İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MİKROAKIŞKAN SİSTEMLERİN TASARIMI, ÜRETİMİ VE PARTİKÜL AYRIŞTIRMA KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esin COŞKUNER

Makine Mühendisliği Anabilim Dalı

Malzeme ve İmalat Programı

OCAK 2014

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MİKROAKIŞKAN SİSTEMLERİN TASARIMI, ÜRETİMİ VE PARTİKÜL AYRIŞTIRMA KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esin COŞKUNER
503091330

Makine Mühendisliği Anabilim Dalı

Malzeme ve İmalat Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Levent TRABZON

OCAK 2014

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 503091330 numaralı Yüksek Lisans / Doktora Öğrencisi **Esin COŞKUNER**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı **"MİKROAKIŞKAN SİSTEMLERİN TASARIMI, ÜRETİMİ VE PARTİKÜL AYRIŞTIRMA KARAKTERİZASYONU"** başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı :	**Prof. Dr. Levent TRABZON** İstanbul Teknik Üniversitesi	.....
Jüri Üyeleri :	**Prof. Dr. Levent TRABZON** İstanbul Teknik Üniversitesi	.....
	Doç.Dr. Celaletdin ERGUN İstanbul Teknik Üniversitesi	.....
	Yrd.Doç.Dr. Melikhan TANYERİ İstanbul Şehir Üniversitesi	.....

Teslim Tarihi : **13 Aralık 2013**
Savunma Tarihi : **22 Ocak 2014**

Annem, babam ve canım kardeşime,

ÖNSÖZ

Bu çalışma süresince benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen annem Zekiye COŞKUNER ve babam Hüseyin COŞKUNER'e çok teşekkür ederim.
Tezimi ve çalışma hayatımı aynı anda yürütmeme imkan sağlayan, İTÜ Nano/Mikro Elektromekanik Sistemler Laboratuarı'nda çalışma fırsatını bana veren danışmanım Prof. Dr. Levent TRABZON'a çok teşekkür ederim. Son olarak da deneysel çalışma arkadaşım Merve ZÜVİN'e benimle bilgilerini paylaştığı ve hep dostum olduğu için teşekkür ederim.

Aralık 2013

Esin Coşkuner
(Araştırma Görevlisi)

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ ..... **vii**
İÇİNDEKİLER ..... **ix**
KISALTMALAR ..... **xi**
ÇİZELGE LİSTESİ ..... **xiii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **xv**
SUMMARY ..... **xix**
1. GİRİŞ **1**
1.1 Tezin Amacı 3
1.2 Çalışmanın Uygulama Alanı 8
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI **9**
2.1 Pasif Ayırma 9
2.1.1 Akış bazlı ayırma 9
2.1.2 Diferansiyel ivmeli odaklama 10
2.1.3 Hidrodinamik dallandırma 11
2.2 Aktif Ayırma 11
2.2.1 Magnetik aktifleştirme 11
2.2.2 Dielektroforetik aktifleştirme 13
2.2.3 Optik aktifleştirme 15
2.2.4 Akustik aktifleştirme 17
3. ODAKLANMADA SAYISAL İFADELER **19**
3.1 Düz Kanalda Odaklanma 21
3.2 Dönel Kanalda Odaklanma 23
3.3 Çalışma Alanı 26
4. MATERYAL VE METODLAR **27**
4.1 Ataletsel Odaklanma İçin Pratik Kalıp Dizayn Kuralları 27
4.2 Kalıp Malzemesi Olarak SU-8 29
4.3 Mikroakışkan Araçlarında Kullanılan Polimerler 31
4.3.1 PDMS 31
4.3.1.1 PDMS döküm 35
4.3.1.2 Kalıplar 36
4.3.1.3 Döküm, ısıl kür ve PDMS'in kalıptan ayrılması 40
4.3.1.4 Bağlama 40
4.3.1.5 Arayüzey ve entegrasyon 41
5. DENEYSEL SONUÇLAR VE ÖNERİLER **43**
5.1 Çalışmadan Çıkarılabilecek Sonuçlar 47
6. ÖZET VE SONUÇLAR **49**
ÖZGEÇMİŞ **53**

KISALTMALAR

D_h **:** Hidrolik kanal çapı
DI **:** Deiyonize
F_{grad} **:** Gradyan kuvvet
F_{scat} **:** Dağıtma kuvveti
F_L **:** Odaklanmayı sağlayan kaldırma kuvveti
F_W **:** Duvardan gelen itme kuvveti
F_Z **:** Kaldırma kuvvetleri toplamı
PDMS **:** Polidimetilsiloksan
R **:** Reynold sayısı veya maksimum eğrilik yarıçapı
Re_C **:** Kanal Reynold sayısı
Re_P **:** Partikül Reynold sayısı
R_f **:** Ataletsel kuvvet oranı
U_d **:** Rotasyonel akış hızı
U_m **:** Kanaldaki maksimum hız
UV **:** Ultraviyole
υ **:** Kinematik viskozite

