T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SEREBRAL KAN AKIŞINI DÜZENLEYEN FİZYOLOJİK KONTROL MEKANİZMALARININ MODELLENMESİ

Surhan BOZKURT

DOKTORA TEZİ

Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı

Elektronik Programı

Danışman

Doç. Dr. Umut Engin AYTEN

Haziran, 2022

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SEREBRAL KAN AKIŞINI DÜZENLEYEN FİZYOLOJİK KONTROL MEKANİZMALARININ MODELLENMESİ

Surhan BOZKURT tarafından hazırlanan tez çalışması 01.06.2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı, Elektronik Programı **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Umut Engin AYTEN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Umut Engin AYTEN, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Tülay YILDIRIM, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Haluk KÜÇÜK, Üye
Marmara Üniversitesi _____

Doç. Dr. Nihan KAHRAMAN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Esin ÖZTÜRK IŞIK, Üye
Boğaziçi Üniversitesi _____

Danışmanım Doç. Dr. Umut Engin AYTEN sorumluluğunda tarafımca hazırlanan "Serebral Kan Akışını Düzenleyen Fizyolojik Kontrol Mekanizmalarının Modellenmesi" başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Surhan BOZKURT

İmza

Aileme

ve

biricik eşime

TEŞEKKÜR

Çalışmam esnasında benden vaktini esirgemeyen, beni her daim cesaretlendiren ve bana sabır gösteren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Umut Engin AYTEN'e teşekkürü bir borç bilirim. Tez izleme komitemde yer alarak bu tezin şekillenmesinde önemli katkıları olan sayın Prof. Dr. Tülay YILDIRIM ve Prof. Dr. Haluk KÜÇÜK'e teşekkürü bir borç bilirim. Tez savunma jürimde yer alarak bana verdikleri önerilerle bu tezin son halini almasına katkı sağlayan sayın Doç. Dr. Nihan KAHRAMAN'a ve Doç. Dr. Esin ÖZTÜRK IŞIK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışmam esnasında benden desteğini esirgemeyen sevgili annem Halise BOZKURT ve babam Ali BOZKURT'a teşekkürü bir borç bilirim. Bana her zaman sorgulamayı öğreten ve bilimsel konulara karşı heyecan duymamı sağlayan sevgili abim Dr. Selim BOZKURT'a teşekkürü bir borç bilirim. Son olarak, bu tez çalışması sürecinde desteğini esirgemeyen, en zor zamanlarımda yanımda olan ve beni her daim cesaretlendirerek tezime odaklanmamı sağlayan sevgili eşim Hilmiye ÖZDİLEK BOZKURT'a teşekkürü bir borç bilirim.

Surhan BOZKURT

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ vii
KISALTMA LİSTESİ xi
ŞEKİL LİSTESİ xii
TABLO LİSTESİ xiv
ÖZET xv
ABSTRACT xvii
1 GİRİŞ 1
1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 4
1.3 Hipotez 5
2 DOLAŞIM SİSTEMİ VE SEREBRAL KAN DAMARLARI 6
2.1 Dolaşım Sistemi Fizyolojisi 6
2.1.1 Kalp Fizyolojisi 7
2.1.2 Kan Damarları 7
2.1.3 Willis Çevrimi ve Serebral Kan Damarları 8
3 DOLAŞIM SİSTEMİ MODELİ 10
3.1 Kalp ve Damar Sistemi Modeli 11
3.1.1 Kalp Fonksiyonu 11
3.1.2 Damar Sistemi 13
3.2 Fizyolojik Kontrol Mekanizmaları Modelleri 15
3.2.1 Büyük Dolaşım Sistemi Arteriol Damarı Direnç ve Kalp Ritim Kontrolü Mekanizmaları 15
3.2.2 Serebral Otoregülasyon Mekanizması ve CO_2 Reaktivitesi 16
3.3 Monte Carlo Analizi 19
3.4 Benzetim Sonuçları 21
3.5 Önerilen Modelin ve Benzetim Sonuçlarının Tartışılması 29
4 FİZYOLOJİK MODELLEME VE EGZERSİZ 33
4.1 Egzersiz Esnasında Dolaşım Sistemi Tepkisi 34
4.2 Barorefleks Kontrol Modeli ve Egzersiz 35
4.2.1 Barorefleks Reset Mekanizması Modeli 35
4.2.2 Egzersiz Esnasında Kalp Ritim ve Kalp Karıncığı Esneklik Kontrol Mekanizmaları Modeli 36

4.3 Büyük Dolaşım Sistemi Toplardamar Esneklik Kontrol Modeli 37
4.4 Solunum Sistemi Kontrol Mekanizması Modeli 38
4.5 Egzersiz Benzetimlerinde Monte Carlo Analizi 40
4.6 Benzetim Sonuçları 41
4.7 Egzersiz Modelinin ve Benzetim Sonuçlarının Tartışılması 52
5 SEREBRAL KAN DAMARLARI DİRENÇ OPTİMİZASYONU 55
5.1 Serebral Kan Damarları Direnç Parametresi Optimizasyonu 56
5.2 Benzetim Sonuçları 57
5.3 Önerilen Yöntemin ve Sonuçların Tartışılması 64
6 SONUÇ VE ÖNERİLER 66
KAYNAKÇA 68
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR 77

SİMGE LİSTESİ

V_A	Alveol solunumu
V_{Abasal}	Alveol solunumu temel değeri
C_{ao}	Aort damarı esnekliği
L_{ao}	Aortik damardaki kanın eylemsizliği
p_{aa}	Aortik kemer basıncı
p_{ao}	Aortik basınç
$N(t)$	Anlık ateşleme frekansı
MR_a	Anlık metabolik oran
$p_{ao,set}$	Aortik basınç set değeri
$p_{ao,set0}$	Aortik basıncın dinlenmedeki set değeri
R_{ao}	Aortik direnç
Q_{ao}	Aortik kan akışı
Q_{av}	Aortik kapakçıktaki kan akışı
$p_{a,CO2}$	Atardamarda dolaşan kandaki CO_2'in kısmi basıncı
$p_{a,O2}$	Atardamarda dolaşan kandaki O_2'in kısmi basıncı
P_I	Atmosferik gaz basıncı
k_e	Barorefleks kazancı
$p_{b,CO2}$	Beyinde dolaşan kandaki CO_2'in kısmi basıncı
$p_{CSF,CO2}$	Beyin sıvısındaki CO_2'in kısmi basıncı
$p_{vb,CO2}$	Beyin toplardamarındaki CO_2'in kısmi basıncı
R_{ars}	Büyük dolaşım sistemi arteriol damar direnci
ΔR_{ars}	Büyük dolaşım sistemi arteriol direncinin değişimi
S_{Rars}	Büyük dolaşım sistemi arteriol damar direnci duyarlılığı
$R_{ars,set}$	Büyük dolaşım sistemi arteriol damar direnci set değeri
C_{vs}	Büyük dolaşım sistemi toplardamar esnekliği
$C_{vs,0}$	Büyük dolaşım sistemi toplardamar esnekliği ilk değeri
τ_{CSF}	CO_2 difüzyonu zaman sabiti
α_{CO2}	CO_2'in kandaki çözünürlük katsayısı

$P_{ISF,CO2}$	Dokular arası alandaki CO_2'in kısmi basıncı
$P_{ISF,CO20}$	Dokular arası alandaki CO_2'in kontrol değeri
V_{ISF}	Dokular arası alan hacmi
$C_{ISF,CO2}$	Dokular arası alan CO_2 konsatrasyonu
$D_{L,CO2}$	Dokular arası alan ile beyindeki kan arasında CO_2 difüzyon katsayısı
$D_{M,CO2}$	Dokular arası alan ile hücreler arası alanlar arasında CO_2 difüzyon katsayısı
V_{ICF}	Hücreler arası alan hacmi
$P_{ICF,CO2}$	Hücreler arası alandaki CO_2'in kısmi basıncı
$C_{ICF,CO2}$	Hücreler arası alan CO_2 konsatrasyonu
ΔCBF_0	İstenilen serebral kan akışındaki değişim
CBF_0	İstenen serebral kan akış oranı
WL	İş yükü
A_{ao}	İş yüküne göre $p_{ao,set}$ değerinin artış oranı
T_{s1}	Kalp aktivasyonunun maksimum değere ulaştığı zaman
T_{s2}	Kalp aktivasyonunun minimum değere ulaştığı zaman
T	Kalp atım periyodu
a_{CON}	Kalp kasılması normalize frekans ortalama değeri
ΔE	Kalp kaslarının sistolik esnekliğinin barorefleks modülasyonu
τ_{CON}	Kalp kasılması zaman sabiti
h1	Kalp ritmi kontrol katsayısı
h2	Kalp ritmi kontrol katsayısı
h3	Kalp ritmi kontrol katsayısı
h4	Kalp ritmi kontrol katsayısı
h5	Kalp ritmi kontrol katsayısı
h6	Kalp ritmi kontrol katsayısı
$F_{HR,S}$	Kalp ritmini kontrol eden normalize sempatik frekans
$F_{HR,S}$	Kalp ritmini kontrol eden normalize vagal frekans
$b_{HR,S}$	Kalp ritim kontrolü sempatik aktivite katsayısı
$\tau_{HR,S}$	Kalp ritim kontrolü sempatik aktivite zaman sabiti
$b_{HR,V}$	Kalp ritim kontrolü vagal aktivite katsayısı

$\tau_{HR,V}$	Kalp ritim kontrolü vagal aktivite zaman sabiti
$a_{HR,S}$	Kalp ritmi sempatik aktivitesi normalize frekans ortalama değeri
$a_{HR,v}$	Kalp ritmi vagal aktivitesi normalize frekans ortalama değeri
α	Sinir sistemi nomalize frekans ortalaması
β	Sinir sistemi nomalize frekans katsayısı
b_{CON}	Sol karıncık esneklik kontrol katsayısı
K_1	Kontrol sabiti
T_{pwb}	Kulakçık kasılmasının başlama anı
T_{pww}	Kulakçık kasılmasının bitiş anı
$E_{la,max}$	Maksimum sol kulakçık esneklik katsayısı
d	Medulla yüzeyinin altındaki merkezi reseptör derinliği
K_{CR}	Merkezi reseptör katsayısı
N_{CON}	Merkesi sinir sisteminde esnekliği kontrol eden sempatik boşalma
$N_{HR,S}$	Merkesi sinir sisteminde kalp ritmini kontrol eden sempatik boşalma
$N_{HR,V}$	Merkesi sinir sisteminde kalp ritmini kontrol eden vagal boşalma
M_{CO2}	Metabolik CO_2 üretim oranı
MRR	Metabolik oran
MRV	Metabolik sinir sürme etkeni
$E_{la,min}$	Minimum sol kulakçık esneklik katsayısı
Q_{mi}	Mitral kapakçıktaki kan akışı
V_{O2}	Oksijen tüketimi
p_{oa}	Oküler perfüzyon basıncı
$p_{ao,m}$	Ortalama aortik basınç
$\Delta p_{ao,m}$	Ortalama aortik basıncın değişimi
K_{aut}	Otoregülasyon kazancı
τ_{aut}	Otoregülasyon zaman sabiti
C_{pc}	Pial arteriol damar esnekliği
V_{pc}	Pial arteriel damar hacmi
K_r	Serebral direnç sabiti
CBF	Serebral kan akışı oranı

CBF_n	Serebral kan akış oranının nominal değeri
V_{cc}	Serebral kılcal damar hacmi
x_{aut}	Serebral otoregülasyon değişkeni
k_p	Sigmoidal serebral otoregülasyon eğrisi merkesi eğimi tersi
C_n	Sigmoidal serebral otoregülasyon eğrisi orta noktası
τ_{ND}	Sinir sistemi tetiklemesi zaman sabiti
$p_{lv,0}$	Sol karıncık basıncının başlangıç koşulu
p_{lv}	Sol karıncık basıncı
$E_{lv,d}$	Sol karıncık diastolik esnekliği
e_{lv}	Sol karıncık esneklik fonksiyonu
e_{la}	Sol kulakçık esneklik fonksiyonu
V_{lv}	Sol karıncık hacmi
F_{CON}	Sol karıncık esnekliğini kontrol eden normalize iç boşalma frekansı
$E_{lv,s}$	Sol karıncık sistolik esnekliği
$V_{lv,0}$	Sol karıncık sıfır basınç hacmi
p_{la}	Sol kulakçık basıncı
V_{la}	Sol kulakçık hacmi
RQ	Solunum oranı
MR_b	Temel metabolik oran
t	Zaman
D	Zaman gecikmesi

KISALTMA LİSTESİ

ACA	Ön serebral atardamarı
ACHA	Ön serebral koroidal damarı
ACOA	Ön serebral iletim damarı
AV	Alveol solunumu
EDP	Diyastol sonu basıncı
ESP	Sistol sonu basıncı
BA	Baziler atardamar
CBF	Serebral kan akış oranı
CC	Serebral kılcal damarı
CO	Kalp çıkışı
HR	Kalp ritmi
ICA	İç şah damarı
KY	Kalp yetmezliği
LVEF	Sol karıncık ejeksiyon oranı
MCA	Orta serebral atardamar
OA	Oftalmik atardamar
PC	Pial arteriol damarı
PCA	Arka serebral atardamar
PCOA	Arka serebral iletim damarı
VC	Serebral toplardamar
VSE	Sol karıncık esnekliği

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 İnsan dolaşım sistemi 6

Şekil 2.2 Serebral kan damarları 8

Şekil 3.1 Serebral kan akışı üzerinde etki eden etkenler [45] 10

Şekil 3.2 Dolaşım sistemi elektrik analog benzetimi ve otoregülasyon mekanizmaları blok diyagramları 20

Şekil 3.3 Dinlenmiş dolaşım sistemi modeli için hemodinamik işaretler. a)sağlıklı model hemodinamik basınçlar b)kalp yetmezliği modeli hemodinamik basınçlar c)sağlıklı model kalp odacık hacimleri d)kalp yetmezliği modeli kalp odacık hacimleri 21

Şekil 3.4 İç şah damarları ve omur atardamarları kan akış oranları. 22

Şekil 3.5 Baziler ve ön serebral atardamarları kan akış oranları 23

Şekil 3.6 Orta ve arka serebral atardamarları kan akış oranları. 24

Şekil 3.7 Üst beyincik ve oftalmik atardamarları kan akış oranları 25

Şekil 3.8 Oküler perfüzyon basınçları. 26

Şekil 3.9 Sağlıklı ve kalp yetmezliği içeren dolaşım distemi modelleri için Monte Carlo analizi 28

Şekil 4.1 Egzersiz için dolaşım sistemi modeli ve kontrol mekanizmaları blok diyagramları 41

Şekil 4.2 Dinlenmiş dolaşım sistemi modeli için hemodinamik işaretler a)sağlıklı model hemodinamik basınçlar b)kalp yetmezliği modeli hemodinamik basınçlar c)sağlıklı model kalp odacık hacimleri d)kalp yetmezliği modeli kalp odacık hacimleri 42

Şekil 4.3 İç şah damarlarındaki ve omur atardamarlarındaki kan akış oranları. ... 43

Şekil 4.4 Baziler atardamar ve ön serebral atardamarlardaki kan akış oranları 44

Şekil 4.5 Orta serebral ve arka serebral atardamarlardaki kan akış oranları 45

Şekil 4.6 Beyincik üst ve oftalmik atardamarlardaki kan akış oranları 46

Şekil 4.7 Dinlenen ve egzersiz yapan dolaşım sistemi modelleri için oküler perfüzyon basınçları 46

Şekil 4.8 Sağlıklı ve kalp yetmezliği modellerinde Monte Carlo analizi sonuçları . 51

Şekil 5.1 Willis çevrimi anatomileri a)ön serebral atardamar A1 bölümü eksik b)arka serebral atardamar P1 bölümü eksik 55

Şekil 5.2 Serebral kan damarları elektrik analog benzetimi 57

Şekil 5.3 Dinlenmiş dolaşım sistemi modeli için hemodinamik işaretler a)sağlıklı model hemodinamik basınçlar b)kalp yetmezliği modeli hemodinamik basınçlar c)sağlıklı model kalp odacık hacimleri d)kalp yetmezliği modeli kalp odacık hacimleri 58

Şekil 5.4 Farklı anatomik yapıdaki serebral kan damarlar modelleri için sol ve sağ iç şah damarları kan akış oranları..... 60

Şekil 5.5 Farklı anatomik yapıdaki serebral kan damarlar modelleri için omur atardamarı kan akış oranları 61

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1 Sol karıncık ve sol kulakçık model parametreleri 12
Tablo 3.2 Büyük dolaşım sistemi damar parametreleri 13
Tablo 3.3 Serebral kan damarları model parametreleri 14
Tablo 3.4 Büyük dolaşım sistemi arteriol damarı direnç kontrol mekanizması model parametreleri 15
Tablo 3.5 Kalp ritmi kontrol mekanizması parametreleri 16
Tablo 3.6 Serebral otoregülasyon ve gaz alışverişi model parametreleri 19
Tablo 3.7 Kontrol edilen model parametre aralıkları 20
Tablo 3.8 Hemodinamik, ortalama serebral kan akış oranları ve oküler perfüzyon basıncı sonuçları 26
Tablo 4.1 Egzersiz benzetimlerinde kullanılan büyük dolaşım sistemi parametreleri 34
Tablo 4.2 Egzersiz benzetiminde kullanılan serebral kan dolaşımı parametreleri 35
Tablo 4.3 Barorefleks kontrol parametreleri 37
Tablo 4.4 Büyük dolaşım sistemi toplardamar esneklik kontrol mekanizması model parametreleri 37
Tablo 4.5 Solunum sistemi kontrol mekanizması model parametreleri 39
Tablo 4.6 Egzersiz modeli ve kontrol edilen model parametre aralıkları 40
Tablo 4.7 Dinlenme ve 25W egzersiz için hemodinamik ve solunum sistemi sonuçlarının klinik verilerle karşılaştırılması 47
Tablo 4.8 50W ve 75W egzersiz için hemodinamik ve solunum sistemi sonuçlarının klinik verilerle karşılaştırılması 48
Tablo 4.9 Dinleme ve 25W benzetimlerinde bölgesel serebral kan akış oranları ve oküler perfüzyon basıncı sonuçları 49
Tablo 4.10 50W ve 25W benzetimlerinde bölgesel serebral kan akış oranları ve oküler perfüzyon basıncı sonuçları 50
Tablo 5.1 Serebral kan damarları model parametreleri 59
Tablo 5.2 İç serebral atardamarlar sistolik ve diastolik kan akış oranları 62
Tablo 5.3 Bölgesel serebral ortalama kan akış oranları 63

ÖZET

Serebral Kan Akışını Düzenleyen Fizyolojik Kontrol Mekanizmalarının Modellenmesi

Surhan BOZKURT

Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Doç. Dr. Umut Engin AYTEN

Beyin toplam vücut kütlesinin %2-3'lük bir bölümünü oluşturmasına rağmen, beyin fonksiyonlarının işlevini yerine getirebilmesi için kalp çıkışının ortalama %15'ine ihtiyaç duymaktadır. Willis Çevriminin ana görevi beyin fonksiyonlarının yerine getirilebilmesi için beyne yeterli kanın sağlanmasıdır. Bu çalışmada, serebral kan akışını düzenleyen fizyolojik kontrol mekanizmaları arasındaki etkileşimin hem sağlıklı kişilerde hem de kalp yetmezliği olan hastalarda serebral kan akışını düzenlemede oynadıkları rol çoklu parametre modellemesi kullanılarak gösterilmiştir. Bu çalışma kapsamında ilk olarak, dinlenme durumundaki fizyolojik koşullar göz önünde bulundurulmuştur. Bundan dolayı, büyük dolaşım sistemi arteriol damar direnç kontrol mekanizması, kalp ritmi kontrol mekanizması, serebral otoregülasyon mekanizması ve serebral CO_2 reaktivitesi arasındaki etkileşim modellenmiştir. Bir sonraki aşamada ise, sağlıklı kişilerde ve kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz esnasında aktif olarak çalışan kontrol mekanizmaları arasındaki etkileşimin serebral kan akışı üzerindeki etkisi modellenmiştir. Bu bağlamda, büyük dolaşım sistemi arteriol damar direnç kontrol mekanizması, kalp ritim kontrol mekanizması, sol karıncık esneklik kontrol

mekanizması, solunum kontrol mekanizması, büyük dolaşım sistemi toplardamar esneklik kontrol mekanizması, serebral otoregülasyon mekanizması ve serebral CO_2 reaktivitesi arasındaki etkileşimin dinlenme ve 25W, 50W ve 75W'lık egzersizlerde hem sağlıklı kişilerde hem de kalp yetmezliği olan hastalarda serebral kan akışı üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Ayrıca, çalışmanın son bölümünde faklı anatomik yapılardaki Willis Çevrimleri için doğru fizyolojik parametrelerin kestiriminde kullanılmak üzere bir parametre optimizasyonu algoritması önerilmiştir. Benzetim sonuçlarında, dinlenme durumunda belirtilen kontrol mekanizmalarının kullanılmasının klinik verilere daha yakın sonuçların elde edilmesini sağladığı görülmüştür. Ayrıca, kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz seviyesinin belli bir seviyeye çıkamadığı bilinse de, kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz esnasında belirtilen kontrol mekanizmaları arasındaki etkileşimin serebral kan akışı düzenlemede sağlıklı kişilere göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Son olarak da, önerilen optimizasyon yönteminin farklı anatomik yapılara sahip Willis Çevrimlerinde klinik veriler dahilinde fizyolojik parametreleri tespit edebildiği gösterilmiştir. Benzetim sonuçları deneysel çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Serebral kan akışı, matematiksel modelleme, kalp yetmezliği.

ABSTRACT

Modelling of The Physiological Control Mechanisms Regulating Cerebral Blood Flow Rate

Surhan BOZKURT

Department of Electronics and Communication Engineering

Doctor of Philosophy Thesis

Supervisor: Doç. Dr. Umut Engin AYTEN

Although the brain is 2-3% of the mass body, it requires 15% of the total cardiac output to maintain its function. The main role of the Circle of Willis is supplying sufficient blood to brain to fulfil its functions. In this study, the role of interaction among physiological control mechanisms regulating cerebral blood flow rate on cerebral blood flow rate was shown for healthy subjects and patients with heart failure by using lumped-parameter modelling. First of all, resting state was taken into account. Therefore, the interaction among systemic arteriolar resistance control mechanism, heart rate control mechanism, serebral autoregulation mechanism and serebral CO_2 reactivity was modelled. In the next step, the interaction among autoregulatory mechanisms which are active during exercise was modelled to show its effects on cerebral blood flow rate. Therefore, the interaction among systemic arteriolar resistance control mechanism, heart rate control mechanism, ventricular elastance control mechanism, respiratory control mechanism, systemic venous compliance control mechanism, cerebral autoregulatiom mechanism and cerebral CO_2 reactivity was modelled to show its effects on cerebral blood flow rate in the healthy subjects and patients with heart failure at rest and during 25W, 50W and 75W exercise. Additionally, a parameter

optimization algorithm was proposed to estimate the proper parameters of the Circle of Willis which has different anatomical structure in the last part of the study. The simulation results showed that more accurate results can be obtained by using the interaction among mentioned regulatory mechanisms at rest. Although, it is known that the patients with heart failure can not attain high exercise levels compare to healthy subjects, it was shown that the interaction among control mechanisms mentioned is less effective in the regulation of cerebral blood flow rate in the patients with heart failure. Finally, it was shown that the optimization algorithm proposed can properly adjust the parameters of the Circle of Willis models simulating various anatomical structure. The simulation results were compared to the results of experimental studies.

Keywords: Cerebral blood flow rate, mathematical modelling, heart failure.

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Beyin fonksiyonlarının yerine getirilebilmesi için yeterli oksijen ve enerji kaynağının sağlanmasında, serebral kan akışını düzenleyen mekanizmaların önemli bir rolü bulunmaktadır [1]. Beyin toplam vücut kütlesinin yalnızca %2-3'lük bölümünü oluşturmasına rağmen, toplam kalp çıkışının %15'ine ihtiyaç duymaktadır [2]. Serebral kan akışının dinlenmiş bir fizyolojide ihtiyaç duyulan seviyede tutulmasında kalp çıkışı, kan basıncındaki değişim, sinir sistemi aktivitesi ve atardamarlarda dolaşan kandaki oksijen (O_2) ve karbondioksit (CO_2) kısmi basınç değerleri önemli bir rol oynamaktadır [3], [4].

Serebral otoregülasyon mekanizması, perfüzyon basıncındaki değişime tepki vermekte ve pial arteriol damarlarının çapını değiştirerek serebral kan akışını düzenlemektedir [5], [6]. Ayrıca, atardamarlarda dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı, serebral kan akışının düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Kandaki CO_2 kısmi basıncının artışı, serebral kan damarlarında genişlemeye neden olmaktadır ve bunun sonucu olarak toplam serebral kan akışı artmaktadır. Diğer yandan, kandaki CO_2 kısmi basıncının azalması ise serebral kan damarlarında daralmaya neden olmaktadır ve bunun sonucu olarak toplam serebral kan akışı azalmaktadır [7]. Bununla birlikte, kandaki O_2 kısmi basıncı 50 mmHg'nın altına düşmediği sürece, O_2'nin toplam serebral kan akışı üzerinde kayda değer bir etkisi bulunmamaktadır [8]. Serebral kan akışının kalp çıkışı ile düzenlenmesi, bir organın damar yapısının direnimine, esnekliğine ve o organ içerisindeki kan dağılımına bağlıdır. Yine de, belirtilen parametreler çok sayıda etkene bağlı olduğu için kalp çıkışının serebral kan akışı üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir [9]. Bunlara ek olarak, sinir sisteminin toplam serebral kan akışı üzerindeki etkisinin, diğer kontrol mekanizmalarının etkisi ile kıyaslandığında daha az olduğu bilinmektedir [10].

Serebral kan akışında meydana gelebilecek bir değişimin bacaklarda kuvvetsizlik [11], görme bozukluğu [12] ve konuşma zorlukları [13] gibi fizyolojik etkilerinin olabileceği yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir. Toplam serebral kan akışının azalması duygusal, otonomik ve bilişsel bozukluklar gibi nörolojik sorunlara da yol açabilmektedir [14]. Bunlara ek olarak, oftalmik atardamar direnç göstergesindeki artış ve glokoma hastalığı, toplam serebral kan akışındaki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir [15]. Ayrıca, kalp yetmezliğine bağlı olarak büyük dolaşım arteriol damarları direnç kontrol mekanizmasının fonksiyonunda bozulma meydana gelebilmektedir. Bu durum toplam serebral kan akışının azalmasına neden olmaktadır [16]–[18].

Yapılan çalışmalar egzersiz sırasında toplam serebral kan akışında artış meydana geldiğini göstermektedir [19]–[21]. Egzersiz sırasında kalp çıkışının, kan basıncındaki değişimin ve sinir sistemi aktivitesinin serebral kan akışının düzenlenmesinde rol oynadığını gösteren bulgular olsa da, bu etkenlerin egzersiz sırasında serebral kan akışı üzerindeki etkileri belirsizliğini korumaktadır. Toplam serebral kan akışının otoregülasyon sınırları içerisinde sabit olduğu kabul edilmesine rağmen, ortalama aortik basınçta meydana gelen her 10 mmHg'lık artış, serebral kan akışında %6'lık bir artışa neden olmaktadır [22]. Ayrıca, ortalama aortik basıncın egzersiz sırasında serebral kan akışını düzenlemede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [23], [24]. Kalp çıkışı, serebral kan akışının düzenlenmesinde rol oynasa da, egzersiz sırasında artan kalp ritmi kalp çıkışının artmasına neden olmaktadır [25]. Belirtilen bu etkenlerin dışında, atardamarlarda dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı serebral kan akışının düzenlenmesinde belirgin bir rol oynamaktadır. Atardamarlarda dolaşan kandaki CO_2 konsantrasyonu solunumdan etkilenmektedir [26] ve egzersiz sırasında kandaki CO_2 kısmi basıncı dinlenmiş bir fizyolojideki seviyesini korumaktadır [27].

Kalp yetmezliği vakalarında, ortalama aortik basınç seviyesinde ve kalp çıkışında dikkate değer bir azalma meydana gelmektedir. Bu duruma bağlı olarak, toplam serebral kan akışında %30'luk bir azalma meydana gelebilir [28]. Kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz sırasında ortalama aortik basınçta artış meydana gelse de, kalp karıncık kasılma yeteneğindeki azalmadan dolayı kalp yeterli düzeyde kan pompalayamamaktadır [29]. Ayrıca, kalp yetmezliği olan hastalarda kalp ritminin

ve solunum tepkisinin sağlıklı bireylere göre egzersiz sırasında daha yüksek bir seviyede olduğu tespit edilmiştir [30], [31].

Matematik modelleme fizyolojinin farklı koşullar altında tepkisini anlamada oldukça sık kullanılan yöntemlerden biridir. Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde, beyni besleyen damarlarda [32] ve orta serebral kan damarlarında [33] tıkanıklık olması durumunda serebral otoregülasyon mekanizmasının tepkisi modellenmiştir. Bununla birlikte, altı farklı serebral kan damarını içeren bir model kullanılarak, farklı serebral kan damarlarında tıkanıklık meydana gelmesi durumunda otoregülasyon mekanizmasının ve serebral CO_2 reaktivitesinin tepkisini gösteren bir çalışma da yapılmıştır [34]. Ayrıca, tek taraflı şah damarı tıkanıklığının serebral otoregülasyon üzerindeki etkisi hem normal hem de anomali içeren serebral kan damarı modelleri kullanılarak incelenmiştir [35]. Belirtilen çalışmaların haricinde, oturma pozisyonunda bulunan bir fizyolojinin ayağa kalkması durumunda serebral otoregülasyon mekanizmasının verdiği tepki modellenmiştir [36]. Ayrıca, kalp yetmezliği olan hastalarda sol karıncık destek cihazının serebral otoregülasyon üzerindeki etkisi matematiksel modelleme kullanılarak açıklanmıştır [37]. Atriyal fibrilasyonun serebral otoregülasyon üzerindeki etkisi de matematik modelleme kullanılarak gösterilmiştir [38]. Bu çalışmalarda, serebral kan akışını değerlendirmek için sadece tek bir otoregülasyon mekanizması kullanılmıştır. Bundan dolayı, serebral kan akışını düzenleyen barorefleks kontrol mekanizması, serebral otoregülasyon mekanizması ve serebral CO_2 reaktivitesi arasındaki etkileşimin serebral kan akışı üzerine etkisi belirsizliğini korumaktadır. Dahası, bu çalışmalar sadece dinlenmiş fizyolojiye ait sonuçları içermektedir. Egzersizin serebral kan akışı üzerinde etkisini açıklayan bir modelleme çalışması da yapılmamıştır. Ayrıca, bu çalışmalarda model parametrelerinin farklı klinik durumlar için nasıl belirlendiğini açıklayan sistematik bir yöntem belirtilmemiştir.

