



ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



DOKTORA TEZ ÖNERİSİ FORMU

Tarih:08/03/2009

TEZ BİLGİLERİ

Tezin Yapılacağı Fakülte/Yüksek Okul: Ç.Ü. Tıp Fakültesi

Tezin Yapılacağı Anabilim Dalı : Biyofizik

Tez Danışmanının Adı-soyadı : Prof Dr. İsmail Günay

Fak/Yük Okul : Tıp Fak

Anabilim Dalı : Biyofizik

İmzası :

İkinci Tez Danışmanının Adı-soyadı : Doç Dr. Tufan Mert

Fak/Yük Okul : Tıp Fak

Anabilim Dalı : Biyofizik

Öğrencinin Adı-Soyadı : Çağdaş Bilim

Tezin Adı : Pulsu manyetik alanın sıçanlarda siyatik sinir rejenerasyonuna etkisi

Tezin İngilizce Adı : Effect of pulsed magnetic field on siciatic nerve regeneration of rats

Tez Öneri Savunmasının Yeri: Biyofizik AD seminer salonu **Tarihi:** 01/03/2009 **Saati:** 10:00

TEZ İZLEME KOMİTESİ

Başkan : Prof Dr. İsmail Günay

Üye : Doç Dr. Mustafa Emre

Üye : Doç Dr. Mustafa Güven

NOT: Tez Danışmanı veya Tez konusu değişikliklerinde bu FORM yeniden doldurulur.

<p style="text-align: center;">2.1- Başlık</p> <p>Tez önerisinin içeriğini yansıtır. Günümüz Türkçesiyle (eski sözcüklerden ve yabancı dildeki sözcüklerden kaçınarak) yazılır. Kısaltmalar, kimyasal formüller kullanılmaz</p>	<p style="text-align: center;">2.1- Başlık</p> <p style="text-align: center;">Pulslu manyetik alanın sıçanlarda siyatik sinir rejenerasyonuna etkisinin araştırılması</p>
--	---

<p style="text-align: center;">2.2- Özet ve Anahtar Sözcükler</p> <p>Tez başlığı, özeti ve anahtar sözcükler (5 adet) <u>Türkçe ve İngilizce</u> yazılır. Özetle konunun literatürdeki yeri çok kısa belirtilir, Tez önerisinin dayandığı varsayımlar (hipotezler) ve amaç tanımlanır, Tezin tasarımı ve çalışmada kullanılacak yöntemler özetlenir. Tezin literatüre yapacağı katkı vurgulanır. <u>Tez öneri özetleri birer sayfayı geçemez.</u></p>	<p style="text-align: center;">2.2- Özet ve Anahtar Sözcükler</p> <p>Periferik sinir sisteminde demiyelinizasyona yol açan hastalıklarda sinir lifinde oluşan lezyonun tipine ve şiddetine göre, sinir lifinde kısmi veya tam rejenerasyon oluşmaktadır. Ezilme ve demiyelinizasyon nedeniyle iletim özelliği kaybolmuş veya azalmış sinirlere normal fizyolojik fonksiyonlarını kazandırabilmek için, yıllardır, pek çok farklı uygulama yapılmaktadır.</p> <p>Manyetik alanın, sıçanlarda, ezilmiş siyatik sinirlerin rejenerasyonunu ve fonksiyonel geri dönüşünü hızlandırdığı bildirilmiştir. Pulslu elektromanyetik alanların dokulara etkileri, manyetik alanın şiddetine, biçimine, frekansına ve süresine bağlı olduğu belirlenmiştir.</p> <p>Sinir liflerinin yapısal değişimlerini ve moleküler organizasyonlarını belirlemek, demiyelinize edici hastalıkların tedavisinde çok önemlidir. Dejenerasyon ve rejenerasyon aşamalarında özellikle iyon kanallarının özelliklerinin belirlenmesinin, demiyelinize edici hastalıklarda ilaç tedavilerinin gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.</p> <p>Bu projede, sıçanlara uygulanacak sabit şiddetli, değişik frekanslı ve modülasyonlu pulslu manyetik alanın (PMA), sıçanların stimülasyona uyumlarını azaltacağına ve böylece PMA'nın sinir rejenerasyonuna olan net etkisinin belirlenebileceğine inanılmaktadır. Ayrıca, PMA etkisinde rejenerasyon olan sinir demetlerinde yapılacak olan elektrofizyolojik deneylerle, sinir zarındaki Na⁺ ve K⁺ kanallarının işlevleri hakkında bilgi edinilecektir.</p> <p>Pulslu manyetik alanın sinir rejenerasyonu üzerine etkisinin çeşitli in vitro ve in vivo yöntemlerle belirlenmesinin amaçlandığı bu çalışmanın, sinirlerinin iletim özelliği bozulmuş hastaların tedavisinde alternatif bir yöntemin geliştirilmesine katkı yapacağı düşünülmektedir.</p> <p>Anahtar Sözcükler: Sinir yaralanması, rejenerasyon, pulslu manyetik alan, fonksiyonel iyileşme, iyon kanalı.</p> <p style="text-align: center;">ABSTRACT</p> <p>Investigation effect of pulsed magnetic field on sciatic nerve regeneration of rats</p> <p>In peripheral nerve system, nerve fibers partially or completely regenerate in demyelinating diseases according to the type and intensity of nerve crush lesions. For a long time several applications have been carried out to the nerves for return them to their normal physiological functions from the weakened or lost nerve conduction caused by crush and demyelination.</p> <p>It is reported that magnetic field accelerates functional recovery and regenerations of crushed sciatic nerves in rat. Effects of pulsed magnetic</p>
--	--

	<p>field (PMF) on the tissues depend on intensity, shape, frequency and duration of PMF.</p> <p>Determination of structural changes and molecular organization of the nerve fibers is very important for the treatments of demyelinating diseases. We think that particularly the determination of ion channel properties in degeneration and regeneration processes will contribute to the advancement of drug therapies in demyelinating disorders.</p> <p>In this project, we believe that PMF with constant intensity, various frequency and modulation will decrease to the accommodation of rats to stimulation and thus net effects of PMF on nerve regeneration could be determined. Additionally, the electrophysiological experiments on regenerated nerve bundles under the effect of PMF can give more information about functions of Na⁺ and K⁺ channels on nerve membrane.</p> <p>We think that, this project, that aimed to explain the effect of PMF in nerve regeneration with various in-vivo and in-vitro methods, do contribution to development of alternative method of treatment of dysfunction nerve.</p> <p>Key words: Nerve injury, regeneration, pulsed electromagnetic field, functional recovery, ion channel.</p>
--	---

<p>2.3- Tezin Amacı ve Önemi</p> <p>Tezin amacı ve çıktı(lar)ı yazılır. Tez önerisinin dayandığı hipotez ve bu hipotez üstüne oturtulan amaç tanımlanır. Hipotezin dayandığı bilimsel temeller anlatılır. Tezin önemi, ulaşılması hedeflenen nokta belirtilir.</p>	<p>2.3- Tezin Amacı ve Önemi</p> <p>Bu Tez çalışması, bir nöropati modeli olarak seçilen ezilme tipi yaralanma sonrasında sıçan siyatik sinirinin dejenerasyon ve rejenerasyon süreçlerine uygulanacak pulslu manyetik alanın etkisini elektrofizyolojik, histolojik ve davranışsal olarak araştırmak amacıyla düzenlenmiştir. Bu tez çalışmasında yapılması planlanan araştırmalar sonrasında elde edilecek verilerin, periferik sinir siteminde, demiyelinizasyona yol açan hastalıkların daha iyi anlaşılmasına ve tedavisi için geliştirilebilecek yöntemlere katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Yapılan literatür taramasında, ezilme yöntemiyle yaralanma oluşturulmuş sıçan siyatik sinirlerinin rejenerasyonu sırasında Na⁺, K⁺ kanalları ve yine rejenerasyon olan siyatik sinirinde fonksiyonel iyileşmeye farklı şiddetlerde uygulanan manyetik alanın etkisini gösteren çalışmaların olduğu görülmüştür. Bu projede, yaralanmadan sonra siyatik sinirin dejenerasyon ve rejenerasyonu esnasında, değişik frekanslı ve modülasyonlu PMA uygulamasının iyon kanallarına etkisini ve sinirin fonksiyonel gelişimini bir arada göstermeye çalışacağız.</p>
---	--