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1.1 : Mikroakışkan uygulamaların kullanım alanları……..……. 2
Çizelge 1.2 : Uyaran kuvvetler, ayrıştırmanın temeli ve uygulanabilir örneklerin detayı ile sürekli akış ayrıştırma metodları…..... 23
Çizelge 4.1 : PDMS'in fiziksel ve kimyasal özellikleri…….....…. 32
Çizelge 4.2 : Kalınlık-Ön ısıtma süresi tablosu……...……..….. 38
Çizelge 4.3 : Kalınlık-Verilen enerji dozu tablosu…….…….…..... 38
Çizelge 4.4 : Kalınlık-Isıl işlem süresi tablosu.....39
Çizelge 4.5 : Kalınlık-Çözündürme süresi tablosu.....40
Çizelge 5.1 : Partiküller için a_p/L_c ve F_L/F_D oranları.....46
Çizelge 5.2 : 300 µl/dakika akış hızında partiküller için deney bilgileri.....47
.

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 : Partiküllerin sinyal-zaman, sinyal-pozisyon grafiği. a)'Batch' ayırma (toplu halde ayırma) prosesi b) Sürekli ayırma prosesi [1,2]....4
Şekil 2.1 : Hidrodinamik ayırma. a) Düşük akış hızında, b) Orta akış hızında, c)Yüksek akış hızında partiküllerin yan kanallar civarındaki davranışları. d) Çoklu yan kanallar kullanarak hidrodinamik ayırma işleminin şematik olarak gösterilmesi. 10
Şekil 2.2 : Magnetik kuvvet altında partikül ayırmanın ana prensibi. 12
Şekil 2.3 : Dört kutuplu ayırıcının üstten görünüşü. 13
Şekil 2.4 : Yüzeylerarası polarizasyon ve dielektroforez.....14
Şekil 2.5 : Optik aktifleştirme sonrası dağılmayı gösteren şema. 15
Şekil 2.6 : Tek ışın gradyan kuvveti tarafından yakalanmış küresel partikülün ışın optiği. 16
Şekil 2.7 : Optiksel partikül ayırmanın şeması. 17
Şekil 3.1 : Kanallarda odaklanmalar. 21
Şekil 3.2 : 7 μm'lik polimer partiküllerin düz çoklu-orifis mikrokanalında farklı partikül Reynolds sayılarında (R_P) ataletsel odaklanmaları. 23
Şekil 3.3 : Dönel kanalda asimetrik 'tubular pinch' etkisi. 24
Şekil 3.4 : Spiral mikrokanal kesitleri. a) Spiral mikropartikül ayırıcının şeması. b)Mikropartiküller için ataletsel yer değiştirme[9]. 26
Şekil 4.1 : Mikrosistem dizayn etmeden önceki fikir üretim sürecinde düşünülecek hususlar. 27
Şekil 4.2 : Kanalın dizaynında kullanılabilecek odaklanma-partikül çapı grafiği. 28
Şekil 4.3 : Biyolojik çalışmalarda kullanılan bir mikrosistemin temel üretim sıralaması [13]. 29
Şekil 4.4 : Hızlı prototipleme için akış şeması. 34
Şekil 4.5 : SU-8 3000 serisi için spinner dönme hızı-kalınlık grafiği (21^oC US ve EU). 37
Şekil 5.1 : Sırası ile(soldan sağa) 180°'lik, 225°'lik ve 270°'lik dönel kanalların (yukarıdan aşağıya) 200 μl/dk, 300 μl/dk ve 500 μl/dk hızdaki mikroskop görüntüleri 44
Şekil 5.2 : Sırası ile 180°'lik, 225°'lik ve 270°'lik dönel kanalların partikül odaklanmasını gözlemlediğimiz kısımları (sol giriş, sağ çıkış yönüdür) 44
Şekil 5.3 : Sırası ile 180°'lik, 225°'lik ve 270°'lik dönel kanalların 300 μl/dk hızdaki mikroskop görüntüleri. 45

MİKROAKIŞKAN SİSTEMLERİN TASARIMI, ÜRETİMİ VE PARTİKÜL AYRIŞTIRMA KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Mikroakışkan sistemler fizik, kimya, biyoloji ve mühendislik bilimlerinin ortak alanıdır. Bu sebep ile gün geçtikçe mikroakışkan sistemler yeni uygulamalarda yerini almaktadır.

