

**KARDİYOVASKÜLER SİSTEMİN MODELLENMESİ**

TC İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Müh. Hakan KIRCI**

**504950084011**

100565

100565

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 31 Mayıs 1999**

**Tezin Savunulduğu Tarih : 17 Haziran 1999**

**Tez Danışmanı : Doç.Dr. Mehmet KORÜREK**

**Diğer Jüri Üyeleri Doç.Dr. Cevdet IŞIK**

**Doç.Dr. Tamer ÖLMEZ**

*M. Korurek*  
01.07.1999 *Alt*  
*Ölmez*

**HAZİRAN 1999**

## ÖNSÖZ

Çalışmalarına her yönüyle katkıda bulunan Sayın Doç. Dr. Mehmet KORÜREK 'e ve yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Ertuğrul YAZGAN 'a teşekkür ederim.

Mayıs 1999

Hakan Kırıcı



## İÇİNDEKİLER

|                                                              |            |
|--------------------------------------------------------------|------------|
| <b>KISALTMALAR</b>                                           | <b>v</b>   |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                                         | <b>vi</b>  |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>                                         | <b>vii</b> |
| <b>SEMBOL LİSTESİ</b>                                        | <b>ix</b>  |
| <b>ÖZET</b>                                                  | <b>x</b>   |
| <b>SUMMARY</b>                                               | <b>xi</b>  |
| <br>                                                         |            |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                              | <b>1</b>   |
| 1.1 Konu ve Amaç                                             | 1          |
| 1.2 Kardiyovasküler Sistem Modellemenin Tarihi               | 6          |
| 1.3 Hayvansal Modeller ve Kliniksel Gözlemler                | 10         |
| 1.4 Modellemenin Diğer Araçları                              | 11         |
| 1.5 Terimlerin Tanımları: Terminoloji                        | 12         |
| <br>                                                         |            |
| <b>2. MODELLEME ARAÇLARI</b>                                 | <b>14</b>  |
| 2.1 Giriş                                                    | 14         |
| 2.2 Fizyoloji ve Biyokimya: Modelciler İçin Kaynak           | 15         |
| 2.3 Enstrümantasyon ve Ölçüm: Veri Kaynakları                | 15         |
| 2.4 Modelleme ve Simülasyon İçin Matematik                   | 15         |
| 2.5 Bilgisayarlar                                            | 17         |
| 2.6 Modelleme Teknikleri                                     | 17         |
| 2.7 Birim Sistemleri                                         | 18         |
| 2.8 Fizyolojik Sistem Modellemede Ölçekleme                  | 19         |
| <br>                                                         |            |
| <b>3. KİTLE İLETİMİ: KOMPARTIMAN MODELLEME</b>               | <b>23</b>  |
| 3.1 Giriş                                                    | 23         |
| 3.2 Difüzyon: Denklemleri ve Modellenmesi                    | 25         |
| 3.3 Bir Kompartımanlı Modeller: Laplace ve Sayısal Çözümler  | 28         |
| 3.4 Akışkan Akışıyla Kitle İletimi                           | 33         |
| 3.5 İndikatör Seyreltme: Modelleme ve Bilgisayar Simülasyonu | 38         |
| 3.6 Kompartıman Sistemlerinde Akış ve Difüzyonla İletimi     | 49         |
| 3.7 Enzim Sistemleri ve Modelleri                            | 53         |
| <br>                                                         |            |
| <b>4. KARDİYOVASKÜLER SİSTEMİN BASINÇ-AKIŞ MODELLEMESİ</b>   | <b>57</b>  |
| 4.1 Giriş                                                    | 57         |
| 4.2 Arterler ve Venlerde Basınç-Akış Modelleme               | 59         |
| 4.3 Sol Kalp ve Sistemik Arterlerin Basit Modellemesi        | 65         |
| 4.4 Tam Kardiyovasküler Çevrimin Simülasyonu                 | 74         |
| 4.5 Kardiyovasküler Sistemin Baro-reseptör Kontrolü          | 83         |
| <br>                                                         |            |
| <b>5. ÇOKLU MODELLEME</b>                                    | <b>87</b>  |
| 5.1 Çoklu Modellemenin Temel Esasları                        | 87         |

|                                                    |            |
|----------------------------------------------------|------------|
| 5.2 Artersel Sistemdeki İletimin Çoklu Modellemesi | 88         |
| <b>6. PARAMETRE KESTİRİMİ</b>                      | <b>91</b>  |
| 6.1 Model Tabanlı Parametre Kestirimi              | 91         |
| 6.2 Lineer Regresyon                               | 92         |
| 6.3 Global Tarama Yoluyla Parametre Kestirimi      | 94         |
| 6.4 Örüntü Taramayla Parametre Kestirimi           | 96         |
| <b>7. SONUÇLAR VE TARTIŞMA</b>                     | <b>100</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>                                   | <b>101</b> |
| <b>EKLER</b>                                       | <b>102</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                    | <b>103</b> |



## **KISALTMALAR**

**CV** : Cardiovascular  
**YZ** : Yapay Zeka  
**PDEs** : Partial Differential Equations  
**ODEs** : Ordinary Differential Equations  
**CO** : Cardiac Output  
**CI** : Cardiac Index  
**VSD** : Ventricular Septal Defect  
**PK** : Pharmacokinetic  
**MM** : Michaelis-Menten  
**MV** : Mitral Valve  
**CNS** : Central Nervous System  
**ASD** : Atrial Septal Defect  
**MSS** : Merkezi Sinir Sistemi  
**D** : Drug

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                     | <u>Sayfa No</u> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Tablo 2.1</b> Temel SI sistemi birimleri                                         | 18              |
| <b>Tablo 2.2</b> İkincil birimler                                                   | 18              |
| <b>Tablo 2.3</b> Bazı dönüşüm çarpanları                                            | 19              |
| <b>Tablo 3.1</b> inddil1 modeli için zaman sabitleri ve hacimleri                   | 41              |
| <b>Tablo 6.1</b> parest1 programı kullanılarak elde edilen hata integrali değerleri | 96              |



## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                 | <u>Sayfa No</u> |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Şekil 1.1 : Bilgisayar kontrollü halothane anestezi modelinin blok diyagramı    | 6               |
| Şekil 2.1 : Memeliler arasında vücut ağırlığı ile ilişkili allometrik grafik    | 21              |
| Şekil 3.1 : Bir tek kompartımanlı sistem                                        | 25              |
| Şekil 3.2 : İki kompartımanlı difüzyon sistemi                                  | 27              |
| Şekil 3.3 : Tek kompartımanlı sistemin cevabı                                   | 30              |
| Şekil 3.4 : Denklem 3.15 'nın SIMULINK formu                                    | 30              |
| Şekil 3.5 : compartpulse modeli                                                 | 31              |
| Şekil 3.6 : Darbe şeklindeki FIN için C1 grafikleri                             | 32              |
| Şekil 3.7 : Taramalarla (periyodun ve başlangıç konsantrasyonun) C1 grafikleri  | 32              |
| Şekil 3.8 : Belirli özellikleri bilinen bir kan damarı                          | 34              |
| Şekil 3.9 : flotran1 modelinin çıkışları                                        | 37              |
| Şekil 3.10 : flotran1 modeli                                                    | 37              |
| Şekil 3.11 : Bir köpeğe ait indikatör eğrileri                                  | 39              |
| Şekil 3.12 : On kompartımanlı indikatör iletimi modeli                          | 40              |
| Şekil 3.13 : inddil1 modeli                                                     | 42              |
| Şekil 3.14 : inddil1 modelinden elde edilmiş çeşitli konsantrasyon eğrileri     | 43              |
| Şekil 3.15 : VSD incelemesi için hazırlanmış inddil2 modeli                     | 44              |
| Şekil 3.16 : VSD yok ve var iken ki konsantrasyon eğrileri                      | 45              |
| Şekil 3.17 : C0 ve C7 konsantrasyonlarının parametre tarama grafikleri          | 45              |
| Şekil 3.18 : C0 ve C4 konsantrasyonlarının integral eğrileri                    | 47              |
| Şekil 3.19 : inddil5 modeli                                                     | 48              |
| Şekil 3.20 : H0 ve H4 iletim fonksiyonlarının grafikleri                        | 49              |
| Şekil 3.21 : Sınırlı akış ve/veya sınırlı difüzyon modelleri                    | 51              |
| Şekil 3.22 : Enzim modelinden elde edilen çeşitli konsantrasyonlar              | 56              |
| Şekil 4.1 : CV sistemin şeması, kalbin kesiti                                   | 58              |
| Şekil 4.2 : Bir ven veya arterin idealize edilmiş segmentleri                   | 59              |
| Şekil 4.3 : Venlerle ilgili basınç-hacim ilişkisi (gerçeği ve modeli)           | 62              |
| Şekil 4.4 : Damar segmentinin topaklanmış eşdeğer modelleri                     | 63              |
| Şekil 4.5 : Bir aort parçası (gerçeği ve topaklanmış modeli)                    | 63              |
| Şekil 4.6 : Sol kalbin basit bir topaklanmış modeli                             | 66              |
| Şekil 4.7 : lhpfl modeli                                                        | 68              |
| Şekil 4.8 : lhpfl modelinden elde edilen grafikler                              | 69              |
| Şekil 4.9 : lhp2 için yeni SLV yapısı ve lhp2 'den elde edilmiş grafikler       | 70              |
| Şekil 4.10 : lhp3 modeli için eşdeğer topaklanmış devre modeli                  | 71              |
| Şekil 4.11 : lhp3 modeli                                                        | 72              |
| Şekil 4.12 : lhp3 modelinden elde edilmiş basınç akış dalga formları            | 73              |
| Şekil 4.13 : Topaklanmış devre formunda tam CV çevrimi modeli                   | 74              |
| Şekil 4.14 : pf0 modeli                                                         | 75              |
| Şekil 4.15 : pf0 modelinden elde edilen hacim ve akış grafikleri                | 76              |
| Şekil 4.16 : pf0 'dan elde edilen basınçlar ve ventriküllerin geometrik yolları | 77              |
| Şekil 4.17 : VSD ile birlikte pf0 modelinden elde edilen dalga formları         | 78              |

|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Şekil 4.18 : pfl modelleri</b>                                                           | <b>80</b> |
| <b>Şekil 4.19 : pfl 'in aktivasyon fonksiyonu ve elde edilen ventrikül hacimleri</b>        | <b>81</b> |
| <b>Şekil 4.20 : Normal durumda pfl modeli çıkışları</b>                                     | <b>82</b> |
| <b>Şekil 4.21 : Ani bir infarkt ile birlikte pfl çıkışları</b>                              | <b>83</b> |
| <b>Şekil 4.22 : Baro-reseptör kontrol sistemi</b>                                           | <b>84</b> |
| <b>Şekil 4.23 : pfl reg 'in ani bir sol ventrikül infarktına baro-reseptörsüz cevapları</b> | <b>85</b> |
| <b>Şekil 4.24 : pfl reg 'in ani bir sol ventrikül infarktına baro-reseptörlü cevapları</b>  | <b>86</b> |
| <b>Şekil 5.1 : Sol kalp ve sistemik arterlerin bir çoklu modeli</b>                         | <b>88</b> |
| <b>Şekil 5.2 : mulmod3 modeli</b>                                                           | <b>89</b> |
| <b>Şekil 5.3 : Tek darbeli ilaç girişine mulmod3 'ün cevapları</b>                          | <b>90</b> |
| <b>Şekil 6.1 : Model temelli parametre kestiriminin blok diyagramı</b>                      | <b>92</b> |
| <b>Şekil 6.2 : Gözlem noktaları ve kestirilecek lineer regresyon doğrusu</b>                | <b>93</b> |
| <b>Şekil 6.3 : Ardaşıl parametre ayarını belirtmek için beş noktalı örüntü</b>              | <b>97</b> |
| <b>Şekil 6.4 : parest2 programının bazı grafikleri</b>                                      | <b>98</b> |
| <b>Şekil 6.5 : İterasyon ilerlerken parametreler ve bunların düzeltme artışları</b>         | <b>98</b> |



## SEMBOL LİSTESİ

|                      |                                          |
|----------------------|------------------------------------------|
| <b>f, F</b>          | : akış (hızı)                            |
| <b>q, Q</b>          | : akış (madde) miktarı                   |
| <b>B</b>             | : vücut ağırlığı                         |
| <b>L</b>             | : vücut uzunluğu                         |
| <b>S</b>             | : vücut deri yüzeyi                      |
| <b>J</b>             | : akı                                    |
| <b>D<sub>s</sub></b> | : kütle difüzyonluğu katsayısı           |
| <b>x</b>             | : uzaklık                                |
| <b>γ, C, N</b>       | : konsantrasyon                          |
| <b>A</b>             | : alan                                   |
| <b>V</b>             | : hacim                                  |
| <b>INT</b>           | : integral                               |
| <b>h, H</b>          | : iletim fonksiyonu                      |
| <b>t, T</b>          | : süre (zaman)                           |
| <b>k</b>             | : difüzyon katsayısı                     |
| <b>λ</b>             | : doku / kan bölünme katsayısı           |
| <b>K<sub>m</sub></b> | : Michaelis sabiti                       |
| <b>v</b>             | : hız                                    |
| <b>p, P</b>          | : basınç                                 |
| <b>R</b>             | : akış direnci                           |
| <b>Δz</b>            | : segment uzunluğu                       |
| <b>μ</b>             | : akışkan viskozitesi                    |
| <b>ρ</b>             | : kan yoğunluğu                          |
| <b>M</b>             | : kütle                                  |
| <b>L</b>             | : inertans                               |
| <b>r</b>             | : yarıçap                                |
| <b>C</b>             | : kompliyans                             |
| <b>h</b>             | : çeper kalınlığı                        |
| <b>E</b>             | : Young sıkışma (hacim) esnekliği modülü |
| <b>q<sub>u</sub></b> | : zorlanmamış hacim                      |
| <b>S</b>             | : sertlik ( 1 / C )                      |
| <b>TH</b>            | : kalp periyodu                          |
| <b>TS</b>            | : sistol periyodu                        |
| <b>GBS</b>           | : kanama iletkenliği                     |

## KARDİYOVASKÜLER SİSTEMİN MODELLENMESİ

### ÖZET

Bu çalışma, kardiyovasküler sistemin matematiksel modellenmesi ve bu modellerin bilgisayarlı simülasyonu hakkındadır. Biyomodellemenin üç temel kullanım alanı vardır: Araştırmalar; hipotezlerin doğruluğunu kanıtlamaya yardım eder ve çalışılan sistem hakkından hangi testlerin daha fazlasını ortaya koyacağını belirlemeye yardımcı olur. Eğitim ve öğretimde; medikal okullarda bazı modellerin kullanıldığı gibi. Kliniksel uygulamalar; modeller, ilaç düzenlemelerinin belirlenmesinde veya teşhiste yardımcı olabilir ve ayrıca protezlerin veya otomatik insülin zerk sistemlerinin tasarımında da kullanılabilir. Bu çalışmada sunulmuş olan modellerin, bunların tümüne veya herhangi birine hizmet etmesi muhtemeldir.

Bu çalışmada tanımlanmış olan modellemede genel yaklaşım; basit alt modellerle başlanması ve alt modellere komponentler eklenmesi ve onların birleştirilmesiyle daha komple bir sistem modeline doğru ilerlenmesi şeklindedir. Bu nedenle ilk olarak arter veya venin bir segmenti modellenmiş daha sonra bunun gibi bir çok segment, sol kalp ve sistemik sistemi oluşturmak üzere kapakçıklarla ve değişken bir ventrikül kompliyansı ile birleştirilmiştir. Hemen sonra sağ kalp ve pulmoner sistem düzenlenmiş ve tam bir çevrim oluşturmak üzere ilk sisteme eklenmiştir. Sonra barokontrol eklenmiş ve ardından da bir basınç-akış modeli ve bir iletim modelinin birleşimi irdelenmiştir. Modeller, gelişimleri süresince doğrulunun saplanması ve geçerli kılınması için kontrol edilmiştir. Bunlara ilaveten son bölümde, bilinmeyen parametre değerlerinin belirlenmesi için global tarama ve örüntü tarama gibi parametre kestirim metotları incelenmiştir.

## **MODELING OF CARDIOVASCULAR SYSTEM**

### **SUMMARY**

This study is about the mathematical modeling of cardiovascular system and the computer simulation of these models. Biomodeling has three principal uses: Research, where it assists in verification of hypotheses and helps determine what tests will reveal more about the system being studied. Teaching and training, as in medical school use of some models. Clinical applications, where models may aid in the determination of drug regimens or diagnosis and also used in the design of prostheses or automated insulin infusion systems. It is quite possible for given models in this study to serve any or all of them.

In the modeling described in this study, the approach is to start with simple submodels and work toward a more complete system model by adding components to submodels and combining them. Thus a segment of artery or vein is first modeled, then several such segments are combined with valves and a variable compliance ventricle to produce the left heart and systemic system. Next the right heart and pulmonary system are set up and added to the first system to give a complete loop. Then barocontrol is added, and later the combination of such a pressure-flow model and a transport model is discussed. Throughout their developments, the models are checked for verification and validation. In addition to these, in last chapter various parameter estimation schemes, such as global search, pattern search, are studied to determine unknown parameters.

# 1. GİRİŞ

## 1.1 Konu ve Amaç

Bu çalışma, kardiyovasküler sistemin matematiksel modellemesi ve bu modellerin bilgisayarlı simülasyonu hakkındadır. Bu tür modellemeye medikal modelleme veya biyomodelleme de denebilir. Buradaki sistem kelimesi, bir uyum içinde çalışan birbirleriyle bağlı elementler grubu anlamına gelmektedir. Bu suretle insan kalbi, kasları, sinirleri ve kanıyla bir sistem olarak sayılabilir. Bununla birlikte kalp, bütün dolaşım sisteminin sadece bir alt sistemidir, ayrıca solunum ve boşaltım sistemleri gibi birçok diğer alt sistemleri de içeren tüm vücudun bir alt sistemidir.

Bir fizyolojik sistemin matematiksel modellemesi genellikle sistemin dinamik yönlerini tanımlamak için seçilmiş diferansiyel denklemlere dayanan bir tanımlamayla sonuçlanır. Böyle diferansiyel denklem gruplarının simülasyonu için uygun nümerik analiz yazılımı genellikle, modellerin en basiti hariç herhangi bir çalışma için gereklidir.

Bilgisayarlar ilk olarak modellerin kolay simülasyonunu mümkün kılmaya başladığından beri, fizyolojik modelleme, son on yıllarda çok daha kolayca kabul edilmesine rağmen, bu tür çalışmalara halen kesin bir şüpheyle bakılır. Çünkü modeller genellikle, onların güçlüklerine ve maliyetlerine rağmen ihmale izin vermeyen sınırlamalara sahiptir. Bununla birlikte, eksik olabilen kısmi modeller sadece evreni anlamak için geliştirilmiş bilimsel birer araçtır ve bu modellemenin önemini çok açık bir şekilde ortaya koyar. Bugün, bilgisayarlı simülatörler temel anatomiden kornea 'ya radyal kesit yapmadaki tekniklere kadar her şeyi tıp öğrencilerine öğretir ve usta cerrahlar tek bir hastayı dahi kesmeden yeni ve riskli prosedürleri tasarlar, hesaplar ve pratik ederler. Teleameliyat yakında uygulamada başarılı olabilir, böylece yakın bir gelecekte cerrahlar yarım dünya uzaktan hastaları ameliyat yapabilir. Basit dozaj düzenlerinin hesaplanmasından sofistike kan basınç

kontrolörlerinin dizaynına kadar, kardiyovasküler tıp da bu teknolojiiden yararlanır. CV modeller, kardiyovasküler cihazların ve terapötik (tedavi bilimi) in ilk baştaki gerçekleştirilebilirliği kanıtlamak, gelişim süresini azaltmak, maliyetleri düşürmek ve güvenilirliği ve emniyeti arttırmak için kullanılabilir.

Başarısızlık riski veya yanlış tedavi korkusu ekseriya canlı insanlarda kontrolörlerin tasarım ve değerlendirmesine engel teşkil eder, bu yüzden cihazlar ve tedaviler çoğu kez bilgisayarlarda ve hayvansal modellerde ilk olarak test edilir. Geçmişte, hayvanlar tercih edilirdi, fakat bu yaklaşım devamlı olarak tekrar değerlendirilmektedir. Bir çok araştırmacı hayvansal denemelerin tıp biliminin ilerlemesi için gerekli olmaya devam ettiği ve edeceği fikrine kolayca katılırken, bir çoğu hayvanların kullanımını azaltabilecek ve hatta elemine edebilecek prosedürleri ve metotları memnuniyetle kabul etmeye hazırdır. Ayrıca, hayvanlar nadiren insan hastalıklarının ve koşullarının (rahatsızlıklarının) mükemmel modelleridir. Bunun için, alternatif modellere ve prosedürlere bir talep vardır ve sürekli olacaktır. Doku kültürleri bu ihtiyacın belli bir kısmını doldurmaya başlamaktadır ve bilgisayarlı modelleme ve simülasyonun da bu ihtiyacı doldurması muhtemeldir.

Masaüstü hastalar (bilgisayarda simüle edilen hastalar) eğer hayvansal çalışmaları tamamlamak için kullanılırsa, gerekli olan deneylerin sayısı da düşerken bir takım hayvansal testlerin güvenilirliği ve uygulanabilirliği de gerçekten artabilir. Eğer imkansız değilse bazı insan koşullarını hayvanlarda tekrar oluşturmak son derece güç olduğundan, bir takım örneklerde bilgisayarlı modelleme insan kullanımından önce bir cihazı test etmenin tek yolu olabilir. Gerçekten, bilgisayarlar daha güçlü hale geldiğinden ve modeller daha iyiye gittiğinden belki de bir gün bilgisayarlar bir takım hayvan ve insan denemeleri yerine kullanılabilecektir.

Bilgisayar simülasyonu kullanmanın dezavantajı, elde edilebilir modellerin çok büyük bir olasılıkla eldeki uygulamaya uyarlamaya ihtiyacı olacağıdır. Modelleme için veya mevcut bir modeli modifiye etmek için genel olarak önceden tanımlanmış metot olmadığından sonuçlanan modelin güvenilirliği ve doğruluğu ağırlıklı olarak modelcinin becerisine, modifikasyonların uygunluğuna ve modelcinin tasarladığı kapsama bağlı olacaktır. Dahası, modelleme umumiyetle problemin fiziğini iyi bir şekilde anlamayı gerektirir ve bu sonradan da destekleyici (ilave) veri ve deneme gerektirir. Bu nedenle, sadece yeni tıbbi ilaçların mekanizmaları yetersiz şekilde

bilinebildiğinden, onlarla ilgili modifikasyonlar sorun oluşturabilir. Ayrıca, destekleyici (ilave) veriler elde edilebilir olsa bile eğer temel bir model henüz yoksa bir tane geliştirmek önemli bir zaman yüklenmesi gerektirebilir. Bu ön maliyeti arttırsa bile model gelişimi sonucunda, çok büyük bir zaman ve geliştirme sürecinde daha sonra maliyet tasarrufu sağlayabilir.

İyi bir rastlantı sonucu olarak seçmek için çok sayıda CV model vardır ve tecrübeli modelciler verilen bir uygulama için eğer varsa bunların içinden en iyiyi belirleyebilir. Model, belirlendiği andan itibaren, genellikle geliştirme platformuyla uyumlu bir forma kolay bir şekilde dönüştürülebilir, sonra modifikasyonlar yapılabilir ve bundan sonra modelin tümü, gerçek sistemle uyuşup uyuşmadığından emin olmak için tekrar kontrol edilir. Bir model elde edildiğinde ve uygun bir şekilde modifiye edildiğinde, program akışına yeterince önem verilmelidir. Düşünülmesi gereken diğer konular bilgisayar simülasyonlarının pratik yönlerini içerir. İyi dizayn edilmiş ve geçerli kılınmış bir model mevcut olsa bile, bir çok faktör simülasyonun doğruluğuna tesir edebilir. Zorluk, makine hassaslığı, program kodlama, integrasyon metodu, adım büyüklüğü ve hatta bilgisayar dili sonuçlara etki edebilir. Tüm bu faktörlerden belki de daha sinsi faktör modelin kapsamı dışındaki alanlarda çalıştırılmasıdır. Bu, en sık büyük kompleks problemlerde, bir değişken onun amaçlanan aralığının dışında değerler almaya başladığında, meydana gelir. Örneğin, ani yükselmiş bir kardiyak ön yüklemesi, kalbin diyastolik sonu hacmini diyastolik basınç-hacim ilişkisinin bir doğrusal olmayan bölgesine kaydırabilir. Eğer modele lineer olmayan davranış dahil edilmezse, yanıltıcı sonuçlar meydana gelebilir. Son olarak, (evde düzenlenmiş kod şöyle dursun) en iyi ticari kodda ki hatalar bile simülasyon doğruluğuna tesir edebilir. Örneğin bir çok ticari simülasyon paketi özellikle ayırık olaylar (bir ilacın belli bir miktarının zerki gibi) ele alındığında sürekli zaman modellerini entegre etmek için değişken adımlı algoritmalar kullanıldığı takdirde yetersiz kalır.

Pek çok önemli biyolojik sistemin modellenmesi için gerekli fizyolojik ve matematiksel bilgi genellikle kısa bir süre içinde elde edilebilir, fakat gerekli bilgisayarlar, son zamanlara kadar, oldukça büyük ve pahalıydı ve genelde gerekli olan özel yazılımlar elde edilemezdi. Şu anda güçlü masaüstü ve iş istasyonları yüksek seviyeli dillerle birlikte, modelleri basitleştirmeden (eğer basitleştirilirse

gerçekçilikten uzaklaşılır) sistemleri simüle etmeyi göreceli olarak kolaylaştırdı ve ucuzlattı.

Biyomodelleme üç temel kullanıma sahiptir.

1. Araştırmalar; hipotezlerin doğruluğunu kanıtlamaya yardım eder ve çalışılan sistem hakkında hangi testlerin daha fazlasını ortaya koyacağını belirlemeye yardımcı olur.
2. Eğitim ve öğretim; MacMan, MacPuf ve MacPee gibi Dickinson modellerinin medikal okullarda kullanımı.
3. Klinik uygulamalar; modeller, teşhis ile ilgili olabilir veya ilaç düzenlemelerinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Başka bir çeşit klinik uygulamada, yapay uzuvlar (kol, bacak), yardımcı işitme aygıtları gibi protezlerin veya otomatik insülin damar içi sıvı zerk sistemlerinin tasarımında kullanılmasıdır.

Bu çalışmada bu üç kullanımla da ilgilenilecektir ve verilen bir model için bunların tümüne veya herhangi birine hizmet etmek oldukça muhtemeldir. Bununla birlikte bir modelin dizayn amaçları önemlidir ve gereksinimleri karşılayabilecek şekilde ele alınabilenden daha fazla karmaşıklık eklemekten veya hayati bölümleri ihmal etmeden verilen bir çalışmanın ihtiyaçlarına uygun hale getirmek için modellerin nasıl modifiye edilebileceğini göstermek amacıyla denemeler yapılabilir.

Bu çalışmada incelenen modelleme kardiyovasküler sistem ile ilgilidir. Bu tür sistemlerin etkin bir şekilde modellenmesi için merkezi sinir sisteminin bazı yönleri; özellikle geri besleme kontrol veya vücudun otomatik düzenleme sistemleri önemlidir. Bununla birlikte sinirsel modelleme ne detaylı bir şekilde ele alınabilir ne de bazı durumlarda, detaylı modelleme için gerekli olan önemli matematiksel orjinli yaklaşımların bazılarını ihtiyacı olabilir.

Fizyolojik sistemler modellenirken aşağıda gösterildiği gibi çeşitli iletimlerle ilgilenilir.

1. Momentum iletimi; kan akışını tanımlayan dalga denklemlerinde. Sistemin basınçlarının ve akışlarının belirlenmesi işinde kan damarı duvarlarının elâstikîyeti, kan viskozite ve momentum ile ilgilenilir (Bölüm 4 ).



2. Kitle iletimi; kan, pek çok önemli maddeleri taşır örneğin oksijen, karbondioksit ve ilaçal maddeler vb. Bu maddelerin dokuya giriş veya çıkış difüzyonu, bir modelde genellikle vazgeçilmezdir.

3. Enerji İletimi; venlerimizdeki kan, nefes alıp verdiğimiz hava gibi ısı enerjisini taşır. Bu ısı dokular arasında yayılabilir fakat yukarıda anlatılan kitle difüzyonundan farklı bir yönde. Ayrıca enerji dönüşümü, iletimi gibi kassal dokularda meydana gelir.

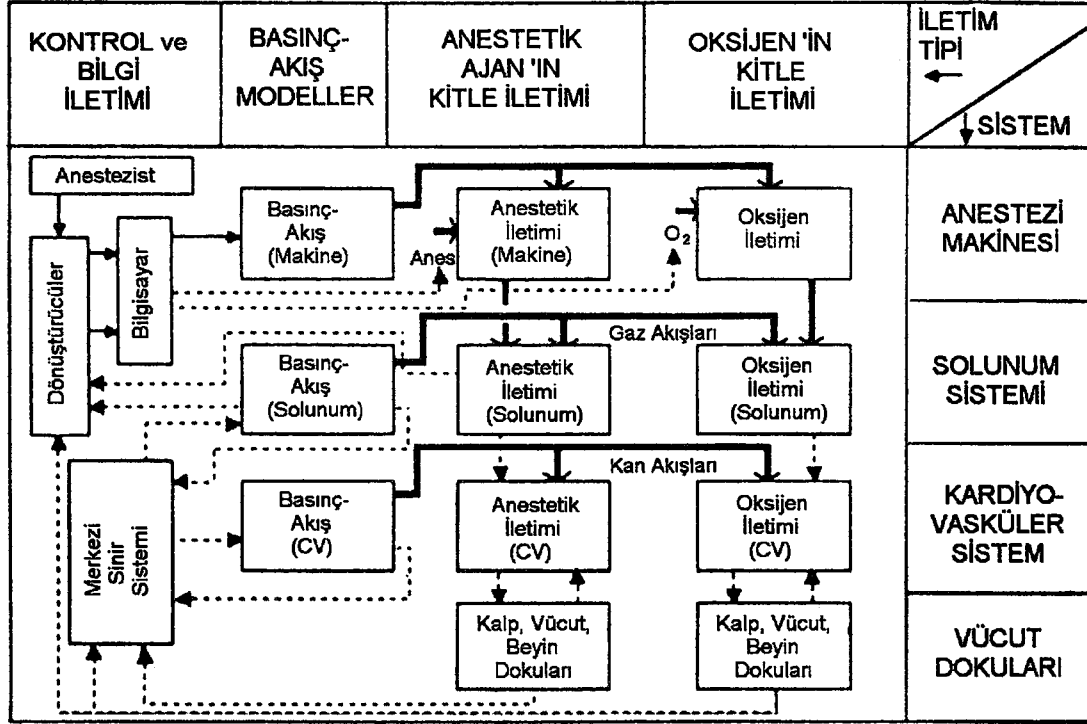
4. Bilgi İletimi: Bilgi, vücut boyunca sinir fiberleriyle taşınır. Mesajlar bir iletişim sistemi içinde iyice aktarılmasına rağmen çoğunlukla kan akımının yardımıyla hareket eden hormonlar da bilgiyi taşır.

Bu iletim çeşitlerinden üçünün (momentum, kitle ve bilgi) göz önünde bulundurulmasını gerektiren bir model, halothane (inhalasyon anesteziği olarak kullanılan uçucu bir sıvı) anestezişinin bilgisayar kontrollü uygulanması çalışmasında kullanılabilir. Blok formunda böyle bir model Şekil 1.1 'de gösterilmiştir. Çeşitli bloklardaki gerekli miktardaki detayla, bu model; vücuttaki kan basıncı kontrolü ile bilgisayarlı anestezi kontrolü arasındaki etkileşimi incelemek için bir bilgisayarda tesis edilebilir. Buna ilaveten, vücut sıcaklığı önemli olduğunda, ısı akışı ve sıcaklık düzenlemesi için bir başka alt model bu modele eklenebilir.

Bu model, her bloktaki gerekli olan detayları göstermez fakat daha gelişmiş forma sahip tipik bir modelin modülse yönlerini ve gerekli sinyal bağlantılarını gösterir. Burada benimsenmiş modülse form ile böyle bir modelin kullanım ve tesis edilmesinin zorluğu oldukça azalır. Çalışma ve test amacıyla her bir blok tam bir model için birleştirmeden önce ayrı ayrı tesis edilebildiğinden basitleşme ortaya çıkar (gerçekte model asla bitmez; burada, örneğin bir karbondioksit iletim alt modelinin modele eklenmesi istenebilir). Kitle iletim modelleri Bölüm 3 'de, kan basıncının ve akışının modelleri Bölüm 4 'de, bunlara ilaveten çoklu modellemenin kullanıldığı bir simülasyon örneği Bölüm 5 'de ortaya konmuştur.

Bu çeşit kapsamlı çoklu modeller; her blok için yazılmış çok sayıda cebrik diferansiyel denklemler ve bu denklemlerde kullanılması için belirlenmiş gerçeğe oldukça yakın nümeriksel değerler (halen elde edilmesi oldukça zordur) gereklidir. Denklemlerin ve onlarla ilgili sayısal değerlerin belirlenmesi ve kontrolü; yeterince güvenilir bilgi literatürden elde edilemez ise, hayvansal deneyleri yapmayı ve insani





**Şekil 1.1** Bilgisayar kontrollü halothane anestezi modelinin blok diyagramı. Bu modelde bir sistem kontrol bilgisayarı, dönüştürücülerden gelen elde edilmek istenen halothane seviyesini ve oksijen kısmi basınç sinyallerini alır. Bu girişler ve bir anestezi uzmanının belirlediği bir set noktası girişi, seçilmiş bazı bilgisayar algoritmalarına göre anestezi makinesinin kontrollerini aktive etmek için kullanılır, ve sonra sırayla bu sürdürülecek halothane ve oksijenin hedeflenen seviyelerinin ortaya çıkmasına yol açar. Ayrıca model; anestezi makinesi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve vücut dokularındaki halothane ve oksijen iletimi için ve ayrıca basınç-akış dinamikleri için birbirleriyle bağlı bloklara (toplamda 11) sahiptir.

klınık verileri elde etmek için çalışmalar yapmayı gerektirebilir. Aslında, bir model oluşturma çalışmasının bizzat kendisi en önemli bilgi edinme deneyimidir. Tipik araştırmalardaki model kullanımlarında, problemler çok zor olduğunda veya elle çözmek bıkırtıcı olduğunda denemeler yapılır. Bu tür çalışmalar sıklıkla modelin oldukça basitleştirilebileceğini gösterir.

## 1.2 Kardiyovasküler Sistem Modellemenin Tarihi

17. yüzyılın başlarında William Harvey açık ve inandırıcı bir şekilde kanın tek yönlü kapalı bir devrede akmasını sağlayan bir pompa olarak kalbin rolünü gözler önüne seren muhtemelen ilk kişidir. Harvey 'den çok önce milattan sonra 2. yüzyılda, "kan venlerde vücut dinginliğine besleme sağlamak için aşağı yukarı gidip gelir, arterler (nefes borusu anlamına gelen Yunanca *arteria* dan) havayı taşır, akciğer kalbi serinletir ve bağırsaklardan içeri girerken taze kandan isli pisliği temizler, kalp

septumun bir tarafından diğer tarafına ruhun girip çıkmasına veya gazlı değişime müsaade eden delikçikler içerir” şeklindeki Galenic bakış açısı egemendi.

Yaklaşık bir yüzyıl sonra *Statical Essays* 'inde artersele elastikliği düşünen ve kan akışının darbeleri doğası üzerine onun tamponlama etkisini doğru olarak varsayan kişi Stephen Hales dır. Darbesizleştirme etkisini, memeden dışarıya akması için (neredeyse fışkıran bir sıvıya eşit) su pompasının ağzından gelen yuvarlak kitlenin gücünü azaltma amacıyla hareket ettirilen havayla doldurulmuş bir kubbeye ("ters çevrilmiş küre") sahip bir bölme içeren o günlerin itfaiye arabalarına benzetti. Bu analogi (benzeşim) ilk modern kardiyovasküler modellerin ana ilkesi haline geldi. İngilizce'den Almanca 'ya çeviride, Hales 'in tersine çevrilmiş küresi bir *windkessel* (hava ibriği) ne dönüştü; yüzyılımızın başlarına yakın, onun fikri daha sonra Alman fizyolojist Otto Frank (kalbin Frank-Starling yasası; ventriküller ne kadar dolu ise, kan o kadar güçlü bir şekilde onlar tarafından dışarı pompalanır) tarafından daha formal şekilde geliştirildiğinde ve yayınlandığında Windkessel teorisi olarak bilinir hale geldi.

Frank ilk olarak Windkessel teorisinin güçlü bir savunucusuydu. Onun çalışması sonraki bir çok araştırmacının ilgisini çekti ve modifiye edilmiş Windkessel tipi modellerin hızla yayılmasına yol açtı. Bu eski modellerin bir eleştirel yeniden incelemesi Aperia tarafından yapıldı. II. Dünya Savaşından kısa bir süre sonra analog bilgisayarların ortaya çıkması daha karmaşık segmentel ve transmisyon hattı teorilerine dayanan CV modellemede ikinci bir patlamaya yol açtı. Grodins, kardiyovasküler hemodinamik simülasyonu için bu yeni makineleri kullanan muhtemelen ilk kişiydi. 1970 'lerin ortalarında, ucuz dijital bilgisayarın gelişi CV modellemede sürekli artan detay ve kapsamla günümüze kadar devam eden başka bir devrime yol açtı. Rideout 'un fark ettiği gibi, model karmaşıklığı sadece bilgisayar teknolojisiyle sınırlandırılmış görünmektedir. Eğer bu eğilim devam ederse, paralel bilgisayarlar ekonomik hale gelirken yakın gelecek yıllar içinde ortaya çıkacak oldukça fazla detaylandırılmış modellerin görünmesi beklenebilir.

Kuramsal Windkessel teorisinin en önemli tenkiti arterlerde sonlu dalga propagasyonun (yayılmının) ve yansımasının hesaba katılmamış olmasıydı. Artersele damar sisteminde kan akışı daha uygun şekilde uzayın ve zamanın terimleri biçiminde formüle edilirken, Windkessel teorisi uzaysal önemli noktaları hesaba

katmaz ve onun yerine tüm damar sistemini uzayda bir tek noktaya veya kompartımana toplar (topaklar). Bu eksikliğin giderilmesiyle ilgili düzeltmeler, hem eklenen atalet ve sönüm faktörlerini hem de açılır kapanır komponentleri ihtiva eder. İlaveten, büyük arterler; segmentel modeller veya elektrik şebeke teorisi kullanılarak transmisyon hattı modeller meydana getirmek üzere kısımlara bölünebilir. Frank 'ın kendisi, Windkessel teorisinin kusurlu olduğunu fark etti ve bu yüzden o da yürüyen dalgaları ve yansımaları içeren modifikasyonları daha sonraki çalışmalarına ilave etti.

