

**TOBB EKONOMİ VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PEDOT:PSS KULLANARAK ELEKTRO-İYONİK MODÜLASYON'UN  
İYİLEŞTİRİLMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Umut Çiya ERDOĞAN**

**Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Rohat MELİK**

**TEMMUZ 2020**





## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, alıntı yapılan kaynaklara eksiksiz atıf yapıldığını, referansların tam olarak belirtildiğini ve ayrıca bu tezin TOBB ETÜ Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlandığını bildiririm.

Umut Çiya ERDOĞAN



## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### PEDOT:PSS KULLANARAK ELEKTRO-İYONİK MODÜLASYON'UN İYİLEŞTİRİLMESİ

Umut Çiya ERDOĞAN

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Rohat MELİK

Tarih: Temmuz 2020

Günümüzde, istatistiklere bakıldığında sinirsel rahatsızlıkların yüz milyonlarca insanın hayatını olumsuz yönde etkilediği görülmektedir. Her yıl yaklaşık 15 milyon insan felç olmakta ve bunlardan beş milyonu hayatını kaybederken bir o kadarı da hayatını engelli olarak sürdürmektedir. Literatürde bu olumsuzlukların üstesinden gelmeyi amaçlayan yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan birisi sinir aktivasyonu sayesinde felçli hastaların kaslarında kasılmalar elde edebilmeyi amaçlayan Fonksiyonel Elektriksel Uyarım (FES)'dir. Ancak bu yöntemin sürekli bir şekilde kullanılmasına engel olan, bazı istenmeyen etkileri mevcuttur. Yüksek seviyede elektrik akımı uygulanması, uyarımı hedeflenmeyen sinirlerin de uyarılmasına ve sinir sistemini oluşturan dokularda tahribata yol açabilmektedir. Sinirlerin tahrip olmasını engelleyebilmek için sinirsel uyarım eşik değerinin düşürülmesi gerekmektedir. Ayrıca, istenmeyen uyarıların ve bu uyarıların yol açtığı ağrıların önüne geçebilmek için sinirsel bloklama yapılması gerekmektedir; ancak yüksek bloklama akımı uygulanması sinir sistemine kalıcı zarar verebilmektedir. Elektro-İyonik Modülasyon (EIM), FES'in yol açtığı problemlerin üstesinden gelmekte oldukça başarılı olan bir sinirsel modülasyon yöntemidir. EIM, elektrik akımı uygulamasıyla eş zamanlı olarak

elektrot üzerindeki arayüz aracılığıyla sinir çevresindeki iyon derişimini değiştirerek uyarım ve bloklama eřik değerlerinde kayda değer bir dūřuř elde etmiştir. EIM, sinirsel uyarımın hem kimyasal hem de elektriksel yōnünü aynı anda aktif olarak kullanabildiğinden, geręek hayat uygulamalarında kullanılan diğer elektriksel metotların yerini alma potansiyeline sahiptir.

Önceki alışmamızda, arayüz olarak İyon Seęici Membran (ISM) kullanılarak kurbağanın siyatik sinirinin çevresinden  $Ca^{2+}$  iyonlarının çekilmesiyle geręekleřtirilen *in-vivo* deneyler sonucunda elektriksel uyarıma gōre, sinirsel uyarım eřik değerinde %20-25 oranında, bloklama akımı değerinde %30-40 oranında dūřuř gōzlemlenmiřtir.  $Ca^{2+}$  iyonlarının çekilmesi, sinirde açık durumdaki  $Na^+$  iyon kanallarının sayısını artırarak uyarım eřik değerini azaltmaktadır. Bu çalışmada, arayüz olarak artı yūklū iyonlara geçirgen bir iletken polimer olan Poli(3,4-etilendioksitiyofen)polistiren sūlfonat (PEDOT:PSS)'in kullanıldığı *in-vivo* deneylerde sinirsel uyarım eřik değerinde %55-60 oranında dūřuř gōzlemlenmiřtir. PEDOT:PSS kullanımı sonucunda gōzlemlenen sinirsel uyarım eřik değerindeki dūřuř řu şekilde açıklanabilir; ISM sadece sinir çevresindeki  $Ca^{2+}$  iyonlarını çekerken, PEDOT:PSS sinir etrafındaki pozitif iyonları ISM'e kıyasla daha yūksək miktarda çekmektedir. Sinir etrafından  $Na^+$ ,  $K^+$  ve  $Mg^{2+}$  iyonlarının çekilmesi uyarım eřik değerini artıracak yōnde bir etki yaratsa bile, yūksək miktarda  $Ca^{2+}$  iyonunun çekilmesi uyarım eşiğini artırııcı yōndeki etkiyi baskılayıp sinirsel uyarım eřik değerinin azalmasını sağlamaktadır. Uyarım deneylerinin sonucuna benzer şekilde, *in-vivo* ortamda yapılan bloklama deneylerinde bloklama için gerekli akım miktarında %65-70 oranında dūřuř gōrūlmūřtūr. Bu dūřuř de ISM'e oranla daha fazla miktarda  $Ca^{2+}$  iyonu çekilmesi ile açıklanabilir. Ayrıca, 24 saat ve 48 saat boyunca kurutulmuş PEDOT:PSS kaplı elektrotlarla yapılan elektro-iyonik deneylerin sonuçları PEDOT:PSS'in 6 ay boyunca fareler üzerinde yapılacak olan implant deneyleri için uygun arayüz adayı olduğunu gōstermektedir.

Sonuç olarak, kurbaęanın siyatik siniri üzerinde yapılan *in-vivo* deneylerin sonuçları incelendięinde, ara yūz olarak PEDOT:PSS'in kullanılması ile ISM'e kıyasla neredeyse 2.5 kat daha iyi sonuç elde edildięi gōrūlmektedir. Bōylece, daha dūřūk elektrik akımı ile sinirsel uyarım ve bloklama saęlanarak sinirde oluřacak zarar en aza indirgenmiř, uyarım ve bloklama verimlilięi artırılmıřtır.

**Anahtar Kelimeler:** Elektro-iyonik modūlasyon, Fonksiyonel elektriksel uyarım, Biyoelektrik mūhendislięi, Sinirsel mūhendislik, PEDOT:PSS.

## **ABSTRACT**

Master of Science

ENHANCING ELECTRO-IONIC MODULATION BY USING PEDOT:PSS

Umut iya ERDOĞAN

TOBB University of Economics and Technology  
Institute of Natural and Applied Sciences  
Electrical and Electronics Engineering Science Programme

Supervisor: Asst. Prof. Rohat MELİK

Date: July 2020

Neurological disorders adversely affect hundreds of millions of people around the world. Almost 15 million people suffer a stroke annually, and about 5 million of them die while approximately 5 million of them left permanently disabled. In literature, several methods were suggested to solve the problems caused by these negative effects. One of these methods is Functional Electrical Stimulation (FES) that is used to achieve muscle activity on paralyzed individuals by activating nerves. However, FES has several undesired side effects that obstruct continuous treatment. Application of high stimulation current can damage the nerve tissue and it can cause the stimulation of non-target nerves. In order to prevent the damage on nerve tissue, stimulation current should be reduced. In addition, nerve blocking should be used to prevent undesired stimulations and resultant pain feeling; however, application of high blocking current can damage the nerve tissue permanently. On the other hand, Electro-Ionic Modulation (EIM) is a neuromodulation method which is significantly successful in addressing the issues caused by FES. EIM achieves significant amount of decrease on the stimulation and blocking threshold by changing ion concentration of extracellular fluid around the nerve via interface while applying electrical current at the same time. Since it utilizes both electrical and chemical aspects simultaneously,



EIM has potential to replace earlier electrical modulation methods being used in real-life applications.

We used Ion Selective Membrane (ISM) as an interface in our previous study. We observed 20-25% decrease of stimulation threshold and 30-40% reduction of blocking current compared to electrical method in *in-vivo* experiments in frog's sciatic nerve as a result of depleting  $\text{Ca}^{2+}$  ions around the nerve. Depletion of  $\text{Ca}^{2+}$  ions around the nerve increases the number of open  $\text{Na}^+$  ion channels; hence, decreases the stimulation threshold. In this study, we utilized Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) polystyrene sulfonate (PEDOT:PSS), which is a conductive polymer that is selective to positive ions, as an interface and obtained 55-60% reduction of stimulation threshold value. Underlying reason of reduced threshold can be explained as follows; while ISM only depletes  $\text{Ca}^{2+}$  ions around the nerve, PEDOT:PSS depletes higher amount of positive ions around the nerve compared to ISM. Although depleting  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{Mg}^{2+}$  ions around the nerve has an increasing effect on stimulation threshold, depletion of higher amount of  $\text{Ca}^{2+}$  ions around the nerve suppresses this adverse effect, therefore further reduces the stimulation threshold. Similarly, *in-vivo* blocking experiments conducted in frog's sciatic nerve resulted in 65-70% decrease of blocking current. Further reduction of blocking current can be explained with depletion of higher amount of  $\text{Ca}^{2+}$  ions around the nerve compared to ISM. In addition, findings of the experiments with PEDOT:PSS that dried for 24 and 48 hours showed that PEDOT:PSS is a suitable interface for the implanted device experiments for six months in rat's sciatic nerve.

In conclusion, *in-vivo* stimulation experiments conducted in frog's sciatic nerve showed that using PEDOT:PSS as an interface exhibited almost 2.5 times better results than using ISM; therefore, applying reduced stimulation and blocking currents minimized the chance of damaging the nerve and increased the efficiency of the method.

**Keywords:** Electro-ionic modulation, Functional electrical stimulation, Bioelectrical engineering, Neuroengineering, PEDOT:PSS

## TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca benden hiçbir zaman desteğini ve değerli zamanını esirgemeyen, akademik çalışmalarında isteğimi kesintisiz olarak sürdürmemi sağlayan değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Rohat MELİK'e,

Kıymetli zamanlarını ayırarak tezimi okuyan ve geri bildirimde bulunan tez jürimin üyeleri Prof. Dr. Hamza KURT ve Doç. Dr. Çağlar ELBÜKEN'e,

Lisans ve yüksek lisans eğitimim süresince tecrübe ve desteklerini esirgemeyen TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerine ve Ergün HIRLAKOĞLU'na,

Çalışmalarım boyunca bana destek olan ve zamanını ayıran ekip arkadaşlarım Zafer, Büşra ve Sefa'ya,

İhtiyaç duyduğum zamanlarda benimle birlikte olan, bana koşulsuz güvenen, gerektiğinde beni motive eden ve değerli arkadaşlıklarıyla mutlu eden arkadaşlarım Seray, Sare, Osman ve Fırat'a,

Hayatıma girdiği günden beri sorgulamadan hep yanımda olan, benim iyiliğimi benden çok isteyen, yaptığım her işte fazlasıyla emeği bulunan, bana yardımcı olabilmek için büyük fedakarlıklarda bulunan, hiç itiraz etmeden benimle birlikte günlerce teknoloji merkezine hapsolan, yeri geldiğinde kurbağa bakıcılığı yapan, son zamanlarda elde ettiğim başarılarında en az benim kadar katkısı olan ve hayatıma güneş gibi doğan Berna'ya,

Her zaman, maddi ve manevi hiçbir konuda benden desteğini esirgemeyen, gerektiğinde bana benden daha çok güvenen, bu günlere gelebilmemi sağlayan özelliklerimi borçlu olduğum ve evlatları olduğum için gurur duyduğum annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>viii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ix</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>SEMBOL LİSTESİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>RESİM LİSTESİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1 Tezin Amacı .....	1
1.2 Literatür Araştırması .....	2
1.2.1 Sinir Sistemi Mekanizması .....	2
1.2.2 Sinirsel Rahatsızlıklar .....	3
1.2.3 Fonksiyonel Elektriksel Uyarım (FES).....	3
1.2.4 Güncel FES Çalışmaları.....	4
1.2.5 Mevcut FES Uygulamalarının Dezavantajları .....	4
1.2.6 Elektriksel Bloklama.....	5
1.3 Çalışmanın Yaklaşımı ve Mekanizma.....	6
1.3.1 İyon Derişimini Kontrol Etme .....	7
1.3.2 Ca <sup>2+</sup> İyonunun Sinirsel Uyarımdaki Rolü .....	7
1.3.3 EIM ile Sinirsel Uyarım Eşiğinin ve Bloklama Akımının Düşürülmesi ....	8
<b>2. METOTLAR</b> .....	<b>11</b>
2.1 Elektrotların Üretimi .....	11
2.1.1 Düzlemsel Elektrotların Üretimi.....	11
2.1.2 Esnek Elektrotların Üretimi .....	12
2.2 PEDOT:PSS Karışımının Hazırlanması.....	13
2.3 Deneyler için Deney Hayvanı Hazırlanması .....	13
2.4 Hayvan Düzenegi .....	14
2.5 Sinirsel Uyarım Eşik Değerinin Belirlenmesi .....	16
2.6 Elektrokimyasal Deney Düzenegi .....	17
<b>3. DENEYSEL SONUÇLAR</b> .....	<b>19</b>
3.1 Elektrokimyasal PEDOT:PSS Deneyleri .....	19
3.1.1 PEDOT:PSS'in İyon Geçirgenliği Deneyleri .....	19
3.1.2 PEDOT:PSS Tarafından Çekilen İyon Sayısını Hesaplama Deneyleri ....	26
3.1.3 Farklı Sürelerde Kurutulmuş PEDOT:PSS Deneyleri .....	28
3.2 Elektro-İyonik Uyarım Deneyleri .....	29
3.2.1 PEDOT:PSS ile Uyarım Deneyleri .....	29
3.3 Elektro-İyonik Bloklama Deneyleri .....	32
3.3.1 PEDOT:PSS ile Bloklama Deneyleri.....	32
<b>4. SONUÇ</b> .....	<b>35</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>37</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>43</b>



## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

Şekil 1.1 : Aksiyon potansiyeli oluşum döngüsü.....	3
Şekil 1.2 : Bloklama mekanizması.....	5
Şekil 1.3 : $Ca^{2+}$ iyonunun aksiyon potansiyeli oluşumundaki etkisi.....	7
Şekil 2.1 : Düzlemsel elektrotların üretim safhaları .....	11
Şekil 2.2 : Elektrot tasarımı.....	12
Şekil 2.3 : <i>In-vivo</i> uyarım deney düzeneği.....	15
Şekil 2.4 : <i>In-vivo</i> bloklama deney düzeneği .....	15
Şekil 2.5 : Örnek sinirsel uyarım eşik değeri deneyi sonucu .....	16
Şekil 2.6 : Elektrokimyasal deney düzeneği .....	17
Şekil 3.1 : Yalın PEDOT:PSS ile yapılan ölçüm .....	20
Şekil 3.2 : PEDOT:PSS üzerine $CaCl_2$ çözeltisi damlatılarak yapılan ölçüm .....	20
Şekil 3.3 : $Ca^{2+}$ iyon geçirgenlik deney sonuçları.....	21
Şekil 3.4 : PEDOT:PSS üzerine $NaCl$ çözeltisi damlatılarak yapılan ölçüm .....	21
Şekil 3.5 : $Na^+$ iyon geçirgenlik deney sonuçları.....	22
Şekil 3.6 : PEDOT:PSS üzerine $MgCl_2$ çözeltisi damlatılarak yapılan ölçüm .....	22
Şekil 3.7 : $Mg^{2+}$ iyon geçirgenlik deney sonuçları.....	23
Şekil 3.8 : PEDOT:PSS üzerine $KCl$ çözeltisi damlatılarak yapılan ölçüm .....	23
Şekil 3.9 : $K^+$ iyon geçirgenlik deney sonuçları.....	24
Şekil 3.10 : ISM deney düzeneği .....	24
Şekil 3.11 : Yalın ISM ile yapılan ölçüm.....	25
Şekil 3.12 : ISM üzerine $CaCl_2$ çözeltisi damlatılarak yapılan ölçüm.....	25
Şekil 3.13 : $CaCl_2$ çözeltisinin ISM'in iletkenliğine etkisi .....	26
Şekil 3.14 : $CaCl_2$ çözeltisinin PEDOT:PSS'in iletkenliğine etkisi.....	26
Şekil 3.15 : Hata payı hesaplama deney düzeneği .....	27
Şekil 3.16 : Çekilen iyon sayısı hesaplama deney düzeneği.....	27
Şekil 3.17 : $CaCl_2$ çözeltilerinin direnç değerleri.....	28
Şekil 3.18 : İki, 24 ve 48 saat kurutulmuş yalın PEDOT:PSS direnç değerleri.....	29
Şekil 3.19 : PEDOT:PSS'in pozitif (+) yüklü iyonları çekmesi .....	30
Şekil 3.20 : Yalın ve PEDOT:PSS kaplı elektrotların uyarım eşik değerleri.....	31
Şekil 3.21 : PEDOT:PSS ile iyon çekmenin uyarım eşik değerine etkisi.....	32
Şekil 3.22 : Bloklama düzeneğinde PEDOT:PSS'in pozitif (+) yüklü iyonları çekmesi.....	33
Şekil 3.23 : Yalın ve PEDOT:PSS kaplı elektrotların bloklama akımı değerleri .....	34
Şekil 3.24 : PEDOT:PSS ile iyon çekmenin bloklama akımı değerine etkisi.....	34
Şekil 4.1 : PEDOT:PSS'in yalın elektrot ve ISM ile karşılaştırması.....	35



## KISALTMALAR

<b>FES</b>	: Fonksiyonel Elektriksel Uyarım
<b>EIM</b>	: Elektro-İyonik Modülasyon
<b>ISM</b>	: İyon Seçici Membran
<b>DC</b>	: Doğru Akım
<b>AC</b>	: Alternatif Akım
<b>T.E.</b>	: Termal Buharlaştırma







## SEMBOL LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış olan simgeler açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
Ca	Kalsiyum
Na	Sodyum
K	Potasyum
Mg	Magnezyum
Cl	Klor
CaCl <sub>2</sub>	Kalsiyum klorür
NaCl	Sodyum klorür
KCl	Potasyum klorür
MgCl <sub>2</sub>	Magnezyum klorür
PEDOT:PSS	Poli(3,4-etilendioksitiyofen)polistiren sülfonat
NaTPB	Sodyum tetrafenilborat
DMSO	Dimetil sülfoksit
PVC	Polivinil klorür
<i>o</i> -NPOE	<i>orto</i> -nitro fenil oktil eter
CHX	Sikloheksanon
V <sub>s</sub>	Uyarım voltajı
I <sub>b</sub>	Bloklama akımı
t <sub>p</sub>	Dürtü zamanı
f	Frekans
n	Deney tekrar sayısı



## RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Resim 2.1 : Düzlemsel elektrot .....	12
Resim 2.2 : Esnek elektrot .....	13





## 1. GİRİŞ

Beyin veya sinir sisteminin herhangi bir bölümünde meydana gelen fonksiyonel bozukluklardan kaynaklanan durumlar sinirsel rahatsızlıklar olarak adlandırılmaktadır [1]. Bu rahatsızlıklar her yıl yaklaşık yedi milyon insanın hayatını kaybetmesine sebep olmaktadır [2]. Sinirsel rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan çeşitli yöntemlerden birisi de Fonksiyonel Elektriksel Uyarım (FES)'dir. FES, sinir sisteminde oluşan bir problemten dolayı aksiyon potansiyeli oluşumunda veya iletiminde sorun yaşandığı durumlarda, sinirin harici elektrik akımı uygulaması ile uyarılmasıdır. Bu yöntem ile oluşturulan uyarımın sinir boyunca iletilmesiyle vücudun istenen fonksiyonu yerine getirmesi sağlanmaktadır [3]. Ancak, FES'in istenmeyen yan etkileri sürekli bir şekilde kullanılmasına engel olabilmektedir. Bu yan etkilerden bazıları sinirlere yüksek düzeyde elektrik akımı uygulanması sonucu ortaya çıkan sinir tahribatı [4] ve istenmeyen sinirlerin uyarılmasından kaynaklanan ağrı oluşumudur [5]. Bu sorunları çözebilmek için, sinirlerin daha düşük elektrik akımı uygulayarak uyarılması ve uyarılması istenmeyen sinirlerin bloklanması gerekmektedir. Elektro-İyonik Modülasyon (EIM) sinirsel uyarımın elektriksel ve kimyasal yönlerini bir arada inceleyerek bu sorunlara başarılı şekilde çözüm sunan bir sinirsel modülasyon yöntemidir [6].