Günümüzde mikroakışkan sistemlerin üretim yöntemleri olarak çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Bu üretim yöntemlerinde ıslak aşındırma, reaktif iyon aşındırma, soft litografi, sıcak kalıplama, enjeksiyon kalıplama ve plazma aşındırma gibi yöntemler öne çıkmaktadırlar. Bu çalışmada soft litografi ile mikro kalıp üretimi ve mikrosistem oluşturulması açıklanmaya çalışılmıştır.

Mikroakışkan sistemlerin üretiminde kullanılan metodların kendilerine özel karakteristikleri, avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Kullanılacak mikrosistemin özellikleri göz önünde bulundurularak en uygun mikroakışkan sistemini sağlayacak üretim metodu seçilmelidir. Mikroakışkan sistemlerde göz önünde bulundurulacak özellikler kütle, mukavemet, ataletsel yükleme, esneklik ve kullanım frekansıdır. Bu özelliklerin hepsi de dolaylı olarak malzeme özellikleri ile ilgilidir. Çalışmamızda malzeme olarak kullanılan PDMS, toksik bir malzeme olmaması, yüksek viskoelastisitesi, yüksek kimyasal kararlılığı, optik saydamlığı ve metallere adhezyonu gibi özellikleri sayesinde en çok tercih edilen mikrosistem malzemelerinden biridir.

Çalışmamızda 3 μm çapındaki kırmızı polisitiren partiküller ve 9,9 μm çapındaki yeşil polisitiren partiküller kullanılmıştır. 180°, 225° ve 270°'lik kıvrımlarla dönen dönel kanallardaki partikül odaklanması incelenmiştir. Sistemde Dean kuvvetleri ve kaldırma kuvvetleri etkisi ile yeşil parçacıkların kanalın orta çıkışında kırmızı partiküllerin içerisinde odaklandıkları gözlenmiştir. En iyi odaklanma 270°'lik kıvrıma sahip dönel kanalda görülmüştür. Deneyden daha sağlıklı sonuç alınabilmesi için gözlemler kanalın çıkış yönünde, sondan bir önceki kanal kıvrımında yapılmıştır. Deneysel verilerin teorik sayısal veriler ile uyumlu olduğu görülmüştür.

DESIGN AND PRODUCTION OF MICROFLUIDIC SYSTEMS AND CHARACTERIZATION OF PARTICLE SEPERATION

SUMMARY

Microfluidic systems have the properties required for applications in a wide range of areas: molecular analysis, biodefense, molecular biology, microelectronics, clinical diagnostics, and drug development [1]. There are many benefits resulting from the miniaturization of devices for use in these areas, including decreased cost in manufacture, use, and disposal; decreased time of analysis; reduced consumption of reagents and analytes; reduced production of potentially harmful by-products; increased separation efficiency; decreased weight and volume; and increased portability. The growth of molecular biology has stimulated the development of systems for analysis of biomolecules, DNA, and proteins. The technology used to fabricate these early systems—photolithography and etching in silicon and glass—was derived from microelectronics, as these technologies were available and highly developed. These materials and techniques are expensive and time-consuming, however, and they require access to specialized facilities. They are therefore only marginally useful in research requiring rapid evaluation of prototypes. Their major advantage—chemical inertness—is so far required only in the still-undeveloped area of organic synthesis.

Most research in microfluidic systems is now carried out in PDMS and other polymers. Fabrication in polymers is easier, more flexible, and much less expensive than in silicon or glass. It also avoids other problems of hard materials (e.g., formation of sharp shards on breakage) and enables certain components (e.g., pneumatic valves) that cannot be fabricated in rigid materials. In the following sections, we will focus on the use of PDMS for the development of microfluidic systems. PDMS has several attractive properties that make it suitable as a material for rapid prototyping of microfluidic devices capable of supporting a wide range of applications.

PDMS is elastomeric. It has tunable Young's modulus, typically around 750 kPa [19]. It deforms easily, conforms to surfaces, andreleases from features of a mold—including undercut features—without damaging them or itself. Microfluidic channels and other features on the micron scale can therefore be reproduced with high fidelity in PDMS by replica molding. Using composite stamps composed of two layers—a stiff layer supported by a flexible layer of PDMS, replication of features below 1 nm has been demonstrated. Because PDMS is elastomeric, it is possible to form optical components whose dimensions can be tuned mechanically. Stretching or compressing a surface-relief grating or Fresnel lens made of PDMS, for example, changes the periodicity of the grooves on the grating or the lens, and the respective diffraction pattern generated or the focal properties of the lens.