Kusurlarına rağmen kuramsal Windkessel teorisi, basitliği ve açık sezgisel betimlemesinden dolayı halen bir öğretim aracı olarak kullanışlıdır. Dahası, arterssel basınç dalga formundaki gücün yaklaşık %90 'ını ortalama basınç açıklayabildiğinden, onun performansı şaşırtıcı biçimde iyidir ve damar sisteminde görülen bir çok ilginç fenomenleri (olguları) sergileyebilir. Buna ilaveten denklemlerin, özel etkileri içermesi için kolayca genişletilebileceği bir gerçektir (segmentel ve transmisyon hattı modelleri), ve teorinin 20. yüzyılın sonuna doğru niçin varlığını sürdürdüğü anlaşılabilir. Kuşkusuz, bu yaklaşımların herhangi birinin sadece gerçeğe yakın bir tanımlama olduğu akıldan çıkartılmamalıdır; segmentel ve transmisyon hattı yaklaşımları bir çok yönden sadece, gözlenmiş verilere keyfi olarak yüksek dereceden bir model uygun düşürülmesine olanak sağlayan matematiksel bir kolaylıktır. Bu yaklaşımlar, fizyolojiye ilişkin ekstrapolasyonlar (dışdeğerbiçimler) ve kestirimlere uygun düşmeyebilir.

Frank 'tan önce bile gerilebilen kan damarlarındaki kan akışının kuramsal matematiğine büyük ilgi vardı. Bernoulli, Euler, Young (Young modülü), Poiseuille, Navier ve Stokes, Weber kardeşler, Resal, Moens ve Korteweg, Lamb, ve Witzig; daha yeni araştırmacılar Morgan ve Kiely, ve Womersley ve McDonald 'ide içeren bir çok matematikçi ve bilim adamı kan damarlarındaki dalga propagasyonu (yayılımı), yansıması ve basınç-akış ilişkileri araştırdı. Womersley ve McDonald 'ın öğrencilerinin bugün kardiyovasküler modellemede etkenliği sürmektedir. Başlardaki teoriksel hemodinamik çalışmaları akışkanlar mekaniği alanını etkiledi ve damar sisteminin modern darbe-dalga propagasyon ve yansıma modellerinin yolunu açtı.

Hemodinamik darbe-dalga CV modellerde tenkitsiz değildir. Örneğin, bunlar arterssel ve vensel ağacın kısa segmentleriyle sınırlandırılmıştır ki bunun için giriş ve terminal

(bağlantı) empedanslarının tedarik edilmesi gereklidir. Bu kısıtlama onları, uzun süre etkisini sürdüren farmakolojik ajanların (ilaçların) analizi için halihazırda uygulanamaz hale getirir. Damarsal ve kalpsel aktif etkilere sahip ilaçlar genellikle vücut boyunca ilaç konsantrasyonlarının izlenmesinin gerektirir, eğer bunlar için modeller oluşturulacak olsaydı, son derece büyük sayıda komponentler gerekli olurdu ve her zaman yavaş ve hantal simülasyonlarla birlikte külliyetli bilgisayarlar gerektiren çok büyük programlarla sonuçlanırdı. Dahası, sonlu eleman metodu gibi nümeriksel teknikler bir çok hidrodinamik denklemi çözmek için kullanılmalıdır, ki geniş periyotlar zarfında önemli yuvarlama ve integral hatalarıyla karşılaşılabilir. Bununla birlikte, şüphesiz bu yaklaşım, daha hızlı ve daha sofistike (ileri teknoloji ürünü) bilgisayarlar geliştirildiğinde gelecekteki farmakolojikle birleştirilmiş CV modellerin dayanak noktası haline gelecektir.

Hesaplama teknolojisindeki hali hazırdaki bu eksiliktен dolayı bir CV model gerektiren pek çok farmakolojik simülasyon için basitleştirilmiş veya indirgenmiş dereceli modeller kullanılır. Segmentel ve transmisyon hattı yaklaşımları dışında tümüyle kara kutu modelleri de kullanılabilir. Kompartımansal modeller daha yavaş etkisini gösteren ilaçlar için daha uygunken, büyük bir olasılıkla, indirgenmiş segmentel ve transmisyon hattı modelleri hızlı bir şekilde etkisini gösteren CV ilaçların simülasyonları için son derece uygun olacaktır.

Segmentel ve transmisyon hattı modelleri arasındaki fark gittikçe artan şekilde bulanıklaşmaktadır. Özellikle, her ikisinin elemanları bir çok durumda olduğu gibi aynı modelde birleştirildiğinde. Westerhof ve Noordergraaf büyük bir olasılıkla transmisyon hattı yaklaşımının oluşturulmasında en etkili isimler olmasına rağmen transmisyon hattı modelleri Frank tarafından 1905 yılında kullanılan kadar eskidir. Sonuç olarak, bu modeller bir çok durumda olduğu gibi Westkessel modelleri olarak isimlendirilir. Bu modellerde, topaklanmış kan damarlı ağaçlarının giriş empedanslarını yeniden oluşturmak için Westkessel sonlandırmaları kullanılır. Bununla birlikte segmentel modeller genellikle, atalet akışları ve viskoz dirençleri temsil eden iki terminale ve harici referansa göre (tipik olarak atmosferik basınç) segmentin kompliyansını temsil eden üçüncü terminale sahip üç terminalli devrelerdir. Segmentel yaklaşım aşağıda daha detaylı tanımlanmıştır.

Yukarıda bahsedildiği gibi, model derecesinde indirgeme, tipik olarak segmentel ve transmisyon hattı modellerinin birleştirilmesiyle elde edilir. Buradaki düşünce; daha az kritik ve doğrusal komponentleri birlikte topaklayıp Westkessel sonlandırmalarıyla temsil etmek ve kritik doğrusal olmayan komponentleri segmentlerle temsil etmektir.

Bu konuda, önemli derecede basitleştirilmiş kara kutu modeller daha da kötüdür. Onlar fizyolojiyle, sistemin giriş-çıkış ilişkilerinden daha az ilgilidir ve tipik olarak, gözlenmiş hasta yanıtlarına uyan lineer dinamikler kullanır. Tanımlandığı andan itibaren uygulamaya koymak kolay olsa da fizyolojik olarak konu ile doğrudan ilişkili büyük karışıklıklar (alt üst etmeler) üretmek zor olabilir. Dahası, bu modellerin, veri setlerinin değer aralıkları dışındaki özellikleri veya davranışları göstermek için kullanılmaması lazımdır. Bu, özellikle CV kontrolörler dizayn edilirken ve değerlendirilirken süreci bozan potansiyel bir engeldir. Bununla birlikte, eğer amacımız farmakolojiyi göz önüne almaksızın kliniksel olarak gözlenmiş davranışları meydana getirmekse o zaman bu modeller mükemmel bir seçim olarak görünür.

### 1.3 Hayvansal Modeller ve Kliniksel Gözlemler

İnsan vücudunun sistemleri diğer hayvanlarınkine oldukça benzer, özellikle de diğer memelilere. Fizyolojistler; hayvanlardaki fizyolojik sistemlerin bir çok yönünü incelemek için bu benzerlik avantajını kullanmışlardır. İnsanlar üzerindeki kliniksel gözlemle elde edilmiş bilgilerle birleştirilmiş bu çalışmalar, bizim fizyolojik bilgi yığınınımızın gelişmesinde çok önemli olmuştur.

Mühendisler daha tanımlayıcı *hayvansal analog* 'u kullanırken, hayvanların insanlara benzemesinden dolayı hayvanları kullanan araştırmacılar *hayvansal model* terimini kullanır. Analogik (hayvansal) sistem, direkt olarak ilgisi ve önemi olmayan alt sistemleri içerebilirken matematiksel veya bilgisayarlı model, tüm istenmeyen alt sistemlerin uzaklaştırılmasıyla gerçek bir sistemin basitleştirilmiş bir temsili biçiminde başlar. Ayrıca bazı yönlerden hayvanlar insanlardan belirgin bir şekilde farklı olabilir. Örneğin köpeklerdeki dalak, kanın düzenlenmesi veya bir depolama yeri bakımından insanlardakinden çok daha önemlidir. Bununla birlikte, farklı

memeli türleri arasındaki kompleks fizyolojik sistemler arasındaki şaşırtıcı şekildeki benzerlikler farklılıklardan daha önemlidir (bakınız Bölüm 2.8), ve hayvansal çalışmalar, araştırmacılara, sadece kliniksel gözlemlerden asla elde edemeyecekleri bilgiler sağlar.

Araştırmadaki matematiksel ve bilgisayarlı modelleme, hayvansal çalışmalar ve kliniksel gözlemlere bir eklentidir. Simülasyon çalışmalarındaki tipik bir uygulama; bilinenleri ve modelde önemli olabileceği düşünülen alt sistemleri bir araya getirerek bir model kurmak ve daha sonra, tüm sistemin doğru bir şekilde temsil edilip edilmediğinin ve bazı sınırlı kestirimler için modelin kullanılıp kullanılamayacağını tespit etmek için bu modelin denenmesi şeklindedir. Bu tür çalışmalarda hayvansal ve kliniksel çalışmalara gerek duyulabilir. Gerçek fizyolojik sistemlerde oldukça önemi olan biyolojik değişebilirlik, bilerek eklenmedikçe, bilgisayarlı modellerde görünmez.

Hayvansal modellerle karşılaştırıldığında, bilgisayarlı modellerin tıp eğitimindeki rolü biraz daha önemlidir veya olmalıdır. Medikal öğrencilerin adeta bir eğitici olarak kullanabilecekleri bilgisayarlı modeller için biraz daha iddialı tasarımların yapılması gerekmektedir. Bu tür model tabanlı eğitim metotlarının uygulaması anesteziistlere daha fazla hitap etmektedir.

#### 1.4 Modellemenin Diğer Çeşitleri

Fizyolojik modeller; mekaniksel parçalar ve akışkan sıvılar kullanılarak inşa edilebilir. Bu tür modeller, öğretimde ve araştırmaların bazı kısımlarında kullanışlıdır fakat kullanımları ve inşası genellikle zordur. Dahası, onlar; bilgisayarlar ve elektromekanik aygıtlarla kaynaştırılmadan ilgili olaylara kolaylıkla adapte edilemezler (Korürek, 1986).

Bu çalışmada ilgilenilen sürekli sistem modellemeye ilaveten başka çeşit matematiksel ve bilgisayarlı modelleme çeşitleri de vardır, bunların arasından en bilineni *ayrık modelleme* dir. Bu modelleme çeşidi, sıklıkla olasılık dağılımlarından yararlanarak, telefon trafiği ve deniz taşımacılığındaki liman sıkışıklığı problemleri gibi iletimin farklı yönleriyle ilgili çalışmalarda kullanılır. Ayrıca tıpta doktor ofisleri, yoğun bakım üniteleri veya cerrahi odalarındaki hasta sirkülasyonu



problemlerine uygulanabilir. Bazı diller (örneğin GPSS ve Simscript) ayırık sistem modellerinin bilgisayarlı simülasyonu için tasarlanmıştır.

İnsani uzmanlıkların medikal teşhisten uçak kontrolüne kadar değişen problemlerde kullandığı yaklaşık fakat efektif görünen metotların kullanımı *uzman sistem* yaklaşımı olarak isimlendirilir. Bu, *yapay zeka* (YZ) 'ya bir disiplin olarak eklenmiştir. YZ 'daki uzman sistemlere ilk teoriksel yaklaşım, 1965 'de "bulanık setler" konusunda Lotfi Zadeh 'in çalışmalarıyla başladığı görülür. YZ 'nın medikal uygulamaları bu çalışmada aktarılmayacaktır fakat çeşitli kaynaklardan bulunabilir. Böyle metotlara anestezyoloji alanında oldukça önem verilir.

İnsan merkezi sinir sistemini esinlendiren bir yapıda birbirine bağlanmış bilgisayar elemanlarından oluşmuş yeni bir çeşit bilgisayarlı modelleme de *sinirsel modelleme* dir. Böyle bir bilgisayar, uygun bilgiye maruz bırakıldığında "öğrenebilir".

### 1.5 Terimlerin Tanımları: Terminoloji

Biyomühendisler, biri mühendislik biliminden diğeri tıptan iki grup bilimsel terminoloji öğrenmelidirler. Özel bir zorluk, bu iki disiplinde aynı isimde olan fakat farklı anlamlara sahip olan terimlerden kaynaklanır. Mühendislikte, genellikle bir sistemin fiziksel sabitlerini belirten fakat tıpta, kan basıncı veya kalp çıkışı gibi büyüklükleri belirten *parametre* kelimesi buna bir örnektir. Bu büyüklükler, mühendislik özel dilinde *sistem değişkenleri* (veya bu değişkenlerin kısa dönem ortalamaları) olarak isimlendirilir. Mühendislikteki bir çok sistem parametresi daha dikkatli bir şekilde incelendiğinde gerçekten sabit olmadığı görülebilir. Fakat yavaş bir şekilde değiştiklerinden veya dışarıdan kontrol edilebildiklerinden dolayı, hala parametre olarak belirtilmektedirler. Bu tür parametreye örnek olarak bir roketin kütlesi verilebilir (roket yakıtını yakıp bitirdiğinden dolayı kütlesi yavaş bir şekilde değişir).

Terminoloji ile ilgili diğeri bir problem; verilmiş bir büyüklük veya etki için farklı isimlerin kullanılabilmesidir. Örneğin; mühendislikte, *düzenleme* terimi, genellikle sabit olan bir girdiye sahip bir kontrol sisteminin çalışma biçimini belirtmek için otomatik kontrolde kullanılır; genellikle sabitlenen bir giriş set noktasına sahip bir ev ısıtma sistemindeki sıcaklık düzenlemesi buna bir örnek olarak verilebilir. Fizyolojik

sistemlerde sıklıkla kullanılan terim *homeostasi* dir ve o, sıcaklık ve pH gibi büyüklükler bakımından vücut sabitinin iç ortamının durumunu koruması ile ilgili (çoğunlukla negatif geribesleme kullanılarak) değişik ortalamaları belirtir. Medikal sözlükler ve yenilenmiş mühendislik el kitaplarının her ikisi, iki disiplin arasındaki bu boşluğun doldurulması için biyomühendislere yardım eder. Bu çalışmada, dikkat edilmesi gereken önemli ve temel olan tanımlar irdelenecektir.

Bir *sistem* bazı fonksiyonları yerine getirebilen öğelerden oluşmuş birbirleriyle birleştirilmiş bir settir (bakınız Bölüm 1.1).

"*Dinamik sistemler*" zaman değişimli sistemlerdir. Pek çok fizyolojik sistem bu kategoriye girer. Bu sistemler genellikle kısmi diferansiyel denklemlerle tanımlanır.

*Topaklanmış sistem modelleri*, bağımsız değişkenler olarak zaman ve bir, iki, veya üç hacim boyutuna sahip kısmi diferansiyel denklemler (PDEs) biçiminde sistemlerin (kan damarları gibi) ilk tanımlamalarından elde edilir. Eğer uzay boyutlarında sonlu adımların alınabildiği varsayılırsa, o zaman, sistemi tanımlamak için adi diferansiyel denklemler (ODEs) kullanılabilir ve sistem grafiksel olarak *kompartümanlar* veya *bölümler* (segmentler veya topaklar) biçiminde çizilebilir.

Bir topaklanmış modelin bir bölümünün küçük her bir parçasına (arterin bir segmenti için eşdeğer devredeki direnç gibi) *komponent* denir.

Özellikle alt indisleri ve üst indisleri kabul etmeyen bilgisayar programları tarafından çözülecek denklemlerdeki terminolojide bazı küçük farklılıklar vardır. Programların okunması, düzeltilmesi veya biraz değiştirilmesinin daha kolay olması için değişkenler ve parametreler belirtilirken bir takım düzenli prosedürler izlenmiştir. Bu çalışmada, ilk olarak büyüklükler, büyüklüğün *türünü* gösteren bir harfle gösterilir; basınç için  $P$ , hacim için  $V$ , akış için  $F$ , direnç için  $R$ , vb. Bunları, genelde bir alt indis olabilecek harf (yada harfler) izleyebilir, fakat bu şu andaki bilgisayar özel dillerinde gerçekleştirilemez. Bu yüzden, bir çok basınca sahip bir sistemde, aortik için (PAO) AO gibi, atrial için (PAT) AT gibi, vb ek iki harf kullanılmıştır. Eğer başka bir nitelemeye ihtiyaç duyulursa, sol için L veya sağ için R gibi, başka bir harfe ihtiyaç duyulabilir. Her yerde aynı çeşit büyüklükler için aynı sayıda alt indis kullanılmaya çalışılmıştır.



## 2. MODELLEME ARAÇLARI

### 2.1 Giriş

Bir çok durumda modellemenin, kesin biçimde incelenip, kurallara bağlanabilen herhangi bir şeyden çok, bir beceri olduğu söylenebilir. Bu, modellemenin Bölüm 1.4 de tartışılmış "uzman sistem". kategorisine uygun olduğu anlamına gelebilir. Bir fizyolojik modele neyin dahil edileceğinin (ve neyin dışarıda bırakılacağına) seçimi oldukça önemli bir meseledir ki modelciler sıklıkla onun hakkında çok fazla bir şey söylemezler. Kalbe oksijen temin etmenin önemli olduğu egzersiz etkilerinin incelenmesinde, solunum sisteminin hariç tutulduğu kardiyovasküler sistemin bir modeli rahatlıkla kullanılamaz. Termoregülatör alt sisteminin CV sisteme dahil edilmesi için nedenler sunulabilir, fakat vücut sıcaklığı, terleme, ve kan akışının termoregülatör sistem kontrolü direkt konumuz olmadığından bu güçleştirmeyi eklemenin muhtemelen geçerli bir nedeni olmayacaktır.

Bir modelci (veya modelleme takımı) için önemli bilgi dallarının kısa bir listesi aşağıda sunulmuştur:

1. Fizyoloji (ve anatomi).
2. Biyokimya (ve biyofizik).
3. Enstrumantasyon ve ölçme.
4. Uygulamalı matematik (istatistik ve otomatik kontrol içeren).
5. Bilgisayar donanımı ve yazılımı.

Bu beş genel dal izleyen bölümde kısaca irdelenmiştir. Ayrıca fizyolojik modelleme için, bir metodoloji göstermek amacıyla bir teşebbüste bulunulmuştur.

## 2.2 Fizyoloji ve Biyokimya: Modelciler İçin Kaynaklar

Fizyoloji konularında bir çok mükemmel ders kitabı mevcuttur; modelci muhtemelen, aynı zamanda modelci olan fizyolojistlerin çalışmalarını oldukça faydalı bulabilir. Çeşitli el kitaplarının (fizyoloji el kitabı gibi) önemli olduğu gibi medikal sözlükte ayrıca önemli bir araçtır. Bir modelci ayrıca, hem son makalelere hem de klasik makalelere başvurma ihtiyacı duyabilir.

## 2.3 Enstrumantasyon Ve Ölçüm: Veri Kaynakları

Muhtemelen modellemenin en zor bölümü, bütün önemli parametrelerin sayısal değerlerini ve her sistem değişkeninin değer aralığını belirlemektir. "ortalama" insan yoktur ve eğer olsaydı bile, aşırı strese veya izin verilemez vücut zorlamasına neden olmaksızın ihtiyaç duyulan bir çok önemli niceliği ölçmek mümkün olmazdı. Modelci hangi verinin kullanılabilir olduğunu bulmak için fizyolojik literatürü iyice gözden geçirmelidir. Yeni verilerin elde edilmesinde, ölçüm teknikleri önemlidir. Literatürde bulunmayan yeni verilere ihtiyaç duyulduğunda, bu tekniklerin bilinmesi gerekir.

Bölüm 2.8 'de ölçekleme ile allometrik grafiklerin ve denklemlerin kullanımı irdelenir. Bunlar, farklı boyuttaki insanlardan olduğu gibi hayvansal ölçümlerden de insani verinin yaklaşık belirlenmesine olanak veren ilişkilerdir.

## 2.4 Modelleme ve Simülasyon İçin Uygulamalı Matematik

Bu çalışmada irdelenmiş ve geliştirilmiş modellerin tümü , genellikle birinci derece formunda fakat ayrı ayrı şekilde gösterilmiş ilişkilendirilmiş cebrik denklemlere sahip adi diferansiyel denklem (ODE's) setlerinden (ilk koşullarla sahip) oluşmuş bir formdadır. Bu denklemler difüzyonu tanımlayan

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = k_1 \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} + k_2 \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} + k_3 \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} \quad (2.1)$$

veya dalga hareketini tanımlayan

$$\frac{\partial^2 \phi}{\partial t^2} = K_1 \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} + K_2 \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} + K_3 \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} \quad (2.2)$$

kısmi diferansiyel denklemlerden (PDEs) türetilir.  $k_i$  ve  $K_j$  katsayıları bazı durumlarda sabitlerden daha çok zamanın ve/veya uzayın fonksiyonları olabilir.

Tipik olarak uzayda sadece bir veya maksimum iki boyut dikkate alınabilir ve her iki denklemin sağ tarafı fark formuna döndürülebilir. Böylece, örneğin, (2.1) de sadece x-boyutunun dikkate alınması gerekliyse, denklem

$$d\phi_n / dt = k_1 (\phi_{n+1} + \phi_{n-1} - 2\phi_n) / (\Delta x)^2 \quad (2.3)$$

haline gelir, eğer  $k_1$  sabit veya  $t$  'nin bir fonksiyonu ise (2.2) içinde benzerdir. Böylece akış ve difüzyon problemlerindeki PDEs ekseriya ODEs 'ye döndürülebilir. Fakat sayısal bir bilgisayar kullanıldığından dolayı, aslında, zaman türevleri de sonlu diferansiyeller kullanılarak ele alınır.

Kısmi diferansiyel denklemlerle tanımlanmış problemlerin bir başka ele alınış tarzı sonlu eleman metodudur. Bu metot bilhassa, elektromagnetik ve akışkan akışı alanı problemlerinde olduğu gibi esneklik problemleri için, özellikle de düzensiz sınırlara sahip olanlar için , kullanışlıdır.

Az sayıdaki fizyolojik sistem, lineer denklem setleriyle temsil edilebildiğinden, ODEs 'nin nümerik çözümü üzerinde son yıllarda fazlaca çalışılmıştır ve farklı bir takım integral algoritmaları geliştirilmiştir. Bu algoritmaların iki temel sınıfı vardır; çok noktalı yöntemler (Adams-Moulton gibi) ve kendinden başlamalı tek noktalı Runge-Kutta metotları. Bu çalışmada, SIMULINK 'in kullanıldığı çok sayıda sıradan biyosimülasyon problemleri için, ikinci dereceden Runge-Kutta (RK-2) algoritması tercih edilmiştir.

Biyomodelciler istatistikle de ilgilidirler. Çünkü; olasılık dağılımlarına, tipik bir popülasyondaki herhangi bir parametrenin değişimini tanımlamak için gerek duyulur. Eğer bu dağılımlar bilinir veya tahmin edilebilirse, boyuna yinelenen çalışmaların yapıldığı sırada bir modeldeki bir veya daha fazla parametreyi değiştirmek için kullanılabilir, ve cevabın sonuçlanan ortalamaları veya değişim aralıkları görülebilir

(Bunlar Monte Carlo çalışmaları olarak isimlendirilir). Böyle modelleme ve olasılık uygulamalarına bu çalışmada değinilmemiştir fakat belli miktarda olasılık bilgisine sahip araştırmacılar böyle çalışmalara yönelebilirler.

Ayrıca, otomatik geri besleme kontrol, burada irdelenmiş bir çok modelde ve kurulabilecek diğer ilişkili modellerde önemlidir. Bir uygulama Bölüm 4.5 'de irdelenmiştir.

## **2.5 Bilgisayarlar: Donanım ve Yazılım**

Bu çalışmada tanımlanmış olanlar gibi modellerin incelenmesi en azından, 15 MB 'lık boş alana sahip sabit disk, matematik entegresine sahip 80386 Intel (veya uyumlu) işlemci, Windows 3.1 işletim sistemi ve 8 MB uzatılmış belleği olan kişisel bilgisayar ve bir yazıcı gerektirir. Sun ve HP gibi iştasyonları içeren daha güçlü bilgisayarlar, burada tartışılmış olanlardan daha zor problemlere sahip araştırmacılarca tercih edilebilir. Bu çalışmada yazılım olarak MATLAB ve SIMULINK paketi kullanılmıştır.

## **2.6 Modelleme Teknikleri**

Bu çalışmada tanımlanmış modellemede ve bir çok yazarın çalışmasında genel yaklaşım; basit alt modellerle başlamak ve alt modellere komponentler eklenmesi ve onların birleştirilmesiyle daha komple bir sistem modeline doğru ilerlenmesi şeklindedir. Bu nedenle, 4. Bölümde, ilk olarak arter veya ven 'in bir segmenti modellenmiştir, daha sonra bunun gibi bir çok segment sol kalp ve sistemik sistemi oluşturmak için, bir değişken kompiyans ventrikül ve kapakçıklarla birleştirilmiştir. Hemen sonra sağ kalp ve pulmoner sistem, komple bir çevrimi vermesi için düzenlenmiş ve ilk sisteme eklenmiştir. Sonra barokontrol eklenmiş, ve beşinci bölümde, bir basınç-akış modeli ve bir iletim modelinin birleşimi irdelenmiştir. Geliştirilmesi süresince model, doğruluğunu saptamak ve geçerli kılmak için kontrol edilmiştir. Bu çalışmada sunulmuş olan alt modellerin modelcilerin ilgi duyduğu bilgisayarlı simülasyonların oluşturulmasına daha iyi olanak sağlayacak modüller olarak hizmet etmesi, bu çalışmanın amaçlarından biridir.

## 2.7 Birim Sistemleri

Bir çok bilimsel çalışmada kullanılan metrik sistem başlangıçta CGS (santimetre-gram-saniye) formundaydı, fakat 1935 'in başlarında MKS (metre-kilogram-saniye) sistemine geçildi. 1950 'de MKS sistem, mekaniksel ve elektriksel birimler arasında ilişkilere cevap verebilen MKSA (metre-kilogram-saniye-amper) ile değiştirildi. MKSA sisteminin genişletilmiş bir modifikasyonu olan SI (Systeme International D'Unites) tanımlandı ve 1960 'da Paris 'deki 11. Genel Ağırlıklar ve Ölçü Birimleri Konferansı ile resmi statü verildi. Amerikan Ulusal Standartlar Dairesi 1962 'de bu sistemi resmen kabul etti.

Tablo 2.1 'de gösterildiği gibi, SI sistem yedi temel niceliği belirlemek için yedi birime sahiptir.

**Tablo 2.1** Temel SI sistemi birimleri.

| Nicelik        | İsim     | SI Sembol |
|----------------|----------|-----------|
| Uzunluk        | Metre    | m         |
| Kütle          | Kilogram | kg        |
| Zaman          | Saniye   | s         |
| Sıcaklık       | Kelvin   | K         |
| Madde miktarı  | Mol      | mol       |
| Elektrik akımı | Amper    | A         |
| Işık şiddeti   | Candela  | cd        |

Tablo 2.2 resmi olarak SI 'ın bir parçası olmayan fakat yaygın kullanımı ve elverişli olduğundan kullanılmasında sakınca olmadığı kabul edilmiş ikincil birimleri gösterir.

**Tablo 2.2** İkincil birimler.

| Nicelik                  | Sembol   | Birimler                                                                          |
|--------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| zaman                    | $t$      | dakika, saat, gün, yıl                                                            |
| sıcaklık                 | $T$      | celsius ( $^{\circ}\text{C}$ )                                                    |
| düzlem açı               | $\theta$ | derece ( $^{\circ}$ ), dakika ( $'$ ), saniye ( $''$ )                            |
| hacim                    | $V$      | litre (L), mililitre (ml)                                                         |
| kütle                    | $m$      | gram (gr veya g), milikg                                                          |
| basınç                   | $p$      | bar (bar), $10^5$ pa 'ı temsil eder                                               |
| akış hızı                | $X, F$   | ml/s veya L/dk                                                                    |
| çözünene madde akış hızı |          | g/s veya mmlol/s                                                                  |
| akışkan akış direnci     | $R$      | $\text{g}/(\text{cm}^4 \cdot \text{s})$ (cgs birimleri)                           |
| akışkan inertansı        | $L$      | $\text{g}/\text{cm}^4$ (cgs birimleri)                                            |
| damar kompliyansı        | $C$      | $\text{cm}^4 \cdot \text{s}^2/\text{g}$ (cgs birimleri)                           |
| basınç                   | $P$      | $\text{dyne}/\text{cm}^2 = \text{g}/(\text{cm} \cdot \text{s}^2)$ (cgs birimleri) |

SI birimleri, özellikle maddenin miktarı için mol 'ün kullanımının başlanmasıyla, kliniksel laboratuvar ölçümlerinde muhtemelen önemli değişikliklere neden olacaktır. Avrupalı bilim adamları kliniksel çalışmalarında ve yayınlanmış eserlerinde SI

sistemini kullanmaya yavaş yavaş başlamaktadırlar, fakat SI birimlerinin benimsenmesi özellikle tıp alanında daha yavaştır.

**Tablo 2.3** Bazı dönüşüm çarpanları.

| Nicelik              | İsim                 | Sembol | Bir birim = SI birim   |
|----------------------|----------------------|--------|------------------------|
| Uzunluk              | inch                 | İn     | $2.54 \cdot 10^{-2}$ m |
| Uzunluk              | angstrom             | Å      | $10^{-10}$ m           |
| Kütle                | pound                | Lb     | 0.4536 kg              |
| Yerçekimi kuvveti    | kg-kuvvet            | Kgf    | 9.8066 N               |
| Basınç               | mmHg                 | MmHg   | 133.32 mmHg            |
| Atmosferik basınç    | Torr                 | Torr   | 1 mmHg                 |
| Isı enerjisi         | British thermal unit | Btu    | 1055 J                 |
| Termokimyasal enerji | kalori               | Cal    | 4.184 J                |

Q sıklıkla medikal literatürde ortalama kan akış hızı için kullanılır. Bu çalışmada akış hızı için  $f$  veya  $F$  kullanılırken değişken akış miktarı için  $q$ , ve sabit miktar veya sayılar için  $Q$  kullanılır. Kardiyak çıkışını (CO)  $F$  veya  $\dot{Q} \equiv dQ/dt$  olarak ifade edebilir.

SI olmayandan SI olan birimlere bazı dönüşüm çarpanları Tablo 2.3 'de verilmiştir.

## 2.8 Fizyolojik Sistem Modellemede Ölçekleme

Fizyolojik modellemede ortak bir problem; herhangi bir insan veya diğer memeli için bir sistem parametresinin (örneğin metabolik hız veya dinlenimdeki kardiyak çıkışı), herhangi bir standart veya ortalama kişi için bu parametrenin nümerik değerini bildiğimizi varsayar, belirlenmesidir. Parametre ağırlığın veya yaşın bir fonksiyonu olabilir ve ilişki bilgisinin en azından parametrenin yaklaşık değerini bulmak için bize olanak sağlaması lazım. Deneyler böyle bir ölçeklemenin olası olduğunu göstermiştir. Bir logaritmik skalada çizildiğinde, metabolik hız,  $M$ , ve vücut ağırlığı,  $B$ , arasındaki lineer olan ilişki (sadece insanlar arasında değil tüm memeliler arasında) buna bir örnektir. Böylece, bir log-log grafik göz önüne alındığında bir fareden bir ineğe 26 memeliden belirlenmiş deneysel değerlerin bir doğruya yakın durumda olduğunu gözlenebilir, regresyon ile belirlendiğinde (bakınız Bölüm 6.2):

$$\log M = 1.83 + 0.756 \log B \pm 0.05 \quad (2.4)$$

burada  $M$  kilokalori/gün,  $B$  gram boyutundadır, ve 0.05 faktörü standart sapmayı gösterir. Standart sapmayı ihmal ederek ve birimleri  $M$  için kilokalori/saat ve  $B$  için kilogram'a çevirerek, denklemi

$$\log M - \log B^{0.756} = \log 522.0, \quad \text{den}$$

$$M = 522.0 * B^{0.756} \quad (2.5)$$

formuna çevirebiliriz.

Bu tür denklemlere, *allometrik* denklemler adı verilir. Şekil 2.1'deki iki diyagram ve aşağıda belirtilenlerle birlikte, allometrik denklemlerin, memelilerin bir çok özelliği için vücut ağırlığı  $B$  (kg) ile değiştiği deneysel olarak belirlenmiştir:

$$\text{Oksijen alma yeteneği (ml/dk), } V_{O_2} = 10.0 * B^{0.75}$$

$$\text{Ventilasyon hızı (L/dk), } V = 0.266 * B^{0.74}$$

$$\text{Kalp ağırlığı (kg), } W_h = 0.00575 * B^{0.98}$$

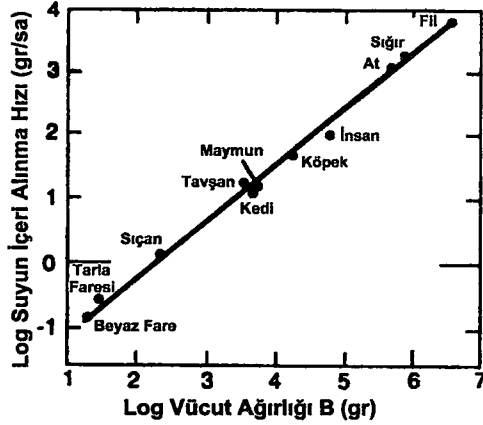
$$\text{Beyin ağırlığı (kg), } W_{br} = 0.0103 * B^{0.7}$$

$$\text{Toplam kan ağırlığı (kg), } W_{bl} = 0.0589 * B \quad (2.6)$$

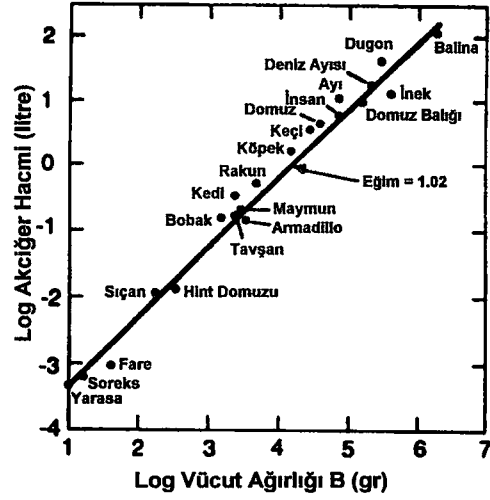
$$\text{Kreatinin çıkışı (μg/saat), } N = 0.586 * B^{0.90}$$

$$\text{Kardiyak çıkışı (L/dk), } \dot{Q} = 0.2 * B^{0.75}$$

$$\text{Kardiyak çıkışı (ml/s), } \dot{Q} = 3.33 * B^{0.75}$$



(a)



(b)

Şekil 2.1 (a) Memeliler arasında, vücut ağırlığı ile ilişkili olarak suyun içeri alınma oranı. (b) Memeliler arasında, vücut ağırlığı ile ilişkili olarak akciğer hacmi.

Bu ilişkiler, bir köpek deneyinden elde edilen verilerin veya kullanılacak farklı boyutlardaki insanlardan elde edilen kliniksel verilerin kullanılacağı modellerin kurulmasında yardımcı olabilir. Önemli kardiyak çıkış denkleminde (ve ayrıca bazal metabolizma ve ventilasyon hızına) dikkat edilecek olunursa, vücut ağırlığının (yaklaşık olarak)  $3/4$  kuvveti ile yükseltilmiş olduğu görülür. Bu  $2/3$  kuvvetine yakın olduğundan ve kürenin yüzey alanının hacminin  $2/3$  kuvvetiyle değiştiğinden dolayı, bazal metabolizma, kardiyak çıkışı ve ventilasyon hızı gibi niceliklerin direkt olarak deri yüzeyiyle orantılı olacağı ile ilgili bir fizyolojik sebebin var olduğu şeklinde bir düşünceye varılabilir. Pek tabii ki vücutlarımızın pek çoğu çok fazla küresel değildir, ve insandaki deri alanı için daha iyi bir formül Dubois tarafından bulunmuştur:

$$S = 0.007184 * B^{0.425} * L^{0.725} \quad m^2 \quad (2.7)$$

burada  $B$  (insan) vücut ağırlığı (kg) ve  $L$  vücut uzunluğu (cm) dur.

Ameliyat olacak olan hastalar için Dubois formülünü kullanarak  $S$  'i hesaplamak ve bunu  $L/dk$  boyutundaki ölçülmüş kardiyak çıkışının,  $\dot{Q}$  (veya  $CO$ ),  $S$  ile bölünmesiyle elde edilen kardiyak indeksini,  $CI$ , hesaplamada kullanmak yaygın olan medikal bir uygulamadır.

$$CI = \dot{Q} / S \quad L/(dk * m^2) \quad (2.8)$$



Bu indeks anestezi ve cerrahi işlemlerde gerekli çeşitli tıbbi ilaçların tatbikinde bir kılavuz olarak işe yarar. Fakat bu çalışmadaki modelleme amaçları için ve şüphesiz ki köpek deney sonuçlarından eşdeğer insan parametrelerini kestirmek için, sadece ağırlığa bağlı formüller kullanılabilir.

Modelcilerin, bu allometrik denklemlerin, yaklaşık iki yaşının altındaki küçük çocuklardaki parametreleri belirlemede çok kullanışlı olmadığına farkında olması gerekir, bu nedenle fetal modelleme çok daha zordur. Benzer şekilde, modelci; yaş ile bir çok fizyolojik nicelikte önemli bozulma olduğundan dolayı, oldukça yaşlı insanlar ve hayvanlar için allometrik denklemlerin kullanımında dikkatli olmalıdır; bu nedenle 75 yaşında diazepam ilacının yarı-ömür atılımı iki katından daha fazla olabilirken, kardiyak indeksi 30 yaşındakinin yüzde 70 'ine düşebilir. Aşırı kiloluğun, insanlardaki diğer boyut değişikliklerinden farklı bir etkiye sahip olabileceğine de ayrıca dikkat edilmesi gerekir.

### 3. KİTLE İLETİMİ: KOMPARTIMAN MODELLEME

#### 3.1 Giriş

Vücutta bulunan geniş bir yelpazedeki maddelerin uzaklaştırılması, iletimi ve içeriye alınimleri hem araştırmalarda hem de kliniksel çalışmalarda çok önemlidir. Maddeler *akış* ve *difüzyon* işlemiyle vücut dokusu içinde taşınabilir.

Oksijen veya ilaçsal maddeler gibi maddelerin akış iletimi, aşağıdakileri içeren pek çok yolla vücutta meydana gelebilir;

1. Kardiyovasküler sistemde *kan akışı*
2. Solunum sisteminde *hava akışı*
3. Sindirim sisteminde *besin ve özsu akışı*
4. Boşaltım sisteminde *idrar akışı*

Fizyolojik sistemlerdeki akış iletiminin modellenmesi Bölüm 3.3-3.6 'de detaylı bir şekilde irdelenmiştir.

Dokudan veya akciğerlerde havadan kanı ayıran zarların bir tarafından diğer tarafına maddelerin difüzyonu aşağıda gösterilmiş pek çok yolla meydana gelir:

1. *Pasif difüzyon*: Fick 'in ilk kanununa göre, maddeler, hücre zarının her iki tarafındaki maddelerin konsantrasyonlarındaki farktan dolayı gitmeye zorlanır. Bu difüzyon, difüzyon sabitlerini değiştiren çeşitli etkilerle kolaylaşabilir.
2. *Aktif taşıma*: Prosesler (her zaman iyi bir şekilde anlaşılamaz), pasif difüzyonun ters yönündeki zorlanan akışta enerji tüketebilir.
3. *İyonize atomların veya köklerin yada elektrolitlerin pasif difüzyonu*: Zarın elektriksel özellikleri akışa katkıda bulunur.

