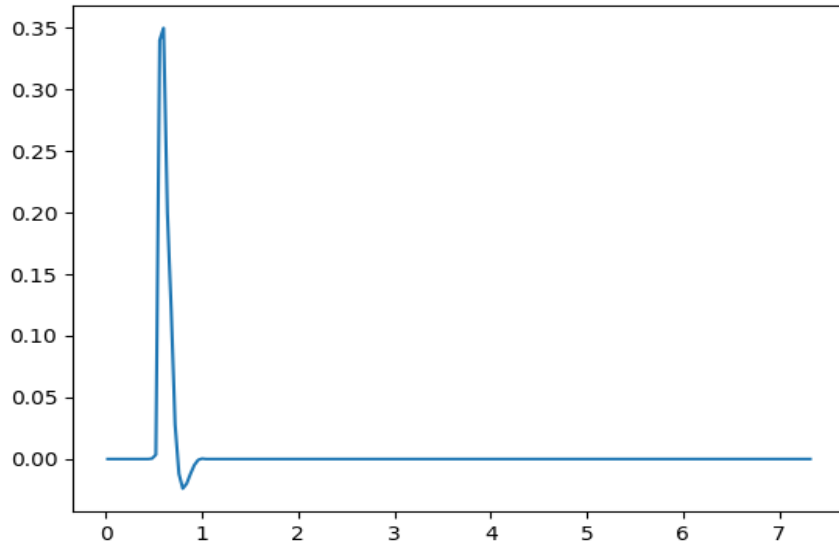
Miyelinsiz lif yüzdeliği = 0.7



Şekil 4.2. Hesaplanmış Sinir Demeti Histolojik Kesiti-2

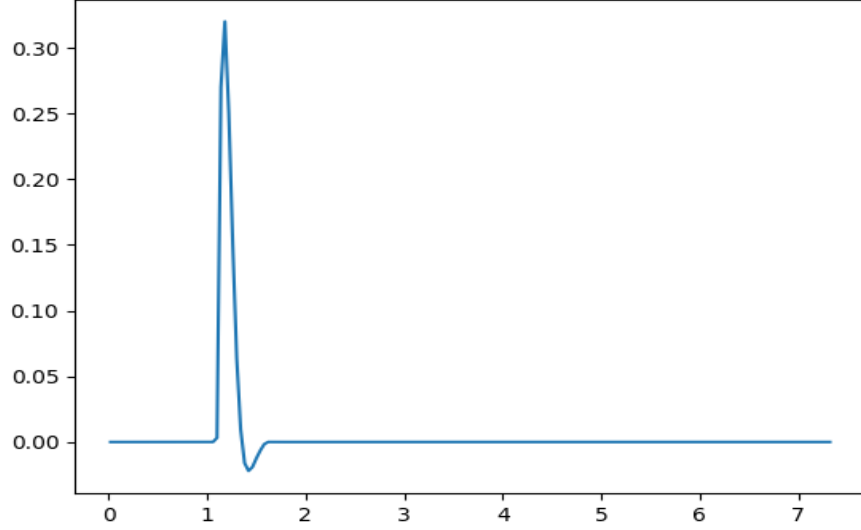
4.2. Bileşik Aksiyon Potansiyelleri

Histolojik kesitler modellendikten sonra bu modelleri kullanarak BAP verileri üretilmiştir. Şekil 4.1'deki Hesaplanmış sinir demeti histolojik kesiti-1'e göre elde edilen BAP1 sinyali Şekil 4.3'te görülmektedir.



Şekil 4.3. BAP1

Yine aynı histolojik model üzerinden uyarı mesafesi parametresi 4 cm geriye olarak girildiğinde ise Şekil 4.4'teki BAP2 grafiğini elde ederiz.