The surface of PDMS is hydrophobic as it contains repeating units of –O-Si(CH3)2−groups. By exposing it to oxygen or air plasma, this surface can be made hydrophilic. Exposure to plasma introduces silanol

(Si–OH) groups, and destroys methyl groups (Si–CH3). Plasmaoxidized PDMS can be wetted by aqueous, polar solvents, and eutectic gallium-indium, a liquid metal alloy. On standing, a hydrophilic, oxidized PDMS surface becomes hydrophobic, as the surface reconstructs and as non-crosslinked components of the prepolymer bloom to the surface. It is possible to keep PDMS that has been plasmatreated hydrophilic indefinitely by keeping the surfaces in contact with water or polar organic solvents.

PDMS is compatible with water, and most polar organic solvents (such as methanol and glycerol); it swells, however, in nonpolar organic solvents (such as pentane and chloroform), and will absorb nonpolar solutes from aqueous solutions. To reduce the absorption of small molecules and the swelling by nonpolar organic solvents, one can modify PDMS with silica particles, or coat the surface with a glass-like layer using sol-gel chemistry.
PDMS is nontoxic to proteins and cells. It is permeable to oxygen and carbon dioxide, but only slowly permeable to water. It is therefore suitable for biological studies: for example, mammalian cells can be cultured on it directly.

Systems in PDMS are typically fabricated using techniques in softlithography. Soft lithography involves the replication of a topographically defined (typically in photoresist) structure on a master in a soft elastomer. The process can be carried out in ambient laboratory conditions. Replication can also be repeated multiple times. Soft lithography therefore enables rapid, simple, and inexpensive fabrication processes.

The microfluidic channels are designed in a CAD program and printed onto a high-resolution transparency (~5000 dpi) (or, somewhat lessconveniently and more expensively, converted into a conventional chrome mask). This transparency is used as a photomask in 1:1 contact photolithography (usually using SU-8 or PMMA as photoresist) to produce a master. This master consists of a positive basrelief of photoresist on a silicon wafer, and serves as a mold for PDMS. Liquid PDMS prepolymer is poured over the master and cured for 1 h at 70°C. The PDMS replica is then peeled from the master and sealed (following plasma oxidation of the interfaces involved) to a flat PDMS, glass, or silicon surface to form the microfluidic channels. The overall process takes approximately 24 h.

A basic understanding of fluid dynamics in microsystems is useful in the design and development of microfluidic devices. This section summarizes a few characteristics of flow in microchannels that are important in common microfluidic components. Comprehensive reviews on the physics of fluids in microfluidic systems can be found elsewhere. In general, as the physical length scale of the system decreases, gravity becomes less important. Surface forces (surface tension, electrical, van der Waals, and surface roughness) become dominant. Most microfluidic devices are in the micro- or nanoscale range, and the relative importance of forces typically follows this order: interfacial force >> viscous forces > gravitation ~ inertial force > buoyancy.

Most microfluidic devices involve the use of miscible liquids only. Interfacial tension is therefore usually negligible. Viscous forces dominate, and as a result, the flow is primarily laminar without turbulence; mixing occurs by diffusion only. To introduce and recover liquids from microchannels made in PDMS, polyethylene

tubing can be inserted into holes bore in PDMS that are slightly too small, so the PDMS must stretch to fit. This fitting provides a waterproof seal, and prevents leaking of liquids at this PDMS tubing interface. Syringes are usually used to provide pressure or vacuum, and thus to drive the flow of fluids in the channels. The polyethylene tubing also conforms to syringe needles. This ability allows for syringes (and syringe pumps) to be coupled easily to microfluidic channels.

In our study, red polystyrene particles with 3μm particle diameter and green polystyrene particles with 9, 9 μm particle diameter were used. 180 °, 225 ° and 270 ° bends in the channels with the current rotational are used, focussing of particles was examined. Online force and inertia forces acting Dean of the middle of the channel at the output of the red and green particles were observed and seen that green particles were focused in the middle of the channel, in the red particles. The best focus was observed that in the 270 ° bends with a rotary channel. Experiment observations order to obtain reliable results is made in the penultimate channel folds on the extrusion direction of the channel. The experimental data were found to be consistent with the theoretical digital data.

1. GİRİŞ

Mikroakışkanlar alanı, gaz ve sıvıların 10-100 μm kanal kesitine sahip olan kanallarda kimyasal, biyolojik ve medikal uygulamalarda kullanılabilmesi ile ilgilenmektedir. Mikroakışkan sistemler geniş uygulama alanlarına sahiptirler (Çizelge 1.1).