<p>2.4- Tez Konusu ve Kapsamı</p> <p>Tezin konusu ve kapsamı net olarak tanımlanır; amaç ile ilişkisi açıklanır.</p>	<p>2.4- Tez Konusu ve Kapsam</p> <p>Planlanan araştırmanın ilk basamağında, normal sıçan siyatik sinirlerine, 4-Ap (Aminopyridine), TEA (Tetraetilamonium), lidocaine ve benzocaine gibi farmakolojik ajanların etkisi elektrofizyolojik olarak sukroz-gap tekniğiyle incelenecektir. Ayrıca sağlam sıçanlarda histoloji, davranış ve bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) çalışmalarında kullanılacak kontrol kayıtları alınacaktır. İkinci basamakta; sıçanların sağ bacak siyatik sinirlerinde ezilme tipi yaralanma oluşturulduktan ve wallarian dejenerasyon oluşumu histolojik olarak tespit edildikten sonra, yaralanma oluşturulmasının 5, 15 ve 38 nci günlerinde birinci basamak uygulamaları tekrarlanacaktır. Üçüncü basamakta; sağlam sıçanlara değişken modülasyonlu (şiddeti 1,5 mT ve aralarında 2 dak. interval bulunan 6 dakikalık 1, 10, 40, 100 Hz lik kare</p>
---	--

	<p>dalga biçiminde trenler halinde pulslu manyetik alan) PMA uygulanacak ve uygulamanın 5, 15 ve 38 nci günlerinde birinci basamak uygulamaları tekrarlanarak PMA'nın sağlam sıçanların sinir demetlerine olan etkisi belirlenecektir. Dördüncü basamakta; yaralanma oluşturulmuş sıçanlara, üçüncü basamaktaki gibi PMA uygulaması yapılacak ve birinci basamak deneyleri tekrarlanarak PMA'nın rejenere olan siyatik sinirlerine olan etkileri tespit edilecektir.</p> <p>Yapılacak deneyler ile elektrofizyolojik olarak 4-Ap, TEA, lidocaine ve benzocaine gibi farmakolojik ajanların bileşik sinir aksiyon potansiyelleri ve membran potansiyelleri üzerine olan etkilerinden iyon kanallarındaki değişimler; sinirden alınacak histolojik kesitlerin incelenmesiyle sinirin yapısında meydana gelen değişimler; davranış testi ve insitu olarak ölçülecek bileşik kas aksiyon potansiyeliyle de sinirin fonksiyonel gelişimi takip edilecektir.</p>
--	--

<p>2.5- Kaynak Özeti</p> <p>Tez konusu ile ilgili Ulusal ve Uluslararası literatür taranır ve kısa bir literatür analizi verilir, kesinlikle <u>su literatürde söyle denmekte, bu literatürde böyle iddia edilmekte gibi ham bir literatür listesi verilmaz.</u> Bu analiz, önerilen Tez konusunun literatürdeki önemini ve doldurulması gereken boşluğu ortaya koyar. Bu analizin arkasına yararlanılacak literatür sıralanır</p>	<p>2.5- Kaynak Özeti</p> <p>Klinikte karşılaşılan, sinir sisteminde demiyelinizasyona yol açan hastalıklarda veya çeşitli şekillerde oluşmuş nöropatilerde lezyonun tipine ve şiddetine göre sinir lifinde kısmi veya tam rejenerasyon görülür (1-3). Periferik sinir ezilme yaralanması sonrasında, sinir lifinde ezilme bölgesinden distale dejenerasyon ve daha sonrada sağlam kalan distal sinir kılıfı boyunca rejenerasyon meydana gelir.</p> <p>Klinik iyileşmeye ve periferik hedeflerle bağlantının yeniden kurulmasına rağmen, yaralanma sonrasında rejenere olmuş sinir lifleri anormal morfolojik ve fizyolojik özelliklerini uzun süre devam ettirmektedir (4-15). İletim özelliği kaybolmuş veya azalmış sinirlerin tekrar normal fizyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmesi için uzun yıllardır cerrahi, kimyasal, elektrik ve manyetik alan uygulaması gibi pek çok farklı yöntem uygulanmaktadır.</p> <p>Sıçanlarla yapılan çalışmalarda, manyetik alan uygulamasının yaralanma sonrası sinirdeki rejenerasyonu ve fonksiyonel geri dönüşü hızlandırdığı bildirilmektedir (13,16-18). Pulslu manyetik alan (PMA) uygulamasında, dokuların etkilenme derecesi, manyetik alan şiddetine, frekansına ve süresine bağlı olduğu rapor edilmektedir (19). Davranış testleri ile yapılan çalışmalarda sabit frekanslı PMA ların siyatik sinirin fonksiyonel iyileşmesini yaklaşık % 20 hızlandırdığı ileri sürülmektedir (13,16,17). Sinir liflerinde aksiyon potansiyel oluşumuna, ateşleme özelliklerinin belirlenmesine ve sinyallerin iletimine katkıda bulunan çeşitli tipte Na⁺ ve K⁺ kanalı vardır (20,21). Sinir liflerinin tüm fizyolojik özellikleri, bu iyon kanal tiplerinin ve pompaların katkılarını yansıtmaktadır. Sinir liflerinin dejenerasyonu ve rejenerasyonu sırasında bu iyon kanallarının yapı ve işlevlerinde de değişiklikler olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, 4-Ap'ye (Aminopyridine) duyarlı hızlı ve TEA'ya (Tetraetilamonium) duyarlı yavaş K⁺ kanalları olmak üzere iki tip K⁺ kanalının varlığının, dejenerasyon ve rejenerasyon süreçlerinde çok önemli olduğu gösterilmiştir. Yeni doğmuş sıçan siyatik sinirlerinde, K⁺ kanallarının 4-Ap duyarlılığı, doğum sonrası gelişimde, tahminen miyelinizasyonun tamamlanması yüzünden zayıflarken, TEA duyarlılığı bu süreçten etkilenmemektedir. Buradan çıkarılan sonuçla, 4-Ap-duyarlı kanalların nodlar arasına (internode) yerleştiği, TEA-duyarlı kanalların ise nodlar da bulunduğu gösterilmiştir (3-6,8). Yaralanma sonrasında sinir liflerinin, internodal bölgelerindeki Na⁺ kanal yoğunluklarını artıracak şekilde yeniden organize olduğu (22-24) belirlenmiştir. Rejenerasyon sürecinde farklı tiplerdeki K⁺ kanallarının lokalizasyonları, bu iyon kanallarına 4-Ap ve TEA gibi farmakolojik ajanların etkisinin farklı olmasıyla açıklanmıştır (3-6).</p> <p>Bu araştırma projesinde, sabit şiddetli, değişik frekanslı ve modülasyonlu pulslu manyetik alan (PMA) uygulanacak, böylece sıçanların stimülasyona uyumları en aza indirilerek PMA'nın sinirdeki rejenerasyona olan etkisi daha net bir şekilde belirlenebilecektir. Ayrıca, PMA etkisinde rejenere olan sinir demetlerinde, sukroz-gap (7-14,25-27) kayıtlama</p>
--	--

teknikiyle yapılacak olan elektrofizyolojik deneylerle, Na⁺ ve K⁺ kanallarının yoğunluk, lokalizasyon ve kinetikleri hakkında da bilgi edinebilmek mümkün olabilecektir. Yapılacak olan histoloji çalışmaları ile sinir liflerindeki yapısal değişimler, davranış çalışmaları ve bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) ölçümleri ile de sinir liflerinin fonksiyonel gelişimi takip edilebilecektir.