Optimizasyon yöntemleri, fizyolojik modellerin farklı klinik koşullara göre parametre değerlerinin kestiriminde sıklıkla kullanılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde, nefes alma işleminin daha iyi anlaşılabilmesi için solunum kontrol sistemi parametrelerinin optimizasyonu farklı klinik durumlar için yapılmıştır [39]. Dahası, solunum sistemi parametrelerini belirlemede en iyi

yöntemin belirlenmesi için farklı optimizasyon yöntemleri karşılaştırılmıştır [40]. Ayrıca, beş bölümlü bir atardamar modeli kullanılarak, modeldeki her bir parametrenin organlar üzerindeki etkisini tespit etmek için optimizasyon yöntemleri kullanılmıştır [41]. Dahası, atardamar basıncı ve serebral kan akış hızını belirlemek için doğrusal olmayan bir optimizasyon yöntemi kullanılmıştır [42]. Bahsi geçen bu çalışmalarda, serebral kan damarları model parametrelerini belirlemede kullanılan sistematik bir yöntem belirtilmemiştir.

Bu çalışmada, barorefleks kontrol mekanizmasının bölümleri olan büyük dolaşım arteriol damarı direnç kontrol mekanizması ve kalp ritim kontrol mekanizması, serebral otoregülasyon mekanizması ve serebral CO_2 reaktivitesi etkileşiminin serebral kan akışı üzerindeki etkisi hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği olan fizyolojiler için dinlenme durumunda modellenmiştir. Bir sonraki aşamada ise, egzersizin serebral kan akışı üzerindeki etkisini anlamak için daha önce belirtilen kontrol mekanizmalarına ek olarak modelimize barorefleks reset mekanizması, sol karıncık esneklik kontrol mekanizması, büyük dolaşım toplardamar esneklik kontrol mekanizması ve solunum sistemi kontrol mekanizması eklenmiştir. Egzersiz sırasında bu mekanizmalar arasındaki etkileşimin serebral kan akışını üzerindeki etkisini anlamak için hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği olan fizyolojik modeller kullanılarak farklı iş yüklerinde benzetimler gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın son bölümünde ise farklı fizyolojik koşullarda serebral kan damarı parametrelerini belirlemek için bir optimizasyon yöntemi önerilmiştir. Önerilen yöntem normal, ön serebral atardamarı A1 bölümü eksik olan ve arka serabral atardamarı P1 bölümü eksik olan serebral kan damarları modelleri kullanılarak hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği durumlarında test edilmiştir. Çalışmanın her bir adımında elde edilen sonuçlar, deneysel ve klinik çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

1.2 Tezin Amacı

Kalp yetmezliğinin serebral kan akışı üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Kalp yetmezliği olan hastalara mevcut tedaviye destek olması amacıyla, kalp kaslarının güçlenmesi için egzersiz yapmaları önerilmektedir. Dahası, ileri seviye kalp yetmezliği olan ve uygun organ bulunamadığı için sol karıncık destek cihazı takılan hastalarda beyin kanamasına bağlı ölümler oldukça

sık görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, kalp yetmezliğinin serebral kan akışı üzerindeki etkilerinin hayvan deneyleri ve klinik testlerden önce hem dinlenmiş hem de egzersiz yapan fizyolojik koşullar için değerlendirilmesini sağlayacak bir matematik model geliştirmektir. Geliştirilen model yapay organların serebral kan akışı üzerindeki etkilerinin klinik testler öncesi anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bu sayede, yapay organ parametreleri fizyolojik koşullara uygun olacak şekilde optimize edilebilecektir.

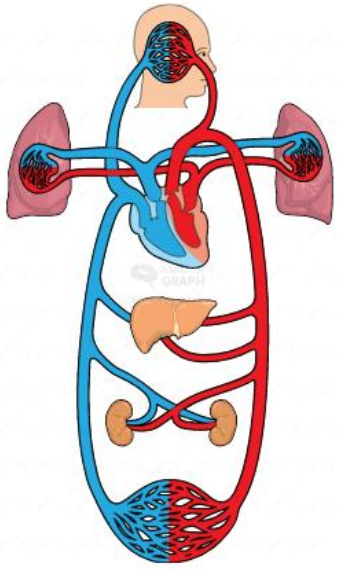
1.3 Hipotez

Daha önce yapılan çalışmalarda, farklı fizyolojik koşullar için serebral kan akışını düzenleyen kontrol mekanizmaları ayrı ayrı modellenmiştir. Dinlenmiş bir fizyoloji için önerilecek modellerde büyük dolaşım sistemi arteriol damarı direnç kontrol mekanizması, kalp ritim kontrol mekanizması, serebral otoregülasyon kontrol mekanizması ve serebral CO_2 reaktivitesi arasındaki etkileşimin kullanımı sayesinde, doğruluğu daha yüksek sonuçlar elde edilebilir. Egzersiz benzetimlerinde ise yukarıda belirtilen kontrol mekanizmaları ile beraber sol karıncık esneklik kontrol mekanizması, solunum kontrol mekanizması, büyük dolaşım sistemi toplardamar esneklik kontrol mekanizması arasındaki etkileşimin kullanımı sayesinde, doğruluğu yüksek sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca, normal ve anomali içeren Willis Çevrimi modellerinde, tek yönlü tarama yöntemi kullanılarak bütün dirençlerin fizyolojik koşullara uygun olarak ayarlanarak klinik verilere uygun sonuçlar elde edilebilir.

2
DOLAŞIM SİSTEMİ VE SEREBRAL KAN DAMARLARI

2.1 Dolaşım Sistemi Fizyolojisi

Dolaşım sistemi iki önemli bileşenden oluşmaktadır. Bu bileşenler kalp ve kan damarlarıdır. Kalp, içerisine dolan kanı pompalayan iki adet pompa gibi düşünülebilir. Bu iki pompa arasında küçük dolaşım sistemi ve büyük dolaşım sistemi bulunmaktadır. Küçük dolaşım sistemi aynı zamanda akciğer dolaşımı olarak da adlandırılmaktadır. Kalbin sağ tarafından çıkan kirli kan akciğerlere gelir ve burada kan ile alveoller arasında CO_2 ve O_2 alışverişi gerçekleşir. Daha sonra, temizlenen kan küçük dolaşım sistemi toplardamarları vasıtasıyla kalbin sol tarafına dolar [43]. İnsan dolaşım sistemine ait genel bir çizim Şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1 İnsan dolaşım sistemi

Büyük dolaşım sistemi, akciğerler haricindeki bütün organların içindeki ve dışındaki damarları kapsamaktadır. Kalbin sol tarafından pompalanarak çıkan temiz kan büyük dolaşım sistemine gelir ve burada organlara dağılır. Sonrasında, organlardan çıkan kirli kan büyük dolaşım toplardamarı vasıtasıyla tekrardan kalbin sağ tarafına gelir [43].

Dolaşım sisteminin tamamı düşünüldüğünde, kalbin sağ tarafı, sol tarafı, büyük ve küçük dolaşım sistemlerinin birbirine paralel olduğu görülmektedir. Bundan dolayı, kalbin sağ tarafından pompalanan kan küçük dolaşım sistemine girer. Küçük dolaşım sisteminden sonra kan kalbin sol tarafına gelir. Buradan da büyük dolaşım sistemine pompalanır ve ardından kalbe geri döner [43].

2.1.1 Kalp Fizyolojisi

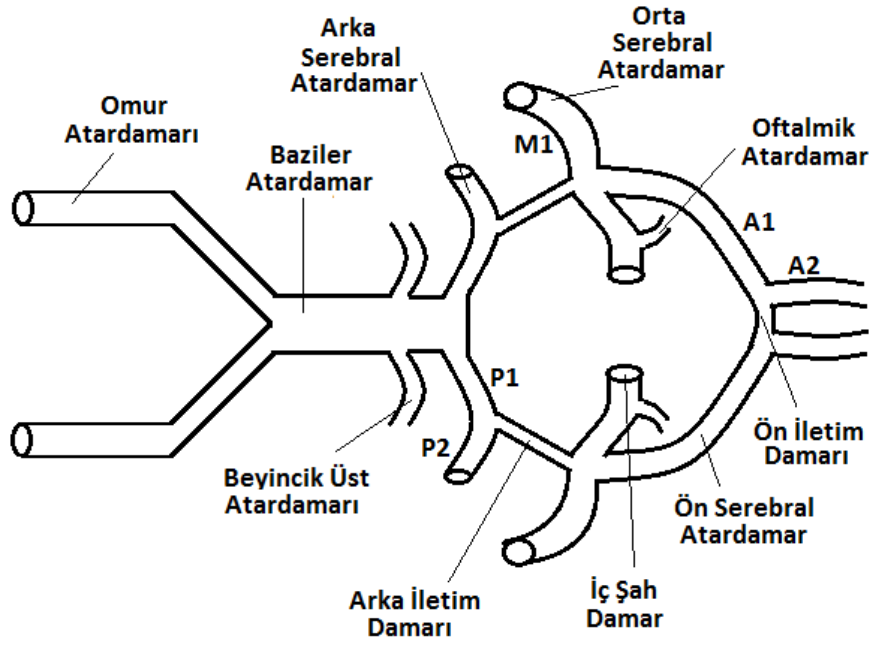
Kalp dört odacıktan meydana gelmektedir. Bu odacıklar sırasıyla sağ kulakçık, sağ karıncık, sol kulakçık ve sol karıncıktır. Kalp, diğer organlara kan pompalamaktadır. Eğer kalbe kirli kan gelmişse oradaki basınç değeri düşüktür. Dolaşım sisteminde basınç mmHg ile gösterilir. Sağ kulakçık büyük dolaşım sisteminden kirli kanı alır. Buradaki basınç yaklaşık olarak 0 mmHg'dır. Kirli kan triküspid kapakçıktan geçerek sağ karıncığa dolar. Sağ karıncık kasılarak kanı küçük dolaşım atardamarına pompalar. Bu olay maksimum kan basıncını (sistolik basınç) üretir. Maksimum kan basıncı 20-30 mmHg' aralığındadır. Kan küçük dolaşım sisteminden geçerken basınç yaklaşık olarak 10 mmHg'ya düşer. Kan küçük dolaşım toplardamarından sol kulakçığa gelir. Daha sonra, mitral kapakçıktan geçerek sol karıncığa dolar. Sol karıncığın kasılması ile büyük dolaşım atardamarına pompalanır. Bu esnada oluşan maksimum kan basıncı (sistolik basınç) 100-140 mmHg aralığındadır. Görüldüğü üzere, sağ karıncık düşük basınç, sol karıncık ise yüksek basınç pompası gibi davranır [43].

Kalbin pompalama aktivitesi genellikle kalp çıkışı terimi ile ifade edilir. Kalp çıkışı her bir kasılmada boşaltılan kan miktarı (atım hacmi) ile kalp atış hızının çarpımıdır. Kalp atış hızındaki veya boşaltılan kan miktarındaki değişim kalp çıkışını değiştirir [43].

2.1.2 Kan Damarları

Kan damarları atardamarlar, arteriol damarları, kılcal damarlar ve toplardamarlardan oluşmaktadır. Sol karıncık kasılmaya başladığında, aort damarındaki basınç yaklaşık olarak 80 mmHg'dır. Bu aorttaki en düşük basınç (diastolik basınç) değeridir. Sol karıncık kasılması sonunda aorttaki maksimum basınç (sistolik basınç) yaklaşık olarak 120 mmHg'dır. Atardamarlardaki ortalama basınç distolik basıncın %60'ı ve sistolik basıncın %40'ının toplamına eşittir [43].

Damarlardaki kan akışı, damarlardaki basınç farkı sayesinde gerçekleşmektedir. Kan akışı, damardaki basınç farklı ile damarın akışa gösterdiği direnimin oranıdır [43].



Şekil 2.2 Serebral kan damarları

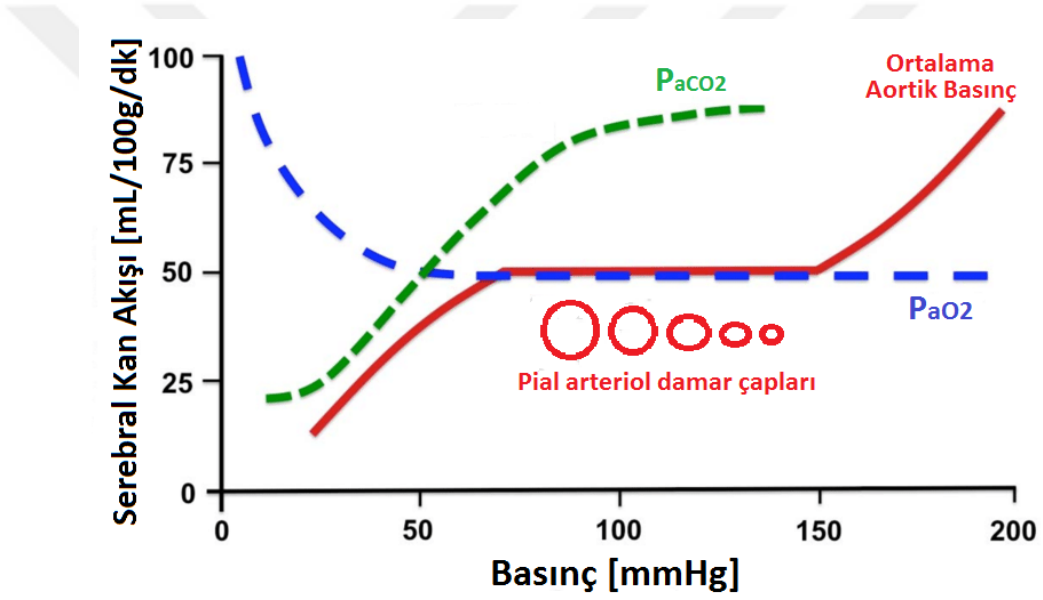
2.1.3 Willis Çevrimi ve Serebral Kan Damarları

Serebral kan damarlarının yapısı incelendiğinde, dört adet damarın beyne kan sağladığı görülmektedir. Bu damarlar sırası ile sol ve sağ iç şah damarları ile sol ve sağ omur damarlarıdır. Omur atardamarlarından gelen kan, baziler atardamarda toplanır ve Willis Çevrimi sayesinde iç şah damarlardan gelen kanla birleşir. Bu damarların sağladığı kan, sağ ve sol ön serebral atardamar, sağ ve sol orta serebral atardamarlar ve sağ ve sol arka serebral atardamarlar üzerinden beyin dokusuna dağılır. İç şah damardan gelen kan, orta ve ön serebral atardamarlar üzerinden beynin ön bölümüne, omurlardan gelen kan ise arka serebral atardamarlar üzerinden beynin arka bölümüne dağılmaktadır. Ön serebral atardamarları kanın iletimi öncesi (A1) ve iletimi sonrası (A2) olmak üzere iki bölüme ayrılmaktadır. Aynı şekilde, arka sererbal atardamarlar da kan iletimi öncesi (P1) ve kan iletimi sonrası (P2) olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Orta serebral atar damarlar ise kan iletimi öncesi bölümle (M1) temsil edilmektedir. Ayrıca, serebral kan damarlarında eksiklik olması durumunda, Willis Çevriminde bulunan ön ve arka

iletim damarları sayesinde beynin her bir bölümüne kan iletimi sağlanabilmektedir [44]. Şekil 2.2'de serebral kan damarlarının yapısı verilmiştir.

3
DOLAŞIM SİSTEMİ MODELİ

Serebral otoregülasyon mekanizması, çeşitli koşullar altında pial arteriol damarlarının çaplarını ayarlayarak beyne yeterli kanın ulaşmasını sağlamaktadır [1]. Serebral kan akışını düzenlemede sinir sistemi aktivitesi, serebral perfüzyon basıncı ve atardamarda dolaşan kandaki oksijen ve karbon dioksit önemli bir rol oynamaktadır [4]. Bahsi geçen etkenlerin serebral kan akışı üzerindeki etkisi Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Serebral kan akışı üzerinde etki eden etkenler [45]

Serebral kan akışında meydana gelen değişimler el ve ayaklarda uyuşmaya [11], görme sorunlarına [12] ve konuşma bozukluklarına [13] neden olabilmektedir. Kalp yetmezliği, serebral kan akışını düzenleyen fizyolojik kontrol mekanizmalarının işlevinin azalmasına neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak, serebral kan akışı belli oranda azalabilmektedir [16], [17].

Farklı klinik senaryoların serebral otoregülasyon mekanizması üzerindeki etkisini anlamada, sayısal modelleme oldukça sık kullanılmaktadır. Serebral kan damarlarında meydana gelen tıkanıklıkların, serebral otoregülasyon mekanizması üzerindeki etkisi sayısal modelleme kullanılarak açıklanmıştır [32]. Orta serebral

atardamarlarda dolaşan kandaki değişimin serebral otoregülasyon mekanizması üzerindeki etkisi modellenmiştir [33]. Ayrıca, atardamarlarda dolaşan kandaki CO_2'nin kısmi basıncının serebral otoregülasyon mekanizması üzerindeki etkileri de sayısal modelleme kullanılarak incelenmiştir [34]. Bahsi geçen çalışmalarda, serebral otoregülasyon mekanizmasının çeşitli koşullarda serebral kan akışı üzerindeki etkisi gösterilmiştir.

Bu çalışmada önceki çalışmalardan farklı olarak, serebral kan akışını düzenlemede etkili olan büyük dolaşım arteriol damarı direnç kontrolünü ve kalp ritim kontrolünü içeren barorefleks kontrol mekanizması ile birlikte serebral otoregülasyon mekanizması ve serebral CO_2 reaktivitesi modellenmiştir. Bu mekanizmalar arasındaki etkileşimin serebral kan akışını düzenlemedeki etkisi, sağlıklı fizyolojik koşullar için ve sistolik kalp yetmezliği için ayrı ayrı gösterilmiştir.

3.1 Kalp ve Damar Sistemi Modeli

3.1.1 Kalp Fonksiyonu

Sol karıncık fonksiyonu, bir kalp döngüsü boyunca karıncık basıncı ve hacmi arasındaki ilişkiyi veren zamanla değişen esneklik modeli kullanılarak modellenmiştir. Sol karıncık basıncı (p_{lv}), sol karıncık basıncı başlangıç koşulu ($p_{lv,0}$), sol karıncık esneklik fonksiyonu (e_{lv}), sol karıncık hacmi (V_{lv}) ve sol karıncık sıfır basınç hacmine ($V_{lv,0}$) bağlı olarak tanımlanmıştır [46].

$$P_{lv} = P_{lv,0} + e_{lv}\left(V_{lv} - V_{lv,0}\right) \tag{3.1}$$

Sol karıncık hacminin zamana bağlı değişimi (dV_{lv}/dt), mitral kapakçık ve aortik kapakçık akış oranları (Q_{mi} ve Q_{av}) farkı kullanarak tanımlanmıştır.

$$\frac{dV_{lv}}{dt} = Q_{mi} - Q_{av} \tag{3.2}$$

Sol karıncık zamanla değişen esneklik fonksiyonu (e_{lv}), sistolik ve diyastolik esneklik katsayıları ($E_{lv,s}$ ve $E_{lv,d}$) ve sol karıncıktaki kardiyak olayları tetikleyen bir aktivasyon fonksiyonuna ($\hat{e}_{lv}(t)$) bağlı olarak tanımlanmıştır [46].

$$e_{lv}(t) = E_{lv,d} + \frac{E_{lv,s} - E_{lv,d}}{2} \cdot \hat{e}_{lv}(t) \tag{3.3}$$

$$\hat{e}_{lv}(t) = \begin{cases} 1 - \cos\left(\frac{t}{T_{s1}}\pi\right), & 0 \le t < T_{s1} \\ 1 + \cos\left(\frac{t - T_{s1}}{T_{s2} - T_{s1}}\pi\right), & T_{s1} \le t < T_{s2} \\ 0, & T_{s2} \le t < T \end{cases} \quad (3.4)$$

t anlık zaman ve T kalp atım periyodudur. T_{s1} ve T_{s2} ise sırasıyla aktivasyon fonksiyonun maksimum ve minimum değerlere ulaştığı zamanları temsil etmektedir.

Tablo 3.1 Sol karıncık ve sol kulakçık model parametreleri

Parametreler	Sağlıklı Model Parametre Değerleri	Kalp Yetmezliği Modeli Parametre Değerleri	Kaynak
$E_{lv,d}$ (mmHg/mL)	0.1	0.1	[46]
$E_{lv,s}$ (mmHg/mL)	2.5	0.9	
$E_{la,min}$ (mmHg/mL)	0.25	0.25	
$E_{la,max}$ (mmHg/mL)	0.30	0.30	
$P_{lv,0}$ (mmHg)	1.0	1.0	
$P_{la,0}$ (mmHg)	4.0	4.0	
$V_{lv,0}$ (mL)	15.0	15.0	
$V_{la,0}$ (mL)	5.0	5.0	
T_{s1} (s)	0.3	0.3	
T_{s2} (s)	0.45	0.45	
T_{pwb} (s)	0.64	0.64	
T_{pww} (s)	0.16	0.16	

Sol kulakçık basıncı (p_{la}), sol kulakçık hacmine (V_{la}) ve esneklik fonksiyonuna (e_{la}) bağlı olarak tanımlanmıştır [46].

$$P_{la} = e_{la}(V_{la} - V_{la,0}) \quad (3.5)$$

Sol kulakçık esneklik fonksiyonu (e_{la}), maksimum ve minimum kulakçık esneklik katsayılarına ($E_{la,min}$ ve $E_{la,max}$) ve kulakçık kasılma ve gevşemesini belirten bir aktivasyon fonksiyonuna ($\hat{e}_{la}(t)$) bağlı olarak tanımlanmıştır [46].

$$e_{la}(t) = E_{la,min} + \frac{E_{la,max} - E_{la,min}}{2} \cdot \hat{e}_{la}(t) \quad (3.6)$$

$$\hat{e}_{la}(t) = \begin{cases} 0, & 0 \le t < T_{pwb} \\ 1 - \cos\left(\dfrac{t - T_{pwb}}{T_{pww}} 2\pi\right), & T_{pwb} \le t < T_{pwb} + T_{pww} \\ 0, & T_{pwb} + T_{pww} \le t < T \end{cases} \quad (3.7)$$

T_{pwb} ve T_{pww} sırasıyla kulakçık kasılmasının başladığı ve bittiği zamanları temsil etmektedir. Sol kulakçık ve karıncık model parametreleri Tablo 3.1'de verilmiştir. Kalp kapakçıkları tek yönlü kan akışına izin veren ideal diyot gibi modellenmiştir.

3.1.2 Damar Sistemi

Büyük dolaşım ve serebral kan damarları, elektrik analog benzetimi kullanılarak modellenmiştir. Bir kalp döngüsü boyunca aortik basınç (dp_{ao}/dt) ve aortik kan akışındaki (dQ_{ao}/dt) değişimler denklem 3.8 ve 3.9'da verilmiştir.

$$\frac{dp_{ao}}{dt} = \frac{Q_{ao} - Q_{av}}{C_{ao}} \quad (3.8)$$

$$\frac{dQ_{ao}}{dt} = \frac{p_{ao} - p_{aa} - R_{ao}Q_{ao}}{L_{ao}} \quad (3.9)$$

Tablo 3.2 Büyük dolaşım sistemi damar parametreleri

Parametreler	Parametre Değerleri
R_{ao} (mm Hg s/mL)	0.01
R_{aa} (mm Hg s/mL)	0.05
R_{cs} (mm Hg s/mL)	0.24
R_{vs} (mm Hg s/mL)	0.1
C_{ao} (mL/mm Hg)	0.04
C_{aa} (mL/mm Hg)	0.25
C_{ars} (mL/mm Hg)	2
C_{cs} (mL/mm Hg)	4
C_{vs} (mL/mm Hg)	30
L (mm Hg s^2/mL)	10^{-4}

Q_{av} aortik kapakçıktan çıkan kan akışıdır. p_{ao} ve p_{aa} ise sırasıyla aortik damardaki ve aortik kemerdeki basınçları temsil etmektedir. R_{ao}, C_{ao} ve L_{ao} sırası ile aortik damar direnimi, esnekliği ve aortik damardaki kanın eylemsizliğini temsil etmektedir.

Diğer kan damarları da farklı parametre isimleriyle, elektrik analog benzetimi kullanılarak modellenmiştir. Büyük dolaşım sistemi damar modeli parametreleri Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.3 Serebral kan damarları model parametreleri

Damar İsimleri	**R (mm Hgs/mL)**	**C (mL/mmHg)**
ICA	3.028	-
VA	1.80	-
BA	6.474	0.001
PCA1	1.22	0.001
PCA2	3.877	0.001
PCOA	321.43	-
SCA	7.143	-
R	0.018	-
MCA	7	0.001
ACA1	7	-
ACA2	6	0.001
ACOA	53.571	-
ACHA	125	-
OA1	83	0.001
OA2	2	0.001
CC	0.01	2
VC	0.01	6

Serebral kan damarları modeli sol ve sağ iç şah damarları (ICA), sol ve sağ omur damarları (VA), baziler atardamar (BA), sol ve sağ oftalmik atardamarları (OA), sol ve sağ orta serebral atardamarları (MCA), sol ve sağ arka serebral atardamarları (PCA), sol ve sağ arka iletim atardamarları (PCOA), ön iletim atardamarı (ACOA), sol ve sağ ön serebral atardamarlarını (ACA), sol ve sağ üst beyincik atardamarlarını (SCA), pial arteriol damarlarını (PC), serebral kılcal damarları (CC) ve serebral toplardamarlarından (VC) oluşmaktadır. Serebral kan damarları modelinde de elektrik analog benzetimi kullanılmıştır. Bütün serebral kan damarlarına kan iletimi sağlayan iç şah ve omur damarları direnç (R), esneklik (C) ve eylemsizlik (L) özellikleri kullanılarak modellenmiştir. Diğer serebral kan damarları modellenirken ise direnç (R) ve esneklik (C) özellikleri kullanılmıştır. Eğer serebral kan damarları yapısında bir anomali yoksa, sol ve sağ serebral kan damarlarındaki kan akışı oranları birbirine çok yakındır [47], [48]. Bundan dolayı,

sol ve sağ serebral kan damarları özdeş olarak modellenmiştir. Serebral kan damarları model parametreleri Tablo 3.3'te verilmiştir.

3.2 Fizyolojik Kontrol Mekanizmaları Modelleri

3.2.1 Büyük Dolaşım Sistemi Arteriol Damarı Direnç ve Kalp Ritim Kontrolü Mekanizmaları

Aortik basınçtaki değişim baroreseptöler tarafından algılanır. Bu değişime bağlı olarak büyük dolaşım arteriol damar direnci ve kalp ritmi kontrol edilir [43]. Bu çalışmada, büyük dolaşım arteriol damarı direnç değişimi (ΔR_{ars}), büyük dolaşım arteriol damarı direnç duyarlılığı (S_{Rars}), ortalama aortik basınç değişimi (Δp_{ao}) ve büyük dolaşım arteriol damar direncinin ($R_{ars,set}$) ilk değerine bağlı olarak tanımlanmıştır [49].

$$\Delta R_{ars} = S_{R_{ars}} \cdot \Delta p_{ao,m} \cdot R_{ars,set} \tag{3.10}$$

$$R_{ars} = \begin{cases} R_{ars,set} - \Delta R_{ars} & p_{ao,m} \geq p_{ao,set} \\ R_{ars,set} + \Delta R_{ars} & p_{ao,m} < p_{ao,set} \end{cases} \tag{3.11}$$

$p_{ao,set}$ dinlemiş bir fizyoloji için ortalama aortik basınç seviyesidir. Büyük dolaşım sistemi kontrol mekanizması parametreleri Tablo 3.4'te verilmiştir.

Tablo 3.4 Büyük dolaşım sistemi arteriol damarı direnç kontrol mekanizması model parametreleri

Parametreler	Parametre Değerleri	Kaynak
S_{Rars} ($mmHg^{-1}$)	0.0175	[49]
$R_{ars,set}$ (mmHgs/mL)	0.75	
$p_{ao,set}$ (mmHg)	92	

Kalp ritim kontrol mekanizması baroreseptör girişinden etkilenmektedir. Aortik kemer basıncı (p_{aa}) baroreseptör girişi olarak ve anlık ateşleme frekansı ($N(t)$) da baroreseptör çıkışı olarak tanımlanmıştır [50].

$$2.7 \cdot 10^{-6} \frac{d^2N(t)}{dt^2} + 3.3 \cdot 10^{-3} \frac{dN(t)}{dt} + N(t) = 3.6 \cdot 10^{-2} \frac{dp_{aa}(t)}{dt} + p_{aa}(t) \tag{3.12}$$

Merkezi sinir sistemi bir adet sempatik ve bir adet vagal yoldan meydana gelmektedir. Normalize edilmiş sempatik ve vagal kontrol frekansları ($F_{HR,S}$ ve

$F_{HR,V}$), merkezi sinir sistemi kalp ritim kontrolü sempatik ve vagal boşalmalara ($N_{HR,S}$ ve $N_{HR,V}$) bağlı olarak tanımlanmıştır [50].

$$F_{HR,S} = a_{HR,S} + \frac{b_{HR,S}}{e^{\tau_{HR,S}[N_{HR,S}(t) - N_{HR,S,0}]} + 1} \tag{3.13}$$

$$F_{HR,V} = a_{HR,V} + \frac{b_{HR,V}}{e^{\tau_{HR,V}[N_{HR,V}(t) - N_{HR,V,0}]} + 1} \tag{3.14}$$

Yukarıda verilen denklemlerde $a_{HR,S}$ ve $a_{HR,V}$ normalize dengeleme frekanslarıdır. $b_{HR,S}$ ve $b_{HR,V}$ boyutsuz katsayılardır. $\tau_{HR,S}$ ve $\tau_{HR,V}$ ise zaman sabitleridir. Kalp ritmi kestirimi denklem 3.15 kullanılarak yapılmıştır.

$$HR = h_1 + h_2 F_{HR,S} - h_3 F_{HR,S}^2 - h_4 F_{HR,V} + h_5 F_{HR,V}^2 - h_6 F_{HR,S} F_{HR,V} \tag{3.15}$$

Denklem 3.15'te verilen h_1, h_2, h_3, h_4, h_5 ve h_6 sabit katsayılardır. Kalp ritmi kontrol mekanizmasında kullanılan model parametreleri Tablo 3.5'te verilmiştir.