Kullanılacak araçların minyatürize edilmesi imalat ve kullanım maliyetinin düşürülmesi, analiz zamanının azalması, ayıraç ve çözücü sarfiyatının azalması, araçların üretiminden çıkacak zararlı maddelerin minimuma inmesi, artan ayrışma verimi ve kolay taşınabilirlik gibi birçok faydaya öncülük etmiştir. Ayrıca bazı çalışmalar için büyük boyutlarda üretimler imkansız iken böyle alanlarda da üretime başlanılmıştır [1].

Çalışmamızda kullandığımız gibi, minyatürize edilmiş toplam analiz sistemleri (μTAS) veya diğer bir adıyla lab-on-a-chip sistemleri analizler için yüksek performansları, yüksek hızları, yüksek çıktı oranları, göreli düşük maliyetleri ve integrasyona, minyatürize edilmeye ve otomasyona uygun olma kabiliyetlerinden dolayı tercih edilmektediler.

Mikro çiplerde en önemli olarak nitelendirebileceğimiz özellik ise paralel integrasyona ve çoklu metod kombinasyonlarına çok uygun olmalarıdır. Kimya, biyoloji ve çevre çalışmalarında da bu husus gün geçtikçe önem kazanmaktadır

PDMS mikrosistemlerin soft litografi yöntemi ile üretilmeleri imalat kolaylığı, kesin boyut sınırlarında üretilebilmeleri, PDMS'in saydamlığı, hızlı prototiplemeye uygunlukları ve ucuzlukları sayesinde tercih edilmektedir.

Mikro boyutlarda partiküllerin az miktarda akışkan numune içerisinde hareketi esnasında kanal bünyesinde odaklanmaları özelliği kullanılarak biyokimyasal testler, hücre ayrıştırma, zararlı partikülleri ayrıştırma gibi işlemler yapılabilir.

Çizelge 1.1 : Mikroakışkan uygulamaların kullanım alanları [1].

Kullanım Alanı	Uygulama
Minyatürize edilmiş analitik sistemler Genomik ve proteomik	Hızlı ve yüksek hızda sıralama, DNA parmak izi alma, kombinasyonel analiz, adli gen çözümleme örnekleri, akışkanların DNA dizileri ile integrasyonu
Kimyasal/biyolojik savaş savunması	Patojenlerin ve toksinlerin erken dedeksiyonu ve tanısı, erken tanılar, tedavi yöntemine karar verme
Klinik analizler	Kan ve vücut sıvılarının hızlı analizi, immunolojik veya enzimatik analizlere dayalı nokta bakım analizleri (POC), elektrokimyasal dedeksiyon ve hücre sayımı
Yüksek çıktı görüntüleme (HTS)	İlaçlar için kombinasyonel analiz ve ayarlama.Toksikolojik ayarlamalar
Çevresel testler	Çevresel içeriklerin yerinde incelenmesi
Biyomedikal cihazlar Takılıp çıkarılabilir cihazlar	Yerinde ilaç iletimi için cihazlar, hastalık ve koşullar için yerinde gözlemleme
Kimya ve biyokimya için araçlar Küçük ölçekli organik sentezler	Kombinasyonel sentezler
Numune hazırlama	Biyolojik numunelerin diğer analizler için saflaştırılması
Nükleik asitlerin/dizilerin ayrıntılandırılması	PCR, RT-PCR
Temel araştırmalar için sistemler Akışkanların akışları konusunda çalışan sistemler	Küçük kanallardaki EOF ve laminer akış üzerine çalışmalar, difüzyon üzerine çalışmalar
Kimyasal reaksiyonlar üzerine çalışmalar	Enzim-sübstrat uygulamaları
Biyomimetik sistemler	Biyolojik fonksiyonları taklit eden makinelerin geliştirilmesi
Az miktarda numuneyle çalışan sistemler	Tek moleküllerin dedeksiyonu