4. *Osmoz*: Çözücü madde, toplam çözünen maddenin daha az konsantrasyonlu tarafından daha çok konsantrasyonlu tarafına doğru hareket eder.

5. *Basınç tesirli akış*: Böbreklerin glomerüllerinde olduğu gibi, basınç farkları, zarın bir tarafından diğer tarafına, zardaki açıklıklardan daha küçük olan moleküllerin akışına neden olur.

Modeller uzun zamandır vücuttaki değişik maddelerin hareketini tanımlamada ve incelemede yardımcı olması için kullanılmaktadır. Bu maddelerin bazıları aşağıdadır:

1. *İndikatör maddeler*, kardiyak akışını ve kan hacmini ölçmek için ve noninvasive (direkt olmayan, dolaylı) şekilde kalp bozukluklarını incelemek için kana zerk edilir. Başlangıçta, kırmızı kan hücrelerine bağlanan ve hayli yavaş bir şekilde dolaşımdan atılan atıl boyalar kullanıldı. Soğutulmuş tuzlu su çözeltisi içeren bir zerk işlemi kardiyak akışının ölçülmesi gibi bazı amaçlar için boyanın yerine kullanılabilir (bakınız Bölüm 3.5). Radyoaktif anjiyokardiyografi, kateter tatbiki gereksiniminden kaçınmak için kullanılır.

2. *Farmakolojik maddeler*, ya ven içi şırınga veya serum yoluyla sıvı formunda venlerin içine, yada gaz formunda akciğerlerin içine sokulur. Ayrıca, mide ve incebağırsak sistemi yoluyla, deri difüzyonu ile, veya dokuya enjeksiyon yoluyla vücut içine ilaçların girişi sağlanabilir. Farmakokinetik terimi bu tür taşınımın kinetiğini tanımlamak için kullanılır; farmakodinamik terimi vücut üzerinde bir ilacın hareketinin dinamiğini tanımlamak için kullanılır.

3. *Doğal maddeler*, kan akışı yoluyla veya akciğerlerdeki hava akışı yoluyla taşınan protein, oksijen, veya sodyum iyonları gibi maddeler.

4. *Radyoaktif izleyiciler (tracers)*, kinetiği incelenecek bazı maddelerin bir parçası olur.

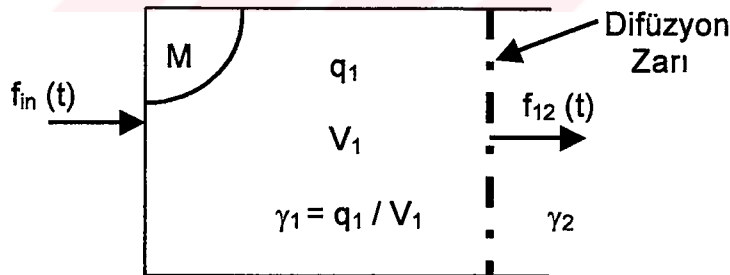
5. *Isı enerjisi* de ayrıca kan veya hava akışı ile yada dokuda difüzyon ile iletilir. Onun modellenmesi biraz yukarıda listelenmiş madde tipleri için olanıinkine benzer, fakat bazı farklılıklar da vardır.

### 3.2 Difüzyon: Denklemleri ve Modellenmesi

Fizyolojide, kılcal damar duvarlarında olduğu gibi yarı geçirgen zarların bir tarafından diğer tarafına çözünen maddelerin difüzyonu ile daha çok ilgilenilir. Ayrıca, çözücünün (genellikle su) zarların içinden geçişi de önemlidir. Elektriksel kuvvetlerin hesaba katılmasına gerek olmasın diye, çözünen madde bir elektrolit olmayan olarak varsayılabilir. Ayrıca bir boyutlu durumu varsayılacaktır ki buda bir çok biyolojik uygulamalarda yeterlidir. Böyle bir durumda, serbest difüzyon akısı, veya birim alandaki çözünen maddenin akış hızı, Fick 'in ilk kanunu ile;

$$j_s = -D_s * d\gamma_s / dx + J_v * \gamma_s \quad (3.1)$$

olarak verilir. Burada  $J_s$  çözünen madde akısı ve  $J_v$  toplam akıdır. (3.1) 'in sağ tarafındaki ilk ifadede bulunan  $D_s$  zarda çözünen (s) madde için kütle difüzyonluğu katsayısıdır,  $x$  zara dik uzaklık, ve  $\gamma_s$  (gr/cm<sup>3</sup>) çözücüdeki çözünen maddenin kütle konsantrasyonudur. (3.1) 'in sağ tarafındaki ilk ifade genellikle çözünen maddenin difüze olan akısını gösterir; ikinci ifade hacim akısıyla ( $J_v$ ) taşınan çözünen maddedir, ve genellikle zarların bir tarafından diğer tarafına difüzyonun olduğu düşünülen yerde ihmal edilebilir (bununla birlikte, venler ve arterler boyunca çözünen maddenin iletiminde, ikinci ifade önemlidir).



**Şekil 3.1** Bir tek-kompartımanlı sistem; tam karışımla, çözünen maddenin bilinen bir giriş akış hızı, ve çözünen madde konsantrasyonu ( $\gamma_2$ ) bilinen bir bölgeye difüzyon çıkışı ile karakterize edilir.

Hacim akışı ihmal edilerek, kalınlığı  $\Delta x$  alanı  $A$  olan homojen bir zarın bir ucundan girip diğer ucundan çıkan çözünen madde (s) akışı

$$f_s = J_s * A = -(A * D_s / \Delta x) * \Delta \gamma \quad (\text{gm/s}) \quad (3.2)$$

dir.

Şekil 3.1 de gösterilen tek-kompartımanlı sistem için,  $\gamma_1$  konsantrasyonu homojen olarak varsayılır (kompartımanın sol üst köşesindeki  $M$  karışımın ani bir şekilde gerçekleştiği bir "tam karışım odacığı" olarak kabul edildiğini gösterir). Ayrıca çözünen maddenin bir içeriye akış hızı  $f_{in}(t)$  olarak kabul edilir, böylece çözünen maddenin net giriş akışı, (3.2) ile

$$f_{in} - f_{12} = f_{in} + K_1 * (\gamma_2 - \gamma_1) \quad (3.3)$$

olur. Burada  $K_1 = A_1 * D_s / \Delta x_1$  ve  $\gamma_2$  kompartımanın dışındaki (veya bir sonra gelen kompartımandaki) konsantrasyondur. Burada karışıklığı önlemek amacıyla madde ( $s$ ) için alt indis kullanılmaz zira alt indisler kompartıman numarasını göstermek için kullanılır.

Eğer  $\gamma_2$  sıfır, ve kompartımandaki çözünen maddenin miktarı  $q_1$  ise o zaman

$$dq_1 / dt = f_{in} - K_1 * \gamma_1 \quad (3.4)$$

veya, integral formunda

$$q_1 = \int_0^t (f_{in} - K_1 * \gamma_1) dt + q_1(0)$$

ki burada  $q_1(0)$  kompartımandaki çözünen maddenin ( $s$ ) başlangıçtaki kütlesidir.

Eğer bir iki-kompartımanlı difüzyon sistemi Şekil 3.2 'de gösterildiği gibi kurulursa ve eğer  $\gamma_2$  bir ikinci kompartımandaki sıfır olmayan konsantrasyon ise, kompartıman 1 ve 2 için denklemler;

$$dq_1 / dt = f_{in} - K_1 * (\gamma_1 - \gamma_2) \quad (3.5)$$

$$dq_2 / dt = K_1 * (\gamma_1 - \gamma_2) - K_2 * \gamma_2 \quad (3.6)$$

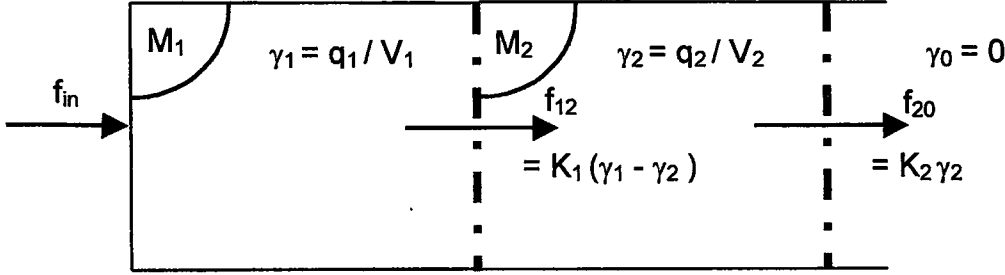
olarak yazılabilir, burada  $K_2 = A_2 * D_s / \Delta x_2$  ve ikinci kompartıman dışındaki konsantrasyon sıfırdır (veya ikinci zar sadece tek yönlü akışa izin verir).

Sadece tek çeşit bağımlı değişkene sahip denklemler ile çalışmak genelde arzulanır, ve (3.5) ve (3.6) gibi denklemlerde en iyi seçim konsantrasyonları kullanmaktır. Eğer

bu denklemler kompartıman hacimleri  $V_1$  ve  $V_2$  ile bölünürse ve  $q_1/V_1 = \gamma_1$  ve  $q_2/V_2 = \gamma_2$  kullanılırsa, o zaman

$$V_1 * d\gamma_1 / dt = f_{in} - K_1 * (\gamma_1 - \gamma_2) \quad (3.7)$$

$$V_2 * d\gamma_2 / dt = K_1 * (\gamma_1 - \gamma_2) - K_2 \gamma_2 \quad (3.8)$$



Şekil 3.2 İki kompartımanlı difüzyon sistemi.

Vücuttaki kitle (ve enerji) iletimi çalışmasında kullanılan modelleme metodu, ihmal edilemeyecek değerlerde maddenin girdiği vücut parçalarının *kompartizasyonuna* dayanır. Örneğin artersele dolaşımın *sürekli modellerini* kurmak olasıdır fakat onun dallanmalarının karmaşıklığı nedeniyle kinetik tanımlamaların detayı hemen başa çıkılamaz hale gelir. Doku veya damar duvarlarının bir tarafından diğer tarafına difüzyon veya akışkan akışı ile birbirine bağlanmış doku yatakları akciğerlerin bölümleri veya kan damarları toplulukları kompartıman olarak seçilebilir. Herhangi bir modelleme çalışmasındaki ilk ana problem, boyutun ve ihtiyaç duyulan kompartıman sayısının seçimidir.

Sistem ve onun modellenmesi ile ilgili olarak bazı başlangıç varsayımları yapılacaktır, daha sonra bu varsayımların bazılarını modeller geliştirilirken ihtiyaç duyulmayacaktır. Bu başlangıç varsayımları aşağıdaki gibidir.

1. Sistem ya "tam karışım kompartımanları" 'na; ki bunun içinde, giren kanın (maddeyi o taşır) kompartımanın önceki içerikleriyle karışımı ani ve tamdır, yada "geciktirme kompartımanları" 'na; ki bunun içinde iletim gecikmesi karışumsuz meydana gelir ve bu gecikmeyi hesaba katmazsak konsantrasyonların zaman seyri çıkışta girişindeki gibi aynıdır, bölünebilir.

2. Kompartımanlar arasında kanın akışı tek yönlü, sabit, ve darbeli değildir. Daha sonra, çoklu modeller kullanılırken, değişen darbeli akışlarla ilgilenebilir (bakınız Bölüm 5).

3. Kan yoluyla taşınan herhangi bir maddenin akışı kan akışından o kadar çok daha küçüktür ki toplam akışı önemli derece arttırmaz. Böylece kan akışı, basınç ve hacim denklemleri (4. Bölümde düşünüldü) maddenin girişinden direkt olarak etkilenmez. Oksijen gibi havayla taşınan maddelerin olması durumunda, iletilen madde, toplamın önemli bir kısmı olabilir, ve basınç-akış denklemlerinin kurulumunda düşünülmesi gerekebilir.

4. Ayrıca başlangıçta maddenin kimyasal olarak kanla etkileşmediğini varsayılacaktır. Daha sonra, , bir maddenin tersinir bileşimini incelemek (kırmızı kan hücreleri ile oksijen gibi) bunun yanı sıra maddelerin birbirleriyle etkileştiğini, metabolize edildiğini, reseptörler veya proteinlere bağlandığını ve bunun gibi şeyleri düşünmek gerekli olabilir.

5. Kırmızı kan hücreleri, herhangi kan hacminin önemli bir parçasını oluşturur (hematokrit) ve plazma ile aynı hızda yol almayabilir. Bununla birlikte, bu çalışmada, kanın bütün komponentlerinin aynı hızda yol aldığı varsayılır.

### 3.3 Bir Kompartımanlı Modeller: Laplace ve Sayısal Çözümler

Çoğunlukla, bütün kardiyovasküler sistemi, tek bir kompartıman olarak düşünmek olasıdır. Örneğin, eğer çözünen madde, kana henüz zerk edilmiş yeşil indocyanine boyası gibi, atıl, büyük moleküllü indikatör ise bu doğrudur çünkü bu madde dokulara nüfuz edemez ve onun atılması yavaştır. Bununla birlikte dokudaki ilaç konsantrasyonunun kandakini izlediği varsayılabilirse, diğer ilaçlar dokuya nüfuz etse bile onların daha yavaş kinetiklerini incelemek olasıdır.

Bu tür basit örneklerle bu çalışmada fazla ilgilenilmeyecektir, fakat ileride aktarılabilecek olan daha kompleks modellerin daha kolay bir şekilde incelenmesi için Laplace dönüşümü ve SIMULINK kullanımıyla ilgili bir örnek irdelenebilir.

Şekil 3.1 'deki tek-kompartımanlı sistemde, hacim (bir sabit,  $V_1$ ) ve konsantrasyon ( $\gamma_1$ ) çarpımının ( $V_1 * \gamma_1$ )  $q_1$  ile değiştirilmesiyle (3.4) birinci dereceden diferansiyel denklemi aşağıdaki şekli alır,

$$V_1 * d\gamma_1 / dt = f_{in} - K_1 * \gamma_1 \quad (3.9)$$

burada ilk koşul bu örnek için  $\gamma_1(0) = q_1(0) / V_1$  dir.

Eğer  $f_{in}$  , giriş akışı genliği A olan bir basamak fonksiyonu ise,

$$f_{in} = A * u(t) \quad (3.10)$$

ve onun Laplace dönüşümü  $A/s$  dir. (3.9) un her iki yanının Laplace dönüşümleri alınarak;

$$V_1 * (s * \Gamma_1 - \gamma_1(0)) = A/s - K_1 * \Gamma_1 \quad (3.11)$$

elde edilir, burada küçük harfle yazılmış olan  $\gamma_1$ , bağımsız değişkende t 'den s 'ye olan değişikliği göstermesi için büyük harfle yazılmış olan  $\Gamma_1$  ile değiştirilir.

(3.11) de  $\Gamma_1$  için çözüm

$$\Gamma_1(s) = \frac{A/V_1}{s(s + K_1/V_1)} + \frac{\gamma_1(0)}{(s + K_1/V_1)} \quad (3.12)$$

şeklindedir. Laplace dönüşümleri tablosundan,

$$\gamma_1(t) = (A/K_1) * (1 - e^{-t/T_1}) + \gamma_1(0) * e^{-t/T_1} \quad (3.13)$$

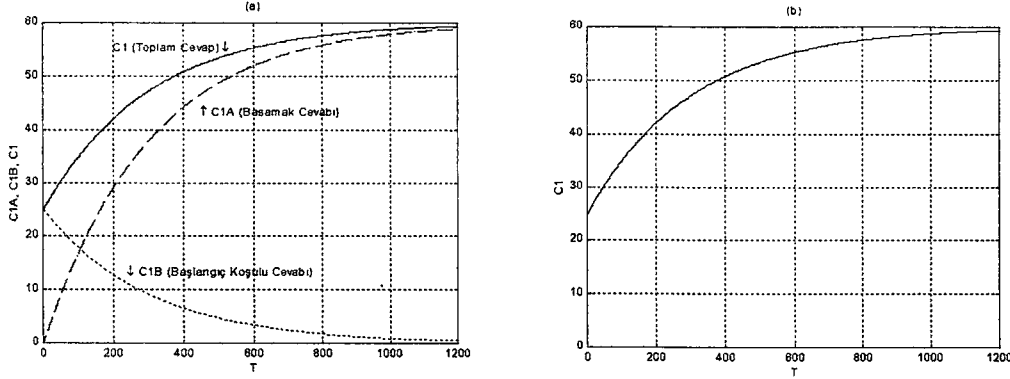
bu denklemde sistemin karakteristik zaman sabiti olan  $T_1$ ,  $V_1 / K_1$  'e eşittir. Eğer sistem parametrelerinin ve ilk koşulun sayısal değerleri  $A=0.6$ ,  $V_1=3.0$ ,  $K_1=0.01$  ve  $\gamma_1(0)=25.0$  ise, o zaman cevap  $\gamma_1(t)$

$$\gamma_1 = 60 * (1 - e^{-t/300}) + 25 * e^{-t/300} \quad (3.14)$$

olacaktır.



Bu cevap, giriş basamağına yanıt olarak 60 birimlik genliğe eksponansiyel olarak yükselen bir ilk terimden ve, ilk genliğe ( $\gamma_1(0) = 25$ ) cevap olarak eksponansiyel olarak azalan ikinci bir terimden oluşur. Bu iki cevap fonksiyonunun sayısal değerleri basit bir MATLAB programıyla belirlenebilir (Ek 1: CLaplace.m). Toplam cevap  $\gamma_1 \equiv C_1$  olarak diğer cevaplarla birlikte Şekil 3.3a 'da gösterilmiştir.

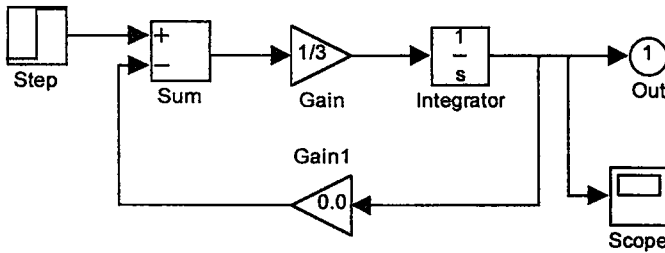


**Şekil 3.3** (a) Denklem (3.9) 'un Laplace dönüşümü çözümüyle elde edilen, sayısal olarak denklem (3.13) ile verilen, tek kompartımanlı sistemin cevabı  $\gamma_1(t)$ . (b) Diferansiyel denklemin direkt olarak SIMULINK çözümü ile belirlenmiş grafiği.

Laplace dönüşümü analizinin bir sonucu olarak, (3.12) 'de verildiği gibi bu lineer sistemin kapalı form cebirsel çözümü elde edilebilmektedir. Bununla birlikte parametrelerin sayısal değerlerinin verildiği bir set için grafiksel çıkışın belirlenmesi, SIMULINK simülasyon yazılımı kullanılarak orijinal denklemden oldukça kolay bir şekilde elde edilebilir. (3.9) denklemi integral formunda yazılırsa:

$$\gamma_1 = \int_0^t [(f_{in} - K_1 * \gamma_1) / V_1] dt + \gamma_1(0) \quad (3.15)$$

Bu, integral bloğu ile birlikte SIMULINK formunda ifade edilebilir.



**Şekil 3.4** Denklem 3.15 'in SIMULINK formu (Ek 1:compart1.mdl).

Bir simülasyonu komut satırından çalıştırmanın menü üzerinden çalıştırmaya göre bazı avantajları vardır:

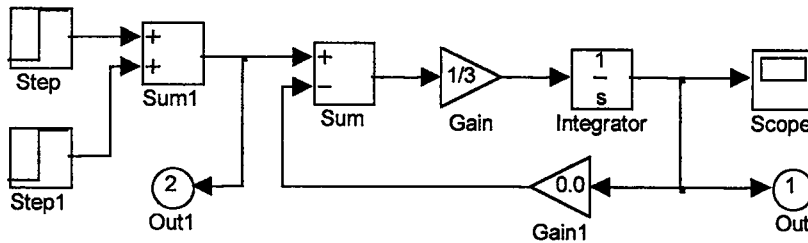
1. Blokların başlangıç koşulları tekrar yazılabilir (x0 parametresi).
2. Harici girişler belirtilebilir (ut parametresi).
3. Bloklardaki parametrelerin iteratif şekilde değiştirilmesine izin vererek bir simülasyon bir M-dosyasından çalıştırılabilir.
4. Simülasyon birazcık daha hızlı gerçekleşir.

Simülasyonu başlatan komutun genel formatı şu şekildedir:

`[t,x,y] = method ( 'model' , tfinal , x0 , options , ut)`

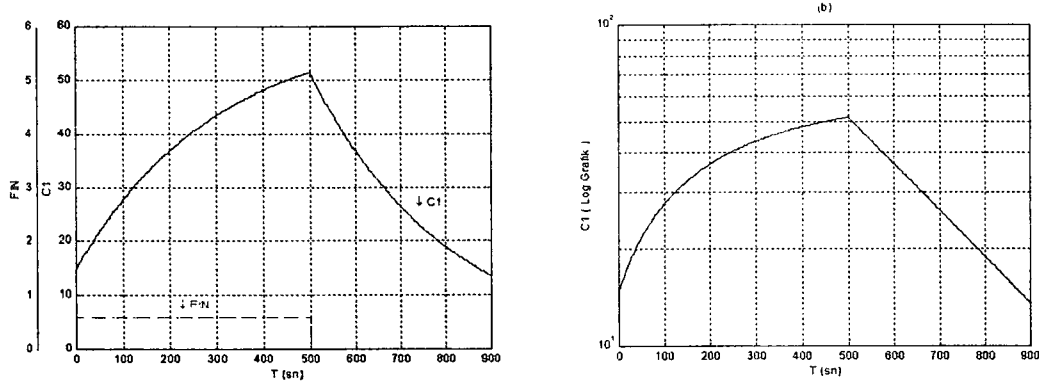
M-dosyası oluşturmanın bir başka avantajı da simülasyon sonunda elde edilecek grafikler için MATLAB 'ın grafiksel yeteneklerinden faydalanmaktır (Ek 1: compart1\_.m).

Eğer  $T=500$  'de ilacın sabit içeriye akışını ( $f(t)$ ) sonlandırmak için ikinci bir basamak bloğu kullanılırsa, daha ilginç bir sonuç elde edilebilir. Dikkat edilmelidir ki, Step1 bloğunun çıkışı;  $T<500$  için 0,  $T=500$  'den itibaren  $-0.6$  olacaktır. Böylece FIN  $0.<T<500$ . için A 'ya, ondan sonra sıfıra eşit olacaktır. İntegral bloğunun ilk koşulu 15 yapılarak ve simülasyon sonu süresi 900 'e ayarlanarak (Ek 1:compartpulse.mdl) elde edilen grafikler Şekil 3.6 'da gösterilmiştir .



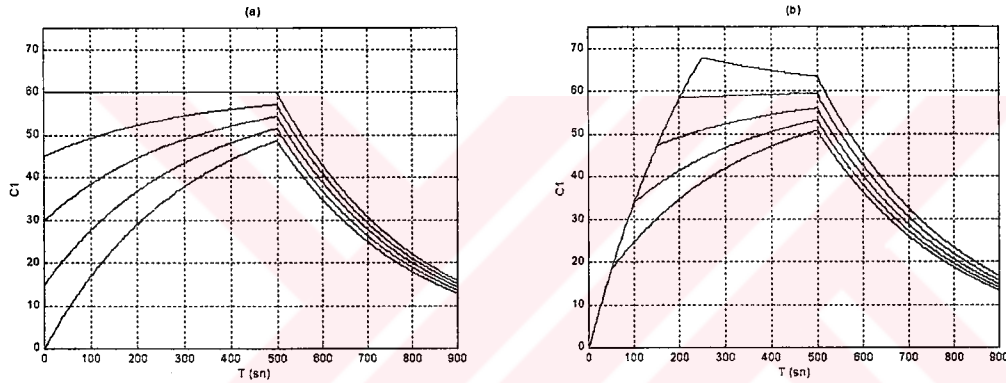
Şekil 3.5 FIN 'in  $t=500$  'da sıfıra düşürüldüğü durum için tek kompartımanlı sistemin SIMULINK formu.

Bir logaritmik ordinat skalası için M-dosyasında "semilogy" komutu kullanılarak Şekil 3.6b 'de çıkış tekrar çizdirilmiştir (Ek 1:compartpulse\_.m).



**Şekil 3.6** (a) Sabit giriş  $FIN$  'in  $t=500$  'da sıfıra düşürüldüğü durum için tek-kompartımanlı sistem konsantrasyonunun ( $C1$ ) SIMULINK grafiği. (b) Aynı sistem için bir log-skalya çizilmiş ordinatla birlikte  $C1$  'in SIMULINK çizimi.

Şekil 3.6b 'de  $T=500$  anından sonra,  $\log_{10}$  çiziminde eksponansiyel olarak azalan eğri, zaman sabiti  $T_1=V_1/K_1=300$  ile belirlenen eğime sahip bir doğru halini alır.



**Şekil 3.7** Tek-kompartıman modelindeki konsantrasyonlar (a) başlangıç konsantrasyon değerlerinin taranmasıyla. (b) başlangıç çift hızlı zerk periyodu süresinin taranmasıyla.

Bir parametrenin bir değer aralığını baştan sona taraması ile elde edilen birçok çizim bir tek grafiğin üzerinde gösterilebilir. Yukarıda düşünülen durum için ilk koşul ( $C1IC$ ) 15 'lik adımlarla sıfırdan 60 'a kadar değişen bir aralıkta baştan sona taratılabilir. İntegral bloğunun ilk koşulu  $[0 \ 15 \ 30 \ 45 \ 60]$  şeklinde bir vektörle gösterilirse bu sağlanmış olur (Ek 1: `compartpulseic.mdl` ve `compartpulseic_.m`). Elde edilen sonuç Şekil 3.7a 'da gösterilmiştir.

Bir başka ilginç durumda (bakınız Şekil 3.7b); başlangıç konsantrasyonu ( $C1IC$ ) daima sıfır olurken giriş zerkinin 1 birimlik adımlarla 0 'dan 5 'e kadar arttırılan  $N$  ile birlikte zamanın ilk  $50 \cdot N$  birimleri için iki katı hızın oluşturulmasıyla elde edilir. Bu işlemin gerçekleştirilebilmesi için toplam üç adet adım bloğu kullanılmıştır ve

böylece  $0 < t < 50 \cdot N$  aralığında 1.2 'lik bir genlik ve  $50 \cdot N < t < 900$  aralığında 0.6 'lık bir genlik sağlanmışdır (Ek 1:compartpulseinf.mdl ve compartpulseinf\_.m).

### 3.4 Akışkan Akışıyla Kitle İletimi

Difüzyonla ilişkili olarak daha fazla detaylandırılmış modelleri incelemeden önce, akışkan akış iletiminin modellenmesi ve simülasyonu incelenebilir. Bu temel yöntem, besin maddeleri, enzimler, oksijen ve diğer maddelerin vücutta ihtiyaç olan yerlere veya difüzyon işlemlerinin dağıtımı üslenebildiği yerlere taşınması için geliştirilmiştir. Medikal klinik tedavi uzmanları, ilaçların uygulamasında bu dağıtım yönteminin avantajlarından yararlanırlar. Bu kısımda akış iletiminin modelleme yöntemleri incelenecektir. Daha sonra Bölüm 3.2 ve 3.3 'dekilerden daha detaylı bir şekilde zarların ve dokuların bir tarafından diğer tarafına difüzyon iletimi ve bununla birlikte birleştirilmiş (difüzyon ve akış) iletimde izleyen bölümlerde incelenecektir. İlk olarak, kardiyovasküler sistemde kan akışıyla iletim, sistem ve onun modeli ile ilgili olarak bazı başlangıç varsayımları (Bölüm 3.2 'in sonunda listelenmiştir) yapılarak, incelenecektir.

Kan bir arter boyunca düzgün, laminar bir şekilde akarken, damar duvarlarının yanındaki kan, merkezdekinden daha yavaş bir şekilde hareket eder. Akan sıvının içindeki enlemsel ve boylamsal difüzyonun her ikisi de, giriş konsantrasyonundaki tepeler ve vadileri akıntı yönündeki daha uzak noktalarda eşit düzeye getirme eğiliminde olur. Farklı uzunluklardaki paralel yollarda, kılcal damar yataklarında olduğu türbülans olursa karışım artacaktır. Doğru sayıda ve boyutta bağlantı-akış kompartımanlarının ve tam karışım odacıklarının seri birleşimi, farmakokinetik ve diğer iletim çalışmaları için bir kan akış veya hava akış sisteminin herhangi bir parçasının yeterli bir modeli olarak genellikle kullanılabilir. Bu modelleme elemanlarını, matematiksel tanımlama ve bilgisayar çalışmalarında kullanmak göreceli olarak daha kolaydır.

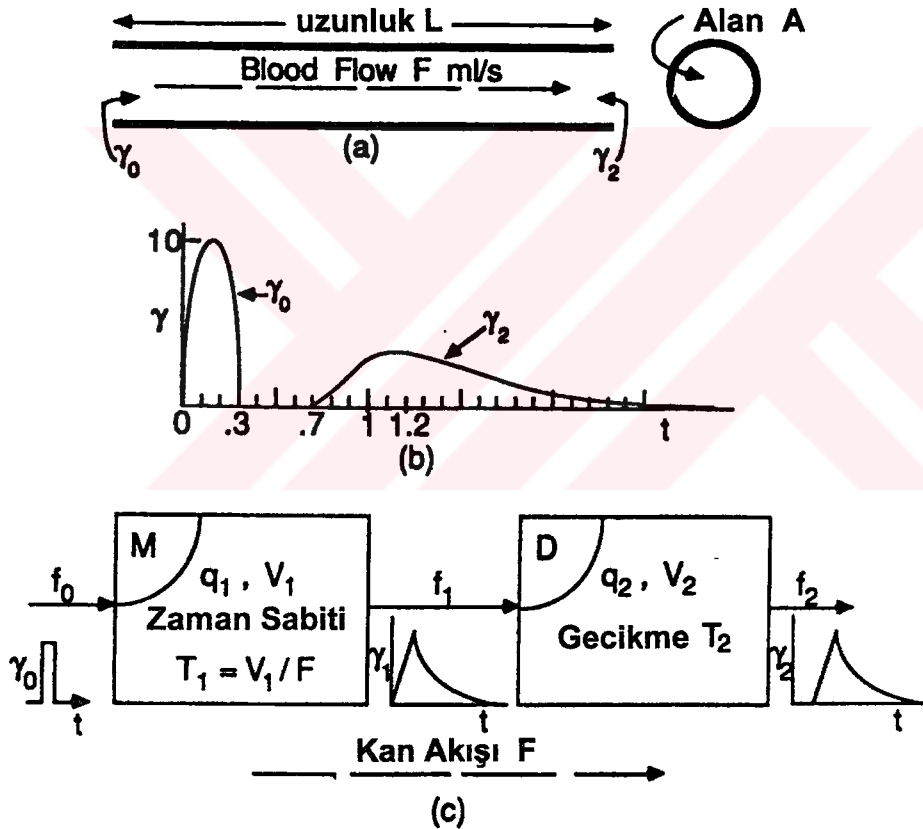
Ortalama kan akışı  $F$  (ml/s) olan, Şekil 3.8a 'da gösterildiği gibi bir arter veya ven segmentini düşünelim ve damar çapının bir ucundan diğer ucuna akışın düzgün olduğunu,  $F$  'deki herhangi bir darbeliliğin küçük ve ihmal edilebilir olduğunu kabul

edelim. Çözünen maddenin giriş akış darbesinin ( $f_0$ ) ve neticede segmentten çıkan akışında ( $f_2$ ) Şekil 3.8 'de gösterildiği gibi bilindiğini varsayalım.

$$\gamma_0(t) = f_0(t) / F \quad \text{ve} \quad \gamma_2(t) = f_2(t) / F \quad (3.16)$$

olduğundan dolayı ayrıca giriş ve çıkış konsantrasyonları da bilinecektir. Böylece konsantrasyonların dalga formu ile çözünen maddelerin dalga formu aynı olacaktır.

Bir topaklanmış segment model kurmak için, Şekil 3.8c 'de gösterildiği gibi, bir tam karışım kompartımanının,  $M$ , ve bir geciktirme kompartımanının,  $D$ , seri birleşimi kullanılabilir. Bu kompartımanlardaki iletim, aşağıda gösterildiği gibi matematiksel olarak tanımlanabilir.



**Şekil 3.8** (a) Sabit kan akışına ( $F$ ) sahip olduğu varsayılmış, giriş ve çıkış konsantrasyon ( $\gamma_0$  ve  $\gamma_2$ ) eğrileri gözlemlenmiş, hacmi  $V$  ve sabit enine kesitleri bilinen bir kan damarı. (b) Zamana karşı çizilmiş bilinen  $\gamma_0$  ve  $\gamma_2$  konsantrasyonları. (c) Seri bir şekilde bir karışım kompartımanı,  $M$ , ve bir geciktirme kompartımanı,  $D$ , 'a sahip olduğu varsayılan model. Bu kompartımanlar  $V_1$  ve  $V_2$  hacimlerine sahiptir,  $V=V_1+V_2$  dir.  $\gamma_0$ ,  $\gamma_1$  ve  $\gamma_2$  'nin beklenen dalga formları kabaca gösterilmiştir.

$M$ 'de çözünen madde miktarı  $q_1(t)$ , kütle dengesiyle;

$$q_1 = \int_0^t (f_0 - f_1) dt + q_1(0) \quad (3.17)$$

şeklinde yazılabilir ve burada  $q_1(0)$  başlangıçtaki kütle miktarıdır (incelenen bu örnekte sıfır). (Bu denklemde ve izleyenlerin çoğunda değişkenler zamanın fonksiyonları olarak belirtmemiş,  $q_1(t)$  ve diğerleri yerine  $q_1$  ve ... yazılmıştır).

Bağımsız değişkenler olarak konsantrasyonların kullanımı tercih edilir, böylece (3.17)'de  $\gamma_1 = q_1/V_1$ ,  $f_0 = F * \gamma_0$ ,  $f_1 = F * \gamma_1$  kullanılarak;

$$\gamma_1 = \frac{F}{V_1} * \int_0^t (\gamma_0 - \gamma_1) dt + \gamma_1(0) \quad (3.18)$$

elde edilebilir, burada  $\gamma_1(0) = q_1(0) / V_1$  dir.

(3.18) 'de,  $V_1/F$  karışım odacığının ( $M$ ) karakteristik zaman sabitidir ve  $T_1$  olarak isimlendirilebilir.  $T_1$ , (3.18) denklemini diferansiyel denklem formunda yazılırken kullanılabilir:

$$d\gamma_1 / dt = (\gamma_0 - \gamma_1) / T_1 \quad (3.19)$$

Çözünen madde konsantrasyonunun ( $\gamma_1$ ) akışı ( $f_1$ ), incelenen modeldeki geciktirme kompartımanı için giriştir. Onun çıkışı;

$$f_2(t) = f_1(t - T_2) \quad (3.20)$$

şeklindedir. Bu durumda giriş akışının,  $t$  'nin  $-T_2$  'den büyük ve eşit değerleri için bilinmesi gerekir; incelediğimiz durumda  $-T_2 < t < 0$  için giriş akışı sıfırdır.

(3.20) 'den çıkış konsantrasyonu denklemini aşağıdaki gibi yazılabilir;

$$\gamma_2(t) = \gamma_1(t - T_2) \quad (3.21)$$

Bu noktada, çözümün bulunabilmesi için, tekrar Laplace dönüşümü kullanılabilir. (3.19) 'un her iki yanının Laplace dönüşümü alınıp  $\gamma(t)$  yerine büyük harf sembolü  $\Gamma(s)$  kullanılırsa,

$$s\Gamma_1 - \gamma_1(0) = (F / V_1) * (\Gamma_0 - \Gamma_1)$$

Bu denklemde  $V_1/F = T_1$  kullanılarak bir düzenleme yapılırsa,

$$\Gamma_1(s) = \frac{\Gamma_0(s) + T_1 \gamma_1(0)}{1 + sT_1} \quad (3.22)$$

Şimdi  $\gamma_0(t)$  için yaklaşık bir tahminde bulunulabilir ve daha sonra Laplace formunda bir model bulmak için onun dönüşümü (3.22) 'de yerine konabilir. Ölçülmüş giriş  $\gamma_0$  bir yarım sinüse benzemektedir fakat ilk olarak daha kolay bir giriş olan 8.0 genlikli 0.3 uzunluklu bir yükseltilmiş-kare darbe seçilebilir. Bu şu şekilde gösterilebilir;

$$\gamma_0(t) = 8.0 * u(t) - 8.0 * u(t - 0.3)$$

Laplace dönüşümünden sonra,

$$\Gamma_0(s) = 8.0 / s - (8.0 / s) e^{-0.3s} \quad (3.23)$$

Bu ve  $\gamma_1(0) = 0.0$  (3.22) 'de yerine konularak,

$$\Gamma_1 = \frac{8.0}{s(1 + sT_1)} - \frac{8.0 * e^{-0.3s}}{s(1 + sT_1)} \quad (3.24)$$

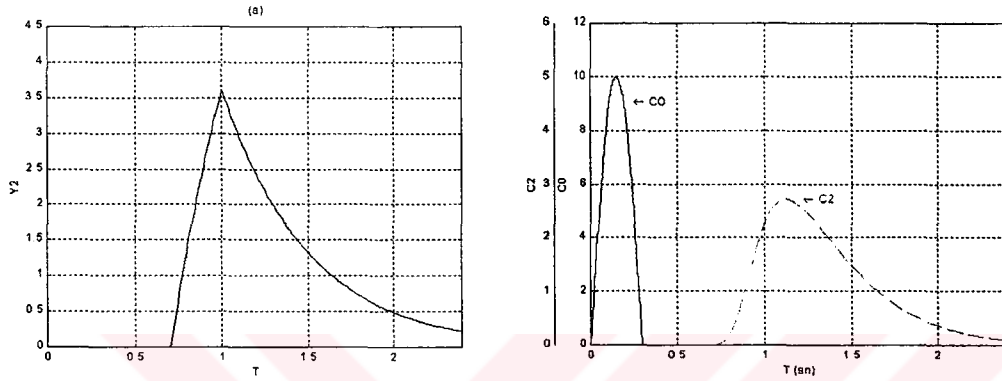
Bu son ifadenin dönüşümü yapılabilir ve aşağıdaki elde edilir;

$$\gamma_1 = 8.0 * (1 - e^{-t/T_1}) * u(t) - 8.0 * (1 - e^{-(t-0.3)/T_1}) * u(t - 0.3) \quad (3.25)$$

$\gamma_2(t)$  çıkışı, her şeyi  $T_2$  kadar geciktirerek (3.25) 'den elde edilebilir. Şekil 3.8b 'den  $T_1 = 0.5$  ve  $T_2 = 0.7$  kestirilebilir ve Şekil 3.9 'da görüldüğü gibi kestirilmiş çıkışın ( $\gamma_2$ ) dalga şeklini bulmak için bir MATLAB programı yazılabilir (Ek1:fLaplace\_.m). Yükseltilmiş-kare darbe girişi biçiminde kolay bir yaklaşım yapıldığı için bu dalga şekli gerçeğe çok benzememektedir; cevap tepesi çok çabuk meydana gelir ve çok yüksektir. Bununla birlikte, eğer sadece sayısal cevaplar isteniyorsa Laplace yaklaşımı oldukça kullanışsızdır ve eğer gelecekte herhangi doğrusal olmayan durumların incelenmesi gerekecek olursa oldukça elverişsizdir. Bu yüzden, bu sistemin modellenmesini tekrar incelemek için bir SIMULINK programlama yaklaşımı kullanılacaktır.