Tablo 3.5 Kalp ritmi kontrol mekanizması parametreleri

Parametre	Parametre Değerleri	Kaynak
$a_{HR,V}$	0	[50]
$b_{HR,V}$	1	
$a_{HR,S}$	0.3	
$b_{HR,S}$	0.7	
$N_{HR,V,0}$ [Hz]	110	
$N_{HR,S,0}$ [Hz]	100	
$\tau_{HR,V,0}$ [s]	-0.04	
$\tau_{HR,S,0}$ [s]	0.09	
h_1	30	
h_2	100	
h_3	40	
h_4	32	
h_5	10	
h_6	20	

3.2.2 Serebral Otoregülasyon Mekanizması ve CO_2 Reaktivitesi

Serebral perfüzyon basıncı, otoregülasyon aralığında ise (50 mmHg-150 mmHg) serebral otoregülasyon mekanizması pial arteriol damarlarının çapını değiştirerek serebral kan akışını sabit tutar [4], [5]. Bu çalışmada, serebral otoregülasyon mekanizması pial arteriol damarı direnç ve esnekliğini ayarlamaktadır. Eğer

serebral kan akışı artarsa, pial arteriol damar direnci (R_{pc}) artarken, pial arteriol damar esneklik (C_{pc}) azalmaktadır. Serebral kan akışının azalması durumunda ise pial arteriol damar direnci azalırken, pial arteriol damar esnekliği artmaktadır. Serebral otoregülasyon değişkenindeki değişim (dx_{aut}/dt), serebal kan akış oranına (CBF) ve istenilen serebral kan akış oranına (CBF_0) bağlı olarak tanımlanmıştır [51].

$$\frac{dx_{aut}}{dt} = \frac{-x_{aut} + K_{aut}\left(\frac{CBF - CBF_0}{CBF_0}\right)}{\tau_{aut}} \tag{3.16}$$

K_{aut} and τ_{aut} sırası ile otoregülasyon kazancı ve zaman sabitidir. Kandaki CO_2 kısmi basıncı, serebral kan akışı etkileyen etkenlerden biridir. Kandaki CO_2 kısmi basıncındaki artış, pial arteiol damarlarında genişlemeye neden olmaktadır ve bunun sonucu olarak serebral kan akışı artar. Kandaki CO_2 kısmi basıncının azalması ise pial arteriol damarlarında daralmaya neden olur ve serebral kan akışı azalır [52]. İstenilen serebral kan akış oranındaki değişim (ΔCBF_0), dokular arası boşluktaki CO_2 kısmi basınç değerine ($P_{ISF,CO2}$) bağlı olarak tanımlanmıştır.

$$\Delta CBF_0 = \frac{1.86}{1 + e^{[-0.06(P_{ISF,CO_2} - 57)]}} - 0.6 \tag{3.17}$$

$$CBF_0 = CBF_n(1 + \Delta CBF_0) \tag{3.18}$$

CBF_n, serebral kan akışının nominal değeridir. Otoregülasyon kazancı $P_{ISF,CO2}$'ye bağlı olarak tanımlanmıştır.

$$K_{aut} = \frac{18}{1 + e^{\left[\frac{2(P_{ISF,CO_2} - P_{ISF,CO_2,0})}{P_{ISF,CO_2,0}}\right]}} \tag{3.19}$$

Yukarıdaki denklemde, $P_{ISF,CO2,0}$ dokular arası alandaki CO_2'nin kontrol değeridir. Pial arteriol damar esnekliği (C_{pc}) serebral otoregülasyon değişkenine (x_{aut}) bağlı olarak tanımlanmıştır [51].

$$C_{pc} = \frac{(C_n - 0.5C_w) + (C_n + 0.5C_w)e^{-\frac{x_{aut}}{k_p}}}{1 + e^{-\frac{x_{aut}}{k_p}}} \tag{3.20}$$

C_n ve C_w sırası ile sigmoidal fonksiyonun orta değeri ve genişliğidir. Ayrıca k_p de sigmoidal fonksiyonun ters eğimidir. C_w ve k_p aşağıda verildiği gibi tanımlanmıştır.

$$C_w = \begin{cases} 2.87 & x_{aut} \leq 0 \\ 0.11 & x_{aut} > 0 \end{cases} \quad (3.21)$$

$$k_p = \begin{cases} \frac{2.87}{4} & x_{aut} \leq 0 \\ \frac{0.11}{4} & x_{aut} > 0 \end{cases} \quad (3.22)$$

Pial arteriol damar direnci (R_{pc}) C_n ve pial arteriol damar hacmine (V_{pc}) bağlı olarak tanımlanmıştır [53].

$$R_{pc} = \frac{K_r C_n^2}{V_{pc}^2} \quad (3.23)$$

K_r, atardamar direnç sabitidir. Serebral gaz alış-verişi serebral kılcal damarlar ile dokular arası alan (*ISF*) arasında meydana gelmektedir. Kandaki O_2 çevre dokulara verilirken, dokulardaki CO_2 kana verilmektedir [51].

Dokular arası ve hücreler arası alanlardaki CO_2 kısmi basınçları (P_{ISF,CO_2} ve P_{ICF,CO_2}), bu alanlardaki CO_2 konsantrasyonlarına (C_{ISF,CO_2} ve C_{ICF,CO_2}) bağlı olarak tanımlanmıştır [51].

$$P_{ISF,CO_2} = \frac{C_{ISF,CO_2}}{\alpha_{CO_2}} \quad (3.24)$$

$$P_{ICF,CO_2} = \frac{C_{ICF,CO_2}}{\alpha_{CO_2}} \quad (3.25)$$

α_{CO_2}, CO_2'in çözünürlük katsayısıdır. Dokular arası alandaki CO_2'nin zamana bağlı değişimi ($dC_{ISF,CO2}/dt$), dokular ve hücreler arası alanlardaki CO_2 kısmi basınçlarına ($P_{ISF,CO2}$ ve $P_{ICF,CO2}$), beyin içi kandaki CO_2 kısmi basıncına ($P_{b,CO2}$), dokular arası alan hacmine (V_{ISF}) ve serebral kılcal damar hacmine (V_{cc}) bağlı olarak tanımlanmıştır [51].

$$\frac{dC_{ISF,CO_2}}{dt} = \frac{1}{V_{ISF}}\left[-D_{M,CO_2}\left(P_{ISF,CO_2} - P_{ICF,CO_2}\right) - D_{L,CO_2}\left(P_{ISF,CO_2} - P_{b,CO_2}\right)V_{cc}\right] \quad (3.26)$$

$D_{M,CO2}$ dokular ve hücreler arası alanlar arasındaki difüzyon kapasitesini, $D_{L,CO2}$ ise dokular arası alan ile kan arasındaki difüzyon kapasitesini göstermektedir. Hücreler arası alandaki CO_2'in zamana bağlı değişimi ($dC_{ICF,CO2}/dt$), $P_{ISF,CO2}$, $P_{ICF,CO2}$ ve hücreler arası alan hacmine (V_{ICF}) bağlı olarak tanımlanmıştır.

$$\frac{dC_{ICF,CO_2}}{dt} = \frac{1}{V_{ICF}}\left[D_{M,CO_2}\left(P_{ISF,CO_2} - P_{ICF,CO_2}\right) - M_{CO_2}\right] \quad (3.27)$$

M_{CO2} metabolik CO_2 üretim oranıdır. Serebral otoregülasyon ve gaz alış-verişi model parametreleri Tablo 3.6'da verilmiştir.

Tablo 3.6 Serebral otoregülasyon ve gaz alışverişi model parametreleri

Parametreler	Değerler	Kaynak
α_{CO_2} (mL mL^{-1} mm Hg^{-1})	$3\times22.6\times10^{-5}$	[51]
CBF_n (mL/s)	12.167	
C_n (mL/mm Hg)	0.12	
$D_{L,CO2}$(mL gas mm Hg^{-1} s^{-1})	13.3	
$D_{M,CO2}$ (mL gas mm Hg^{-1} s^{-1})	3.3	
K_r (mm Hg^3 s/mL)	3.6×10^4	
M_{CO2}(mL/min)	30	
$P_{ISF,CO2}$(mm Hg)	45.5	
τ_{aut} (s)	40	
V_{ICF} (mL)	900	
V_{ISF} (mL)	300	

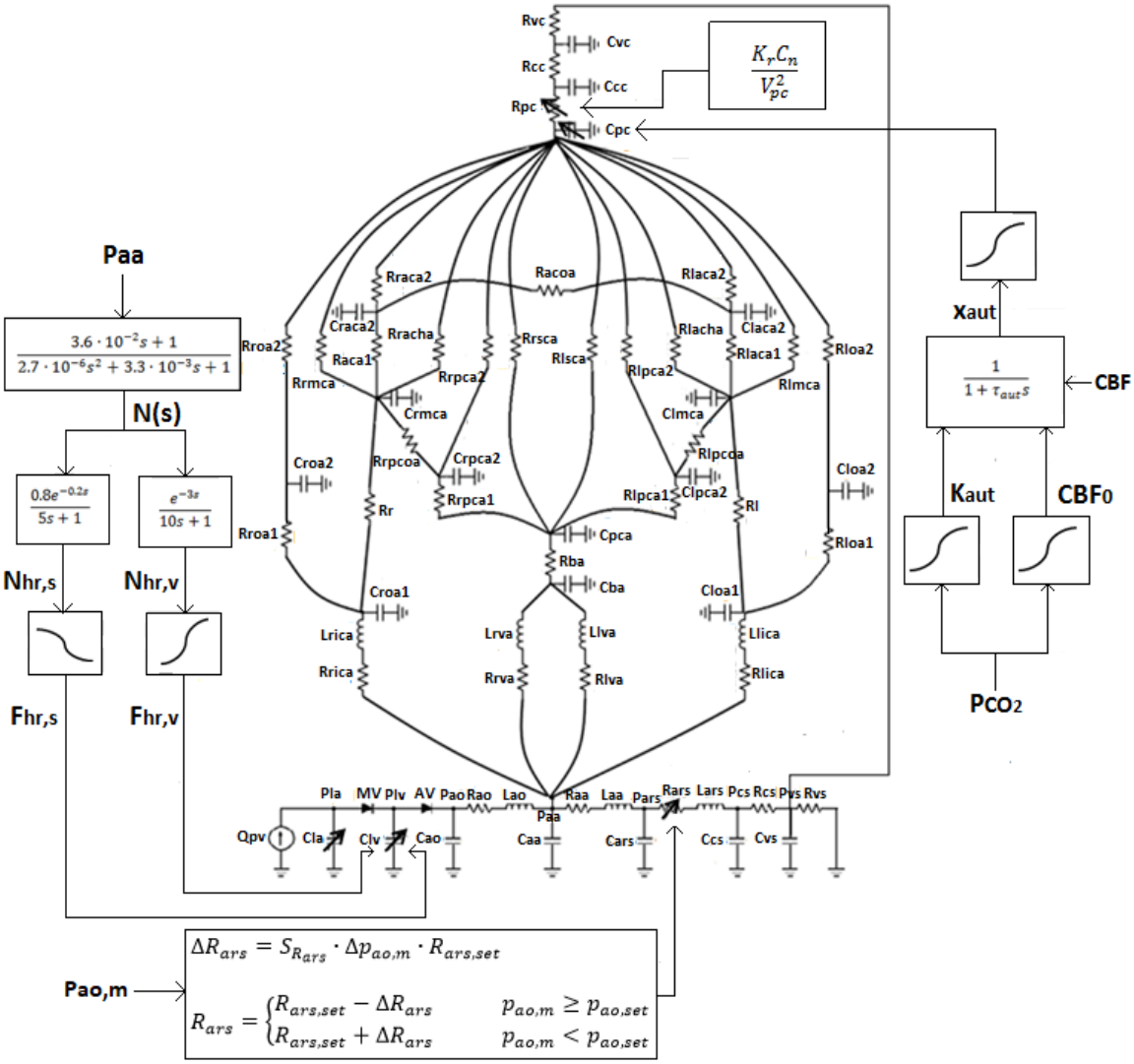
3.3 Monte Carlo Analizi

Monte Carlo Analizi sağlıklı ve kalp yetmezliği koşullarında kontrol edilen büyük dolaşım arteriol damar direnci, pial arteriol damar direnci, pial arteriol damar esnekliği ve iki kalp atımı arasındaki zaman farkı için uygun parametre aralığının belirlenmesinde kullanılmıştır. Hem sağlıklı durum hem de kalp yetmezliği için 50 farklı örnek kullanılmıştır ve olasılık dağılımı olarak normal dağılım seçilmiştir. Kontrol edilen parametreler ve elde edilen aralıklar Tablo 3.7'de verilmiştir. Sağlıklı ve kalp yetmezliği olan fizyolojik durumları dinlenmiş bir fizyoloji için simüle etmeden kullanılan model Şekil 3.2'de verilmiştir.

Bu çalışmada, ilk olarak sağlıklı fizyoloji için benzetim sonuçları elde edilmiştir. Sağlıklı fizyolojik sonuçları elde etmek için bütün kontrol mekanizmaları modele bağlanmıştır. Kalp yetmezliği durumu için öncelikle bütün kontrol mekanizmaları modelden çıkartılmıştır ve sonuçlar elde edilmiştir. Daha sonra, modele sadece serebral otoregülasyon mekanizması eklenerek sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 3.7 Kontrol edilen model parametre aralıkları

Parametreler	Sağlıklı	Kalp Yetmezliği
R_{ars} (mmHgs/mL)	0.75±0.09	0.97±0.09
R_{pc}(mmHgs/mL)	3.7±0.6	2.5±0.3
C_{pc} (mL/mmHg)	0.5±0.05	0.33±0.05
RR (s)	0.8±0.06	0.72±0.05



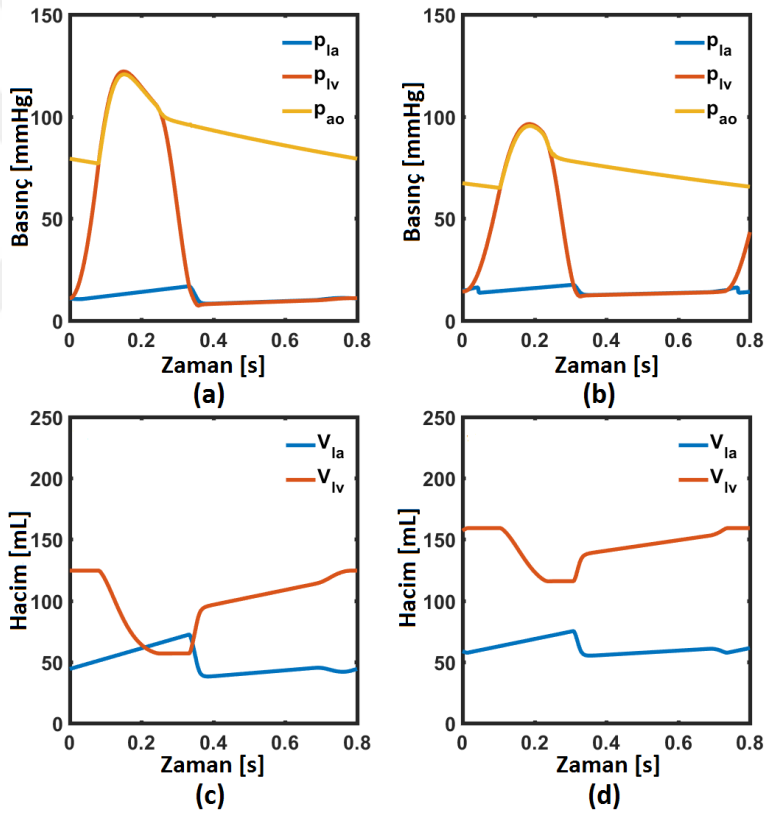
Şekil 3.2 Dolaşım sistemi elektrik analog benzetimi ve otoregülasyon mekanizmaları blok diyagramları

Kalp yetmezliği benzetimlerinin son bölümünde ise büyük dolaşım arteriol damar direnci kontrol ve kalp ritim kontrol mekanizmalarını içeren barorefleks kontrol mekanizması modele eklenmiştir. Bütün kontrol mekanizmalarını içeren modelde, beyin içi kandaki CO_2 kısmi basıncı 45 mmHg olarak ayarlanmış ve benzetimler

gerçekleştirilmiştir. Son aşamada ise beyin içi kandaki CO_2 kısmi basıncı 39 mmHg'ya düşürülerek ve serebral CO_2 reaktivitesinin fizyolojik etkileri gösterilmiştir.

3.4 Benzetim Sonuçları

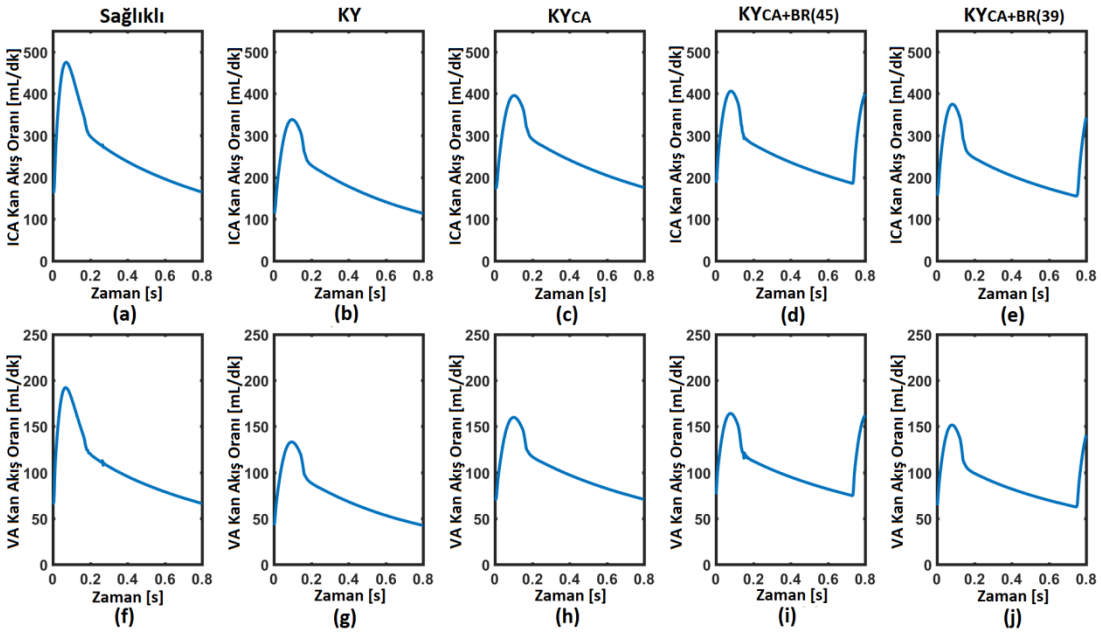
Sağlıklı ve kalp yetmezliği durumları için sol kulakçık (p_{la}) ve sol karıncık basınçları (p_{lv}), aortik basınç (p_{ao}), sol kulakçık (V_{la}) ve sol karıncık (V_{lv}) hacimleri Şekil 3.3'te verilmiştir. Sağlıklı dolaşım sistemi hemodinamik basınçları Şekil 3.3-(a)'da, kalp yetmezliği modeli hemodinamik basınçları Şekil 3.3-(b)'de verilmiştir. Sağlıklı dolaşım sistemi kalp odacıklarının hacimleri Şekil 3.3-(c)'de, kalp yetmezliği modeli kalp odacıklarının hacimleri ise Şekil 3.3-(d)'de verilmiştir.



Şekil 3.3 Dinlenmiş dolaşım sistemi modeli için hemodinamik işaretler **a)**sağlıklı model hemodinamik basınçlar **b)**kalp yetmezliği modeli hemodinamik basınçlar **c)**sağlıklı model kalp odacık hacimleri **d)**kalp yetmezliği modeli kalp odacık hacimleri

Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, bir kalp döngüsü boyunca sol karıncıktaki maksimum basınç 122 mmHg olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliği modelinde ise sol karıncık kasılma yeteneğindeki azalmadan dolayı, maksimum basınç 97.5

mmHg'ya düşmüştür. Sağlık dolaşım sistemi modelinde diastol sonu ve sistol sonu aortik basınç değerleri sırası ile 77 mmHg ve 120 mmHg'dır. Kalp yetmezliği modelinde ise, diastol sonu ve sistol sonu aortik basınç değerleri sıra ile 66 mmHg ve 96 mmHg olarak bulunmuştur. Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, sol karıncık hacmi 57 mL ile 124 mL arasında değişmiştir. Kalp yetmezliği (KY) durumunda ise, sol karıncık hacminde artış meydan gelmiştir. Kalp yetmezliğinde, sol karıncık hacmi 117 mL ile 161 mL arasında değişmiştir.



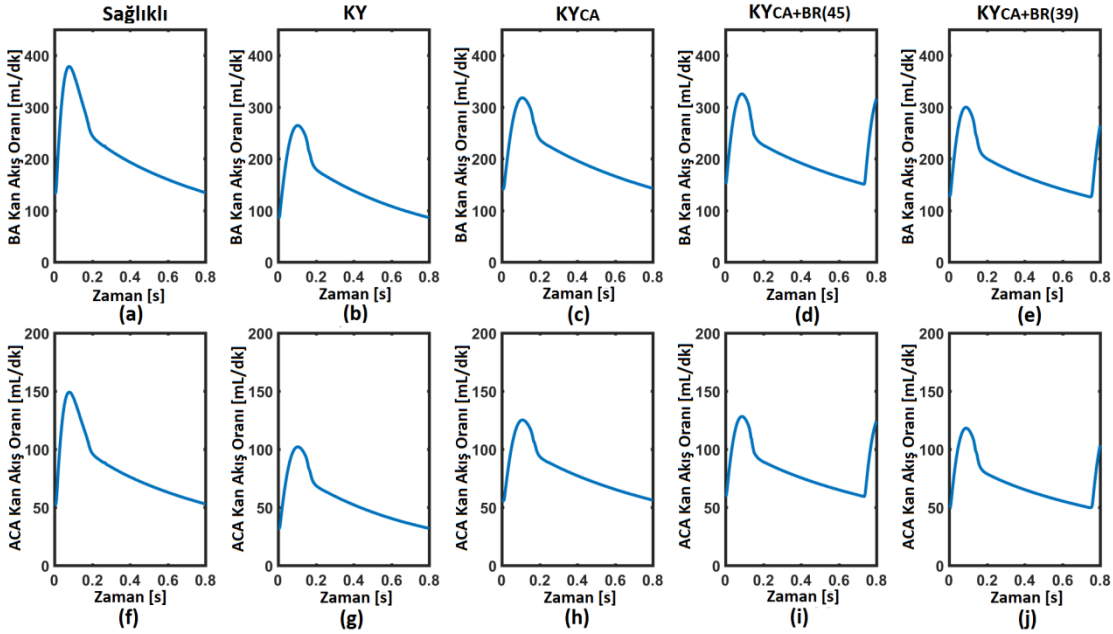
Şekil 3.4 İç şah damarları ve omur atardamarları kan akış oranları

Şekil 3.4'de, hem sağlıklı dolaşım sistemi hem de kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelleri iç şah damarları (*ICA*) ve omur atardamarları (*VA*) kan akış oranı işaretleri verilmiştir.

Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, bütün fizyolojik kontrol mekanizmaları modele bağlıdır. Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde iç şah damarları kan akış oranı 163 mL/dk ile 475 mL/dk arasında değişmiştir (Şekil 3.4-a). İç şah damarları kan akış oranında minimum genlik, herhangi bir kontrol mekanizması içermeyen kalp yetmezliği modelinde elde edilmiştir (Şekil 3.4-b). Sadece serebral otoregülasyon mekanizmasının bağlı olduğu model (Şekil 3.4-c) ile hem serebral otoregülasyon hem de büyük dolaşım sistemi arteriol damar direnç kontrol ve kalp ritim kontrol mekanizmalarını içeren modellerde, beyinde dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı 45 mmHg olarak alındığında (Şekil 3.4-d), iç şah damar kan akış oranının genliğinde

dikkate değer bir fark görülmemiştir. Beyin içi kandaki CO_2 kısmi basıncı 39 mmHg'ya düşürüldüğünde (Şekil 3.4-e), iç şah damarları kan akış oranı genliğinde azalma meydana gelmiştir.

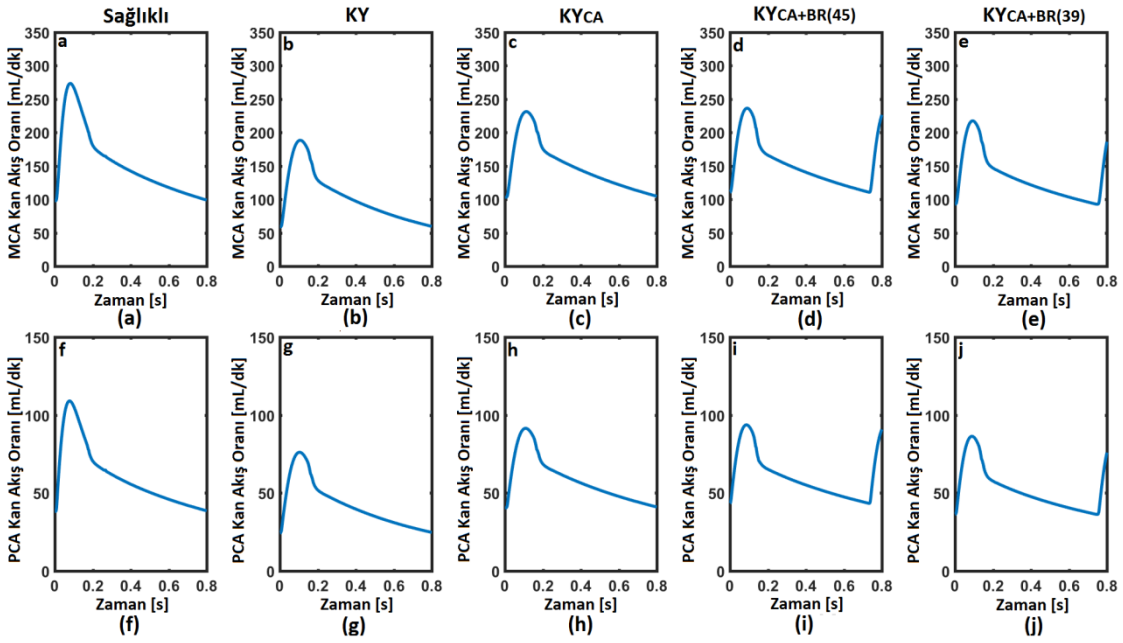
Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, omur atardamarı kan akış oranı 65 mL/dk ve 192 mL/dk arasında değişmiştir (Şekil 3.4-f). Omur atardamarları kan akış oranında minimum genlik, herhangi bir kontrol mekanizması içermeyen kalp yetmezliği modelinde elde edilmiştir (Şekil 3.4-g). Serebral otoregülasyon mekanizmasının bağlı olduğu model (Şekil 3.4-h) ile hem serebral otoregülasyon hem de büyük dolaşım sistemi arteriol damar direnç kontrol ve kalp ritim kontrol mekanizmalarını içeren modellerde, beyinde dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı 45 mmHg olarak alındığında (Şekil 3.4-i), omur atardamarları kan akış oranlarının genliklerinde dikkate değer bir fark görülmemiştir. Beyinde dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı 39 mmHg'ya düşürüldüğünde (Şekil 3.4-j), omur atardamarı kan akış oranı genliğinde azalma meydana gelmiştir. Baziler (*BA*) ve ön serebral atardamar (*ACA*) kan akış oranları Şekil 3.5'te verilmiştir.



Şekil 3.5 Baziler ve ön serebral atardamarları kan akış oranları

Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, baziler atardamar kan akış oranı 133 mL/dk ile 378 mL/dk arasında (Şekil 3.5-a), ön serebral atardamar kan akış oranı ise 52 mL/dk ile 149 mL/dk arasında (Şekil 3.5-f) değişmiştir. Kalp yetmezliği benzetimleri incelendiğinde, kontrol mekanizması içermeyen modelde (Şekil 3.5-b

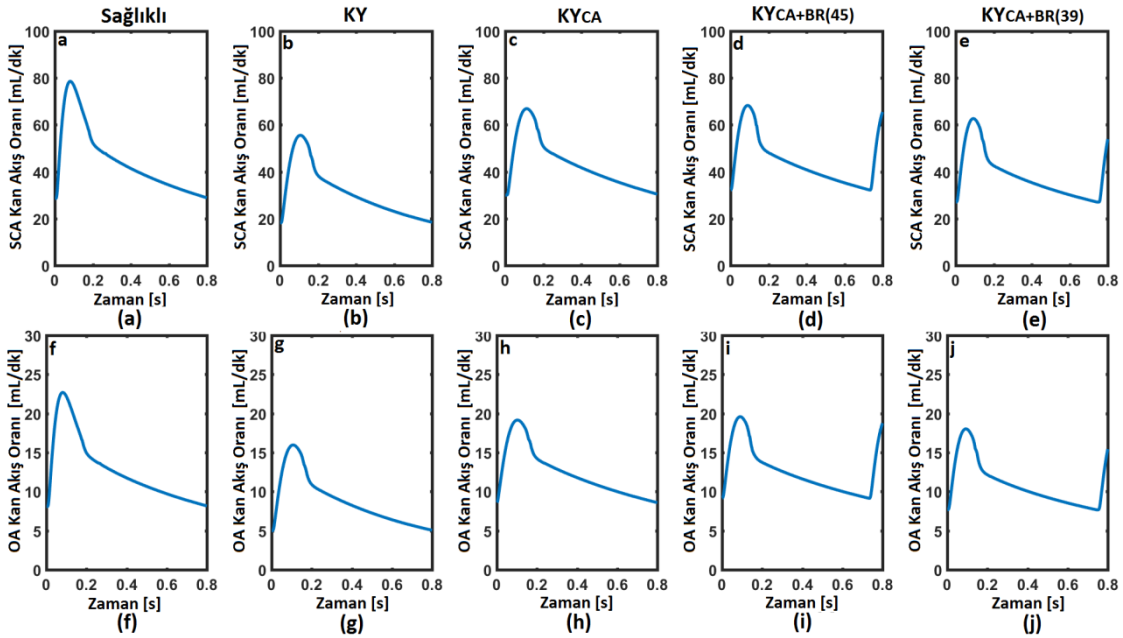
ve g) baziler ve ön serebral atardamar kan akış oranlarında önemli bir azalma meydana gelmiştir. Sadece serebral otoregülasyon mekanizması ekli modelde, (Şekil 3.5-c ve h) hem baziler hem de ön serebral atardamar kan akış oranlarında artış meydana gelmiştir. Bütün kontrol mekanizmalarını içeren modelde ise, beyinde dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı 45 mmHg olduğunda (Şekil 3.5-d ve i) baziler ve ön serebral kan akış oranlarında önemli bir değişim gözlenmemiştir. Bütün kontrol mekanizmalarını içeren modelde (Şekil 3.5-e ve j), beyinde dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı 39 mmHg'ya düşürüldüğünde ise baziler ve ön serebral atardamar kan akış oranlarında azalma meydana gelmiştir. Sağlık ve kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelleri için orta serebral (*MCA*) ve arka serebral (*PCA*) atardamarlardaki kan akış oranları Şekil 3.6'da verilmiştir.



Şekil 3.6 Orta ve arka serebral atardamarları kan akış oranları

Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, orta serebral atardamar kan akış oranı 98 mL/dk ile 273 mL/dk arasında değişmiştir (Şekil 3.6-a). Arka serebral atardamar kan akış oranı ise 38 mL/dk ile 109 mL/dk arasında değişmiştir (Şekil 3.6-f). Kalp yetmezliği benzetim sonuçlarında ise kontrol mekanizması içermeyen modelde, orta serebral (Şekil 3.6-b) ve arka serebral atardamarlardaki (Şekil 3.6-g) kan akış oranları en düşük seviyededir. Kalp yetmezliği modeline sadece serebral otoregülasyon mekanizması eklediğinde, kan akış oranlarında artış meydan gelmiştir (Şekil3.6-c ve h). Beyinde dolaşan kanın CO_2 kısmi basıncı 45 mmHg olan

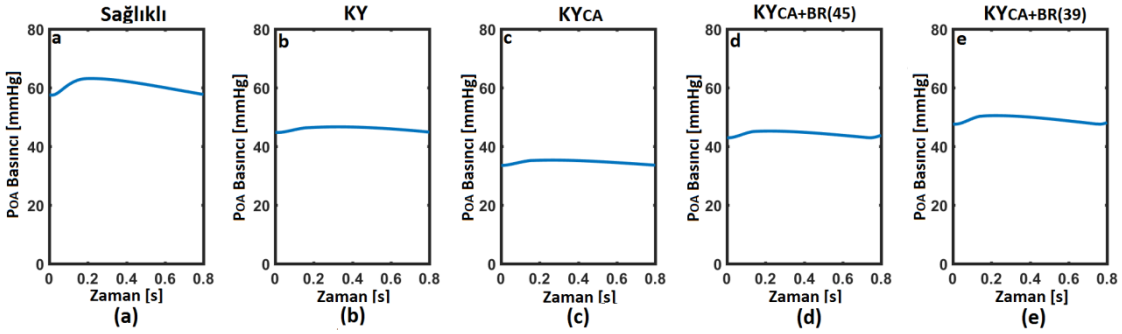
bütün kontrol mekanizmaları ekli modelde (Şekil 3.6-d ve i), kan akış oranlarında küçük bir artış meydana gelmiştir. Beyinde dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı 39 mmHg'ya düşürüldüğünde (Şekil 3.6-e ve j), kan akış oranlarında azalma meydana gelmiştir. Sağlık ve kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelleri için üst beyincik atardamarları (*SCA*) ve oftalmik (*OA*) atardamarlardaki kan akış oranları Şekil 3.7'de verilmiştir.