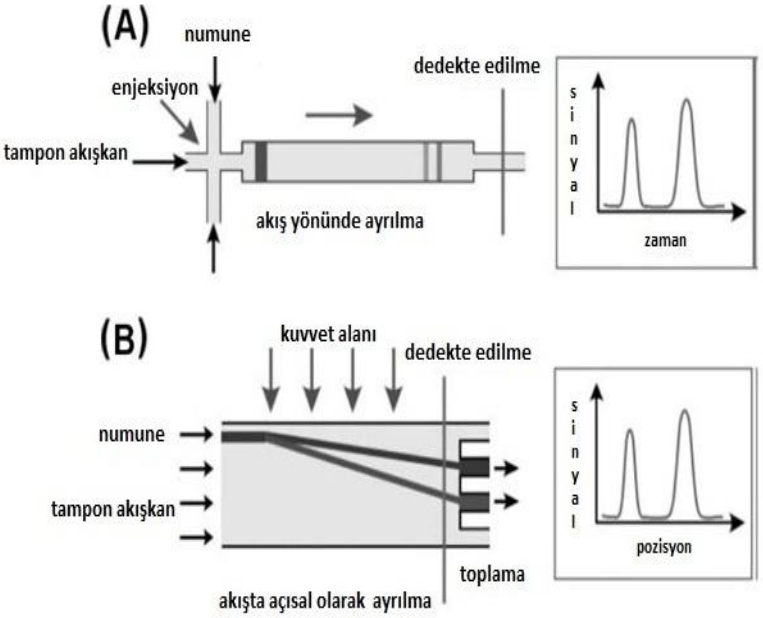
1.1 Tezin Amacı

Mikroakışkan kanallar numune saklama, reaktif karıştırma, ayırma ve dedekte etmede avantajlara sahiptirler. Mikroakışkan teknolojisi elde etmesi zor numune ve reaktifleri daha ucuza saklama için idealdir. Tipik mikroakışkan yapılar 10 nl ile 10 µl arasındaki miktarlarda örnek ve reaktiflerle ilgilidirler (Çizelge 1.2).

Mikroakışkan kanal ölçüleri 1 µm ile 1000 µm arasında sınırlı en ve boya sahiptirler. Çoğunlukla kanal ölçülerinden biri bu sınırlar içerisindedir çünkü bu laminer akış karakteristiklerinin sağlanmasında etkilidir. Ölçüler buna ek olarak daha az numune ve reaktif ile fayda sağlamaya, atık hacimlerin miktarının azalmasına ve daha büyük ölçülerdeki geleneksel araçlarda ortaya çıkabilecek olumsuzlukların önüne geçmeye olanak sağlarlar:

- Bu kanallardaki akışlar laminer olmaya eğilimlidirler, bu da akışkandaki farklı katmanların paralel olarak akmasına izin verir. Böylelikle difüzyon arayüzeylerindeki laminer akışa dayanan ayırma ve dedekte etme araçlarının dizaynı olanaklı kılınmış olur.
- Verilen ölçülerde difüzyon, partikülleri hareket ettirme, akışkanları karıştırma ve reaksiyon oranlarını kontrol etmede uygun bir metod olur. Örneğin Cephradine (MW 349), küçük bir antibiyotik, 14,3 mm/sn hız ile oda sıcaklığında su içeren solüsyonlarda difüze olur. Bu da akışkan sistemlerde kontrollü konsantrasyon gradyanının ayarlanmasını sağlar, ayrıca 100 µm'lik kanalda bir dakikadan kısa sürede, dışarıdan aktif bir karıştırma elemanı olmadan molekülün dengede kalmasına olanak verir.
- Standart yer çekimi koşullarında santrifüj tarafından etkilenmeden çökelme, küçük kanal boyutlarında partiküllerin yoğunluk farkından faydalanılarak ayırmayı sağlamaktadır. Örneğin hafif seyreltilmiş tam kan sedimentasyonundaki hücreler 100 µm derinliğindeki kanalda, bir dakika içerisinde 50 µm'lik kalınlıkta hafif seyreltilmiş plazma olarak ayrılabilmektedirler.
- Özellikle aktif partikül taşıma ve ayırma metodlarında (kapiler elektroforez gibi), küçük kanallarda iyileştirilmiş ayırma performansları gözlenmektedir.

- Mikroakışkan kanallarda, özellikle hidrodinamik olarak odaklanmış akışkan fırtınalarında difüzyon mesafesi oldukça kısa olabilir. Bunun sonucunda difüzyon kontrollü kimyasal reaksiyonlar, makroskobik reaksiyon kanallarına oranla çok daha kısa sürede gerçekleşirler. Hatch ve arkadaşları mikroakışkan denemelerde görmüşlerdir ki, mikro sistemde 25 saniyeden kısa sürede gerçekleşen reaksiyon, tipik makro boyutlu sistemde 10 dakikadan fazla sürede gerçekleşmiştir.
- Mikroakışkan numuneler tek işlemde birkaç numune şeklinde kolaylıkla ayrılabilmektedirler. Şekil 1.1(b).'de sürekli ayırma işlemi gösterilmektedir. Numune içerisindeki farklı partiküller sistem çıkışında aynı anda sistemden ayrılmış olarak çıkmaktadırlar.



Şekil 1.1 : Partiküllerin sinyal-zaman, sinyal-pozisyon grafiği. a)'Batch' ayırma(toplu halde ayırma) prosesi b) Sürekli ayırma prosesi [2].