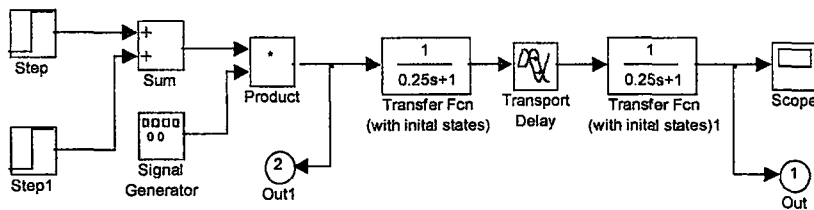


Burada kullanılan programlama prosedürü; basit bir tür *yapısal tanımlama* (bu örnekte, birbirine seri bağlanmış bir tam karışım ve bir ideal geciktirme kompartımanının seçimi) ve buna ilaveten bir *parametre kestirimi* şeklindedir. Burada bu saptamalar ilk olarak belli bir miktar bilgiye dayalı ve bundan dolayı doğru çıkabilecek bir tahminle başladı ve gözleme dayalı kontrollerle devam etti. Bununla birlikte formal sistem tanımlama ve parametre kestirimi için oldukça geliştirilmiş bir çok matematiksel metot vardır; 6. bölümde bunların bazıları ortaya konmuştur.



**Şekil 3.9** (a)  $T_2=0.7$  kadar geciktirilerek denklem (3.25) 'den elde edilmiş  $\gamma_2(t)$  'nin Laplace yaklaşımı cevabının dalga formu. (b) Bir yarım sinüs girişi için (C0) flotran1.mdl dosyasındaki modelin cevabı (C2), (Şekil 3.8b ile karşılaştırılabilir).

Şekil 3.10 'da gösterilen SIMULINK flotran1.mdl programında, girişin (C0) daha iyi bir temsili için yarım sinüs dalgası oluşturulacak şekilde blok düzenlemeleri yapılmıştır. C2 'nin elde edilmesi için, iletim geciktirme bloğuyla izlenen ve onu da sonradan ikinci bir reel kutup bloğunun izlediği bir reel kutup bloğu kullanılmıştır. Bu programla elde edilmiş giriş (C0) ve çıkış (C2) Şekil 3.9b 'de gösterilmiştir. Elde edilen çıkış daha iyidir çünkü girişin simülasyonu geliştirilmiştir. Bununla birlikte 0.5 s 'lik bir tek reel kutup bloğu yerine iki adet 0.25 s 'lik kullanıldığından daha fazla bir gelişme sağlanmıştır.



**Şekil 3.10** flotran1.mdl dosyasının içeriği.



### 3.5 İndikatör Seyreltme : Modelleme ve Bilgisayar Simülasyonu

Soğuk tuzlu çözeltiler veya atıl boyalar gibi indikatörler kardiyak çıkışı (CO) veya ortalama kan akışını (F) belirlemek için veya kalp bozukluklarını incelemek için kardiyovasküler sistem içine katılabilir. Yaygın bir prosedür, bir kateter yardımıyla sağ ventrikül içine bir miktar soğuk tuzlu eriyik katmaktır, bundan sonra radyal arter kanının içindeki soğuk sıvının zamana karşı konsantrasyonunu belirlemek için termokupl ölçümleri yapılır. Eskiden bu ölçümler için bir atıl boya kullanılırdı; koroner arter ve diğer kalp bozukluklarını analiz etmek için X ışını ile birlikte radyoopak boyalar halen kullanılmaktadır. Soldan sağa şönlere yol açan ventriküler septumla ilgili bozukluklar (ventricular septal defect) gibi kalp bozukluklarını incelemek için radyonükleid maddeler sıklıkla kullanılır.

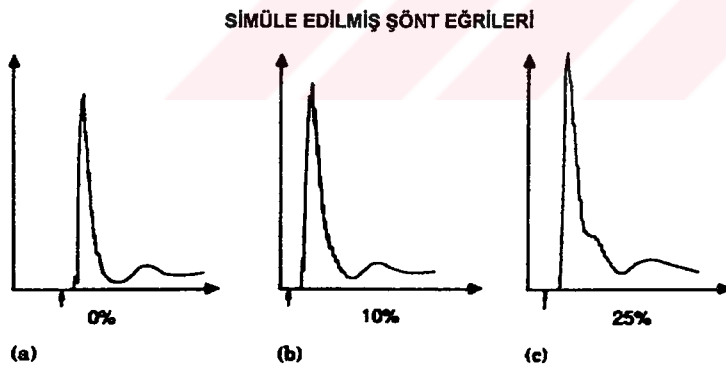
Kardiyovasküler sistemdeki indikatör iletiminin bilgisayar simülasyonu, indikatör tekniklerinin öğrenilmesi için çalışılırken önemli olabilir. İndikatör seyreltmede karşılaşılan geçici olaylar bir çok farmakokinetik (PK) çalışmalarındakilerden çok daha hızlı olduğundan indikatör seyreltmeye ait modeller çok daha fazla detaylı olmalıdır. Bu yüzden indikatör seyreltmeye ait tatmin edici bir model kurulabilirse, bu, PK modellerin dizaynı için temelde yeterli olacaktır.

İndikatör seyreltme ile ilgili simülasyon çalışması Bölüm 3.4 'de basit durumlar için tanımlandığı gibi, geciktirme ve karışım kompartımanlarının birleşiminden oluşmuş bir modelle gerçekleştirilebilir. Kardiyovasküler çevrime karşılık olarak kompartımanlar tam çevrim olacak şekilde birleştirilmelidir. Şekil 3.11a ve 3.11b sağ kalbe girişle birlikte radyal arter çıkışı için ölçülmüş tipik konsantrasyonları gösterir. Dikkat edilirse, normal durumda (Şekil 3.11a) ölçülmüş konsantrasyon grafiğinde, başlangıçtaki indikatör miktarı kardiyovasküler çevrimin çevresinde tekrar dolaşıma girdiği için küçük bir ikinci tepe oluşur. Ayrıca cevap ilk defa görülünceye kadar (görünme süresi) bir başlangıç sıfır cevabı görülür. Bir VSD (ventriküller arasında bir açıklık) ile birlikte (özellikle daha büyük boyuttaki bozukluk için (Şekil 3.11c)), VSD, sağ ventrikül ve akciğerler yoluyla bir hızlı tekrar dolaşım, ilk darbeden hemen sonra yeni bir tepeye sebebiyet verir. Bununla birlikte ana tekrar dolaşım tepesi düzleşir ve gecikir.

Sadece geciktirme ve karışım kompartımanları kullanarak bir kompartıman modeli düzenlemek için, aşağıdaki verileri bilmek gereklidir:

1. *Toplam iletim süresi  $T_t$*  . Sağlıklı yetişkin insanda yaklaşık 39 s olan bu süre yaklaşık olarak tepeden tepeye geçen süreyle belirtilir, (eğer ikinci tepe ayrı tutulabilirse).
2. *Görünme süresi  $T_a$*  . Yetişkin insanda yaklaşık 13 s olan bu süre, karışım kompartımanlarının zaman sabitlerinin toplamı için yaklaşık olarak  $T_t - 13 = 27$  s bir süre bırakılarak geciktirme elemanlarıyla temsil edilebilir.
3. *Kardiyak çıkışı veya ortalama çevrim akışı  $F$* .
4. CV sistemin temel bölümlerindeki *kan hacimleri*.

Bu verilerden, hangi kompartımandan kaç tane gerekli olduğu ile ilgili bir bilgiye ulaşılamaz. Bununla birlikte, çok az sayıda karışım odacığının çok keskin tepeli simüle edilmiş termal inceltme eğrilerine neden olacağı buna karşılık çok fazla sayıda karışım odacığının eğrilerin çok alçak ve düz olmalarına neden olacağı bir miktar denemeden sonra görülebilir.



**Şekil 3.11** Femur ile ilgili arterde ölçülmüş köpeğe ait indikatör eğrileri. (a) Normal kalp. (b) %10 ventriküler bölme ile ilgili bozukluk ile (boyanın daha çok kısmını sol ventriküle ve belirlenmiş kısmını sağ ventriküle aynı anda enjekte ederek simüle edilmiştir). (c) %25 ventriküler bölme ile ilgili bozukluk ile.

Geciktirme kompartımanlarıyla simüle edilmiş bağlantı-akışı, kardiyovasküler sistem boyunca dağılmış olduğundan, bazı detaylı simülasyonlar bir çok sayıda geciktirme kompartımanı (belki de her karışım kompartımanı için bir tane) gerektirebilir. Burada, pulmoner dolaşımdaki bir geciktirme kompartımanına görünme süresi gecikmesinin yaklaşık 5 s 'sini, sistemik dolaşımdakine ise 8 s 'lik kısmını ayırarak

bir orta yol bulunabilir. Bu değerler, pulmoner sistemde 500 ml hacminde olduğu kabul edilmiş bir geciktirme kompartımanından ve sistemik sistemde 800 ml hacminde olduğu kabul edilmiş bir geciktirme kompartımanından aşağıdaki denklemlere göre elde edilebilir:

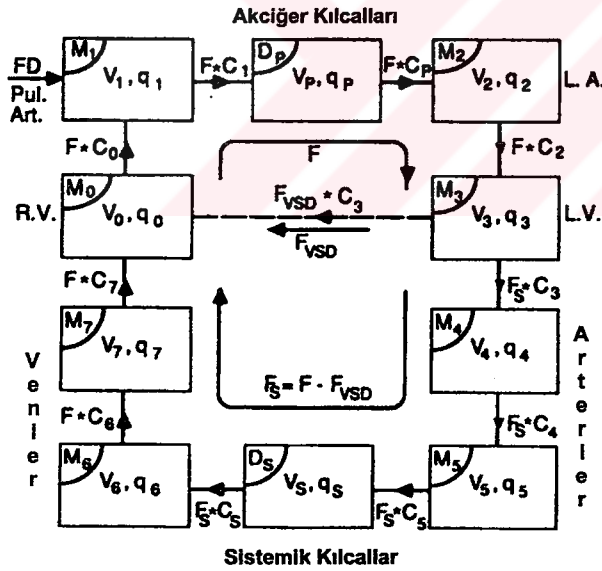
$$T_p = V_p / F = 500 / 100 = 5 \text{ s}$$

(3.26)

$$T_s = V_s / F = 800 / 100 = 8 \text{ s}$$

bu denklemlerde kardiyak çıkışı  $F = 100 \text{ ml / s}$  dir.

Denemeler sonunda , sekiz karışım kompartımanı ve buna ilaveten iki geciktirme kompartımanının, yetişkin sağlıklı insanda gözlenmiş termal veya boya seyreltme eğrileri için oldukça iyi bir eşleşme verdiği görülmüştür. Şekil 3.12 ve Tablo 3.1 'de görüldüğü gibi, her ventrikül için bir karışım kompartımanı seçilir ve diğer kompartımanlar oluşturulur.  $F = 100$  için 40 s 'lik toplam gecikme zamanına uygun olarak toplam kan hacmi 4000 ml 'dir.



bölme ile ilgili bir bozukluk içerir. Eğer  $F_{VSD}$  sıfıra ayarlanırsa bu bozukluğun bir etkisi olmayacaktır.

Bu modelde paralel yolların olmamasıyla çevrim daha basittir. Daha detaylı bir modelde paralel yollar kullanılsaydı ve yollar farklı uzunlukta olsaydı çıkış tepesinde bir miktar daha eğiltme ve düzleşme meydana gelirdi.

Şekil 3.12 ile ilgili model SIMULINK 'de oluşturulmadan önce, Bölüm 3.4 'de geliştirilmiş kompartıman denklemleri bu modelin ihtiyaçlarına göre adapte edilmelidir. İçine bir miktar indikatör enjekte edilmiş birinci kompartıman (pulmoner arter) göz önüne alınırsa, indikatör giriş akışı eklenmiş (3.17)

$$q_1 = \int_0^t (f_0 - f_1 + f_d) dt + q_1(0) \quad (3.27)$$

haline dönüşür. Eğer (3.18) 'deki gibi konsantrasyonlar cinsinden yazılacak olunursa

$$\gamma_1 = (F / V_1) * \int_0^t (\gamma_0 - \gamma_1 + f_d / F) dt + \gamma_1(0) \quad (3.28)$$

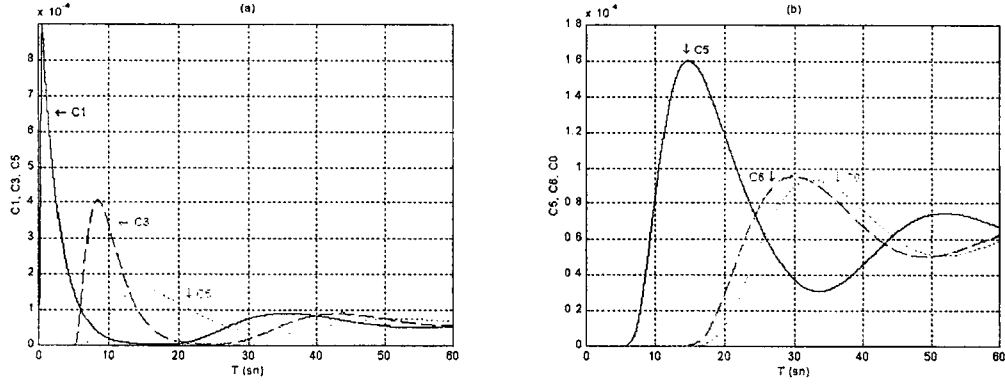
bu son denklemde, kompartıman 1 'in zaman sabitinin tersi  $(1 / T_1) F / V_1$  'e eşittir.

**Tablo 3.1** indilll modeli için zaman sabitleri ve hacimler.

| Kompartıman No. | Tür | Temsil edilmiş Anatomi             | Hacim (ml) | $T_n$ (s)<br>(F = 100 ml/s için) |
|-----------------|-----|------------------------------------|------------|----------------------------------|
| 0               | (M) | Sağ ventrikül                      | 125        | 1.25                             |
| 1               | (M) | Pulmoner arter                     | 250        | 2.5                              |
| P               | (D) | Pulmoner kılcallar ve venler       | 500        | 5.0                              |
| 2               | (M) | Sol atrium                         | 125        | 1.25                             |
| 3               | (M) | Sol ventrikül                      | 125        | 1.25                             |
| 4               | (M) | Aort, geniş arterler               | 750        | 7.5                              |
| 5               | (M) | Küçük arterler                     | 200        | 2.0                              |
| S               | (D) | Sistemik kılcallar ve küçük venler | 800        | 8.0                              |
| 6               | (M) | Sistemik venler                    | 1000       | 10.0                             |
| 7               | (M) | Sağ atrium                         | 125        | 1.25                             |
|                 |     | Toplam                             | 4000 ml    | 40 s                             |

Daha önce kullanılan transfer fonksiyonu bloğundan farklı olarak birinci kompartıman için çift girişli tek çıkışlı özel bir maskelenmiş blok tasarlanmıştır. Şekil 3.12 ile ilgili basit bir SIMULINK modeli, Tablo 3.1 'de yetişkin bir erkek için verilmiş tipik zaman sabitleri kullanılarak VSD 'nin olmadığı ( $F_{VSD} = 0$ ) durum için oluşturulabilir.





**Şekil 3.14** inddil modelinden elde edilmiş C1, C3, C5, C6 ve C0 için indikatör seyreltme (konsantrasyon) dalga formları; karışım kompartımanlarından geçtikten sonra tüm tepeler düzleşmekte (açılma ve genişleme) ve tekrar dolaşım tepeleri oluşmaktadır.

Kompartıman sıfır için iki içeri akış söz konusudur ve bu kompartımandaki konsantrasyon  $q_0 / V_0$  dir. Öyleyse,

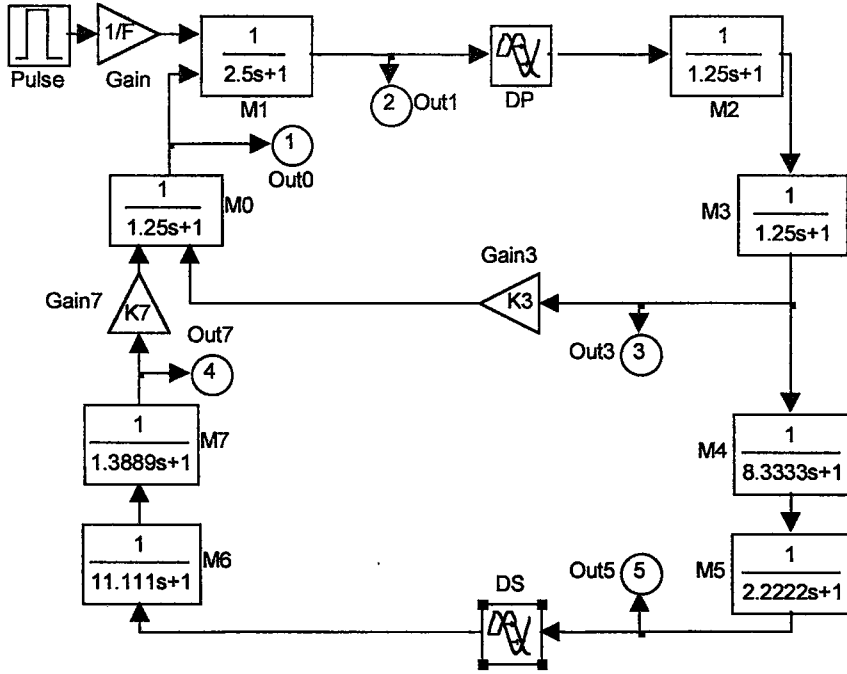
$$\begin{aligned} q_0 &= \int_0^t (f_7 + \gamma_3 * F_{VSD} - f_0) dt + q_0(0) \\ &= \int_0^t (\gamma_7 * F_S + \gamma_3 * F_{VSD} - \gamma_0 * F) dt + q_0(0) \end{aligned} \quad (3.30)$$

$$\gamma_0 = (F / V_0) * \int_0^t (\gamma_7 * K_7 + \gamma_3 * K_3 - \gamma_0) dt + \gamma_0(0)$$

En son denklemde iki kullanışlı sabit kullanılmıştır;

$$K_7 = F_S / F \quad \text{ve} \quad K_3 = F_{VSD} / F \quad (3.31)$$

Bu kompartıman modelinde VSD 'nin etkileri incelenebilir; bunu yapmak için,  $F$  veya  $F_{VSD}$  kan akışları değiştiğinde yeni zaman sabitlerini otomatik olarak belirlenmesi amacıyla daha iyi bir M-dosyası yazıldı ve SIMULINK form biraz değiştirildi (Ek 1: inddil2\_.m). Şekil 3.16 'da görülebileceği gibi, VSD etkisiyle elde edilmiş dalga formları kliniksel olarak elde edilmiş dalga formlarıyla çok büyük bir benzerliğe sahiptir. Özellikle göze çarpan VSD akışından dolayı erken C0 tepesidir. Model ayrıca, bir kalpte sağ ve sol atriumları ayıran bölme ile ilgili bozukluk, fetal (cenin) hayatta pulmoner arter ile aort arasında mevcut birleştirici damarda açıklık (doğumdan sonra kapanır), veya bu tür bozuklukların kombinasyonları gibi diğer değişik bozukluklar için yaklaşık indikatör seyreltme cevapları vermesi amacıyla da kullanılabilir.

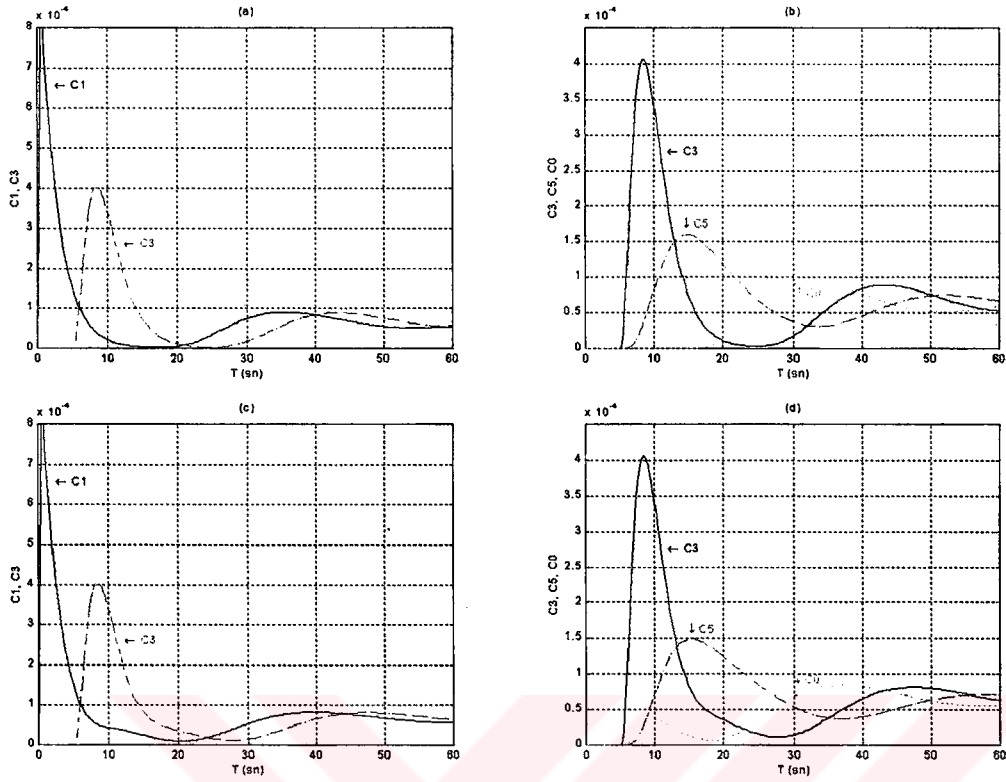


Şekil 3.15 VSD etkilerini incelemek için hazırlanmış SIMULINK formu (Ek 1:inddil2.mdl)

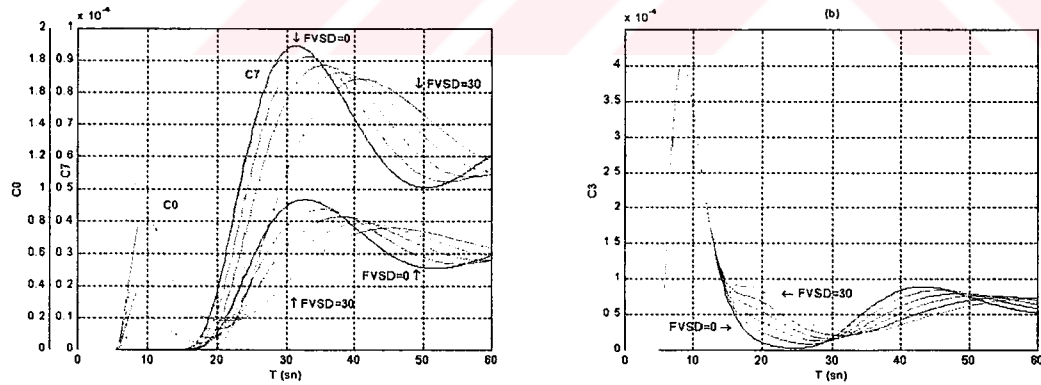
VSD olmadığı durumla varsayılmış boyuttaki bir VSD 'ye sahip tek bir durumu karşılaştırarak bir VSD 'nin etkilerini incelemek kolay değildir. Bu yüzden 0 'dan 30 'a 6 ml/s 'lik adımlarla değişen FVSD 'nin etkisinin gösterilmesi için bir parametre tarama metodu kullanılarak yeni bir M-dosyası yazıldı (Ek 1:inddil3\_.m).

inddil3 parametre tarama programı kullanılarak C3, C7 ve C0 konsantrasyonları için elde edilen sonuçlar Şekil 3.17 'de görüldüğü gibidir. Dikkat edilecek olunursa bu konsantrasyon eğrileri, VSD deliğinin boyutu ve akışı arttığından dolayı zamanından daha sonra meydana gelen daha düşük tepelere sahip olma eğilimindedir. Bu etkiler; VSD deliğinin boyutunun artması sonucu FVSD şönt akışı artarken FS sistemik akışı azalacağından dolayı sistemik dolaşımda daha büyük zaman sabitleri oluşacağından ve VSD akışından dolayı meydana gelen tepenin indikatör enjeksiyonunun neden olduğu orijinal ilk tepeye daha sonra ilavesinden dolayı meydana gelir.





**Şekil 3.16** (a) VSD 'nin olmadığı durum için 0.5 s genişliğinde bir giriş darbesine cevap olarak C1 ve C3 konsantrasyonlarının grafikleri. (b) Yeni ordinat skalasında C3, C5 ve C0 'ın grafikleri (VSD yok). (c) FVSD = 10 için, VSD varken C1 ve C3 'ün grafikleri. (d) VSD varken C3, C5 ve C0 'ın grafikleri. Erken VSD tekrar-dolaşım darbesi C0 'da oldukça açıktır fakat (c) 'deki C1 ve C3 'de tespit etmek daha güçtür. Onun C5 üzerine görülen etkisi ikinci tepeyi geciktirmesidir.



**Şekil 3.17** (a) FVSD 6 ml/s 'lik adımlarla sıfırdan 30 ml/s 'ye değiştirken C0 ve C7 konsantrasyonlarının parametre tarama grafikleri. (b) Aynı tarama boyunca C3 'ün grafikleri.

Yukarıda verilen modellerden Şekil 3.12 'nin tek döngülü olanı, farmakokinetik çalışmalarda geçicilerin üretilmesi için gerekenden daha iyidir. Farmakokinetik incelemelerde ilaç kan akıntısı içine daha yavaş bir şekilde katılır ve dokuların içine difüzyonla daha yavaş bir şekilde çekilir. Bazı modelciler tarafından kullanılan



fiziksel veya yapısal modeller ana çevrimde bu kadar çok kompartıman gerektirmez fakat çeşitli organlardaki doku yataklarını temsil etmesi için paralel biçimde bir çok sistemik kompartıman gerektirebilir. Bölüm 3.6 'da incelendiği gibi farmakokinetik çalışmalar akış ve difüzyon iletimlerinin kombinasyonu gerektirir.

Şekil 3.12 ile ilgili iletim modeli, ayrıca kardiyak çıkışı ve sistem hacminin ölçümü için indikatör seyreltme metotlarının kullanımını incelemek ve simüle etmek için de kullanılabilir. Eğer bir kompartıman zinciri bir çevrim biçiminde bağlanmazsa veya tekrar çevrimin etkileri bir şekilde çıkarılabilirse, o zaman kütle korunumundan,

$$Q_1 = F * \int_0^{\infty} \gamma_{AO}(t)dt = F * \int_0^{\infty} \gamma_n(t)dt \quad (3.32)$$

yazılabilir. Burada  $F$  kardiyak çıkışıdır ve  $Q_1$  sağ kalbe enjekte edilmiş toplam indikatör miktarıdır.  $\gamma_{AO}$  (aortta), artersel sistemde herhangi bir yerdeki  $\gamma_n$  ile aynı olduğu varsayılır çünkü kan onun değişik kanallarına bölünmeden önce sol ventrikülde tam karışım meydana gelmiştir. Böylece sol kalpten ortalama kan akışı  $F$  veya kan çıkışı, artersel sistemde herhangi bir kompartımandaki konsantrasyonun integrali ile bölünmüş enjekte edilmiş indikatörün toplam değeridir ( $Q_1$ ):

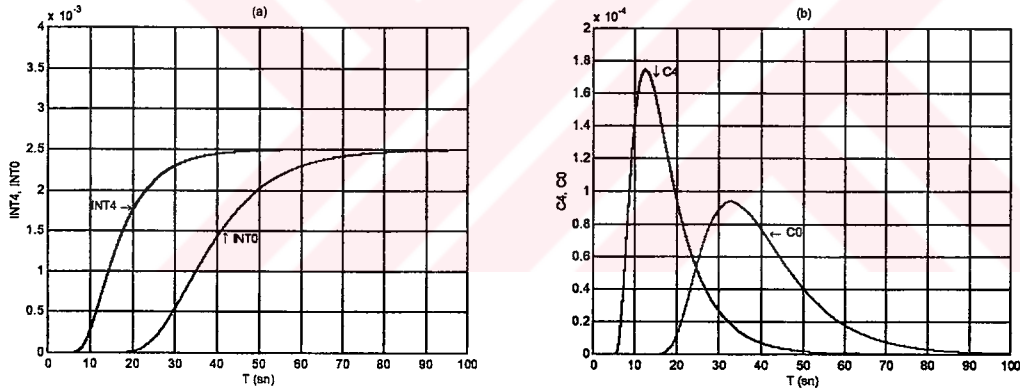
$$F = Q_1 \div \int_0^{\infty} \gamma_n(t)dt \quad (3.33)$$

Bu, kardiyak çıkışı için Stewart-Hamilton ifadesidir. Özellikle soğuk tuzlu eriyik indikatörüyle birlikte kardiyak çıkışı (CO) ölçümü için kliniksel olarak geniş bir şekilde kullanılır. Bu bölümün başlarında verilen inddil2 SIMULINK modeli (şimdiki durumda inddil4 olarak isimlendirilecek), ilk olarak modelde tümü ile tekrar dolaşımı elemine ederek ve daha sonra canlı subje testleri veya modelde onun etkilerini elemine etmek için yöntemler gözden geçirerek, (3.33) 'ün kullanımını şekillerle veya örneklerle açıklamak için yararlanılabilir. Eğer sıfıra veya bire ayarlanabilen sabit bir L değeri M1 kompartımanın girişindeki anahtar bloğunda kullanılırsa (Ek 1: inddil4.mdl) modeldeki tekrar dolaşımın eliminasyonu basit bir hale gelir. Eğer L değeri ilgili M-dosyasında (Ek 1: inddil4\_.m) bire ayarlanırsa tekrar dolaşım mevcut olacaktır fakat sıfıra ayarlanırsa elemine olacaktır. Bununla birlikte (3.33) formülü için integral hesaplamalarına gerek vardır. Bunun için M0 ve M4 bloklarının çıkışına integrator blokları bağlanabilir ve böylece INT0 ve INT4

değerleri elde edilir. Bu integrallerin sadece final değerlerine ihtiyacımız vardır. Simülasyon süresinin yeterince uzun olup olmadığı, INT0 ve INT4 grafiklerinin kararlı maksimum değerlerine ulaşp ulaşmadığına bakılarak anlaşılabilir. Şekil 3.18 'de C4, INT4, C0, INT0 'ın grafikleri elde edilebilir ve ayrıca bu büyüklüklerin final değerleri kardiyak çıkışı kestirimleriyle birlikte komut satırında gösterilebilir.

```
T = 100.00000000    QI = 0.25000000    C4 = 2.348696E-009
C0 = 4.454857E-007  INT4 = 0.00249998    INT0 = 0.00249544
FM4 = 100.00070461  FM0 = 100.18254719
»
```

Görüldüğü gibi C0 ve C4 'ün oldukça küçük final değerleri, simülasyon parametrelerinden durma zamanının 100 olarak seçilmesinin integral süresi için yeterli olduğunu gösterir. Bununla birlikte kardiyak çıkış kestirimlerinden FM0 'da yaklaşık %0.2 lik bir sapma vardır. INT4 ve INT0 değerleri olması gereken değerlerine (0.0025) oldukça yakındır.



**Şekil 3.18** (a) C4 ve C0 konsantrasyonlarının integral eğrileri. (b) C4 ve C0 konsantrasyonlarının zamanla değişim grafiği.

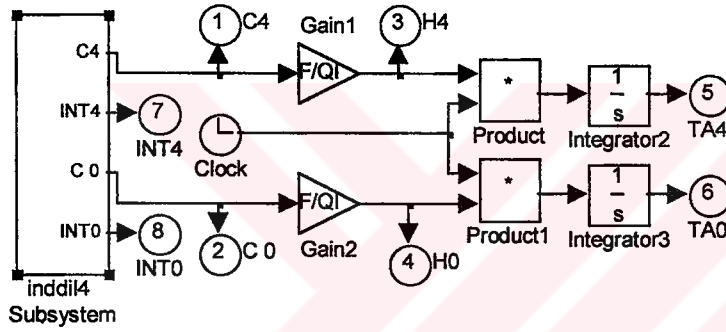
Canlı bir subjede kardiyak çıkışını belirlemek için konsantrasyonun tekrar dolaşımı (kuyruk) elemine edilmelidir. Bunu yapmanın bir yolu tekrar dolaşım görülmeden hemen önce azalan bir eksponansiyeli düşen konsantrasyon eğrisine uydurmak ve tüm eğrinin devam eden kuyruğu yerine bunu kullanmaktır. Konsantrasyon eğrisinde iki nokta, başlangıç değeri ve zaman sabiti bakımından bir eksponansiyel belirlemek için hizmet görecektir.

Diğer bazı ilginç ve önemli nicelikler indikatör konsantrasyon eğrilerinden belirlenebilir; bunlar, herhangi iki kompartıman arasındaki ortalama geçiş süreleri ve

herhangi kompartıman veya kompartıman dizisi için kan hacmidir. Bu nicelikler oldukça kolay bir şekilde,

$$h_n(t) = F * \gamma_n(t) / Q_l \quad (3.34)$$

biçiminde tanımlanmış iletim fonksiyonu kullanılarak belirlenebilir. Bu fonksiyon çözünen maddenin ani akışını ( $F * \gamma_n$ ) içerir ki bu çözünen maddenin toplam girişiyle ( $Q_l$ ) bölündüğünde, birim zaman başına kompartıman n 'in çıkışına varan çözünen maddenin çok küçük bir parçasını verir. Kompartıman 0 ve 4 için inddil4 alt sisteminin çıkışları olan C0 ve C4 'ün  $F/Q_l$  (bu değerler inddil5\_m dosyasından ayarlanabilir) değerindeki bir kazanç bloğundan geçirilmesiyle H4 ve H0 iletim fonksiyonları elde edilir (Ek 1:inddil5.mdl).



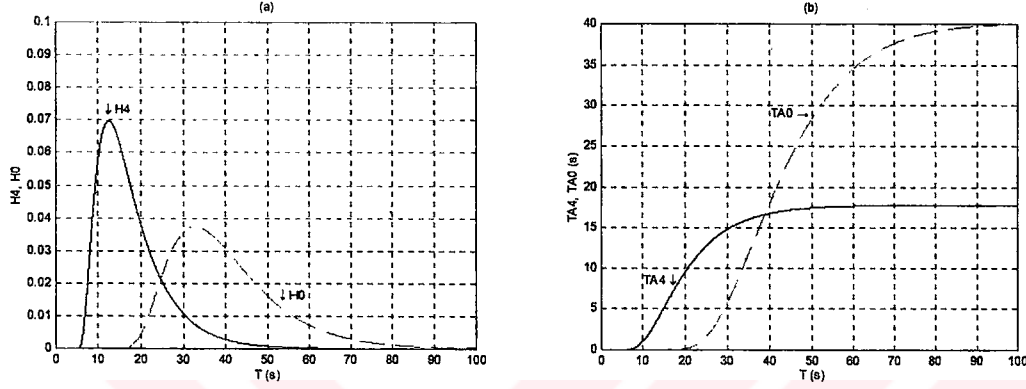
Şekil 3.19 inddil5.mdl SIMULINK modeli.

Eğer giriş FD 'si tam bir impuls ise ve eğer tekrar dolaşım bir şekilde elemine edilirse, o zaman sonuç olarak meydana gelen açık çevrim durumu için herhangi bir  $h_n(t)$ , kompartıman n 'in çıkışındaki bir impuls cevabıdır. inddil4 'de kullanılmış hemen hemen impuls girişi için, tüm sekiz kompartımanın sonundaki H0 iletim fonksiyonu ve dört kompartımanın sonundaki H4 iletim fonksiyonu Şekil 3.20 'de gösterilmiştir.

Kompartıman 0 'dan herhangi bir kompartımana (n) ortalama geçiş süresi, iletim fonksiyonu kullanılarak aşağıdaki biçimde belirlenebilir;

$$t_n = \int_0^t t * h_n(t) dt \quad (3.35)$$

inddil5 'de kompartıman 0 ve 4 için bu sürelerin (TA4 ve TA0) hesaplanması için çarpım ve integral blokları kullanılmıştır. TA4 ve TA0 'ün final değerlerinin elde edilmesi için inddil5.m dosyasının son kısmında gerekli düzenlemeler yapılmıştır. Bu dosyanın yürütümünün son kısmında komut satırında TA4 ve TA0 'ün final değerleri TA4F=17.7493 ve TA0F=40.0493 değerleri elde edilir. TA0F değeri dikkat edilecek olunursa modeldeki tüm zaman sabitlerinin toplamına oldukça yakın çıkmıştır.



**Şekil 3.20** (a)  $\gamma_4$  ve  $\gamma_0$  iletim fonksiyonlarının grafikleri ( $H_0$  ve  $H_4$ ). (b)  $TA_0$  ve  $TA_4$  iletim sürelerinin grafikleri.

Sistemdeki kan hacmi, kestirilmiş ortalama akış ile ortalama geçiş sürelerinin çarpımıyla bulunabilir ( $V=FM_0*TA_0$ ) ve daha sonra " fprintf " MATLAB komutunun kullanımıyla Şekil 3.12 'e dair 4000 ml 'lik tam hacme yakın bir değer olan  $V=4012.24$  değeri elde edilebilir. İlk dört kompartıman için  $V_4=FM_4*TA_4$  kullanılarak hacim hesaplaması yapılırsa,  $V_1+V_2+V_3+V_4=1750$  ml değerinde hesaplanmış model hacmine yakın olan 1774.94 değeri elde edilebilir.

### 3.6 Kompartıman Sistemlerinde Akış ve Difüzyonla İletim

Çözünen maddenin difüzyon iletimiyle taşınımı Bölüm 3.2 ve 3.3 'de basit tek ve iki kompartıman modelleri için irdelenmişti. Bölüm 3.4 ve Bölüm 3.5 'de, fizyolojik formla ilgili bir ilişkiye sahip modeller de akış iletimi incelenmişti. Bununla birlikte, indikatör boyaları gibi büyük moleküllü atıl maddeler için sadece akış iletimi düşünülmüştü çünkü bu maddeler kolayca dokulara nüfuz etmez ve etse bile önemli derecede değildir. Onların kinetiği çoğunlukla kan akıntısı içindedir ve kan damarı ve hücre duvarlarının bir tarafından diğer tarafına difüze olabilen ve kandaki diğer maddelerle reaksiyona giren terapötik (tedavi edici, iyileştirici) ilaçların çok geniş

yelpazedeki karmaşıklığını içermez. Oksijen, karbondioksit ve hormonlar gibi doğal maddeler dokudan dışarıya veya içeriye doğru difüz edebilir ve bu tür iletim modellenmesine oldukça ilgi duyulabilir. Bu kısımda, daha geniş bir aralıktaki maddeler için difüzyon ve akışın etkilerinin birleştirilmesiyle difüzyon ve iletimin değişik yönleri incelenecektir.