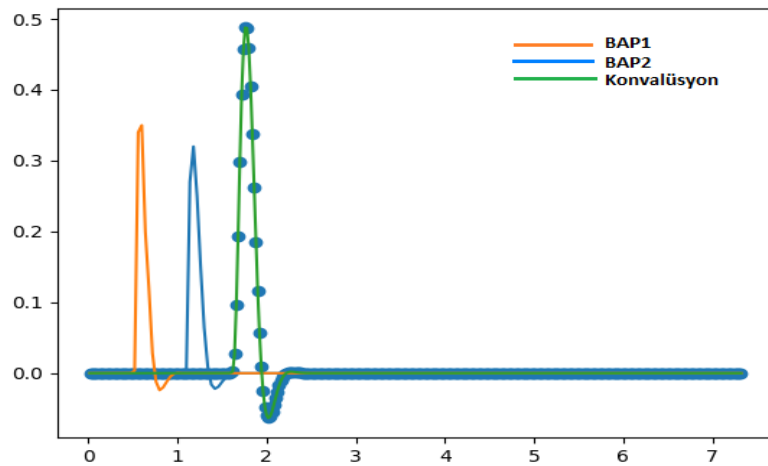


Şekil 4.4. BAP2

Uyarı mesafesi geriye çekildiğinde BAP verisinin genliği azalmış ve zaman ekseninde ileri kayma olduğu gözlenmiştir.

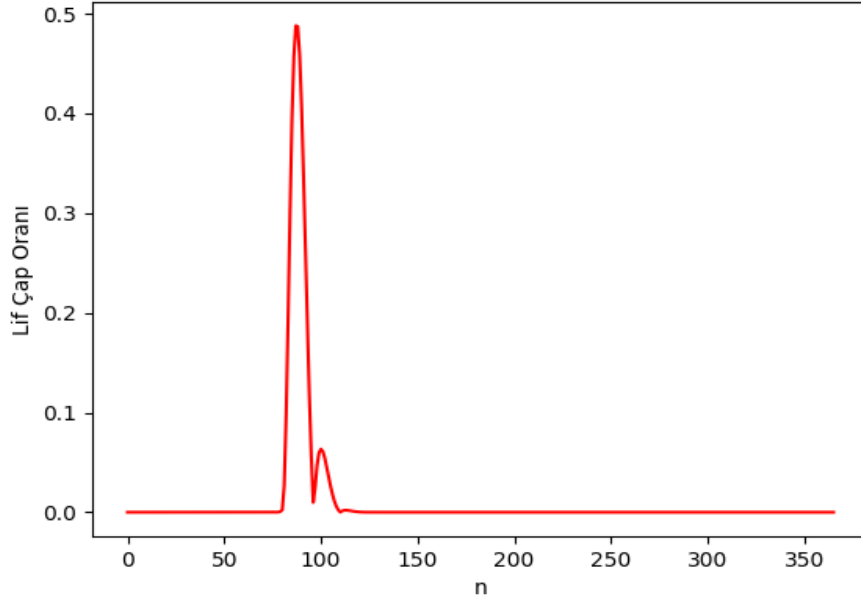
4.3. Sinir İletim Hız Dağılımları

Farklı uyarı noktalarından elde edilen Şekil 4.3 ve Şekilde 4.4'te gösterilen BAP verilene konvolüsyon metodu uygulanmış ve grafikleri oluşturulmuştur. Bu iki BAP verisinin uyarı noktaları uzakları 4 cm'dir.



Şekil 4.5. BAP1, BAP2 ve Konvolüsyonları

Daha sonra Şekil 4.5'teki konvolüsyon verisine Hızlı Fourier Dönüşümü uygulandığında SİHD'ye ulaşılmış olunur.