Örneklerden de anlaşıldığı gibi tezimde mikro boyutlu sistemleri üretmenin kolaylığı ve sistemde partikül odaklamanın kolaylığını göstermek amacındayım [3].

Çizelge 1.2 : Uyaran kuvvetler, ayrıştırmanın temeli ve uygulanabilir örneklerin detayı ile sürekli akış ayrıştırma metodları.

Metod	**Ayrıştırmayı uyaran**	**Ayrıştırmanın temeli**	**Numune**	**Akış oranı/çıktısı**
Sıkıştırılmış akış fraksiyonu(PFF)	Laminer akış rejimi	Boyut	Mikropartiküller, hücreler	70 cm s^{-1} 40000 partikül h^{-1}
Hidrodinamik filtrasyon	Laminer akış rejimi	Boyut	Mikropartiküller	1 mm s^{-1} 100000 partikül h^{-1}
Dallandırma	Laminer akış	Boyut, şekil	Kan	5 ml h^{-1} 1-3 mm s^{-1}
Filtraston engelleri	Difüzyon ve engeller	Boyut	Kan	5-12 µL min^{-1} 10-20 mm s^{-1}
Yanal yer değiştirme	Engel dizisi	Boyut	Partiküller(0,8;0,9;1,0 µm)	20 µm s^{-1}(DNA)
Brownian mandalı	Difüzyon ve engeller	Boyut	DNA	2 µm s^{-1} 10 pg h^{-1}
Hidroforetik ayrıştırma	Eğik engellerden kaynaklanan basınç gradyanı	Boyut	Mikropartiküller	1-3 cm s^{-1} 10000 tane h^{-1}
DNA prizma	Engel dizisi ve elektrik alanı	Boyut	DNA	10 ng h^{-1}
Entropik yakalama dizisi	Setler ve elektrik alanı	Boyut	DNA	10 pg h^{-1}

Çizelge 1.2 (devam): Uyaran kuvvetler, ayrıştırmanın temeli ve uygulanabilir örneklerin detayı ile sürekli akış ayrıştırma metodları.

Metod	**Ayrıştırmayı uyaran**	**Ayrıştırmanın temeli**	**Numune**	**Akış oranı/çıktısı**
İtme dizisi	Setler, iki katmanlı elektrik alanı	Boyut oranından gelen yük	Proteinler	300 pg h^{-1}
Serbest akışlı elektroforez	Homojen elektrik alanı	Boyut oranından gelen yük	Proteinler, aminoasitler	6 mm s^{-1}
Serbest akışlı izoelektrik odaklanma	pH gradyanı	İzoelektrik nokta	Proteinler, hücreler	9 mm s^{-1}
Magnetoforez	Homojen olmayan magnetik alan	Boyut, magnetizasyon	Magnetik partiküller, hücreler	1,2 mm s^{-1}'e kadar 10000 hücre h^{-1}
Dielektroforez	Homojen olmayan elektrik alanı	Boyut, polarize olma kabiliyeti	Mikropartiküller, hücreler	4 mm s^{-1}'e kadar 100000 hücre h^{-1}

Çizelge 1.2 (devam): Uyaran kuvvetler, ayrıştırmanın temeli ve uygulanabilir örneklerin detayı ile sürekli akış ayrıştırma metodları [2].

Metod	**Ayrıştırmayı uyaran**	**Ayrıştırmanın temeli**	**Numune**	**Akış oranı/çıktısı**
Akustoforez	Akustik basınç	Boyut, yoğunluk, sıkıştırılabilirlik	Mikropartiküller, hücreler	11 cm s^{-1}
Optiksel kafes	Optiksel kuvvet	Refraktiv indeks	Mikropartiküller, hücreler	30 µm s^{-1} 90000 partikül h^{-1}
Sedimentasyon	Yer çekimi	Yoğunluk, boyut	Mikropartiküller, zerreler	1-6 mm s^{-1}

1.2 Çalışmanın Uygulama Alanı

PDMS mikrosistemlerin soft litografi yöntemi ile üretilmeleri imalat kolaylığı, kesin boyut sınırlarında üretilebilmeleri, PDMS'in saydamlığı, hızlı prototiplemeye uygunlukları ve ucuzlukları sayesinde tercih edilmektedir.

Mikro boyutlarda partiküllerin az miktarda akışkan numune içerisinde hareketi esnasında kanal bünyesinde odaklanmaları özelliği kullanılarak biyokimyasal testler, hücre ayrıştırma, zararlı partikülleri ayrıştırma gibi işlemler yapılabilir.