### 1.1 Tezin Amacı

FES ile sinirsel uyarım yapılırken yüksek elektrik akımı uygulaması, istenmeyen sinirlerin uyarılmasına ve sinirde geri dönülemez zararların oluşmasına sebep olabilir. EIM, sinire elektrik akımı uygularken aynı zamanda elektrot üzerine kaplanmış bir arayüz ile sinir çevresindeki iyon derişimini kontrol ederek sinirsel uyarım ve bloklama akımı değerlerinde önemli düşüş sağlayarak gerçek zamanlı uyarım ve bloklama yapılabilmesini sağlamaktadır. EIM ile sağlanan sinirsel uyarım eşliğindeki düşüş sayesinde FES'in sebep olduğu sinir tahribatının önüne geçilmiş ve daha verimli bir uyarım gerçekleştirilmiştir. Buna ek olarak, EIM ile düşük bloklama akımı uygulamasıyla sinirsel bloklama yapılması, istenmeyen sinirlerin uyarılmasıyla

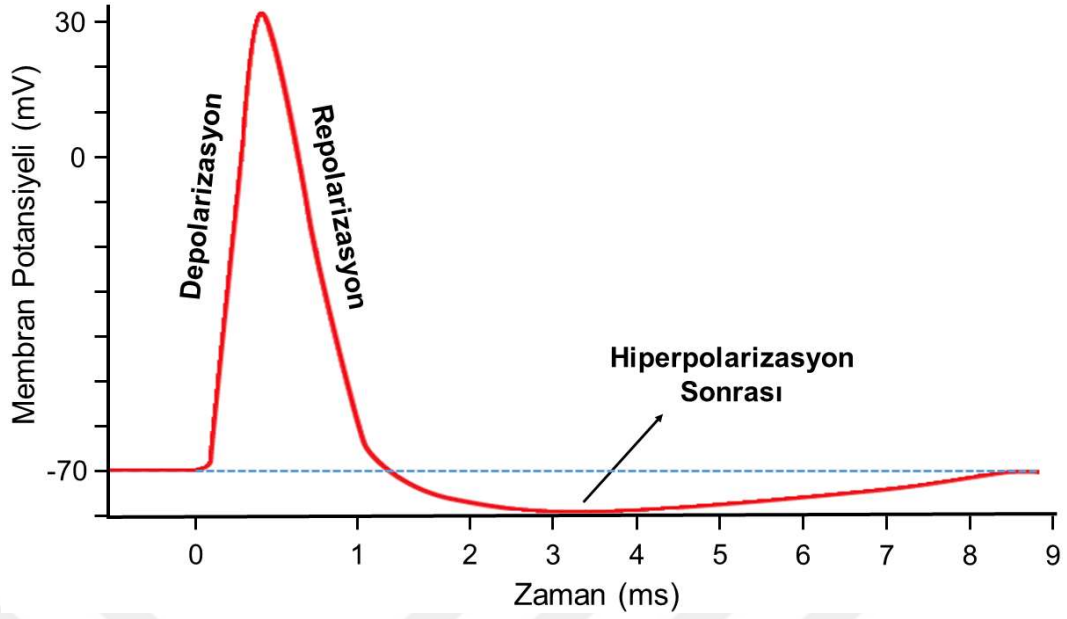
oluşan acı ve ağrı hissini önlemiştir. EIM'in esnek yapısı elektrot üzerine kaplanan arayüz materyalinin değiştirilebilmesine olanak sağlamaktadır. Bu çalışmanın amacı arayüz olarak PEDOT:PSS kullanarak, önceki çalışmamızda iyon seçici membran (ISM) kullanarak elde ettiğimiz sonuçları iyileştirmektir.

## **1.2 Literatür Araştırması**

Sinir sistemi günümüzde tam olarak açıklanabilmiş olmasa da, literatürde sinirlerin harici elektrik akımı uygulanarak uyarılması yöntemi üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır [7]. Bunlara ek olarak, yeni bir teknik olan sinirsel bloklama üzerine de çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [6,8]. Bu çalışmaların birçoğunda sinir hücreleri için model olarak Alan Hodgkin ve Andrew Huxley'in 1952 yılında ortaya koydukları Hodgkin-Huxley modeli kullanılmaktadır [9]. Sinirsel uyarım ve bloklama ile ilgili bu kadar çok çalışma yapılmasının sebebi dünya nüfusunun yaklaşık altıda birinin sinirsel rahatsızlıklardan olumsuz yönde etkilenmesidir [2].

### **1.2.1 Sinir Sistemi Mekanizması**

Sinir sisteminde bilgi ve komut iletimi elektrokimyasal yollarla sağlanmaktadır [10]. Elektrokimyasal iletimin temeli iyonların sinir hücre zarı potansiyelini değiştirmesine dayanmaktadır [11]. Aksiyon potansiyeli sinir hücre zarı potansiyelinin ani şekilde yükselmesi ve düşmesi olarak açıklanmaktadır [9]. Sinir hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli akson boyunca ilerleyerek sonraki sinir hücrelerine ve en sonunda kas hücresine ulaşır. Aksiyon potansiyelinin oluşabilmesi için hücre zarı potansiyelinin belli bir eşik değerini aşması gerekmektedir. Hücre zarı potansiyelinin bu eşik değerine ulaşmasıyla birlikte voltaj kapılı  $Na^+$  iyon kanalları hızlı bir şekilde açılır ve hücre zarı potansiyeli hızlı bir yükselişle tepe noktasına ulaşır [12]. Bu ilk evre depolarizasyon olarak adlandırılır. Depolarizasyonun başlaması, yani voltaj kapılı  $Na^+$  iyon kanallarının açılmaya başlaması için gerekli olan en düşük hücre zarı potansiyeline eşik değeri denir. Hücre zarı potansiyeli tepe noktasına ulaşınca voltaj kapılı  $Na^+$  iyon kanalları kapanır ve  $K^+$  iyon kanalları,  $Na^+$  iyon kanallarının açılma hızına kıyasla yavaş bir şekilde, açılmaya başlar ve böylece repolarizasyon evresine girilmiş olur. Repolarizasyon evresinin de tamamlanmasıyla aksiyon potansiyeli oluşum döngüsü tamamlanmış olur [13]. Aksiyon potansiyeli oluşum döngüsü Şekil 1.1'de gösterilmektedir.



Şekil 1.1 : Aksiyon potansiyeli oluşum döngüsü

### 1.2.2 Sinirsel Rahatsızlıklar

Sinirsel rahatsızlıklar çok sayıda insanın yaşamını kötü etkilemektedir. Bunların bazıları doğuştan, bazıları da dış etkilerle sonradan oluşabilmektedir. Sinirsel rahatsızlıklara örnek olarak felç, epilepsi, migren, Alzheimer, Parkinson, multipl skleroz ve inme verilebilir [14]. Bunlar gibi rahatsızlıklar sonucunda vücudun bazı işlevleri yerine getirememesi durumu oluşabilmektedir. Aksiyon potansiyeli iletiminin sekteye uğradığı veya doğal yollardan aksiyon potansiyeli oluşumunun sağlanamadığı durumlarda dışarıdan bir etki ile sinirsel uyarım yapılması gerekmektedir. FES bu gibi durumlarda sıklıkla başvurulan bir tedavi yöntemidir [15]. Ayrıca, istenmeyen uyarımların baskılanması epilepsi, kas spazmları, spastisite gibi bazı sinirsel rahatsızlıklar için etkili bir tedavi yöntemi olabilir. İstenmeyen uyarımların baskılanma işlemine bloklama adı verilir [16]. EIM, uyarım ve bloklamayı aynı anda gerçek-zamanlı olarak sağlamasına ek olarak yan etki göstermemesi, büyük ve küçük aksonların seçilebilmesi, düşük enerji tüketimi gibi avantajları ile bu hastalıkların tedavisinde FES'in ve diğer sinirsel uyarım metotlarının yerini alma potansiyeline sahiptir [6].

### 1.2.3 Fonksiyonel Elektriksel Uyarım (FES)

FES, düşük enerjili elektrik dürtüleri ile yapay olarak vücut hareketleri oluşturan bir yöntemdir [17]. Elektriksel uyarım, sinir hücre zarının potansiyelini değiştirerek aksiyon potansiyeli oluşumunu sağlayabilmektedir [18]. Elektriksel uyarım ile oluşan



aksiyon potansiyeli sinir gövdeleri boyunca ilerleyerek hedef kasa ulaşım istenen hareketi sağlamaktadır. FES, omurilik felci ve inme gibi sinirsel rahatsızlıklarla mücadele eden bireylerde tutma, yürüme gibi fonksiyonların gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla kullanılmaktadır [17]. Kimyasal uyarım yöntemleri, çeşitli yan etkiler gösterdiği ve gecikmeli olarak uyarım sağladığı için gerçek-zamanlı uyarım gerektiren uygulamalarda kullanılmaya uygun değildir [6]. FES'in daha az yan etki göstermesi ve gerçek zamanlı çalışabiliyor olması kimyasal metotlara göre daha çok tercih edilmesinin sebebidir.

#### **1.2.4 Güncel FES Çalışmaları**

FES, birçok sinirsel rahatsızlığın tedavisi [15], doku iyileşmesi [19], ağrıların azaltılması [20], kasların güçlendirilmesi [21], kan dolaşımının iyileştirilmesi [22] ve sinir rejenerasyonu [23] gibi konularda yapılan çalışmalarda sıkça yer bulan bir elektriksel uyarım yöntemidir. FES, felçli hastalarda üst ekstremitate [24], alt ekstremitate [25], solunum sistemi kasları [26], duruş [27], denge [15], yürüyüş [28] kontrolü gibi sinirsel fonksiyonlarını geri kazanılması ve basınç ülserlerinin önlenmesi [29] amaçlı pek çok klinik çalışmada kullanılmaktadır. Ayrıca, son yıllarda pek çok implante edilen/edilmeyen elektriksel uyarım cihazı da klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Yapay kalp pilleri [30], iç kulağa yerleştirilen koklear implantlar [31], ağrıyı maskelemek için kullanılan omurilik uyarıcıları [32] implante edilebilen cihazlara örnektir. Deri ve kafa derisi üzerinden elektrotlar aracılığıyla uyarım sağlayan transkraniyal ve transkütanöz uyarım cihazları da implante edilmeyen elektriksel uyarım cihazlarına örnek olarak verilebilir [33,34]. Bunlara ek olarak, omurilik felcinin FES yardımı ile tedavi edilmesiyle ilgili son 6 yılda yapılan 13 çalışmanın incelenmesiyle ulaşılan sonuçlar FES'in solunum, el gücü, hareketlilik ve metabolizma hızını iyileştirdiğini göstermektedir [15].

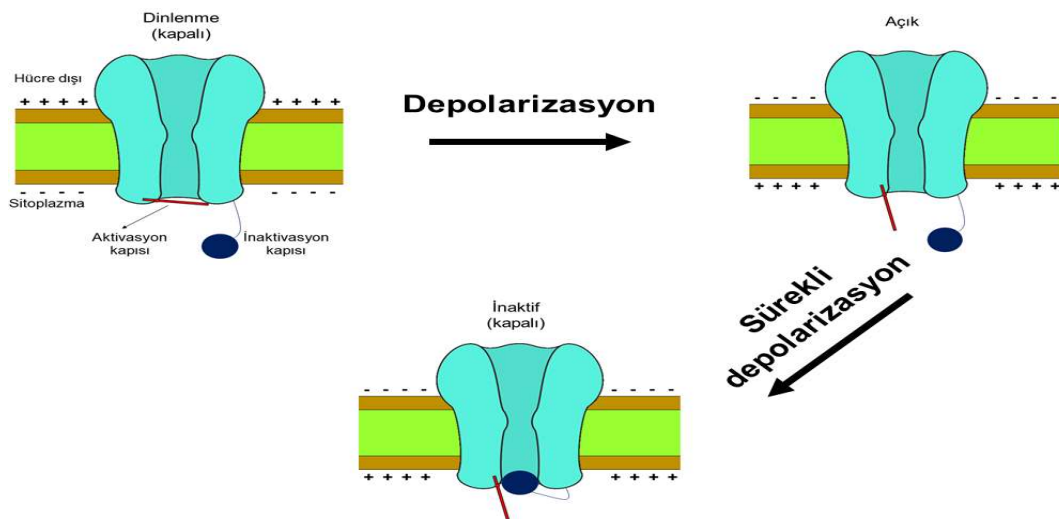
#### **1.2.5 Mevcut FES Uygulamalarının Dezavantajları**

Mevcut elektriksel uyarım metotları yüksek elektrik akımı uygulaması ile sinirsel uyarım sağladığı için sinirde tahribata sebep olmaktadır [4]. Ayrıca, yüksek akım uygulaması sonucu istenmeyen sinirlerin uyarılması ile acı hissi oluşturabilmektedir. Belirtilen dezavantajlar bu sistemlerin gerçek hayat uygulamalarında sürekli ve güvenilir bir şekilde kullanılmasına engel olmaktadır. Mevcut elektriksel uyarım metotlarının verimliliğinin artırılması için pek çok çalışma yapılmıştır [35-40]. Bu

çalışmaların çoğunda elektriksel uyarımın verimliliğini artırmak için yine elektriksel yöntemler uygulanmıştır [35-39]. Ancak, sinirlerin uyarılması ve oluşan uyarıların iletilmesi temel olarak iyonlar sayesinde sağlanmaktadır, yani sinirsel uyarım sadece elektriksel değil aynı zamanda kimyasal bir olaydır [9]. Bu sebepten, sinirsel uyarım verimliliğini önemli ölçüde artırabilmek için sinirsel uyarımı hem elektriksel hem de kimyasal yönüyle ele alabilen elektrokimyasal uyarım sistemleri üzerine çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu konudaki eksiklikler, sinirsel uyarımın elektriksel ve kimyasal yönünü eş zamanlı kullanarak uyarım ve bloklama için gerekli akım miktarlarında önemli düzeyde düşüş sağlayan EIM ile giderilmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada *in-vivo* ortamda fare siyatik siniri üzerinde yapılan deneylerde 800-900 mV aralığında sinirsel uyarım sağlanabilmiştir [41]. Biz, önceki çalışmamızda ISM kullanarak 68-90 mV aralığında uyarım sağlayabilirken [6], bu çalışmada arayüz olarak PEDOT:PSS kullanarak 12-30 mV aralığında uyarım sağlamayı başardık. Bu teze konu olan çalışma, EIM'in arayüzü olarak PEDOT:PSS kullanılması ile ISM kullanılarak elde edilen sonuçları iyileştirmek ve bu iyileştirmenin sağlayacağı avantajları içermektedir.

### 1.2.6 Elektriksel Bloklama

Elektriksel uyarım sonucu veya kendiliğinden meydana gelen istenmeyen uyarımları engellemek amacı ile sinirsel bloklama uygulanmaktadır. Bloklama, aksiyon potansiyeli döngüsünün depolarizasyon evresinde, voltaj kapılı  $Na^+$  iyon kanallarının uzun süre açık tutulması sonucu inhibe olup kapalı hale geçmesinin sağlanması ile gerçekleştirilir. Bloklama mekanizması Şekil 1.2'de sunulmuştur.



Şekil 1.2 : Bloklama mekanizması

Elektriksel bloklama, obezite [42,43], bel ağrısı [44], idrar kaçırmaya [45,46] ve kronik ağrılar [47] gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılabilme potansiyeli olan umut verici bir yöntem olmasına rağmen elektriksel uyarım ile karşılaştırıldığında halen gelişiminin erken aşamalarında olduğu görülmektedir. Literatürde bloklama için kullanılabilir basınç uygulama [48], bölgesel sıcaklık azaltımı [49], ve farmakolojik teknikler [50] gibi metotlar olmasına rağmen bunların hiçbirisi elektriksel bloklama kadar hızlı ve tersine çevrilebilir değildir [16]. Elektriksel bloklama iki saniye içerisinde gerçekleşip [51] anında durdurulabilirken, diğer bloklama yöntemlerinin bloklamayı durdurması uzun zaman almaktadır [52]. Elektriksel bloklama sinire DC elektrik akımı uygulamasıyla sağlandığı için elektriksel uyarımda olduğu gibi bloklamada da yüksek miktarda akım uygulaması sinire [5,53] ve elektrotlara [54] zarar verebilmektedir. Ayrıca, yüksek bloklama akımı uygulaması sonucu oluşan yüksek sıcaklık sinirde kalıcı hasara yol açabilmektedir [3]. Bloklamanın güvenli ve verimli bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için gerekli bloklama akımının da en düşük değerlere çekilmesi gerekmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada *in-vivo* ortamda fare siyatik sinirine DC akım uygulaması ile elektriksel bloklama sağlanmıştır [8]. Ancak belirtilen çalışmada bloklama 0.15 mA ile 3 mA arasında değişen DC akım değerleriyle sağlanabilmiştir. Önceki çalışmamızda, *in-vivo* ortamda kurbağa siyatik siniri üzerinde yaptığımız deneylerde 5-60  $\mu$ A akım değerlerinde tam bloklama yapabildik [6]. Bu çalışmada, canlı ortamda kurbağa siyatik siniri üzerinde yaptığımız deneylerde arayüz olarak PEDOT:PSS kullanarak 5-20  $\mu$ A akım değerlerinde tam bloklama sağlayabildik.

### 1.3 Çalışmanın Yaklaşımı ve Mekanizma

Bu çalışma EIM'in arayüzü olarak PEDOT:PSS kullanarak, uyarım ve bloklama eşik değerlerini ISM'e kıyasla daha fazla düşürerek EIM'in iyileştirilmesini sağlayacaktır. Daha düşük akımla uyarım ve bloklama yapmanın pozitif sonuçları, sinirlerde oluşabilecek zararı azaltmak, uyarımın bölgeselliği üzerinde daha iyi kontrol sahibi olmak, elektrotlarda oluşabilecek tahribatların önüne geçmek ve enerji verimliliği sağlamaktır. Önceki çalışmamızda uyarım akımının düşürülmesi için tavsiye edilen iki temel yöntemden biri olan temas yüzeyi artırmanın etkisi açıklanmıştır. Diğer yöntem olan iyon derişiminin değiştirilmesi de ISM aracılığı ile sağlanarak uyarım ve bloklama akımının düşürülmesi sağlanmıştır [6]. Bu çalışmada ISM yerine

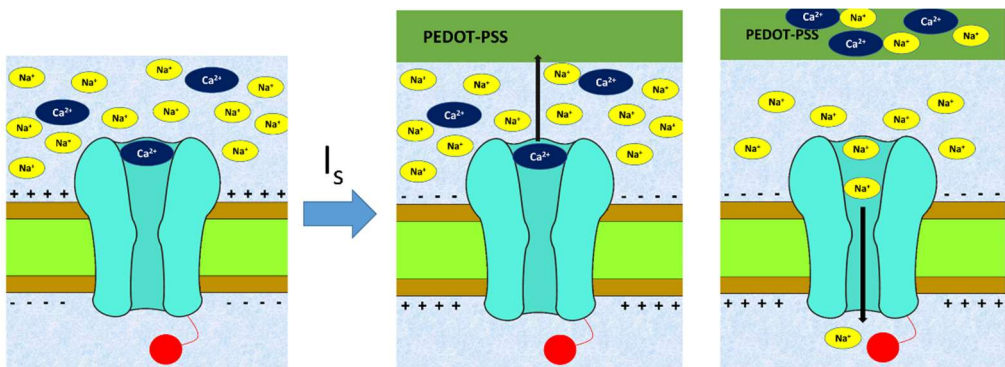
PEDOT:PSS kullanılmasıyla iyon derişimi üzerinde daha yüksek kontrol sağlayarak, iyon derişiminin membran potansiyeli ve dolayısıyla uyarım eşiği üzerindeki etkisini daha etkin kullanmayı ve böylece sinirsel uyarım eşik değerini ve bloklama akımını daha fazla düşürmeyi amaçladık.