Terminoloji oluşturmak ve düşündüğümüz modellere çözünebilme ve protein bağlama ile ilişkili bazı önemli özellikler eklemek amacıyla difüzyon iletimi için iki kompartımanlı modeli (Şekil 3.2 'de gösterilmiştir) tekrar incelemekle işe başlanabilir. Başlangıçta bu etkiler ihmal edilebilir ve aşağıda gösterildiği gibi  $k_{12}$  'lik ileri yönde ve  $k_{21}$  'lik ters yönde birer değere sahip difüzyonluk katsayısının ( $K_1$ ) olduğu biraz daha genel bir durum için (3.7) ve (3.8) denklemleri tekrar yazılabilir:

$$\begin{aligned} V_1 * \frac{d\gamma_1}{dt} &= f_1 - k_{12} * \gamma_1 + k_{21} * \gamma_2 \\ V_2 * \frac{d\gamma_2}{dt} &= k_{12} * \gamma_1 - k_{21} * \gamma_2 - k_{20} * \gamma_2 \end{aligned} \quad (3.36)$$

burada  $\gamma_1 = q_1/V_1$  ,  $\gamma_2 = q_2/V_2$  dir ve  $k_{20}*\gamma_2$  sistemden muhtemelen başka bir metabolizmayla çözünen madde kaybını ifade eden bir terimdir öyle ki bunun kinetiği aynı tür bir başka benzer denklem setiyle modellenmesi gerekebilir.

(3.36) ile sunulmuş sistem Şekil 3.21a 'da gösterilmiştir ve bir sınırlı-difüzyon sistem olarak belirlenmiştir. Şekil 3.21a 'da bulunan ana (temel) "kan havuzcuğu" 'na difüzyonla birleştirilmiş diğer doku segmentlerini eklemek kolaylıkla mümkündür. Sınırlı difüzyon modelleri, salisilat (başta romatizmal hastalıklar olmak üzere ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılır) ve aktinomyozin-D (koryonepitelyoma da dahil olmak üzere bazı kötü huylu tümörlerin tedavisinde kullanılan antineoplastik madde) gibi hızlı bir şekilde kılcıl damar kanı ve doku arasında eşitlenmeyen (dengelenmeyen) maddelerin farmakokinetiğini modellemek için kullanılabilir

Şekil 3.21b 'de gösterilen sistem, bir tek karışım odacığı ( $M_1$ ) içeren basit bir kan dolaşım çevrimine sahip bir sınırlı-akış sistemidir. Kan havuzcuğu için denklem;

$$V_1 * \frac{d\gamma_1}{dt} = f_1 - F * (\gamma_1 - \gamma_2) \quad (3.37)$$

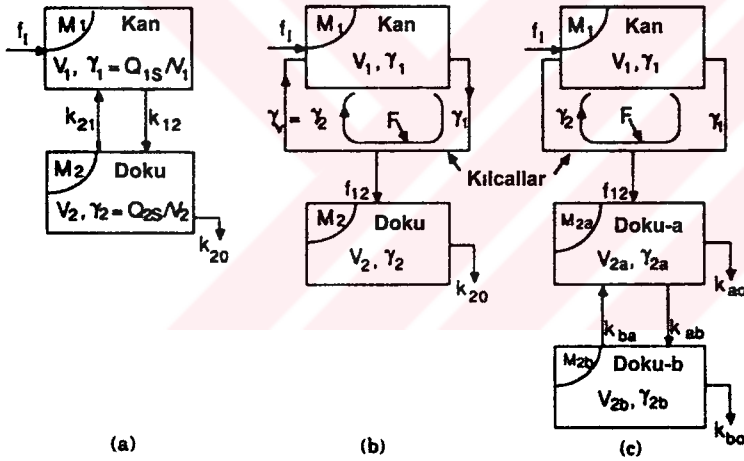
burada  $\gamma_v = \gamma_2$  dir, çünkü sınırlı-akış (veya sınırlı sıvını doku içine geçmesi) sistemlerinde venlerle ilgi kılcalların sonundaki çözünen madde konsantrasyonu ile doku yataklarındaki çözünen madde konsantrasyonunun dengeye ulaştığı varsayılmıştır. Bu durumda kılcallardan dokuya çözünen maddenin dışarı akışı aşağıdaki gibi olur:

$$f_{12} = F * (\gamma_1 - \gamma_2) \quad (3.38)$$

Doku yataklarında, içeri akış ( $f_{12}$ ) ve bir eliminasyon difüzyon sabiti ( $k_{20}$ ) ile birlikte,

$$V_2 * \frac{d\gamma_2}{dt} = f_{12} - k_{20} * \gamma_2 = F * (\gamma_1 - \gamma_2) - k_{20} * \gamma_2 \quad (3.39)$$

Dikkat edilirse, denklem (3.37) ve (3.39), denklem (3.18) 'in integral formunda olması dışında denklem (3.18) ile aynı biçimdedir.



**Şekil 3.21** (a) Kan havuzcuğu ile doku arasında çözünen maddenin sınırlı-difüzyon transferinin kompartıman modeli. (b) Kılcallar ve doku arasında çözünen maddenin sınırlı-akış modellemesi. (c) Dokuya (veya dokudan) çözünen madde transferini sınırlayarak bir akış ve difüzyon birleşiminin modellemesi.

Eğer kandan dokuya iletim tamamen akış sınırlı değilse değişik modelleme yöntemleri kullanılabilir. Bir yöntem Şekil 3.21c 'de gösterilmiştir; burada doku yatakları, kılcalların yakınında olan  $V_{2a}$  hacimli bir parçaya ve  $V_{2b} = V_2 - V_{2a}$  hacimli bir başka parçaya bu iki doku yatağı arasında difüzyon iletimle birlikte bölünmüştür. Bazı ilk makalelerde kılcallar içindeki kan difüzyonla hücreler arası boşluğa sonra hücre içi boşluğa bağlanmış bir veya daha fazla topaklanmış kompartımanlara ayrılmıştır.

Çözünürlük dokuda kandakinden farklı olabilir ve sonuç olarak dokunun efektif hacmini değiştirmek gerekebilir veya bölünme katsayıları kullanılabilir. Tipik olarak, denge durumunda dokudaki çözünen madde konsantrasyonunun kandakine oranı olarak tanımlanmış bir doku/kan bölünme katsayısı kullanılır:

$$\lambda_{tb} = \gamma_t / \gamma_b \quad (3.40)$$

Bu bölünme katsayısı, aşağıda gösterildiği gibi Şekil 3.21b 'deki sınırlı-akış durumu için doku denklemi (3.39) 'da kullanılmalıdır.

$$V_2 * \frac{d\gamma_2}{dt} = F * \gamma_1 - F * \gamma_2 / \lambda_{tb} - k_{20} * \gamma_2 \quad (3.41)$$

Şekil 3.21b 'nin tek doku kompartımanı ile birlikte paralel biçimde başka doku kompartımanları varsa her bir denklemin, uygun doku/kan bölünme katsayısının eklenmesi amacıyla modifiye edilmesi gerekecektir. Bölünme katsayıları gazlı anestetik maddelerin farmakokinetik modellerinde özellikle önemlidir çünkü onlar oldukça büyük değerler alabilir. Yağlı dokularda halothane için bölünme katsayısı ( $\lambda_{bg}$ ) 50 'nin üzerinde olabilir ve bu yağlı vücutta çözünmüş halothane 'nin depolanması ile ilgili muhtemel ciddi problemleri gösterir.

Enzim kataliziyle bir maddenin eliminasyonun meydana geldiği farmakokinetik model denklemlerine çoğu kez önemli bir doğrusal olmayan bir terimin eklenmesi gerekir. Bu Michaelis-Menten terimidir ve bir sonraki kısımda daha detaylı bir şekilde irdelenmiştir.

$$V * \frac{d\gamma}{dt} = - \frac{v_m * \gamma}{K_m + \gamma} \quad (3.42)$$

Buradaki  $K_m$  Michaelis sabiti olarak isimlendirilir,  $v_m$  maksimum azalma hızıdır ve  $\gamma \gg K_m$  için,

$$V * d\gamma / dt = -v_m \quad (3.43)$$

Ufak konsantrasyonlar için ( $\gamma \ll K_m$ ),



$$V * d\gamma / dt = -(v_m / K_m) * \gamma \quad (3.44)$$

Denklem (3.44) doğrusaldır ve  $\gamma$ ,  $K_m$  ile karşılaştırıldığında ufak olduğunda denklem (3.42) yerine kullanılabilir.

Michaelis-Menten eleminasyonu, iletilmiş maddenin başka bir forma metabolizmasıyla oluşur. Bu yeni maddenin iletiminin modellenmesi adeta çoklu modelleme gibi bir başka modelin kurulmasını gerektirebilir. Benzer bir modelleme problemi, vücuda verilmiş bir madde kanda iki formda —bağlı (genellikle kandaki proteinlere) ve serbest— taşındığında ortaya çıkar. Bu durumda bir model bağlı madde için bir tanede serbest için kullanılabilir veya bir tek model kullanılabilir öyle ki bu modelde  $n$ . kompartımandaki bir maddenin toplam konsantrasyonu:

$$\gamma_n = \alpha * \gamma_{nf} + (1 - \alpha) * \gamma_{nb} \quad (3.45)$$

şeklinde. Sağ taraftaki ilk terim serbest, ikincisi bağlı konsantrasyondur.

### 3.7 Enzim Sistemleri ve Modelleri

Basit enzim sistemlerinin genel yapısına ve önemine bir önceki kısımda işaret edilmişti. Böyle sistemlerde lineer olmayan durumlar meydana gelir çünkü bir kompartıman olarak düşünülmüş bir bölgedeki (içeri akışın ve dışarı akışın olmadığı kapalı bir sistem), enzim ve substrat (kimyasal reaksiyonlarda enzimlerin etkilediği özel maddeler) konsantrasyonlarının ( $C_E$  ve  $C_S$ ) çarpımlarıyla orantılı bir şekilde bir enzim bir maddeyle (ki bu ilaçlarla ilgili bir madde olabilir) reaksiyona girer. Enzim sistemlerinin veya içinde onların görüldüğü daha büyük sistemlerin incelenmesi bu çarpım teriminden kaynaklanan güçlü doğrusal olmayan durumlardan dolayı genellikle bilgisayar simülasyonu gerektirir.

Michaelis-Menten kinetiği olarak belirtilenlerin ardından basit bir enzim sistemi modeli incelenebilir. Böyle bir sistemde konsantrasyon ilişkileri





ile belirtilebilir. Burada  $E$  enzim,  $S$  substrat,  $X$  enzim-substrat kompleksi (çoğunlukla  $ES$  olarak belirtilir),  $P$  ürün veya metabolite (yıkım ürünü) dir.  $k_1$ ,  $k_2$  ve  $k_3$  hız sabitleridir.

(3.46) 'ya göre hız denklemleri; konsantrasyonlar, kompartıman hacmi, ve hız sabitleriyle birlikte aşağıdaki gibi oluşur:

$$\begin{aligned} V * (dC_E / dt) &= -k_1 * C_E * C_S + (k_2 + k_3) * C_X \\ V * (dC_S / dt) &= -k_1 * C_E * C_S + k_2 * C_X \\ V * (dC_X / dt) &= k_1 * C_E * C_S - (k_2 + k_3) * C_X \\ V * (dC_P / dt) &= k_3 * C_X \end{aligned} \quad (3.47)$$

(3.47) 'de birinci ve üçüncü denklemler işaret dışında aynı olmasından ve  $C_P$  'nin sadece dördüncü denklemde görünmesinden dolayı, sistem sadece ilk iki denklem kullanılarak çözülebilir. Bu durumda, sıfır zamanındaki kütle denge ilişkileri sıfır olarak varsayılmış ilk koşul  $C_X(0)$  ve  $C_P(0)$  ile birlikte kullanılarak,

$$\begin{aligned} C_X &= -(C_E - C_E(0)) \\ C_P &= \int_0^t (k_3 / V) * C_X dt + 0.0 \end{aligned} \quad (3.48)$$

Sisteme dair denklemler, (3.47) 'nin ilk iki denkleminde, integral formunda,

$$\begin{aligned} C_E &= \int_0^t (-k_1 * C_E * C_S + (k_2 + k_3) * C_X) / V dt + C_E(0) \\ C_S &= \int_0^t (-k_1 * C_E * C_S + k_2 * C_X) / V dt + C_S(0) \end{aligned} \quad (3.49)$$

elde edilir. Bunlara ilaveten Michaelis-Menten (MM) yaklaşımının kaynağı incelenebilir. Eğer  $dC_X / dt$  'nin sıfır olduğu varsayılırsa (sanki sürekli hal durumu gibi), o zaman (3.47) ve (3.48) 'den

$$\begin{aligned} C_X &= \frac{C_E(0) * C_S}{(k_2 + k_3) / k_1 + C_S} \\ dC_S / dt &= \frac{-k_3 * C_E(0) * C_S}{(k_2 + k_3) / k_1 + C_S} \end{aligned} \quad (3.50)$$

elde edilir.  $dC_P / dt = (k_3 * C_X) / V$  kullanılarak, (3.50) 'den ürün oluşum hızı ( $v_P$ ) ve substrat ortadan kaybolma hızı ( $v_S$ ) elde edilir:

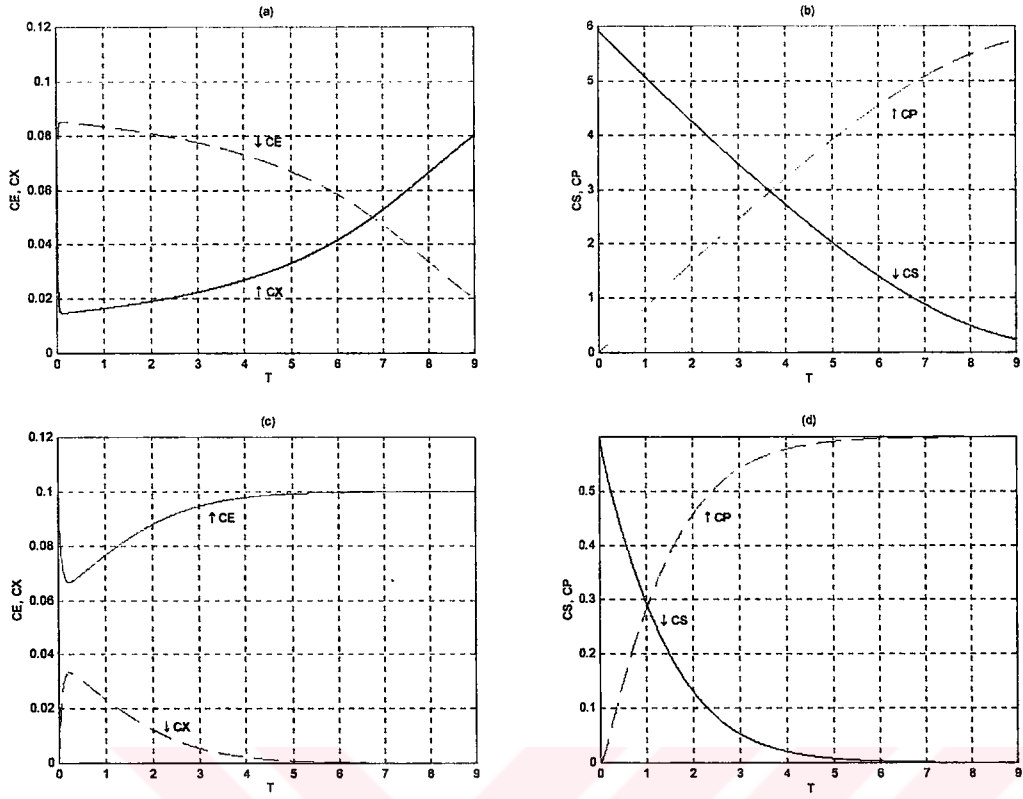
$$\begin{aligned} v_P &\equiv dC_P / dt = V_{\max} * C_S / (K_m + C_S) \\ v_S &\equiv dC_S / dt = -V_{\max} * C_S / (K_m + C_S) \end{aligned} \quad (3.51)$$

burada,  $V_{\max} = k_3 * C_E(0) / V$  her iki durumdaki maksimum hızdır ve  $K_m = (k_2 + k_3) / k_1$  MM (Michaelis-Menten) sabitidir. Eğer payda kısmındaki  $C_S$ ,  $K_m$  'ye göre küçükse o zaman (3.51) yerine doğrusal bir bağıntılar verilebilir. Eğer  $C_S$  büyükse, o zaman (3.51) 'in paydası ihmal edilebilir ve sabit  $V_{\max}$  ortaya çıkar.

Tüm konsantrasyonlar için (3.48) ve (3.49) 'u çözmek amacıyla bir MATLAB programı yazılabilir (Ek 1:enzimMM\_.m). Bu programda (3.51) 'nin birinci denklemini kullanılarak (MM yaklaşımı)  $C_P$  'nin türevi (DCPA) ve bundan da  $C_P$  'nin yaklaşık değeri (CPA) hesaplanmıştır.

Bu sistemdeki konsantrasyonlar ilk olarak  $C_S$  'nin 6.0 'a eşit olduğu duruma göre çözüldüğünde ortaya çıkan eğriler Şekil 3.22a ve 3.22b 'de gösterilmiştir. Aynı şeklin c ve d şıklarında  $C_S(0) = 0.6$  'ya göre tekrarlanmıştır. Her iki durumda da  $C_X$  ve  $C_E$  'de başlangıçta keskin bir geçici durum oluşur. Bu,  $C_X$  ve  $C_E$  konsantrasyonlarının türevlerinin kısa bir zaman süresi içinde oldukça büyük bir genliğe ulaştığının bir göstergesidir. Bu durum MM yaklaşımında ihmal edilmiştir. Bununla birlikte program, MM yaklaşımıyla tam yaklaşım arasındaki farkı (CPE) gözlemleyebilecek şekilde tasarlanmıştır. Bu sonuçlara bakıldığında hatanın yaklaşık olarak %1 civarlarında olduğu söylenebilir.

İlaçların böbreklerde atılımı veya onların karaciğerde başka formlara dönüşümünü incelemek için kurulan vücut modellerinde enzim modelleme önemlidir.



**Şekil 3.22** (a) Kapalı bir sistemde,  $C_S(0) = 6.0$  için zamana karşı çizilmiş enzim konsantrasyonu ( $C_E$ ) ve enzim-substrat kompleksi konsantrasyonu ( $C_X$ ). (b) Substrat konsantrasyonu ( $C_S$ ) ve ürün konsantrasyonu ( $C_P$ ). (c,d)  $C_S(0) = 0.6$  için (a,b) 'nin tekrarı sonucu oluşan grafikler.

## 4. KARDİYOVASKÜLER SİSTEMİN BASINÇ-AKIŞ MODELLEMESİ

### 4.1 Giriş

Oksijen, besleyici maddeler ve hormonlar gibi maddelerin onların ihtiyaç duyulduğu dokulara taşınması, karbondioksit ve ürik asit gibi artık ürünlerin atılması için akciğerlere veya böbreklere getirilmesi kan akışı yoluyla olur. Kardiyovasküler sistemde maddelerin iletim modellemesi Bölüm 3 'de kan akışının sabit ve darbeli olmadığı durum için incelenmişti. Bu bölümde değişik detayda kardiyovasküler sistemin basınç-akış modellemesi darbeli durumlarda incelenmiştir.

Kan, Şekil 4.1a 'da gösterildiği gibi kardiyovasküler sistemde bir çok paralel kollara sahip sürekli bir çevrimde akar. Diyagramdaki sistem, sadece en önemli damarları ve kılcal yatakları gösterilmesiyle basitleştirilmiştir; diğer paralel damarlar ve yataklar ihmal edilmemiş, sistem parametrenin belirlenmesi işinin içine dahil edilmiştir. Böylece her bölümdeki bir çok paralel yol bir araya getirilmiş ve bu bölümler birbirleriyle birleştirilmiştir. Büyük toplardamarlar (vena cava) çeşitli kılcal yataklardan kanı sağ kalbe geri getirirler, bundan sonra kan doğrudan akciğerlerin pulmoner kılcallarına pompalanır. Kalp dört kapakçığı ile birlikte enine kesitte Şekil 4.1b 'de daha detaylı bir şekilde gösterilmiştir.

Kardiyovasküler (CV) sistemdeki kan akışı ve solunum sistemindeki gaz akışı gibi akışkan hareketlerinin modellenmesi ile ilgili çalışmalarda basınç, akış ve hacim gibi değişkenlerle ilgilenilir. Damar boyutlarına ek olarak önemli diğer temel parametreler; damar çeperlerinin ve akışkanın esnekliği, normal şartlar altında akışkanın yoğunluğu ve viskozitedir. Kan gibi akışkanlar için bu parametreler ve bunlardan türetilmiş olanlar (rezistans, inertans, kompliyans), solunum sistemindeki gazlar için olanlara göre daha basittir çünkü havaya farklı olarak kanın sıkıştırılamaz olduğu ve akışkan yoğunluğunun sabit kaldığı varsayılabilir. Çoğunlukla kanın Newton kurallarına uygun bir akışkan olduğu varsayılabilir ayrıca kalp ve venlerdeki



ilgi basit bir türetim metodu kullanıldı öyleki bu metot radyal boyutta sadece iki ayrı kısmın kullanıldığı durum için yukarıda bahsedilmiş çift fark alma metoduna uyan sonuçlar verir. Bu tür modellemenin, yeterli derecede kısa boylamsal fark almayla ve daha önemli dallanmaların dahil edilmesiyle birlikte tüm kardiyovasküler sistem için oldukça tatmin edici darbeleri simülasyonlar verdiği gösterildi. Burada kardiyovasküler sistemin formunu grafiksel olarak açıklamak için elektrik devreleri kullanılacaktır çünkü bu sistemlerin komponentleri basit R-L-C devreleri için olanlarınkine oldukça benzemektedir.

#### 4.2 Arterler ve Venlerde Basınç-Akış Modelleme

Yukarıda belirtildiği gibi, arterler ve venlerin lineer bir şekilde esnek çeperlere sahip silindirik damarlardan oluştuğu varsayılabilir ve büyük bir yaklaşıklıkla da bu damarlardan akan kan basit Newton karakteristiklerine sahip sıkıştırılmaz bir akışkan olarak varsayılabilir. Bu tür bir ideal segment Şekil 4.2a 'da gösterilmiştir. Başlangıç olarak damar çeperlerinin rijit (esnemeyen, sert) olduğu kabul edilebilir ve giriş ve çıkış basınçları  $p_a$  ve  $p_b$ , akış  $f$  şekilde gösterildiği gibidir. Silindirin iç yarıçapı  $R$  ve segment uzunluğu  $\Delta z$  dir.



Şekil 4.2 (a) Bir ven veya arterin idealize edilmiş segmenti. (b) Çeper kompliyansı ihmal edilerek eşdeğer topaklanmış akışkan-akış devresi.

Segmentteki kanı hareket ettiren kuvvet, segmentin uçları arasındaki basınç farkıyla alanın çarpımına  $((p_a - p_b) \cdot A)$  eşittir. Burada, damar yarıçapının bir tarafından diğer tarafına basınçların aynı olduğu varsayılabilir. Bu kuvvet, akışkan-akış direnci ve akışkan kütlesi ivmesinin etkileriyle dengelenir.

Akış direnci yaklaşık olarak Poiseuille kalıcı durum formülüyle verilebilir;

$$R = 8 * \pi * \mu * \Delta z / A^2 \quad (4.1)$$

buradaki  $\mu$  akışkan viskozitesidir.

Tüp yarıçapının bir tarafından öteki tarafına akışın düzgün olduğu varsayılabilirse, basınç düşümünün viskoz direnci kısmı şu şekilde verilebilir:

$$(p_a - p_b) \Big|_{vis} = f * R \quad (4.2)$$

Segmentteki kanın kütsel ivmesinden dolayı oluşan basınç düşümünü bulmak için kütleyi tanımlarsak:

$$M = \rho * A * \Delta z \quad (4.3)$$

burada  $\rho$  kan yoğunluğudur. Damar yarıçapının bir ucundan diğer ucuna kan akış hızının ( $v$ ) aynı olduğu düşünülürse o zaman toplam akış  $f = v * A$  olur. Segmentteki kanın ivmesini dengelemek için gerekli olan kuvvet Newton 'un ikinci kanununa göre şöyle olacaktır:

$$\begin{aligned} M * dv / dt &= (\rho * A * \Delta z) * d(f / A) / dt \\ &= (\rho * \Delta z) * df / dt \end{aligned} \quad (4.4)$$

Bu ivme kuvveti, tüpün uçları arasındaki basınç farkı ile onun kesit alanı çarpımının  $((p_a - p_b) * A)$  ivme kısmına eşit olmalı. Bu, (4.4) 'ün sol tarafında kullanılarak ve her iki taraf  $A$  'ya bölünerek, basınç düşümünün ivme kısmı elde edilir:

$$(p_a - p_b) \Big|_{ivme} = (\rho * \Delta z / A) * df / dt \quad (4.5)$$

Bu denklemde akışkan türevinin katsayısı inertans ( $L$ ) olarak isimlendirilebilir (elektrik devrelerindeki indüktansa 'a benzer):

$$L = \rho * \Delta z / A \quad (4.6)$$

(4.2) ve (4.5) ile verilen viskoz direnci ve kütle ivmesi basınç düşümleri toplamı, toplam basınç düşümünü verir

$$p_a - p_b = R * f + L * (df / dt) \quad (4.7)$$

burada ki  $R$  ve  $L$  (4.1) ve (4.6) ile verilir.

Aslında akış hızı bir uçtan diğer uca parabolik bir kesite sahiptir (kalıcı durumda) ve damar çeperlerinin yakınında hız daha düşüktür. İnertans için biraz daha iyi bir formül verilebilir;

$$L = 9 * \rho * \Delta z / 4 * A = 9 * \rho * \Delta z / (4 * \pi * r^2) \quad (4.8)$$

Kan damarlarının esnekliğini de işin içine katılırsa; yarıçapı  $r$ , uzunluğu  $\Delta z$ , çeper kalınlığı  $h$  ve Young sıkışma (hacim) esnekliği modülü  $E$  olan bir silindirik damarın kompliyansı ( $C$ ):

$$C = 3 * \pi * r^3 * \Delta z / 2 * E * h \quad (4.9)$$

burada damar çeper materyali  $\sigma = 1/2$  'lik bir Poisson oranına sahiptir. Bununla birlikte  $E$  ve  $h$  'nın değerleri genellikle elde edilemezdir ve pratik olarak  $C$  aşağıdaki biçimde belirlenebilir. Şekil 4.2a 'da görülen damar dikkate alınır, eğer akış hızı sıfır ve damar boyunca basınç  $p_a$  ise

$$q = q_u + p_a * C \quad (4.10)$$

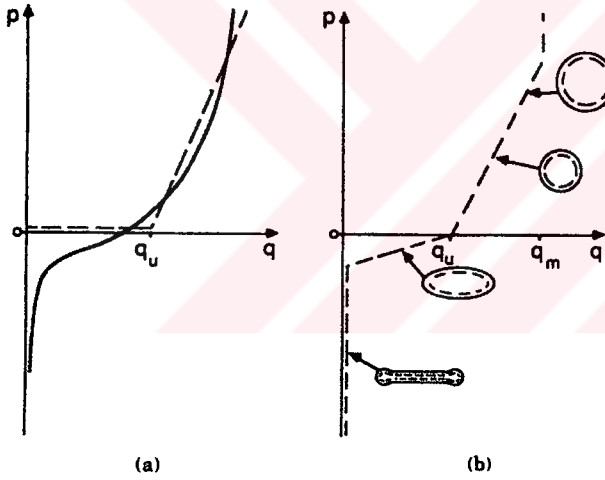
bu denklemde  $q$  segmentin toplam hacmi ve  $q_u$  segmentin zorlanmamış hacmi yani transmüral basınç (damar içi ile dışı arasındaki basınç farkı) sıfır iken ki hacmidir (Burada basınç için  $(p_a + p_b)/2$  'yi kullanmak daha mâkul görünse de Şekil 4.4 'de gösterildiği gibi eşdeğer  $PI$  veya  $T$  bölümleri kullanıldığında bir son nokta seçimi akıllıca olur). Pratikte, (4.10) 'daki  $p_a$   $\Delta p_a$  kadar değiştirilerek, çap ve dolayısıyla hacim değişimi gözlemlenerek ve aşağıdaki formülden  $C$  bulunarak kompliyans belirlenebilir.

$$C = \Delta q / \Delta p_a \quad (4.11)$$



Böylece, Şekil 4.3a 'da venler için olanlar gibi  $p-q$  eğrilerinin eğimi kompiyansın tersini ( $1/C$ ) bulmak için kullanılabilir. Sertlik ( $S$ ) olarak isimlendirilen bu karşıt (ters) terim kompiyanstan daha sık kullanılır.

Pozitif transmüral basıncın sadece sınırlı bir aralığı için  $C$  sabit olarak kabul edilebilir. Eğer hacim değeri büyükse damar çeperleri genişleme limitlerine ulaşmaya başlayabilir ve bundan sonra yırtılma meydana gelebilir. Eğer hacim zorlanmamış hacmin ( $q_u$ ) altına düşerse, damarın enine kesitiyle ilgili temsili resimde gösterildiği gibi, damar sıfır hacim değerine ulaşana kadar azalan bir eğimle (veya yükselen kompiyansla) çökme (büzüşme) meydana gelir. Venlerde meydana gelebilen büyük basınç dalgalanmaları, Şekil 4.3b 'deki gibi dört bölümlü bir model oluşturmak için "Look-Up Table" bloğu kullanımını gerektirebilir. Eğer bu bloğun giriş ve çıkış vektörleri dizisi basınç-hacim çiftleriyle oluşturulursa çok daha düzgün bir yaklaşım eğrisi elde edilebilir.

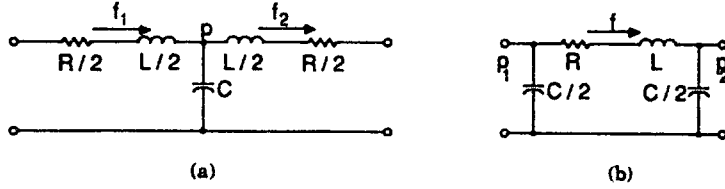


**Şekil 4.3** (a) Venlerle ilgili tipik basınç-hacim ilişkisi (sürekli çizgi) ve karşı düştürülen bir iki bölmeli model (tireli çizgi). (b) Tam çökmeden damar yırtılmasına kadar (a) 'da gösterilmiş olan venlerle ilgili basınç-hacim ilişkisi için karşı düştürülmüş dört doğrusal model.

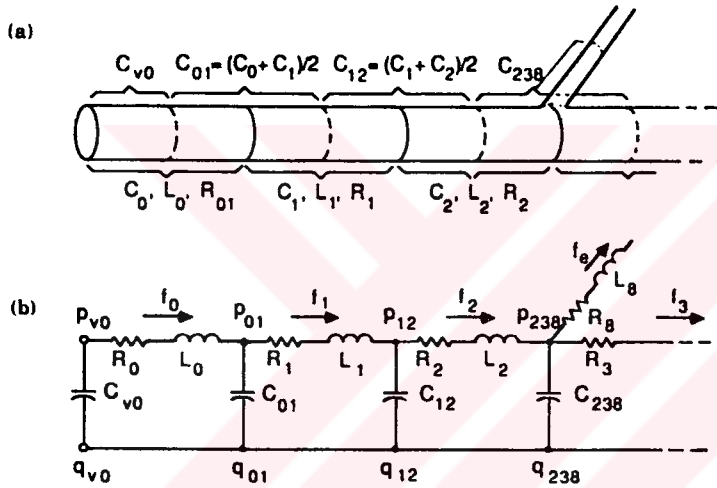
Şekil 4.2b 'deki modele uygun bir kompiyans ekleyerek bir arter veya ven segmenti için tam bir topaklanmış model düzenlemek mümkündür. Bu çalışmada, modellerin  $C$  'nin sabit varsayılabileceği  $q_u < q < q_m$  aralığında (Şekil 4.3b) çalıştıkları varsayılmıştır.

Şekil 4.2a 'daki ilgili segment için, Şekil 4.4a 'da gösterildiği gibi  $R$  ve  $L$  elemanları bölünerek tamamlanmamış topaklanmış devrenin merkezine kompiyans ( $C$ ) eklenebilir veya Şekil 4.4b 'de gösterildiği gibi  $C$  iki eşit parçaya bölünebilir ve her

bir uca eklenebilir. Grafiksel formları T ve  $\pi$  'ye benzediğinden dolayı bu model formları T- ve PI-bölümleri olarak isimlendirilir. Eğer daha fazla segment arka arkaya eklenirse, T-bölümleri kullanılıyorsa; bitişik kollardaki seri  $R/2$  ve  $L/2$  elemanları toplanmalıdır veya PI-bölümleri kullanılıyor ise  $C/2$  elemanları toplanmalıdır.



Şekil 4.4 Bir kan damarı segmentinin toplanmış eşdeğer modelleri. (a) T-bölümü. (b) PI-bölümü.



Şekil 4.5 (a) Sürekli çizgilerle gösterilmiş segmentlere bölünmüş biçimiyle bir dal içeren aort parçası (kesikli çizgiler segmentlerin orta noktalarını gösterir). (b) Devre formunda (a) 'nın toplanmış bir modeli.

Şekil 4.5a 'da gösterilen bir parça kan damarı, solda aort kapakçığında başlayan ve bir tek dal içeren (segment 8) aort parçası olarak düşünülebilir. Damar boylamsal bölümlere ayrılmıştır (sürekli çizgiyle gösterilmiştir) ve  $R_n$ ,  $L_n$ , ve  $C_n$  değerlerinin (4.1), (4.6) ve (4.9) yada (4.11) denklemleri kullanılarak belirlendiği varsayılmıştır. Ayrıca zorlanmamış hacimlerin de bilindiği kabul edilmiştir şöyle ki; genelde, bir segment için zorlanmamış hacim, normal ortalama basınçtaki zorlanmış hacmin  $N$  katına eşittir;

$$q_u = N * C * p_{ort} \quad (4.12)$$

bu son denklemde yaklaşık olarak arterler için  $N = 4$  ve venler için  $N = 7$  'dir.

Şekil 4.5a ile ilgili olarak Şekil 4.5b 'de gösterilen eşdeğer devre modelinde ikinci kompliyans  $C_{01} = (C_0 + C_1)/2$  dir. İkinci segment için topaklanmış modelle ilgili denklemler aşağıda gösterildiği gibidir. Başlangıçtaki toplam kan hacmi  $q_{01}(0)$  olmak üzere bir segmentteki toplam kan hacmi:

$$q_{01} = \int_0^t (f_0 - f_1) dt + q_{01}(0) \quad (4.13)$$

Zorlanmamış hacim kullanılarak  $(q_{01} - q_{u01})$  denklem (4.10) 'dan,

$$p_{01} = (q_{01} - q_{u01}) / C_{01} \quad (4.14)$$

((4.13) 'deki  $q_{01}(0)$  genellikle  $q_{u01} + q_{01}(\text{ort.})$  değerine ayarlanır.).

(4.7) 'den,

$$p_{01} - p_{12} = L_1 * df_1 / dt + R_1 * f_1$$

veya integral formunda,

$$f_1 = \int_0^t [(p_{01} - p_{12}) - R_1 * f_1] / L_1 dt \quad (4.15)$$

Bu eşitliklerin,  $C_{01}$ ,  $L_1$ , ve  $R_1$  'den oluşan L-bölümünü karakterize ettiği düşünülebilir. PI-bölümlerinin birleşimle elde edilmiş basamaklı devreyi; her segment için düzenlenmiş (4.13), (4.14) ve (4.15) denklemlerinin eş zamanlı çözümleriyle belirlenen basınç, hacim ve akış değerlerine sahip bir L-bölümleri dizisi şeklinde düşünmenin uygun olacağı Şekil 4.5b 'den görülebilir .

Şekil 4.5a 'da görüldüğü gibi,  $f_8$  akışına sahip bir dal, segment 2 ve segment 3 'ün birleşim noktasına bağlı ise topaklanmış eşdeğer devre modeli kolaylıkla düzenlenebilir.  $C_{238} = C_2/2 + C_3/2 + C_8/2$  eşitliği yazılabilir ve (4.13) denklemini aşağıdaki şekli alır:

$$q_{238} = \int_0^t (f_2 - f_3 - f_8) dt + q_{238}(0) \quad (4.16)$$

Birimleri incelemek için, segmentin sol tarafına eklenmiş bir kompliyansla ( $C$ ) birlikte Şekil 4.2b 'deki devre göz önüne alınır, aşağıdaki gösterildiği gibi şönt (kompliyans) dalı ve seri ( $R$ - $L$ ) dal için denklemler birinci dereceden kanonik formda yazılabilir.

$$\begin{aligned} C * dp_a / dt &= f_{in} - f \\ L * df / dt &= p_a - p_b - R * f \end{aligned} \quad (4.17)$$

Eğer CGS birimleri bu denklemlerdeki terimlere eklenirse ( basıncın CGS birimi için; kuvvet/cm<sup>2</sup> = gr\*cm/(s<sup>2</sup>\*cm<sup>2</sup>) = gr/(s<sup>2</sup>\*cm) kullanılarak) o zaman;

$$\begin{aligned} C[C_{birim}] * \frac{dp_a}{dt} \frac{gr}{s^2 * cm} * \frac{1}{s} &= (f_{in} - f) \frac{cm^3}{s} \\ L[L_{birim}] * \frac{df}{dt} \frac{cm^3}{s} * \frac{1}{s} &= (p_a - p_b) \frac{gr}{s^2 * cm} - R[R_{birim}] * f \frac{cm^3}{s} \end{aligned} \quad (4.18)$$

yazılabilir. Bu denklemlerden birimler eşitlenerek  $C$ ,  $L$ , ve  $R$  'nin birimleri elde edilebilir:

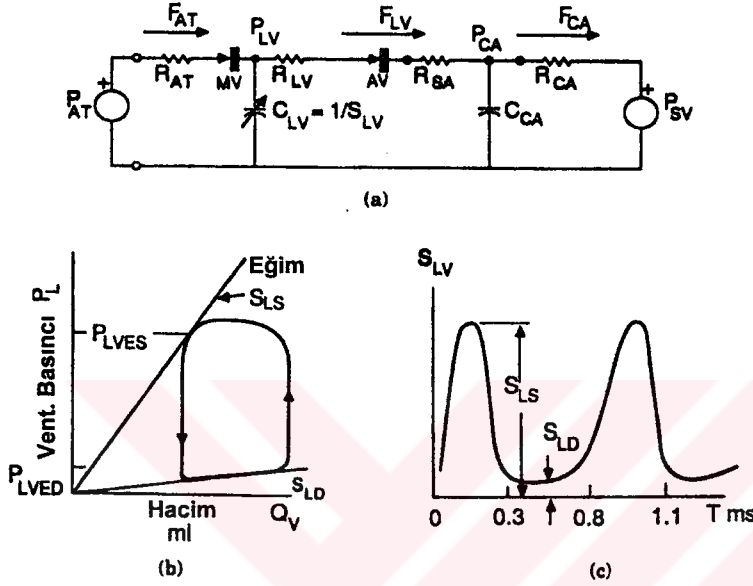
$$C_{birim} = cm^4 * s^2 / gr \quad L_{birim} = gr / cm^4 \quad R_{birim} = gr / (cm^4 * s) \quad (4.19)$$

Normal kanın viskozitesi  $\mu = 0.035$  poise (gr/cm\*s) ve normal kanın yoğunluğu  $\rho = 1.05$  gr/cm<sup>3</sup> 'dür.