KAYNAKLAR

- 1-Waxman SG. Multiple Sclerosis as a neuronal disease. Arch Neurol 2000(Jan); 57: 22-24.
- 2-Waxman SG. Demyelinating diseases: new pathological insight, new therapeutic targets. New Eng J Med 1998; 338: 323-325.
- 3-Hildebrand C, Kocsis JD, Berglund S, Waxman SG. Remodeling of internodes in regenerated rat sciatic nerve. Brain Res 1985; 358:163-170.
- 4-Gordon TR, Kocsis JD, Waxman SG. TEA-sensitive potassium channels and inward rectification in regenerated rat sciatic nerve. Muscle and nerve, 1991; 14:640-646.
- 5-Eng DL, Gordon TR, Kocsis JD, Waxman SG. Current clamp analysis of time-dependent rectification in rat optic nerve J. Physiol, 1990; 421:185-202.
- 6-Black JA, Kocsis JD, Waxman SG. Ion channel organization of myelinated fiber. Trends in Neurosciences, 1990; 13: 48-54.
- 7-Mert T, Daglioglu YK, Gunay I, Gocmen C. "Changes in electrophysiological properties of regenerating rat peripheral nerves after crush injury", Neurosci Lett, 2004; 363: 212-217.
- 8-Mert T, Gunay I, Daglioglu YK. "Role of Potassium Channels in the Frequency-Dependent Activity of Regenerating Nerves", Pharmacology, 2004; 72:157-166.
- 9-Guven M, Ozgunen K, Gunay I. "The Conduction blocks of lidocaine on crushed rat sciatic nerve: an in-vitro study", Int. Journal Neurosci, 2005; 115, 725-734.
- 10-Güven M, Günay İ, Özgüven K T, Zorludemir S. "The effect of pulsed electromagnetic field on regenerating rat sciatic nerve: an in-vitro electrophysiological study", Intern J Neuroscience, 2005; 115:881-892.
- 11-Mert T, Gunay I, Polat S. "Alterations in conduction characteristics of crushed peripheral nerves", Restorative Neurology and Neuroscience 23 (2005) 347-354.
- 12-Mert T, Gunes Y, Ozcengiz D, Gunay I, Polat S. Comparative effects of lidocaine and tramadol on injured peripheral nerves. European Journal of Pharmacology, 2006, 543, 54-62.
- 13-Mert T, Gunay I, Gocmen C, Kaya M, Polat S. Regenerative Effects of Pulsed Magnetic Field on Injured Peripheral Nerves. Altern Ther Health Med, (2006, 12 (5), 42-49.
- 14-Guven M, Bozdemir H, Gunay I, Sarica Y, Kahraman I, Koc F. The actions of lamotrigine and levetiracetam on the conduction properties of isolated rat sciatic nerve. European Journal of Pharmacology, 2006, 543, 54-62.
- 15-Mert T, Gunay I. Local analgesic efficacy of tramadol following intraplantar injection, European Journal of Pharmacology, 2007, 558, 68-72.
- 16-Kanje M, Rusovan A, Sisken B, Lundborg G. Pretreatment of rats with pulsed EMFs enhances regeneration of the sciatic nerve. Bioelectromagnetics, 1993,14(4):353-359.
- 17-Walker J., Evans JM, Resig P, Guarnieri S, Meade P, Sisken B.F. Enhancement of functional recovery following crush lesion to the rat sciatic nerve by exposure to pulsed electromagnetic fields. Exper. Neurol, 1994,125:302-305.
- 18-Mert T, Gunay I, Ocal I. Neurobiological Effects of Pulsed Magnetic Field on Diabetes-Induced Neuropathy, Bioelectromagnetics, 2009, 1-9.
- 19-Malmivuo J, Plonsey R. Bioelectromagnetism Oxford Universty Press 1995, 33-42.

	<p>20-Hille, B. Na and K channels of axons. In: Ionic channels of excitable membranes, second ed. Sinauer associates, Inc, Sunderland, Massachusetts, 1992 pp, 59-83.</p> <p>21-Mert T, Gunes Y, Gunay I. Role of 4-aminopyridine-sensitive potassium channels in peripheral antinociception. European Journal of Pharmacology, 2007, 572, 138-141.</p> <p>22-Waxman SG, The neuron as dynamic electrogenic machine: modulation of sodium channel expression as a basis for functional plasticity in neurons. Phil Trans R Soc Lond 2000; 355: 199-213.</p> <p>23-Utzschneider DA, Thio C, Sontheimer H, Ritchie JM, Waxman SG, Kocsis JD Action potential conduction and sodium channel content in the optic nerve of the myelin deficient rat. Proc R Soc Lond B 1993; 254: 245-250.</p> <p>24-Catterall WA, From ionic currents to molecular mechanisms the structure and function of voltage gated sodium channels. Neuron 2000; 6: 13-25.</p> <p>25-Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Ozcengiz D. Comparison of nerve conduction blocks by an opioid and a local anesthetic. European Journal of Pharmacology, 2002;439/1-3: 77-81.</p> <p>26-Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Ozcengiz D. Blocking action of tramadol on nerve conduction. The Internet Journal of Pharmacology (in press)</p> <p>27-Guven M, Mert T, Gunay I. "Effect of tramadol on nerve action potentials: Comparisons with lidocaine and benzocaine", Int. Journal Neurosci, 2005; 115, 339-349.</p>
--	--

<p>2.6- Tezin Özgün Değeri</p> <p>Tez önerisinin ilgili olduğu konuda bilimsel birikime nasıl bir yenilik getireceği, yeni bir teknoloji, yöntem, kuram veya mevcut yöntemin yeni bir alana uygulanması şeklinde bir katkı mı yapacağı açıklanır.</p>	<p>2.6- Tezin Özgün Değeri</p> <p>Literatürde belirtilenlerden farklı olarak bu çalışmada uygulanacak değişik frekanslı ve modülasyonlu pulslu manyetik alanın (PMA), sıçanların stimülasyona uyumlarını en aza indirerek sinirlerdeki rejenerasyonu hızlandırması beklenmektedir. Elde edilebilecek olumlu sonuçların sonrasında, bu uygulama sisteminin demiyelinizasyona neden olan hastalıkların tedavilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilecektir. Ayrıca, iyon kanalları hakkında elde edilecek verilerin, demiyelinize edici hastalıkların daha iyi anlaşılmasına ve bu hastalıkların tedavisine yönelik ilaç geliştirme çalışmalarına yardımcı olabileceği düşünülmektedir.</p>
--	--

<p>2.7- Tezin Yaygın Etki ve Katma Değeri</p> <p>Tezin gerçekleştirilmesi sonucunda Ulusal ekonomiye, toplumsal gönence ve bilimsel birikime yapılabilecek katkılar ve sağlanabilecek yararlar tartışılır, elde edileceği umulan sonuçlardan kimlerin ne şekilde yararlanabileceği belirtilir.</p>	<p>2.7- Tezin Yaygın Etki ve Katma Değeri</p> <p>Bu çalışmanın nihai hedefi, demiyelinize hastalıkların tedavisinde daha ucuz, yan etkileri olmayan, uygulanması kolay alternatif bir yöntemin geliştirilmesidir. Alternatif tedaviye yönelik teknolojinin ülkemizde geliştirilmesi gerek istihdam gerekse döviz yönünden ülke ekonomisine büyük katkılar yapacaktır. Doğal olarak hastaların hızlı iyileşerek normal yaşamlarına dönmeleri, insanların mutlu olmaları ve kısa sürede üretken duruma dönmeleri bu araştırmanın yaygın etki ve katma değerini oluşturmaktadır.</p>
---	--

2.8- Gereç ve Yöntem	2.8- Gereç ve Yöntem
<p>Tez çalışmasının amaç ve kapsamıyla uyumlu olması gereken, çalışmada kullanılacak deney hayvanı, denek, kimyasal ve sarf malzemeler (gerekirse akış diyagramları ile) verilir. Çalışmada uygulanacak yöntemler ile kullanılacak materyaller kullanıma gerekçeleriyle birlikte açık-seçik biçimde tanımlanır. Yapılacak ölçümler (ya da derlenecek veriler), kurulacak ilişkiler ayrıntılı biçimde anlatılır. Anket çalışmalarında örneklerin alınacağı popülasyon gerekçeleriyle belirtilir. Kullanılacak anket formu eklenir ve kullanılma gerekçeleri açıklanır. Verilerin değerlendirilmesinde kullanılacak istatistiksel analiz türleri kullanılma gerekçeleri ile belirtilir.</p> <p>(NOT: Resim ve Şekiller EK şeklinde verilecekler)</p>	<p>2.8- Gereç ve Yöntem</p> <p>Gereç</p> <p>Çalışmalarda deney hayvanı olarak, Çukurova üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma Merkezinden (TIBDAM) temin edilecek, 8 haftalıktan büyük, 220-260 gram ağırlıklarında Wistar türü dişi sıçanlar kullanılacaktır.</p> <p>Sıçanlar sağlam, yaralı (siyatik sinirleri ezilmiş) ve PMA (pulsu manyetik alan uygulanmış) olmak üzere üç gruba ayrılacak. PMA grubu da sağlam-PMA ve yaralı-PMA olmak üzere iki alt grup içerecektir (EK-1). Davranış deneyleri ve PMA uygulamaları sıçanlar, elektrofizyolojik deneyler ve histolojik incelemeler sıçanlardan çıkarılacak izole siyatik sinirler üzerinde yapılacaktır.</p> <p>Deneylerde 4-aminopyridine (4-Ap), tetraetilamonium (TEA) gibi K⁺ ve lidocaine, benzocaine gibi Na⁺ kanal blokerleri kullanılacaktır.</p> <p>Yöntem</p> <p>2.8.1 Sağlam sıçan siyatik sinir demetlerinde elektrofizyolojik kayıtlar</p> <p>Sağlam ve yaralı sıçanlardan izole edilecek siyatik sinir demetleri kullanılarak sukroz-gap kayıtlama tekniğiyle yapılacak deneylerde, bileşik sinir aksiyon potansiyel parametreleri (genlik, süre ve ard potansiyeller) ve membran potansiyelleri üzerine, seçici K⁺ kanal blokörleri olan 4-Ap ve TEA ile Na⁺ kanallarına etkili olduğu bilinen lokal anestetiklerden, lidocaine ve benzocaine'in etkileri belirlenecektir (EK-2).</p> <p>2.8.2 Sıçan siyatik sinirlerinde yaralanma oluşturulması</p> <p>Sıçanların siyatik sinirlerinin yaralanması Biyofizik anabilim dalı laboratuvarında steril koşullarda gerçekleştirilecek ve operasyon sonrası bakım Biyofizik anabilim dalında sinirbilim laboratuvarında yapılacaktır. Sıçanlar, intraperitoneal olarak Ketamin (100 mg/kg), Rompun (15 mg/kg) verilerek, anestezi edilecek. Aseptik şartlar altında, siyatik sinir orta uyluk düzeyinde ortaya çıkarılacak ve yaralanmış gruba ait sıçan sinirleri, fine forseps kullanılarak 30 saniye süre ile ezilecek. Daha sonra, kesi, ipek sütür kullanılarak kapatılacaktır. Yaralanma sonrasında wallarian dejenerasyonun oluşup oluşmadığı, siyatik sinirlerden alınacak kesitlerle histolojik olarak belirlenecektir (EK-3).</p> <p>2.8.3 Yaralanma sonrası deneyler</p> <p>Yaralanma oluşturulmuş sıçanlarla cerrahiden 5, 15 ve 38 gün sonra aşağıdaki deneyler yapılacaktır.</p> <p>2.8.3.1 Davranış çalışmaları</p> <p>Farmakoloji anabilim dalında ses ve ışık izolasyonu yapılmış özel odada yapılacak olan deneylerde, sıçanlar, ortama uyumlarının ardından, 15 dakika aktivite kafesine konulacak ve spontan lokomotor aktivite kayıtları alınacaktır. Yaralanma oluşturulan sıçanların spontan lokomotor aktivite sonuçlarındaki artma veya azalma iyileşmenin derecesinin davranışsal kanıtı olarak değerlendirilecektir.</p>