Şekil 4.6. Hesaplanan Sinir İletim Hız Dağılımı

4.4. İşlemci Farklılıkları

650 adet lif barından histolojik kesit oluşturulurken, MİB kullanıldığında geçen süre 4 dakika olarak hesaplanmıştır. Bu süre, yine aynı sayıda lif oluşumunda GİP kullanıldığında ise 30 saniye mertebelerine düşmüştür. Lif sayısı 1000'e çıkarıldığında MİB 6 dakikada hesap yaparken, GİB ise 45 saniyede modeli oluşturmuştur. Lif sayısı arttıkça MİB ve GİB hesap süresi arasındaki fark büyümektedir. Sonuç olarak yazılım aracına GİB'i uyarlamak model oluşturmada kolaylık sağlamaktadır.

SİHD hesaplamalarında ise iki işlemci arasında önemli bir fark bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Günümüzde klinikte ölçülen sinir iletim hızı ölçüleri, nörolojik açıdan patolojiye neden olan hastalıkların tanısına önemli ölçüde yardımcı olmaktadır. İletim hızı ölçümleri sadece hızlı ileten lif grupları üzerinden ölçüm verir, ancak sinir demeti farklı hız grupları içerdiğinden, iletim hız ölçümleri daha yavaş ileten lif gruplarına ilişkin herhangi bir bilgi sunmamaktadır. Dolayısıyla, tüm hız gruplarının iletim bilgisini elde etmek için SİHD çalışmaları yapılmıştır. SİHD çalışmalarında temel olarak, sinir demetindeki farklı hız gruplarının oranları bilgisine ulaşılması amaçlanır.

Cummins ve ark. (1979b), yaptıkları çalışmalarda, matematiksel olarak oluşturdukları TLAP modelini kullanmış ve kaydettikleri BAP verisi üzerinde bu modele dayalı ters problem çözümü ile SİHD elde etmişlerdir. Yine Cummins ve ark. (1979a), herhangi bir TLAP modeli kullanmayı gerektirmeyen, dolayısıyla da bu yönde bir varsayım olmaksızın sinir boyunca iki farklı kayıt noktasından alınan BAP kayıtlarını kullanılarak SİHD dağılımı oluşturmanın mümkün olduğunu göstermişlerdir. Barker ve arkadaşları da benzer olarak yine iki farklı noktadan alınan BAP kayıtlarının analizi ile SİHD tahmini üzerine çalışmalar yapmıştır (Baker ve ark.1981). Bir diğer çalışmada Hirose ve ark. (1986), BAP verisinin aslında TLAP ile latans dağılımının konvolüsyonu olduğunu öne sürmüşler, Gu ve ark. (1996) ise bu yönde bir bilgisayar simülasyonu geliştirerek iki farklı noktadan alınan BAP kaydı üzerinden SİHD tahminleri yapmışlardır. Benzer şekilde, González-Cueto ve Parker (2002) ise geliştirdikleri simülasyon yazılımını kullanarak, ölçüm yaptıkları BAP kayıtlarına ilişkin SİHD tahminlerinde bulundular ve bu tahminleri Cummins ve arkadaşlarının (1979a;1979b) yaptıkları SİHD dağılımı ile karşılaştırdılar.

Bu tez çalışmasında, yöntemsel olarak hızlıca SİHD elde etmeye yönelik olarak tüm bu literatür verilerinde yer alan olumlu ve olumsuz yönler dikkate alınarak SİHD ölçüleri yapmaya yardımcı olacak genel amaçlı bir yazılım kütüphanesi geliştirilmesi amaçlandı. Bu açıdan, iki farklı noktadan alınan BAP kaydına konvolüsyon operatörü uygulanarak SİHD'ye ulaşılabilmesi bilgisi bir bakıma başlangıç noktası olarak kabul edilmiştir. Aynı zamanda, gerçeğe yakın verilerin parametrik olarak kolaylıkla elde edilebileceği bir histolojik periferik sinir demeti ileri modeli oluşturuldu. Histolojinin bu şekilde modellenmesi bize bu tez çalışmasında yer almayan, ancak planlanan ilerideki çalışmalarda elde edilecek

gerçek deneysel veriler ile uyumlu bir “vekil veri” sağlamıştır. Ancak, bu ileri modelde sinir liflerinde meydana gelen büzüşmeler ya da dairesel çap özelliklerinin kaybolması etkileri dikkate alınmamaktadır. Yani modellenmiş olan sinir demeti lif yapılarının hepsinin düzgün dairesel olduğu kabul edilmektedir. Bu, modelimizin bir sınırlaması olarak karşımıza çıkmaktadır ve ileride bu yönde geliştirmeler yapılacaktır.