### 4.3 Sol Kalp ve Sistemik Arterlerin Basit Modellemesi

Bölüm 4.2 'de incelenmiş modelleme yöntemi venler ve arterler için genellikle yeterlidir ancak ventrikül duvarındaki kaslar lineer fakat zamanla değişen bir pompalama hareketi sağlarken kalpteki kapakçıklar güçlü doğrusal olmayan (veya en iyi ihtimalle parçalı doğrusal) durumlara neden olurlar. Basit bir artersel sistem yüküyle birlikte mitral kapakçık, ventrikül ve aort kapakçığından oluşan sol kalbin basit bir modeli öncelikle incelenebilir.

Şekil 4.6a 'da topaklanmış devre formunda görülen basit sol kalp modelinde atriyum basıncı (PAT) merkez ven basıncı (PSV) gibi sabit olduğu varsayılacaktır (SIMULINK ve MATLAB 'da (ve dolayısıyla anlatımda) kullanılan terminoloji ile diyagramda kullanılan terminoloji arasında ufak bir fark vardır. Diyagramda alt indis formunda gösterilen değişken nicelikler programlarda bu şekilde gösterilemedikleri için büyük harf biçiminde gösterilmiştir).



**Şekil 4.6** Sol kalbin basit bir topaklanmış modeli. (a) İdealize edilmiş sol kalp ve sistemik sistem yükünün devre gösterimi. (b) Hacme (QLV) karşı çizilmiş sol ventrikül basıncının (PLV) bir çevrim için tipik olarak izlediği hat (veya yol). Onun, eğimleri diyastolik (minimum) kas sertliği (SLD) ve sistolik (maksimum) sertlik (SLS) olan doğrular arasında bulunduğu dikkat ediniz. PLVES ve PLVED sistol sonu ve diyastol sonu basınçları gösterir. (c) İki kalp çevrimi için zamana karşı çizilmiş sertlikteki (SLV) değişimler. Başlangıçta bu darbeler dikdörtgen biçiminde olduğu varsayılacaktır, daha sonra daha gerçekçi yarım sinüsler kullanılacaktır.

Sol ventrikülün duvarları gevşediğinde, kan diyastol süresi boyunca bu odacığın içine akar (FAT) ve bu akış, mitral kapakçık (MV) ve onun ilişkilendirilmiş akış direnci (RAT) üzerinden geçebilir. Ventrikül, bir kasa tekabül eden bir tek değişken kompliyansla modellenmiştir. Şöyle ki; kas, sertlik (SLV) SLD ye yaklaşık eşit olduğunda kalp çevriminin dolma bölümü boyunca (veya diyastol) gevşek, sertlik (SLV) yüksek ve SLS ye yaklaşık eşit olduğunda sistol boyunca kasılıdır. SLV 'nin zamanla değişimi yaklaşık olarak Şekil 4.6c 'de gösterildiği gibidir, fakat başlangıç olarak dikdörtgen biçiminde darbeler kullanılacaktır. SLV atımı, Şekil 4.6b 'de gösterildiği gibi ventrikül ile ilgili basınç-hacim uzayında saat yönünün tersi yönünde izlenen bir yolla sonuçlanır.

Sistol süresi boyunca ventriküllerden dışarıya akış meydana gelir. PLV artarken mitral kapakçık kapanır ve daha fazla artışla birlikte aort kapakçığının (AV) açılmasına neden olur. Aort kapakçığı direncinin sıfır olduğu varsayılacaktır çünkü küçüktür ve bunu izleyen daha büyük sistemik yük dirençleriyle seri biçimdedir.

Sistemik arter empedansı veya "yük" sadece iki direnç ve bir komplianstan oluşmuştur. Transmisyon hattı açısından bakıldığında direnç (RSA) aortun karakteristik empedansıdır ve CSA sistemik arter sisteminin toplam kompliansı iken RCA paralel biçimdeki tüm vücut (veya sistemik) kılcal damar yataklarının toplam direncidir. Sistemik artersel sistemin bu küçültülmüş modeli zaman zaman Westkessel model olarak da belirtilir.

Şekil 4.6a 'da gösterilen sol kalp modelinin simülasyon çalışması için lhpfl SIMULINK modeli oluşturulmuştur. Bu modelde medikal birimde (PATM=6 mmHg) verilen giriş basıncı dışında CGS birimleri kullanılmıştır. Bununla birlikte sistemik ven basıncıda (PVE) medikal birimdedir ve her iki değerde modelimizde bir kazanç bloğu kullanılarak 1332 ile çarpılmış ve CGS birimlerine çevrilmiştir. Aynı şekilde basınç grafikleri, daha yaygın olarak kullanılan mmHg biriminde elde edilmiştir.

Bu modelde parametreler yaklaşık olarak aşağıdaki şekilde belirlenir.  $60/0.8=75$  vuru/dk 'ya tekabül eden 0.8 s 'lik toplam kalp periyodu için; diyastolik dolma periyodunun 0.5 s kadar sürdüğü ve sistolik periyodun 0.3 s kadar sürdüğü kabul edilir. Atrium girişindeki sabit PAT basıncı; mitral kapakçığının açık kaldığı ventriküllerin dolduğu diyastol süresi boyunca, RAT direnci üzerinden akan FAT akışına neden olur. Bu direnç 5 akış direnci birimi olarak kabul edilebilir ve ventrikül diyastolik sertliği ile bölündüğünde 5/SLD (veya  $RAT \cdot CLD$ ) diyastolik zaman sabitini verir. Böylece,  $SLD=67$  ( lhpfl 'de kullanılan değer) için zaman sabiti 0.075 s değerini alır ki diyastol süresi boyunca ventriküllerin dolması için bu süre yeterlidir.

90 ml/s 'lik bir ortalama ventriküler dışarı akış (kardiyak çıkışı) varsayımı, 0.8 s 'lik bir kalp periyodunda  $90 \cdot 0.8=72$  ml 'lik bir vuru hacmine neden olur. Eğer ventrikül dışarı atım oranı %60 ise, QLV,  $72/0.60=120$  ml 'lik bir maksimum hacme ve  $120 - 72 = 48$  ml 'lik bir minimum hacme sahip olur. Bu hacimden ve basınç için

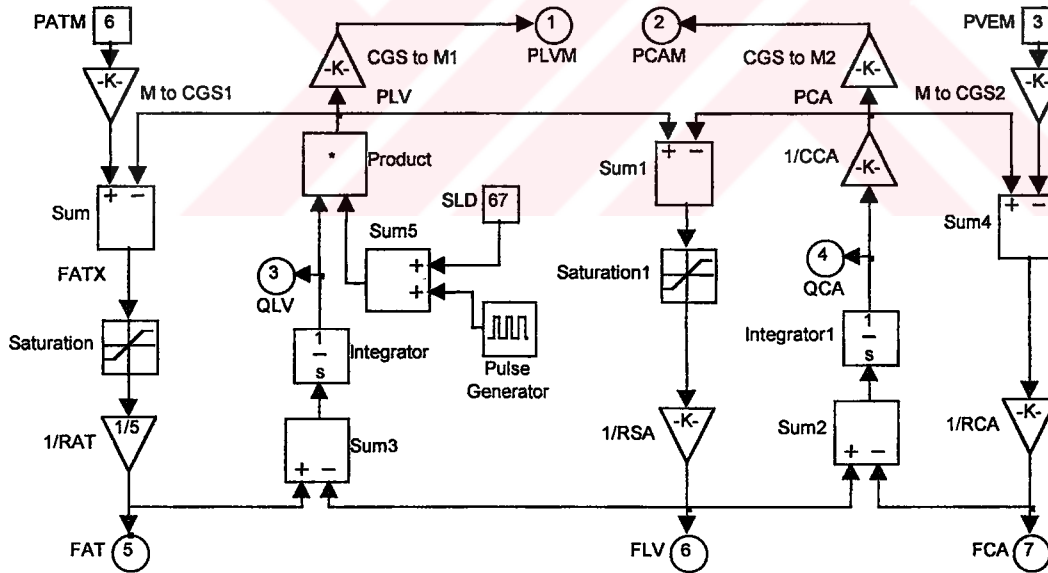
yapılan kabullerden maksimum ve minimum sertlikler belirlenebilir. Böylece, diyastol sonunda

$$SLD \approx PAT * 1332 / QLV_{\max} = 6.0 * 1332 / 120 = 66.6 \quad (4.20)$$

elde edilir. Sistol sonundaki ventrikül basıncının (PES) 90 mmHg ya eşit olduğu kabul edilirse sistolik (veya maksimum) sertlik aşağıdaki gibi olur;

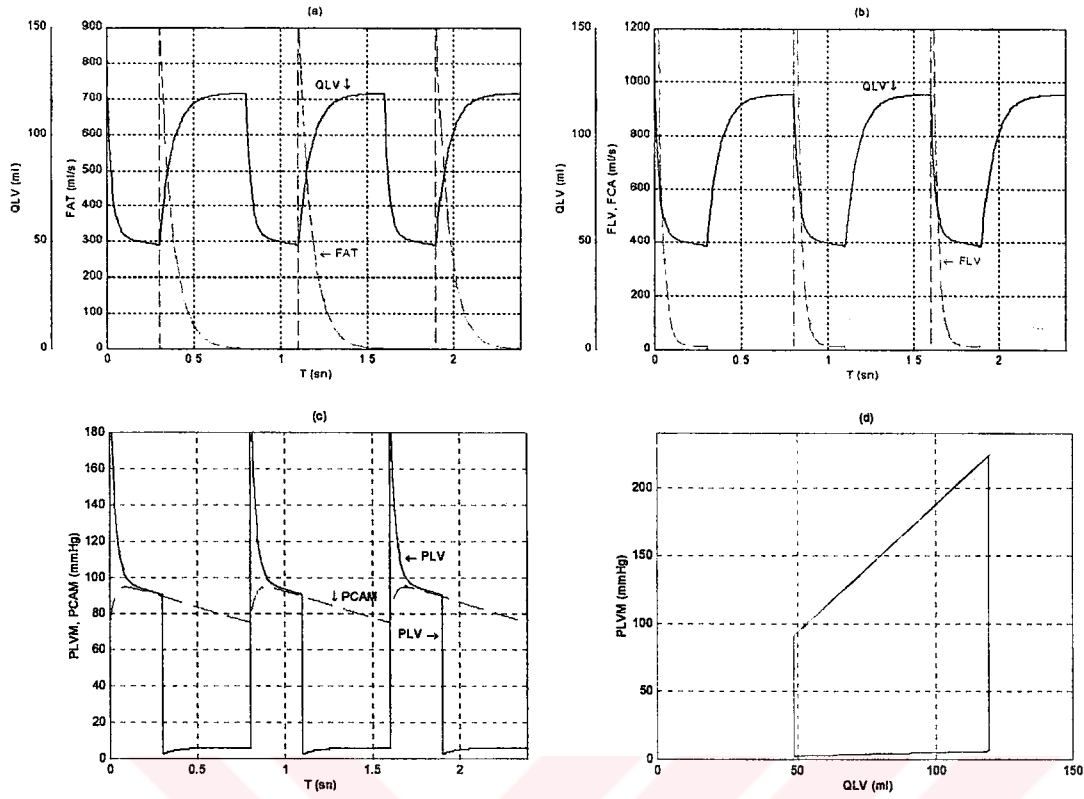
$$SLS \approx PES * 1332 / QLV_{\min} = 90 * 1332 / 48 = 2497.5 \quad (4.21)$$

lhpfl modeli için bu hesaplanmış ventrikül sertliği değerlerine oldukça yakın olan SLS = 2500 ve SLD = 67 değerleri kullanılmıştır. Küçük başlangıç geçicileri vermesi için ayarlama yapılarak başlangıç hacimleri QLVIC = 120 ve QCAIC = 220 seçilmiştir.



Şekil 4.7 SIMULINK ile hazırlanmış lhpfl modeli (Ek 1: lhpfl.mdl ve lhpfl\_.m).

Yukarıda belirlenen sabitler lhpfl modelinde kullanılmış ve 4 s (veya 5 vuru) 'lik simülasyon süresinde aşağıdaki grafikler elde edilmiştir. SLV 'yi oluşturmak için bir darbe üreticiyle bloğuyla bir sabit bloğu kullanılmıştır.



**Şekil 4.8** (a) Diyastolik içeri akış, FAT, ve ventrikül hacmi, QLV. (b) Sistolik dışarı akış, FLV, yük akışı, FCA, ve QLV. (c) Medikal birimler cinsinden PLVM ve PCAM olarak gösterilmiş, ventrikül basıncı, PLV, ve küçük arterlerle ilgili basınç, PCA. (d) QLV-PLVM düzlemindeki geometrik yol.

Diyastolik içeri akış (FAT) ve ventrikül hacmi (QLV) Şekil 4.8a 'da, dışarı akış (FLV) ve QLV Şekil 4.8b 'de gösterilmiştir. Her akış darbesindeki tepeye olan keskin yükseliş ve eksponansiyel düşüş doğal değildir. Model, daha fazla yumuşatılmış (darbe yerine sinüs dalgası kullanmak gibi) SLV darbeleri ile geliştirildiğinde ve inertanslar eklendiğinde daha gerçekçi dalga formları elde edilecektir. Böyle bir iyileştirilmiş model bu bölümde daha sonra sunulacaktır.

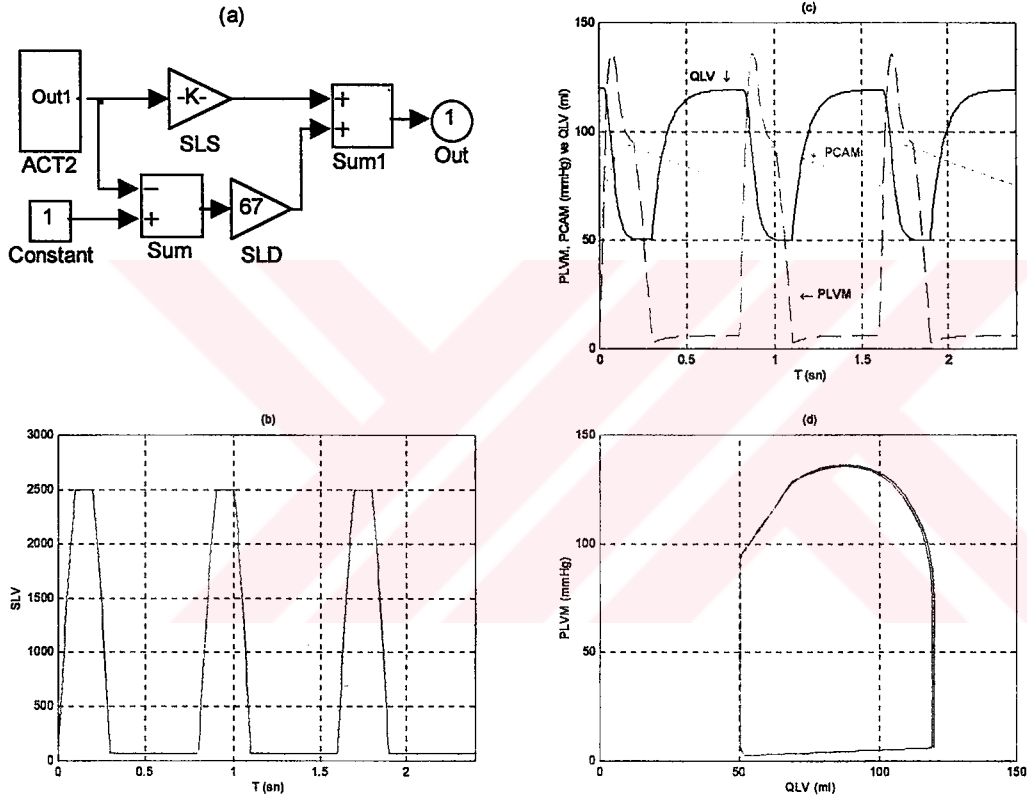
Şekil 4.8c 'de ventrikül basıncı, PLV, ve yük basıncı, PCA (yaklaşık olarak küçük arterlerdeki) gösterilmektedir. Diyastol süresi boyunca PCA 'da eksponansiyel bir azalma meydana gelmektedir. Buradaki zaman sabiti  $TCA = RCA \cdot CCA = 2.75$  s 'dir ve böylece 0.5 s 'lik diyastol süresi boyunca basıncın yaklaşık değeri PES sistol sonundaki basınç olmak üzere aşağıdaki şekilde bulunabilir;

$$\begin{aligned} PCA &= PES \cdot \exp(-T/TCA) \\ &\approx PES \cdot (1.0 - T/2.75) \end{aligned} \quad (4.22)$$



Simülasyon sonunda MATLAB komut satırına  $\max(y2)$  ve  $\min(y2)$  komutları girilerek, PES için yaklaşık olarak 95 değeri ve diyastol sonundaki basıncın yaklaşık değeri 75 olarak elde edilebilir. Bu sonuçlar denklem (4.22) ile uyusmaktadır.

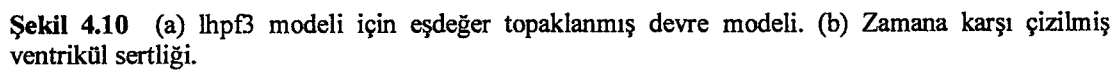
Diğer bir önemli grafikte Şekil 4.8d 'de gösterildiği gibi ventrikül basıncına karşı çizilmiş ventrikül hacminin geometrik yoludur. Bu geometrik yolun bir parçası olan SLS ve SLD eğimlerinin ilgili kısımları görülebilir. Bu geometrik yolun genişliği vuru hacmini verir. Daha gerçekçi bir eğri için SLV darbelerinin yumuşatılması gereklidir (Şekil 4.6c 'de görüldüğü gibi).



**Şekil 4.9** (a) lhp2 modeli için yeni SLV oluşturması amacıyla düzenlenmiş yapı. (b) Bu yapının çıkış dalga formu (iyileştirilmiş aktivasyon üretici). (c) Yeni üreteçle birlikte oluşan ventrikül ve sistemik basınçlar (PLVM ve PCAM), hacim (QLV). (d) İyileştirilmiş aktivasyon üreticiyle birlikte ventrikül basınç-hacim geometrik yolu.

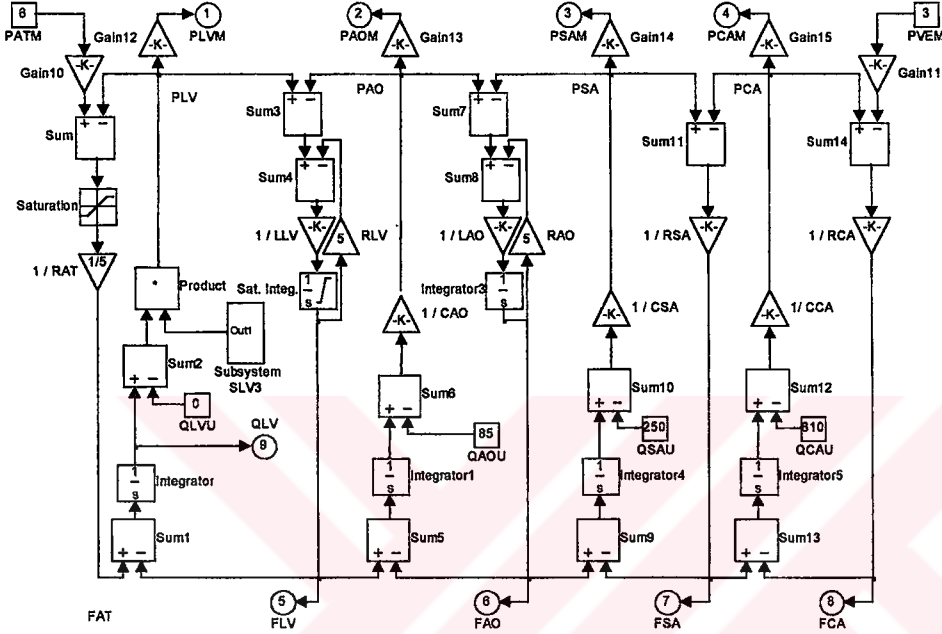
Sistem parçalı doğrusal olduğundan, bir sayısal çözüm elde etmek için Laplace dönüşümü metotları kullanılabilir. Bu, başlangıç koşullarının bilinmesini ve bir kapakçığın her açılıp kapanmasında yeni bir çözüme başlanmasını gerektirir. Modeli iyileştirmek için detaylar eklenirse problemler artacaktır ve önemli olan bir tek doğrusal olmayan durumun eklenmesi Laplace çözümünü imkansız kılacaktır. Bu yüzden SIMULINK gibi bir program kullanılarak bir zaman domen çözümleri, daha

lhpfl modelinde iyileştirmeler yapılacaktır ve bu değişiklikler tam kardiyovasküler sistem modelleri içine dahil edilecektir. İlk iyileştirme, aktivasyon sinyali, yükseltilmiş kare darbeden kırpılmış bir yarım sinüsoide çevrilerek gerçekleştirilebilir. Bu aktivatör, kalp hızı gibi faktörleri değiştirmek için vücudun geri besleme sinyalleri ile birlikte kullanılabilir. Bu sinyali üretmek için hazırlanmış olan blok yapısı Şekil 4.9a 'da görülmektedir (Ek 1:lhp2.mdl). Bu yapı ile birlikte ventrikül basıncının ve akışının dalga formları iyileştirilmiştir. En dikkate değer gelişim Şekil 4.9d 'de gösterildiği gibi ventrikül basıncına karşı hacminin izlediği yolun şeklinde meydana gelmiştir.



71

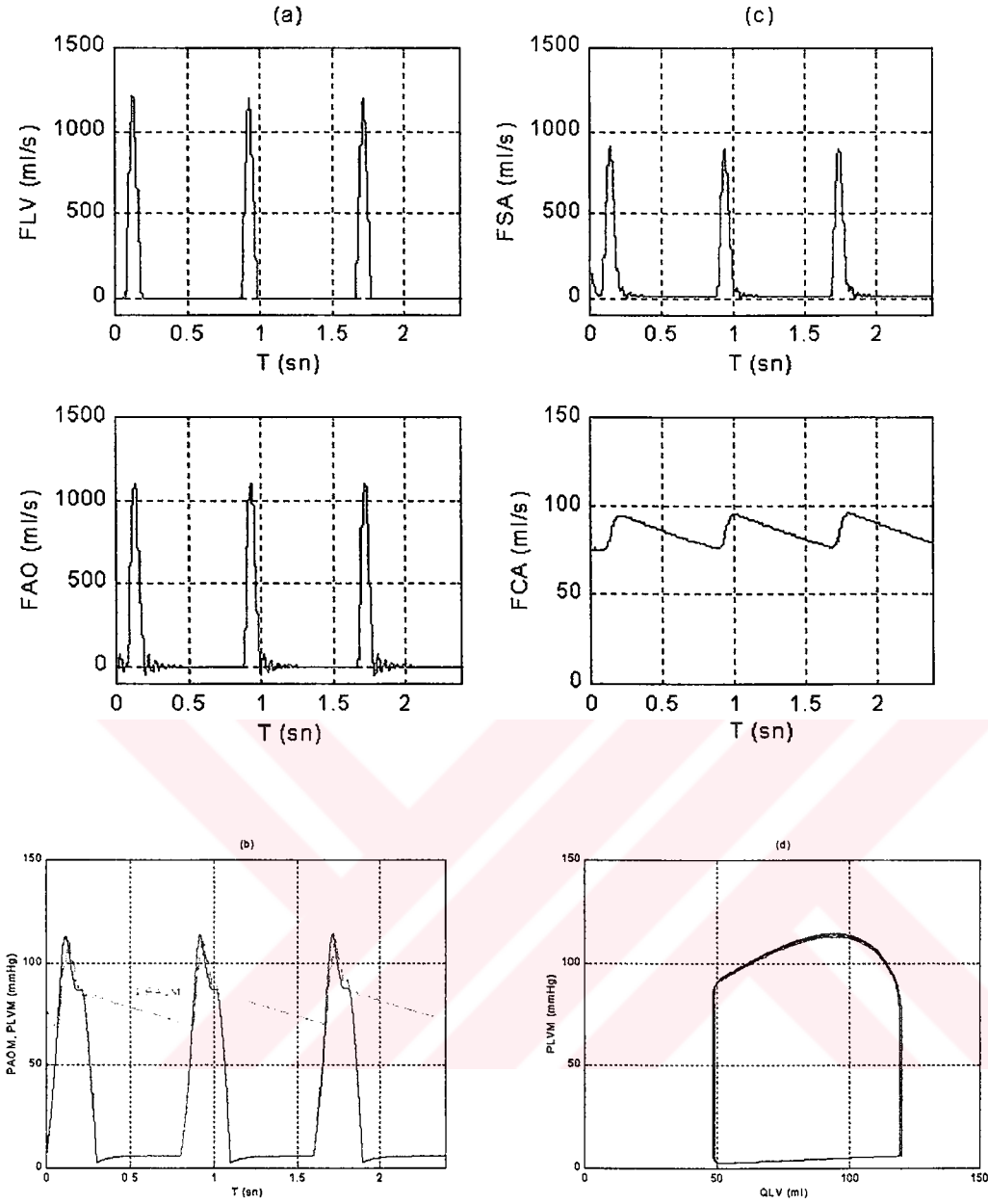
LLV inertansı farklı bir şekilde ele alınmalıdır çünkü aort kapakçığıyla seri haldedir. Burada LAO 'da kullanıldığı gibi bir integral bloğu kullanmak doğru değildir. İntegral bloğunu bir doyum bloğunun izlemesi gerekir yada doğrudan blok parametrelerinin üst ve alt doyum limit değerlerinin ayarlanması gerekir. Bu yapılmazsa, FAO akışı inertans etkileri yüzünden devam etmesi gerekirken kesilebilir.



Şekil 4.11 SIMULINK 'de hazırlanmış lhp3 modeli (Ek 1:inddil3.mdl).

lhp3 modelinin yürütülmesiyle elde edilen grafiklerin bazıları Şekil 4.12 'de gösterilmektedir. Ventrikül içindeki basıncın hâlâ bir miktar kadar tepeli olduğu görülebilir bununla birlikte sistol sonu yakınlarında osilasyonlar meydana gelir. Aort basıncı PAO sistol süresince PLV 'yi izler ve PCA biraz daha fazla yumuşatılmıştır. Diyastol süresi boyunca, PAO ve PCA birbirleriyle uyumaktadır. Bununla birlikte bu dalgalarındaki osilasyon normal olarak gözlemlenenden daha yüksek bir frekanstadır ve sistol sonunda dikrotik çentik görünmemektedir. Akış darbeleri iyileştirilmiştir fakat hâlâ çok gerçekçi değildir. Biraz daha fazla detaylandırılmış çok bölümlü sistemik modelin, daha gerçekçi dalga formları sağlayacağı aşağıdaki modellerde gösterilecektir.

FCA akışının diyastol boyunca yavaşça aşağı azalışı zaman sabiti yaklaşık olarak  $TCA \approx RCA * CCA = 2.75 \text{ s}$  olan bir eksponansiyel düşüşün ilk kısmına karşı düşürülebilir. Simülasyon sonunda FCA 'nın maksimum ve minimum değerleri 96.67



**Şekil 4.12** lhp3 modeliyle elde edilmiş basınç ve akış dalga formları. (a) Sol ventrikül akışı FLV ve aort akışı FAO. Daha alttaki grafikte kapakçık kapandıktan hemen sonra aortta meydana gelen osilasyonlar görülmektedir. (b) mmHg cinsinden sol ventrikül basıncı PLVM ve aort basıncı PAOM. (c) Aort akışı FSA ve çok daha az darbesel kılcal damar akışı FCA. (d) Sol ventrikül hacmine karşı çizilmiş sol ventrikül basıncının izlediği geometrik yol. Bu çevrimin yüksekliği PLVM 'nin tepe değerini ve genişliği vuru hacmini verir.

ve 75.04 olarak elde edilebilir. Diyastolik gecikme yaklaşık olarak 0.6 s 'dir. FCA 'nın minimum noktası şöyle bulunabilir:

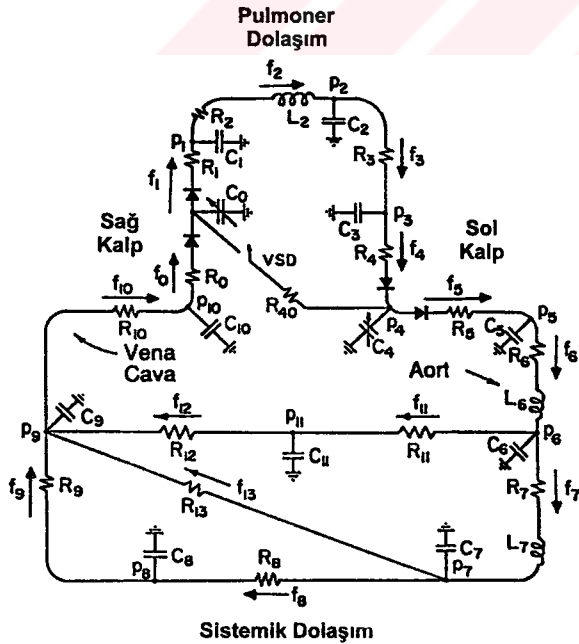
$$FCA_{\min} = 96.67 * \exp(-T/TCA)$$

$$\approx 96.67 * (1 - 0.6/2.75) = 75.57 \text{ ml/s}$$

Hesaplanan bu değer simülasyon sonucu elde edilen 75.04 değerine çok yakındır. Bu tür basit kontroller kullanılan denklemlere modelin uyup uymadığını saptamak için önemlidir.

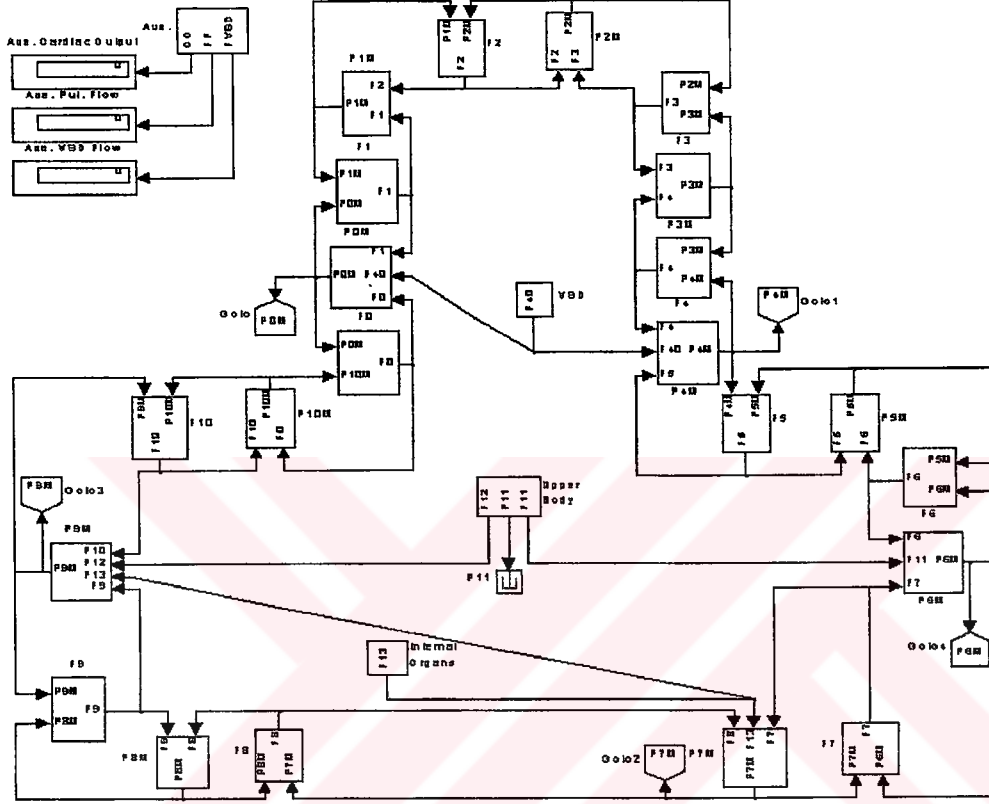
#### 4.4 Tam Kardiyovasküler Çevrimin Simülasyonu

Bu bölümde, dokulara yada dokulardan kan yoluyla taşınan maddelerin ve plazmanın difüzyonuna olanak veren vücut dokularına olan zar bağlantıları göz önüne alınmaksızın buna ilaveten kontrolsüz bir formda yani sistemin kontrolünün büyük bir kısmını sağlayan (hormonlarda sağlar) merkezi sinir sistemiyle (CNS) bağlantısız olarak bir tam kardiyovasküler çevrim oluşturulacaktır (Rideout, 1972). Bunun yapılabilmesi için öncelikle bir sağ kalp modeli tasarlanmalıdır. Sağ kalp modeli; çevresel sistem direnci (yaklaşık 1300 CGS birim) ile karşılaştırıldığında akciğerlerdeki toplam kılcal damar yatak direncinin (yaklaşık 170 CGS birim) daha küçük olmasından dolayı maksimum sistolik sertliğin dörtte bir oranında azaltılması gereği dışında Bölüm 4.3 'de geliştirilmiş olan sağ kalp modeline oldukça benzer olacaktır. Böyle bir model parametre değişimlere veya bozukluklara (örneğin kalp kapakçıklarındaki) cevaben kan hacmindeki değişimleri yada diğer değişiklikleri incelemek için kullanılabilir.



Şekil 4.13 Topaklanmış devre formunda gösterilmiş tam kardiyovasküler çevrimin basit bir modeli.

Şekil 4.13 'de, sol ve sağ kalple birlikte Şekil 4.10 'daki tam olmayan modele oldukça benzer şekildeki artersel yollarla birleştirilmiş kardiyovasküler sistemin basit bir modeli gösterilmektedir. Çevrimi tamamlamak için eklenmiş ven segmentleri basit dirençsel segmentler biçimindedir. Bu model, aşağıda gösterilmiş önemli karakteristiklere sahiptir:



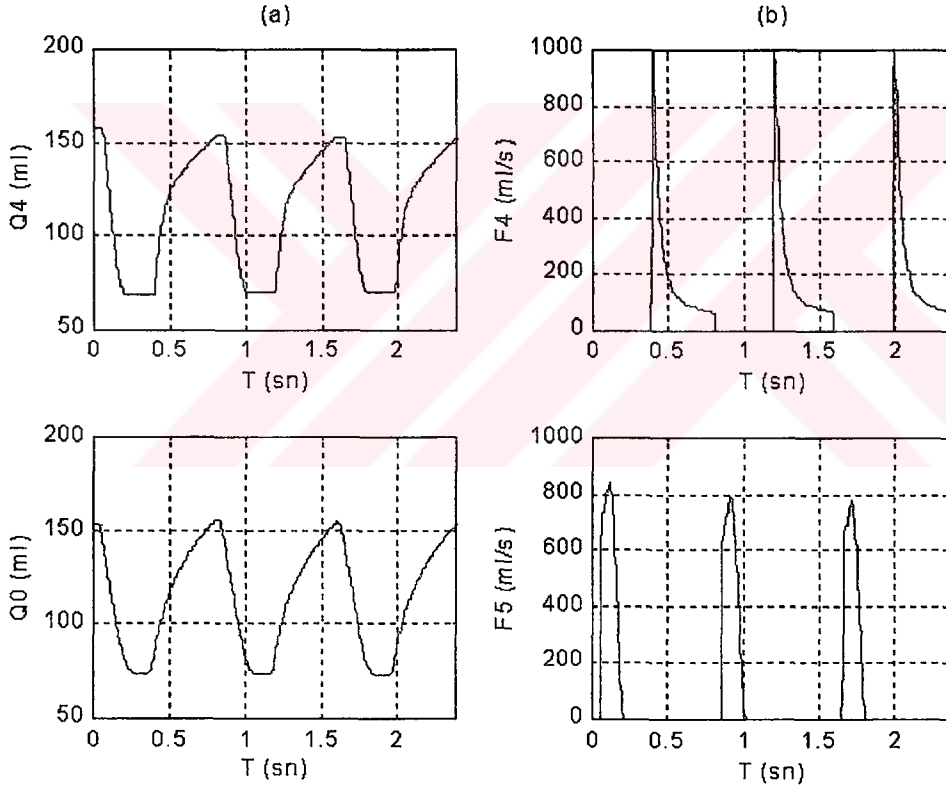
Şekil 4.14 Tam kardiyovasküler çevrimin pf0 SIMULINK modeli (Ek 1:pf0.mdl ve pf0\_.m).

1. Parametrelerin sayısal değerleri; VSD iletkenliği ( $G40=1/R40$ ) ve dört ventrikül sertliği (LS, LD, RS, RD) dışında, ilgili blokların içine yazılmıştır. Bu beş parametrenin değerleri pf0.m dosyasının başlangıç satırındadır ve kolaylıkla istenilen değerlere ayarlanabilir.
2. Medikal (mmHg) birimindeki basınçlar dışında CGS birim sistemi kullanılmıştır. Bu yüzden modelde akış çıkışları oluşturulmadan önce 1332 değerine ayarlanmış kazanç blokları kullanılmıştır.
3. Parametrelerin sayısal değerleri, dinlenim durumundaki 70 kg ağırlığında yetişkin bir erkeğinkine yaklaşık olarak uymaktadır. Bilinen bazı allometrik denklemler burada verilen parametrelerin bazılarını diğer boyutlardaki insanlar veya hayvanlar için kabaca kestirimini mümkün kılar (bakınız Bölüm 2.7).

4. Ventriküllerin sertlik değerleri üretilirken kullanılan sinyal üreticinin frekansı, kalp periyodu (TH) 0.8 s olacak şekilde 1/0.8 'e ayarlanmıştır.

5. Bu model, bir VSD 'nin veya ventriküllerin kasılımındaki değişikliklerin (kalp kasında besleyici damarın (koroner arter) tıkanması nedeniyle oluşan doku ölümü SR ve SL azaltılarak simüle edilebilir) etkilerini incelemek için kullanılabilir.

Bu model (pf0) çalıştırıldığında ilk elde edilen değişkenlerin (Q0 ve Q4) grafikleri Şekil 4.15 'de görülmektedir. Her atım başına her bir ventrikülün dışarı pompaladığı kan hacmi yaklaşık 80 ml 'dir. Bu, kardiyak çıkışının  $80/0.8 = 100$  ml/s olacağı anlamına gelir. Maksimum hacimler yaklaşık olarak 150 ml 'dir ve her ventrikülde hemen hemen aynıdır. Her ventrikül için dışarı atım oranı  $80/150 = 0.53$  'dir.