Şekil 3.7 Üst beyincik ve oftalmik atardamarları kan akış oranları

Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde (Şekil 3.7-a), beyincik üst atardamar kan akış oranı 28 mL/dk ile 78 mL/dk arasında değişmiştir. Oftalmik atardamar kan akış oranı (Şekil 3.7-f) ise 8 mL/dk ile 23 mL/dk arasında değişmiştir. Kalp yetmezliği modelinde, bütün kontrol mekanizmaları modelden çıkartıldığında (Şekil 3.7-b ve g), her iki damar yapısında da kan akış oranları önemli ölçüde azalmıştır. Modele serebral otoregülasyon mekanizması eklendiğinde (Şekil 3.7-c ve h) ise, kan akış oranları belirgin bir şekilde artmıştır. Bütün kontrol mekanizmaları eklendiğinde ve beyinde dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı 45 mmHg olduğunda (Şekil 3.7-d ve i), beyincik üst atardamarlarındaki ve oftalmik atardamarlardaki kan akış oranlarında küçük bir artış meydana gelmiştir. Beyinde dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı 45 mmHg'dan 39 mmHg'ya düşürüldüğünde (Şekil 3.7-e ve j) ise, her iki damar yapısındaki kan akışı oranlarında önemli bir azalma meydana gelmiştir. Sağlıklı ve kalp yetmezliği benzetimleri için geliştirilmiş dolaşım sistemi

modellerinden elde edilen oküler perfüzyon basınçları (P_{OA}) şekil 3.8'de verilmiştir.



Şekil 3.8 Oküler perfüzyon basınçları

Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde (Şekil 3.8-a), oküler perfüzyon basıncı 57 mmHg ile 63 mmHg arasında değişmiştir. Kalp yetmezliği durumu incelendiğinde, en düşük basınç sadece serebral otoregülasyon mekanizması olan modelde elde edilmiştir (Şekil 3.8-c). Ayrıca, beyinde dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı azaldığında oküler perfüzyon basıncı artmıştır (Şekil 3.8-e). Sağlıklı ve kalp yetmezliği olan dolaşım sistemleri için ortalama aortik basınçlar (P_{ao}), sol karıcık ejeksiyon oranları (LVEF), kalp ritim değerleri (HR), ortalama toplam serebral kan akış oranları (CBF), iç şah damarları (ICA), omur damarları (VA), baziler atardamar (BA), ön serebral atardamarları (ACA), orta serebral atardamarları (MCA), beyincik üst atardamarı (SCA), arka serebral atardamarları (PCA), oftalmik atardamarlar akış oranları ve oküler perfüzyon basınçları (P_{OA}) ve literatürde verilen klinik veriler Tablo 3.8'de verilmiştir.

Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, ortalama aortik basınç yaklaşık 92 mmHg olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliği modelinde, herhangi bir kontrol mekanizması içermeyen ve sadece serebal otoregülasyon mekanizmasını içeren modellerde ortalama aortik basınç önemli ölçüde azalmıştır. Ortalama aortik basınçtaki en düşük değer sadece serebral otoregülasyon içeren modelde elde edilmiştir. Bütün kontrol mekanizmaların ekli olan modeller incelendiğinde, beyinde dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı 45 mmHg olarak ayarlandığında ortalama aortik basınç 75 mmHg'dır. Beyinde dolaşan kandaki CO_2 basıncı 39 mmHg'ya düşürüldüğünde ise, ortalama aortik basınç 76 mmHg olarak bulunmuştur.

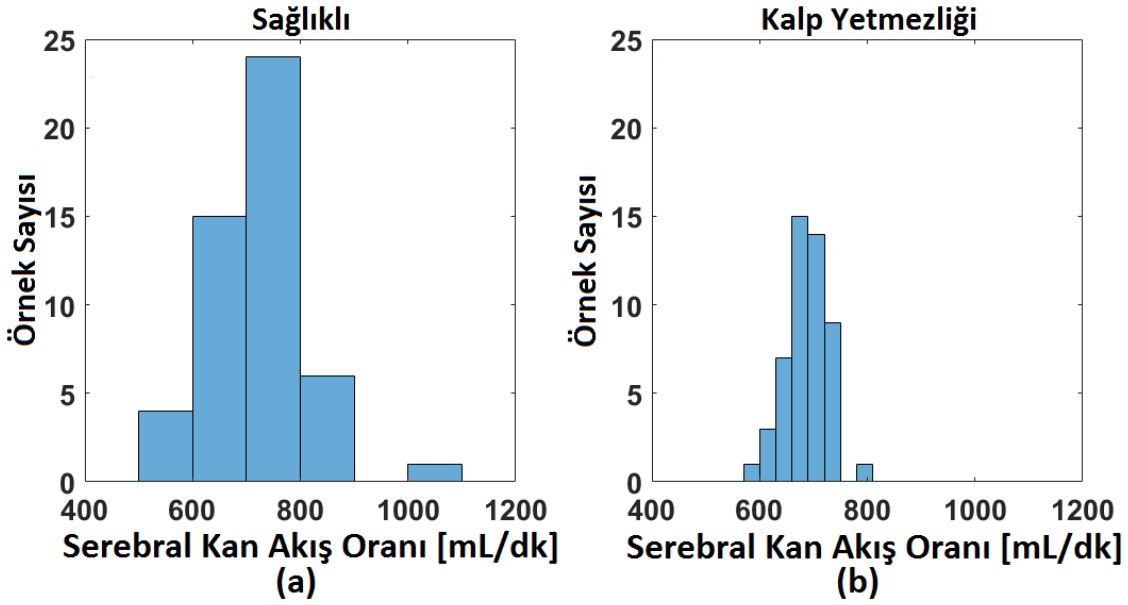
Sol karıncık ejeksiyon oranı, sağlıklı dolaşım sistemi modelinde %54 olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliği durumda ise, sol karıncık ejeksiyon oranında kontrol mekanizmalarından bağımsız olarak önemli bir düşüş meydana gelmiştir.

Tablo 3.8 Hemodinamik, ortalama serebral kan akış oranları ve oküler perfüzyon basıncı sonuçları

Parametre	**Sağlıklı**	**KY**	**KY_{CA} (P_b=45 mmHg)**	**KY_{CA+BR} (P_b=45 mmHg)**	**KY_{CA+BR} (P_b=39 mmHg)**
Pao [mmHg]	92	68	65	75	76
(Klinik Veri)	95±3[28]	76±5[28]	76±5[28]	76±5[28]	76±5[28]
LVEF [%]	54	31	32	27	27
(Klinik Veri)	≥54[54]	29±8[54]	29±8[54]	29±8[54]	29±8[54]
HR [atım/dk]	75	75	75	83	82
(Klinik Veri)	(60-80)[43]	>80[55]	>80[55]	>80[55]	>80[55]
CBF[mL/dk]	730	525	704	719	628
(Klinik Veri)	717±123[48]	677±170[54]	677±170[54]	677±170[54]	-
ICA [mL/dk]	260	190	251	256	224
(Klinik Veri)	257±48[48]	-	-	-	-
VA [mL/dk]	105	73	101	103	90
(Klinik Veri)	100±22[48]	-	-	-	-
BA [mL/dk]	210	146	202	207	181
(Klinik Veri)	145±41[48]	-	-	-	-
ACA [mL/dk]	83	55	80	81	71
(Klinik Veri)	82±18[48]	-	-	-	-
MCA [mL/dk]	154	103	148	151	132
(Klinik Veri)	146±31[48]	-	-	-	-
PCA [mL/dk]	63	44	61	62	54
(Klinik Veri)	54±12[48]	-	-	-	-
SCA [mL/dk]	45	31	43	44	38
(Klinik Veri)	-	-	-	-	-
OA [mL/dk]	13	9	12	13	11
(Klinik Veri)	11±5[48]	-	-	-	-
P_{OA} [mmHg]	60	46	35	44	49
(Klinik Veri)	54.1±7.8[56]	42.3±6.9[56]	42.3±6.9[56]	42.3±6.9[56]	-

Sağlıklı dolaşım sisteminde kalp ritmi 75 atım/dk olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliği durumunda, herhangi bir kontrol mekanizması bağlı değilse veya sadece serebral otoregülasyon mekanizması bağlı modellerde ise kalp ritmi sağlıklı dolaşım ile aynı seviyededir. Bütün kontrol mekanizmaları modelimize eklendiğinde ise, kalp yetmezliği durumunda kalp ritim kontrol mekanizması kalp ritminin artmasını sağlamıştır. Böylece kalp ritmi 80 atım/dk'dan daha yukarı bir seviyede çıkmıştır.

Toplam serebral kan akışı, sağlıklı dolaşım sistemi modelinde 730 mL/dk olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliğinde, herhangi bir kontrol mekanizması bağlı olamayan modelde serebral kan akışında ciddi bir azalma meydan gelmiştir. Serebral otoregülasyon mekanizması modele bağlandığında ise toplam serebral kan akışı sağlıklı model seviyesine yakın seviyelere çıkmıştır. Serebral otoregülasyon mekanizmasının yanı sıra modelimize büyük dolaşım arteriol damar direnç kontrol ve kalp ritmi kontrol mekanizmaları eklendiğinde, serebal kan akışında önemli bir değişim görülmese de bir miktar artış gözlenmiştir. Beyinde dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı 39 mmHg'ya düşürüldüğünde ise, toplam serebral kan akışında belirgin azalış meydana gelmiştir.



Şekil 3.9 Sağlıklı ve kalp yetmezliği içeren dolaşım sistemi modelleri için Monte Carlo analizi

Serebral kan dolaşımındaki bölgesel ortalama kan akış oranı sonuçları incelendiğinde, en yüksel kan akış oranları sağlıklı dolaşım sisteminde elde edilmiştir. En düşük kan akış oranları ise, herhangi bir kontrol mekanizması içermeyen kalp yetmezliği modelinde elde edilmiştir. Sadece serebral otoregülasyon mekanizmasını ve bütün kontrol mekanizmalarını içeren kan dolaşımı modellerinde, kan akış oranları birbirine çok yakın seviyelerde bulunmuştur. Beyinde dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı, serebral kan damarlarındaki kan akış oranında azalmaya neden olmuştur. Oküler perfüzyon basıncı sonuçları incelendiğinde, en yüksek ortalama basınç sağlıklı dolaşım

sisteminde elde edilmiştir. En düşük basınç değeri ise sadece serebral otoregülasyon mekanizmasını içeren modelde elde edilmiştir. Ayrıca CO_2 kısmi basıncındaki azalma oküler perfüzyon basıncında artışa neden olmuştur. Sağlıklı dolaşım sistemi için Monte Carlo Analizi sonuçları Şekil 3.9-(a)'da, kalp yetmezliği modeli için ise Şekil 3.9-(b)'de verilmiştir.

Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde Monte Carlo Analizi sonuçları incelendiğinde, toplam serebral kan akışı oranı 725±89 mL/dk olarak bulunmuştur. Sağlıklı dolaşım sistemi için median değer ise 721 mL/dk olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliği içeren model için ise toplam serebral kan akış oranı 687±40 mL/dk, median değer ise 685.5 mL/dk olarak bulunmuştur.

3.5 Önerilen Modelin ve Benzetim Sonuçlarının Tartışılması

Bu çalışmada, büyük dolaşım sistemi arteriol damarları direnç kontrol mekanizması, kalp ritim kontrol mekanizması, serebral otoregülasyon mekanizması ve serebral CO_2 reaktivitesi arasındaki etkileşimin serebral kan akışı üzerindeki etkileri, sağlıklı ve kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelleri kullanılarak incelenmiştir. Küçük dolaşım sisteminde yer alan fizyolojik kontrol mekanizmalarının serebral kan akışını üzerinde doğrundan bir etkisi bulunmamaktadır. Bundan dolayı, bu çalışma için açık çevrim bir büyük dolaşım sistemi ve ona bağlı serebral kan damarları modeli kullanılmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde, büyük dolaşım sistemi arteriol damarları direnç kontrol mekanizmasının kalp yetmezliği [57] ve septik şok [49] olan hastalar üzerindeki etkisi modellenmiştir. Önerilen bu çalışmada ise büyük dolaşım sistemi arteriol damarları direnç kontrol mekanizmasının yanında, kalp ritim kontrol mekanizması da modele eklenmiştir. Ayrıca, serebral otoregülasyon mekanizması ile serebral CO_2 reaktivitesi arasındaki etkileşim kandaki CO_2 seviyesinin az, normal olması ve çok olduğu durumları inceleyen modelleme çalışması yapılmıştır [51]. Dahası, serebral otoregülasyon mekanizması ile CO_2 reaktivitesi arasındaki etkileşim kullanılarak, iç şah damarlardaki tıkanıklığın serebral kan akış dağılımına etkisi [34] ve akut beyin hasarının serebral kan akışını üzerinde etkisi [53] modellenmiştir. Belirtilen bu çalışmalarda, ya sadece büyük dolaşım sistemi arteriol damarları direnç kontrol mekanizması ya da sadece serebral otoregülasyon mekanizması ile CO_2 reaktivitesi arasındaki etkileşim

modellenmiştir. Büyük dolaşım arteriol damarları direnç kontrol mekanizmasının fonksiyonunun azalması, kalpte veya serebral kan damarları ile ilgili rahatsızlıkların habercisidir. Serebral kan akış oranı üzerinde etkisi bulunan büyük dolaşım sistemi arteriol damarları direnç kontrol mekanizması, kalp ritim kontrol mekanizması, serebral otoregülasyon mekanizması ve CO_2 reaktivitesi arasındaki etkileşim modellenmemiştir. Bu çalışmada, sağlıklı ve kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelleri kullanılarak belirtilen mekanizmaların serebral kan akış oranı üzerindeki etkileri gösterilmiştir.

Benzetim sonuçları incelendiğinde, aort damarındaki sistolik ve diastolik basınçların hem sağlıklı [58] hem de kalp yetmezliği [59] durumları için rapor edilen klinik verilerle örtüştüğü görülmektedir. Ayrıca, sol karıncık sistol sonu ve diastol sonu hacimleri kalp yetmezliği hastalarında artmaktadır [60]. Benzetim sonuçlarında da, kalp yetmezliğinde sistol sonu ve diastol sonu hacimler artmıştır. Dahası, ortalama aortik basınç sonuçları da klinik verilerle uyumlu çıkmıştır.

Dinlenmiş sağlıklı bir fizyolojide kalp ritminin 65 atım/dk ile 80 atım/dk arasında olduğu bildirilmiştir [55]. Sağlıklı dolaşım sistemi modeli sonuçlarında kalp ritmi 75 atım/dk olarak bulunmuştur. Ayrıca, kalp yetmezliği olan hastaların kalp ritminin dinlenme esnasında 80 atım/dk'dan büyük olduğu bildirilmiştir [61]. Bütün kontrol mekanizmalarının etkileşimin kullanıldığı kalp yetmezliği benzetimlerinde kalp ritmi 80 atım/dk'dan büyük çıkmıştır. Mevcut sonuçlar belirtilen kontrol mekanizmalarının etkileşimi kullanıldığında sonuçların klinik verilere daha yakın çıktığını göstermektedir.

Toplam serebral kan akış oranı büyük bir değer aralığında olabileceği belirtilmiştir [48]. Yetişkin sağlıklı bir fizyolojide beynin 100 g'na giden kan akışı yaklaşık olarak 52 mL/dk olarak bulunmuştur [28]. Yetişkin beyninin yaklaşım 1400 g olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [62]. Bu koşullar altında toplam serebral kan akışının 728 mL/dk olması beklenmektedir. Önerilen sağlıklı modelde toplam serebral kan akışı 730 mL/dk olarak bulunmuştur. Ayrıca, kalp yetmezliğinden dolayı otoregülasyon mekanizmalarının fonksiyonlarındaki azalmadan dolayı, toplam serebral kan akış oranında az veya orta dereceli azalmalar meydana gelebilmektedir [28], [54]. Kalp yetmezliğin olan hastalarda, ortalama aortik basınç normal seviyesinin %80'ine gelmediği sürece toplam serebral kan akışında önemli

bir azalma meydana gelmeyebilir [28]. Klinik verilere en uygun sonuçlar bütün kontrol mekanizmalarının etkileşimini içeren modelde elde edilmiştir. Dahası, kandaki CO_2 kısmi basıncındaki 1 mmHg'lık azalma, toplam serebral kan akış oranında %2-3'lük azalmaya neden olmaktadır [63]. Bütün kontrol mekanizmalarının etkileşimini içeren kalp yetmezliği benzetimlerinde 6 mmHg'lık azalma, toplam serebral kan akış oranında %14'lük bir azalmaya neden olmuştur.

Bir kalp döngüsü boyunca ortalama iç şah damarlarındaki ve omur atardamarlarındaki kan akış oranı işaretleri dinlenen sağlıklı bir fizyoloji için ölçülebilmiştir [64]. Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde elde edilen iş şah damarı ve omur atardamarları kan akış oranları, klinik verilere oldukça benzer çıkmıştır. Ayrıca, serebral kan akış oranın farklı damarlardaki dağılım yüzdeleri de rapor edilmiştir [48], [65]. Orta serebral atardamarlarındaki kan akış oranı serebral dolaşım sistemi perfüzyonu hakkında önemli bilgiler vermektedir [66]. Orta serebral atardamarlardaki kan akış oranındaki azalma konuşma bozukluklarına neden olabilmektedir [13]. Ön serebral atardamarlar beynin ön bölümüne kan sağlamaktadır [67] ve bu damarda kan akış oranın azalması kol ve bacaklarda uyuşmalara neden olabilmektedir [11]. Arka serebral atardamarlar ise beynin arka bölümüne kan sağlamaktadır. Buradaki kan akış oranının azalması görme sorunlarına neden olabilmektedir [12]. Beyincik üst atardamarı beyinciğe kan sağlamaktadır. Beyincik nefes alma gibi istemsiz yaptığımız hareketleri kontrol etmektedir [68]. Beyincik üst atardamarlarındaki [65] ve oftalmik atardamarlardaki [48] kan akış oranları sağlıklı fizyoloji için klinik ölçümlerle belirlenmiştir. Simülasyon sonuçları incelediğinde, serebral kan damarlarındaki kan akış oranı dağılımının klinik verilerle uyuştuğu görülmüştür. Barorefleks ve serebral otoregülasyon mekanizmaları arasındaki etkileşimin kan basıncı ve serebral kan akış oranı üzerinde telafi edici bir etkisi olduğu bildirilmiştir [69]. Kalp yetmezliği benzetimlerinde modele sadece serebral otoregülasyon mekanizması eklendiğinde, toplam serebral kan akışında önemli bir artış meydan gelmiştir. Barorefleks kontrol mekanizmaları eklendiğinde ise toplam serebral kan akışında çok küçük bir artış meydana gelmiştir. Ayrıca, barorefleks kontrol mekanizması kalp yetmezliğinde kalp ritmini de arttırmıştır. Artan kalp ritmi sayesinde beyne bir dakikada giden kan miktarı artmıştır. Elde edilen sonuçlar bildirilen klinik ölçümlerle örtüşmektedir.

Hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği olan fizyolojik modeller kullanılarak oküler perfüzyon basıncı sonuçları da bu çalışmada verilmiştir. Kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modeline sadece serebral otoregülasyon mekanizması bağlandığında, oküler perfüzyon basıncında çok büyük bir düşüş meydana gelmiştir ve bu durum klinik verilerle örtüşmemektedir. Bütün mekanizmalar modele eklendiğinde ise hem basınç değeri [16], [56] hem de kandaki CO_2 kısmi basıncına karşı olan tepki açısından [70] klinik verilere en uygun sonuçlar elde edilmiştir.

Her çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da bazı kısıtlamalar vardır. Barorefleks kontrol mekanizması sadece büyük dolaşım arteriol damar direnç ve kalp ritim kontrol mekanizmalarını içermektedir. Kalp esneklik parametresi kontrol mekanizması barorefleks mekanizmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca, pial arteriol damarları modellenirken sadece direnç ve esneklik parametreleri dikkate alınmıştır. Pial arteriollerin mayogenik ve metabolik tepkileri göz önünde bulundurulmamıştır. Bunların yanında, gaz değişimi mekanizması için herhangi bir solunum sistemi modeli kullanılmamıştır. Kandaki CO_2 kısmı basınçları ilgili senaryoya göre manuel olarak ayarlanmıştır.

4
FİZYOLOJİK MODELLEME VE EGZERSİZ

Dinlenmiş bir fizyolojide serebral kan akışının düzenlenmesinde kalp çıkışının, kan basıncındaki değişimin ve sinir sistemi aktivitesinin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir [3]. Egzersiz esnasında serebral kan akışının düzenlenmesinde belirtilen bu mekanizmaların etkili olduğu bilinse de, ne derece etkili oldukları belirsizliğini korumaktadır [71].

Egzersiz esnasında serebral kan akışı otoregülasyon sınırları içerisinde (50-150 mmHg) dahi artmaktadır [19]–[21]. Artan ortalama aortik basınç [23], [24] ve kalp ritmine bağlı olarak artan kalp çıkışı [25], egzersiz esnasında serebral kan akışının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Kalp yetmezliği olan hastalarda serebral kan akışı önemli ölçüde azalabilmektedir [28]. Kalp yetmezliği olan hastaların egzersizleriz yapmaları durumunda, artan ortalama aortik basınca rağmen azalan sol karıncık esnekliğinden dolayı kalp çıkışı yeteri kadar artmamaktadır [29]. Bu durum kalp yetmezliğinde serebral kan akışını da etkilemektedir.

Oturan bir kişinin ayağa kalkması esnasında serebral otoregülasyon mekanizmasının tepkisi sayısal modelleme kullanılarak açıklanmıştır [36]. Ayrıca, serebral otoregülasyon mekanizması ile serebral CO_2 reaktivitesi arasındaki etkileşim modellenmiştir [34]. Dahası, sol karıncık destek cihazı bağlanmış bir sayısal model ile kalp yetmezliğinde barorefleks mekanizmanın serebral kan akışı üzerindeki etkisi incelenmiştir [37]. Bahsi geçen çalışmalar, dinlenme durumundaki fizyolojik koşulları incelmektedir. Ayrıca, bu çalışmalarda sadece tek bir kontrol mekanizmasının etkisi incelenmiştir.

Bu çalışmada, hem sağlıklı bireyler hem de kalp yetmezliği olan hastalar için egzersiz esnasında barorefleks kontrol mekanizması, serebral otoregülasyon mekanizması, toplardamar esneklik kontrol mekanizması ve solunum kontrol mekanizması arasında etkileşimin serebral kan akışı üzerindeki etkisi, sayısal modelleme kullanılarak incelenmiştir.

4.1 Egzersiz Esnasında Dolaşım Sistemi Tepkisi

Egzersiz araştırmalarının temelde iki odak noktası bulunmaktadır. Bunlar, egzersiz sırasında aktif olarak çalışan kaslara yeterli oksijenin nasıl sağlandığı ve beyin gibi hayatı öneme sahip organlara gerekli perfüzyon basıncının sağlanması için atardamar basıncının nasıl düzenlendiğinin anlaşılmasıdır [72].

Aortik kemer üzerinden yer alan baroreseptörler, atardamar basıncındaki değişimi algılar ve bu bilgiyi merkezi sinir sistemine iletir. Egzersiz sırasında sempatik sinir aktivitesinde artarken, vagal sinir aktivitesi azalmaktadır. Merkezi sinir sistemi aldığı bilgiye göre, büyük dolaşım sistemi damarlarının çaplarını ayarlayarak kan basıncını ve buna bağlı olarak da kalp ritmini ayarlar. İş yüklerine göre büyük dolaşım sistemi parametreleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1 Egzersiz benzetimlerinde kullanılan büyük dolaşım sistemi parametreleri

Parametreler	**Parametre Değerleri**			
	D	**25W**	**50W**	**75W**
R_{ao} [mmHgs/mL]	0.013	0.0065	0.0043	0.0043
R_{aa} [mmHgs/mL]	0.065	0.0325	0.0217	0.0217
R_{cs} [mmHgs/mL]	0.240	0.1200	0.0800	0.0800
R_{vs} [mmHgs/mL]	0.070	0.0350	0.0233	0.0233
C_{ao} [mL/mmHg]	0.068	0.0320	0.0280	0.0240
C_{aa} [mL/mmHg]	0.425	0.200	0.1750	0.1500
C_{ars} [mL/mmHg]	2.400	1.600	1.000	0.800
C_{cs} [mL/mmHg]	1.200	1.200	1.600	1.200
L [mmHg s^2/mL]	10^{-5}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-6}

Kalp ritminin artması ile beraber kalp çıkışında da bir artış meydana gelmektedir. Ayrıca, egzersiz sırasında kalp kasılmasında ve atım hacminde de artış meydana gelmektedir [72]. Serebral kan damarları büyük dolaşım sisteminin bir parçasıdır. Egzersiz durumunun benzetimi için kullanılan serebral kan dolaşımı parametreleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2 Egzersiz benzetiminde kullanılan serebral kan dolaşımı parametreleri

Damarlar	R [mmHgs/mL]				C [mL/mmHg]
	D	25W	50W	75W	
ICA	7.237	8.237	9.237	10.237	-
VA	4.302	4.302	4.302	4.302	-
BA	15.473	15.473	15.473	15.473	0.001
PCA1	2.916	2.916	2.916	2.916	0.001
PCA2	9.266	9.266	9.266	9.266	0.001
PCOA	768.215	768.215	768.215	768.215	-
SCA	17.072	17.072	17.072	17.072	-
R	0.043	0.043	0.043	0.043	-
MCA	16.730	16.730	16.730	16.730	0.001
ACA1	16.730	16.730	16.730	16.730	-
ACA2	14.340	14.340	14.340	14.340	0.001
ACOA	128.035	128.035	128.035	128.035	-
ACHA	298.750	298.750	298.750	298.750	-
OA1	55	55	55	55	0.001
OA2	170	170	170	170	0.001
CC	0.014	0.0070	0.0047	0.0047	2.000
VC	0.014	0.0070	0.0047	0.0047	6.000

4.2 Barorefleks Kontrol Modeli ve Egzersiz

4.2.1 Barorefleks Reset Mekanizması Modeli

Bölüm 3'te barorefleks kontrol mekanizması sadece büyük dolaşım arteriol damar direnç kontrol ve kalp ritim kontrol mekanizmalarını içermekteydi. Egzersiz sırasında bu mekanizmaları yanı sıra, barorefleks reset ve sol karıncık esneklik kontrol mekanizmaları da aktif olarak çalışmaktadır.

Barorefleks reset eğrisi, egzersiz esnasında dikey doğrultuda yukarı doğru kaymaktadır [73]. Aortik basınç ayar noktası, iş yüküne (WL) bağlı olarak tanımlanmıştır [74].

$$p_{ao,set} = p_{ao,set0} + A_{ao} \cdot WL \tag{4.1}$$

Yukarıdaki denklemde A_{ao} bir sabit, $p_{ao,set0}$ ise aortik basıncın dinlenme anındaki ayar noktasıdır. WL'ye bağlı olarak elde edilen yeni $p_{ao,set}$ değeri büyük dolaşım arteriol direnç kontrol mekanizmasında (Denklem 3.11) kullanılmaktadır. A_{ao}, sağlıklı fizyolojik modelde 0.242 olarak, kalp yetmezliği benzetimleri için ise 0.352 olarak alınmıştır.