### 1.3.1 İyon Derişimini Kontrol Etme

İyon akışı sinir hücrelerindeki aksiyon potansiyeli oluşumu ve iletimini sağladığından, elektrik akımı uygulaması ile uyarı oluşumu sağlanırken aynı anda iyon derişimi de kontrol edilebilirse daha verimli bir sinirsel uyarım sağlanacaktır. Bu çalışmada iyon derişimi üzerinde yüksek seviyeli kontrolü sağlayabilmek için elektron akımını engelleyip sadece pozitif yüklü iyonları geçiren PEDOT:PSS'ten [55] yararlanılmıştır. ISM'e göre daha yüksek iyon çekme kapasitesi olan PEDOT:PSS'i kullanarak uyarım ve bloklama eşik değerlerini daha düşük değerlere çekmeyi hedefledik.

### 1.3.2 Ca<sup>2+</sup> İyonunun Sinirsel Uyarımdaki Rolü

Ca<sup>2+</sup> iyonunun, sinir hücre zarı potansiyeli veya aksiyon potansiyeli oluşum ve iletiminde direkt olarak etkisi eser miktardadır [9]. Ancak, Ca<sup>2+</sup> iyonunun voltaj kapılı Na<sup>+</sup> iyon kanallarından iyon geçişini engellediği ve bu sebeple sinir etrafında Ca<sup>2+</sup> iyon derişimi düştüğü zaman aksiyon potansiyeli oluşumunun kolaylaştığı; Ca<sup>2+</sup> iyon derişimi artırıldığında ise aksiyon potansiyeli oluşumunun zorlaştığı yapılan çalışmalar tarafından gösterilmiştir [56]. Sinir hücrelerini açıklayan matematiksel modelde Ca<sup>2+</sup> iyonuna pek yer ayrılmamış olsa da, fizyolojik etkisinden ötürü Ca<sup>2+</sup> iyonu aksiyon potansiyelinin oluşmasında önemli bir role sahiptir. Ca<sup>2+</sup> iyonunun aksiyon potansiyeli oluşumundaki kilit rolünün mekanizması Şekil 1.3'te gösterilmektedir.



Şekil 1.3 : Ca<sup>2+</sup> iyonunun aksiyon potansiyeli oluşumundaki etkisi

### 1.3.3 EIM ile Sinirsel Uyarım Eşiğinin ve Bloklama Akımının Düşürülmesi

EIM'in sadece elektriksel uyarım yapan FES'ten farkı, gerçek zamanlı olarak elektroiyonik uyarım ve bloklama yapmasıdır. Önceki çalışmamızda mikrofabrikasyon metotları ile özel olarak üretilen elektrotun negatif (-) kutbuna arayüz materyali ISM kaplanmıştır ve elektrot sinirin altına yerleştirilerek sinir çevresindeki  $Ca^{2+}$  iyon derişimi kontrol edilmiştir [6]. Bu çalışmada arayüz olarak PEDOT:PSS kullanılarak ISM'e kıyasla daha iyi sonuçlar elde etmek amaçlanmıştır.

EIM ile uyarım yaparken, elektrota AC uyarım akımı uygulandığında, elektrotun negatif (-) kutbunda yer alan PEDOT:PSS negatif yükle yüklenir ve sinirin çevresinde bir iyon çekme bölgesi oluşturur. Negatif (-) yükle yüklenmiş olan PEDOT:PSS, pozitif (+) yüklü iyonları kendine doğru çeker ve sinir çevresindeki pozitif (+) yüklü iyon yoğunluğunu azaltır. Sinir çevresinde  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  gibi çeşitli iyonlar bulunmaktadır [10]. Bu çalışmada PEDOT:PSS kullanarak sinir etrafındaki pozitif iyonların yoğunluğu değiştirilmektedir.  $Na^+$ ,  $K^+$  ve  $Mg^{2+}$  iyonlarının sinir etrafındaki yoğunluğunun azalması sinirsel uyarım eşiğini artıracak şekilde etki yapsa da, ISM'e kıyasla daha yüksek miktarda  $Ca^{2+}$  iyonunun çekiliyor olması bu negatif etkiyi baskılayarak sinirsel uyarım eşiğinde ciddi derecede düşüş sağlamaktadır. Sinir çevresinde  $Na^+$  ve  $K^+$  iyonlarından fazla miktarda olup,  $Ca^{2+}$  iyonundan az miktarda bulunmasından dolayı,  $Na^+$  ve  $K^+$  iyonlarının miktarındaki değişim tüm siniri etkilememektedir; ancak  $Ca^{2+}$  iyon miktarındaki bölgesel değişiklik, sinir genelinde önemli değişimlere sebep olmaktadır. Bunlara ek olarak,  $Mg^{2+}$  iyonunun sinir sistemi üzerindeki etkileri henüz tam anlamıyla açıklanamamış olmasa da,  $K^+$  kanallarından iyon geçişini engelledikleri bilinmektedir. Bu yüzden sinir çevresinden  $Mg^{2+}$  iyonlarını çekmek açık sayıdaki  $K^+$  iyon kanallarını artırarak sinirsel uyarım eşiğini artırıcı etki yapmaktadır [57]; ancak bu etki oldukça düşüktür.

EIM ile bloklama yaparken, elektrota DC bloklama akımı uygulandığında, uyarımda olduğu gibi negatif (-) yüklü PEDOT:PSS bir iyon çekme bölgesi oluşturur ve sinir etrafındaki pozitif (+) yüklü iyonları kendine doğru çeker. Sinir çevresinden yüksek miktarda  $Ca^{2+}$  iyonu çekilmesi, voltaj kapılı  $Na^+$  kanallarının daha düşük bloklama akımı uygulaması ile açık konuma gelmesini sağlar. Bu durum  $Na^+$  iyon kanalları ile  $Ca^{2+}$  iyonları arasında kapı-kilit ilişkisi olmasından kaynaklanır [56]. Açık pozisyonundaki  $Na^+$  kanallarına DC akım uygulandığında kanallar uzun süre açık

kalmakta ve en sonunda kendini kapatmaktadır. Na<sup>+</sup> kanallarının kendini kapatması aksiyon potansiyeli oluşumunu engeller ve sinirsel bloklama gerçekleşmiş olur.





## 2. METOTLAR

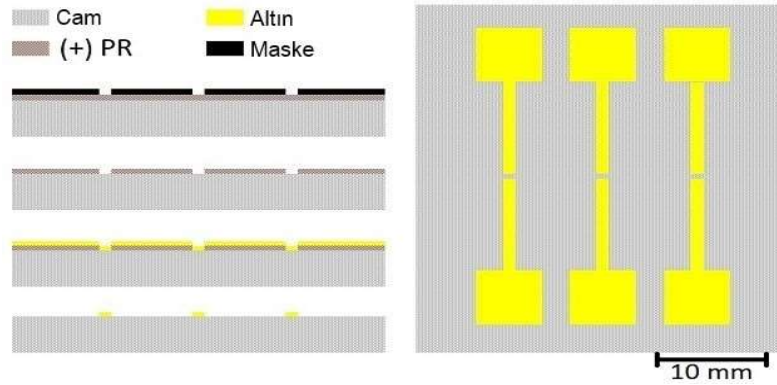
Bu çalışmada, önceki çalışmamız [6] kapsamında üretilen düzlemsel ve esnek elektrotlar kullanılmıştır. Canlı ortamdaki hayvan deneyleri esnek elektrotlar kullanılarak tamamlanmıştır. PEDOT:PSS'in iyon seçiciliğini ve geçirgenliğini gözlemek için laboratuvar ortamında yapılan elektrokimyasal deneylerde ise düzlemsel elektrotlar kullanılmıştır.

### 2.1 Elektrotların Üretimi

Önceki çalışmamızda, kurbağa siyatik siniri üzerinde yapılan deneylerde kullanmak amacı ile mikrofabrikasyon metotlarından faydalanarak düzlemsel ve esnek elektrotlar üretilmiştir. Elektrotların üretimi Bilkent Üniversitesi Nanoteknoloji Merkezi (UNAM)'da gerçekleştirilmiştir. Elektrotların üretim süreci standart litografi ve termal buharlaştırma olarak iki ana grupta incelenebilir [58,59].

#### 2.1.1 Düzlemsel Elektrotların Üretimi

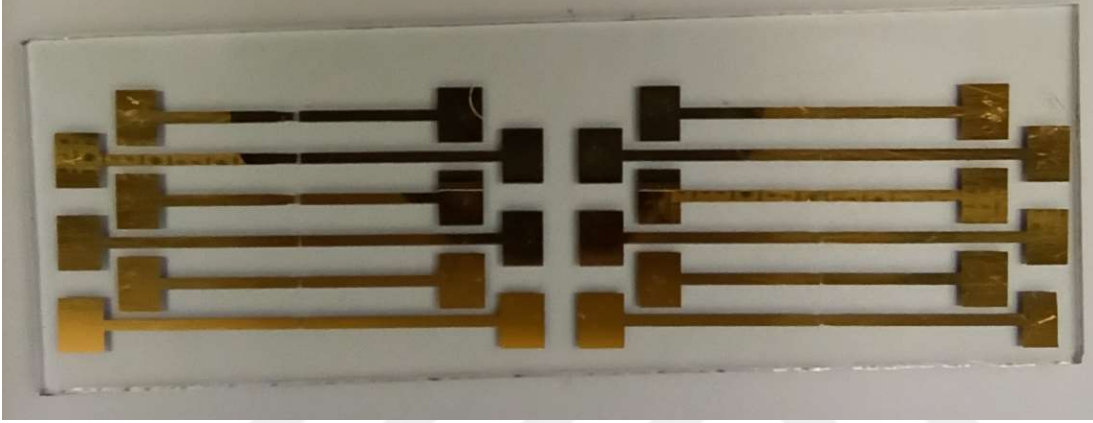
Bu çalışma kapsamında elektrokimyasal deneylerde kullanılan düzlemsel elektrotlar, termal kaplama işleminden faydalanılarak cam üstüne krom ve krom'un üstüne de altın kaplanmasıyla üretilmiştir. Düzlemsel elektrot üretim safhaları Şekil 2.1'de gösterilmektedir.



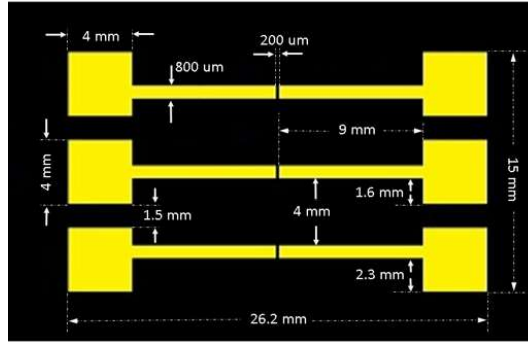
Şekil 2.1 : Düzlemsel elektrotların üretim safhaları



İlk adımda, camın üstüne standart litografi metotlarının kullanılmasıyla ince fotorezist tabakası kaplanır. Ardından, istenen yüzey yapısını oluşturacak şekilde maskeleme yapılarak ultraviyole ışık uygulanır. Sonrasında termal buharlaştırma (T.E.) tekniğiyle cam üzerine altın kaplama yapılır. Son olarak, oluşturulan yapı aseton içinde bekletilerek arzu edilmeyen kısımlar çözdürülür ve bu işlemlerin sonucunda istenilen özelliklere sahip düzlemsel elektrot elde edilmiş olur. Mikrofabrikasyon işlemleri sonucu oluşturulan düzlemsel elektrot Resim 2.1’de görülmektedir. Ayrıca Şekil 2.2’de detaylı boyut bilgilerini içeren elektrot tasarımı da görülmektedir.



Resim 2.1 : Düzlemsel elektrot

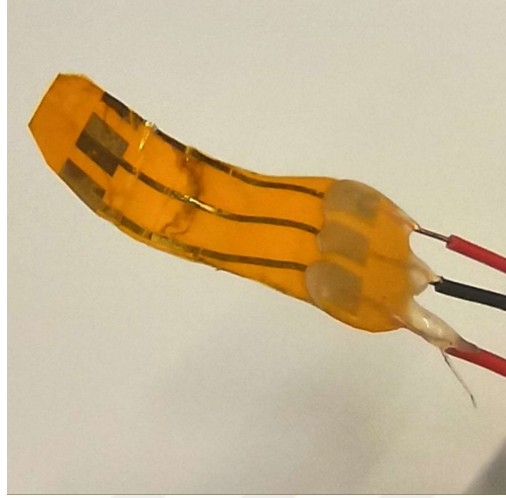


Şekil 2.2 : Elektrot tasarımı

### 2.1.2 Esnek Elektrotların Üretimi

Esnek elektrotların üretim süreçleri 2.1.1 numaralı başlıkta anlatılan düzlemsel elektrot üretimi süreçleri ile aynıdır. Düzlemsel elektrotlardan farklı olarak, esnekliğin sağlanabilmesi için üretime başlamadan önce cam üstüne yüksek ısıya dayanıklı bant çekilmiştir [60]. Ardından düzlemsel elektrot üretimindeki adımlar tekrarlanmıştır. Son olarak, bant camdan ayrılıp, esnek bir materyale yapıştırılarak esnekliğini korurken daha dayanıklı hale getirilmiştir. İşlemler sonucu oluşturulan yapı esnek

elektrot olarak adlandırılmaktadır. Esnek elektrot, Resim 2.2’de görülmektedir. Esnek elektrotlar kurbağa siyatik siniri üzerindeki *in-vivo* deneylerde kullanılmıştır.



Resim 2.2 : Esnek elektrot

## 2.2 PEDOT:PSS Karışımının Hazırlanması

Bu çalışmada, elektrotun negatif (-) kutbuna PEDOT:PSS kaplanarak sinir üzerinde iyon çekim bölgesi oluşturup pozitif yüklü iyonların sinir çevresindeki derişiminin değiştirilmesi hedeflenmektedir. İyon derişiminin kontrol edilmesiyle aksiyon potansiyeli oluşumu için gerekli olan eşik değeri düşürülerek daha kolay ve daha verimli bir şekilde sinirsel uyarım ve bloklama sağlanması amaçlanmaktadır.

Elektrot üzerine kaplanan PEDOT:PSS karışımı oluşturulurken öncelikle kuru peletler halindeki 20 mg PEDOT:PSS (pozitif iyon seçici), 3mL DMSO (çözücü) içerisinde çözdürülerek stok çözelti hazırlanmıştır. Ardından 18.01 mg PVC (membran formunu sağlar), 12.14 mg NaTPB (karışımın iletkenliğini sağlar), 34.4 µL *o*-NPOE (PVC’nin esnekliğini sağlar) ve 0,2 mL CHX (çözücü) ve oluşturulan stok çözeltinin 25 µL’si bir araya getirilmiştir. Diğer kimyasal maddelerin CHX içinde çözünmesi tamamlandıktan sonra karışım elektrotların üzerine kaplanarak deneylerde kullanılabilir hale gelmiştir.

## 2.3 Deneyler için Deney Hayvanı Hazırlanması

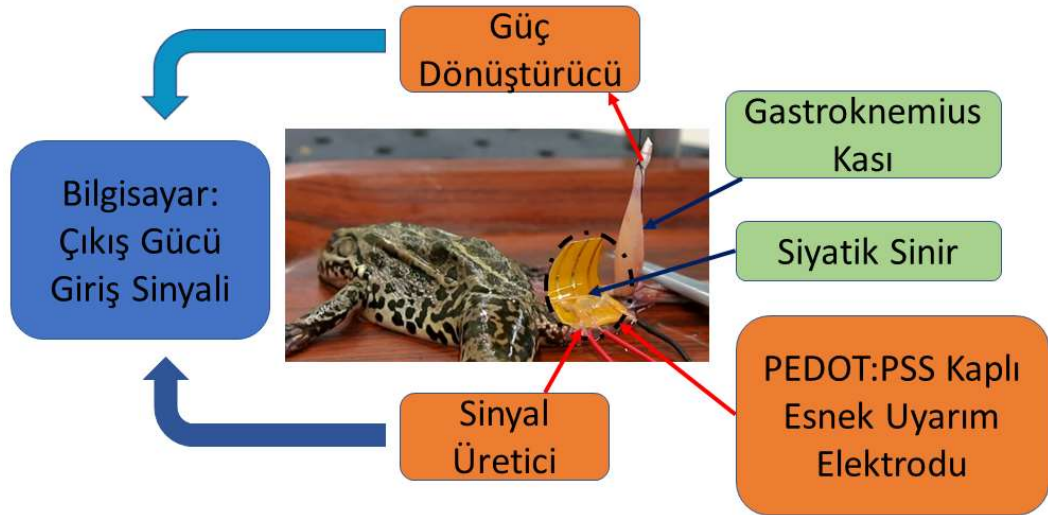
Bu çalışma kapsamındaki tüm deneyler etik kurul onayı alındıktan sonra, etik kurallar göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir. Hayvan deneylerinin gerçekleştirilmesinde görev alan araştırmacılar gerekli eğitimleri tamamladıktan sonra

“Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” sahibi olmuş kişilerdir. Araştırmacılar “Ankara Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi” tarafından verilen 1 aylık eğitim sürecinin ardından yapılan final sınavı sonucunda sertifika almaya hak kazanmışlardır. *In-vivo* ortamda gerçekleştirilen deneylerde Rana Ridibunda cinsi yetişkin kurbağalar kullanılmıştır. Bu çalışmada 40 adet siyatik sinir kullanılmıştır.

*In-vivo* ortamda gerçekleştirilen deneylerden önce kurbağalar boyut ve kütleleriyle orantılı olarak farklı miktarlarda anestezi ilaç enjeksiyonu ile uyutulmaktadır. Kullanılan kurbağaların kütlesi genel olarak 100 gr ile 150 gr aralığında değişmektedir. Kurbağaların kütlesiyle orantılı olacak şekilde 0.1-0.5 mL Ketalar ve 0.3-0.15 mL izotonik çözeltinin karıştırılmasıyla elde edilen anestezi karışım kurbağanın bacağına enjektör ile enjekte edilir. Kurbağanın uyuşması için enjekte edilen ilaç miktarıyla orantılı olarak 30 dk. ile bir saat arasında beklenir. Kurbağanın deney boyunca acı hissetmeyecek şekilde uyuşması gerçekleştirildikten sonra, bacağının üzerinde yapılan operasyonlar sonucunda kurbağanın siyatik siniri kas dokudan ayrılır. Ardından gastrocnemius kası aşağı tendondan kesilir ve ip yardımıyla force transducera bağlanır. Kurbağa deney süresince yaşamsal faaliyetlerini sürdürür durumda olmaktadır. Deney sonrasında kesici bir cisim yardımıyla acı çekmeyeceği şekilde hayatına son verilmektedir.