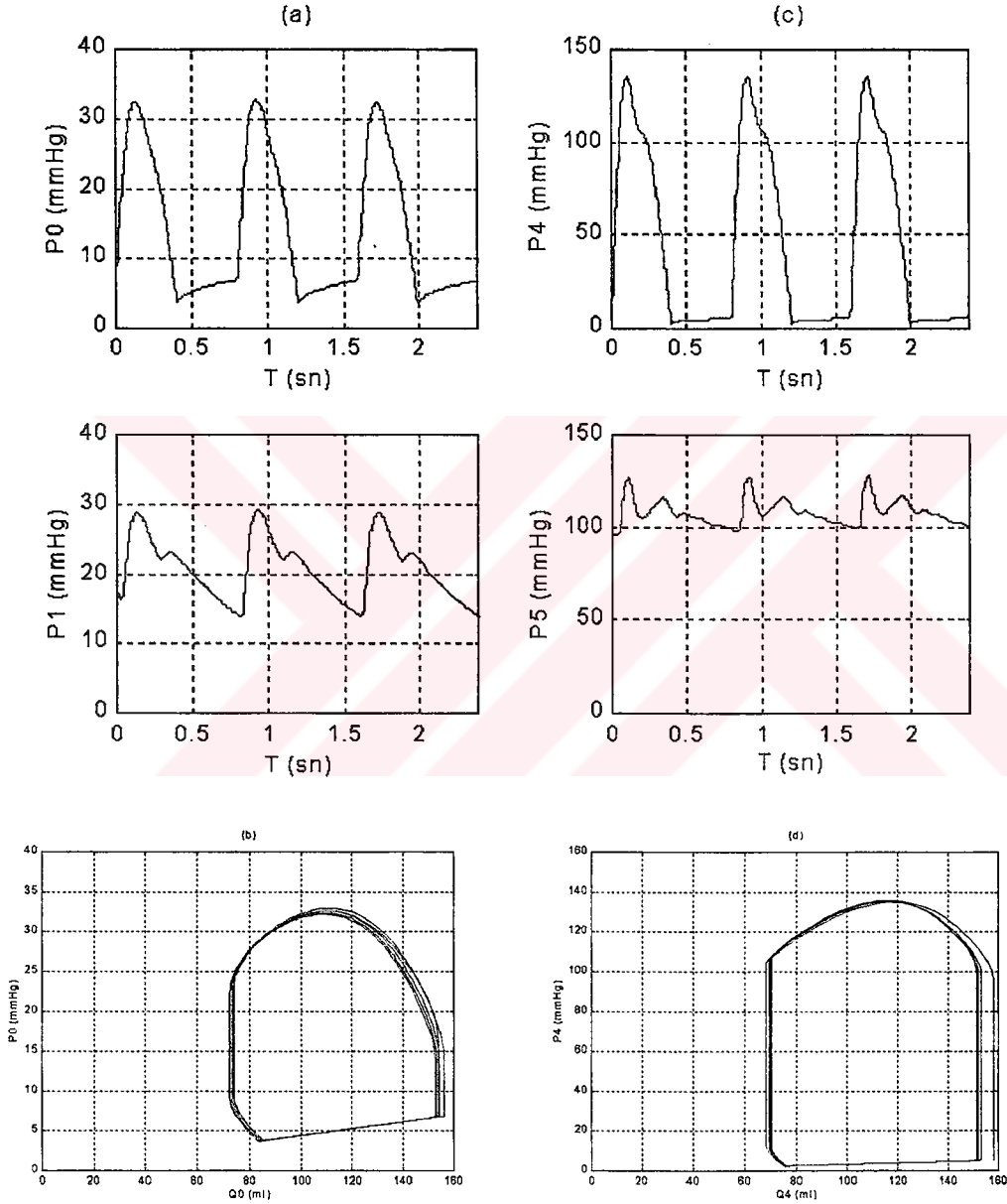


Şekil 4.15 (a) pf0 modelinden elde edilen ventrikül hacimleri (b) Sol ventrikül için içeri akış, F4, ve dışarı akış, F5, grafikleri.

Model bir kaç atımdan sonra yaklaşık olarak tekrar eden bir kalıcı duruma gelmektedir. Başlangıç koşulları, modelin kalıcı durumdaki diyastol sonu değerleriyle başlaması için ayarlanabilir. Bunun için öncelikle kestirimler yapılır ve daha sonra model, kalıcı duruma ulaşana ve tüm başlangıç geçicileri ortadan kalkana

kadar çalıştırılır. Modelin çalışması diyastol sonunda durdurulur ve tüm değişkenlerin başlangıç değerleri ilgili integratör bloklarının çıkışlarından elde edilir.

Şekil 4.16a 'da sağ ventrikül basıncı P0, pulmoner arter basıncı P1 ile birlikte gösterilmiştir. Sol ventrikül ile ilgili basınçlar Şekil 4.16c 'de gösterilmiştir. Şekil 4.16b ve 4.16d 'de sağ ve sol ventriküllerin basınç-hacim grafikleri görülebilir.

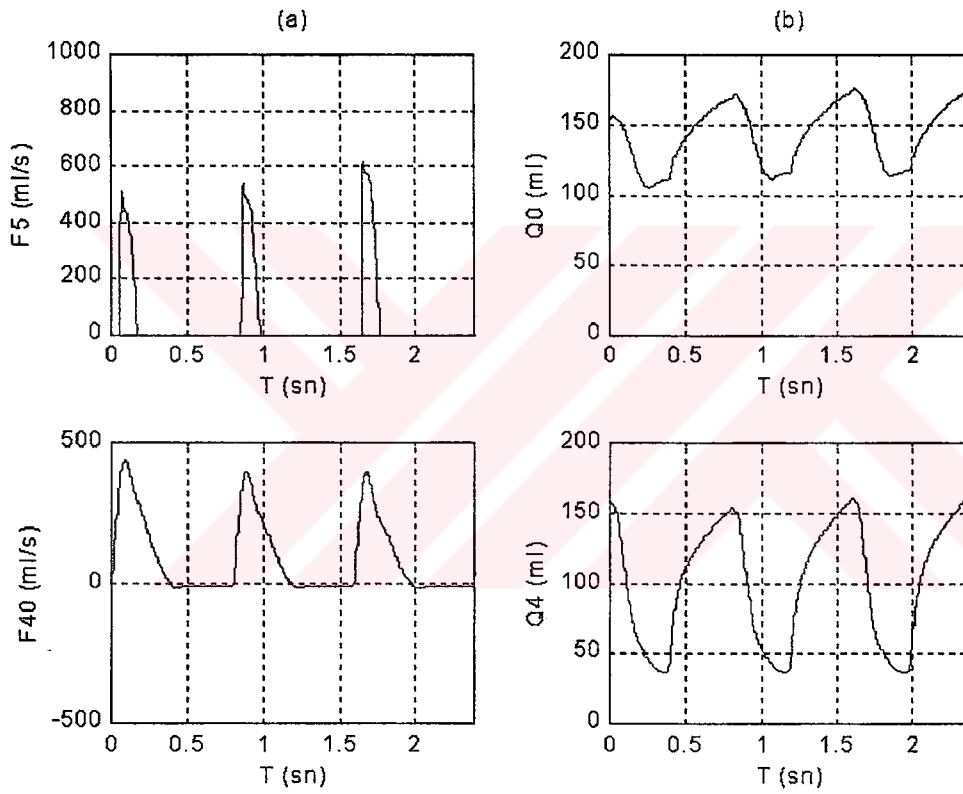


**Şekil 4.16** (a) Sağ ventrikül basıncı P0 ve pulmoner arter basıncı P1. (b) Sağ ventrikül için basınç-hacim geometrik yolu. (c) Sol ventrikül ve aort basınçları, P4 ve P5. (d) Sol ventrikül için P-V geometrik yolu.



4.16a 'daki sağ ventrikül basıncı normalden bir miktar kadar daha yüksek iken Şekil 4.16c 'de sol ventrikül basıncı beklenen 120 mmHg değerine yakındır. Bu durum, sistolik sertlik (SR) aşağı çekilerek bir miktar düzeltilebilir. Aort basıncıda yüksek bir diyastolik basınca sahiptir. Daha küçük zaman sabitleri, aort kapakçığı kapandıktan sonra P5 'de daha hızlı bir azalmaya neden olacağından C5, C6, C7 arter kompliyansları azaltılarak aort diyastolik basıncı azaltılabilir.

Ventriküllerin basınç-akış geometrik yolları (Şekil 4.16b ve d) oldukça kullanışlıdır zira vuru hacmi, maksimum basınç ve dışarı atım oranı kolaylıkla elde edilebilir.



**Şekil 4.17** VSD ile birlikte pf0 modelinden elde edilen dalga formları. (a) Aort akışı F5 ve VSD akışı F40. (b) VSD etkisiyle sağ ventrikül hacminin (Q0) ortalaması yükselmiş ve hacim değişimi azalmıştır. VSD etkisiyle sol ventrikül hacminin (Q4) ortalaması azalmış ve hacim değişimi artmıştır.

Eğer modelde ventrikülden ventriküle iletkenlik (G40) 0.004 'e ayarlanarak bir VSD (kalpte sağ ve sol ventrikülleri ayıran bölme (septum) ile ilgili bozukluk) oluşturulursa, bir çok grafik Şekil 4.17 'de görüldüğü gibi değişir. Daha küçük bir kardiyak çıkışından anlaşılacağı gibi genel durum bozulmuştur. Aort akışı (F5) ve VSD akışı (F40) maksimum genlikleri açısından karşılaştırılabilir ve her ikisinin akış darbeleri altında kalan alanların yaklaşık olarak eşit olduğu görülebilir. Sol ventrikül

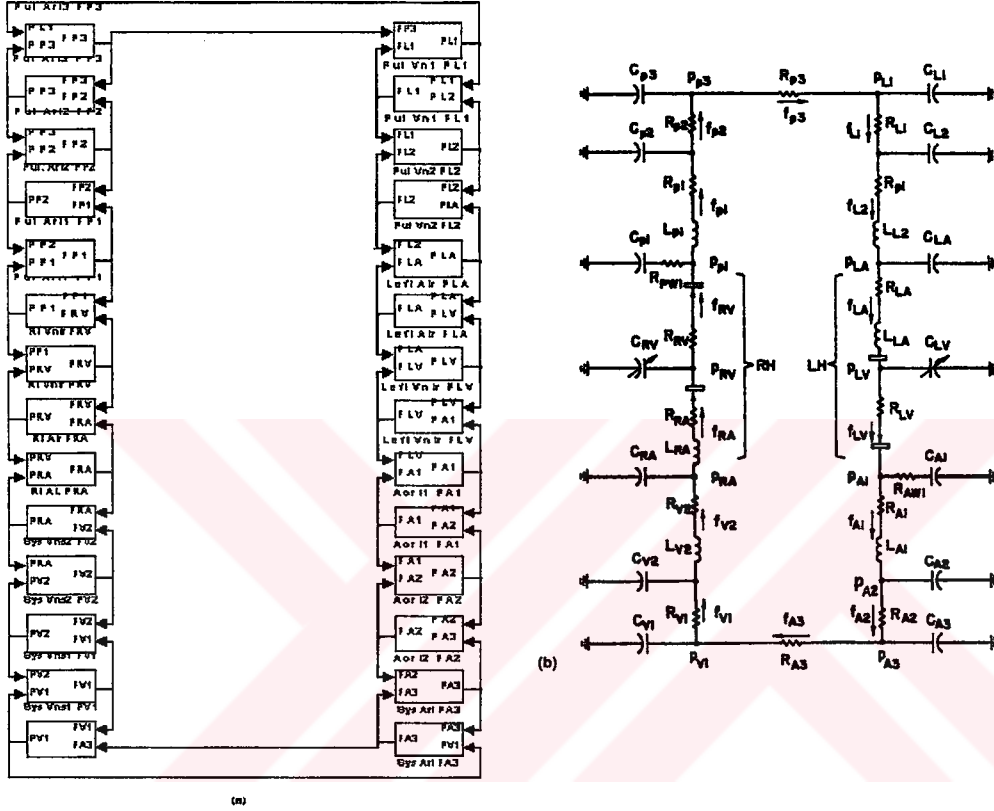
çıkışının yaklaşık yarısı hastalığın bizzat kendisinden kaynaklanan delik üzerinden sağ ventriküle döner (Başlangıç koşulları hala normal duruma göre ayarlı olduğundan VSD 'li durumda başlangıçtan sonra değişkenlerde geçici durumlar görülür).

VSD varken kardiyak çıkışı gerek sol gerekse sağ ventriküldeki hacim değişimlerinden belirlenemez çünkü böyle bir durumda basit bir kan akış çevrimi mevcut değildir. Bununla birlikte, F5' in yada daha iyi bir şekilde F8, F11 ve F13 'ün ortalama değerlerini alan blok düzenlemesi sayesinde ortalama kardiyak çıkışı bulunabilir. Yeteri kadar uzun süreli (mesela 80 s) simülasyon sonucunda bu düzenlemeden elde edilen kardiyak çıkış değeri olarak 78.56 ml/s elde edilebilir. Aynı düzenleme F40 ve F3 için de yapıldığında ortalama VSD akışı 79 ml/s , ortalama pulmoner kılcal damar akışı 157 ml/s olarak bulunur. Her iki değer toplamı beklendiği gibi yaklaşık olarak ortalama pulmoner kılcal damar akışının değerini verecektir.

pfl olarak isimlendirilen yeni bir model incelenecektir. Bu modelin pf0 modeline göre aşağıda gösterildiği gibi bazı avantajları vardır:

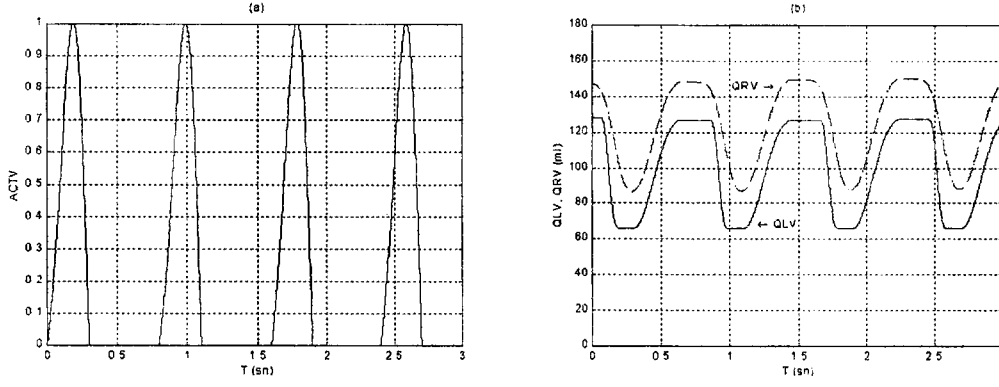
1. Şekil 4.18 'de görülebileceği gibi (en basit formunda) tek bir çevrime sahiptir bununla birlikte hem arterlere hem de venlere ait yollar (böbreklerdeki kılcal damar yatakları, deri, yağ, beyin, kaslar vs) kolaylıkla modele eklenebilir.
2. Modelin hem pulmoner hem de sistemik ven segmentleri, sol ventrikül modeldeki (Şekil 4.10) arterde kullanılmış olan yapıya çok benzer bir yapıya sahiptir. Bu yapı, kalbin yakınındaki damarları (empedansları yaklaşık 120 akış birimidir) kılcal damar yataklarının daha yüksek dirençsel empedansına uydurma eğilimindeki bir empedans daralmasına sahiptir.
3. Parametre değerleri blokları içine değil pfl.m dosyası içine yazılmıştır. Böylece çok daha kolay bir şekilde parametre değişimi yapılabilir. Modeldeki tüm büyüklükler CGS birimdedir bu yüzden basınçları mmHg çevirmek için 1/1332 değerine ayarlanmış olan kazanç blokları kullanılmıştır. Başlangıç toplam hacmi; başlangıç zorlanmamış hacimlerin ve başlangıç diyastol sonu hacimlerinden n. segment için  $QNIC = QNUIC + PNEDIC * CN * 1332$  kullanılarak elde edilmiştir.

4. Daha önceki ventriküler modellerde kullanıldığı gibi bu modelde de ventriküler aktivasyon sinyali oluşturmak için boşluk bırakılmış yarım sinüs dalgası kullanılmıştır (Şekil 4.9). Fakat burada aktivasyon fonksiyonu şeklinin gerçeğe daha yakın olması için ikinci sinüs harmoniği eklenmiştir. Ayrıca bu modele bir basınç algılama çevrimi eklenebilir (Bölüm 4.5 yapılmıştır).



Şekil 4.18 (a) pfl SIMULINK modeli. (b) pfl tek çevrimli CV model. Artersel sistem yolları RA3 'e paralel biçimde eklenebilir.

Şekil 4.18a 'da gösterilmiş olan modele, belli bir anda kalp kasında besleyici damarın tıkanması sonucu nekroz oluşmasını (bir yada her iki ventrikül için) seçilen herhangi bir zamanda ortaya çıkmasına izin verir. VSD, ASD (VSD 'nin atrium için olanı), ve bozuk kalp kapakçıkları gibi diğer hastalıklarda kolaylıkla eklenebilir. Model artersel sistem içine kan veya diğer sıvıların zerki imkânını da sağlar (seçilen bir TIS anında QA1 içine FIS akışı). Zorlanmamış hacim (QU) ve başlangıç zorlanmış hacmi (QS) belirlenmiştir. Eğer modelde kanama (FIS negatif olur) yada zerk meydana getirilirse, zamanla değişen QST zorlanmamış hacmi de belirlenebilir.



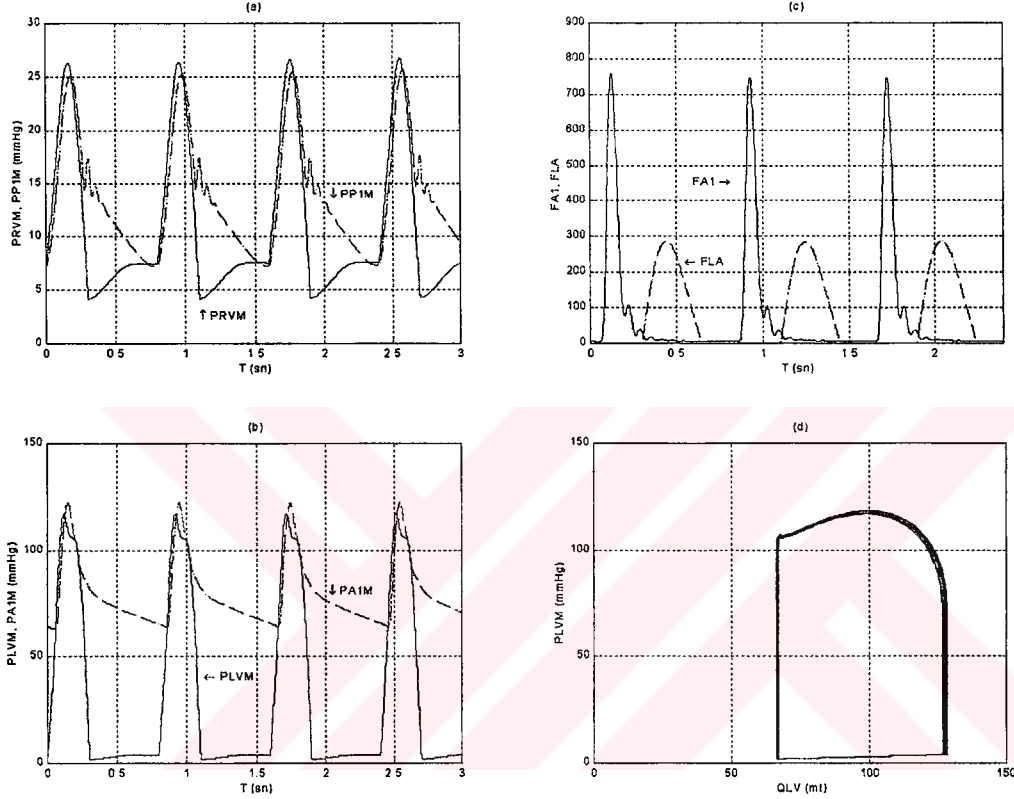
**Şekil 4.19** (a) pfl modelindeki ventrikül aktivasyon fonksiyonu. (b) pfl modelinde ventrikül hacimleri.

Model normal olarak komut satırından çalıştırıldığında Şekil 4.19 ‘da görüldüğü gibi ventrikül aktivasyon fonksiyonu ve ventrikül hacimlerinin grafikleri çizdirilecektir. Ventrikül aktivasyon fonksiyonu ikinci sinüs harmoniğini içerdiğinden biraz daha yavaş bir şekilde yükselişe ve daha hızlı bir şekilde düşüşe sahip olacaktır, bununla birlikte biraz daha keskin olan tepesi kırılarak daha da geliştirilebilir. Ventrikül hacimleri eğrileri pf0 modeli için elde edilmiş olanlarınkine oldukça benzer (Şekil 4.15), fakat vuru hacmi 64 ml ‘lik küçük bir değere sahiptir. Kalp periyodu sabit ve 0.8 s olduğundan kardiyak çıkışı  $64/0.8=80$  ml/s ‘dir. Bu değer yetişkin bir erkek için biraz küçüktür. Kan hacmi artırıldığında kardiyak çıkışı da artacaktır. Tüm zorlanmış hacim hesapları yapılırken M gibi bir katsayı kullanılabilir. Bu katsayı normalde bire ayarlanır fakat kan hacmi ve kardiyak çıkışı yükseltmek istendiği zaman daha büyük bir değere ayarlanması gerekir.

pfl modelinin diğer çıkışları Şekil 4.20 ‘de görülebilir. Sağ ventrikül basıncı PRVM (medikal birimde) pulmoner arter basıncı (PP1) ile birlikte gösterilmiştir. Sol kısımla ilgili basınçlar PLVM ve PA1M (b) ‘de gösterilmiştir. Sol ventriküle akış FLA, ikinci aort segmentine olan FA1 akışıyla birlikte (c) ‘yi oluşturur. Aort kapakçığı kapandıktan sonra FA1 ‘de salınımsal bir düşüş vardır. Şekil 4.20d ‘deki sol ventrikül basıncının hacmine karşı çizilmiş geometrik yolundan maksimum ventrikül basıncı, vuru hacmi VS ve dışarı atım oranı (bu örnekte yaklaşık %50) tespit edilebilir.

Zayıflamış ventriküllerin (kalp kaslarında ölü bölgelerin oluşması) ani bir şekilde oluşması için pfl modelinde sol ve sağ ventrikül blokları içindeki SLV ve SRV

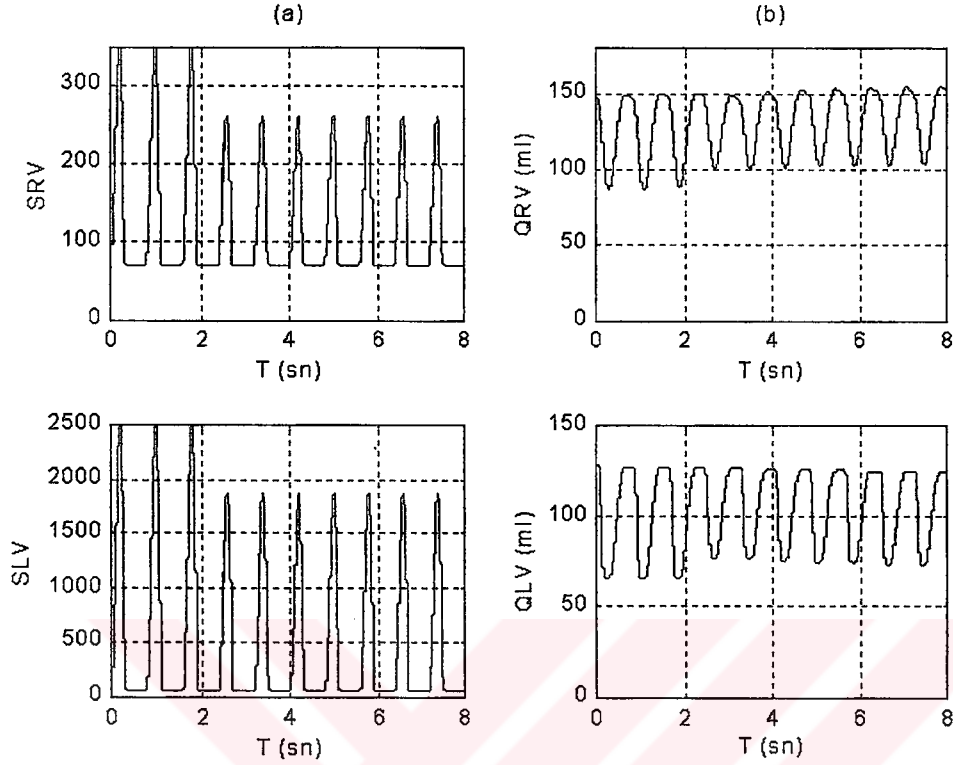
bloklarında, LS ve RS ventrikül sertlikleri blokları oluşturulmuştur. Bu blokların çıkışları normalde LSI ve RSI sabit değerlerini verirken bu değerleri THI anında DLS ve DRS kadar değiştirecek adım blokları eklenmiştir. Eğer  $DLS=-625$  ve  $DRS=-87.5$  yapılırsa (pfl\_.m dosyasından kolaylıkla yapılabilir) THI anında her bir ventrikülde sistolik sertlik %25 zayıflık meydana gelir. Bu biraz gerçekçi değildir zira kalp kaslarındaki zayıflama genellikle daha yavaş bir şekilde olma eğilimindedir.



**Şekil 4.20** Normal durumdaki (herhangi bir rahatsızlık yok) pfl modeli çıkışları (a) Sağ ventrikül ve pulmoner arter basınçları. (b) Sol ventrikül ve aort basınçları. (c) Aort akışı FLV ve mitral kapakçık üzerinden ventriküle içeri akış FLA. (d) Sol ventrikül için basınç-hacim grafiği.

Model,  $THI=2.4$  s anında yukarıda verilen negatif değerlere ayarlanmış DLS ve DRS değerleriyle birlikte çalışması için düzenlenmiştir. Bu durum için elde edilen bazı çıkışlar Şekil 4.21 'de gösterilmiştir. Ventrikül sertliğindeki ani bir düşüş Şekil 4.21b 'de görüldüğü gibi vuru hacminde ani bir düşüşe neden olacaktır. Bununla birlikte atrium ortalama hacimleri ve basınçları artarken ufak miktarda bir iyileşme başlar. Ventriküller daha fazla dolar ve daha sonra Starling kanuna göre ventrikül çıkışı yükselir. Bu suretle, ventrikül kuvvetinin azalması durumunda daha büyük ölçüde iyileşme sağlayacak olan baro-reseptör kontrolü olmasa da dolaşım sistemi doğal bir

dengeye sahiptir. pfl modeli ayrıca sistemik arterde (A1) akışkan zerkini yada sabit bir hızdaki kanamayı da inceleme olanağı sunar.



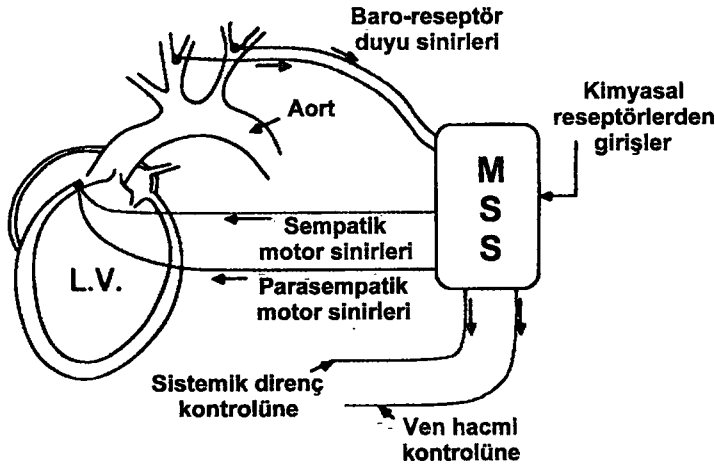
**Şekil 4.21** Ani bir infarkt ile birlikte pfl modelinin çıkışları. (a)  $THI=2.4$  s anında SRV ve SLV 'de ani düşüşler. (b) Ventrikül hacimleri, infarkt sonrası vuru hacminde yavaş bir iyileşme görülebilir.

#### 4.5 Kardiyovasküler Sistemin Baro-reseptör Kontrolü

Kontrol edilmemiş dolaşımdaki basınçlar ve akışlar Frank-Starling mekanizmasıyla dengelenme eğilimindedir. Bir sol ventrikül infarktı sonrası kardiyak çıkışının kısmi olarak önceki değerine geri dönmesi Bölüm 4.4 'de pfl modelinde gösterilmiştir. Bununla birlikte, normal kardiyovasküler sistem merkezi sinir sistemi yoluyla gerçekleşen geri besleme kontrolü sayesinde daha etkili bir dengeleme mekanizmasına sahiptir. Bu kontrol; boyun arterindeki baro-reseptörler sayesinde motor siniri sinyallerine çevrilen basınç sinyallerine bağlıdır. Bu sinir yolları, baro-reseptörlerden merkezi sinir sistemine sinyalleri taşıyan duyu sinirleriyle birlikte Şekil 4.22 'de gösterilmiştir.

Baro-reseptör kontrol sistemi üzerine yapılan çalışmalar göstermiştir ki boyun arterlerindeki basınç artışına yanıt olarak kasılma kuvveti ve kalp hızının her ikisi de düşme eğiliminde olacak şekilde sinyaller kalbe geri gönderilir yada boyun

arterlerinde ki basınçta bir düşüş var ise kalp hızı ve kasılma kuvvetinin her ikisi de artma eğiliminde olacak şekilde sinyaller kalbe geri gönderilir. Buna ilaveten, boyun arteri basıncının düşüşüyle birlikte diğer sinyaller, çevresel sistem direncinde bir artışa tersi olduğunda da azalışa neden olur.



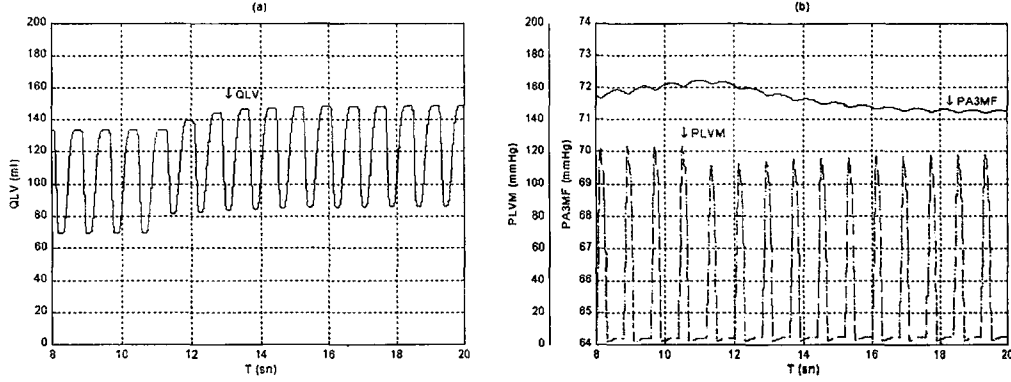
**Şekil 4.22** MSS ‘den kalbe sinyalleri taşıyan sempatik ve parasempatik sinirler kalp aktivitesini etkiler. Bu sinyaller daha sonra baro-reseptörlerden kalbe mesajları taşıyan duyu sinirleri sinyalleriyle değişir.

Daha önce incelenmiş olan pfl modeline, baro-reseptör sistemine karşılık gelecek şekilde basit bir negatif geri besleme düzenlemesi eklenmiştir ve bu yeni modele pflreg ismi verilmiştir (Ek 1: pflreg.mdl). Bu yeni modelde yaklaşık boyun arteri basıncına tekabül eden PA3M basıncının ortalaması alınmış ve bu basınca PA3MF ismi verilmiştir. 72 mmHg ‘ya ayarlanmış PREF isimli bir referans sinyali hata sinyali elde etmek için kullanılmıştır ( $DPA3MF = PA3MF - PREF$ ). Bir geri besleme büyüklüğü (Z3) elde etmek için bu değer 0.2 ‘ye ayarlanmış KX kazanç sabiti ile çarpılmıştır. Z3 değeri, ortalama boyun arteri basıncı PREF ‘den büyük yada küçük olmasına göre pozitif yada negatif değerler alabilir. Normalde bire eşit olan geri besleme büyüklüğü 0.1 (LLT) ve 1.9 (ULT) arasında sınırlandırılacak şekilde bir doyum bloğundan geçirilmiştir (Y). Geri besleme sinyali Y, aşağıdaki denklemlere göre kurulmuş olan blok düzenekleriyle; TS sistol periyodu, TH kalp periyodu ve her iki ventrikülün kasılma kuvvetini otomatik olarak kontrol etmek için kullanılmıştır.

$$\begin{aligned} TH &= 0.2 + 0.6 * Y & TS &= 0.14 + 0.2 * TH \\ LS &= LSI / (0.5 * Y + 0.5) & RS &= RSI / (0.5 * Y + 0.5) \end{aligned} \quad (4.23)$$



Boyun arteri basıncındaki bir artış sonucu Y 'de bir yükseliş olduğunda model kalp periyodunu arttırma (kalp hızını azaltma) ve ventriküllerin kasılım kuvvetini azaltma eğiliminde olacaktır. Bu değişikliklerin neticesinde arter basıncı azalma eğiliminde olacak ve böylece kardiyak çıkışı orijinal seviyesine geri dönecektir.



**Şekil 4.23** T=11 'de bir infarkt oluşturulmuş, baro-reseptörsüz pflreg sisteminin açık çevrim (Y=1 olur) cevabı. (a) Sol ventrikül hacmi. (b) Sol ventrikül basıncı PLVM ve boyun arteri basıncı PA3MF (ortalaması alındıktan sonra).

Bu modelden elde edilmiş bazı açık çevrim çıkışları Şekil 4.23 'de görülmektedir. Bu durumu elde etmek için KX sıfıra eşitlenmiş ve bunun sonucunda Y bir değerini almıştır. Kalıcı durum sürerken T=11 'de ani bir infarkt oluşacak şekilde sadece sol ventrikül sertliği 650 birim kadar azaltılmıştır. Ortalaması alınmış PA3MF boyun arteri basıncı bu açık çevrim durumu için görülmektedir.

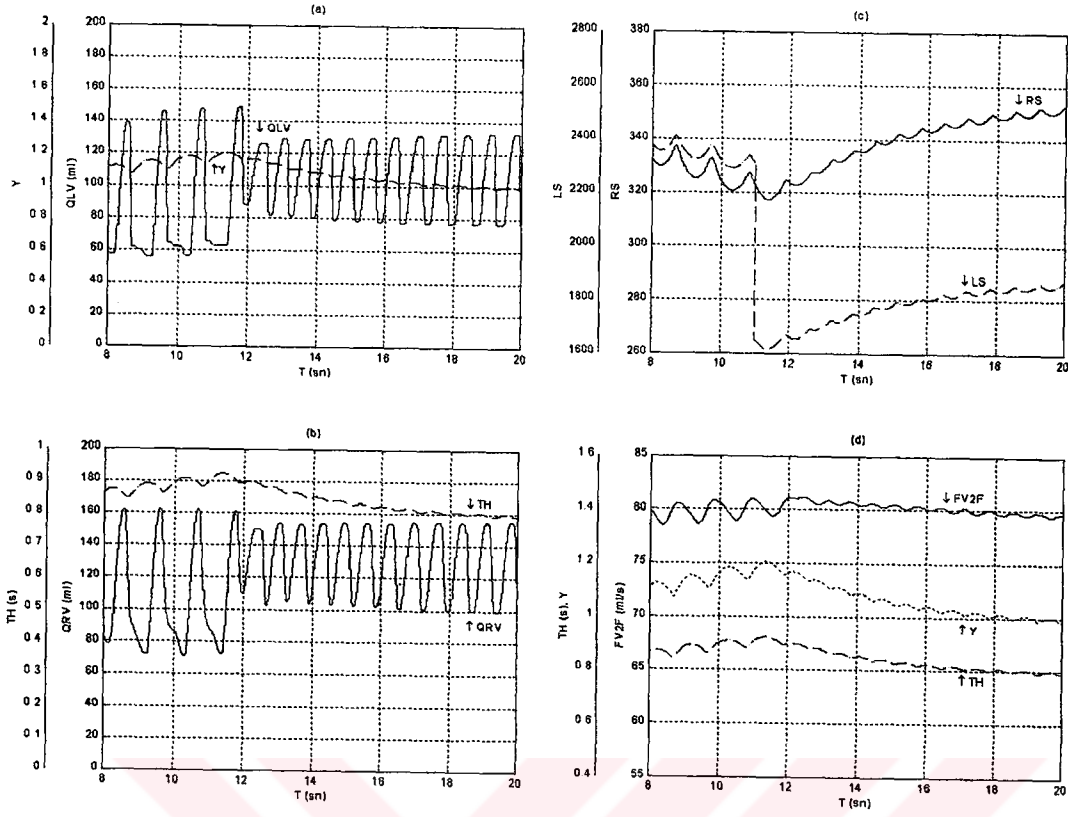
KX=0.2 değerine ayarlanmasıyla birlikte oluşan kapalı çevrim cevabı Şekil 4.24 'de görülmektedir. İnfrakt sonrası beklenen cevaplar aşağıda oklarla ifade edilmiştir:

SL ↓, PLVM ↓, QLV (tepeden tepeye) ↓, PA3M ↓, Y ↓, TH ↓, SL ↑

Sonuçlanan artan kalp hızı ve her iki ventrikül kuvveti, orijinal sistem parametresi (burada LS) bozulmasının etkisini giderme eğiliminde olacaktır.

Kontrol sisteminin etkisi, sistemin diğer ani bozulmalara (kapakçık yetersizliği, kanama, VSD veya ASD gibi) olan cevabının açık ve kapalı çevrim grafiklerinin karşılaştırılmasıyla incelenebilir. Bu model ven kanamasını da incelemeyi olanak verir (Sys Vens2 PV2 bloğu). Belirlenebilecek kanama iletkenliğiyle (GBS)  $FB = PV2 * GBS$  kanama akışı elde edilebilir.





**Şekil 4.24**  $T=11$  'de oluşan ani bir sol ventrikül infarktına kardiyovasküler sistemin kapalı çevrim yanıtı ( $KX=0.2$  iken pflreg modeli). (a) Geri besleme sinyali  $Y$  ve sol ventrikül hacmi  $QLV$ . (b) Kalp periyodu  $TH$  ve sağ ventrikül hacmi  $QRV$ . (c) Ventrikül kas sertliği  $LS$  ve  $RS$ . ( $LS$  aniden  $T=11$  'de düşer fakat daha sonra kısmen iyileşmeye başlar ve  $RS$  hafif bir yükselme gösterir). (d) Geri besleme sinyali  $Y$  ve kalp periyodu  $TH$ , sol ventrikül infarktına daha düşük değerlerle yanıt verir.

## 5 ÇOKLU MODELLEME

### 5.1 Çoklu Modellemenin Temel Esasları

Kardiyovasküler sistemdeki kan akışı genellikle hem çözelti biçimindeki gazların hem de kan hücreleri (eritrosit veya lökosit), hormonlar, besleyici maddeler, ve iyonların taşınmasını sağlar ( $\text{Na}^+$  gibi). Eğer ilaçlarla ilgili bir madde bir ven yada arter içine katılırsa, kan akışı bu maddeyi de taşıyacaktır. Bu tür kitle iletimi, kan akışının sabit olarak varsayıldığı durum için 3. Bölümün kompartıman iletim modellerinde incelenmişti. Eğer kan içine katılmış maddeler kalp atım hızında ve/veya kuvvetinde bir değişikliğe yol açarsa yada daha başka yollarla kan akışını değiştirirse, o zaman bu tür değişiklikleri simüle etmek için bir basınç-akış modeline gerek duyulur. Basınç-akış ve iletim modellerinin birleşimi (her birinde CV sistem farklı bir yolla modellenir) çoklu modele bir örnektir. Bu tür modelleme, solunum sistemindeki veya solunum ve kardiyovasküler sistemlerin birleşimindeki gaz iletimi çalışmalarında yararlı olabilir.