2.8.3.2 Histolojik çalışmalar

Yaralanma sonrası siyatik sinirin dejenerasyon ve rejenerasyon aşamalarında meydana gelen yapısal değişiklikler, anestezi ve kardiyak perfüzyon sonrasında sıçanlardan izole edilecek olan sinir demetlerinden alınacak doku kesitlerinin, histoloji anabilim dalı laboratuvarlarında elektron mikroskopu altında incelenmesiyle belirlenecektir.

2.8.3.3 Bileşik kas aksiyon potansiyellerinin kayıtlanması

Yaralanma sonrası siyatik sinirin dejenerasyon ve rejenerasyon aşamalarında meydana gelen fonksiyonel ve fizyolojik değişiklikler lezyon bölgesinin proksimalinde, distalinde ve lezyon bölgesinde farklı olmaktadır. Sıçan sabitlendikten sonra siyatik sinir ve gastrokinemius kası çevre dokulardan ayrılarak ortaya çıkarılacak ve lezyon bölgesinin proksimalinden ve distalinden supramaksimal olarak uyarılarak gastroknemius kasından konsantrik iğne elektrot yardımıyla bileşik kas aksiyon potansiyeli kayıtları alınacaktır (EK-4).

2.8.3.4 İzole siyatik sinir demetlerinden elektrofizyolojik kayıtlar

Yaralanma oluşturulmuş sıçanlardan izole edilen siyatik sinir demetlerinde 2.8.1 deki deneyler yapılacaktır.

2.8.4 PMA uygulaması

Sıçanlara, PMA özel olarak dizayn edilmiş manyetik alan uygulama sistemi ile uygulanacaktır. Pulsu manyetik alan (PMA) sistemi, dairesel yapıda bir çift Helmholtz bobin ve programlanabilir pulslu bir güç kaynağından oluşacaktır. 1,5 mT şiddetindeki PMA uygulamasında, her bir puls treni seti, aralarında 2 dakikalık interval bulunan 6 dakikalık 1, 10, 40, 100 Hz lik kare dalga biçimindeki puls trainlerinden oluşacaktır. PMA uygulama süresi, bir seansta tekrarlanan 3 tren setinden oluşacaktır ve 72 dakika uygulama + 22 dakika susma olmak üzere toplam 94 dakika sürecektir. Sıçanlar, her gün aynı saatlerde plastik bir kafes içerisinde Helmholtz bobinlerinin orta bölümüne konularak, oda sıcaklığında (20-22 oC) manyetik alana maruz bırakılacaktır (EK-5).

PMA uygulaması sonrasında sıçanlara 2.8.3 teki deneyler yapılacaktır.

2.8.5 İstatistiksel analiz

Deney gruplarına ait elde edilen sayısal değerler ortalama +_ Standart hata (mean+_SEM) şeklinde ifade edilecek ve tablo haline getirilecektir. Ayrıca ort+_SEM değerleri sütun veya çizgi grafik ile görselleştirilecektir.

Sonuçlar çoklu karşılaştırma testleri ve ANOVA (one way ANOVA veya Two way ANOVA, repeated measure of ANOVA) ile karşılaştırılacak, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınacaktır.

	<p>2.8.6 Verilerin değerlendirilmesi</p> <p>2.8.6.1 Histolojik veriler</p> <p>Elde edilecek histolojik verilerden, bir siyatik sinirin normal yapısı, dejenerasyon ve rejenerasyon sürecindeki yapısı ve bunlara PMA'nın etkisini belirlemek mümkün olacaktır.</p> <p>2.8.6.2 Davranış kayıtları</p> <p>Davranış çalışmaları sonrasında, özellikle yaralanma oluşturulmuş sıçanlarda, fonksiyonel gelişimi belirlemek mümkün olabilecektir.</p> <p>2.8.6.3 Elektrofizyolojik veriler</p> <p>Bileşik kas aksiyon potansiyel kayıtları, yaralanma sonrası siyatik sinirin rejenerasyonu ve yaralanmış bacağın fonksiyonel gelişimi hakkında daha ayrıntılı bilgilere ulaşılmasını sağlayacaktır.</p> <p>Sukroz-gap kayıtlama tekniğiyle 4-Ap, TEA, lidocaine ve benzocaine kullanılarak yapılacak çalışmalar sonrasında, özellikle sinir lifi rejenerasyonunda çok önemli olan 4-Ap-duyarlı K⁺ kanalları hakkında elde edilecek bilgilerin dışında, TEA-duyarlı K⁺ kanalları ve Na⁺ kanalları hakkında da detaylı bilgiler elde edilebilecektir.</p>
--	---

<p>2.10- Araştırma Olanakları</p> <p>Tez çalışmasının yapılacağı yerler (laboratuvar, klinik, birim, kurum) ve bu yerlerin özellikleri ile var olan ve Tez çalışmasında kullanılacak altyapı olanakları Tablo halinde verilir.</p>	<p>2.10- Araştırma Olanakları</p> <p>Ç.Ü Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) biriminden talep edilen makine teçhizat dışında, kalan demirbaş ve sarf malzemeleri, Ç.Ü Tıp Fakültesi Dekanlığı, Ç.Ü Tıp Fakültesi araştırma projeleri ve Ç.Ü Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim dalı imkanları kullanılarak tamamlanacaktır.</p> <p>Projede deney hayvanı olarak kullanılacak sıçanlar Çukurova Üniversitesi bünyesinde bulunan TIBDAM tarafından sağlanacak ve siyatik sinir yaralanmaları Biyofizik Anabilim Dalı Sinirbilim Laboratuvarı ve/veya TIBDAM ameliyathanesinde gerçekleştirilecek ve yaralanma sonrası bakımları Biyofizik Anabilim Dalında ilgili laboratuvarda sürdürülecektir.</p> <p>Pulslu manyetik alan uygulaması Biyofizik anabilim dalında özel olarak hazırlanan laboratuvarda dış ortama manyetik alan yayılımını önleyen Faraday kafesi içerisinde gerçekleştirilecektir. Bu şartları sağlayan laboratuvar ve programlanabilir manyetik alan üretici mevcut ve kullanıma hazır durumdadır.</p> <p>Davranış ve fonksiyon testlerinin yapılacağı Farmakoloji anabilim dalında lokomotor aktivite testleri için gerekli cihazlar ve laboratuvar ortamları mevcuttur.</p> <p>Histolojik değerlendirmeler ise Histoloji anabilim dalında elektron mikroskop ile yapılacaktır.</p>
---	---

Elektrofizyolojik kayıtlar, klimatizasyon ile oda sıcaklığı sabit tutulan Biyofizik anabilim dalı laboratuvarında alınacaktır. Laboratuvarında sukroz-gap ve in-sutu kayıtlarının alınmasında kullanılacak Faraday kafesi ve çözelti perfüzyon sistemi mevcuttur ve tek sinir üzerinde çalışılmasına uygundur. Grass P-16 AC/DC Amplifikatör, Nihon Kohden AM-201G EMG amplifikatör, Grass S-48 Stimulator ve Grass SIU5 stimulus izolasyon birimi, Hitachi VC-6523 digital hafızalı osiloskop, Cole Parmer iki kanallı pen recorder, Biopac MP150 data acquisition sistemi, Pentium dualcore2 bilgisayar, hassas terazi, pH metre, deiyonize ve bidistile su cihazı laboratuvarımızda mevcut olup deneylerde kullanılacaktır. Windows işletim sisteminde çalışan AcqKnowledge (ACK100W-ACKv3.8) yazılımı biyolojik sinyallerin bilgisayara kayıtlanmasında ve analizlenmesinde kullanılacaktır.