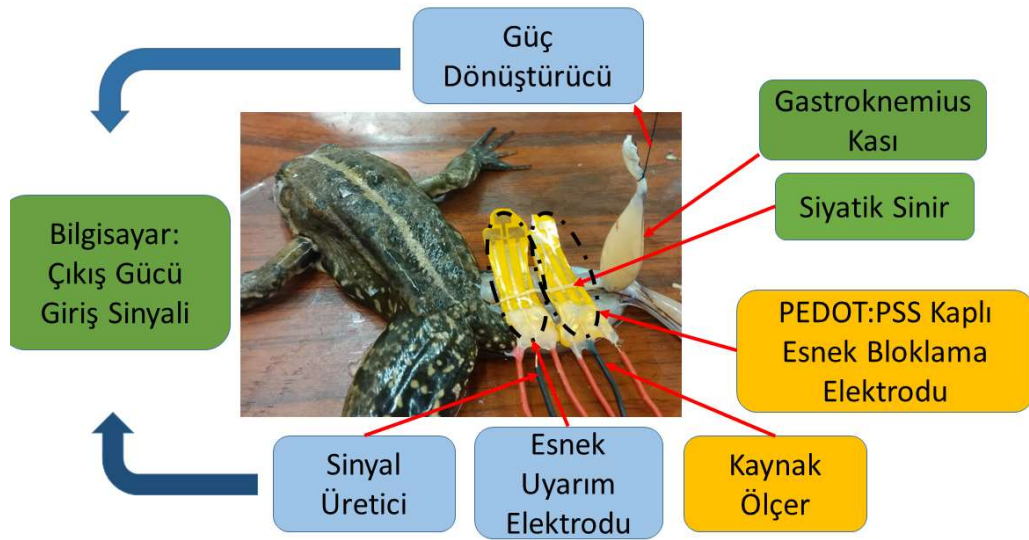
#### **2.4 Hayvan Düzeneği**

Uyarım ve bloklama deneylerinde kullanılan deney düzeneği Şekil 2.3’te sunulan blok diyagramda gösterildiği gibidir. Uyarım deneylerinde, kasın uyarılmasını sağlamak için siyatik sinire esnek elektrot aracılığıyla Function Generator’dan AC elektrik sinyalleri gönderilir. Bu sinyaller siyatik siniri uyararak gastrocnemius kasında kasılmalar görülmesini sağlar. Kasılmalar sonucunda force transducerda gerilim değişiklikleri meydana gelir ve bu değişiklikler Data Recorder cihazı sayesinde elektronik sinyallere dönüştürülerek bilgisayar ekranından gözlemlenebilir.



Şekil 2.3 : *In-vivo* uyarım deney düzeneği

Bu yöntem sayesinde gönderilen uyarım sinyalleri ve kas tepkisi eş zamanlı olarak bilgisayar ekranından takip edilebilir. Bloklama deneylerinde ise kas AC sinyaller gönderilerek uyarılırken, Source Meter'dan DC akım uygulanarak kasa giden uyarımların engellenmesiyle kasılmaması hedeflenir. Kasılmama durumuna erişildiği DC akım değeri bloklama akımı olarak adlandırılmaktadır. Bloklama deney düzeneği Şekil 2.4'te görülmektedir.



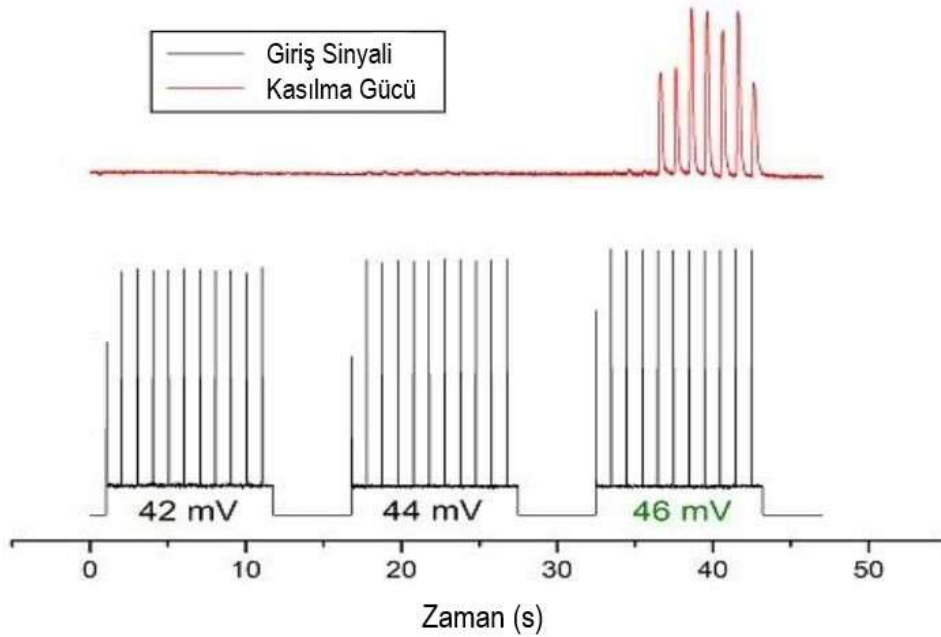
Şekil 2.4 : *In-vivo* bloklama deney düzeneği

Şekil 2.3 ve Şekil 2.4'te verilen deney düzeneklerinde görüldüğü üzere gastroknemius kasının ucu ip ile force transducera bağlanmıştır. Labscribe yazılımı ve Data Recorder cihazı yardımıyla sinire uygulanan AC uyarım sinyalleri ve kastaki kasılmalar gözlemlenmiştir.

## 2.5 Sinirsel Uyarım Eşik Değerinin Belirlenmesi

Sinirsel uyarım eşik değeri belirlenirken kurbağanın siyatik sinirine uyarım sinyali gönderilerek aksiyon potansiyeli oluşumu sonucunda kasta kasılma olup olmadığı incelenmiştir. Eğer kasılmalar gözlemleniyorsa aksiyon potansiyeli oluşmuş ve başarılı bir şekilde kasta iletilmiştir. Kasılma oluşumu gözlenmediği durumlarda ise aksiyon potansiyeli oluşumu sağlanamamıştır.

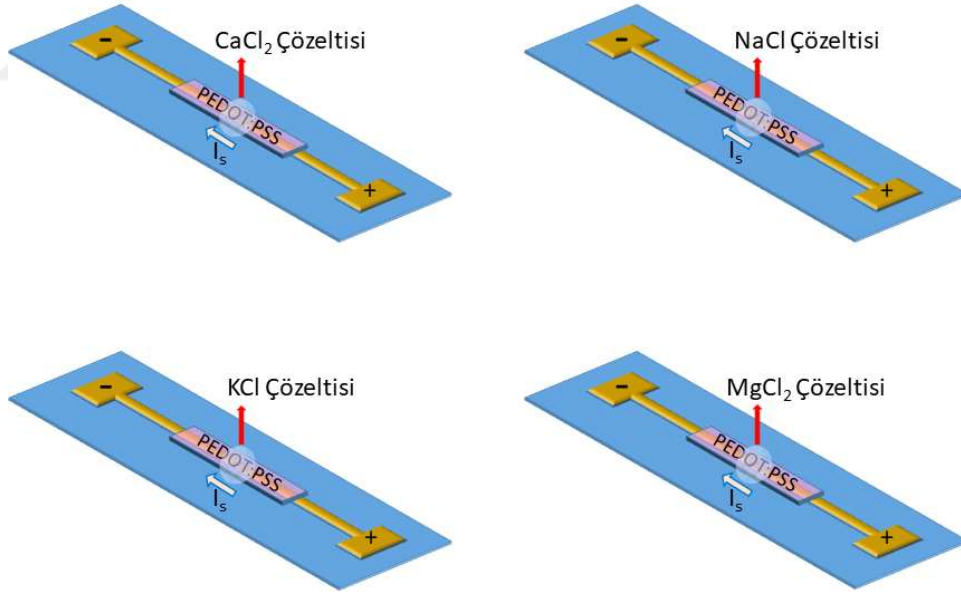
Eşik değerini belirleyebilmek için, kurbağa siyatik sinirine Function Generator kullanılarak dürtü treni şeklinde AC sinyal gönderilmiştir. Dürtü treni, 1 milisaniye süreyle dürtü sonrasında 1 saniye boşluk olacak şekilde 10 dürtü ve 5 saniye boşluk olacak şekilde düzenlenmiştir. 5 saniyelik boşluklar sonrası dürtü genliği artırılmaktadır. Uyarım oluşturulamayacak düzeyde genlik değerine sahip sinyaller ile başlanıp zamanla genlik artırılarak uyarım sağlanan genliğin tespit edilmesi hedeflenmektedir. Kasılmanın görüldüğü ilk genlik değeri, o deney için sinirsel uyarım eşik değerini vermektedir. Şekil 2.5'te görüldüğü üzere kasılmanın oluştuğu ilk genlik değeri olan 46 mV sinirsel uyarım eşik değeridir. Her deneyde uyarım eşik değeri tekrar hesaplanarak, deneylerde değiştirilen parametrenin sonuca yani sinirsel uyarım eşik değerine etkisi araştırılmıştır.



Şekil 2.5 : Örnek sinirsel uyarım eşik değeri deneyi sonucu

## 2.6 Elektrokimyasal Deney Düzenegi

Elektrokimyasal deneylerde düzlemsel elektrotların üzerine PEDOT:PSS karışımı kaplanarak, PEDOT:PSS'in pozitif yüklü iyonlardan hangilerinin derişimini ne kadar değiştirdiğini ölçmek ve zaman geçtikçe PEDOT:PSS'in iyon çekme yetisini kaybedip kaybetmediğini araştırmak amaçlanmıştır. Deney düzeneginin diyagramı Şekil 2.6'da görölmektedir. Elektrot üzerine mikropipet yardımıyla 1  $\mu\text{L}$  PEDOT:PSS karışımı yayılarak elektrot kaplanmıştır. PEDOT:PSS kaplı elektrot üzerine  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Mg}^{2+}$  iyonlarının klorür tuzları olan  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$  ve  $\text{MgCl}_2$ 'nin 232 mM'lık çözeltilerinden 2.5  $\mu\text{L}$  damlatılarak düzenegin direnci ölçölmüştür. Direnç ölçümü, Source Meter aracılığı ile elektrotta gerilim uygulanarak akım ölçölmesiyle bilgisayar ortamında oluşturulan akım-gerilim (I-V) grafikleri incelenerek yapılmıştır. Çözelti derişimlerinin 232 mM olmasının sebebi sinir etrafındaki sıvıya benzer derişimde çözeltiler ile çalışmanın hedeflenmesidir.



Şekil 2.6 : Elektrokimyasal deney düzenegi



### 3. DENEYSEL SONUÇLAR

#### 3.1 Elektrokimyasal PEDOT:PSS Deneyleri

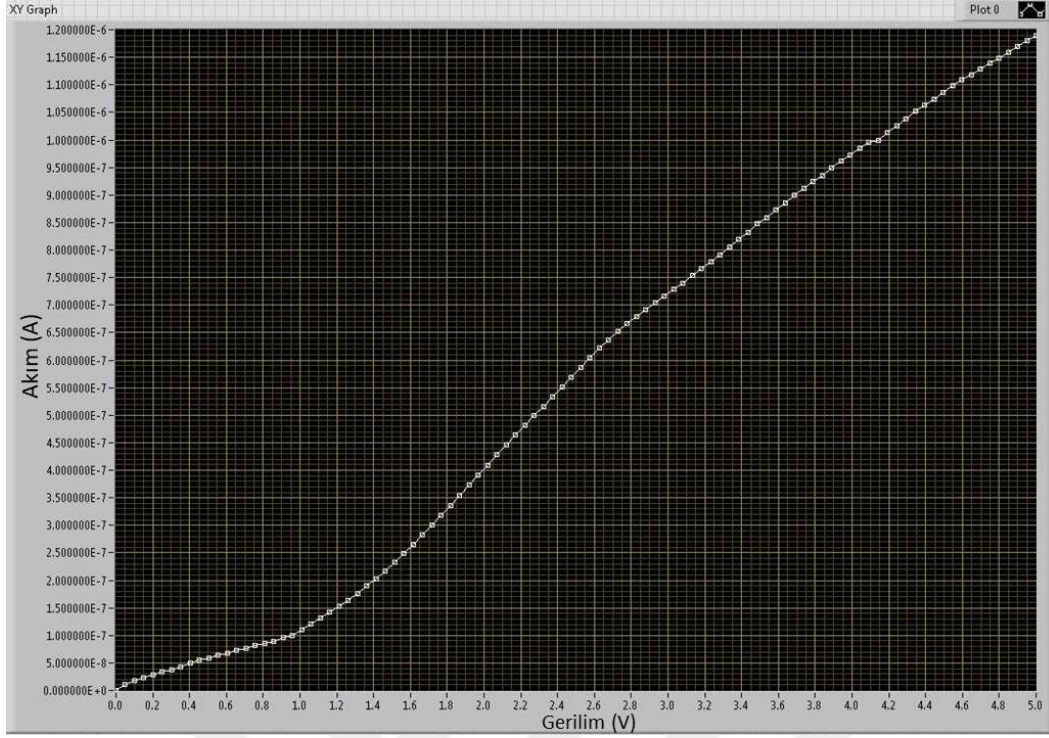
PEDOT:PSS, elektron geçişine izin vermeyip, pozitif yüklü iyonların geçişi ile elektrik akımını ileten bir yapıya sahiptir [23,55]. PEDOT:PSS'in iyon geçirgenlik özelliğini test etmek için düzlemsel elektrotlar kullanarak çeşitli deneyler gerçekleştirilmiştir. Deneylerde sinir çevresinde bulunan dört ana iyon olan  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  ve  $Mg^{2+}$  iyonlarının klor tuzlarının, yani  $CaCl_2$ ,  $NaCl$ ,  $KCl$  ve  $MgCl_2$ 'nin 232 mM yoğunluğa sahip sulu çözeltisi ve 232 mM derişimdeki  $Ca^{2+}$  iyon çözeltisi kullanılmıştır.

##### 3.1.1 PEDOT:PSS'in İyon Geçirgenliği Deneyleri

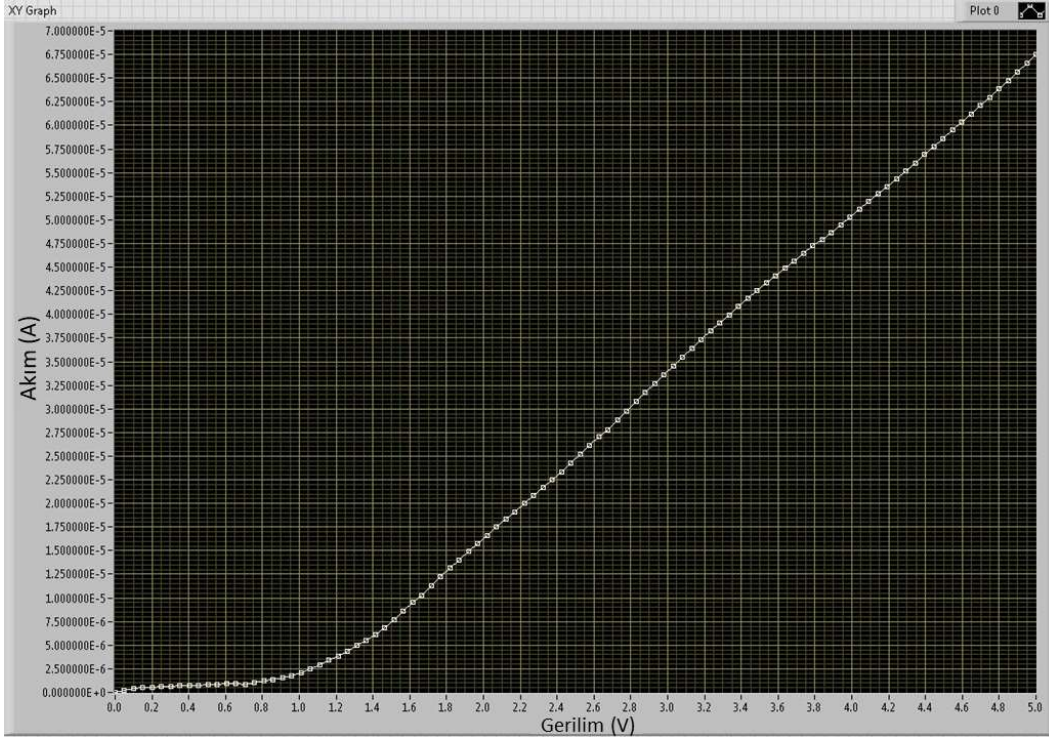
PEDOT:PSS kokteylinin 1  $\mu L$ 'si ile kaplanan elektrotlar iki saat kurutulduktan sonra Şekil 2.6'da görüldüğü gibi üzerine 232 mM derişime sahip tuzlu su çözeltisi sadece PEDOT:PSS kaplamasına temas edecek şekilde damlatılmıştır ve deney düzeneğinin uçları arasına genliği 0-5 V aralığında 0.05 V aralıklarla artan DC gerilim uygulanıp düzenekten geçen akımın ölçülüp kaydedilmesiyle elde edilen I-V grafiğı üzerinden düzeneğın direnç değeri hesaplanmıştır. Bu ölçümlerle kıyaslanabilmesi için öncelikle üzerine herhangi bir çözelti damlatılmayan yalın haldeki PEDOT:PSS kaplı elektrotun direnç değeri I-V grafiğı üzerinden ölçülmüştür. Şekil 3.1'de bu ölçümlerden birisi örnek olarak sunulmuştur.

İki saat boyunca kurutulmuş PEDOT:PSS kaplı elektrot üzerine  $CaCl_2$  çözeltisi damlatılarak yapılan deneylerden örnek bir ölçüm Şekil 3.2'de gösterilmektedir. Buna ek olarak aynı deney PEDOT:PSS kaplı elektrot üzerine  $Ca^{2+}$  çözeltisi damlatılarak tekrar edilip sonuçların karşılaştırılmasıyla PEDOT:PSS'in negatif yüklü  $Cl^-$  iyonunu geçirmediğini kanıtlamak amaçlanmıştır.