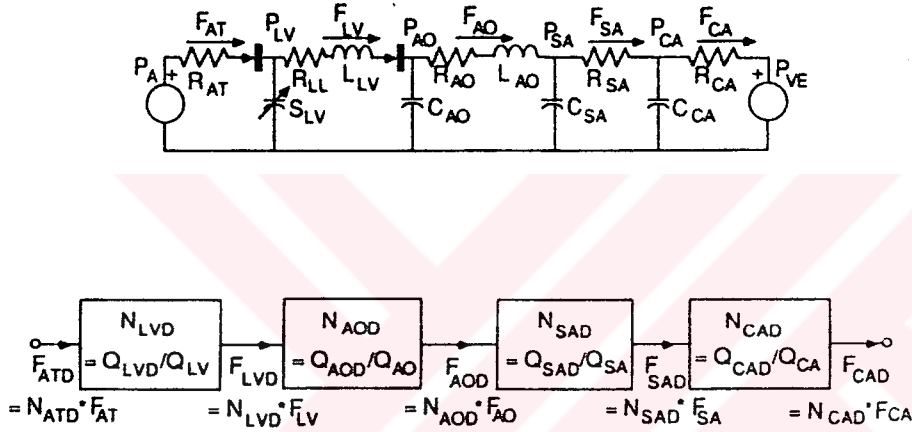
Kardiyovasküler sistemdeki pülzasyonlar solunum sistemindekilerden genelde çok daha hızlıdır ve kardiyovasküler sistemde bir indikatörün ( ve sulu indikatör eriği ) iletimi biraz daha fazla detaylandırılmış bir model gerektirebilir. Bu tür modelleme Bölüm 5.2 'de incelenmiştir.

Çok daha kompleks bir çoklu model (anestezi dinamiklerinin) Şekil 1.1 'de blok formunda görülmektedir. Burada, solunum sistemi; kardiyovasküler sistem ve anestezi makinesinin P-F alt modelleri oksijen ve anestetik maddelerin iletim modellerini sürmek için kullanılabilir (doku kompartımanları, merkezi sinir sistemi ve harici bilgisayar modelleme kontrolü katılmazsa toplam dokuz alt model verecek şekilde).

Çoklu modeller, değişik ilaçlarla ilgili maddelerin etkilerini ve içeri alınma oranıyla ilgili çalışmalarda ve anestezyoloji alıştırmalarında kullanışlıdır.

## 5.2 Artersel Sistemdeki İletimin Çoklu Modellemesi

Sol kalp ve sistemik arterlerin daha basit bir basınç-akış modeli 4. Bölümde aktarılmıştı (Şekil 4.10 ve lhp3.mdl modeli). Bu model, sol atrium içine katılmış bir inert maddenin sistemik kılcal damar yataklarına varacak şekilde iletilirken ki simülasyon çalışması için kullanılabilir. Şekil 5.1 'de görüldüğü gibi P-F modeldeki her bir kompiyansla ilgili olarak bir tam karışım odacığı kullanılabileceği varsayılarak modellemeye başlanabilir. Şeklin üst kısmı basınç-akış kısmıdır ve Şekil 4.10 'daki modelle aynı parametrelere ve detaya sahiptir. Şeklin alt kısmında kompartımanlaştırılmış iletim modeli görülmektedir.

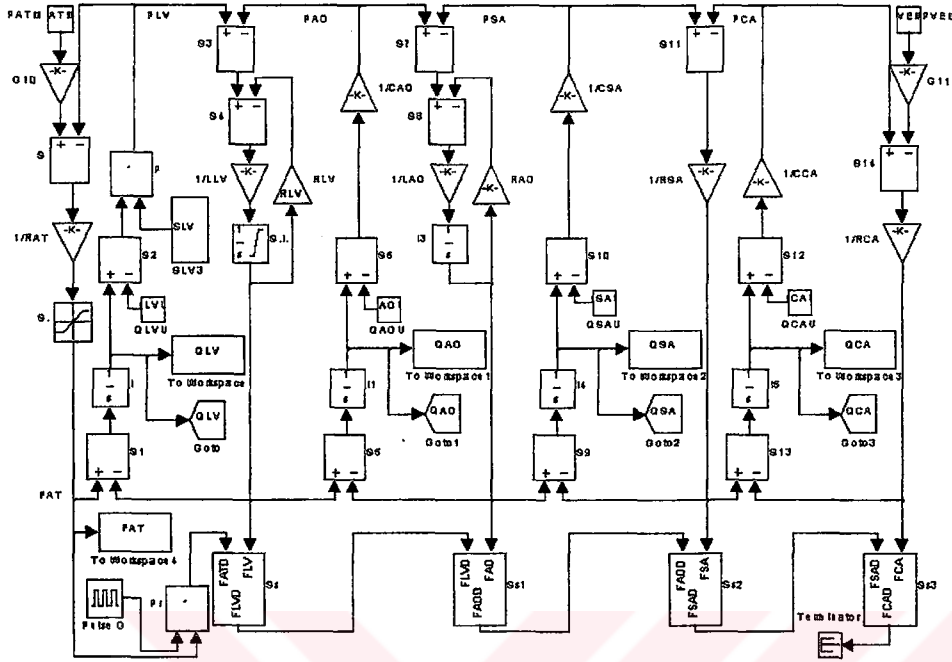


Şekil 5.1 Sol kalp ve sistemik arterlerin bir çoklu modeli.

Şekil 5.2 'de bulunan mulmod3 modelinin alt tarafındaki blok yapıları (Ss, Ss1, Ss2, Ss3, darbe üretici ve çarpıcı) çoklu modelin iletim modeli ile ilgili olan kesimleridir. Üst kısımda bulunan P-F modelinden bu kısma kan hacmi (örneğin ml boyutundaki QLV) ve kan akışı (örneğin ml/s boyutundaki FAT) değerleri aktarılmaktadır. Daha önceden kompartıman modelleme ile ilgili bölümlerde aktarıldığı gibi her bir kompartımandaki inert madde miktarı kompartımana giren madde akışı ile çıkan madde akışı arasındaki farkın integrali alınarak bulunabilir. Bu değer kompartıman hacmine bölündüğünde maddenin konsantrasyon değeri elde edilir. Son olarak da inert maddenin gr/s cinsinden akışı; kan akışıyla, bulunan konsantrasyon değerinin çarpımından elde edilir.

Bu çoklu model için hazırlanan mulmod3\_.m dosyasında, sol kalp, arterseel sistem, ve sistemik kılcalların hacim değerleri toplamından oluşan toplam hacim değeri

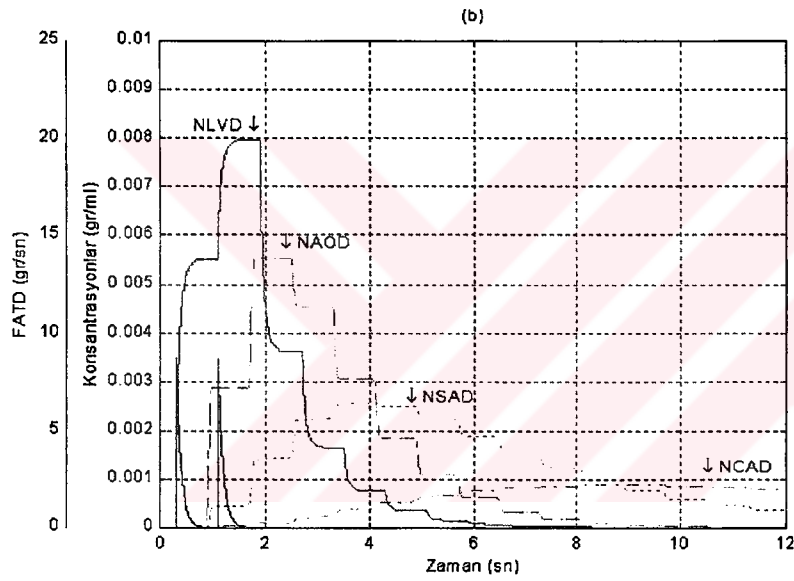
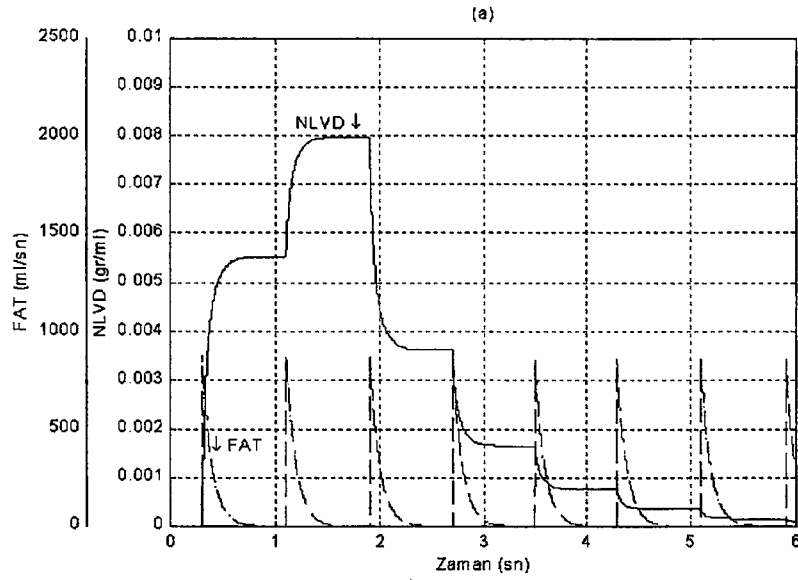
hesaplanmıştır (Q). Bu toplam hacim değeri, modelde kan hacmini etkileyecek herhangi bir değişiklik yapılmadı sürece sabit olacaktır.



Şekil 5.2 mulmod3 SIMULINK modeli (Ek 1:mulmod3.mdl).

Mulmod3 modelinin çalıştırılmasıyla oluşan grafikler Şekil 5.3 'de görülmektedir. Bu modelde sol atriyumun içine bir ilaç (D) içeri akışı (FATD),  $T_1 = 0.08$  s 'de başlayan ve 1.68 'de sonlanan AMP = 0.01 genliğinde bir darbe olarak kabul edilmiştir konsantrasyonun sonucunda bir iki darbeli giriş oluşturur. İlacın ventriküle girişi mitral kapakçık üzerinden gerçekleşir. Şekil 5.3a 'daki sol ventrikül konsantrasyonu (NLVD) ve kan akışı (FAT) grafiğinde, her kalp vuruşuyla birlikte konsantrasyondaki adımlar ve kan akışındaki darbeler ile birlikte ventrikül konsantrasyonundaki değişikliklerin uyumluluğu açık bir şekilde görülmektedir. Şekil 5.3b 'de Şekil 5.1 'deki modelin tüm kompartımanlarındaki konsantrasyonları gösterir. Karışım odacıklardaki dağılmadan dolayı, kan akıntı yönündeki segmentlerde daha sonra ve daha alçak meydana gelen tepeler görülebilir.

Bu model, tam bir kardiyovasküler çevrimle (Bölüm 4 'deki pfl modeli olabilir) genişletilebilir. Eğer iletilecek maddenin zerk hızındaki değişiklikler yavaş olursa bir atımsız kalp modeli kullanılabilir.



**Şekil 5.3** 1.6 s süreli tek bir darbe biçimindeki ilaç (D) girişine çoklu model mulmod3 'ün cevapları. (a) Ventriküle kan akışı FAT ve ventriküldeki konsantrasyon NLVD. (b) Tüm konsantrasyonların ve FATD ilaç akışının grafiği.

## 6 PARAMETRE KESTİRİMİ

### 6.1 Model Tabanlı Parametre Kestirimi

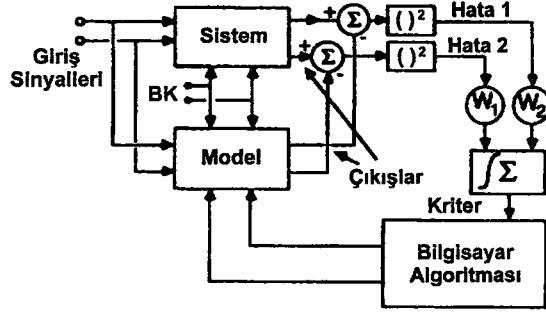
Gerçek bir sisteme bir model eşleştirmek, genellikle sistem ve model arasında yapısal veya topolojik bir uyum gerektirir; buna bazen *yapısal tanımlama* (veya *sistem belirleme*) da denmektedir. Yapısal tanımlama yapıldıktan sonra bir model blok diyagram çizilebilmesi veya sistem modelini belirleyen denklemleri yazılabilmesi için tüm bilinmeyen parametrelerin sayısal değerlerini bulunması gereklidir. Bu parametre değerlerini belirlemek için çeşitli *parametre kestirim* metotları kullanılabilir.

Ayrıca bir "kara kutu" model kurmak ve sistem ve bu model için aynı giriş sinyallerini kullanmak da olasıdır. Kara kutu transfer fonksiyonu değiştirilirken çıkış sinyalleri eşleştirilerek, bu fonksiyon bilinmeyen sisteme karşı düşürülebilir. Herhangi yapısal sistem bilgisi biraz kullanıldığı bu iki metot arasındaki "gri kutu" kestirimi de tercih edilebilir.

Farmakodinamik ile ilişkili parametre kestiriminde, kullanım ekseriya bir, iki, veya üç kompartımanlı kara kutu (koyu gri kutu) biçimindedir. Ancak son zamanlarda mümkün olan yerde fiziksel tabanlı veya fizyolojik modeller kullanmak için bir girişim vardır. Bu tür model tabanlı parametre kestiriminde, tipik olarak ilgili sisteme belirli bir yapısal benzerlik gösteren bir model geliştirilir ve ardından sistem ve model aynı giriş ve başlangıç koşulları altına alınır. Daha sonra, gerçek çıkış sinyalleri ile modelden elde edilen çıkışlar karşılaştırılır (Şekil 6.1) ve modeldeki bilinmeyen parametreler, model çıkışlarıyla sistem çıkışları mümkün olduğunca yakın olacak şekilde gelene kadar bir algoritmanın yardımıyla ayarlanır.

Şekil 6.1 'de gösterildiği gibi karşılıklı çıkış farklarının karesi alınır, ve bu karesel hataların ağırlıklı toplamı zamanla değişen bir kriter fonksiyonu verir. Model parametrelerinin ayarıyla minimize edilecek bir *kriter* vermesi için kriter fonksiyonu

entegre edilebilir ve böylece gerçek sistemde tekabül eden parametrelere çok yakın olan model parametre değerleri bulunur.



Şekil 6.1 Model temelli parametre kestiriminin blok diyagramı

## 6.2 Lineer Regresyon

Bir bölme düşünelim öyle ki lineer dışarı akış özelliğine veya içerdiği çözünen maddenin lineer bozulma özelliğine sahip olsun. Bölme, lineer durumda, eksponansiyel bozulan bir konsantrasyona ( $c$ ) sahip olur:

$$c = C_0 * e^{-t/T} \quad (6.1)$$

Burada  $C_0$  başlangıç konsantrasyonu, ve  $T$  sistem zaman sabitidir. Her iki tarafın doğal logaritması alınarak

$$\ln(c) = -t/T + \ln(C_0) \quad (6.2)$$

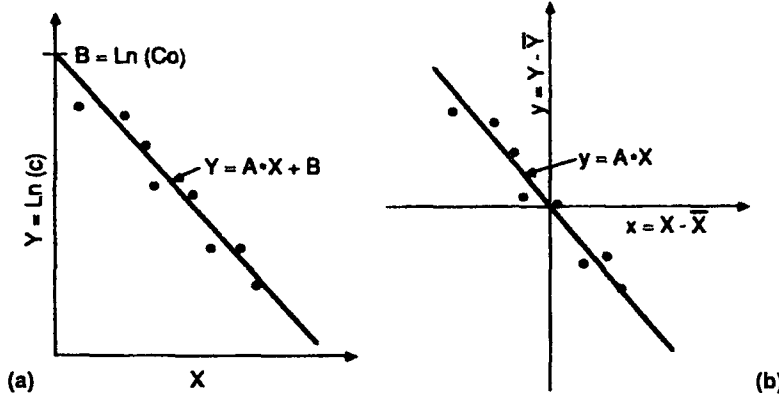
ifadesi elde edilir. Bu, aşağıda ifade edilebileceği gibi bir doğru denklemdir.

$$Y = A * X + B \quad (6.3)$$

Bu denklemin değişkenleri  $Y = \ln(c)$  ve  $X = t$ , ve sabit parametreleri de  $A = -1/T$  ve  $B = \ln(C_0)$  'dir.

Bir tipik *ters problem*,  $N$  adet  $(X_i, Y_i)$  gözlem noktası verildiğinde, bu noktalara uyan en az karesel hata veren bir doğru bulmaktır (Şekil 6.2a).  $N$  nokta üzerinden aritmetik ortalamaları bulmakla ve bu değerlerle eksenleri taşımakla (Şekil 6.2b) işe başlanabilir.

$$\bar{Y} = (\sum_N Y_i) / N, \quad \bar{X} = (\sum_N X_i) / N \quad (6.4)$$



Şekil 6.2 (a) Gözlem noktaları, ve kestirilecek lineer regresyon doğrusu. (b) Eksen merkezini  $\bar{X}$  ve  $\bar{Y}$  'nin ortalaması kadar taşıdıktan sonra aynı noktalar ve doğru.

$x_i = X_i - \bar{X}$ ,  $y_i = Y_i - \bar{Y}$  da ki deneysel noktalara en iyi uyan bir  $y = A \cdot x$  doğrusunun bulunması gerekir; ( $B = \bar{Y} - A \cdot \bar{X}$  yı kullanarak daha sonra  $B$  bulunabilir). Ortalama karesel hata

$$E = \sum_N \frac{(y - y_i)^2}{N} = \sum_N \frac{(A \cdot x_i - y_i)^2}{N} \quad (6.5)$$

şeklindedir. Bir minimum için  $\delta E / \delta A$  sıfıra eşit olmalıdır:

$$\sum_N \frac{2 \cdot (A \cdot x_i - y_i) \cdot x_i}{N} = 0 \quad (6.6)$$

$$\therefore \sum_N A \cdot x_i^2 = \sum_N x_i \cdot y_i$$

Bu ve yukarıda  $B$  için verilen ifadeden,

$$A = \sum_N x_i \cdot y_i / \sum_N x_i^2, \quad B = \bar{Y} - A \cdot \bar{X} \quad (6.7)$$



(6.1) 'deki eksponansiyel konsantrasyon ifadesine geri dönüldüğünde, parametrelerin kestirimleri  $C_0 = \varepsilon^B$ ,  $T = -1/A$  dir. Çoğunlukla kullanılan 10 tabanındaki logaritmaya geçiş yapmak için (6.2)

$$\log c = -t/(2.303 * T) + \log C_0 \quad (6.8)$$

ile ve  $\varepsilon = 2.7183$  10 ile değiştirilir.

En küçük kareler regresyon yöntemi geniş bir şekilde kullanılır, fakat parametre kestiriminin bu basit çeşidi sadece hatalar bir normal dağılıma sahipse matematiksel olarak doğrudur. Ayrıca, bu örnekteki tek bölmeli basit model, incelenen sistemi yeterli bir şekilde temsil etmelidir.

Regresyon yöntemi aşağıdaki örnekte olduğu gibi poliekspansiyel durumdaki *ters probleme* genişletilebilir:

$$c = C_0(\varepsilon^{-t/T_1} + \varepsilon^{-t/T_2}) \quad (6.9)$$

### 6.3 Global Tarama Yoluyla Parametre Kestirimi

Önemli yapısal detayların çoğunu içeren ve gerçek sisteme denk düşürülecek daha basit bir model kurmak, gerçek sistemin parametre kestirim çalışmalarını yapmaktan daha yararlı olabilir (Chang, 1974).

Bu kısımda aktarılabilecek olan kestirim teknikleriyle ilgili olan çalışmalara iki birinci dereceden diferansiyel denklemle tanımlanan oldukça basit bir sistem kullanarak başlanabilir. Bu sistem, bir bölmesi hücre dışı akışkanın tamamına ve diğer bölmesi hücre içi akışkanlara tekabül eden basit bir birleştirilmiş iki bölmeli difüzyon sistemidir. Sistem denklemleri  $F = 5.0 * \exp(0.5 * t)$  ve ilk koşullar  $X_n(0) = 0$ ,  $Y_n(0) = 0$ ,  $K_{11} = 3.15$ ,  $K_{22} = 1.07$ ,  $K_{12} = K_{21} = 0.5$ , ve  $L = 0$  varsayılarak aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$\begin{aligned} dX_n / dt &= -K_{11} * X_n + K_{12} * Y_n + L * X_n^2 + F \\ dY_n / dt &= K_{21} * X_n - K_{22} * Y_n \end{aligned} \quad (6.10)$$

Global tarama için bir düzenleme yapılarak işe başlanabilir. Yukarıda gösterilen tek lineer olmayan terimin katsayısı  $L$  'nin sıfır olduğu ve  $K_{12}$  ve  $K_{21}$  'in de bilindiğini varsayılırsa,  $K_{11}$  ve  $K_{22}$  gibi sadece iki bilinmeyen parametresi olan bir modele sahip olunur:

$$\begin{aligned} dX_m / dt &= -K_{11} * X_m + 0.5 * Y_m + F \\ dY_m / dt &= 0.5 * X_m - K_{22} * Y_m \\ F &= 5 * \text{Exp}(0.5 * t), \text{ ve } X_n(0) = 0.0, Y_m(0) = 0.0 \end{aligned} \quad (6.11)$$

Eğer hata sinyalleri  $X_n - X_m$  ve  $Y_n - Y_m$  ve ağırlık fonksiyonları  $W_x$  ve  $W_y$  ise o zaman bir hata integral kriteri,

$$I_e = \int_0^{TF} W_x * (X_n - X_m)^2 + W_y * (Y_n - Y_m)^2 dt \quad (6.12)$$

şeklinde olur. Burada integral, sistemin veya sistemi süren fonksiyonun zaman sabitleriyle karşılaştırıldığında büyük olan bir TF aralığında alınır. Basitliği sürdürmek için, öncelikle ağırlık fonksiyonlarının her bir değeri bir olarak kabul edilebilir. Bu sistem ile ilgili bir denemeye 20 saniyenin hata integralinin üst limiti için yeterli olduğu görülebilir.

Bir global tarama için MATLAB programı `parest1_.m` yazılmıştır (Ek 1: `parest1_.m`). Bu programda  $K_{11}$  ve  $K_{22}$  için diziler belirtilmiştir ve incelenecek 25 nokta çiftini veren  $1 < K_{11} < 5$  ve  $0.5 < K_{22} < 2.5$  aralıkları ve uygun adım büyüklükleri için ( $DK_{11}=1$  ve  $DK_{22}=0.5$ ) bir başlangıç tahmini yapılmıştır. Bu programda; sistem diferansiyel denklemleri ( $X_N$ ,  $Y_N$  değişkenlerine sahip Denklem 6.10)), model diferansiyel denklemleri ( $X_M$ ,  $Y_M$  'e sahip Denklem (6.11)), süren fonksiyon  $F$  ve (6.12) 'den hata integrali bir araya getirilerek yeni bir MATLAB fonksiyonu düzenlenmiştir (MATLAB 'ın "ode23" fonksiyonunu kullanmak için gereklidir). Program, ilk olarak  $K_{11} = 5.0$  ve  $K_{22} = 0.5$  için hata entegrali  $IE$  'yi bulmak ve daha sonra bu parametre değerlerinin 25 çiftinin tümü boyunca itere etmek üzere düzenlenmiştir. Programın en son bölümünde yapılanlar komut satırında tablosal bir çıktı almayı mümkün kılar. Bu çıkışta her  $K_{11}$  ve  $K_{22}$  çifti için hata integrali ( $IE=I(P)$ ) kolayca görülebilir.

**Tablo 6.1** parest1 programı kullanılarak elde edilen hata integrali değerleri.

|       | K22=0.5 | K22=1  | K22=1.5 | K22=2 | K22=2.5 |
|-------|---------|--------|---------|-------|---------|
| K11=5 | 0.365   | 0.389  | 0.480   | 0.544 | 0.588   |
| K11=4 | 0.252   | 0.123  | 0.203   | 0.270 | 0.318   |
| K11=3 | 0.606   | 0.014  | 0.029   | 0.082 | 0.128   |
| K11=2 | 3.675   | 1.084  | 0.755   | 0.693 | 0.689   |
| K11=1 | 42.987  | 15.444 | 11.263  | 9.787 | 9.077   |

parest1.m dosyasının yürütülmesi sonucunda, Tablo 6.1 'de gösterilmiş olan global tarama hata integrali değerleri elde edilir. Tablodan, minimumun (ki sifıra yakın olmalı)  $K11 = 3$  'den çok az büyük ve  $K22 = 1$  'den birazcık daha fazla olduğu ve bu bölgede daha fazla sınırlandırılmış taramanın daha iyi kestirimleri verebileceği görülebilir. Bu örnekteki sistem değerleri bildiğinden ( $K11 = 3,15$ ,  $K22 = 1,07$ ), düzenlenen herhangi bir algoritma kontrol edilebilir ve ayrıca modele katılmamış gerçek sistemdeki lineer olmayan terimden kaynaklanan hata bulunabilir.

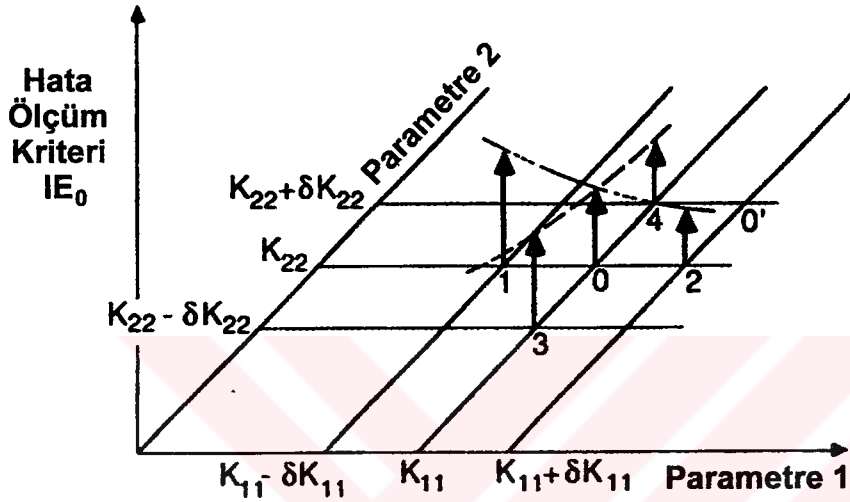
Bu basit örnekten de anlaşılacağı üzere kaba bir global tarama bile parametrelerin kestirimi için gayet yavaş bir yaklaşım verir ve ikiden çok parametre için oldukça hantal hale gelir. Bu yöntemin en önemli özelliği, örüntü tarama gibi parametre kestirim metotlarının iyi bir şekilde çalışabilmesi için, hata entegral yüzeyinin bir tek minimumdan daha fazlasına sahip olup olmadığının ve konturların istenildiği gibi yaklaşık dairesel şekilde olup olmadığının sezilmesi yolunu sağlamasıdır.

#### 6.4 Örüntü Taramayla Parametre Kestirimi

Parametre kestirimi için, uzun ve yorucu global tarama metodunu kullanmaktan çok daha etkili metotlar kullanılabilir. Oldukça kaba olmakla beraber en basit metotlardan biride *direkt tarama* dır. Bu kısımda incelenecek olan beş noktalı örüntü tarama yöntemi (Şekil 6.3), kolaylıkla, daha etkili örüntü tarama metotlarına; Hooke ve Jeeves metodu, veya bir en dik iniş metoduna (Bekey metodu) çevrilebilir.

Örüntü tarama metodu için de parest1 'deki gibi bir integral hata kriteri kullanılarak aynı sistem ve model seçilebilir. Ancak her adım esnasında hata integrali sadece  $K11$  ve  $K22$  'nin geçerli değerlerinde (Şekil 6.3 deki 0 noktası) değil aynı zamanda  $K11 \pm$

DK11,  $K_{22} \pm DK_{22}$  olmak üzere dört noktada belirlenmelidir. Bu, model denklemlerinin ve hata integralinin programda beş defa tekrar hesaplanmasını gerektirir. Başlangıç artışı DK11(DK22) için keyfi seçim yaklaşık olarak K11(K22)'in onda biri kadardır. Programda K11(K22) yönünde bir adıma gerek duyulmadığı her zaman için DK11(DK22) 'in değeri yarıya düşürülmektedir. Kriter-parametre uzayında daha düzgün aşağı ilerleme “vadiler” vermesi için algoritma bu şekilde düzenlenmiştir.



**Şekil 6.3** Ardaşıl parametre ayarını belirtmek için beş noktalı örüntü. Burada yeni merkez nokta 0' 'da olacaktır. Eğer IE1 ve IE2 'nin her ikisi de IE0 'dan daha büyük olsaydı, K11 'de alınacak adım olmazdı, DK11 yarı yarıya azaltılırdı ve yeni iterasyon merkezi 4 noktasında olurdu.

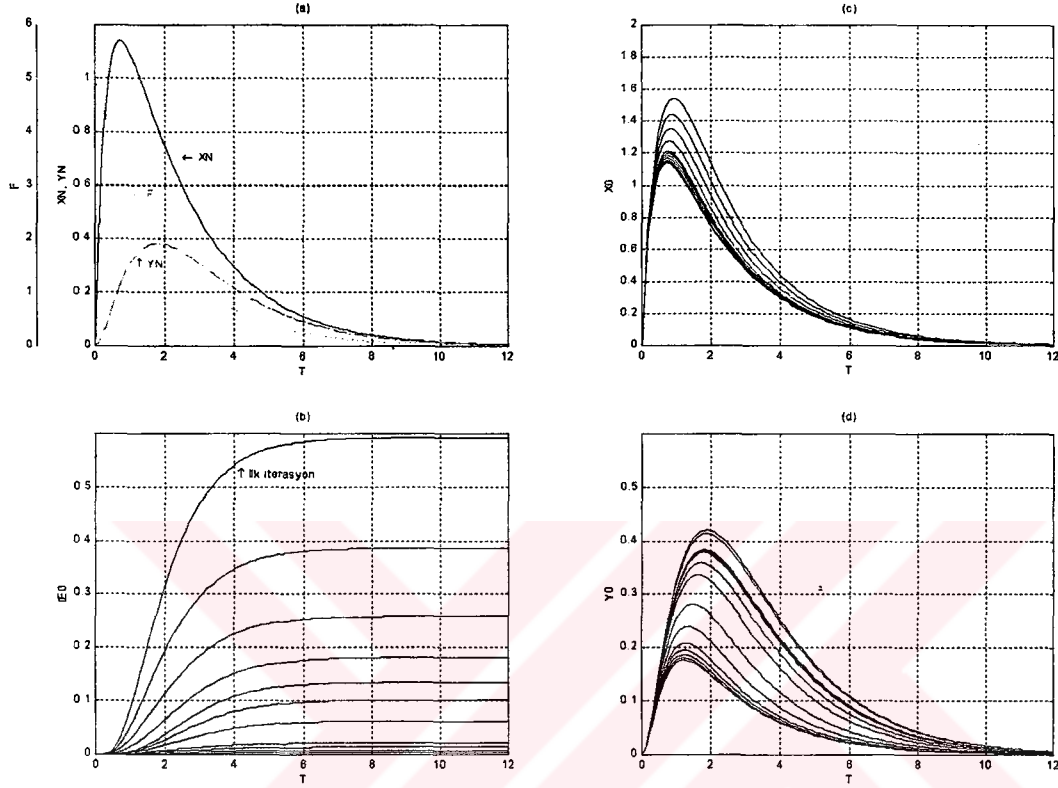
parest2, incelenen bu örnek için (sistemdeki lineer olmayan terim başlangıç olarak sıfırda) uygulanmış olan örüntü tarama işleminin yerine getirilişini gösteren bir MATLAB programıdır. Burada bir parametre süpürümü, hata kriterinin bir minimum değeri için aramayı yinelemek amacıyla kullanılır.

Bu programın son kısmındaki lojik ifadeler her iterasyonda gerektiği gibi K11 ve K22 'yi değiştirmek ve ayrıca kriter uzayında bir vadiye ulaşıldığında DK11 ve/veya DK22 'nin boyutunu azaltmak için kullanılır.

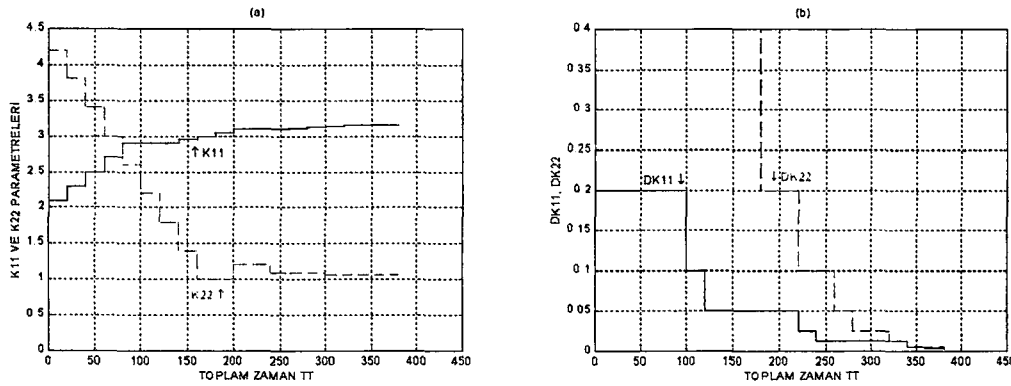
Şekil 6.4a 'da giriş dürtüsü  $F(t)$  'nin ve sistem yanıtları  $X_N$  ve  $Y_N$  'nin grafikleri gösterilmiştir. Şekil 6.4b 'de de  $A$  'nın artan değerleriyle sistem itere edilirken hata integralinin göreceli olarak düzgün bir şekilde azalması görülmektedir.

Şekil 6.5a 'da iterasyon boyunca K11 ve K22 parametrelerinin değişimi görülmektedir. Şekil 6.5b 'de, K11 ve K22 hatasız değerlerine yaklaşıırken DK11 ve

DK22 'nin artış değerlerinin oldukça hızlı bir şekilde azaldığı görülmektedir. “fprintf” MATLAB komutu kullanılarak, 20 iterasyon sonunda 3.15 ve 1.07 gerçek değerleriyle karşılaştırıldığında bu değerlere oldukça yakın olan  $K11 = 3.15000$ ,  $K22 = 1.06875$  kestirilmiş final değerleri elde edilmiştir.



**Şekil 6.4** (a) Sistem girişi ( $F$ ) ve cevapları ( $XN$  ve  $YN$ ). (b) İterasyon ilerlerken hata ( $IE0$ ) grafikleri. (c),(d) cevapların ( $X0$ ,  $Y0$ ) dizisi.



**Şekil 6.5** (a) İterasyon ilerlerken toplam zaman,  $TT = T + A \cdot TF$ , karşı çizilmiş  $K11$  ve  $K22$  parametreleri. (b) Toplam zamana karşı çizilmiş düzeltme artışları  $DK11$  ve  $DK22$ .

İncelenecek sistemin çok daha iyi bir model yaklaşımının ve parametre kestirim algoritmasının birleşiminden oluşmuş modelden modele çalışmalar, genellikle

hayvandan modele çalışmaların daha düzgün ve hızlı bir şekilde devam etmesi açısından yararlıdır.

Hooke ve Jeeves metodunda, IE0 kontrolü sonucu hatanın düşmüş olduğu görüldüğünde bu başarılı adımı izleyen benzer bir adım atılır ve böylece daha az iterasyonla minimum hataya yakınsanır. Kullanılan metot bu metotla değiştirilebilir ancak oluşacak programın kodu uzayacağından bilgisayar hesaplama süresinde çok büyük bir oranda azalma meydana gelmeyecektir.



## 7. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Oluşturulan modellerle gerçek çıkışlar arasında oldukça büyük benzerlikler vardır. Buda oluşturulan modellerin başarılı olduğu anlamına gelebilir. Bu çalışmada incelenmiş olan modeller, biyomodellemenin üç temel kullanım alanı olan eğitim-öğretim, klinik uygulama ve araştırmadan herhangi birine veya tümüne hizmet edebilir.

Bu çalışmada ayrıca fizyolojik modelleme hakkında bir modelcinin bilmesi gereken temel bilgiler de aktarılmış aynı zamanda bazı konulara belki de ilk kez değinilmiştir. Fizyolojik modelleme konusunda çalışma yapmak isteyen araştırmacılar bu bilgilerden oldukça yarar sağlayabilirler.

Yapılan çalışma sonunda elde edilmiş olan SIMULINK modelleri, özellikle biyomedikal mühendisliği ve hatta tıp eğitiminde kullanılabilir. Ayrıca, diğer fizyolojik sistemlerin ilavesiyle çok daha büyük ve kapsamlı modellerin oluşturulmasına temel teşkil edebilir.

## KAYNAKLAR

**Chang, P.P.,** 1974. Parameter Estimation in the Canine Cardiovascular System, IEEE Trans. Automatic Control, Vol. AC-19, No.6, pp 927-931.

**Joseph, D.B.,** 1995. The Biomedical Engineering Handbook, pp. 2386-2403, Crc Press, U.S.A.

**Korürek, M.,** 1996. Tıp Elektroniğinde Tasarım İlkeleri, İ.T.Ü. Elektrik-Elektronik Fakültesi Ofset Baskı Atölyesi, İstanbul.

**Korürek, M.,** 1986. Yapay Dolaşım Sistemi ve Modellemesi, Doktora Tezi, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

**Pehlivan, F.,** 1997. Biyofizik, Feryal Matbaası, Ankara.

**Rideout, V.C.,** 1991. Mathematical and Computer Modeling of Physiological Systems, Prentice Hall, U.S.A.

**Rideout, V.C.,** 1972. Cardiovascular System Simulation in Biomedikal Engineering Education, IEEE Trans. Biomed. Eng. , Vol. BME-19, No.2,pp. 101-107.

**Rideout, V.C.,** 1967. Difference – Differential Equations for Fluid Flow in Distensible Tubes, IEEE Trans. Biomed. Eng., Vol. BME-14, No.3, pp. 171-177.

**Yazgan, E. ve Korürek, M.,** 1995. Tıp Elektroniği, İ.T.Ü. Elektrik – Elektronik Fakültesi Ofset Baskı Atölyesi, İstanbul.



## **EKLER**

Ek 1: Bilgisayar Programı ( tezin arka iç kapağındadır).



## ÖZGEÇMİŞ

1991 'de girdiği Yıldız Üniversitesi Kocaeli Mühendislik Fakültesi Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Bölümü 'nü 1995 'de bitirmiş ve aynı yıl İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü 'nde Elektronik ve Haberleşme Anabilim dalı Biyomedikal Mühendisliği Programında Yüksek Lisansa başlamıştır. Derslerini vermiş ve tez aşamasındadır. Ekim 1997 'den beri Kocaeli Üniversitesi Kocaeli Meslek Yüksekokulu Biyomedikal Cihaz Teknolojisi programında araştırma görevliliği kadrosuyla halen çalışmaktadır.