2.10- Çalışma Takvimi: Tez çalışmasında yer alacak başlıca iş paketleri ile çalışma aşamaları ve bunlar için önerilen zamanlama, iş-zaman çizelgesi halinde aşağıdaki çizelgede verilir.

YAPILACAK İŞ	AYLAR																							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Projesinin onayını takiben makine teçhizat, deney hayvanı, kimyasal ve diğer sarf malzemeleri temin edilecek, cihazların testleri yapılacak, laboratuvar çalışma akışı gözden geçirilerek deneylerin zamanlaması programlanacak, ön deneyler yapılacaktır.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yaralanma oluşturulmuş sıçanlarda, davranış testleri yapıldıktan sonra izole edilecek siyatik sinirlerden alınacak doku kesitlerinde histolojik inceleme yapılacak, izole edilen sinirler üzerinde farmakolojik ajanların etkileri elektrofizyolojik çalışmalarla incelenerek elde edilen verilerin analizi ve yorumu yapılacaktır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yaralanma oluşturulmuş sıçanlara pulslu manyetik alan uygulandıktan sonra, davranış testleri yapılacak, histolojik incelemeleri gerçekleştirilecek ve elektrofizyolojik kayıtları alınarak bir önceki dönemle karşılaştırmalı analizi yapılacaktır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Daha önceki aşamalardan elde edilen, istatistik analizleri yapılan deney bulguları literatür bilgileri ile karşılaştırılarak sonuçlar kapsamlı tartışılacak ve yorumlanacak, tez yazılarak SBE'ye teslim edilecek.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<p>2.11- Başarı Ölçütleri ve B Planı</p> <p>Hangi işlemlerin, ne ölçüde gerçekleştirilmesi durumunda Tez çalışmasının tam anlamıyla başarıya ulaşmış sayılabileceği belirtilir. Bu ölçütler açık olarak sıralanır, her birinin önem derecesi açıklanır, tümünün gerçekleştirilememesi durumunda, başarı oranı belirlenmesine yardımcı olacak ipuçları verilir. Tez çalışmasının önerildiği şekilde yürütülmesini önemli ölçüde aksatan öngörülmemiş gelişmelerle karşılaşılması durumunda başvurulacak "B Planı" ana hatlarıyla açıklanır.</p>	<p>2.11- Başarı Ölçütleri ve B Planı</p> <p>Çalışma temelde dört basamaktan oluşmaktadır. Her basamakta elde edilecek verileri ayrı ayrı ve kombine olarak değerlendirebilmek mümkün olabilecektir. Ayrıca her basamak sonunda elde edilen verilerin makale haline getirilmesi de amaçlanmaktadır.</p> <p>Birinci basamak, sağlam sıçan siyatik sinirlerinden elektrofizyolojik ve histolojik kayıtların alındığı, sağlam sıçanların davranış parametrelerinin belirlendiği ve daha sonraki aşamaların karşılaştırılmasında kullanılacak kontrol verilerinin elde edildiği aşamadır. Kaynaklardan da görülebileceği gibi gerçekleştirilme olasılığı çok yüksektir. Bu basamakta elde edilecek veriler, sonraki aşamalara referans oluşturacaktır.</p> <p>İkinci basamakta, yaralanma oluşturulmuş sıçanlarla ve bu sıçanlardan çıkarılacak siyatik sinirleri ile yapılacak elektrofizyoloji (bileşik sinir ve kas aksiyon potansiyelleri), histoloji ve davranış çalışmalarından elde edilecek veriler tek tek ve birlikte değerlendirilerek literatür ile karşılaştırılacaktır, daha önce literatürde yer almamış veriler ayrıca değerlendirilecektir.</p> <p>Üçüncü ve dördüncü basamaklarda, sağlam ve siyatik sinirleri yaralanmış sıçanlara uygulanacak PMA'nın birinci ve ikinci basamaklarda anlatılan parametrelere olan etkisi değerlendirilecek. PMA'nın rejenerasyon hızını arttırması durumunda, bu uygulama sisteminin demiyelinizasyona neden olan hastalıkların tedavilerinde kullanılabileceği önerilebilecektir.</p> <p>Projenin gerçekleştirilmesi sırasında deney hayvanı TIPDAM'dan temin edilemezse diğer Üniversite deney hayvanı üretim yerlerinden temin edilebilecektir. İki elektrofizyolojik ölçüm ve veritoplama sistemi olduğundan, birisinde arıza olsa bile diğeri ile deneylere devam edilebilecektir. Fonksiyon test sistemlerinin de yedekleri bulunmaktadır. Ayrıca gerek elektrofizyolojik gerekse fonksiyon testlerinde Biyofizik ve Farmakoloji anabilim dallarında destek alınabilecek en az ikişer uzman bulunmaktadır.</p>
---	--

<p>2.12- Danışmanın Konuyla İlgili Çalışmaları</p> <p>Danışmanın a) Tez konusuyla ilgili ve b) Diğer gerçekleştirdiği projeler ve yayınlanmış makaleleri listelenir. (Son 10 yılda olanlar)</p>	<p>2.12 a) Danışmanın Tez Projesiyle İlgili Gerçekleştirdiği Projeleri ve Yayınları</p> <p>1.Mert T, Gunay I, Ocal I, Guzel A I, Inal T C, Sencar L, Polat S, Macrophage depletion delays progression of neuropathic pain in diabetic animals, Naunyn-Schmied Arch Pharmacol, 2009 May;379(5):445-52.</p> <p>2.Mert T, Gunay I, Ocal I, Neurobiological Effects of Pulsed Magnetic Field on Diabetes-Induced Neuropathy, Bioelectromagnetics, 2009, 1-9.</p> <p>3.Mert T, Gunes Y. Gunay I. Role of 4-aminopyridine-sensitive potassium channels in peripheral antinociception. European Journal of Pharmacology, 2007, 572, 138-141.</p> <p>4.Guven M, Bozdemir H, Gunay I, Sarica Y, Kahraman I, Koc F. The actions of lamotrigine and levetiracetam on the conduction properties of isolated rat sciatic nerve. European Journal of Pharmacology, 2006, 543, 54-62.</p> <p>5.Mert T, Gunay I, Gocmen C, Kaya M, Polat S. Regenerative Effects of Pulsed Magnetic Field on Injured Peripheral Nerves. Altern Ther Health Med, (2006, 12 (5), 42-49.</p>
--	--

6.Mert T, Gunes Y, Ozcengiz D, Gunay I, Polat S. Comparative effects of lidocaine and tramadol on injured peripheral nerves. European Journal of Pharmacology, 2006, 543, 54-62.

7.Mert T, Gunay I, Polat S. "Alterations in conduction characteristics of crushed peripheral nerves", Restorative Neurology and Neuroscience 23 (2005) 347-354.

8.Güven M, Günay İ, Özgüven K T, Zorludemir S. "The effect of pulsed electromagnetic field on regenerating rat sciatic nerve: an in-vitro electrophysiological study", Intern J Neuroscience, 2005; 115:881-892.

9.Guven M, Ozgunen K, Gunay I. "The Conduction blocks of lidocaine on crushed rat sciatic nerve: an in-vitro study", Int. Journal Neurosci, 2005; 115, 725-734.

10.Guven M, Mert T, Gunay I. "Effect of tramadol on nerve action potentials: Corporations with lidocaine and benzocaine", Int. Journal Neurosci, 2005; 115, 339-349.

11.Mert T, Gunay I; Daglioglu YK. "Role of Potassium Channels in the Frequency-Dependent Activity of Regenerating Nerves", Pharmacology, 2004; 72:157-166.

12.Mert T, Daglioglu YK, Gunay I, Gocmen C. "Changes in electrophysiological properties of regenerating rat peripheral nerves after crush injury", Neurosci Lett, 2004; 363: 212-217.

13.Mert T, Güneş Y, Güven M., Günay İ, Göçmen C. "Differential effects of lidocaine and tramadol on modified nerve impulse by 4-aminopyridine in rats", Pharmacology, 2003; 69: 68-73.