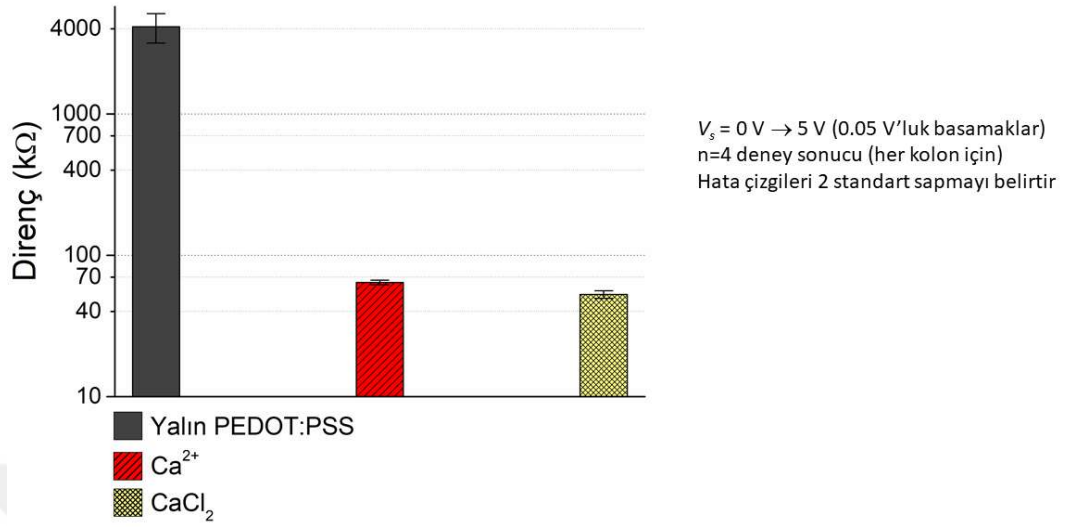
Şekil 3.1 : Yalın PEDOT:PSS ile yapılan ölçüm



Şekil 3.2 : PEDOT:PSS üzerine  $\text{CaCl}_2$  çözeltisi damlatılarak yapılan ölçüm

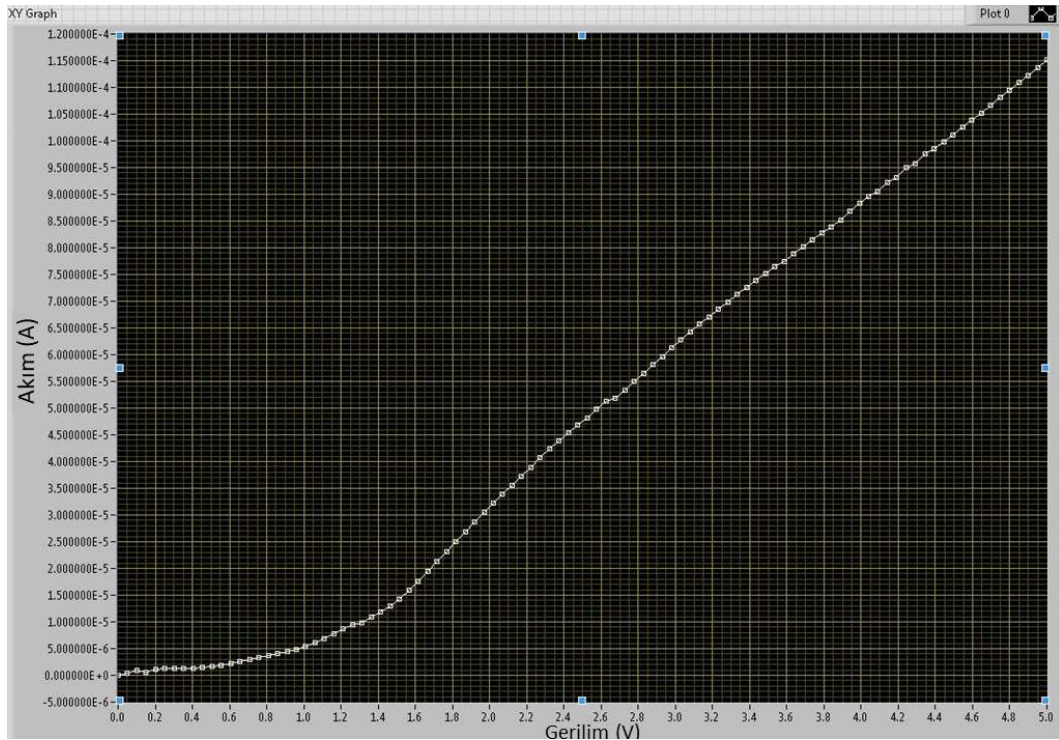
Şekil 3.3'teki grafikte görüldüğü gibi PEDOT:PSS üzerine pozitif yüklü iyon içeren bir çözelti damlatıldığında iletkenliği önemli oranda artmaktadır. Bu da bize PEDOT:PSS'in pozitif yüklü iyon geçirgenliğine sahip olduğunu göstermektedir. Yine aynı grafik gösteriyor ki PEDOT:PSS üzerine  $\text{CaCl}_2$  ve  $\text{Ca}^{2+}$  çözeltisi damlatıldığında

birbirine oldukça yakın direnç değerleri ölçülmüştür. Bu sonuç, PEDOT:PSS'in negatif yüklü  $Cl^-$  iyonunu kayda değer miktarda geçirmediğini göstermektedir.



Şekil 3.3 :  $Ca^{2+}$  iyon geçirgenlik deney sonuçları

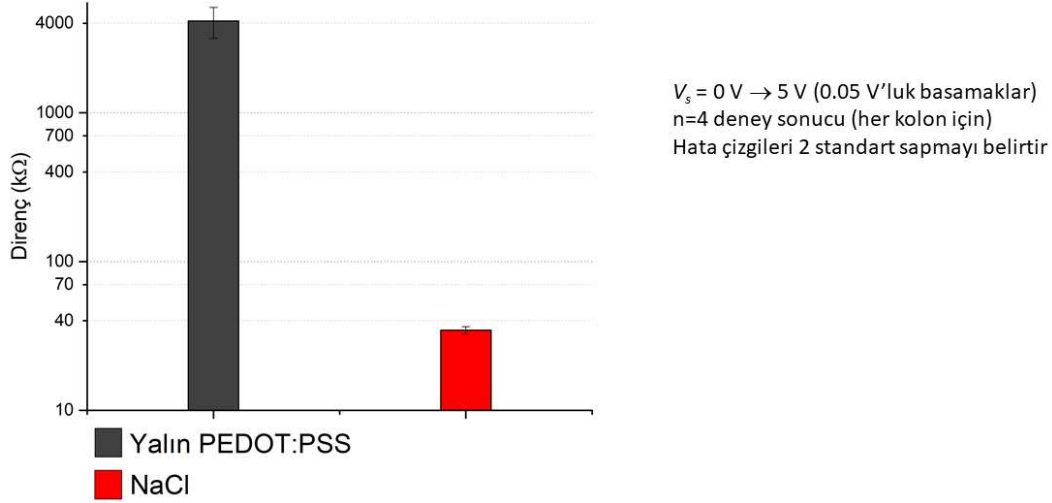
PEDOT:PSS'in  $Na^+$  iyonunu geçirip geçirmediğini anlamak için iki saat boyunca kurutulmuş PEDOT:PSS kaplı elektrot üzerine Şekil 2.6'da görüldüğü gibi NaCl çözeltisi damlatılmış ve düzeneğin uçları arasında DC gerilim uygulanarak akım ölçümü yapılmıştır. Bu ölçümlerden birisi örnek olarak Şekil 3.4'te verilmiştir.



Şekil 3.4 : PEDOT:PSS üzerine NaCl çözeltisi damlatılarak yapılan ölçüm

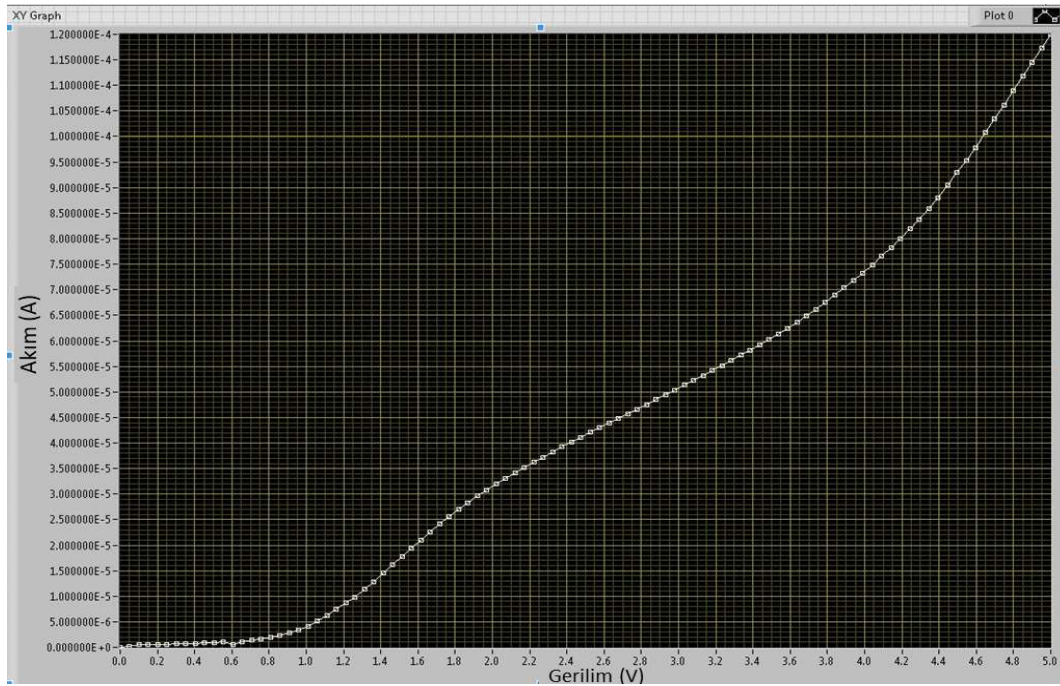


Yapılan deneylerin sonuçlarında elde edilen I-V grafikleri üzerinden hesaplanan direnç değerleri Şekil 3.5'te gösterilmektedir. Grafikten anlaşılacağı gibi, PEDOT:PSS üzerine NaCl çözeltisi damlatıldığında PEDOT:PSS'in iletkenliği ciddi oranda artmaktadır, yani PEDOT:PSS pozitif yüklü Na<sup>+</sup> iyonunu geçirmektedir.



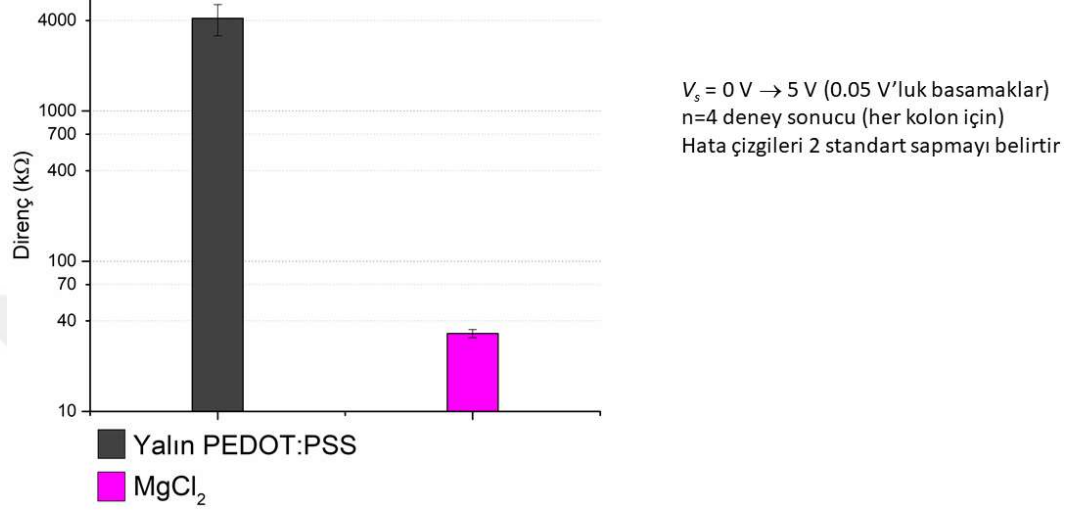
Şekil 3.5 : Na<sup>+</sup> iyon geçirgenlik deney sonuçları

PEDOT:PSS'in Mg<sup>2+</sup> iyon geçirgenliğini test etmek için diğer deneylerdeki gibi iki saat kurutulmuş PEDOT:PSS kaplı elektrota Şekil 2.6'da görüldüğü gibi MgCl<sub>2</sub> çözeltisi damlatılarak düzeneğin uçları arasında DC gerilim uygulanmış ve sistemin akımı ölçülmüştür. Yapılan ölçümlerden birisi örnek olarak Şekil 3.6'da sunulmuştur.



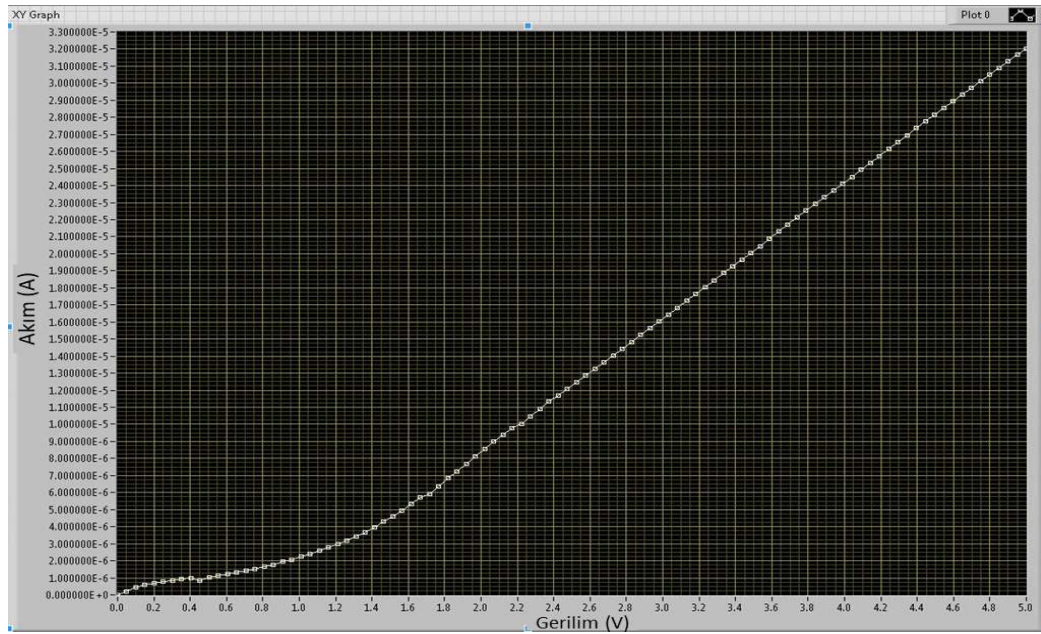
Şekil 3.6 : PEDOT:PSS üzerine MgCl<sub>2</sub> çözeltisi damlatılarak yapılan ölçüm

Mg<sup>2+</sup> iyon geçirgenliğini test etmek için yapılan deneylerin sonucunda oluşan I-V grafikleri üzerinden hesaplanan direnç değerleri Şekil 3.7’de gösterilmektedir. Grafikten anlaşılacağı gibi, PEDOT:PSS üzerine MgCl<sub>2</sub> çözeltisi damlatıldığında PEDOT:PSS’in iletkenliği önemli oranda artmıştır. Bu sonuç bize PEDOT:PSS’in pozitif yüklü Mg<sup>2+</sup> iyonunu geçirdiğini göstermektedir.



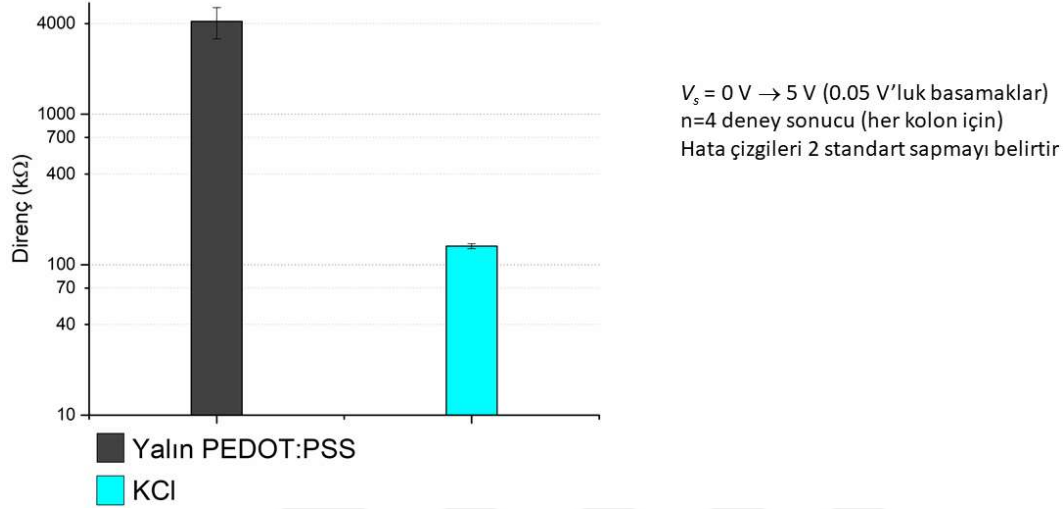
Şekil 3.7 : Mg<sup>2+</sup> iyon geçirgenlik deney sonuçları

PEDOT:PSS’in K<sup>+</sup> iyon geçirgenliğini test etmek için iki saat kurutulmuş PEDOT:PSS kaplı elektrot üzerine KCl çözeltisi damlatıldıktan sonra Şekil 2.6’da görülen düzeneğin uçları arasında DC gerilim uygulanmış ve sistemin akımı ölçülmüştür. Yapılan ölçümlerden birisi örnek olarak Şekil 3.8’de sunulmuştur.



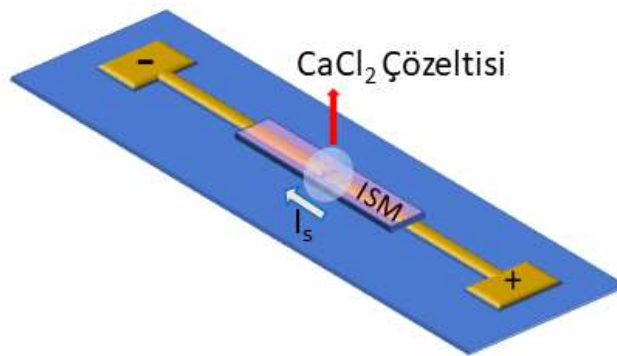
Şekil 3.8 : PEDOT:PSS üzerine KCl çözeltisi damlatılarak yapılan ölçüm

Yapılan deneylerin sonuçlarında elde edilen I-V grafikleri üzerinden hesaplanan direnç değerleri Şekil 3.9'da sunulmuştur. Bu grafikte görüldüğü gibi, PEDOT:PSS üzerine KCl çözeltisi damlatıldığında PEDOT:PSS'in iletkenliği azımsanmayacak şekilde artış göstermektedir, yani PEDOT:PSS pozitif yüklü  $K^+$  iyonunu geçirmektedir.



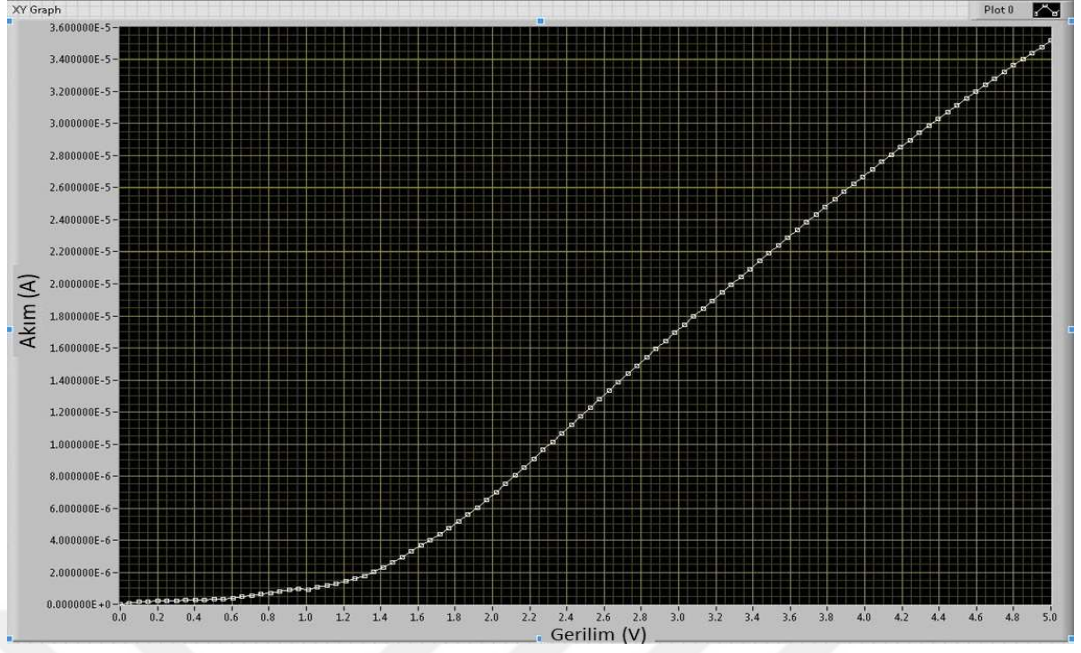
Şekil 3.9 :  $K^+$  iyon geçirgenlik deney sonuçları

PEDOT:PSS ve ISM'in iyon geçirgenlik seviyelerini kıyaslayabilmek için elektrotlar önceki çalışmamızda *in-vivo* deneylerde kullanılan ISM kokteyli [6] ile kaplanarak Şekil 3.10'da görülen düzenekteki elektrotun üzerine herhangi bir çözelti damlatılmadan ve  $CaCl_2$  çözeltisi damlatılarak uçları arasına genliği 0-5 V aralığında 0.05 V aralıklarla artan DC gerilim uygulanmış ve sistemin akımı ölçülmüştür. Yapılan ölçümlerin örnekleri Şekil 3.11 ve Şekil 3.12'de verilmiştir.