SİHD tahminlerimizde ise günümüze kadar süre gelen SİHD çalışmalarında elde edilen grafiklerin, çalışmamızda elde ettiğimiz grafikler ile uyumlu olduğunu gözlemledik. Öyle ki, grafikler karşılaştırıldığında, model üzerinden oluşturduğumuz SİHD grafiğinin ve desenin, deneysel olarak hesaplanan literatür verileri ile uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Her bir sinir demeti yapısının kendisine ait hız ve çap dağılımı yapısı vardır. Literatürde karşımıza çıkan deneysel çalışmalarda farklı sinir demetlerinden ölçümler alınmıştır ve nihayetinde farklı SİHD verileri ortaya çıkmıştır (Dalkılıç 1999; Gonzalez-Cueto ve Parker, 2002; Morita ve ark., 2002). Dolayısıyla, bu noktada elde ettiğimiz SİHD grafiklerinin literatür ile şekilsel ve desen olarak uyumlu olduğunu görmek önemlidir. Şekil 4.6’de elde ettiğimiz SİHD grafiği ile Şekil 2.6 ve 2.7’de elde edilen SİHD grafikleri ile dağılım olarak benzerlik göstermektedir.

Daha yakın dönemde yapılan SİHD çalışmalarında dağılım grafikleri daha net bir şekilde ortaya çıkmıştır. Şekil 2.9 ve Şekil 2.10’da bulunun SİHD grafikleri ile elde ettiğimiz SİHD grafiği arasında dağılımsal ve oransal olarak büyük benzerlikler görülmektedir. Bu benzerlikler doğrultusunda, SİHD hesaplamamızdaki metodun, iyi bir yaklaşım olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Rutin klinik ölçümlerde SİHD’in pratik olarak kullanılması için basit ve hızlı sonuçlar üretebilen metotlar kullanılmalıdır. Çalışmada kullanılan metodun, bu amaç doğrultusunda hızlı sonuçlar verebilme özelliği vardır. İki farklı uzaklıktan alınan BAP kayıtlarına, hızlı bir şekilde uygulanacak olan konvolüsyon metodunun, gerçek zamanlı SİHD cihazlarında kullanılabilir olması teorik olarak ortaya konmuştur.

Modellemede iki farklı işlemci birimi de kullanılmıştır. MİB histolojik kesit oluşturmada GİB’ye göre daha yavaş kalmıştır. İki işlemci arasındaki fark SİHD hesaplamalarında çok fazla değildir ancak deneysel veriler ile yapılacak çalışmalarda veri sayısı arttıkça zaman GİB’in çok daha hızlı olması beklenmektedir. SİHD

alışmaları derin ve makine öğrenmesi gibi metotlara açık olan bir alan olduğundan, GİB bu alandaki çalışmalara adapte edilmelidir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Histolojik modelden elde edilen sinir kesitinin, gerçek kesitler ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, gerçek kesitte meydana gelen lif çaplarının dairesel özelliklerini kaybetmesi gözlenmemiştir.

SİHD'nin desen olarak literatür ile uyumlu olduğu görülmüş, ancak bu tez kapsamında elimizde deneysel veriler olmadığından, gerçek histolojik kesitler ile herhangi bir karşılaştırma yapılamamıştır. Bu, sonraki çalışmalar için planlanmaktadır.

Uygun kütüphaneler üzerinden grafik işlemci kullanımının yazılım performansı açısından avantaj sağladığı gözlenmiştir.