4.2.2 Egzersiz Esnasında Kalp Ritim ve Kalp Karıncığı Esneklik Kontrol Mekanizmaları Modeli

Egzersiz, normalize edilmiş sempatik ve vagal frekansları ($F_{HR,S}$ ve $F_{HR,V}$) da etkilemektedir. Bundan dolayı, egzersiz esnasında kalp ritmi değişmektedir. $F_{HR,S}$ ve $F_{HR,V}$'nin iş yüküne (WL) bağlı tanımlanmıştır.

$$F_{HR,S} = a_{HR,S} + \alpha \cdot WL + \frac{b_{HR,S} + \beta \cdot WL}{e^{\tau_{HR,S}[N_{HR,S}(t) - N_{HR,S,0}]} + 1} \tag{4.2}$$

$$F_{HR,V} = a_{HR,V} - \beta \cdot WL + \frac{b_{HR,V} - \beta \cdot WL}{e^{\tau_{HR,V}[N_{HR,V}(t) - N_{HR,V,0}]} + 1} \tag{4.3}$$

Yukarıdaki denklemlerde α ve β sabittir. Egzersiz esnasında kalp ritminin kestirimi ise denklem (3.15) kullanılarak yapılmaktadır. Normalize edilmiş kalp karıncığı esneklik kontrolü sempatik boşalma frekansı (F_{CON}), merkezi sinir sistemi kalp karıncık esneklik kontrolü sempatik boşalmasına (N_{CON}) ve iş yüküne (WL) bağlı olarak tanımlanmıştır.

$$F_{CON} = a_{CON} - \alpha \cdot WL + \frac{b_{CON} - \beta \cdot WL}{e^{\tau_{CON}[N_{CON}(t) - N_{CON,0}]} + 1} \tag{4.4}$$

Yukarıdaki denklemde, τ_{CON} zaman sabitidir. Ayrıca, a_{CON} ve b_{CON} ise sırasıyla dengeleme frekansı ve boyutsuz bir sabittir. Kalp karıncığı esneklik kestirimi F_{CON} ve $F_{HR,V}$'ye bağlı olarak tanımlanmıştır [75].

$$\Delta E = k_e\left(1.2 + 12F_{CON} - 9.3F_{HR,V} - 13.7F_{CON}^2 + 0.5F_{HR,V}^2 - 3.35F_{CON}F_{HR,V}\right) \tag{4.5}$$

$$E_{lv,s} = E_{lv,s0}(1 - \Delta E) \tag{4.6}$$

Yukarıdaki denklemlerde, ΔE ve k_e sırası ile kalp kaslarının kasılma esneklik barorefleks modülasyonunu ve barorefleks kazancını göstermektedir. $E_{lv,s}$ ise sol karıncığın kasılma anındaki esneklik değeridir. Barorefleks kontrol mekanizması için kullanılan parametreler hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği olan fizyolojik modeller için Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3 Barorefleks kontrol parametreleri

Parametreler	Parametre Değerleri	Kaynak
a_{CON}	0.3	[50]
b_{CON}	0.7	
τ_{CON} [s]	0.04	
$N_{CON,0}$ [Hz]	110	
k_e	0.02	[75]
α (Sağlıklı)	0.00860	-
β (Sağlıklı)	0.00137	
α (Kalp Yetmezliği)	0.0020	
β (Kalp Yetmezliği)	0.0105	

4.3 Büyük Dolaşım Sistemi Toplardamar Esneklik Kontrol Modeli

Büyük dolaşım sistemi toplardamar esneklik kontrol modeli [75]'den alınmıştır. Toplardamar esnekliğinin ters değişimi ($d(1/C_{vs})/dt$) ortalama aortik basınç ($p_{ao,m}$) ve aortik basıncın ayar değerine ($p_{ao,set}$) bağlı olarak tanımlanmıştır.

$$\frac{d}{dt}\left(\frac{1}{C_{vs}}\right) = k_1\left(\frac{1}{C_{vs,0}} - \frac{1}{C_{vs}}\right) - k_2\left(p_{ao,m}(t-D) - p_{ao,set}\right) \tag{4.7}$$

Yukarıdaki denklemde, C_{vs} büyük dolaşım toplardamar esnekliği, $C_{vs,0}$ ise büyük dolaşım sistemi toplardamar esnekliğinin başlangıç değeridir. k_1 ve k_2 sabit sayılardır, D ve t ise sırasıyla zaman gecikmesi ve anlık zamandır. Büyük dolaşım sistemi toplardamar esneklik kontrol mekanizması model parametreleri Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4 Büyük dolaşım sistemi toplardamar esneklik kontrol mekanizması model parametreleri

Parametreler	Parametre Değerleri	Kaynak
k_1	3.5	[75]
k_2	0.004	
D [s]	5	

4.4 Solunum Sistemi Kontrol Mekanizması Modeli

Solunum miktarı ile egzersiz yoğunluğu arasında doğru bir orantı vardır [27]. Alveollerdeki solunum ($\dot{V}_A$), beyinde dolaşan kanın CO_2 kısmi basıncına (p_{b,CO_2}), atardamardaki kanın CO_2 kısmi basıncına (p_{a,CO_2}) ve metabolik sinirsel sürme etkenine (MRV) bağlı olarak tanımlanmıştır [76].

$$\dot{V}_A = \left(0.2332 p_{b,CO_2} + 0.2025 p_{a,CO_2} + G + MRV - K_1\right)\dot{V}_{A_{basal}} \tag{4.8}$$

Yukarıdaki denklemde, K_1 kontrol sabiti ve $\dot{V}_{A_{basal}}$ ise alveol solunumu temel değeridir. G ise atardamarda dolaşan kanın O_2 kısmi basıncına (p_{a,O_2}) bağlı olarak tanılanmıştır [76].

$$G = \begin{cases} 4.72 \times 10^{-9}\left(104 - p_{a,O_2}\right)^{4.9} & p_{a,O_2} \leq 104\ mmHg \\ 0 & p_{a,O_2} > 104\ mmHg \end{cases} \tag{4.9}$$

$p_{a,O2}$ ile oksijen tüketimi (V_{O_2}) arasında ilişki doğrusal kabul edilmiştir ve bu ilişki [76]'deki klinik verilenden faydalanılarak elde edilmiştir.

$$p_{a,O_2} = -0.00072 V_{O_2} + 100.79 \tag{4.10}$$

Oksijen tüketimi (V_{O_2}) ile egzersiz iş yükü (WL) arasındaki ilişki klinik veriler faydalanılarak elde edilmiştir [30]. Denklem (4.11) ve (4.12) sırası ile sağlıklı ve kalp yetmezliği olan fizyolojik koşullar için V_{O_2} ve WL arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

$$V_{O_2} = 11.74 \cdot WL + 236.42 \tag{4.11}$$

$$V_{O_2} = 10.42 \cdot WL + 258.8 \tag{4.12}$$

p_{a,CO_2}, atmosferik basınca (P_I), oksijen tüketimine (V_{O_2}), solunum katsayısına (RQ) ve alveol solunumuna ($\dot{V}_A$) bağlı olarak tanımlanmıştır [77].

$$p_{a,CO_2} = P_I \cdot \frac{V_{O_2} \cdot RQ}{\dot{V}_A} \tag{4.13}$$

Sağlıklı ve kalp yetmezliği olan fizyolojik durumlar için, RQ ve WL arasında doğrusal bir ilişki tanımlanmıştır [74].

$$RQ = 0.0014 \cdot WL + 0.859 \tag{4.14}$$

$$RQ = 0.006 \cdot WL + 0.877 \tag{4.15}$$

MRV'nin zamana göre değişimi, metabolizma oranına (*MRR*) ve metabolik olarak türetilmiş sinirsel sürücüye (τ_{ND}) bağlı olarak tanımlanmıştır [76].

$$\begin{cases} \dfrac{dMRV}{dt} = \dfrac{(MRR - 1) - MRV}{\tau_{ND}} & MRR > 1 \\ 0 & MRR \leq 1 \end{cases} \tag{4.16}$$

V_{O2}'nin artması ile beraber *MRR*'de artmaktadır. Bundan dolayı, egzersiz benzetimlerinde *MRR*'yi tanımlamak için V_{O2} kullanılmıştır.

Beynin içinde dolaşan kanın CO_2 kısmi basıncı ($p_{b,CO2}$), beyin toplardamarındaki kanın kısmi basıncına ($p_{vb,CO2}$), beyin sıvındaki karbondioksitin kısmi basıncına ($p_{CSF,CO2}$) ve serebral kan akışına (*CBF*) bağlı olarak tanımlanmıştır [76].

$$p_{b,CO_2} = p_{vb,CO_2} + \left(p_{CSF,CO_2} - p_{vb,CO_2}\right) e^{\left(-d(CBF \cdot K_{CR})^{\frac{1}{2}}\right)} \tag{4.17}$$

Yukarıdaki denklemde, d meddulla yüzeyinin altındaki merkezi reseptör derinliği, K_{CR} ise merkezi reseptör sabitidir. Bu çalışmada, beyin toplardamarındaki kanın CO_2 kısmi basıncı ($p_{vb,CO2}$), atardamardaki kanın CO_2 kısmi basıncından ($p_{a,CO2}$) 5 mmHg daha büyük kabul edilmiştir. Beyin sıvısının CO_2 kısmi basıncının ($p_{CSF,CO2}$) zamana bağlı değişimi $p_{vb,CO2}$'ye ve difüzyon zaman sabitine (τ_{CSF}) bağlı olarak tanımlanmıştır [76].

$$\frac{dp_{CSF,CO_2}}{dt} = \frac{\left(p_{vb,CO_2} - p_{CSF,CO_2}\right)}{\tau_{CSF}} \tag{4.18}$$

Tablo 4.5 Solunum sistemi kontrol mekanizması model parametreleri

Parametreler	**Değerleri**	**Kaynak**
K_1	17.65	[76]
$V_{A,basal}$ [L/s] (Sağlıklı)	0.0673	
$V_{A,basal}$ [L/s] (Kalp Yetmezliği)	0.0920	
τ_4 [s]	50	
τ_{CSF} [s]	320	
d [cm]	15×10^{-3}	
K_{CR} [s.cm-2/L]	346×10^{3}	

Solunum sistemi kontrol mekanizması model parametreleri Tablo 4.5'te verilmiştir.

4.5 Egzersiz Benzetimlerinde Monte Carlo Analizi

Monte Carlo Analizi, hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği olan fizyolojik koşullar için büyük dolaşım sistemi arteriol damar direncinin, büyük dolaşım sistemi toplardamar esnekliğinin, pial arteriol damar direnci ve esnekliğinin, iki kalp atımı arası sürenin ve sol karıncık esnekliğinin hangi aralıklarda olması gerektiğini belirlemede kullanılmıştır. Monte Carlo Analizi yapılırken hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği koşullarının analizinde dinlenme durumu, 25W, 50W ve 75W'lık egzersizler için 50 farklı örnek kullanılmıştır. Kontrol edilen parametrelerin olasılık dağılım fonksiyonları normal dağılım olarak seçilmiştir.

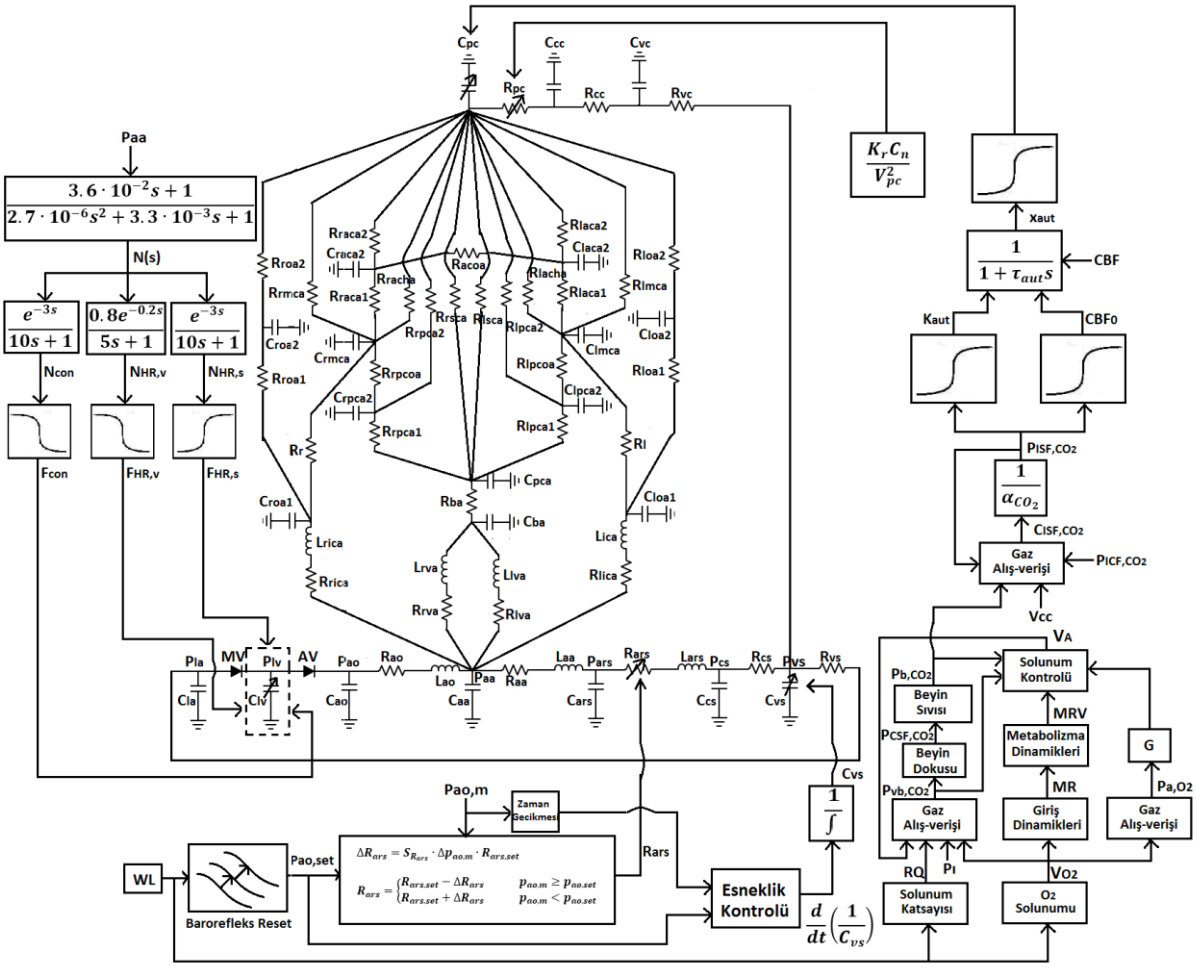
Tablo 4.6 Egzersiz modeli ve kontrol edilen model parametre aralıkları

Sağlıklı Dolaşım Sistemi Modeli				
Parametreler	**Dinlenme**	**25W**	**50W**	**75W**
C_{pc} [mL/mm Hg]	0.2±0.09	0.065±0.009	0.065±0.004	0.065±0.004
C_{vs} [mL/mm Hg]	18.5±2	22±2	24±1.5	25±1.5
E_{lv} [mm Hg/mL]	2.5±0.15	2.69±0.2	2.8±0.2	2.92±0.2
R_{ars} [mm Hg s/mL]	0.75±0.09	0.64±0.04	0.59±0.04	0.57±0.04
R_{pc} [mm Hg s/mL]	0.1±0.01	0.1±0.01	0.1±0.006	0.1±0.006
RR [s]	0.8±0.06	0.68±0.05	0.59±0.04	0.49±0.04
Kalp Yetmezliği Olan Dolaşım Sistemi Modeli				
Parametreler	**Dinlenme**	**25W**	**50W**	**75W**
C_{pc} [mL/mm Hg]	1.26±0.07	0.62±0.04	0.65±0.04	0.65±0.04
C_{vs} [mL/mm Hg]	14±0.8	15±0.9	16±1	15±0.9
E_{lv} [mm Hg/mL]	0.85±0.05	0.93±0.06	0.96±0.06	0.98±0.06
R_{ars} [mm Hg s/mL]	0.93±0.06	0.87±0.05	0.84±0.05	0.86±0.05
R_{pc} [mm Hg s/mL]	0.055±0.003	0.07±0.004	0.093±0.006	0.093±0.006
RR [s]	0.74±0.05	0.63±0.04	0.55±0.03	0.46±0.03

Kontrol edilen parametrelerin için elde edilen aralıklar Tablo 4.6'da verilmiştir. Ayrıca, geliştirilen dolaşım sistemi ve kontrol mekanizmalarını gösteren model Şekil 4.1'de verilmiştir.

Bu çalışmada, sadece büyük dolaşım sistemini içeren kapalı çevrim bir dolaşım sistemi modeli kullanılmıştır. İlk olarak, kullanılan kontrol mekanizmalarının etkileşiminin serebral kan akışını üzerindeki etkisi hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği durumları için dinlenme durumunda incelenmiştir. Daha sonra, sırası ile 25W, 50W ve 75W'lık iş yükleri modele giriş olarak verilmiştir. Sağlıklı ve kalp yetmezliği olan fizyolojilerde belirtilen mekanizmaların etkileşiminin serebral kan

akışı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar klinik verilerle karşılaştırılmıştır.

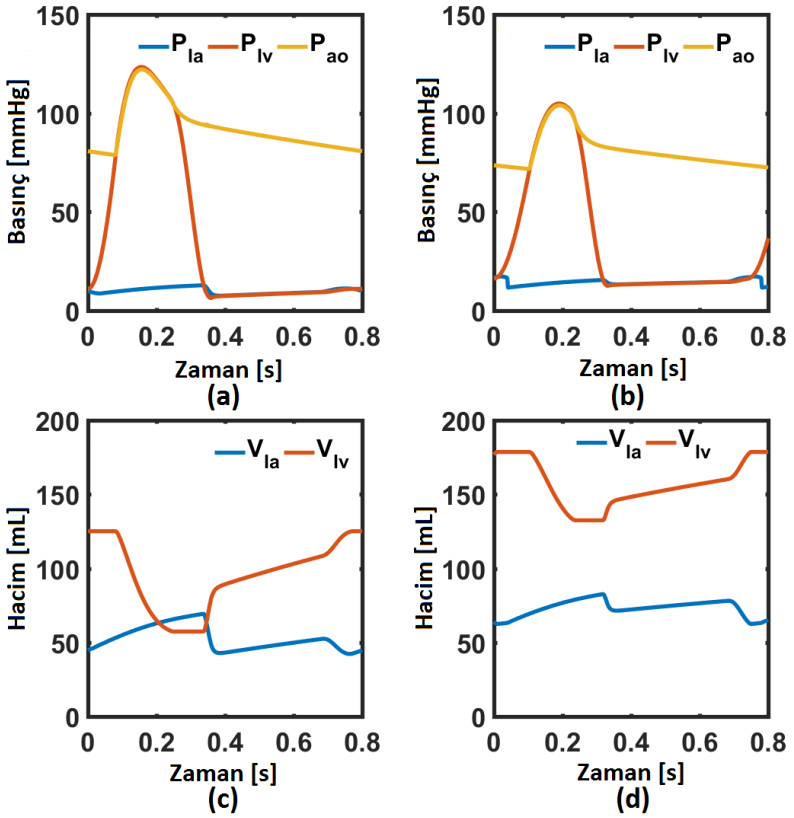


Şekil 4.1 Egzersiz için dolaşım sistemi modeli ve kontrol mekanizmaları blok diyagramları

4.6 Benzetim Sonuçları

Farklı iş yüklerinde egzersiz benzetimlerini yapabilmek için büyük dolaşım sistemini ve serebral kan damarlarını içeren kapalı çevrim bir dolaşım sistemi modeli kullanılmıştır. Hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelleri kullanılarak dinleme durumu (D) ve farklı iş yüklerinde (25W, 50W ve 75W) egzersizler için benzetim sonuçları elde edilmiştir. Sağlıklı ve kalp yetmezliği olan dolaşım sistemleri için bir kalp döngüsü boyunca dinlenmiş bir fizyolojide sol kulakçık (p_{la}), sol karıncık (p_{lv})ve aortik basınç (p_{ao}) eğrileri ve sol kulakçık (V_{la}) ve sol karıncık (V_{lv}) hacimleri Şekil 4.2'de verilmiştir. Sağlıklı dolaşım sistemi

hemodinamik basınçları Şekil 4.2-(a)'da, kalp yetmezliği modeli hemodinamik basınçları Şekil 4.2-(b)'de verilmiştir. Sağlıklı dolaşım sistemi kalp odacıklarının hacimleri Şekil 4.2-(c)'de, kalp yetmezliği modeli kalp odacıklarının hacimleri ise Şekil 4.2-(d)'de verilmiştir.

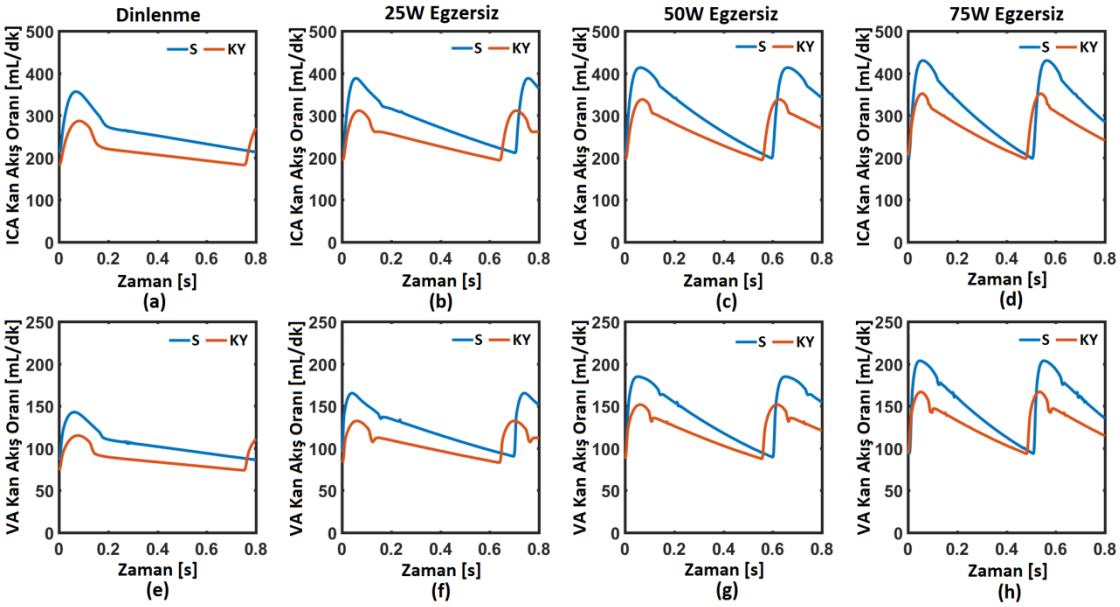


Şekil 4.2 Dinlenmiş dolaşım sistemi modeli için hemodinamik işaretler **a)**sağlıklı model hemodinamik basınçlar **b)**kalp yetmezliği modeli hemodinamik basınçlar **c)**sağlıklı model kalp odacık hacimleri **d)**kalp yetmezliği modeli kalp odacık hacimleri

Sağlıklı dolaşım sisteminde, bir kalp döngüsü boyunca maksimum sol karıncık basıncı 124 mmHg olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliği durumunda ise, düşük karıncık esnekliğinden dolayı maksimum basınç 105 mmHg'ya düşmüştür. Sağlık dolaşım sistemi modelinde, bir kalp döngüsü boyunca aotik basınç 79 mmHg ile 123 mmHg arasında değişirken, kalp yetmezliği benzetiminde aortik basınç 72 mmHg ile 104 mmHg arasında değişmiştir.

Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, bir kalp döngüsü boyunca sol karıncık hacmi 57 mL ile 125 mL arasında değişmiştir. Kalp yetmezliği benzetimlerinde sol karıncık hacmi artmıştır ve 132 mL ile 178 mL arasında değişmiştir. Dinlenme ve egzersiz durumları için, sağlıklı (S) ve kalp yetmezliği (KY) olan dolaşım sistemi

modellerinde iç şah damarlarındaki (ICA) ve omur atardamarlarındaki (VA) kan akış oranları Şekil 4.3'te verilmiştir.

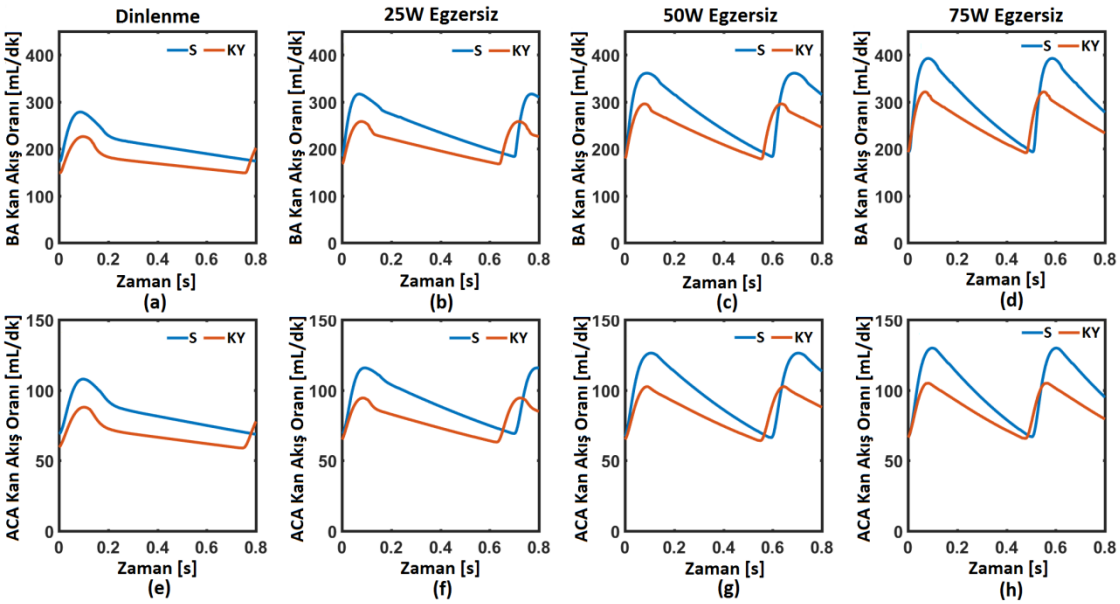


Şekil 4.3 İç şah damarlarındaki ve omur atardamarlarındaki kan akış oranları

Sağlıklı dolaşım sisteminde iç şah damarlarındaki kan akış oranları 212 mL/dk ile 356 mL/dk arasında değişirken, kalp yetmezliği durumunda 183 mL/dk ile 287 mL/dk arasında (Şekil 4.3-a) değişmiştir. 25W'lık egzersizde iç şah damarlarındaki kan akış oranları sağlıklı dolaşım sistemi modelinde 211 mL/dk ile 388 mL/dk arasında, kalp yetmezliği benzetimlerinde ise 194 mL/dk ile 311 mL/dk arasında (Şekil 4.3-b) değişmiştir. 50W'lık egzersizde iç şah damarlarındaki kan akış oranları, sağlıklı dolaşım sistemi modelinde ile 199 mL/dk ile 413 mL/dk arasında, kalp yetmezliği benzetimlerinde ise 194 mL/dk ile 338 mL/dk arasında (Şekil 4.3-c) değişmiştir. 75W'lık egzersizde iç şah damarlarındaki kan akış oranları sağlıklı dolaşım sistemi modelinde 198 mL/dk ile 430 mL/dk arasında, kalp yetmezliği benzetimlerinde ise 198 mL/dk ile 351 mL/dk arasında (Şekil 4.3-d) değişmiştir.

Sağlıklı dolaşım sisteminde omur atardamarlarındaki kan akış oranları 86 mL/dk ile 143 mL/dk arasında değişirken, kalp yetmezliği durumunda 74 mL/dk ile 115 mL/dk arasında (Şekil 4.3-e) değişmiştir. 25W'lık egzersizde omur atardamarlarındaki kan akış oranları sağlıklı dolaşım sistemi modelinde 90 mL/dk ile 165 mL/dk arasında, kalp yetmezliği benzetiminde ise, 83 mL/dk ile 132 mL/dk arasında (Şekil 4.3-f) değişmiştir. 50W'lık egzersizde omur atardamarlarındaki kan

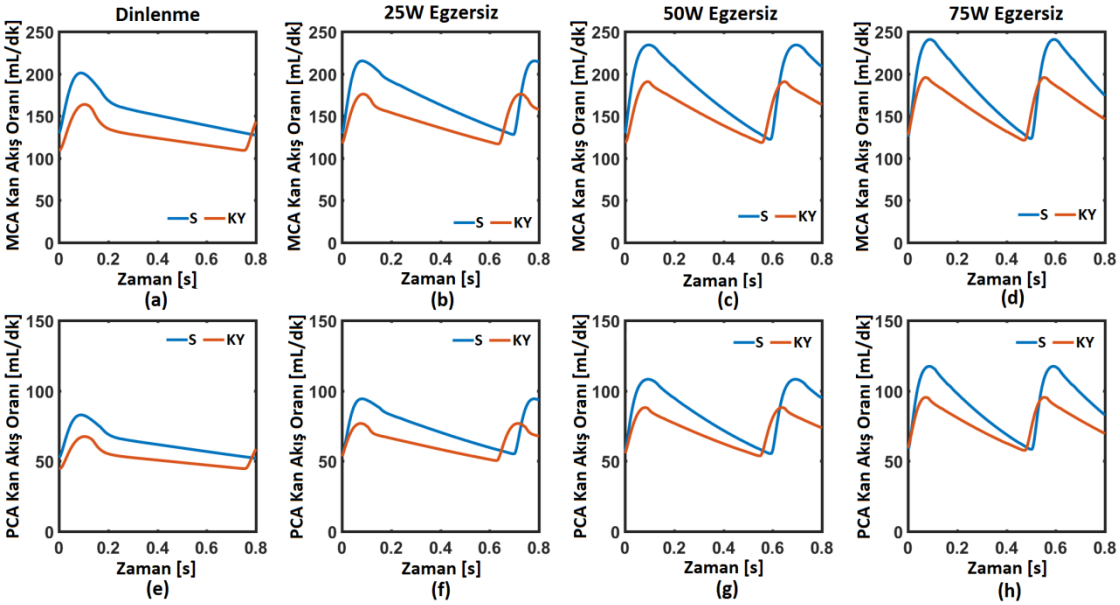
akış oranları sağlıklı dolaşım sistemi modelinde 89 mL/dk ile 185 mL/dk arasında, kalp yetmezliği benzetiminde ise 88 mL/dk ile 152 mL/dk arasında (Şekil 4.3-g) değişmiştir. 75W'lık egzersizde iç şah damarlarındaki kan akış oranları sağlıklı dolaşım sistemi modelinde 94 mL/dk ile 203 mL/dk arasında, kalp yetmezliği benzetiminde ise 94 mL/dk ile 167 mL/dk arasında (Şekil 4.3-h) değişmiştir. Sağlıklı ve kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modellerinde, baziler atardamarındaki kan akış oranları dinlenme için Şekil 4.4-(a)'da, 25W'lık egzersiz için Şekil 4.4-(b)'de, 50W'lık egzersiz için Şekil 4.4-(c)'de ve 75W'lık egzersiz için ve Şekil 4.4-(d)'de verilmiştir. Ön serebral atardamarlardaki kan akış oranları dinlenme için Şekil 4.4-(e)'da, 25W'lık egzersiz için Şekil 4.4-(f)'de, 50W'lık egzersiz için Şekil 4.4-(g)'de ve 75W'lık egzersiz için ve Şekil 4.4-(h)'de verilmiştir.



Şekil 4.4 Baziler atardamar ve ön serebral atardamarlardaki kan akış oranları

Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, baziler atardamardaki kan akış oranı 173 mL/dk ile 278 mL/dk arasında değişirken, kalp yetmezliği benzetiminde 147 mL/dk ile 226 mL/dk arasında değişmiştir. Benzetim sonuçları incelendiğinde, baziler atardamardaki maksimum kan akış oranı egzersiz yoğunluğu arttıkça belirgin bir şekilde artmıştır. Minimum kan akış oranında ise önemli bir değişim meydana gelmemiştir. Dinlenme durumunu gösteren sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, ön serebral atardamarlardaki kan akış oranı 68 mL/dk ile 109 mL/dk arasında değişirken, kalp yetmezliği benzetiminde 59 mL/dk ile 89 mL/dk arasında değişmiştir. Egzersiz yoğunluğundaki artış ön serebral atardamarlardaki

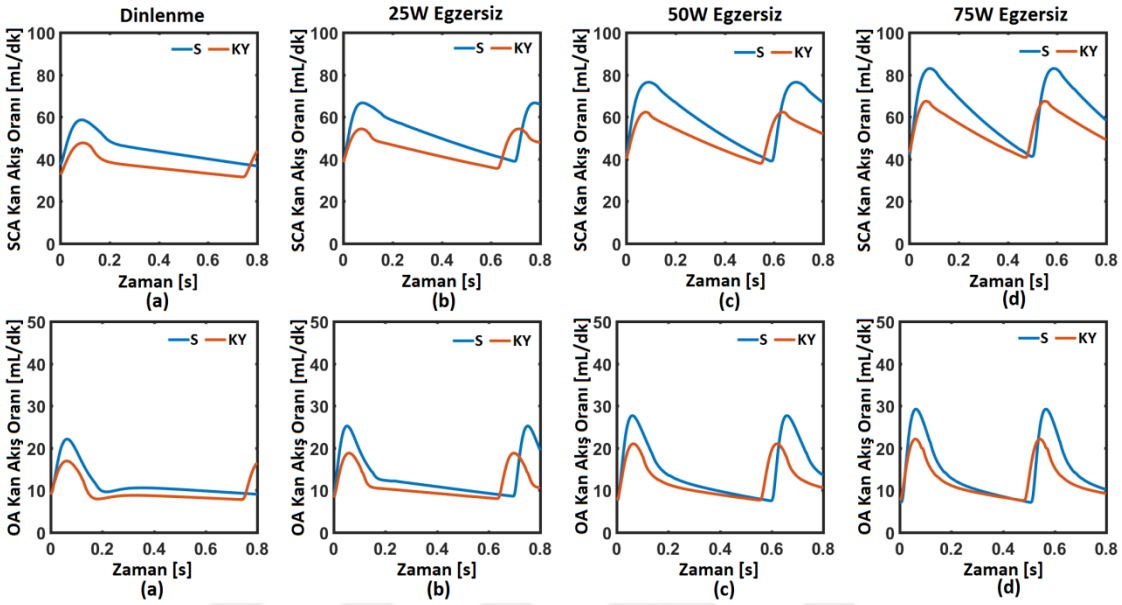
maksimum kan akış oranlarında artışa neden olurken, minimum kan akış oranlarında önemli bir değişim meydana gelmemiştir. Sağlıklı ve kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modellerinde, orta serebral atardamarlardaki kan akış oranları dinlenme için Şekil 4.5-(a)'da, 25W'lık egzersiz için Şekil 4.5-(b)'de, 50W'lık egzersiz için Şekil 4.5-(c)'de ve 75W'lık egzersiz için ve Şekil 4.5-(d)'de verilmiştir. Arka serebral atardamarlardaki kan akış oranları dinlenme için Şekil 4.5-(e)'da, 25W'lık egzersiz için Şekil 4.5-(f)'de, 50W'lık egzersiz için Şekil 4.5-(g)'de ve 75W'lık egzersiz için ve Şekil 4.5-(h)'de verilmiştir.