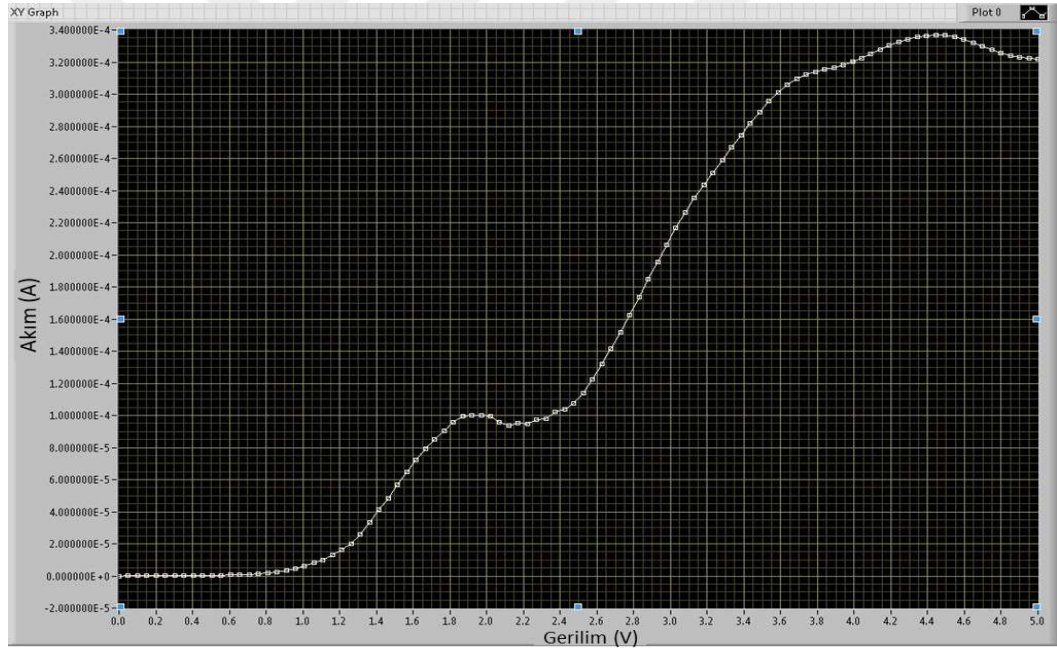


Şekil 3.10 : ISM deney düzeneği



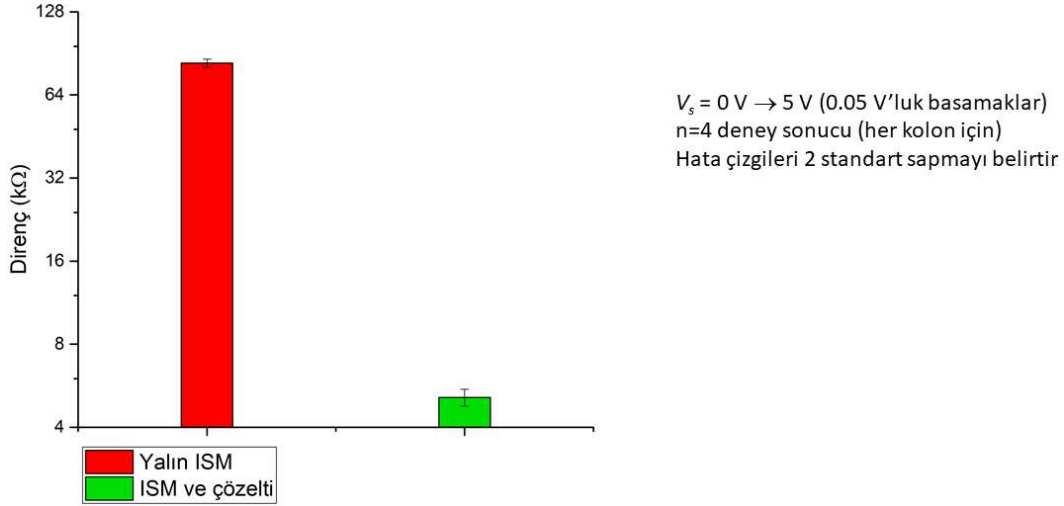


Şekil 3.11 : Yalın ISM ile yapılan ölçüm



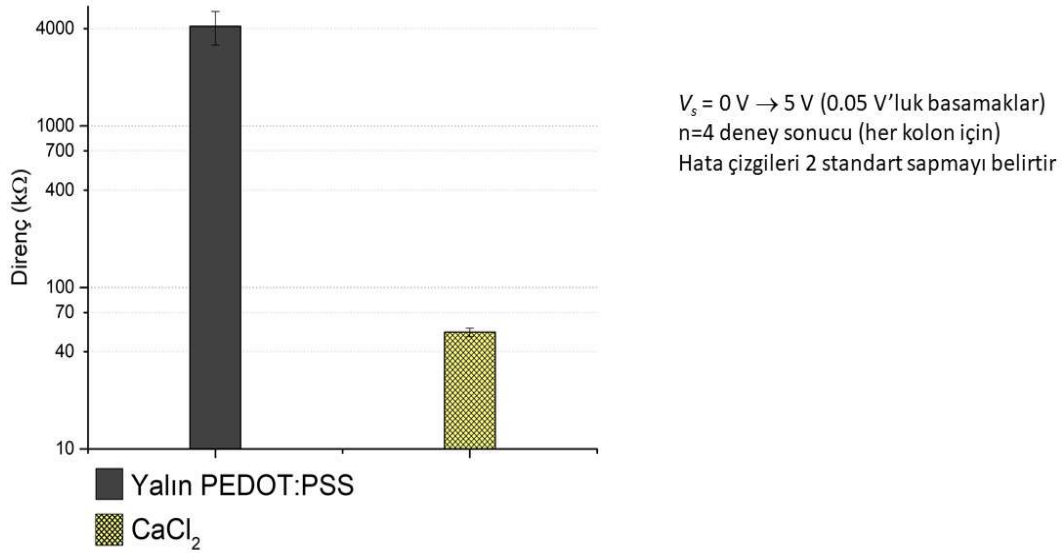
Şekil 3.12 : ISM üzerine  $\text{CaCl}_2$  çözeltisi damlatılarak yapılan ölçüm

Ölçümler sonucu elde edilen I-V grafikleri üzerinden hesaplanan direnç değerleri Şekil 3.13'de logaritmik ölçek ile sunulmuştur. Grafikte görüldüğü gibi ISM üzerine  $\text{CaCl}_2$  damlatıldığında ISM'in iletkenliği yaklaşık 16 kat artmıştır.



Şekil 3.13 : CaCl<sub>2</sub> çözeltisinin ISM'in iletkenliğine etkisi

Şekil 3.14'te yalın PEDOT:PSS ve PEDOT:PSS üzerine CaCl<sub>2</sub> çözeltisi damlatılarak yapılan deneylerin sonucu gösterilmektedir. Şekil 3.14'te görülen grafikten anlaşılacağı gibi PEDOT:PSS üzerine CaCl<sub>2</sub> çözeltisi damlatıldığında iletkenlik seviyesi yaklaşık 80 kat artmıştır. İletkenlik artış oranları arasındaki büyük fark, PEDOT:PSS'in ISM'e oranla daha fazla miktarda iyon geçirme kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir.

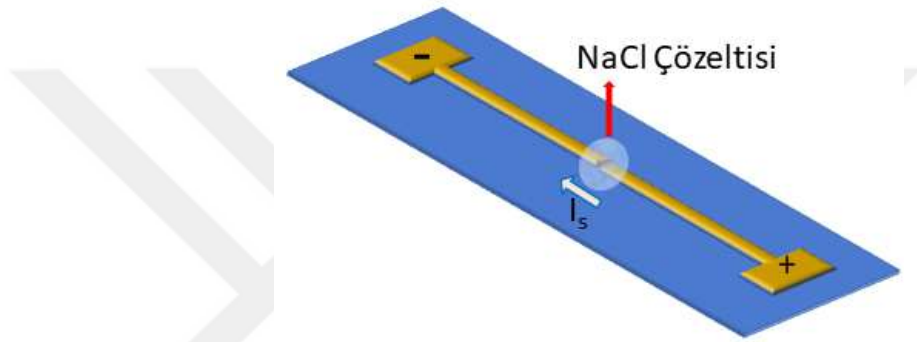


Şekil 3.14 : CaCl<sub>2</sub> çözeltisinin PEDOT:PSS'in iletkenliğine etkisi

### 3.1.2 PEDOT:PSS Tarafından Çekilen İyon Sayısını Hesaplama Deneyleri

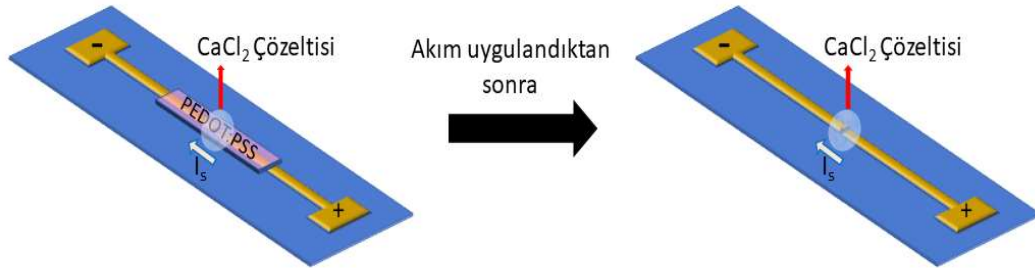
Şekil 3.15'de görülen deney düzeneğine 2.5 µL NaCl çözeltisi damlatıldıktan sonra elektrotun uçları arasında genliği 0-5 V aralığında 0.05 V aralıklarla artan DC gerilim uygulanıp düzenekten geçen akım ölçülerek I-V (akım-gerilim) grafiği elde edilmiştir.

Düzenek üzerindeki NaCl çözeltisi mikropipet yardımıyla geri çekildikten sonra, elektrot temizlenmiş ve geri çekilen çözelti elektrot üzerine yerleştirilip elektrot uçları arasında DC gerilim uygulanmıştır. Tekrar edilen deneyler sonucunda elde edilen I-V grafikleri kullanılarak hesaplanan direnç değerleri karşılaştırıldığında, deney sonuçları arasında yaklaşık %5'lik bir fark olduğu görülmektedir. Bu deneyler sonucu elde edilen %5'lik fark, hata payı olarak kabul edilmiştir. Bu değer, iyon derişimindeki değişim üzerinden PEDOT:PSS tarafından çekilen iyon sayısını hesaplamayı amaçlayan matematiksel modeli oluşturmak için yapılan deneylerin sonuçlarının anlamlı olup olmadığına karar verilirken referans olarak kullanılmıştır.



Şekil 3.15 : Hata payı hesaplama deney düzeneği

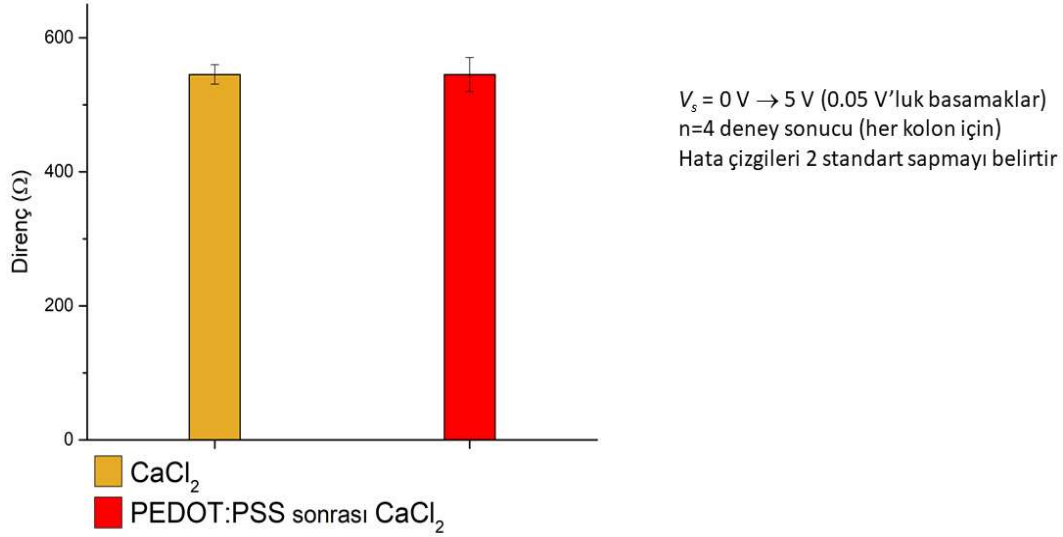
Molar iletkenlik hesaplamasından yararlanılarak PEDOT:PSS'in çektiği iyon miktarını net olarak hesaplayabilmek amacıyla, Şekil 3.16'nın sol tarafında görülen düzenekten akım geçirildikten sonra PEDOT:PSS üzerindeki tuzlu su çözeltisi geri pipetlenip, Şekil 3.16'nın sağ tarafında görülen düzenekte yerine yerleştirilerek direnç değeri hesaplanmıştır. Ayrıca, Şekil 3.16'nın sağ tarafında görülen düzeneğe herhangi bir işleme sokulmamış 232 mM derişime sahip tuzlu su çözeltisi damlatılarak direnç değeri hesaplanmıştır.



Şekil 3.16 : Çekilen iyon sayısı hesaplama deney düzeneği



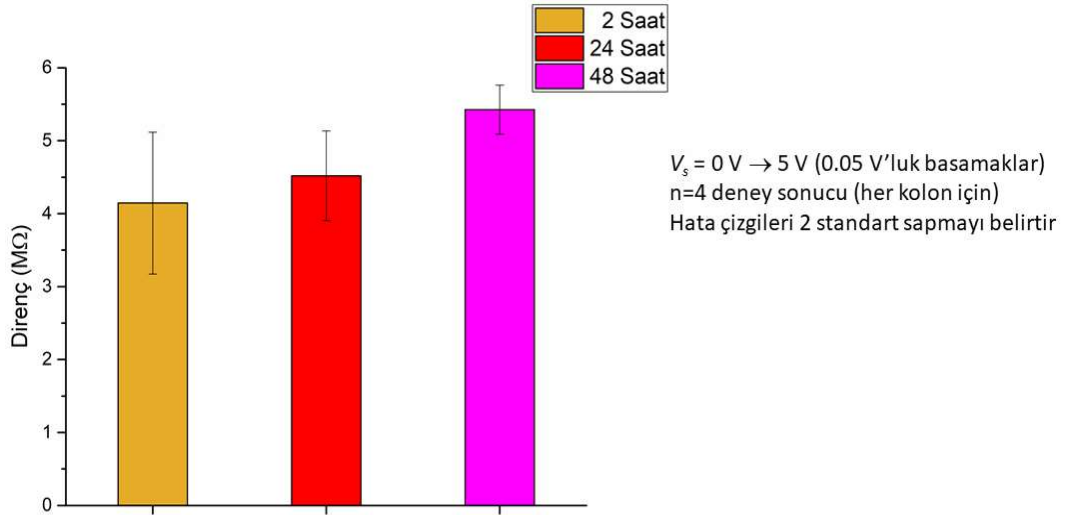
Bu yöntemle, tuzlu su çözeltilerinin hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılmasıyla PEDOT:PSS'in çektiği iyon miktarının hesaplanması hedeflenmiştir; ancak Şekil 3.17'de görüldüğü gibi direnç değerleri arasındaki fark, hata payı hesabı için yapılan deneyler sonucu elde edilen %5'lik farktan az çıktığı için elde edilen sonuçların anlamlı bir sonuç olarak ele alınamayacağı ve bu sonuçları kullanarak matematiksel bir model oluşturulamayacağı anlaşılmıştır.



Şekil 3.17 : CaCl<sub>2</sub> çözeltilerinin direnç değerleri

### 3.1.3 Farklı Sürelerde Kurutulmuş PEDOT:PSS Deneyleri

Kontrol deneylerimizde PEDOT:PSS'in zaman geçtikçe iyon geçirme özelliğini kaybedip kaybetmediğini araştırdık. Deneylerde, Şekil 3.16'nın sol tarafındaki düzenek üzerine herhangi bir çözelti damlatılmadan direnç ölçümleri yapılmıştır. Şekil 3.18'de görüldüğü gibi, 24 ve 48 saat kurutulmuş yalın haldeki PEDOT:PSS iletkenliğini kaybetmemiştir. Bu sonuç PEDOT:PSS'in zaman geçtikçe iyon geçirgenliğini ve iletkenliğini kaybetmediğini göstermektedir.



Şekil 3.18 : İki, 24 ve 48 saat kurutulmuş yalın PEDOT:PSS direnç değerleri

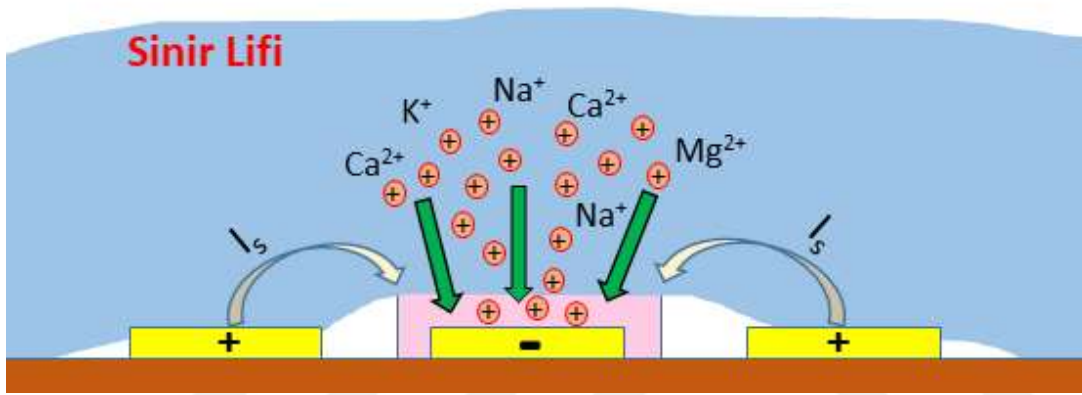
### 3.2 Elektro-İyonik Uyarım Deneyleri

Uyarım deneyleri yapılırken sonuca etki edebilecek tüm parametreler sabit tutulurken etkisi gözlemlenmek istenen parametre değiştirilerek alınan sonucun incelenebilmesi amaçlanmıştır. Deney sonucuna etki edebilecek parametreler olan tri-polar elektrotların polaritesi, uyarım dürtü frekansı, elektrotun sinir üzerindeki konumu daha önce yapılan bir çalışmada [61] incelenmiş ve deneyler yapılırken en uygun sonucu almak için gerekenler belirlenmiştir. Bahsi geçen çalışmaya göre uyarım deneylerinde kullanılacak olan elektrotlar (+ - +) polarite düzeninde olmalıdır ve elektrotun siyatik sinir üzerindeki konumu her deneyde aynı olmalıdır ki sonuçların güvenilirliği sağlanabilsin. Ayrıca, uyarım deneyleri için en uygun dürtü frekansının 1 Hz olduğu belirtilmiştir. 1 Hz'ten daha yüksek frekansta uyarım dürtüleri uygulandığında gastroknemius kasının kısa sürede yorulup cevap veremez hale geldiği, bu değerden daha düşük değerlerde sinyal uygulandığında ise sinirsel uyarım eşik değerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmada yapılan uyarım deneylerinde, (+ - +) polarite düzenine sahip esnek elektrotlar, kurbağa siyatik siniri üzerinde sabit bir konuma yerleştirilerek 1 Hz frekansta dürtü sinyalleri uygulanarak sinirsel uyarımın sağlanması hedeflenmiştir. Esnek elektrotlar kullanılmasının sebebi ise yüzey alanını artırarak daha düşük akım değerlerinde sinirsel uyarımın sağlanabilmesidir [6].