Geliştirilmiş olan PNBA kütüphanesinin, klinikte uygulamada, nöropatlere neden olan nörolojik hastalıkların erken tanı ve takibi için daha üst düzey yazılımların geliştirilmesinde kullanılabilecek düzeye ulaştırılmıştır. Bu, planlanan çok sayıda deneysel çalışmaya altyapı oluşturmaktadır.

Bu tez çalışmasında ortaya çıkmış olan yazılımsal altyapı aynı zamanda, iletim hız dağılımlarının sahada gerçek zamanlı (push-button) düzeyde hesaplanmasını mümkün kılacak tıbbi cihazların geliştirilmesi için de bir başlangıç noktası oluşturmaktadır.

7.KAYNAKLAR

- Barker AT. Nerve conduction velocity distributions: an iterative method using two compound action potentials recorded from the same site. *Prog Clin Biol Res.* 1981; 52: 137-80.
- Barker AT, Brown BH, Freeston IL. Determination of the distribution of conduction velocities in human nerve trunks. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1979; 26: 76-81.
- BeMent SL. Single myelinated peripheral nerve fibers -- anatomic and electrophysiologic studies relevant to conduction velocity and fiber diameter histogram prediction from surface recorded potentials. *Prog Clin Biol Res.* 1981; 52: 33-55.
- Canta A, Meregalli C, Chiorazzi A, Carozzi VA, Crippa L, ve ark. The ventral caudal nerve: a physiologic-morphometric study in three different rat strains. *J Peripher Nerv Syst.* 2010; 15: 140-46.
- Chavan SS. Bioelectronic Medicine—Novel Way to Treat Diseases. . *Bioelectronic Medicine* 2014: 2-3.
- Cruz Martinez A, Barrio M, Guillen M. [Electrophysiological aspects of uremic neuropathy. II. effects of ischemia on the evoked sensory potential]. *Rev Clin Esp.* 1980; 156: 427-30.
- Cummins KL, Dorfman LJ, Perkel DH. Nerve fiber conduction-velocity distributions. II. Estimation based on two compound action potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1979a; 46: 647-58.
- Cummins KL, Perkel DH, Dorfman LJ. Nerve fiber conduction-velocity distributions. I. Estimation based on the single-fiber and compound action potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1979b; 46: 634-46.
- Dalkılıç N: Eksrtaselüler kayıt ve "suction" yöntemleri kullanılarak kaydedilen siyatik siniri bileşik aksiyon potansiyellerinden iletim hız dağılımı belirlenmesinin karşılaştırmalı olarak araştırılması; in: Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı. Ankara, Ankara Üniversitesi, 1999.
- Erlanger J, Schoepfle GM. A study of nerve degeneration and regeneration. *Am J Physiol.* 1946; 147: 550-81.
- Falces JR, Trigueros AM, Useros LG, Carreno IR, Irujo JN. A mathematical analysis of SFAP convolutional models. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2005; 52: 769-83.
- Gasser HS. The role played by the sizes of the constituent fibers of a nerve trunk in determining the form of its action potential wave. *American journal of physiology.* 1927; 80(3): 522-47.
- Gonzalez-Cueto JA, Parker PA. Deconvolution estimation of nerve conduction velocity distribution. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2002; 49: 140-51.
- Gu D, Gander RE, Crichlow EC. Determination of nerve conduction velocity distribution from sampled compound action potential signals. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1996; 43: 829-38.
- Harati Y. Diabetic peripheral neuropathies. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 546-59.
- Heringa A, Stegeman DF, Uijen GJ, de Weerd JP. Solution methods of electrical field problems in physiology. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1982; 29: 34-42.