14.Mert T, Güven M, Günay İ. "Effects of calcium and magnesium on peripheral nerve conduction", Pol.J.Pharmacol. 2003, 55, 25-30. (POLISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ISSN: 1230-6002)

15.Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Ozcengiz D. "Comparison of nerve conduction blocks by an opioid and a local anesthetic", Eur J Pharmacol, 439: 77-81, 2002 (EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ISSN:0014-2999)

b) Danışmanın Gerçekleştirdiği Diğer Proje ve Yayınları

TÜBİTAK PROJELERİ

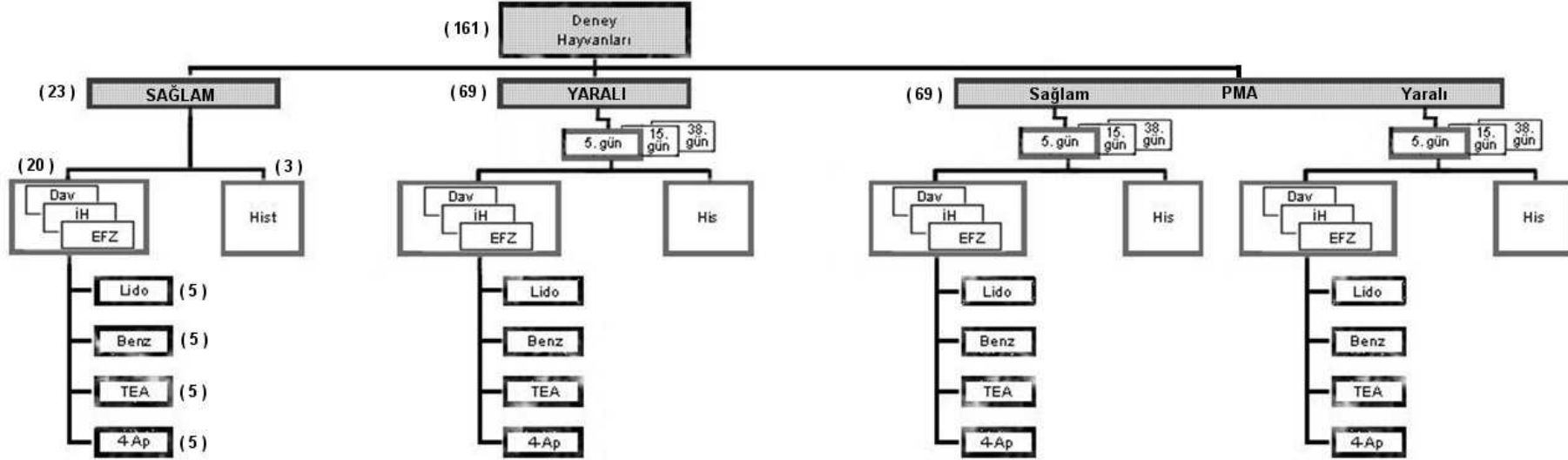
1-Günay İ, Kasap H, Sarıca Y, Polat S, İnal TC, Özgür H, Mert T, Güven M, Öcal I, Güzel İ, Kahraman İ. "Deneysel nöropati modellerinde pulslu manyetik alanın makrofaj aracılı etkilerinin araştırılması", Proje No: 106S220 (SBAG 3468), 2006-2008.

2-Günay İ, Mert T, Güven M, Dağlıoğlu Yk. İnan Sy, Polat S. "Siyatik sinir rejenerasyonuna pulslu elektromanyetik alanın etkisi", Proje NO: 102S032 (SBAG-2554), 2004-2006.

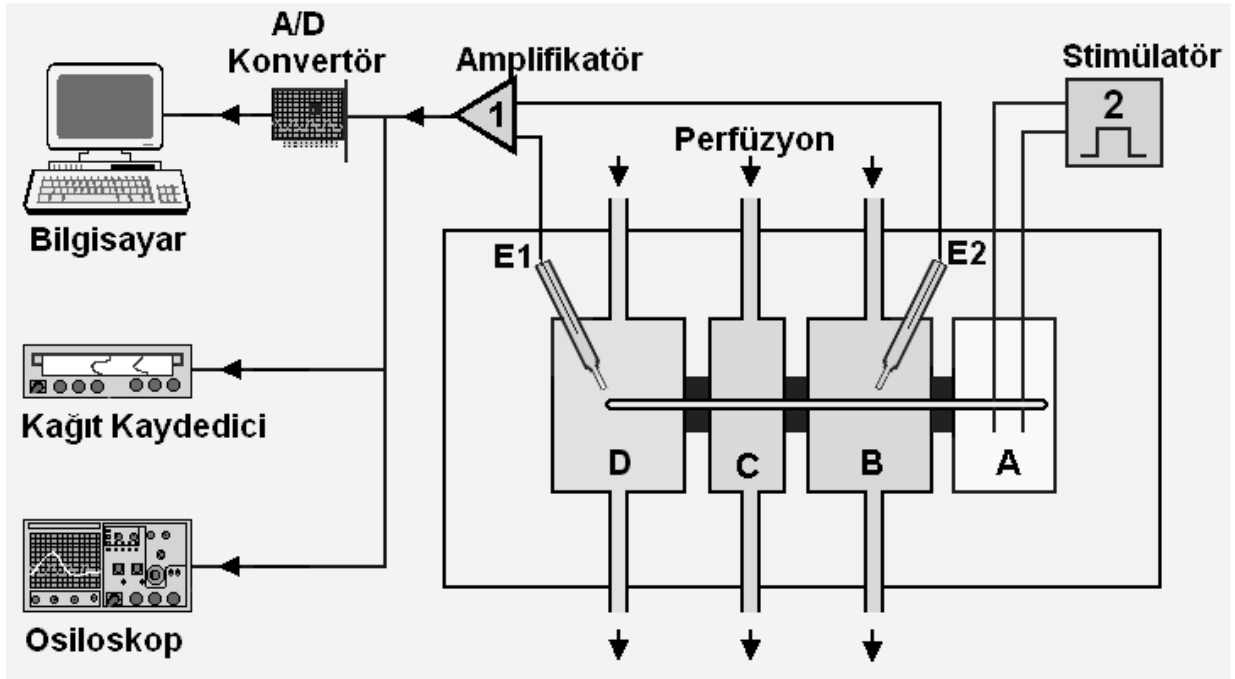
	<p style="text-align: center;">MAKALELERİ</p> <p>1-Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Ozcengiz D. "Blocking action of tramadol on nerve conduction", I.J.Pharm, 2(1), 2001. (The Internet Journal of Pharmacology; www.ispub.com/journals/ijpharm.htm)</p> <p>2-Mert T, Günay İ. "Periferik sinirlerde voltaj-bağımlı sodyum ve potasyum kanalları", Arşiv, 11:272-287, 2002.</p> <p>3-Güneş Y, Mert T, Dağlıoğlu YK, Özbek H, Günay İ, Özcengiz D, Işık G. "Deneysel siyatik sinir hasarının rejenerasyonunda tramadolün etkisi", Ağrı 17:1,2005.</p> <p>4-Güven M, Günay İ. "Periferik sinir yaralanmalarında aksiyon potansiyeli iletimi ve Na⁺ kanalları", Ç.Ü. Tıp Fakültesi Arşiv dergisi, 2005; 14 (2), 322-334.</p>
--	---

<p style="text-align: center;">2.13- Etik Kurul İzin Belgesi</p> <p>Tez çalışmasında yapılacak insan ve hayvan deneylerine ait etik kurul kararı eklenir</p>	<p style="text-align: center;">2.13 Etik Kurul İzin Belgesi</p> <p>Ektedir.</p>
---	--

<p style="text-align: center;">2.14- Protokoller</p> <p>Tez çalışmasındaki deneylerin tamamı veya bir kısmı başka kurum/birim laboratuvarlarında/kliniğinde yapılacaksa, bu kurum/birimlerle yapılan protokoller eklenir.</p>	<p style="text-align: center;">2.14- Protokoller</p> <p>Tez çalışmasında Histoloji ve Farmakoloji Anabilim dallarıyla ayrı ayrı protokoller yapıldı.</p> <p>Histoloji Anabilim Dalı ile preparatların alınması, ilgili laboratuvara götürülmesi, ışık ve elektron mikroskopunda incelenmesi, bulguların düzenlenmesi, yorumlanması, değerlendirilmesi ve sonuçların yayınlanmasında uyulacak kuralları içeren bir protokol yapıldı.</p> <p>Farmakoloji Anabilim Dalı ile deney hayvanlarının özel laboratuvarında bakılması, deneylerin yapılması, bulguların düzenlenmesi, yorumlanması, değerlendirilmesi ve sonuçların yayınlanmasında uyulacak kuralları içeren protokol yapıldı.</p> <p>Protokollerin fotokopileri ektedir.</p>
--	---