#### 3.2.1 PEDOT:PSS ile Uyarım Deneyleri

Önceki çalışmamızda, iyon derişimindeki değişikliklerin sinirsel uyarım eşiği üzerindeki etkisi iyon enjeksiyon deneyleri aracılığıyla sunulmuştur [6]. Elektro-

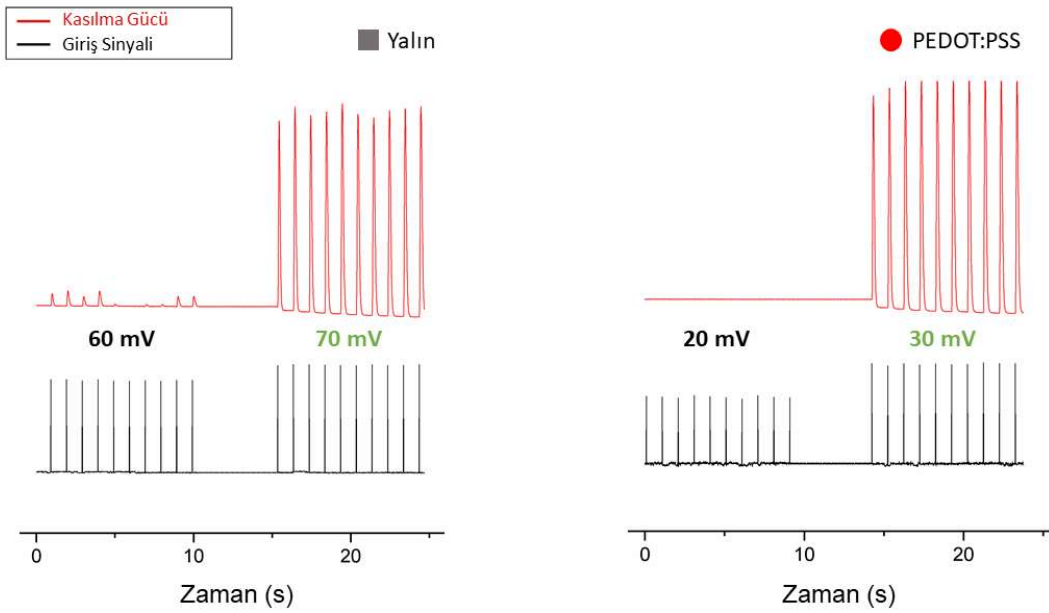
iyonik uyarım deneylerinde, iyon derişiminin aksiyon potansiyeli oluşumunda ve iletimindeki etkileri dikkate alınarak sinir çevresindeki iyon derişimi değişimlerinin sinirsel uyarım eşiğine etkileri gözlemlendi. Elektro-iyonik uyarım deneylerinde sinir etrafındaki iyon derişimini uyarım esnasında otomatik olarak değiştirebilmek için tri-polar elektrotun negatif (-) kutbu üzerine PEDOT:PSS kaplandı. Tri-polar elektrotta uyarım için dürtü sinyali uygulandığında pozitif yüklü iyonların sinir hücresi dış ortamından PEDOT:PSS üzerine geçişi sağlandı. Uyarım akımı uygulandığında elektrot polaritelerine göre iyonların yönelimi ve PEDOT:PSS'in pozitif yüklü iyonları üzerine çekmesi Şekil 3.19'da görülmektedir.



Şekil 3.19 : PEDOT:PSS'in pozitif (+) yüklü iyonları çekmesi

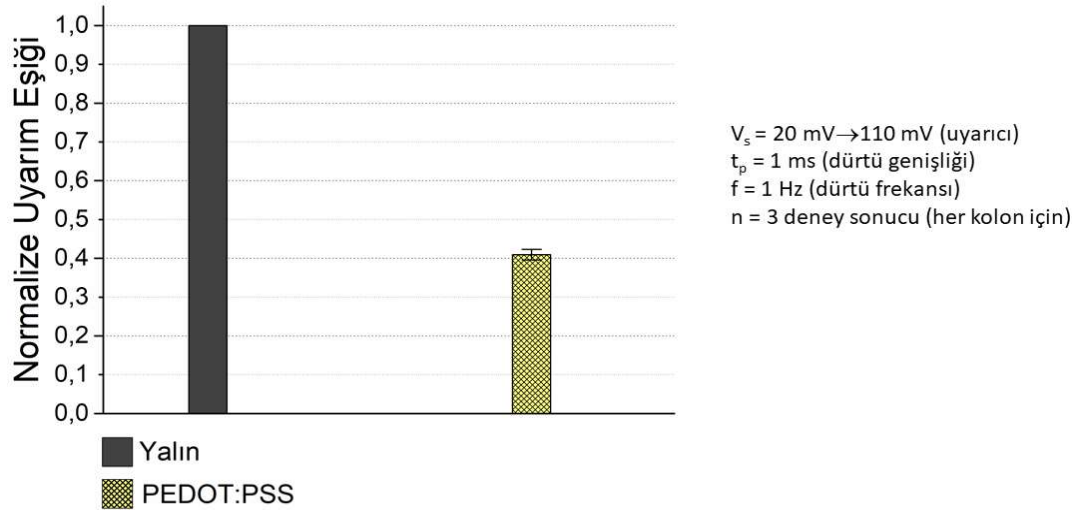
Sinir hücresi etrafındaki iyonların PEDOT:PSS üzerine çekilmesiyle iyon derişiminin otomatik olarak değiştirilmesi, Şekil 3.19'da sunulan iyon geçiş mekanizması sayesinde gerçekleşmektedir. Sinire, negatif (-) kutbu PEDOT:PSS ile kaplanmış olan tri-polar elektrot aracılığıyla uyarım akımı uygulandığında sinir hücresi çevresindeki pozitif yüklü iyonlar PEDOT:PSS üzerine çekilir.  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonlarının PEDOT:PSS üzerine çekilmesi sinirsel uyarım eşik değerini artıracak şekilde etki gösteriyor olsa da sinir etrafında yüksek miktarda bulunan bu iyonların bölgesel olarak çekilmesi sinir genelinde ciddi bir etki yaratmamaktadır. Ek olarak, sinir etrafındaki  $\text{Mg}^{2+}$  iyonlarının çekilmesinin eşik değerini artırıcı bir etkisi olduğu bilinmekle birlikte bu etki kayda değer seviyede değildir [57]. Fakat, sinir etrafında hâlihazırda az miktarda bulunan  $\text{Ca}^{2+}$  iyonunun PEDOT:PSS tarafından ISM'e oranla daha yüksek miktarda çekilmesi çok sayıda voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  iyon kanalının açık konuma gelmesini sağlayıp sinir bütününde önemli bir etki yaratarak,  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonlarının çekilmesinin yarattığı uyarım eşik değerindeki yükselme eğilimini bastırıp, sinirsel uyarım eşiğinin daha da azalmasını ve aksiyon potansiyeli oluşumunun kolaylaşmasını sağlamaktadır. Bu

hipotezin doğruluğunu test edebilmek için kurbağa siyatik siniri üzerinde, *in-vivo* ortamda, öncelikle yalın elektrot kullanarak uyarım deneyleri gerçekleştirilerek sinirsel uyarım eşik değeri kaydedildi. Hemen ardından aynı sinir üzerinde negatif (-) kutbu PEDOT:PSS kaplı olan elektrot ile uyarım deneyleri yapılarak eşik değerleri kaydedildi. Gerçekleştirilen deneylerden birinin sonucu örnek olarak Şekil 3.20’de sunulmuştur. Örnek olarak verilen deneyde yalın elektrotla uyarım sağlanması için 70 mV genlikte dürtü uygulanması gerekirken, PEDOT:PSS kaplı elektrot aracılığıyla 30 mV genliğe sahip bir dürtünün uygulanmasıyla sinirsel uyarım sağlanmıştır. Bu deneyde sinirsel uyarım eşik değeri %57’lik bir düşüş sağlanmıştır.



Şekil 3.20 : Yalın ve PEDOT:PSS kaplı elektrotların uyarım eşik değerleri

Şekil 3.20’de görülen sonuçtan da anlaşılacağı gibi  $Ca^{2+}$  iyonunun ISM’e oranla daha fazla miktarda çekilmesi sinirsel uyarım eşik değerini önemli oranda azalmasını sağlamıştır. PEDOT:PSS ile yapılan deneyler sonucu elde edilen sinirsel uyarım eşik değerlerinin yalın elektrotlar kullanılarak elde edilen eşik değerlerine göre normalize edilmesiyle ortaya çıkan eşik değerleri Şekil 3.21’de gösterilmiştir. Sunulan şekilde de görüldüğü gibi arayüz olarak PEDOT:PSS kullanılması, sinirsel uyarım eşik değerinde yalın elektrotlara göre %50-60 düzeyinde düşüş sağlamaktadır.



Şekil 3.21 : PEDOT:PSS ile iyon çekmenin uyarım eşik değerine etkisi

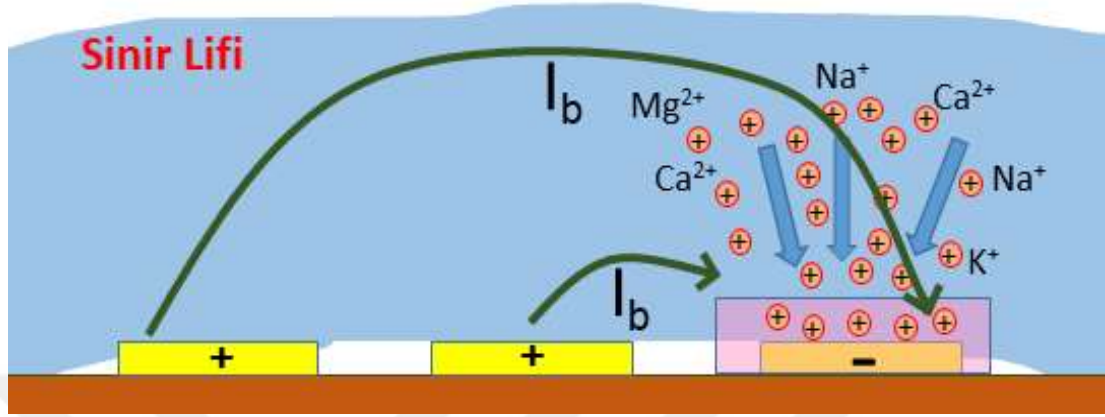
### 3.3 Elektro-İyonik Bloklama Deneyleri

Sinirsel uyarım sonucu ortaya çıkan istenmeyen bölgelerin uyarımını engellemek için DC bloklama akımı uygulanmaktadır. Ancak DC bloklama akımı yüksek miktarda uygulandığında sinire ve elektrota kalıcı zarar verebilmektedir. Bu zararların önüne geçebilmek için DC bloklama akımının mümkün olan en düşük seviyelerde uygulanması gerekmektedir. Bloklama deneyleri yapılırken, uyarım deneylerinde olduğu gibi deney sonucuna etki edebilecek parametreler sabit tutulurken gözlenmek istenen parametre değiştirilerek elde edilen sonucun incelenmesi hedeflenmiştir. Bloklama deneylerine etki eden parametrelerden birisi tri-polar elektrotların polarite düzenidir. Bloklama için en uygun tri-polar elektrot polarite düzenini araştıran bir çalışma [62] göstermiştir ki en uygun polarite düzeni kurbağa bacağına distal bölgesinden proksimal bölgesine doğru (+ + -) şeklindedir. Buna ek olarak, uyarım deneylerinde de olduğu gibi yapılan tüm deneylerde elektrotların konumu sabit tutulmuştur ve yine yüzey alanını artırarak bloklama için gerekli DC akım değerini düşürebilmek için esnek elektrotlar kullanılmıştır.

#### 3.3.1 PEDOT:PSS ile Bloklama Deneyleri

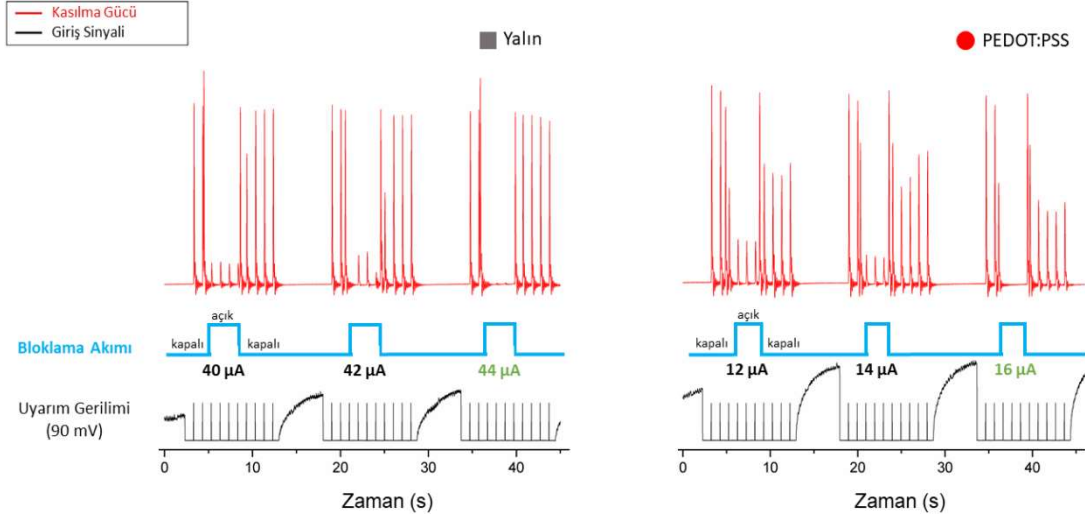
Elektro-iyonik bloklama deneylerinde sinir çevresindeki iyon derişimini DC bloklama akımı uygulandığı esnada otomatik olarak değiştirebilmek için negatif (-) kutbu PEDOT:PSS ile kaplanmış esnek tri-polar elektrotlar kullanıldı. Sinirsel bloklama sağlamak amacıyla DC bloklama akımı uygulanarak, sinir etrafındaki pozitif (+) yüklü iyonların negatif (-) yükle yüklenmiş PEDOT:PSS'e doğru yönelerek PEDOT:PSS'in

üzerine geçişi sağlandı, böylece sinir etrafındaki pozitif yüklü iyonların derişimi kontrollü şekilde değiştirilmiş oldu. Pozitif yüklü iyonların PEDOT:PSS üzerine geçişi şematik olarak şekil 3.22’de gösterilmektedir.



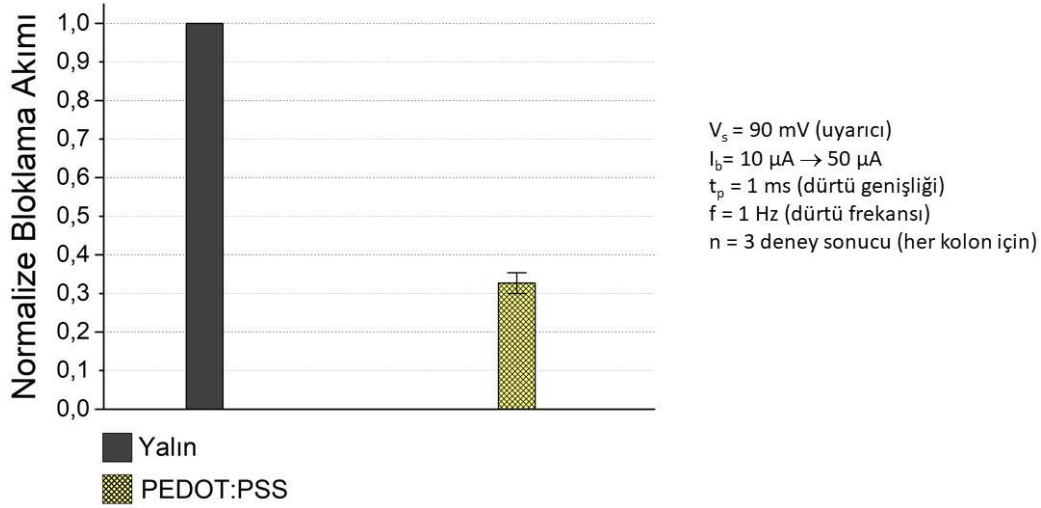
Şekil 3.22 : Bloklama düzeneğinde PEDOT:PSS’in pozitif (+) yüklü iyonları çekmesi

PEDOT:PSS’in çektiği pozitif yüklü iyonlardan birisi de  $Ca^{2+}$  iyonudur. Sinirsel bloklama, voltaj kapılı  $Na^+$  iyon kanallarının DC akım uygulanmasıyla uzun süre açık tutulması ve sonuç olarak kendilerini kapatmaları ile gerçekleşmektedir. Sinir etrafındaki  $Ca^{2+}$  iyonlarının çekilmesiyle voltaj kapılı  $Na^+$  iyon kapıları açık hale gelir ve sinirsel bloklama daha kolay sağlanır. Bu hipotezi test etmek için kurbağa siyatik siniri üzerinde, *in-vivo* ortamda, önce yalın elektrot ile, ardından PEDOT:PSS kaplı elektrot ile bloklama deneyleri gerçekleştirdik. Yapılan deneylerden örnek bir sonuç Şekil 3.23’te verilmiştir. Şekilde görüldüğü üzere yalın elektrot kullanıldığında tam bloklama 44  $\mu A$  akım ile sağlanırken, PEDOT:PSS kaplı elektrot ile 16  $\mu A$  akım uygulandığında tam bloklama sağlanmıştır. Bu deneyde DC bloklama akımında yaklaşık %64’lük bir azalma elde edilmiştir.



Şekil 3.23 : Yalın ve PEDOT:PSS kaplı elektrotların bloklama akımı değerleri

Şekil 3.23'te görüldüğü gibi sinir etrafındaki pozitif yüklü iyonların çekilmesi bloklama için gerekli DC akım değerini önemli oranda azaltmıştır. PEDOT:PSS kaplı elektrot kullanılarak yapılan deneylerde elde edilen DC bloklama akımı eşik değerleri, yalın elektrot kullanılarak elde edilen eşik değerlerine göre normalize edilmiştir ve Şekil 3.24'te gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü üzere PEDOT:PSS kaplı elektrot ile tam bloklama yapabilmek için gereken akım değeri, yalın elektrota göre %65-70 oranında daha düşüktür.