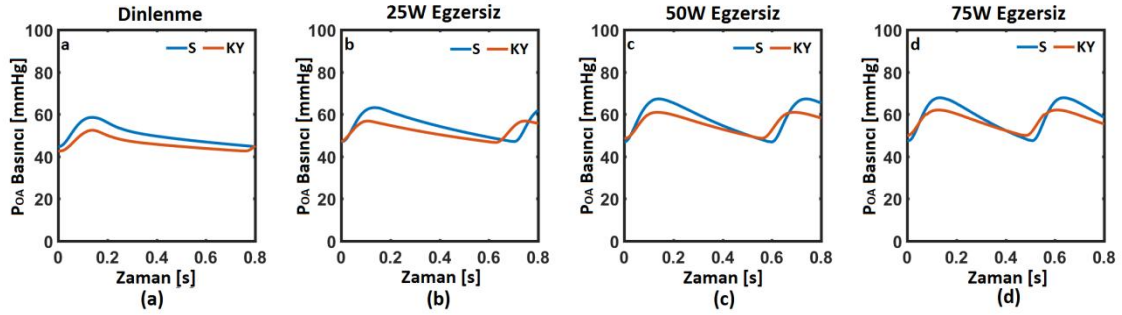
Şekil 4.5 Orta serebral ve arka serebral atardamarlardaki kan akış oranları

Dinlenmiş sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, orta serebral atardamarlardaki kan akış oranları 127 mL/dk ile 201 mL/dk arasında, kalp yetmezliğinde ise 109 mL/dk ile 164 mL/dk arasında değişmiştir. Orta serebral atardamarlardaki maksimum kan akış oranları egzersiz yoğunluğu ile beraber artarken, minimum kan akış oranlarında önemli bir değişim meydana gelmemiştir. Dinlenmiş sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, orta serebral atardamarlardaki kan akış oranları 52 mL/dk ile 83 mL/dk arasında, kalp yetmezliğinde ise 45 mL/dk ile 68 mL/dk arasında değişmiştir. Egzersiz yoğunluğundaki artış, arka serebral atardamarlardaki maksimum kan akış oranında belirgin bir artışa neden olurken, minimum kan akışında önemli bir değişim meydana gelmemiştir. Sağlıklı ve kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modellerinde, beyincik üst atardamarlardaki kan akış oranları dinlenme için Şekil 4.6-(a)'da, 25W'lık egzersiz için Şekil 4.6-(b)'de,

50W'lık egzersiz için Şekil 4.6-(c)'de ve 75W'lık egzersiz için ve Şekil 4.6-(d)'de verilmiştir. Oftalmik atardamarlardaki kan akış oranları dinlenme için Şekil 4.6-(e)'da, 25W'lık egzersiz için Şekil 4.6-(f)'de, 50W'lık egzersiz için Şekil 4.6-(g)'de ve 75W'lık egzersiz için ve Şekil 4.6-(h)'de verilmiştir.



Şekil 4.6 Beyincik üst ve oftalmik atardamarlardaki kan akış oranları



Şekil 4.7 Dinlenen ve egzersiz yapan dolaşım sistemi modelleri için oküler perfüzyon basınçları

Dinlenmiş sağlıklı dolaşım sistemi modelindeki beyincik üst atardamarlarındaki kan akış oranları 37 mL/dk ile 59 mL/dk arasında, kalp yetmezliğinde ise 32 mL/dk ile 48 mL/dk arasında değişmiştir. Üst beyincik atardamarlarındaki maksimum kan akış oranları egzersiz yoğunluğu ile beraber artarken, minimum kan akış oranlarında önemli bir değişim meydana gelmemiştir. Dinlenmiş sağlıklı dolaşım sistemi modelindeki oftalmik atardamarlardaki kan akış oranları 9 mL/dk ile 22 mL/dk arasında, kalp yetmezliğinde ise 8 mL/dk ile 17 mL/dk arasında

değişmiştir. Egzersiz yoğunluğundaki artış, oftalmik atardamar maksimum kan akış oranında belirgin bir artışa neden olurken, minimum kan akışında önemli bir değişim meydana gelmemiştir. Sağlıklı ve kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modellerinde oküler perfüzyon basınçları dinleme için Şekil 4.7-(a)'da, 25W'lık egzersiz için Şekil 4.7-(b)'de, 50W'lık egzersiz için Şekil 4.7-(c)'de ve 75W'lık egzersiz için Şekil 4.7-(d)'de verilmiştir.

Tablo 4.7 Dinlenme ve 25W egzersiz için hemodinamik ve solunum sistemi sonuçlarının klinik verilerle karşılaştırılması

	D		**25W**	
	S	**KY**	**S**	**KY**
P_{ao} [mmHg] (Klinik Veri)	93 (86-112)[78]	82 (73-101)[78]	106 (86-120)[25]	95 -
ESP [mmHg] (Klinik Veri)	123 (90-140)[58]	104 -	137 -	116 -
EDP [mmHg] (Klinik Veri)	79 (60-90)[58]	72 -	84 -	81 -
CO [L/min] (Klinik Veri)	5.10 (4-8)[58]	3.65 (3-5.4)[78]	7.40 (6.53-8.67)[25]	5.00 -
LVEF [%] (Klinik Veri)	54 (≥54)[79]	26 (12-28)[79]	58 -	27 (20-28)[80]
HR [atım/dk] (Klinik Veri)	75 (65-85)[78]	81 (72-106)[78]	87 74-128[25]	96 -
VSE [mmHg/mL] (Klinik Veri)	2.50 -	0.8 -	2.69 -	0.93 -
CBF [mL/min] (Klinik Veri)	730 (594-840)[48]	604 (507-777)[54]	813 -	685 -
P_{aCO2} [mmHg] (Klinik Veri)	40 (37-43)[81]	39 (37-43)[81]	40 (37-43)[81]	39 (37-43)[81]
AV [L/min] (Klinik Veri)	3.86 -	4.38 -	8.9 -	10.31 -

Dinlenmiş sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, oküker perfüzyon basıncı 45 mmHg ile 59 mmHg arasında, kalp yetmezliği benzetimlerinde ise 43 mmHg ile 52 mmHg arasında değişim göstermiştir. Benzetim sonuçları incelendiğinde egzersiz yoğunluğundaki artış oküler perfüzyon basıncının genliğinde artışa neden olmuştur. Sağlıklı ve kalp yetmezliği koşullarının benzetimini yapan dolaşım sistemi modellerinde ortalama aortik basınç (P_{ao}), aort damarındaki sistol ve diastol sonu basınçları (ESP ve EDP), kalp ritmi (HR), sol karıncık ejeksiyon oranları (LVEF), sol karıncık esnekliği (VSE), kalp çıkışı (CO), alveol solunumu

(AV), atardamarlarda dolaşan kandaki CO_2 kısmi basınçları (P_{aCO2}) ve ortalama serebral kan akış oranlarının (CBF) klinik verilerle karşılaştırılması dinlenme ve 25W'lık egzersiz için Tablo 4.7'de, 50W ve 75W'lık egzersizler için ise Tablo 4.8'de verilmiştir.

Ortalama aortik basınç ve sistol sonu basıncı hem dinlenmiş hem de egzersiz yapan sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelinden daha büyük çıkmıştır. Ayrıca, hem aortik basınç hem de sistol-sonu basıncı egzersiz yoğunluğunun artmasıyla beraber artmıştır. Diyastol-sonu basıncı ise hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modellerinde egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak çok az bir artış göstermiştir.

Tablo 4.8 50W ve 75W egzersiz için hemodinamik ve solunum sistemi sonuçlarının klinik verilerle karşılaştırılması

	50W		**75W**	
	S	**KY**	**S**	**KY**
P_{ao} [mmHg] (Klinik Veri)	116 (99-155)[78]	106 (77-113)[78]	123 (99-135)[82]	113 -
ESP [mmHg] (Klinik Veri)	150 -	129 -	161 (151-197)[82]	139 -
EDP [mmHg] (Klinik Veri)	85 -	86 -	88 (72-96)[82]	91 -
CO [L/min] (Klinik Veri)	9.4 (8-10.6)[78]	6.12 (5.2-7.8)[78]	10.22 -	6.44 -
LVEF [%] (Klinik Veri)	58 -	27 (20-28)[80]	53 -	25 (20-28)[80]
HR [atım/dk] (Klinik Veri)	102 92-132[78]	110 (99-127)[78]	122 (95-131)[82]	129 -
VSE [mmHg/mL] (Klinik Veri)	2.81 -	0.96 -	2.92 -	0.98 -
CBF [mL/min] (Klinik Veri)	874 -	751 -	906 -	784 -
P_{aCO2} [mmHg] (Klinik Veri)	40 (37-43)[81]	40 (37-43)[81]	41 (37-43)[81]	41 (37-43)[81]
AV [L/min] (Klinik Veri)	16.87 -	17.52 -	23.52 -	25.76 -

Kalp ritmi, sağlıklı dinlemiş dolaşım sistemi modelinde 75 atım/dk, kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelinde ise 81 atım/dk olarak bulunmuştur. Kalp ritmi, kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelinde sağlıklı modele göre hem dinlenme

modelde hem de egzersiz modellerinde daha yüksek bulunmuştur. Kalp ritmi, egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak atış göstermiştir. Sol karıncık esnekliği dinlenmede, sağlıklı fizyolojik modelde 2.5 mmHg/mL, kalp yetmezliğinde ise 0.85 mmHg/mL olarak bulunmuştur. Sol karıncık esnekliği sağlıklı dolaşım sistemi modelinde egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak artış göstermiştir. Kalp yetmezliği durumunda ise egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak önemli bir artık meydan gelmemiştir. Kalp çıkışı dinlenmede, sağlıklı dolaşım sisteminde 5.1 L/dk, kalp yetmezliğinde ise 3.65 L/dk olarak bulunmuştur. Egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak kalp çıkışı hem sağlıklı dolaşım sistemi modelinde hem de kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelinde artış gösterse de, kalp yetmezliği olan dolaşım sistemindeki artık oranı sağlıklı dolaşım sistemine göre daha düşüktür.

Tablo 4.9 Dinleme ve 25W benzetimlerinde bölgesel serebral kan akış oranları ve oküler perfüzyon basıncı sonuçları

Damar [Birim]	**D**		**25W**	
	S	**KY**	**S**	**KY**
ICA [mL/dk]	260	215	285	240
VA [mL/dk]	105	87	122	103
BA [mL/dk]	210	174	244	206
ACA [mL/dk]	83	69	91	77
MCA [mL/dk]	154	127	169	142
PCA [mL/dk]	63	52	73	62
SCA [mL/dk]	45	37	52	44
OA [mL/dk]	12	10	13	11
P_{OA} [mmHg]	50	46	55	51

Alveol solunumu dinlenmede, sağlıklı dolaşım sisteminde 3.86 L/dk, kalp yetmezliği olan dolaşım sisteminde ise 4.38 L/dk olarak bulunmuştur. Alveol solunumu hem sağlıklı hem kalp yetmezliği benzetimlerinde egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak artış göstermiştir. Ayrıca, kalp yetmezliği olan dolaşım sistemindeki alveol solunumu sağlıklı dolaşım sistemine göre daha yüksek değerledir. Atardamarlarda dolaşan kandaki CO_2 basıncıda ise hem sağlıklı dolaşım sisteminde hem de kalp yetmezliği olan dolaşım sisteminde aynı seviyelerde elde edilmiştir. Ayrıca, atardamarlarda dolaşan kandaki CO_2 kısmi basıncı egzersiz yoğunluğu artsa dahi dinlenmiş bir fizyolojideki seviye ile aynı seviyelerde bulunmuştur.

Ortalama serebral kan akışı dinlenmede, sağlıklı dolaşım sistemi modelinde 730 mL/dk, kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelinde ise 604 mL/dk olarak elde edilmiştir. Hem sağlıklı dolaşım sistemi modelinde hem de kalp yetmez olan dolaşım sistemi modelinde toplam ortalama serebral kan akışı egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak artmıştır. Ayrıca, toplam ortalama serebral kan akışı oranı hem dinlenmede hem de egzersiz benzetimlerinde sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, kalp yetmezliği modeline göre daha yüksek bir seviyededir. Bir kalp atım döngüsü boyunca, bölgesel serebral kan damarlarındaki ortalama kan akış oranları ve ortalama oküler perfüzyon kan basıncı sonuçları sağlıklı ve kalp yetmezliği koşulları için dinlenme ve 25W'lık egzersizlerde Tablo 4.9'te, 50W ve 75W'lık egzersizler için Tablo 4.10'da verilmiştir.

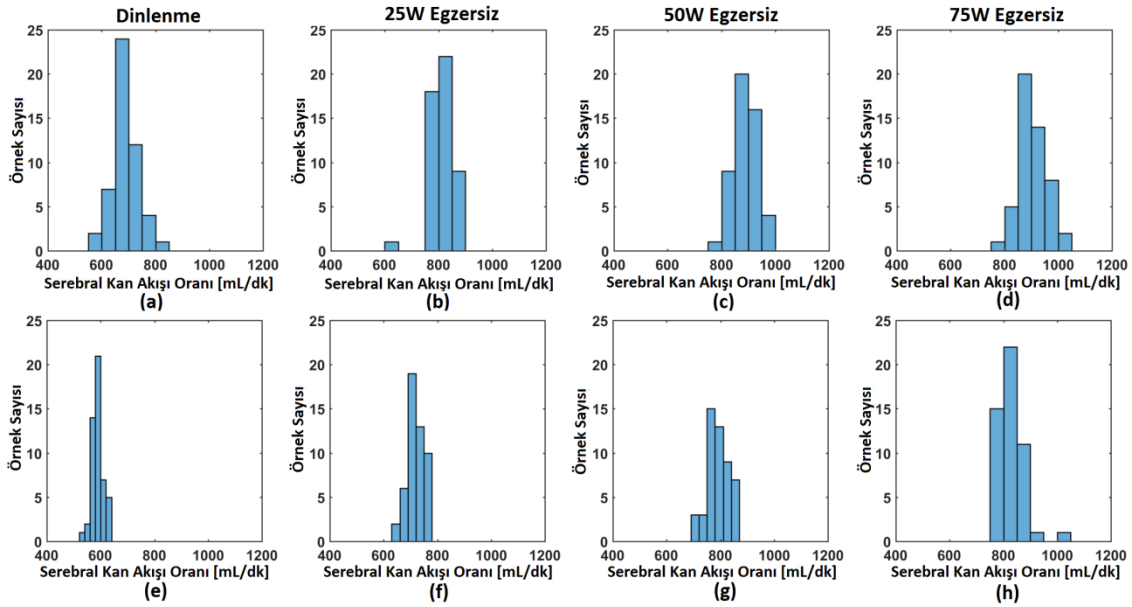
Tablo 4.10 50W ve 25W benzetimlerinde bölgesel serebral kan akış oranları ve oküler perfüzyon basıncı sonuçları

Damar [Birim]	**50W**		**75W**	
	S	**KY**	**S**	**KY**
ICA [mL/dk]	301	259	307	266
VA [mL/dk]	136	117	146	126
BA [mL/dk]	272	234	292	253
ACA [mL/dk]	96	83	98	85
MCA [mL/dk]	179	154	182	158
PCA [mL/dk]	81	70	87	75
SCA [mL/dk]	58	50	62	53
OA [mL/dk]	13	11	14	12
P_{OA} [mmHg]	57	55	58	56

Benzetim sonuçları incelendiğinde, bölgesel serebral kan damarlarındaki ortalama akış, bir kalp döngüsü boyunca kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelinde daha düşüktür. Ayrıca, bölgesel serebral kan damarlarındaki ortalama kan akış oranları, egzersiz yoğunluğunun artması ile beraber hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği olan dolaşım sisteminde artmıştır. Ortalama oküler perfüzyon basıncı ise sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modeline göre daha yüksektir. Egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak hem sağlıklı dolaşım sistemi modelinde hem de kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelinde artmıştır. Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, Monte Carlo Analizi sonuçları dinlenme için Şekil 4.8-(a)'da, 25Wlık egzersiz için Şekil 4.8-(b)'de, 50W'lık

egzersiz için Şekil 4.8-(c)'de ve 75W'lık egzersiz için Şekil 4.8-(d)'de verilmiştir. Kalp yetmezliği modelinde, Monte Carlo Analizi sonuçları dinlenme için Şekil 4.8-(e)'de, 25Wlık egzersiz için Şekil 4.8-(f)'de, 50W'lık egzersiz için Şekil 4.8-(g)'de ve 75W'lık egzersiz için Şekil 4.8-(h)'de verilmiştir.

Monte Carlo Analizi için, her fizyolojik koşulun çözümlenmesinde 50 örnek takımı kullanılmıştır. Dinlenmede ortalama serebral kan akış oranı 689±47 mL/dk ve median değer ise 686 mL/dk olarak bulunmuştur. Sağlıklı dolaşım sistemi modeli için, 25W'lık egzersiz benzetiminde ortalama serebral kan akış oranı 810±45 mL/dk ve median değer ise 812 mL/dk olarak bulunmuştur. 50W'lık egzersiz için ortalama serebral kan akış oranı 888±45 mL/dk ve median değer ise 889 mL/dk olrak bulunmuştur. 75W'lık egzersiz için analiz için ortalama serebral kan akış oranı 904±50 mL/dk ve median değer ise 898 mL/dk olarak elde edilmiştir.



Şekil 4.8 Sağlıklı ve kalp yetmezliği modellerinde Monte Carlo analizi sonuçları

Kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modellerinde ise dinlenme durumu ortalama serebral kan akış oranı dinlenmede 589±21 mL/dk ve median değer 588 mL/dk olarak bulunmuştur. 25W'lık egzersizde kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelinde, ortalama serebral kan akış oranı 719±32 mL/dk, median değer ise 715 mL/dk olarak bulunmuştur. 50W'lık egzersiz benzetiminde ortalama serebral kan akış oranı 790±39 mL/dk, median değer ise 790 mL/dk olarak bulunmuştur. Son olarak 75W'lık egzersiz benzetiminde ortalama serebral kan akış oranı 824 mL/dk ve median değer ise 820 mL/dk olarak bulunmuştur.

4.7 Egzersiz Modelinin ve Benzetim Sonuçlarının Tartışılması

Bu çalışmada, sağlıklı ve kalp yetmezliği olan fizyolojiler için dinlenme ve egzersiz esnasında büyük dolaşım sistemi arteriol damarları direnç kontrol, kalp ritim kontrol, sol karıncık esneklik kontrol, büyük dolaşım sistemi toplardamar esneklik kontrol, solunum sistemi kontrol, serebral otoregülasyon mekanizmalarının ve serebral CO_2 reaktivitesi arasındaki etkileşimin serebral kan akış oranı üzerindeki etkisi modellenmiştir. Bir önceki çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da modelimiz büyük dolaşım sistemini ve serebral kan damarlarını içermektedir. Bir önceki çalışmadan farklı olarak, bu çalışmada kapalı çevrim dolaşım sistemi modeli kullanılmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde, giderek artan egzersiz yoğunluklarına karşı büyük dolaşım sistemi tepsini gösteren modelleme çalışması yapılmıştır [83]. Ayrıca, büyük dolaşım sistemi arteriol damarları kontrol mekanizması, kalp ritmi kontrol mekanizması ve sol karıncık esneklik kontrol mekanizması arasındaki etkileşimin egzersiz sırasında hemodinamik tepki ve düzelme zamanı üzerindeki etkisi modellenmiştir [84]. Dahası, kalp ritim kontrol, sol karıncık esneklik kontrol ve toplardamar esneklik kontrol mekanizmaları arasındaki etkileşim kullanılarak sağlıklı ve yüksek tansiyon hastalarının egzersiz sırasındaki fizyolojik tepkileri modellenmiştir [75]. Bunlara ek olarak, büyük dolaşım arteriol damarları direnç kontrol, kalp ritim kontrol, karıncık esneklik kontrolü ve solunum kontrol mekanizmaları arasındaki etkileşim ile sağlıklı ve kalp yetmezliği olan fizyolojilerin egzersiz esnasında bölgesel basınç ve kan akış oranları değerlendirilmiştir [74]. Bahsi geçen çalışmalarda, sağlıklı ve kalp yetmezliği olan fizyolojiler için dinlenme ve egzersiz esnasında büyük dolaşım sistemi arteriol damarları direnç kontrol, kalp ritim kontrol, sol karıncık esneklik kontrol, büyük dolaşım sistemi toplardamar esneklik kontrol, solunum sistemi kontrol, serebral otoregülasyon mekanizmalarının ve serebral CO_2 reaktivitesi arasındaki etkileşimin serebral kan akış oranı üzerindeki etkisi açıklanmamıştır.

Belirtilen mekanizmalar arasındaki etkileşim kullanılarak, dinlenme ve egzersiz esnasında büyük dolaşım sistemi basınç ve kan akışı oranları elde edilmiştir. Aort damarı sistol sonu ve diastol sonu basınç değerleri hem sağlıklı [58] hem de kalp yetmezliği [59] için dinlenmede klinik ve deneysel verilerle tutarlı olacak şekilde

elde edilmiştir. Kalp yetmezliğinde kalp karıncığı sistol sonu ve diastol sonu hacimleri artmaktadır [60]. Modelleme sonuçları klinik verilerle tutarlıdır.

Ortalama aortik basıncın ve sistol sonu basıncının egzersiz esnasında arttığı, disastol sonu basıncının ise neredeyse dinlenmiş fizyolojik seviyelerde kaldığı bildirilmiştir [19], [25]. Ayrıca, kalp ritmi ve kalp çıkışı için dinlenmiş fizyolojide olması gereken aralıklar bildirilmiştir [55], [58]. Kalp ritmini ve kalp çıkışı egzersiz esnasında artmaktadır [25], [78], [82], [85]. Dahası, kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz esnasında kalp ritmi sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyelerde, kalp çıkışı ise daha düşük seviyelerdedir [30], [83]. Ayrıca, egzersiz esnasında kalp karıncığı esnekliğinde kayda değer bir artış meydana gelirken, kalp yetmezliği hastalarında önemli bir artış meydana gelmemektedir [29]. Önerilen model için benzetim sonuçları incelendiğinde, hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği durumları için belirtilen klinik verilerle tutarlı sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

Alveol solunumu hem sağlıklı dolaşım sisteminde hem de kalp yetmezliği olan dolaşım sisteminde, egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak artmıştır. Ayrıca, alveol solunumu kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelinde sağlıklı modele göre daha büyük çıkmıştır. Dahası, kandaki CO_2 kısmi basıncı hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği modelinde, dinlenme durumundaki sonuçlara benzer çıkmıştır. Bu sonuçlar incelendiğinde benzetim sonuçlarının klinik verilerle tutarlı olduğu anlaşılmıştır [26], [31], [86].

Toplam serebral kan akış oranı büyük bir aralıkta değer almasına rağmen, klinik ölçümler 730 mL/dk civarında bir ortalama değere işaret etmektedir [48]. Kalp yetmezliği olan bireylerde toplam serebral kan akış oranında %30'luk bir azalma meydana gelebilmektedir [28]. Önerilen modelde, kalp yetmezliğinde serebral kan akış oranında %18'lik bir azalma meydana gelmiştir. Klinik veride ortalama aortik basınç sağlıklı fizyolojide 95 mmHg, kalp yetmezliğinde ise 76 mmHg olarak açıklanmıştır. Bizim modelimizde ise sağlıklı fizyoloji için ortalama aortik basınç 93 mmHg ve kalp yetmezliğinde ortalama aortik basınç 82 mmHg olarak bulunmuştur. Ayrıca, klinik verideki sol karıncık ejeksiyon oranı kalp yetmezliğinde %18 olarak bildirilmiştir. Önerdiğimiz modelde ise kalp yetmezliğinde sol karıncık ejeksiyon oranı %26'ya çıkmıştır. Bu da klinik veride daha ileri seviye bir kalp yetmezliği olduğunu göstermektedir.

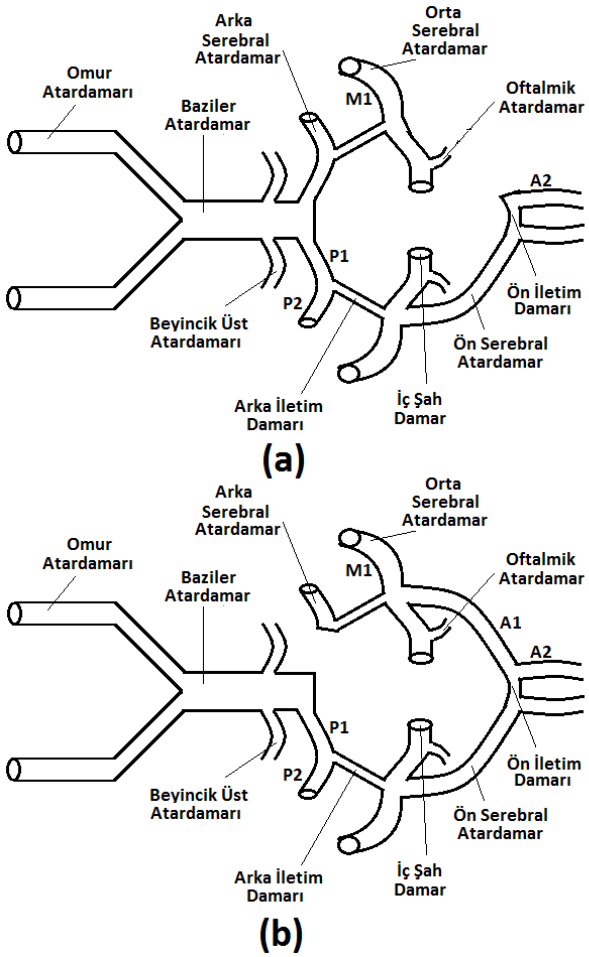
Egzersiz sırasında serebral kan akış oranında artış meydana geldiği bildirilmiştir [19]–[21]. Benzetim sonuçları incelediğinde de, serebral kan akış oranının egzersiz sırasında arttığı görülmektedir. Dahası, ortalama iç şah damarları ve omur atardamarlarındaki kan akış oranları işaretlerinin dinlenmiş sağlıklı bir fizyolojide bir kalp döngüsü boyunca hangi aralıkta değişebileceği bildirilmiştir [64]. Benzetim sonuçları incelendiğinde, belirtilen damarlardaki kan akış oranı işaretlerinin sağlıklı bir fizyoloji için bildirilen aralıkta olduğu görülmüştür. Ayrıca, serebral kan damarlarındaki ortalama kan akış oranı dağılımı da klinik verilerle karşılaştırılmıştır [48], [65]. Egzersiz sırasında, sağlıklı fizyolojik modeldeki iç şah damarlardaki ve omur atardamarlarındaki kan akış oranları kalp yetmezliği olan modele göre daha yüksek seviyelerde elde edilmiştir. Elde edilen sonuçların tutarlılığının anlaşılması için klinik verilerle karşılaştırılmıştır [87]–[89]. Yine de, kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz sırasında omur atardamarlarındaki kan akış oranının değerlendirilebileceği herhangi bir klinik veri literatürde bulunmamaktadır. Önerilen bu çalışmada, beyne kan sağlayan hem iç şah damarlardaki hem de omur atardamarlarındaki kan akış oranları, dinlenme durumu ve egzersiz için sağlıklı ve kalp yetmezliği durumlarında elde edilmiştir. Benzetim sonuçları incelendiğinde, 25W'lık egzersiz sırasında omur atardamarlarındaki kan akışı %16, iç şah damarlardaki kan akış oranı ise %9.6 artmıştır. Bu sonuçlar egzersiz esnasında beynin arka bölümlerine daha fazla kan gittiğini göstermektedir. Ayrıca, bu model sayesinde hem sağlıklı fizyolojide hem de kalp yetmezliğinde serebral kan akışının dağılımı kestirilebilmektedir.

Oküler perfüzyon basıncı dinlenme durumunda kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelinde, sağlıklı dolaşım sistemi modelinden daha düşük bir seviyede elde edilmiştir. Oküler perfüzyon basıncı egzersiz benzetimlerinde hem sağlıklı dolaşım sistemi modelinde hem de kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelinde artmıştır. Elde edilen sonuçlar klinik verilerle tutarlıdır [56].

Önerilen bu modelde de bir takım kısıtlamalar mevcuttur. Bu modelde de pial arterieol damarları basit bir RC yapısı olarak modellenmiştir. Parankimal pial arterioller modele dahil edilmemiştir. Bunların yanında, egzersizde beyin metabolizması sabit kabul edilmiştir.

5
SEREBRAL KAN DAMARLARI DİRENÇ OPTİMİZASYONU

Serebral kan damarlarının beynin alt kısmında yer alan, halka şeklinde ve beyne sürekli kan sağlayan bir damar yapısı olduğu bilinmektedir [90]. Yapılan çalışmalar nüfusun %60'nın serebral kan damarlar yapısında eksiklik olduğunu göstermektedir [91]. Serebral kan damarlarında eksiklik olan kişilerde, damar genişlemesi yaygın olarak görülmektedir [92], [93].



Şekil 5.1 Willis çevrimi anatomileri **a)**ön serebral atardamar A1 bölümü eksik **b)**arka serebral atardamar P1 bölümü eksik

Sağ ön serebral atardamarı A1 bölümü ve sağ arka serebral atardamarı P1 bölümü eksik olan Willis çevrimlerinin anatomik yapıları Şekil 5.1'de verilmiştir.

Bu bölümde, açık çevrim büyük dolaşım sistemi modeline (model ayrıntıları Bölüm 3'te verilmiştir) bağlı olan normal, ön serebral atardamar A1 bölümü eksik olan ve arka serebral damar P1 bölümü eksik olan serebral kan damarları modelleri kullanılarak, farklı fizyolojik durumlarda uygun serebral kan akışının tespiti için bir bölgesel direnç değeri optimizasyon yöntemi önerilmiştir.