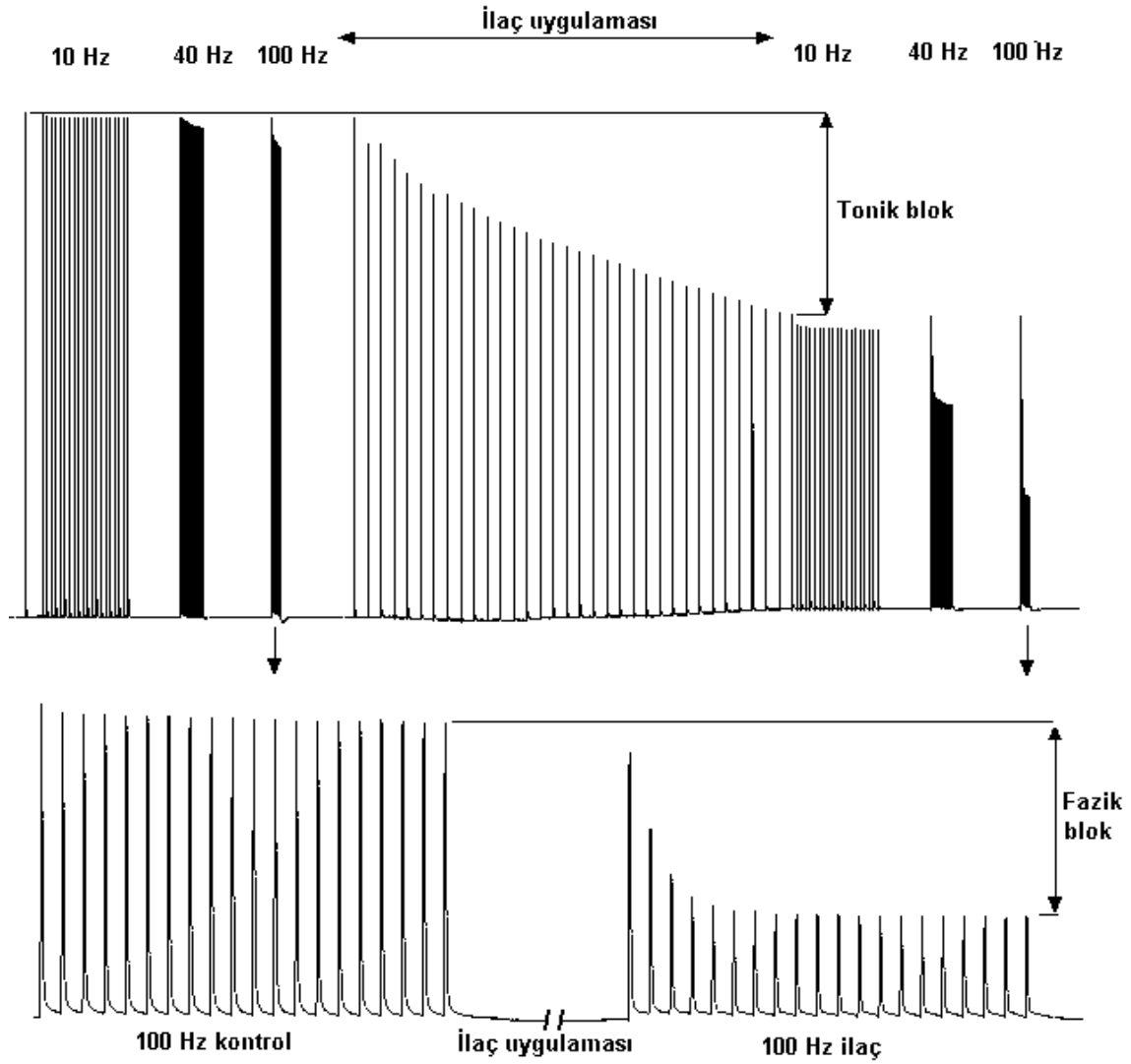
EK-1. DeneY hayvanları (sıçanlar) önce sağlam, yaralı ve pulslu manyetik alan uygulanacak (PMA) olmak üzere üç gruba, daha sonra her grup kendi içinde Davranış (Dav) ve Histoloji (His) olmak üzere ikişer alt gruba ayrılacaklar. Davranış deneylerinden sonra dekapite edilen sıçanların siyatik sinirlerinde EMG sistemi kullanılarak bileşik kas potansiyeli aracılığı ile bileşik sinir aksiyon potansiyeli iletim hızı (iH) ölçülecek, ondan sonra bu sinirler sukroz-gap kutusuna yerleştirilerek elektrofizyolojik deneyler (EFZ) yapılacaktır. Her bir ilacın etkisi beş (5) sinir demeti üzerinde belirlenecek. Daha önceki çalışmalarda manyetik alanın sağlam sinirler üzerine etkisinin olmadığı belirlendiğinden yukarıdaki diyagramda gösterilen PMA grubunda PMA-sağlam alt grup çıkarılacak, deneyler sağlam-yaralı-PMA yaralı olmak üzere üç grup üzerinde yapılacaktır.



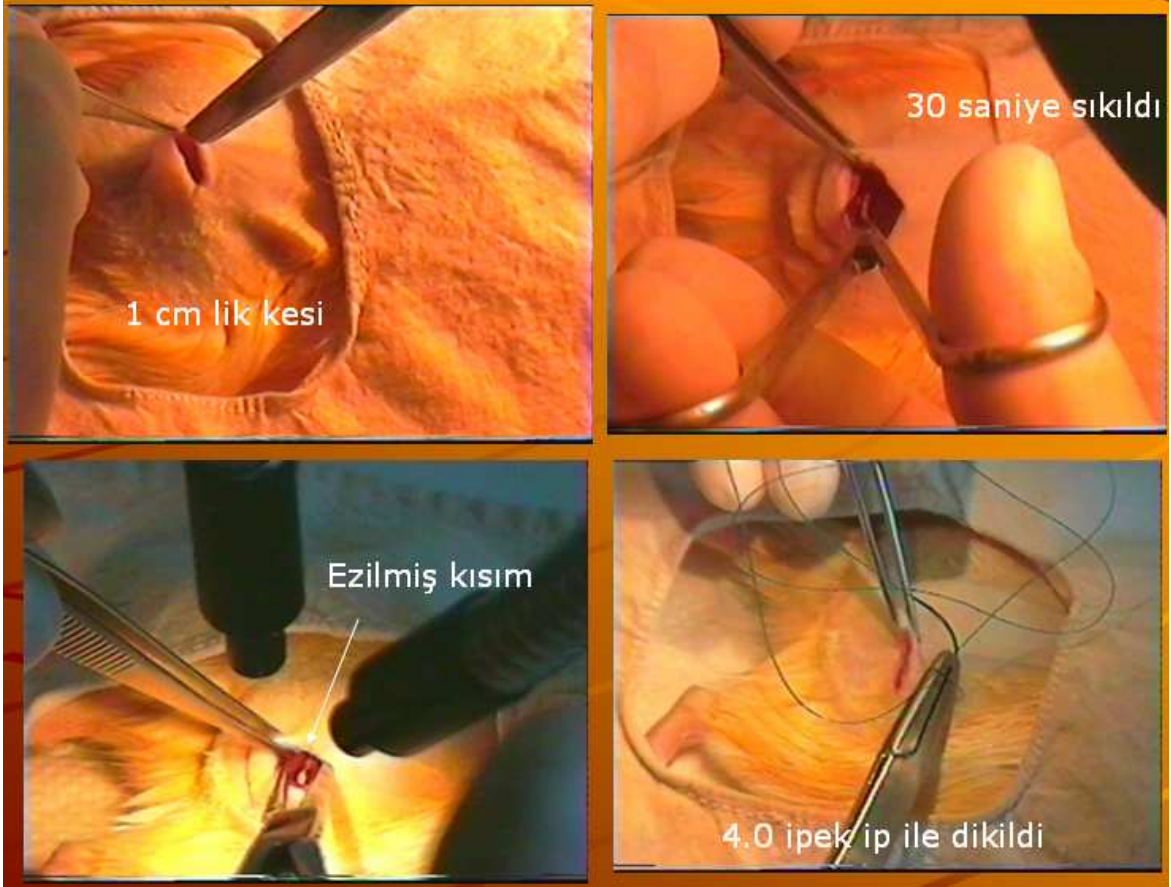
EK-2. Deneylerde kullanılacak tekli Sukroz-gap sistemi. Siyatik sinir, sukroz-gap aparatının A,B,C ve D havuzcuklarından geçecek şekilde yerleştirilecektir. A'da normal krebs içinde bir çift platin uyarı elektrodu; B'de Krebs veya test çözeltisi; C'de izotonik sukroz ve D'de izotonik KCl bulunacaktır. Silikon-vazelin yağ karışımıyla havuzcuklar birbirinden izole edilecekler, B ve D havuzcukları arasındaki potansiyel farkı agar-jel köprülü Ag/AgCl elektrotlarla (E1-E2) ölçülecektir. Yaralı sinirlerde yaralanmış bölge B havuzcuğuna gelecek şekilde sinir sukroz-gap kutusuna yerleştirilecektir.



EK-2. Sukroz-gap kayıtlarının alınacağı sistemin genel görünüşü.