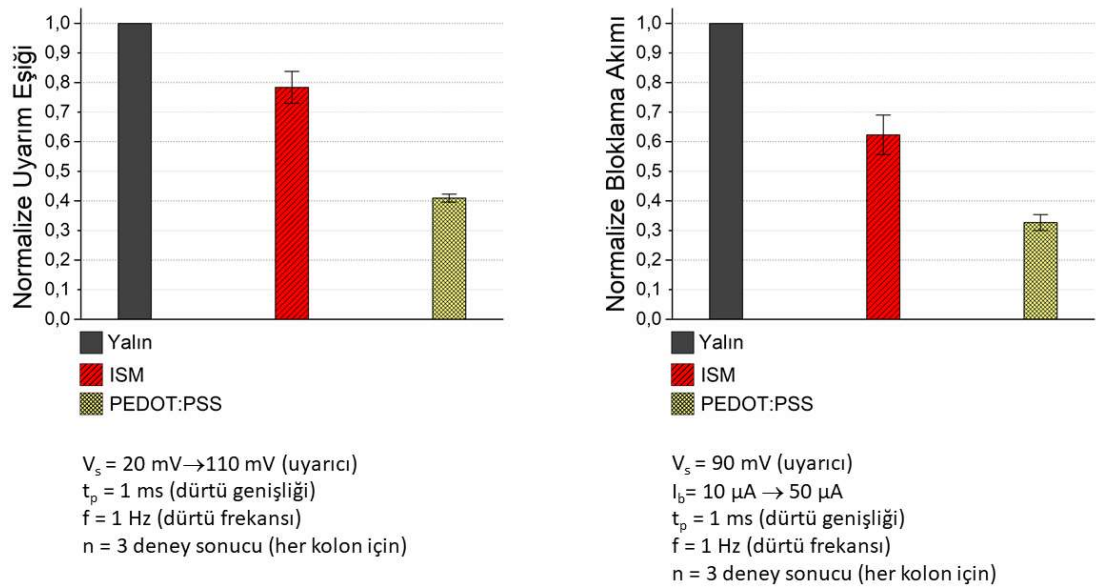


Şekil 3.24 : PEDOT:PSS ile iyon çekmenin bloklama akımı değerine etkisi



#### 4. SONUÇ

Günümüzde, FES ile sinirsel uyarım yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında FES ile bloklama da üzerine çalışmaların yapıldığı bir yöntemdir. Ancak, sadece elektrik akımı ile sinirsel uyarım veya bloklama yapılabilmesi için yüksek seviyede elektrik akımı uygulanması gerekmektedir. Yüksek seviyede elektrik akımı uygulanması sinir dokuya ve elektrotlara kalıcı hasar verebilmektedir. Doku ve elektrot tahribatının önüne geçmek için uyarım ve bloklama akımının daha düşük seviyelerde olması gerekmektedir. Bu çalışma sonucunda PEDOT:PSS ile geliştirilmiş EIM kullanılarak, elektrik akımı uygulaması ile eş zamanlı olarak sinir çevresindeki iyon konsantrasyonu kontrol edilip daha verimli bir şekilde sinirsel uyarım ve bloklama yapılabildiği gözlemlenmiştir. PEDOT:PSS'in ISM'e kıyasla daha yüksek miktarda iyon çekebilmesi sayesinde sinirsel uyarım eşik değerlerinde yalın elektrotta göre %55-60 oranında düşüş sağlanırken, bloklama akımı değerlerinde de %65-70 oranında azalma olduğu gözlemlenmiştir. Şekil 4.1 incelendiğinde ISM'in yalın elektrotta oranla uyarım eşiğinde ortalama %22, bloklama akımında ortalama %38 düşüş sağladığı görülmüştür. Şekil 4.1'deki grafiklerde PEDOT:PSS'in yalın elektrot ve ISM'e göre ciddi seviyede verimlilik artışı sağladığı görülmektedir.



Şekil 4.1 : PEDOT:PSS'in yalın elektrot ve ISM ile karşılaştırması



Uyarım eşik değerin ve bloklama akımının önemli derecede düşürülmesi sayesinde sinir dokusuna verilebilecek zarar en aza indirilerek, daha güvenilir ve uzun süreli tedavi imkanı sunulabilecektir. Uyarım eşik değeri ve bloklama akımındaki düşüş, implant edilerek kullanılan cihazlarda daha uzun batarya ömrü sağlayarak hastanın konforunu artıracaktır. Bunlara ek olarak, esnek elektrotlar kullanılması sistemin implante bir şekilde kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca, bu çalışmada elde edilen sonuçlar göstermiştir ki PEDOT:PSS ile geliştirilmiş EIM, fareler üzerinde yapılacak 6 aylık implant deneylerinde kullanılmaya uygun bir yöntemdir. PEDOT:PSS ile geliştirilmiş EIM'in kullanıldığı çeşitli cihazlar geliştirilebilir ve sinirsel hastalıkların tedavisinde aktif olarak kullanılabilir. Örneğin, bölgesel felçli bir hastanın tedavisinde FES yerine PEDOT:PSS ile geliştirilmiş EIM kullanılarak, hastanın daha az elektrik akımına maruz kalarak sürekli ve etkili bir şekilde tedavisi ile hareket kabiliyetinin geri kazanımı sağlanabilir. Tüm bu avantajlar göz önünde bulundurulduğunda, PEDOT:PSS ile geliştirilmiş EIM mevcut uygulamalara kıyasla verimlilik, güvenlik gibi açılardan sağladığı üstünlükler sayesinde gelecekteki çalışmalarda sıklıkla yer alma potansiyeline sahip bir yöntemdir.

## KAYNAKLAR

- [1] **URL-1** <https://www.childneurologyfoundation.org/patients-or-caregivers/living-neurological-condition/what-is-a-neurologic-disorder/> Alındığı tarih: 09.07.2020
- [2] **URL-2** <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr04/en/> Alındığı tarih: 09.07.2020
- [3] **Ho, C. H., Triolo, R. J., Elias, A. L., Kilgore, K. L., DiMarco, A. F., Bogie, K., ... & Chan, K. M.** (2014). Functional electrical stimulation and spinal cord injury. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 25(3), 631–654.
- [4] **Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., Paulus, W., & Priori, A.** (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology*, 114(11), 2220–2223.
- [5] **Cockerham, K., Aro, S., Liu, W., Pantchenko, O., Olmos, A., Oehlberg, M., Sivaprakasam, M. & Crow, L.** (2008). Application of MEMS technology and engineering in medicine: a new paradigm for facial muscle reanimation. *Expert Review of Medical Devices*, 5(3), 371–381. doi:10.1586/17434440.5.3.371
- [6] **Soybaş, Z., Şimşek, S., Erol, F. B., Erdoğan, U. Ç., Şimşek, E. N., Şahin, B., ... & Melik, R.** (2019). Real-Time In Vivo Control of Neural Membrane Potential by Electro-Ionic Modulation. *Iscience*, 17, 347–358.
- [7] **Hunter Peckham, P., & Knutson, J. S.** (2005). Functional electrical stimulation for neuromuscular applications. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 7(1), 327–360.
- [8] **Vrabec, T., Bhadra, N., Wainright, J., Bhadra, N., Franke, M., & Kilgore, K.** (2016). Characterization of high capacitance electrodes for the application of direct current electrical nerve block. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 54(1), 191–203.
- [9] **Hodgkin, a L., & Huxley, a F.** (1952). A quantitative description of membrane current and its applicaiton to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4), 500–544.
- [10] **Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J.** (2013). *Principles of neural science* (5<sup>th</sup> ed.). New York: McGraw Hill Professional.
- [11] **Weiss, T. F.** (1996). *Cellular biophysics* (Vol. 1). Cambridge, Mass: MIT press.
- [12] **URL-3** <https://global.britannica.com/science/action-potential> Alındığı tarih: 09.07.2020

- [13] **Luo, C. H., & Rudy, Y.** (1991). A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circulation Research*, 68(6), 1501–1526.
- [14] **URL-4** <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/what-are-neurological-disorders> Alındığı tarih: 09.07.2020
- [15] **Luo, S., Xu, H., Zuo, Y., Liu, X., & All, A. H.** (2020). A review of functional electrical stimulation treatment in spinal cord injury. *Neuromolecular Medicine*, 1–17.
- [16] **Bhadra, N., & Kilgore, K. L.** (2004). Direct current electrical conduction block of peripheral nerve. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 12(3), 313–324.
- [17] **Popović, M.R., Masani, K., & Micera, S.** (2016) Functional Electrical Stimulation Therapy: Recovery of function following spinal cord injury and stroke. In Reinkensmeyer, D.J., & Dietz, V. (Eds.), *Neurorehabilitation technology* (2<sup>th</sup> ed.). Springer Science Publishers.
- [18] **Popovic, M.R., & Thrasher T.A.** (2004). Neuroprostheses. In Wnek, G.E., & Bowlin, G.L. (Eds.) *Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering* (Vol. 2., pp. 1056–1065). Marcel Dekker, Inc.
- [19] **Young, S., Hampton, S., & Tadej, M.** (2011). Study to evaluate the effect of low-intensity pulsed electrical currents on levels of oedema in chronic non-healing wounds. *Journal of Wound Care*, 20(8), 368–373.
- [20] **Koyuncu, E., Nakipoglu-Yuzer, G. F., Dogan, A., & Ozgirgin, N.** (2010). The effectiveness of functional electrical stimulation for the treatment of shoulder subluxation and shoulder pain in hemiplegic patients: A randomized controlled trial. *Disability and Rehabilitation*, 32(7), 560–566.
- [21] **Coupaud, S., Gollee, H., Hunt, K. J., Fraser, M. H., Allan, D. B., & McLean, A. N.** (2008). Arm-cranking exercise assisted by Functional Electrical Stimulation in C6 tetraplegia: a pilot study. *Technology and Health Care*, 16(6), 415–427.
- [22] **Van Duijnhoven, N. T., Janssen, T. W., Green, D. J., Minson, C. T., Hopman, M. T., & Thijssen, D. H.** (2009). Effect of functional electrostimulation on impaired skin vasodilator responses to local heating in spinal cord injury. *Journal of Applied Physiology*, 106(4), 1065–1071.
- [23] **Isaksson, J., Kjäll, P., Nilsson, D., Robinson, N., Berggren, M., & Richter-Dahlfors, A.** (2007). Electronic control of Ca<sup>2+</sup> signalling in neuronal cells using an organic electronic ion pump. *Nature Materials*, 6(9), 673–679.
- [24] **Bouton, C. E., Shaikhouni, A., Annetta, N. V., Bockbrader, M. A., Friedenber, D. A., Nielson, D. M., ... & Morgan, A. G.** (2016). Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia. *Nature*, 533(7602), 247–250.

- [25] Sadowsky, C. L., Hammond, E. R., Strohl, A. B., Commean, P. K., Eby, S. A., Damiano, D. L., ... & McDonald, J. W. (2013). Lower extremity functional electrical stimulation cycling promotes physical and functional recovery in chronic spinal cord injury. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 36(6), 623–631.
- [26] Onders, R. P., DiMarco, A. F., Ignagni, A. R., Aiyar, H., & Mortimer, J. T. (2004). Mapping the phrenic nerve motor point: the key to a successful laparoscopic diaphragm pacing system in the first human series. *Surgery*, 136(4), 819–826.
- [27] Wu, G. A., Lombardo, L., Triolo, R. J., & Bogie, K. M. (2013). The effects of combined trunk and gluteal neuromuscular electrical stimulation on posture and tissue health in spinal cord injury. *PM&R*, 5(8), 688–696.
- [28] Wenger, N., Moraud, E. M., Gandar, J., Musienko, P., Capogrosso, M., Baud, L., ... & Minev, I. R. (2016). Spatiotemporal neuromodulation therapies engaging muscle synergies improve motor control after spinal cord injury. *Nature Medicine*, 22(2), 138–145.
- [29] Solis, L. R., Liggins, A., Uwiera, R. R., Poppe, N., Pehowich, E., Seres, P., ... & Mushahwar, V. K. (2012). Distribution of internal pressure around bony prominences: implications to deep tissue injury and effectiveness of intermittent electrical stimulation. *Annals of Biomedical Engineering*, 40(8), 1740–1759.
- [30] Nielsen, J. C., Gerdes, J. C., & Varma, N. (2015). Infected cardiac-implantable electronic devices: prevention, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*, 36(37), 2484–2490.
- [31] Roche, J. P., & Hansen, M. R. (2015). On the horizon: cochlear implant technology. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 48(6), 1097–1116.
- [32] Forrest, D. M. (1996). Spinal cord stimulator therapy. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 11(5), 349–352.
- [33] Claydon, L. S., Chesterton, L. S., Barlas, P., & Sim, J. (2011). Dose-specific effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimental pain: a systematic review. *The Clinical Journal of Pain*, 27(7), 635–647.
- [34] DeSantana, J. M., Walsh, D. M., Vance, C., Rakel, B. A., & Sluka, K. A. (2008). Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. *Current Rheumatology Reports*, 10(6), 492–499.
- [35] Foutz, T. J., Ackermann Jr, D. M., Kilgore, K. L., & McIntyre, C. C. (2012). Energy efficient neural stimulation: coupling circuit design and membrane biophysics. *PLoS One*, 7(12), e51901.
- [36] Memberg, W. D., Polasek, K. H., Hart, R. L., Bryden, A. M., Kilgore, K. L., Nemunaitis, G. A., ... & Kirsch, R. F. (2014). Implanted neuroprosthesis for restoring arm and hand function in people with high level tetraplegia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(6), 1201–1211.

- [37] **Lempka, S. F., McIntyre, C. C., Kilgore, K. L., & Machado, A. G.** (2015). Computational analysis of kilohertz frequency spinal cord stimulation for chronic pain management. *Anesthesiology* 122(6), 1362–1376.
- [38] **Hardin, E., Kobetic, R., Murray, L., Corado-Ahmed, M., Pinault, G., Sakai, J., ... Triolo, R. J.** (2007). Walking after incomplete spinal cord injury using an implanted FES system: a case report. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 44(3), 333–346.
- [39] **Creasey, G. H., Ho, C. H., Triolo, R. J., Gater, D. R., DiMarco, A. F., Bogie, K. M., & Keith, M. W.** (2004). Clinical applications of electrical stimulation after spinal cord injury. *Journal of Spinal Cord Medicine*, 27(4), 365–375.
- [40] **Song, Y. A., Melik, R., Rabie, A. N., Ibrahim, A. M., Moses, D., Tan, A., ... & Lin, S. J.** (2011). Electrochemical activation and inhibition of neuromuscular systems through modulation of ion concentrations with ion-selective membranes. *Nature Materials*, 10(12), 980–986.
- [41] **Sridharan, A., Chirania, S., Towe, B. C., & Muthuswamy, J.** (2018). Remote Stimulation of Sciatic Nerve Using Cuff Electrodes and Implanted Diodes. *Micromachines*, 9(11), 595.
- [42] **Apovian, C. M., Shah, S. N., Wolfe, B. M., Ikramuddin, S., Miller, C. J., Tweden, K. S., ... & Shikora, S. A.** (2017). Two-year outcomes of vagal nerve blocking (vBloc) for the treatment of obesity in the ReCharge trial. *Obesity Surgery*, 27(1), 169–176.
- [43] **Camilleri, M., Toouli, J., Herrera, M. F., Kow, L., Pantoja, J. P., Billington, C. J., ... & Moody, F. G.** (2009). Selection of electrical algorithms to treat obesity with intermittent vagal block using an implantable medical device. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 5(2), 224–229.
- [44] **Van Buyten, J. P., Al-Kaisy, A., Smet, I., Palmisani, S., & Smith, T.** (2013). High-Frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back Pain Patients: Results of a Prospective Multicenter European Clinical Study. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 16(1), 59–66.
- [45] **Creasey, G. H., & Dahlberg, J. E.** (2001). Economic consequences of an implanted neuroprosthesis for bladder and bowel management. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(11), 1520–1525.
- [46] **Boger, A. S., Bhadra, N., & Gustafson, K. J.** (2012). High frequency sacral root nerve block allows bladder voiding. *Neurourology and Urodynamics*, 31(5), 677–682.
- [47] **Nashold Jr, B. S., Goldner, J. L., Mullen, J. B., & Bright, D. S.** (1982). Long-term pain control by direct peripheral-nerve stimulation. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 64(1), 1–10.
- [48] **Kuffler, S. W., & Gerard, R. W.** (1947). The small-nerve motor system to skeletal muscle. *Journal of Neurophysiology*, 10(6), 383–394.
- [49] **Paintal, A. S.** (1965). Block of conduction in mammalian myelinated nerve fibres by low temperatures. *The Journal of Physiology*, 180(1), 1–9.

- [50] **Patel, Y. A., & Butera, R. J.** (2018). Challenges associated with nerve conduction block using kilohertz electrical stimulation. *Journal of Neural Engineering*, 15(3), 031002.
- [51] **Bhadra, N., & Kilgore, K. L.** (2005). High-frequency electrical conduction block of mammalian peripheral motor nerve. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 32(6), 782–790.
- [52] **Bhadra, N., Vrabc, T. L., Bhadra, N., & Kilgore, K. L.** (2018). Reversible conduction block in peripheral nerve using electrical waveforms. *Bioelectronics in Medicine*, 1(1), 39–54.
- [53] **Whitwam, J. G., & Kidd, C.** (1975). The use of direct current to cause selective block of large fibres in peripheral nerves. *British Journal of Anaesthesia*, 47(11), 1123–1132.
- [54] **Merrill, D. R., Bikson, M., & Jefferys, J. G.** (2005). Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. *Journal of Neuroscience Methods*, 141(2), 171–198.
- [55] **Simon, D. T., Jager, E. W., Tybrandt, K., Larsson, K. C., Kurup, S., Richter-Dahlfors, A., & Berggren, M.** (2009, June). An organic electronic ion pump to regulate intracellular signaling at high spatiotemporal resolution. In *TRANSDUCERS 2009-2009 International Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems Conference* (pp. 1790–1793). IEEE.
- [56] **Armstrong, C. M., & Cota, G.** (1999). Calcium block of Na<sup>+</sup> channels and its effect on closing rate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(7), 4154–4157.
- [57] **Dribben, W. H., Eisenman, L. N., & Mennerick, S.** (2010). Magnesium induces neuronal apoptosis by suppressing excitability. *Cell Death & Disease*, 1(8), e63–e63.
- [58] **Tanaka, T., Hasegawa, N., Shiraishi, H., & Okazaki, S.** (1990). A new photolithography technique with antireflective coating on resist: Arcor. *Journal of the Electrochemical Society*, 137(12), 3900-3905.
- [59] **Kern, W.** (2012). *Thin film processes II* (Vol. 2). San Diego, CA: Academic press.
- [60] **Melik, R., Unal, E., Kosku Perkgoz, N., Puttlitz, C., & Demir, H. V.** (2009). Flexible metamaterials for wireless strain sensing. *Applied Physics Letters*, 95(18), 181105:1–181105:3.
- [61] **Şimşek, S.** (2016). *Kurbağa siyatik sinirinin canlı ortamda esnek elektrot kullanılarak elektrokimyasal yöntemle uyarımı*(yüksek lisans tezi). Adres: <http://etu.edu.tr/>
- [62] **Şahin, B.** (2018). *Canlı ortamda bloklamada tripolar elektrodların polaritesinin etkisi*(yüksek lisans tezi). Adres: <http://etu.edu.tr/>



## ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad** : Umut Çiya ERDOĞAN  
**Uyruğu** : T.C.  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 03.09.1995 - BURDUR  
**E-posta** : umutciyaerdogan@gmail.com

### ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2017, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik ve Elektronik Mühendisliği
- **Yüksek Lisans** : 2020, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik ve Elektronik Mühendisliği

### MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

Yıl	Yer	Görev
2019 - 2020	TOBB ETÜ	Özel Başarı Burslu Yüksek Lisans Öğrencisi

**YABANCI DİL:** İngilizce

### TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

**Erdoğan, U. Ç.**, Soybaş, Z., Şimşek, S., Şimşek, E. N., & Melik, R. (2020). Improvement of electro-ionic modulation (EIM) by using PEDOT:PSS as an interface. *12<sup>th</sup> International Conference on Research in Life-Sciences & Healthcare (ICRLSH)*, Bangkok, Tayland, 17-18 Temmuz.

### DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

Soybaş, Z., Şimşek, S., Erol, F. B., **Erdoğan, U. Ç.**, Şimşek, E. N., Şahin, B., ... & Melik, R. (2019). Real-Time In Vivo Control of Neural Membrane Potential by Electro-Ionic Modulation. *Iscience*, *17*, 347–358.