Sonuçların elde edilebilmesi için büyük dolaşım sistemi ve serebral kan damarları modelleri için elektrik analog benzetimi kullanılmıştır. Ayrıca, modellerimize herhangi bir fizyolojik kontrol mekanizması bağlanmamıştır. Hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği benzetimleri için, kalp ritmi 75 atım/dk kabul edilmiştir. Sağlıklı koşul için kalp çıkışı 5.1 L/dk, kalp yetmezliği için ise 3.6 L/dk olarak belirlenmiştir. Ayrıca, serebal kan akışı direnç parametreleri belirlenirken, sağlıklı bir fizyoloji için serebral kan akışı 730 mL/dk olarak belirlenmiştir. Sonuçlar üç model yapısı için de hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği koşulları için elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar klinik verilerle karşılaştırılarak yöntemin etkinliği incelenmiştir.

5.1 Serebral Kan Damarları Direnç Parametresi Optimizasyonu

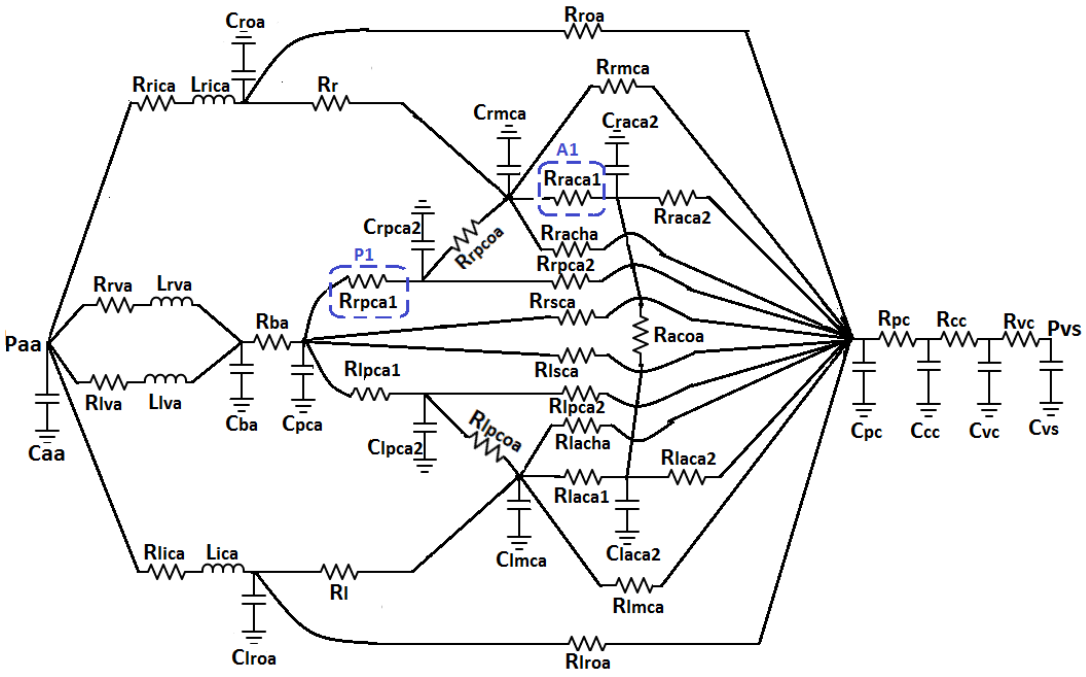
Serebral kan akışı, serebral kan damarlarının direnimine duyarlıdır [8]. Bölgesel serebral kan akışının klinik verilerdeki aralığa uygun olacak şekilde ayarlanması için tek değişkenli arama yöntemi kullanılarak, bölgesel direnç değerlerinin kestirimi yapılmıştır. İlk olarak serebral kan damarları modeli dolaşım sistemi modelinden çıkartılmıştır. Sağlıklı ve kalp yetmezliği durumlarında, ortalama serebral kan akışlarının elde edilmesi için aortik kemer ve büyük dolaşım toplardamar ortalama basınçları serebral kan damarları modeline giriş olarak verilmiştir. Daha sonra, elde edilen ortalama bölgesel kan akışları klinik veriler ile karşılaştırılmıştır [48]. Belirtilen bu işler üç serebral kan damarı modeli için de uygulanmıştır. Son aşamada serebral kan damarları modelleri tekrardan dolaşım sistemi modeline bağlanmıştır. Böylece, bölgesel serebral kan akışı işaretleri elde elde edilmiştir. Önerilen yöntemin adımları aşağıda verilmiştir.

Önerilen yöntemde, i ilgili damar ismidir. R_i ve h sırasıyla, ismi i olan bölgesel serebral damar direnci ve adım büyüklüğüdür. Burada h, 0.01 olarak alınmıştır. Q_i ve $Q_{i,istenen}$ ise sırasıyla anlık elde edilen ortalama kan akışı ve ortalama klinik

değerdir. E_i ise ilgilenilen damardaki kan akışının hata miktarıdır. Her bir serebal kan damarı için model parametreleri Tablo 5.1'de verilmiştir.

Algoritma: Bölgesel Direnç Kestirimi		
1	:	*Değer Atama* $R_i \leftarrow R_{i,0}$, $h \leftarrow 0.01$
2	:	*Tekrarla if* $(E_i \leftarrow \lvert Q_i(R_i) - Q_{i,istenen} \rvert > 0.1)$
3	:	*if* $Q_i > Q_{i,istenen}$
4	:	$R_{i+1} \leftarrow R_i + h$
5	:	*else if* $Q_i(R_i) < Q_{i,istenen}$
6	:	$R_{i+1} \leftarrow R_i - h$
7	:	$E_i \leq 0.1$*'a kadar*

Benzetimler için MATLAB/SIMULINK 2017a kullanılmıştır. Denklemler ode 15s çözücüsü kullanılarak çözdürülmüştür. Maksimum adım büyüklüğü 0.001 ve maksimum tolerans 1e-3 olarak belirlenmiştir. Normal Willis çevrimi kan damarları elektrik analog benzetimi Şekil 5.2'de verilmiştir. Şekil üzerinde işaretlenen dirençler anomali benzetimlerinde modelden çıkartılacak olan damarları temsil etmektedir.

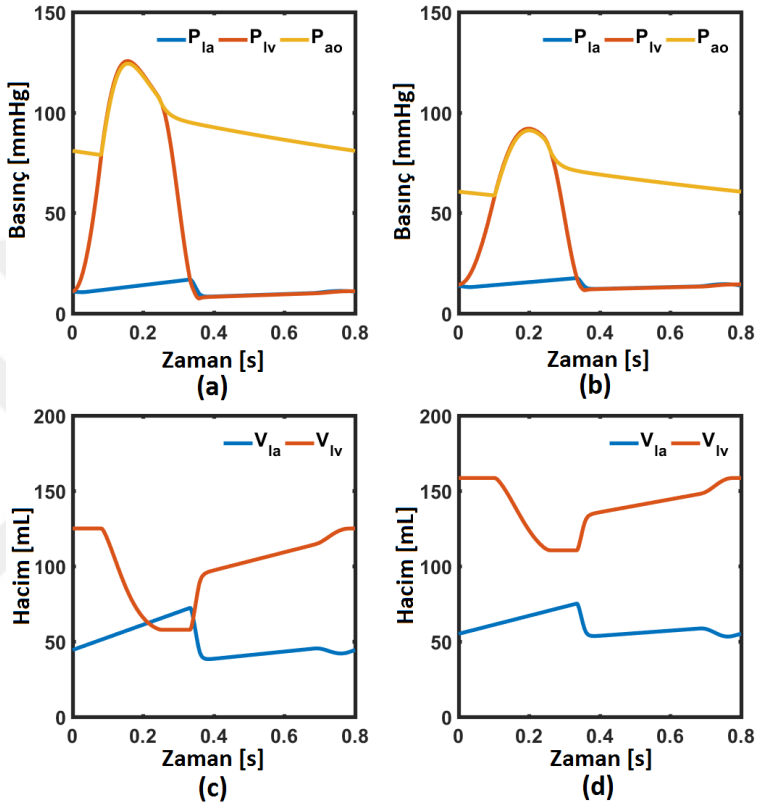


Şekil 5.2 Serebral kan damarları elektrik analog benzetimi

5.2 Benzetim Sonuçları

Bu çalışmada, benzetim sonuçlarını elde etmek için farklı anatomik yapıya sahip serebral kan damarı modelleri, açık çevrim büyük dolaşım sistemi modeline bağlanmıştır. Sol kulakçık basıncı (p_{la}), sol karıncık basıncı (p_{lv}), aortik basınç (p_{ao})

ve sol kulakçık (V_{la}) ve sol karıncık (V_{lv}) hacimleri sağlıklı ve kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelleri için Şekil 5.3'de verilmiştir. Sağlıklı dolaşım sistemi hemodinamik basınçları Şekil 5.3-(a)'da, kalp yetmezliği modeli hemodinamik basınçları Şekil 5.3-(b)'de verilmiştir. Sağlıklı dolaşım sistemi kalp odacıklarının hacimleri Şekil 5.3-(c)'de, kalp yetmezliği modeli kalp odacıklarının hacimleri ise Şekil 5.3-(d)'de verilmiştir.



Şekil 5.3 Dinlenmiş dolaşım sistemi modeli için hemodinamik işaretler **a)**sağlıklı model hemodinamik basınçlar **b)**kalp yetmezliği modeli hemodinamik basınçlar **c)**sağlıklı model kalp odacık hacimleri **d)**kalp yetmezliği modeli kalp odacık hacimleri

Sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, maksimum sol karıncık basıncı 125 mmHg, kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelinde, ise 92 mmHg olarak bulunmuştur. Sağlıklı dolaşım sisteminde aortik basınç 79 mmHg ile 124 mmHg arasında değişmiştir. Kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelinde ise aortik basınç 59 mmHg ile 91 mmHg arasında değişmiştir. Sol karıncık hacmi, sağlıklı dolaşım sistemi modelinde 58 mL ile 125 mL arasında değişirken, kalp yetmezliği benzetiminde 110 mL ile 158 mL arasında değişmiştir. Serebral kan damarlarının

farklı anatomik yapıları için elde edilen sol ve sağ iç şah damarlarındaki kan akış oranları benzetim sonuçları Şekil 5.4'te verilmiştir.

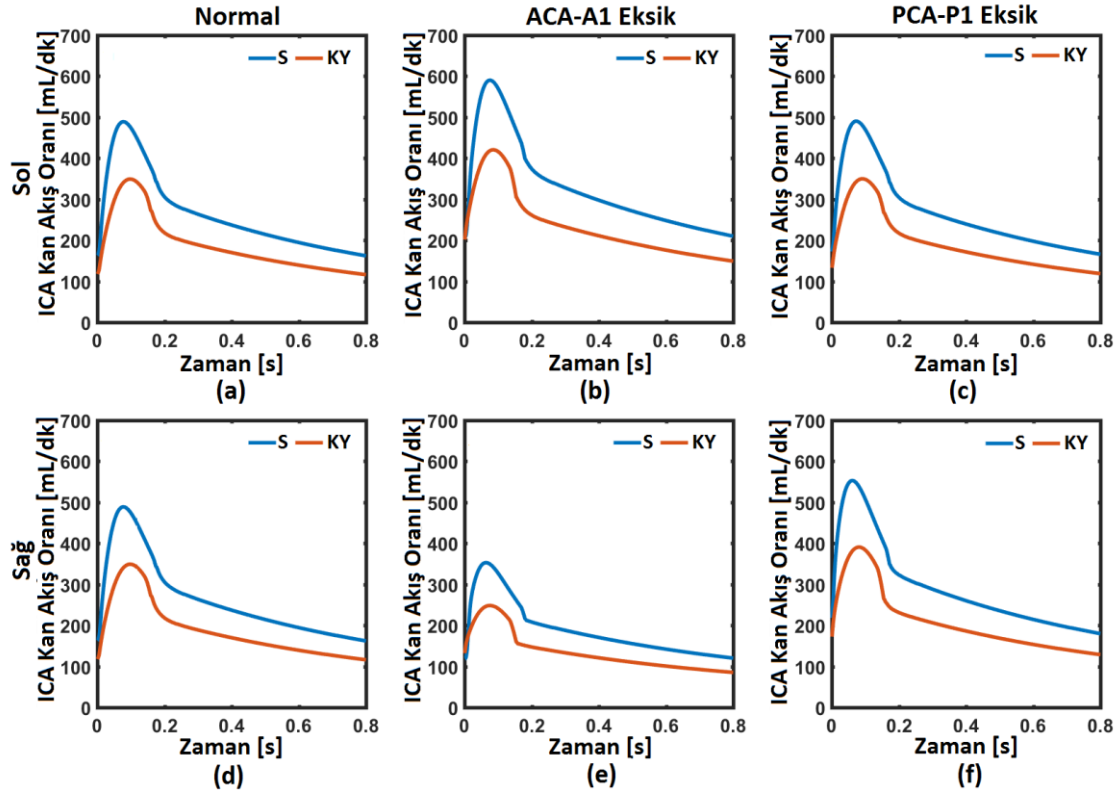
Tablo 5.1 Serebral kan damarları model parametreleri

Damar İsmi	R [mmHgs/mL]			C [mL/mm Hg]
	Normal	A1 Eksik	P1 Eksik	
Sol ICA	3.03	0.029	2.015	-
Sağ ICA	3.03	0.14	0.08	-
Sol VA	1.80	0.14	1.21	-
Sağ VA	1.80	0.14	1.10	-
BA	6.47	7.05	8.57	0.001
Sol PCA1	1.22	2.44	2.44	0.001
Sağ PCA1	1.22	2.44	2.44	0.001
Sol PCA2	3.88	7.83	3.65	0.001
Sağ PCA2	3.88	7.35	11.07	0.001
Sol PCOA	321	200.85	100.86	-
Sağ PCOA	321	642.85	21.42	-
Sol SCA	7.14	8.29	4.29	-
Sağ SCA	7.14	8.29	6.29	-
R	0.02	0.036	0.036	-
Sol MCA	7.00	12.22	10.38	0.001
Sağ MCA	7.00	12.10	12.32	0.001
Sol ACA1	7.00	14.72	12.00	-
Sağ ACA1	7.00	18.94	9.26	-
Sol ACA2	6.00	0.24	1.075	0.001
Sağ ACA2	6.00	0.024	18.44	0.001
ACOA	53.57	107.14	107.14	-
Sol ACHA	125	250	250	-
Sağ ACHA	125	250	250	-
Sol OA	75	174.16	142	0.001
Sağ OA	75	153.06	156	0.001
PC	3.6	3.25	3.55	-
CC	0.1	0.10	0.02	2.000
VC	0.1	0.10	0.02	6.000

Sağlık dolaşım sistemi modelinde, normal serebral kan damarları yapısında sol iç şah damardaki kan akış oranı 160 mL/dk ile 489 mL/dk arasında değişmiştir. Kalp yetmezliğinde olan modelde ise 115 mL/dk ile 349 mL/dk arasında değişmiştir. Sağ ön serebral atardamar A1 bölümü eksik olan damar yapısında, sağlıklı dolaşım sistemi modeli için sol iç şah damar maksimum kan akış oranı 590 mL/dk, kalp yetmezliğimde ise 420 mL/dk olarak bulunmuştur. Sağ arka serebral atardamar P1 bölümü eksik damar yapısında, sağlıklı dolaşım sistem modeli için sağ iç şah damar

maksimum kan akış oranı 490 mL/dk, kalp yetmezliğinde ise 350 mL/dk olarak bulunmuştur.

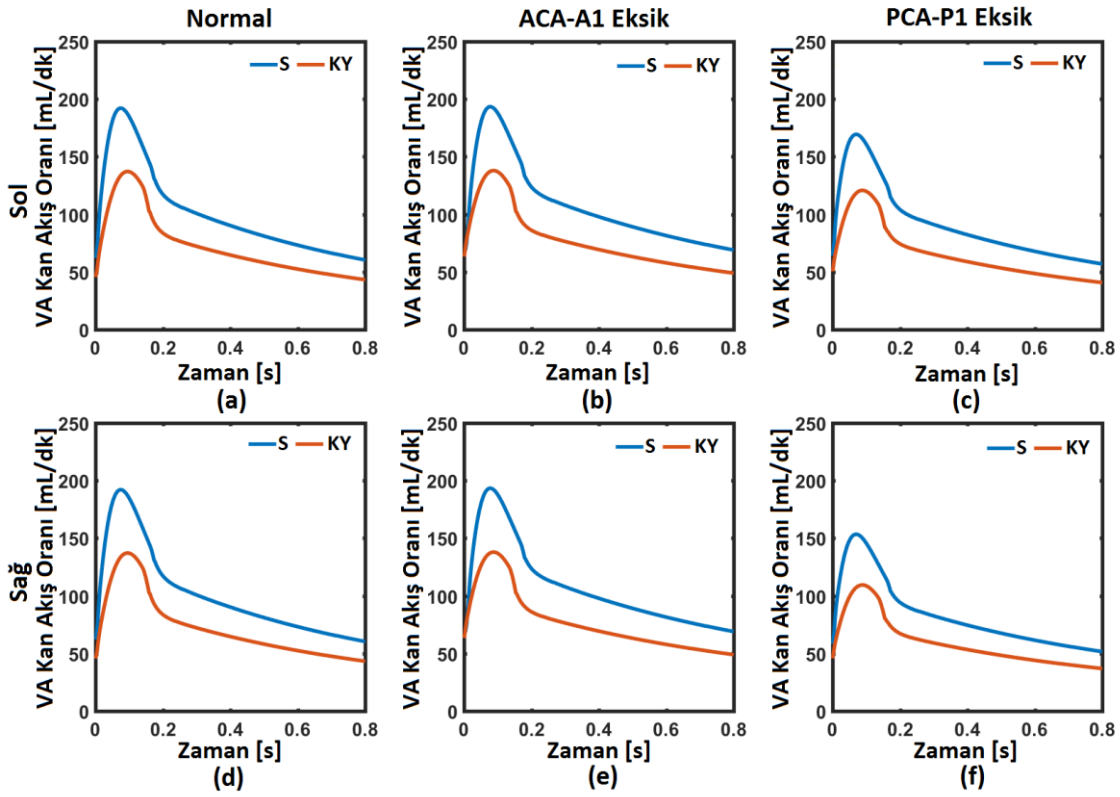
Sağlık dolaşım sistemi modelinde, normal serebral kan damarları yapısında sağ iç şah damardaki kan akış oranı 160 mL/dk ile 489 mL/dk arasında değişmiştir. Kalp yetmezliğinde olan modelde ise 115 mL/dk ile 349 mL/dk arasında değişmiştir. Sağ ön serebral damarı A1 bölümü eksik damar yapısında sağlıklı dolaşım sistemi modeli için, sağ iç şah damarındaki maksimum kan akış 353 mL/dk, kalp yetmezliğinde ise 248 mL/dk olarak bulunmuştur. Sağ arka serebral atardamarı P1 bölümü eksik olan sağlıklı dolaşım sistemi modelinde, sağ iç şah damarı maksimum akış oranı 553 mL/dk, kalp yetmezliğinde ise 391 mL/dk'dır. Serebral kan damarlarının farklı anatomik yapıları için elde edilen sol ve sağ omur atardamarlarındaki kan akış oranları benzetim sonuçları Şekil 5.5'te verilmiştir.



Şekil 5.4 Farklı anatomik yapıdaki serebral kan damarlar modelleri için sol ve sağ iç şah damarları kan akış oranları

Hem sol omur atardamarında hem de sağ omur atardamarında sağlıklı dolaşım sistemi modelinde kan akış oranı 60 mL/dk ile 192 mL/dk arasında değişirken, kalp yetmezliği modelinde 43 mL/dk ile 137 mL/dk arasında değişmiştir. Ön serebral atardamarı A1 bölümü eksik olan serebral kan damarı yapısında, sağlıklı

ve kalp yetmezliği olan modeller için sol ve sağ omur atardamarlarındaki maksimum kan akış oranları sırası ile 193 mL/dk ve 138 mL/dk olarak bulunmuştur. Arka serebral atardamarı P1 bölümü eksik olan serebral damar yapısında, sol omur atardamarı maksimum kan akış oranı, sağlıklı dolaşım sistemi modelinde 170 mL/dk, kalp yetmezliğinde ise 121 mL/dk olarak bulunmuştur. Arka serebral atardamarı P1 bölümü eksik olan serebral damar yapısında sağ omur atardamarı maksimum kan akış oranı, sağlıklı dolaşım sistemi modelinde 153 mL/dk, kalp yetmezliğinde ise 109 mL/dk olarak bulunmuştur. Serebral kan damarlarının farklı anatomik yapıları için elde edilen baziler atardamar, sol ve sağ ön serebral atardamarları, sol ve sağ orta serebral atardamarları, sol ve sağ arka serebral atardamarları için maksimum ve minimum kan akış oranları Tablo 5.2'te verilmiştir.



Şekil 5.5 Farklı anatomik yapıdaki serebral kan damarlar modelleri için omur atardamarı kan akış oranları

Sağ arka serebral atardamar P1 bölümü eksik olan modelde, baziler atardamar maksimum değeri önemli ölçüde düşmüştür. Baziler atardamardaki minimum kan akışında ise dikkate değer bir azalma meydana gelmemiştir.

Sağ ön serebral atardamar A1 bölümü eksik olan modelde, sol ön serebral atardamar hem maksimum hem de minimum kan akışı önemli ölçüde artmıştır. Sağ arka serebral atardamar P1 bölümü eksik olan modelde ise minimum ve maksimum kan akışları tam Willis Çevrimindeki kan akışlarına oldukça yakın bulunmuştur. Sol orta serebral atardamardaki maksimum kan akış oranları arka serebral atardamar P1 bölümü eksik olan modelde azalmıştır. Sağ ön atardamar A1 bölümü eksik olan modelde ise hem sağ hem de sol orta serebral minimum ve maksimum kan akışlarında bir miktar artış meydana gelmiştir. Arka serebral atardamarlarda ise ön serebral A1 bölümü eksik olan modelde maksimum ve minimum kan akışlarında bir miktar azalma meydana gelmiştir. Farklı anatomik yapılar için serebral kan damarlarındaki ortalama kan akışı oranlarının klinik aralıklar ile karşılaştırılması Tablo 5.3'de verilmiştir. Tabloda belirtilen klinik aralıklar [48]'dan elde edilmiştir.

Tablo 5.2 İç serebral atardamarlar sistolik ve diastolik kan akış oranları

Damar İsimleri	**Tam Willis Çevrimi**		**Sağ ACA-A1 Bölümü Eksik Wilis Çevrimi**		**Sağ PCA-P1 Bölümü Eksik Wilis Çevrimi**	
	Kan Akış Oranı [mL/min]		**Kan Akış Oranı [mL/min]**		**Kan Akış Oranı [mL/min]**	
	Sistol	**Diyastol**	**Sistol**	**Diyastol**	**Sistol**	**Diyastol**
BA (S)	382	122	382	138	318	109
BA (KY)	273	88	273	99	227	78
Sol-ACA(S)	147	45	237	87	158	55
Sol-ACA(KY)	105	32	170	62	113	40
Sağ-ACA(S)	147	45	-	-	148	52
Sağ-ACA(KY)	105	32	-	-	106	37
Sol-MCA(S)	272	85	292	106	244	84
Sol-MCA(KY)	194	61	209	76	174	60
Sağ-MCA(S)	272	85	293	106	278	95
Sağ-MCA(KY)	194	61	210	76	199	68
Sol-PCA(S)	110	35	90	33	105	37
Sol-PCA(KY)	79	25	64	24	74	26
Sağ-PCA(S)	110	35	91	34	104	37
Sağ-PCA(KY)	79	25	65	24	75	26

Sağ ön serebral atardamar A1 bölümü eksik olan modelde, sol iç şah damarındaki ortalama kan akış oranı önemli ölçüde artarken, sağ iç şah damarındaki kan akışı azalmıştır. Ayrıca, sol ve sağ iç şah damarlarındaki ortalama kan akış oranı, sağ ön

serebral atardamarı A1 bölümü eksik olan modelde, sağ arka atardamarı P1 bölümü eksik olan modelden daha büyük bulunmuştur. Omur atardamarlarındaki ortalama kan akış oranı ise her iki modelde de az miktarda değişime uğramıştır.

Tablo 5.3 Bölgesel serebral ortalama kan akış oranları

Damar İsimleri	Normal Damar Modeli		Ön Serebral Atardamarı A1 Eksik Model		Arka Serebral Atardamarı P1 Eksik Model	
	Ortalama Kan Akış Oranı (Klinik Veri Aralığı) [mL/min]	Hata [%]	Ortalama Kan Akış Oranı (Klinik Veri Aralığı) [mL/min]	Hata [%]	Ortalama Kan Akış Oranı (Klinik Veri Aralığı) [mL/min]	Hata [%]
Sol-ICA$_S$ **Sol-ICA$_{KY}$**	262 (234-292) 187 (167-208)	0.30	327 (314-343) 233 (224-245)	0.46	257 (241-299) 183 (172-213)	4.81
Sağ- ICA$_S$ **Sağ- ICA$_{KY}$**	262 (234-292) 187 (167-208)	0.30	189 (175-219) 135 (125-156)	4	302 (270-314) 215 (192-224)	3.42
Sol-VA$_S$ **Sol-VA$_{KY}$**	101 (66-139) 72 (47-99)	1.17	107 (95-109) 77 (68-78)	4.70	91 (58-131) 65 (36-93)	4.21
Sağ-VA$_S$ **Sağ-VA$_{KY}$**	101 (66-139) 72 (47-99)	1.17	107 (66-139) 77 (47-99)	4.70	83 (36-109) 59 (26-78)	13
BA$_S$ **BA$_{KY}$**	201 (117-175) 144 (83-125)	38	214 (109-168) 153 (78-120)	54	174 (88-131) 124 (63-93)	59
Sol-ACA$_S$ **Sol-ACA$_{KY}$**	76 (51-109) 54 (36-78)	5	134 (95-182) 96 (68-130)	3.10	96 (66-124) 67 (47-89)	1.05
Sağ-ACA$_S$ **Sağ-ACA$_{KY}$**	76 (51-109) 54 (36-78)	5	- -	-	72 (66-124) 52 (47-89)	1.37
Sol-MCA$_S$ **Sol-MCA$_{KY}$**	142 (131-175) 101 (93-125)	7.56	164 (146-175) 117 (104-125)	2.36	132 (117-160) 95 (83-114)	3.6
Sağ-MCA$_S$ **Sağ-MCA$_{KY}$**	142 (131-175) 101 (93-125)	7.56	164 (146-175) 117 (104-125)	2.36	132 (117-160) 95 (83-114)	0.65
Sol-PCA$_S$ **SolPCA$_{KY}$**	58 (51-66) 41 (36-47)	0.02	52 (43-58) 37 (30-41)	1.65	47 (42-66) 33 (30-47)	0.02
Sağ-PCA$_S$ **Sağ-PCA$_{KY}$**	58 (51-66) 41 (36-47)	0.02	52 (43-58) 37 (30-41)	1.65	47 (42-66) 33 (30-47)	0.02

Sağ ön serebral atardamar A1 bölümü eksik olan modelde, baziler atardamardaki ortalama kan akış oranında küçük bir artış meydana gelirken, sağ arka serebral atardamarı P1 bölümü eksik olan modelde ise, ortalama kan akış oranı belirgin bir şekilde azalmıştır. Ayrıca, sol ön serebral atardamarındaki kan akış oranı, sağ ön serebral atardamar A1 bölümü eksik modelde önemli ölçüde artmıştır. Dahası, sol ön serebral atardamardaki ortalama kan akış oranı bu modelde diğer modellerden daha büyüktür.

Sağ ön serebral atardamarı A1 bölümü eksik olan modelde, orta serebral atardamarlardaki ortalama kan akış oranlarında artış, sağ arka serebral atardamar P1 bölümü eksik olan modelde ise azalış meydana gelmiştir. Arka serebral atardamarı kan akış oranlarında ise küçük değişimler meydana gelmiştir.

5.3 Önerilen Yöntemin ve Sonuçların Tartışılması

Bu çalışmada, bölgesel serebral kan akış oranlarının klinik veriler ile tutarlı olacak şekilde elde edilmesi için, farklı yapıdaki serebral kan damarları modellerinde kullanılmak üzere doğrudan tarama yöntemi kullanılarak bir direnç optimizasyonu yöntemi önerilmiştir. Serebral kan damarları, büyük dolaşım sisteminin bir parçasıdır. Bundan dolayı, modelimiz açık çevrim bir büyük dolaşım sistemi ve ona bağlı serebral kan damarlarını içermektedir.

Optimizasyon yöntemleri farklı fizyolojik koşullar için serebral kan damarları model parametrelerinin kestiriminde sıklıkla kullanılmaktadır. Önceki çalışmalarda, çevresel serebral kan damarlarının direnç parametrelerini ayarlamak için bir optimizasyon yöntemi önerilmiştir [94]. Dahası, sadece şah damarlarındaki ve orta serebral atardamarlardaki kan akışının elde edilebilmesi için önerilen bir optimizasyon yöntemi de mevcuttur [95]. Ayrıca, kişiye özel model geliştirebilmek için akışkanlar mekaniği prensiplerine dayalı bir parametre optimizasyonu önerilmiştir [96]. Önceki çalışmalardan farklı olarak önerilen yöntem, çoklu parametre optimizasyonu kullanılarak geliştirilen serebral kan damarları modellerinde bütün damarların dirençlerinin aynı anda optimize edebilmektedir. Ayrıca, bu yöntem sayesinde farklı fizyolojik koşullar altında serebral kan akış oranının nasıl değiştiği kestirilebilmektedir.

Büyük dolaşım sistemi, serebral kan damarları için bir basınç kaynağı olarak kullanılmıştır. Aort damarındaki sistol sonu ve diastol sonu basınçları, hem sağlıklı fizyoloji için [58] hem de kalp yetmezliği [59] için bildirilen aralıklarda elde edilmiştir. Önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi, sol karıncık hacmi kalp yetmezliği durumunda artmıştır [60].

Toplam serebral kan akış oranları, kullanılan bütün sağlıklı modeller için 730 mL/dk olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliği olan modellerde, bölgesel serebral kan akış oranlarında azalma meydana gelmiştir. Klinik veriler de kalp yetmezliğinde

serebral kan akışında %30'luk bir azalma olabileceğini göstermektedir [28]. Sağlıklı, normal serebral kan damarları modelinde iç şah damarlardaki kan akış oranının 160 mL/dk ile 489 mL/dk arasında, omur atardamarlarındaki kan akış oranları ise 60 mL/dk ile 192 mL/dk arasında değişmiştir. Elde edilen sonuçlar klinik verilerle tutarlıdır [64]. Ayrıca, sağ ön serebral atardamarı A1 bölümü eksik olan anatomik yapılarda, sol iç şah damarındaki kan akış oranında artış meydana geldiği bildirilmiştir [48]. Benzetim sonuçları incelendiğinde, sol iç şah damarlarında kan akış oranında artış meydana geldiği görülmektedir ve elde edilen sonuçların klinik aralık içinde olduğu görülmektedir.