- Hirose G, Tsuchitani Y, Huang J. A new method for estimation of nerve conduction velocity distribution in the frequency domain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986; 63: 192-202.
- Morita G, Tu YX, Okajima Y, Honda S, Tomita Y. Estimation of the conduction velocity distribution of human sensory nerve fibers. *J Electromyogr Kinesiol*. 2002; 12: 37-43.
- Patzelt V. [On myelin and classification of the nerve fibers]. *Acta Neuroveg (Wien)*. 1953; 6: 170-80.
- Pehlivan F: *Biyofizik*. Ankara, Hacettepe Taş, 1997.
- Schoepfle GM, Erlanger J. Observations on the local response in single medullated nerve fibers. *Am J Physiol*. 1951; 167: 134-46.
- Schoepfle GM, Erlanger J. Relation between spike height and polarizing current in single medullated nerve fibers. *Am J Physiol*. 1949; 159: 217-32.
- Schoonhoven R, Stegeman DF, de Weerd JP. The forward problem in electroneurography. I: A generalized volume conductor model. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1986a; 33: 327-34.
- Schoonhoven R, Stegeman DF, van Oosterom A. The forward problem in electroneurography. II: Comparison of models. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1986b; 33: 335-41.
- Stegeman DF, De Weerd JP. Modelling compound action potentials of peripheral nerves in situ. I. Model description: evidence for a non-linear relation between fibre diameter and velocity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982; 54: 436-48.
- Stein RB: *Nerve and Muscle, Membrane, Cell and Systems*. New York and London, Plenum Press, 1981.
- Tracey KJ. *The Revolutionary Future of Bioelectronic Medicine*. . Bioelectronic Medicine 2014: 1.
- Tu YX, Wernsdorfer A, Honda S, Tomita Y. Estimation of conduction velocity distribution by regularized-least-squares method. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1997; 44: 1102-106.
- Tuncer S, Dalkilic N, Esen HH, Avunduk MC. An early diagnostic tool for diabetic neuropathy: conduction velocity distribution. *Muscle Nerve*. 2011; 43: 237-244.
- Waxman SG. Cellular aspects of conduction in myelinated nerve fibers in relation to clinical deficit. *Prog Clin Biol Res*. 1981; 52: 1-15.
- Wells MD, Gozani SN. A method to improve the estimation of conduction velocity distributions over a short segment of nerve. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1999; 46: 1107-120.

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Cihan	Soyadı	ATAK
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
E-mail		Uyruğu	TC

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Orta Doğu Teknik Üniversitesi / Fizik Bölümü	2016
Yüksek Lisans		
Doktora		

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Araştırma Görevlisi	Sanko Üniversitesi	2018-....
.		-

Yabancı Dil	İngilizce
--------------------	-----------

Yayınları/Tebliğleri/Sertifikaları/Ödülleri

Denkceken T, Yıldırım FE, **Atak C**, Sökücü M. “Differentiation of Skin Biopsies by Light Scattering Spectroscopy” *Advances in Dermatology and Allergology*. doi.org/10.5114/ada.2020.92301. Online publish date: 2020/01/31.

Denkceken T, **Atak C**, Demirbakan H, Erdoğan M, Karadeniz P.G. “Investigation of bacterial presence in cerebrospinal fluid by bioimpedance technique” *European Journal of Therapeutics* doi: 10.5152/EurJTher.2020.19136. 2020; 26(3): 208-13.

Denkceken T, **Atak C**, Koçer İ, Erdoğan M, Karadeniz P.G, Demirbakan H. “Phase angle as a marker for differentiating Escherichia coli and Candida albicans pathogens” *National Journal of Medical Research*. 2020;10(2):119-122.

Ceylan S.M, Denkceken T, **Atak C**, Erdoğan M, Demirbakan H. “Assessment of acute tonsillitis using fiber-optic system” *International Journal of Medical Science and Public Health* doi: 10.5455/ijmsph.2020.01003202121012021. 2020; 9(10):1

Quality management and risk-based process management education certificate. TSE (Turkish Standards Institute – 2018) 269-01-18/2474

31th Annual Biophysics Congress, Adana, Turkey.