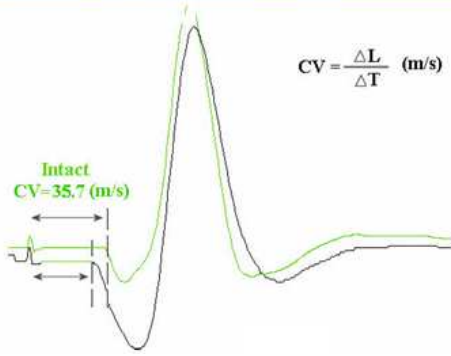
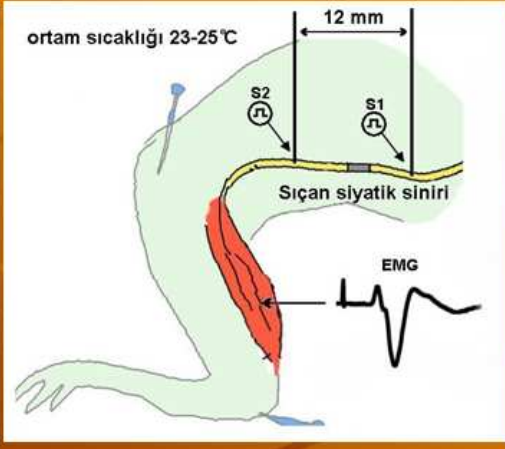
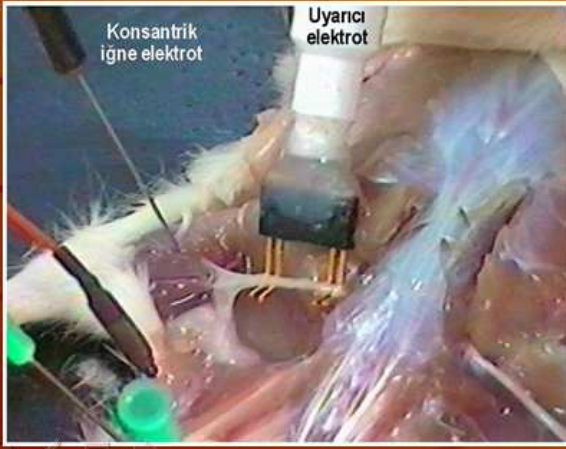


EK-2. Tonik ve fazik uyarımlar yapılarak alınmış örnek bileşik aksiyon potansiyel (BAP) kayıtları. **Üst:** Dengelenme periyodundan sonra ilaç konmadan önce sinir tek ve 10, 40, 100 Hz frekanslı trenlenmiş elektriksel pulslerle uyarılarak kontrol kayıtlar alınır. Sonra ortama ilaç konarak, 30 dak boyunca sinir demeti dakikada bir uyarılır, 30 dak sonunda ilaçlı deneylerin kontrol BAP'i kayıtlanır. Daha sonra sinir ardışık trenlenmiş pulslerle uyarılarak fazik blok ölçümünde kullanılacak BAPleri kayıtlanır. **Alt:** İlaç öncesi ve ilaç (lidokain) konduktan 30 dak sonra 100 Hz lik puls treni ile uyarılan sinirden kayıtlanan BAP lar. Ardışık uyarılarda ek iletim bloğunun oluştuğuna dikkat edin.



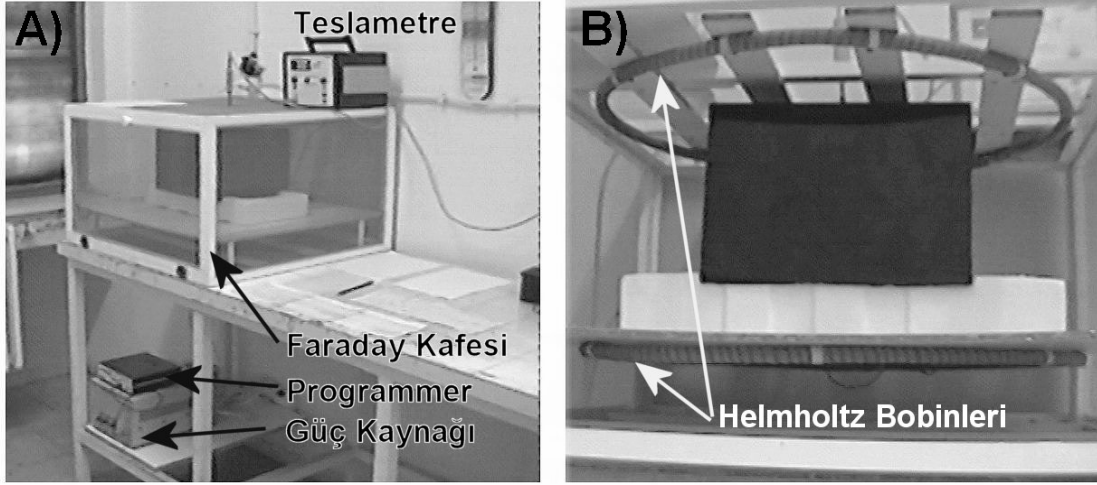
EK-3. Siyatik sinirin ezilmesi: Anestezi altında uyutulmuş sıçanın bacağı traş ediliyor ve bistüri ile 1 cm'lik bir kesi oluşturuluyor. Standart bir makasla 30 saniye standart bir kuvvette sıkılıp bırakılıyor. Sinir aksonu parçalanmadan aksonlar eziliyor. Sonra kesi dikilip sıçan iyileşmeye bırakılıyor.

SİNİR İLETİM HIZININ ÖLÇÜLMESİ

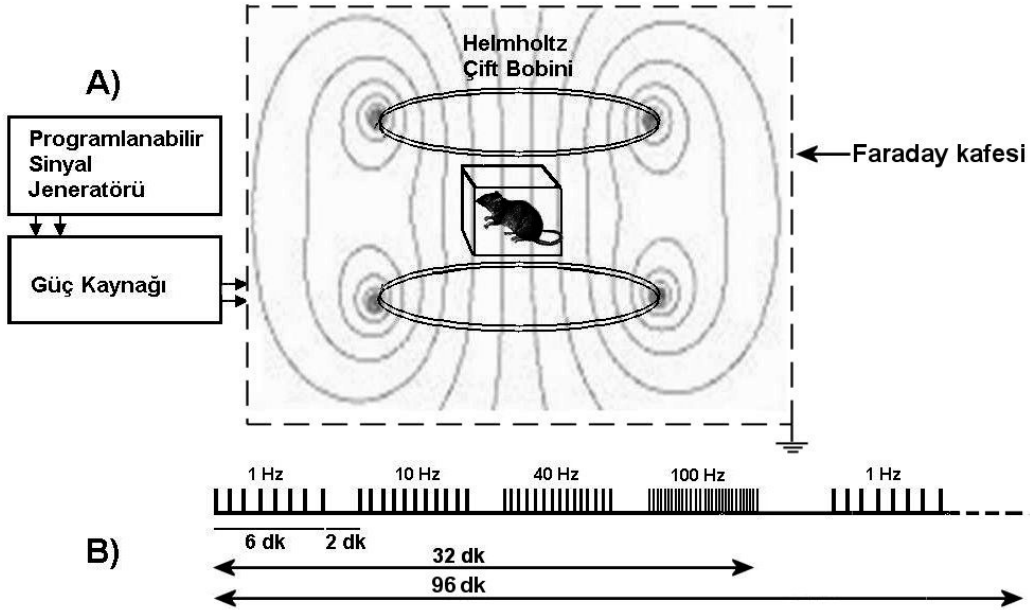


Sinir iletim hızının ölçülmesi: Siyatik sinir bir çift elektrotla, rejenerasyonun değişik evrelerinde ezilen bölgenin üstünden ve altından uyarılarak yayılma hızları ölçülmektedir. Bileşik kas potansiyeli konsantrik iğne elektrodu ile kayıtlanmaktadır. Örnekte, sağlam bir siyatik sinirindeki yayılma hızı ortalama 35,7 m/s olarak hesaplanmıştır.

EK-4.



EK-5. A) Pulsu manyetik alan (PMA) uygulanmasında kullanılan sistemin genel görünüşü B) Pulsu manyetik alan oluşturan Helmholtz bobinlerinin bulunduğu ve sıçanların konulduğu siyah kutunun bulunduğu Faraday kafesinin iç görünüşü.



EK-5. A) Pulsu manyetik alan (PMA) sisteminin şematik gösterimi. Programlanabilir sinyal jeneratörü tarafından module edilen güç kaynağı ve bobinler 1,5 mT şiddetinde PMA üretmektedir. B) PMA uygulama protokolü. Trenlenmiş PMA uygulamaları arasında 2 dakikalık susma (PMA uygulanmayan) bölümü bulunmaktadır. Ardışık 4-lü (1-10-40-100 Hz lik) puls treni 3 kez tekrar edilerek 96 dakikada PMA uygulaması tamamlanmaktadır.