Baziler atardamarı kan akış oranı, sağ ve sol omur atardamarlarındaki kan akış oranlarının toplamı olarak alınmıştır. Modellerimiz baziler atardamar üzerindeki pontin damarlarını içermemektedir. Bundan dolayı baziler atardamardaki kan akış oranı klinik verilerin dışında çıkmıştır. Sağ arka serebral atardamarı P1 bölümü eksik olan damar yapısında baziler atardamardaki kan akış oranında önemli bir azalış meydana geldiği bildirilmiştir [48], [97]. Benzetim sonuçlarında da bu azalış gözlenmiştir. İç serebral atardamarda hem sol hem de sağ damarlarındaki kan akış oranlarının birbirine çok yakın olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, sağ ön serebral atardamar A1 bölümü eksik olan damar yapısında, sol ön serebral atardamarındaki kan akış oranının önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir [48], [97]. Simülasyon sonuçlarında da bu artış gözlenmiştir. Arka serebral atardamarlardaki kan akışları ise, damar yapısındaki anatomik değişikliklerden etkilenmemektedir [48]. Bu durum benzetim sonuçlarında da klinik verilerle tutarlı olacak şekilde elde edilmiştir. Ayrıca, önerilen yöntemin bu veriler ışığında bölgesel serebral kan akış oranlarını doğru bir şekilde ayarlayabildiği anlaşılmıştır.

Willis Çevrimi halka şeklinde kapalı bir sistemdir [90]. Bu sistem beynin ön ve arka bölümlerine kan sağlayan atardamarlar, ön iletim damarları ile birbirine bağlamaktadır. Willis Çevriminde herhangi bir anomali olsa bile, iletim damarları sayesinde beynin her bölümüne kan sağlanabilmektedir. Önerilen bu optimizasyon yöntemi Willis çevriminde damarlar için doğru parametreleri bulmamızın yanında, mevcut damar yapısının beyinin her iki tarafına da kan sağlama kapasitesi hakkında bilgi verecektir.

6
SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında, serebral kan damarları modellerini ve farklı koşullarda kan akış oranlarını inceleyen üç farklı çalışma yapılmıştır. Birinci çalışmada, sağlıklı ve kalp yetmezliği olan dolaşım sistemi modelleri kullanılarak, büyük dolaşım arteriol damarı direnç kontrolü, kalp ritim kontrolü, serebral otoregülasyon mekanizmaları ve serebral CO_2 reaktivitesi arasındaki etkileşimin, serebral kan akış oranı üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Sağlıklı dolaşım sistemi bütün kontrol mekanizmaları modele bağlı iken benzetim sonuçları elde edilirken, kalp yetmezliğinde kontrol mekanizmaları sırası ile modele bağlanmıştır ve her bir mekanizmanın serebral kan akışı üzerindeki etkisi ortaya konmuştur. Benzetim sonuçları bu kontrol mekanizmalarının ayrı ayrı kullanmak yerine, kontrol mekanizmalarının etkileşimini kullanarak daha gerçekçi sonuçların elde edilebileceği gösterilmiştir.

Yapılan ikinci çalışmada, büyük dolaşım sistemi arteriol damarları direnç kontrol mekanizması, kalp ritim kontrol mekanizması, sol karıncık esneklik kontrol mekanizması, büyük dolaşım sistemi toplardamar esneklik kontrol mekanizması, solunum kontrol mekanizması, serebral otoregülasyon mekanizması ve serebral CO_2 reaktivitesi arasında etkileşimin sağlıklı ve kalp yetmezliği olan fizyolojilerde serebral kan akışı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Benzetimler, hem dinlenme durumunda hem de farklı iş yüklerinde egzersiz sırasında gerçekleştirilmiştir. Benzetim sonuçları, bu etkileşim sayesinde serebral kan akış oranının hem dinlenmede hem de egzersiz sırasında yüksek bir doğrulukla elde edildiğini göstermiştir.

Son çalışmada, normal ve anatomik farklılıkları olan serebral kan damarları modellerinde bölgesel kan akış oranlarının doğru bir şekilde elde edilebilmesi için, direnç parametrelerini ayarlayan bir doğrudan tarama yöntemi önerilmiştir. Benzetimler normal, ön serebral atardamarı A1 bölümü eksik ve arka serebral atardamar P1 bölümü eksik serebral kan damarları modelleri kullanılarak, hem sağlıklı hem de kalp yetmezliği koşulları için gerçekleştirilmiştir. Benzetim

sonuçları önerilen yöntem kullanılarak bölgesel kan akış oranlarının doğru bir şekilde bulunabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmalarda geliştirilen modeller, kalp yetmezliği olan hastalar için egzersiz programı önermeye yardımcı olabilecektir. Ayrıca, organ nakli için bekleyen ve sol karıncık destek cihazı takılan hastalarda, beyinde oluşabilecek olası sorunları anlamada kullanılabilir. Bu benzetimler sayesinde sol karıncık destek cihazlarının parametreleri hayvan deneyleri ve klinik testeler öncesi bilgisayar ortamında kestirilebilecektir. Bununla beraber önerilen anomali modelleri sayesinde, farklı anomali yapılarının beynin her iki bölümüne de kan sağlama kapasitesi anlaşılabilir.

Bundan sonraki aşamada Willis Çevriminde anomali olan kişilerin egzersiz esnasında beyin damar yapısındaki kan dağılımının nasıl olacağı incelenebilir. Ayrıca, Moyamoya gibi bölgesel serebral damarların tıkanmasına neden olan rahatsızlıkların benzetimleri yapılabilir. Bu sayede bu hastaların tedavi süreçleri ve daha iyi planlanabilir. Bunlara ek olarak, bölgesel oluşan beyin tümörlerinin serebral kan akışını dağılımı nasıl etkilediği incelenebilir.

KAYNAKÇA

[1] S. Fantini, A. Sassaroli, K. T. Tgavalekos, and J. Kornbluth, "Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods," *Neurophotonics*, vol. 3, no. 3, 2016, doi: 10.1117/1.NPh.3.3.031411.

[2] K. J. Smith and P. N. Ainslie, "Regulation of cerebral blood flow and metabolism during exercise," *Experimental Physiology*, vol. 102, pp. 1356–1371, 2017, doi: doi:https://doi.org/10.1113/EP086249.

[3] P. N. Ainslie and J. Duffin, "Integration of cerebrovascular CO2 reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation," *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, vol. 296, no. 5, pp. R1473–R1495, 2009, doi: https://doi.org/10.1152/ajpregu.91008.2008.

[4] C. K. Willie, Y.-C. Tzeng, J. A. Fisher, and P. N. Ainslie, "Integrative regulation of human brain blood flow," *The Journal of physiology*, vol. 592, no. Pt 5, pp. 841–859, 2014, doi: 10.1113/jphysiol.2013.268953.

[5] S. P. Klein, V. De Sloovere, G. Meyfroidt, and B. Depreitere, "Autoregulation assessment by direct visualisation of pial arterial blood flow in the piglet brain," *Scientific reports*, vol. 9, no. 1, 2019, doi: https://doi.org/10.1038/s41598-019-50046-x.

[6] N. Nasr *et al.*, "Baroreflex and Cerebral Autoregulation Are Inversely Correlated," *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, vol. 78, no. 10, pp. 2460–2467, 2014, doi: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0445.

[7] L. Meng and A. W. Gelb, "Regulation of Cerebral Autoregulation by Carbon Dioxide," *Anesthesiology*, vol. 122, pp. 196–205, 2015, doi: https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000506.

[8] M. J. Cipolla, *The Cerebral Circulation*. Morgan & Claypool Life Sciences, 2009.

[9] L. Meng, W. Hou, J. Chui, R. Han, and A. W. Gelb, "Cardiac Output and Cerebral Blood Flow: The Integrated Regulation of Brain Perfusion in Adult Humans," *Anesthesiology*, vol. 123, pp. 1198–1208, 2015, doi: https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000872.

[10] M. ter Laan, J. M. C. van Dijk, J. W. J. Elting, M. J. Staal, and A. R. Absalom, "Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review," *British journal of anaesthesia*, vol. 111, no. 3, pp. 361–367, 2013, doi: https://doi.org/10.1093/bja/aet122.

[11] R. Schneider and J.-C. Gautier, "Leg weakness due to stroke. Site of lesions, weakness patterns and causes," *Brain : a journal of neurology*, vol. 117, no. 2, pp. 347–354, 1994, doi: https://doi.org/10.1093/brain/117.2.347.

[12] J. H. Pula and C. A. Yuen, “Eyes and stroke: the visual aspects of cerebrovascular disease,” *Stroke and vascular neurology*, vol. 2, no. 4, 2017, doi: doi: 10.1136/svn-2017-000079.

[13] J.-M. Tillema *et al.*, “Cortical Reorganization of Language Functioning Following Perinatal Left MCA Stroke,” *Brain and language*, vol. 105, no. 2, pp. 99–111, 2008, doi: 10.1016/j.bandl.2007.07.127.

[14] M. A. Woo, R. Kumar, P. M. Macey, G. C. Fonarow, and R. M. Harper, “Brain injury in autonomic, emotional, and cognitive regulatory areas in patients with heart failure,” *Journal of Cardiac Failure*, vol. 15, no. 3, pp. 214–223, 2009, doi: https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.10.020.

[15] D. Meira-Freitas, D. B. Almeida-Freitas, and A. Paranhos Jr., “Abnormal vascular regulation in the ophthalmic artery of chronic heart failure patients,” *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, vol. 76, no. 1, pp. 57–8, 2013, doi: https://doi.org/10.1590/S0004-27492013000100017.

[16] B. R. Choi *et al.*, “Factors associated with decreased cerebral blood flow in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy,” *The American journal of cardiology*, vol. 97, no. 9, pp. 1365–1369, 2006, doi: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.11.059.

[17] A. R. Massaro, A. P. Dutra, D. R. Almeida, R. V. Z. Diniz, and S. M. F. Malheiros, “Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow: Effect of cardiac transplantation,” *Neurology*, vol. 66, no. 1, 2006, doi: https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000191397.57244.91.

[18] I. H. Zucker, W. Wang, R. U. Pliquett, J. L. Liu, and K. P. Patel, “The regulation of sympathetic outflow in heart failure. The roles of angiotensin II, nitric oxide, and exercise training,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 940, no. 1, pp. 431–443, 2006, doi: https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03696.x.

[19] S. Ogoh *et al.*, “Middle cerebral artery flow velocity and pulse pressure during dynamic exercise in humans,” *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, vol. 288, no. 4, pp. H1526–H1531, 2005, doi: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00979.2004.

[20] J. G. Heckmann, C. M. Brown, M. Cheregi, M. J. Hilz, and B. Neundörfer, “Delayed Cerebrovascular Autoregulatory Response to Ergometer Exercise in Normotensive Elderly Humans,” *Cerebrovascular Diseases*, vol. 16, no. 4, pp. 423–429, 2003, doi: https://doi.org/10.1159/000072567.

[21] M. Brys, C. M. Brown, H. Marthol, R. Franta, and M. J. Hilz, “Dynamic cerebral autoregulation remains stable during physical challenge in healthy persons,” *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, vol. 285, no. 3, pp. H1048–H1054, 2003, doi: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00062.2003.

[22] K. Herholz, W. Buskies, M. Rist, G. Pawlik, W. Hollman, and W. D. Heiss, “Regional cerebral blood flow in man at rest and during exercise,” *Journal of Neurology*, vol. 234, pp. 9–13, 1987, doi: 10.1007/BF00314001.

[23] M. T. Magyar, A. Valikovics, I. Czuriga, and L. Csiba, “Changes of cerebral hemodynamics in hypertensives during physical exercise,” *Journal of*

Neuroimaging, vol. 15, no. 1, pp. 64–69, 2005, doi: https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2005.tb00287.x.

[24] L. Nybo, K. Møller, S. Volianitis, B. Nielsen, and N. H. Secher, "Effects of hyperthermia on cerebral blood flow and metabolism during prolonged exercise in humans," *Journal of Applied Physiology*, vol. 93, pp. 58–64, 2002, doi: 10.1152/japplphysiol.00049.2002.

[25] L. W. J. Bogert, A. Erol-Yilmaz, R. Tukkie, and J. J. Van Lieshout, "Varying the heart rate response to dynamic exercise in pacemaker-dependent subjects: effects on cardiac output and cerebral blood velocity," *Clinical Science*, vol. 109, pp. 493–501, 2005, doi: 10.1042/CS20050094.

[26] S. Ogoh, "Interaction between the respiratory system and cerebral blood flow regulation," *Journal of Applied Physiology*, vol. 127, no. 5, pp. 1197–1205, 2019, doi: https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00057.2019.

[27] K. J. Smith *et al.*, "Role of CO2 in the cerebral hyperemic response to incremental normoxic and hyperoxic exercise," *Journal of Applied Physiology*, vol. 120, no. 8, pp. 843–854, 2016, doi: https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00490.2015.

[28] N. Gruhn *et al.*, "Cerebral Blood Flow in Patients With Chronic Heart Failure Before and After Heart Transplantation," *Stroke*, vol. 32, no. 11, pp. 2530–2533, 2001, doi: https://doi.org/10.1161/hs1101.098360.

[29] J. A. Sala-Mercado, R. L. Hammond, J.-K. Kim, P. J. McDonald, L. W. Stephenson, and D. S. O'Leary, "Heart failure attenuates muscle metaboreflex control of ventricular contractility during dynamic exercise," *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, vol. 292, no. 5, pp. H2159–H2166, 2007, doi: https://doi.org/10.1152/ajpheart.01240.2006.

[30] M. J. Sullivan, J. D. Knight, M. B. Higginbotham, and F. R. Cobb, "Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure.," *Circulation*, vol. 80, no. 4, pp. 769–781, 1989, doi: 10.1161/01.cir.80.4.769.

[31] K. Wasserman, Y.-Y. Zhang, and M. S. Riley, "Ventilation during exercise in chronic heart failure," *Basic Research in Cardiology*, vol. 91, pp. 1–11, 1996.

[32] K. T. Moorhead, C. V. Doran, J. G. Chase, and T. David, "Lumped parameter and feedback control models of the auto-regulatory response in the Circle of Willis," *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 7, no. 3, pp. 121–130, 2004, doi: https://doi.org/10.1080/10255840410001710894.

[33] J. Ryu, X. Hu, and S. C. Shadden, "A Coupled Lumped-Parameter and Distributed Network Model for Cerebral Pulse-Wave Hemodynamics," *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 137, no. 10, 2015, doi: 10.1115/1.4031331.

[34] M. Ursino and M. Giannessi, "A Model of Cerebrovascular Reactivity Including the Circle of Willis and Cortical Anastomoses," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 38, pp. 955–974, 2010, doi: https://doi.org/10.1007/s10439-010-9923-7.

[35] C. Zhang *et al.*, "Modeling the circle of Willis to assess the effect of anatomical variations on the development of unilateral internal carotid artery stenosis," *Bio-Medical Materials and Engineering*, vol. 24, pp. 491–499, 2014, doi: DOI 10.3233/BME-130835.

[36] M. Olufsen, H. Tran, and J. Ottesen, "Modeling cerebral blood flow control during posture change from sitting to standing," *Cardiovascular Engineering: An International Journal*, vol. 4, no. 1, pp. 47–58, 2004.

[37] S. Bozkurt, "Effect of Cerebral Flow Autoregulation Function on Cerebral Flow Rate Under Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Support," *Artificial Organs*, vol. 42, no. 8, pp. 800–813, 2018, doi: https://doi.org/10.1111/aor.13148.

[38] M. Anselmino, S. Scarsoglio, A. Saglietto, F. Gaita, and L. Ridolfi, "Transient cerebral hypoperfusion and hypertensive events during atrial fibrillation: a plausible mechanism for cognitive impairment," *Scientific Reports*, 2016, doi: 10.1038/srep28635.

[39] L. Y. Serna Higuita, M. A. Mananas, A. M. Hernandez, J. M. Sanchez, and S. Benito, "Novel Modeling of Work of Breathing for Its Optimization During Increased Respiratory Efforts," *IEEE Systems Journal*, vol. 10, no. 3, pp. 1003–1013, 2014, doi: 10.1109/JSYST.2014.2323114.

[40] L. Y. Serna, M. A. Mananas, J. Marin, A. M. Hernandez, and S. Benito, "Optimization techniques in respiratory control system models," *Applied Soft Computing*, vol. 48, pp. 431–443, 2016.

[41] F. Huang and S. Ying, "On-line parameter identification of the lumped arterial system model: A simulation study," *PLoS ONE*, 2020, [Online]. Available: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236012

[42] S. R. Pope, L. M. Ellwein, C. L. Zapata, V. Novak, C. T. Kelley, and M. S. Olufsen, "Estimation and identification of parameters in a lumped cerebrovascular model," *Mathematical Biosciences and Engineering*, vol. 6, no. 1, pp. 93–115, 2009, doi: 10.3934/mbe.2009.6.93.

[43] J. Hall, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 13th ed. Philadelhia, PA:Saunders, 2015.

[44] S. J. Payne, *Cerebral Blood Flow and Metabolism A Quantitative Approach*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2018.

[45] F. S. Taccone, S. Scolletta, F. Franchi, and K. Donadello, "Brain Perfusion In Sepsis," *Current Vascular Pharmacology*, vol. 11, no. 2, pp. 170–186, 2013, doi: 10.2174/1570161111311020007.

[46] T. Korakianitis and Y. Shi, "A concentrated parameter model for the human cardiovascular system including heart valve dynamics and atrioventricular interaction," *Medical Engineering & Physics*, vol. 28, no. 7, pp. 613–628, 2006, doi: https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2005.10.004.

[47] G. Zhu, Q. Yuan, J. Yang, and J. H. Yeo, "Experimental study of hemodynamics in the circle of willis," *BioMedical Engineering OnLine*, vol. 14, 2015, doi: https://doi.org/10.1186/1475-925X-14-S1-S10.

[48] L. Zarrinkoob, K. Ambarki, A. Wåhlin, R. Birgander, A. Eklund, and J. Malm, "Blood flow distribution in cerebral arteries," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 35, no. 4, pp. 648–654, 2015, doi: 10.1038/jcbfm.2014.241.

[49] B. W. Smith, S. Andreassen, G. M. Shaw, P. L. Jensen, S. E. Rees, and J. G. Chase, "Simulation of cardiovascular system diseases by including the autonomic nervous system into a minimal model," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 86, no. 2, pp. 153–160, 2007, doi: https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2007.02.001.

[50] K. Lu, J. W. Clark Jr, F. H. Ghorbel, D. L. Ware, and A. Bidani, "A human cardiopulmonary system model applied to the analysis of the Valsalva maneuver," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 281, no. 6, pp. H2661–H2679, 2001, doi: https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.281.6.H2661.

[51] K. Lu *et al.*, "Cerebral autoregulation and gas exchange studied using a human cardiopulmonary model," *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 286, no. 2, pp. H584–H601, 2004, doi: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00594.2003.

[52] K. C. Peebles, A. M. Richards, L. Celi, K. McGrattan, C. J. Murrell, and P. N. Ainslie, "Human cerebral arteriovenous vasoactive exchange during alterations in arterial blood gases," *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 105, no. 4, pp. 1060–1068, 2008, doi: https://doi.org/10.1152/japplphysiol.90613.2008.

[53] M. Ursino, A. Ter Minassian, C. A. Lodi, and L. Beydon, "Cerebral hemodynamics during arterial and CO2 pressure changes: in vivo prediction by a mathematical model," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 279, no. 5, pp. H2439–H2455, 2000, doi: https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.5.H2439.

[54] G. Loncar *et al.*, "Relationship of reduced cerebral blood flow and heart failure severity in elderly males," *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*, vol. 14, no. 1, pp. 59–65, 2011, doi: https://doi.org/10.3109/13685538.2010.511326.

[55] J. Tian *et al.*, "Association of resting heart rate and its change with incident cardiovascular events in the middle-aged and older Chinese," *Scientific Reports*, vol. 9, 2019, doi: https://doi.org/10.1038/s41598-019-43045-5.

[56] D. B. Almeida-Freitas, D. Meira-Freitas, L. A. S. de Melo Jr., A. Paranhos Jr., W. Iared, and S. Ajzen, "Color Doppler imaging of the ophthalmic artery in patients with chronic heart failure," *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, vol. 74, no. 5, pp. 326–9, 2011, doi: https://doi.org/10.1590/S0004-27492011000500003.

[57] K. Gu, Y. Chang, B. Gao, Y. Liu, Z. Zhang, and F. Wan, "Lumped parameter model for heart failure with novel regulating mechanisms of peripheral resistance and vascular compliance," *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*, vol. 58, no. 3, pp. 223–231, 2012, doi: 10.1097/mat.0b013e31824ab695.

[58] P. Dubey, S. Tiwari, M. Bajpai, K. Singh, and P. Jha, “Effect of Metaboreflex on Cardiovascular System in Subjects of Metabolic Syndrome,” *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, vol. 11, no. 7, pp. CC01–CC04, 2017, doi: 10.7860/JCDR/2017/27583.10178.

[59] E. Tuzun *et al.*, “Assessment of aortic valve pressure overload and leaflet functions in an ex vivo beating heart loaded with a continuous flow cardiac assist device,” *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, vol. 45, no. 2, pp. 377–83, 2014, doi: 10.1093/ejcts/ezt355.

[60] P. L. M. Kerkhof, “Characterizing Heart Failure in the Ventricular Volume Domain,” *Clinical Medicine Insights. Cardiology*, vol. 9, no. Suppl 1, pp. 11–31, 2015, doi: 10.4137/CMC.S18744.

[61] E. Natale and A. Marsocci, “Decreasing heart rate in heart failure: pros and cons.,” *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, vol. 19, pp. e96–e98, 2018, doi: doi:10.2459/JCM.0000000000000564.

[62] M. Borzage, S. Blüml, and I. Seri, “Equations to describe brain size across the continuum of human lifespan,” *Brain Structure and Function*, vol. 219, pp. 141–150, 2014.

[63] J. V. Brugniaux, A. N. H. Hodges, P. J. Hanly, and M. J. Poulin, “Cerebrovascular responses to altitude,” *Respiratory physiology & neurobiology*, vol. 158, no. 2–3, pp. 212–223, 2007, doi: https://doi.org/10.1016/j.resp.2007.04.008.

[64] M. D. Ford, N. Alperin, S. H. Lee, D. W. Holdsworth, and D. A. Steinman, “Characterization of volumetric flow rate waveforms in the normal internal carotid and vertebral arteries,” *Physiological Measurement*, vol. 26, no. 4, pp. 477–488, 2005, doi: 10.1088/0967-3334/26/4/013.

[65] A. Alimi and O. Wünsch, “Analysis and Optimization of Inlet and Outlet Boundary Conditions for Flow Simulations in Circle of Willis,” *Proceedings in Applied Mathematics and Mechanics*, vol. 17, no. 1, pp. 179–180, 2017, doi: https://doi.org/10.1002/pamm.201710059.

[66] P. Brassard *et al.*, “Central and Peripheral Blood Flow During Exercise With a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Constant Versus Increasing Pump Speed: A Pilot Study,” *Circulation: Heart Failure*, vol. 4, no. 5, pp. 554–560, 2011, doi: https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958041.

[67] G. Makowicz, R. Poniatowska, and M. Lusawa, “Variants of cerebral arteries – anterior circulation,” *Polish journal of radiology*, vol. 78, no. 3, pp. 42–47, 2013, doi: 10.12659/PJR.889403.

[68] F. Xu and D. T. Frazier, “Role of the cerebellar deep nuclei in respiratory modulation,” *The Cerebellum*, vol. 1, no. 1, pp. 35–40, 2002, doi: 10.1080/147342202753203078.

[69] Y.-C. Tzeng, S. J. E. Lucas, G. Atkinson, C. K. Willie, and P. N. Ainslie, “Fundamental relationships among arterial baroreflex sensitivity and dynamic cerebral autoregulation in humans,” *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 108, no. 5, pp. 1162–1168, 2010, doi: ttps://doi.org/10.1152/japplphysiol.01390.2009.

[70] S. L. Hosking *et al.*, “Ocular haemodynamic responses to induced hypercapnia and hyperoxia in glaucoma,” *British Journal of Ophthalmology*, vol. 88, no. 3, pp. 406–411, 2004, doi: 10.1136/bjo.2002.008995.

[71] K. J. Smith and P. N. Ainslie, “Regulation of cerebral blood flow and metabolism during exercise,” *Experimental Physiology*, vol. 102, no. 11, pp. 1356–1371, 2017, doi: https://doi.org/10.1113/EP086249.

[72] M. Ichinose, S. Maeda, N. Kondo, and T. Nishiyasu, “Blood pressure regulation II: what happens when one system must serve two masters—oxygen delivery and pressure regulation?,” *European Journal of Applied Physiology*, vol. 114, pp. 451–465, 2014, doi: 10.1007/s00421-013-2691-y.

[73] P. B. Raven, P. J. Fadel, and S. Ogoh, “Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective,” *Experimental Physiology*, vol. 91, no. 1, pp. 37–49, 2006, doi: https://doi.org/10.1113/expphysiol.2005.032250.

[74] L. Fresiello, B. Meyns, A. D. Molfetta, and G. Ferrari, “A Model of the Cardiorespiratory Response to Aerobic Exercise in Healthy and Heart Failure Conditions,” *Frontiers in Physiology*, vol. 7, 2016, doi: https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00189.

[75] X. Li and J. Bai, “Computer simulation of the baroregulation in response to moderate dynamic exercise,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 39, pp. 480–487, 2001, doi: 10.1007/BF02345371.

[76] W. F. Fincham and F. T. Tehrani, “A mathematical model of the human respiratory system,” *Journal of Biomedical Engineering*, vol. 5, pp. 125–133, 1983, doi: 10.1016/0141-5425(83)90030-4.

[77] S. Cruickshank and N. Hirschauer, “The alveolar gas equation,” *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, vol. 4, no. 1, pp. 24–27, 2004, doi: 10.1093/bjaceaccp/mkh008.

[78] R. Hachamovitch, H. V. Brown, and S. A. Rubin, “Respiratory and circulatory analysis of CO2 output during exercise in chronic heart failure,” *Circulation*, vol. 84, no. 2, pp. 605–612, 1991, doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.2.605.

[79] D. Georgiadis *et al.*, “Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure,” *European Heart Journal*, vol. 21, pp. 407–413, 2000, doi: 10.1053/euhj.1999.1742.

[80] R. Hambrecht *et al.*, “Regular Physical Exercise Corrects Endothelial Dysfunction and Improves Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure,” *Circulation*, vol. 98, no. 24, pp. 2709–2715, 1998, doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.24.2709.

[81] Z. Yassin, M. Saadat, H. Abtahi, A. R. Foroushani, and S. Peiman, “Prognostic value of on admission arterial PCO2 in hospitalized patients with community-acquired pneumonia,” *Journal of Thoracic Disease*, vol. 8, no. 10, pp. 2765–2771, 2016, doi: 10.21037/jtd.2016.10.21.

[82] D. Nowak-Flück *et al.*, “Effect of healthy aging on cerebral blood flow, CO2 reactivity, and neurovascular coupling during exercise,” *Journal of Applied*

Physiology, vol. 125, no. 6, pp. 1917–1930, 2018, doi: https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00050.2018.

[83] L. Wang, Y. Zhang, Y. Guo, N. Nguyen, D. Zhang, and B. G. Celler, "A mathematical model of the cardiovascular system under graded exercise levels," *International Journal of Bioinformatics Research and Applications*, vol. 8, no. 5–6, pp. 455–73, 2012, doi: 10.1504/IJBRA.2012.049627.

[84] W. Jin, F. Liang, and H. Liu, "Hemodynamic response to exercise in supine and standing attitudes: an integrated model," *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, vol. 11, no. 1, pp. 15–00523, 2016, doi: 10.1299/jbse.15-00523.

[85] J. A. L. Calbet *et al.*, "Cardiac output and leg and arm blood flow during incremental exercise to exhaustion on the cycle ergometer," *Journal of Applied Physiology*, vol. 103, no. 3, pp. 969–978, 2007, doi: https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01281.2006.

[86] R. M. Bruce, "The control of ventilation during exercise: a lesson in critical thinking," *Advances in Physiology Education*, vol. 41, no. 4, pp. 539–547, 2017, doi: https://doi.org/10.1152/advan.00086.2017.

[87] K. Sato and T. Sadamoto, "Different blood flow responses to dynamic exercise between internal carotid and vertebral arteries in women," *Journal of Applied Physiology*, vol. 109, no. 3, pp. 864–869, 2010, doi: https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01359.2009.

[88] K. Sato, S. Ogoh, A. Hirasawa, A. Oue, and T. Sadamoto, "The distribution of blood flow in the carotid and vertebral arteries during dynamic exercise in humans," *The Journal of Physiology*, vol. 589, no. 11, pp. 2847–2856, 2011, doi: https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.204461.

[89] K. J. Smith *et al.*, "Cerebral Blood Flow during Exercise in Heart Failure: Effect of Ventricular Assist Devices," *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 51, no. 7, pp. 1372–1379, 2019, doi: doi:10.1249/MSS.0000000000001904.

[90] A. Karatas, H. Yilmaz, G. Coban, M. Koker, and A. Uz, "The Anatomy of Circulus Arteriosus Cerebri (Circle of Willis): A Study in Turkish Population," *Turkish Neurosurgery*, vol. 26, no. 1, pp. 54–61, 2016, doi: 10.5137/1019-5149.JTN.13281-14.1.

[91] J. C. Lasheras, "The Biomechanics of Arterial Aneurysms," *Annual Review of Fluid Mechanics*, vol. 39, pp. 293–319, 2007, doi: 10.1146/annurev.fluid.39.050905.110128.

[92] M. A. Lazzaro, B. Ouyang, and M. Chen, "The role of circle of Willis anomalies in cerebral aneurysm rupture," *Journal of NeuroInterventional Surgery*, vol. 4, no. 1, pp. 22–6, 2012, doi: 10.1136/jnis.2010.004358.

[93] A. Krasny *et al.*, "Association of aneurysms and variation of the A1 segment," *Journal of NeuroInterventional Surgery*, vol. 6, no. 3, pp. 178–83, 2014, doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010669.

[94] H. Zhang, N. Fujiwara, M. Kobayashi, F. Liang, S. Takagi, and M. Oshima e, "Development of a Numerical Method for Patient-Specific Cerebral Circulation Using 1D–0D Simulation of the Entire Cardiovascular System with SPECT

Data," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 44, no. 8, pp. 2351–2363, 2016, doi: 10.1007/s10439-015-1544-8.

[95] F. E. Fossan, J. Mariscal-Harana, J. Alastruey, and L. R. Hellevik, "Optimization of topological complexity for one-dimensional arterial blood flow models," *Journal ofThe Royal Society Interface*, vol. 15, no. 149, 2018, doi: https://doi.org/10.1098/rsif.2018.0546.

[96] C. S. Park, G. Hartung, A. Alaraj, X. Du, F. T. Charbel, and A. A. Linninger, "Quantification of blood flow patterns in the cerebral arterial circulation of individual (human) subjects," *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, vol. 36, no. 1, 2019, doi: 10.1002/cnm.3288.

[97] J. Hendrikse, A. F. van Raamt, Y. van der Graaf, W. P. T. M. Mali, and J. van der Grond, "Distribution of Cerebral Blood Flow in the Circle of Willis," *Radiology*, vol. 235, no. 1, pp. 184–189, 2005, doi: https://doi.org/10.1148/radiol.2351031799.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. S. Bozkurt, U. E. Ayten, "Regional Resistance Value Optimization of Cerebral Blood Circulation", *8th International Conference on Electrical and Electronics Engineering (ICEEE)*, 2021.

Makalerler

1. S. Bozkurt, U. E. Ayten, "In silico simulation of the interaction among autoregulatory mechanisms regulating cerebral blood flow rate in the healthy and systolic heart failure conditions during exercise", *Medical & Biological Engineering & Computing*, pp. 1-17, 2022. https://doi.org/10.1007/s11517-022-02585-1.