Üretim ve kullanım açısından olumsuz olarak düşünülebilecek noktalar ise şunlardır:

- Sürekli akış deneylerinde içeride biriken gaz kabarcıkları deney için problem oluşturabilir.
- Yapı boyut olarak küçük olduğu için üretim boyutları kısıtlıdır. Örneğin 20 μm yüksekliğindeki bir kanal üretilmek istendiğinde, toplama çıkışlarından akışkan çıkma veriminin maksimum olmasını sağlamak için kanal genişliği minimum 75 μm olmalıdır.
- PDMS mikrosistemler tekrarlı kullanıma uygun değildirler, kullan-at şeklinde kullanılabilirler. Kanal sisteminde kullanılan partiküller duvarlara yapışma yaptıklarından dolayı kanalın bir kere daha kullanılması imkansız hale gelmektedir.
- Partikül ile çalışılan durumlarda numunede partikül dağılımı homojen şekilde olmalıdır. Aksi takdirde odaklanma ve ayrıştırmada problem yaşanabilir. Bu da özellikle canlı üzerinde yapılabilecek bu tür deneyleri imkansız kılabilir.

Mikrosistem uygulamalarında PDMS kullanımında geliştirilebilecek noktalar ise PDMS'in elastikiyeti, geçirgenliği ve yüzey özellikleri olabilir. Uygulamaların kullanım yerlerine göre bu özellikler geliştirilerek zaman ve numune açısından verim yükseltilebilir.

2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Parçacık ayırma metodları aktif ve pasif metodlar olarak iki ana başlık altında incelenebilir.

2.1 Pasif Ayırma

Pasif metodlar parçacıkların hidrodinamik davranışlarını geometrik olarak modifiye edilmiş mikrokanallar ile değiştirerek ayırmayı amaçlarlar. Bu yüzden pasif metod yaklaşımları mikro ölçekteki farklı dinamik akış durumlarına dayanılarak geliştirilmişlerdir.

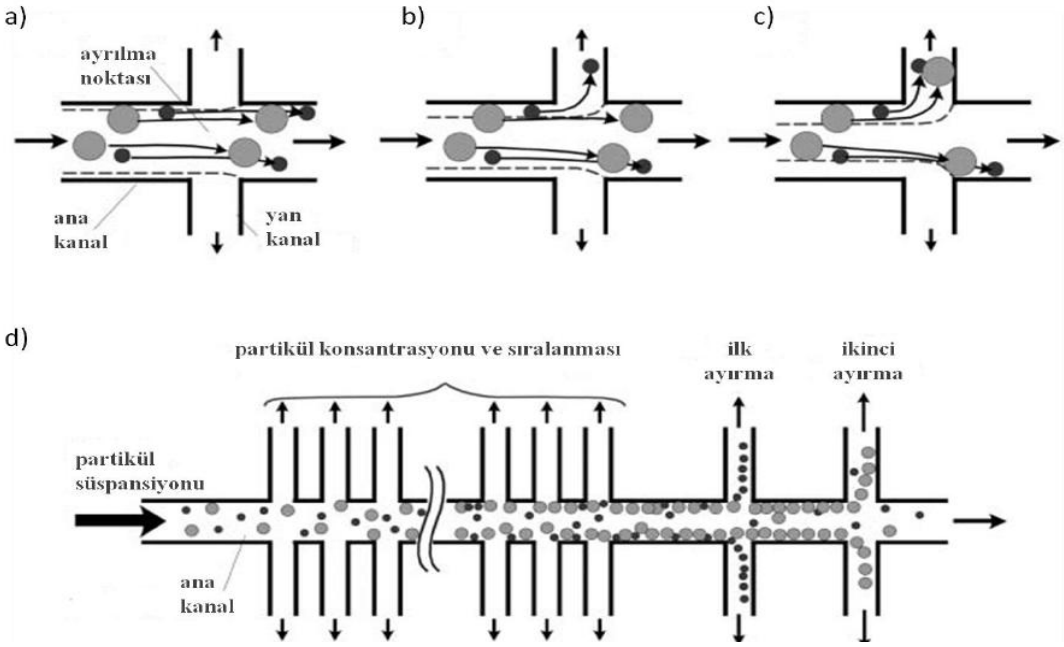
Basit yapılar ile yüksek saflıkta ve ekstra enerji harcanmadan numune ayırmayı amaçlarlar. Aktif metodlara göre daha zaman alıcıdırlar [2].

2.1.1 Akış bazlı ayırma

Akış-bazlı ayırma mikrokanaldaki akış yoluna göre gerçekleşen ayırma türüdür. Akış-bazlı ayırmaya örnek olarak türleri durgun ve hareketli hallerdeyken ayırabilen kromatografi verilebilir. Yaygın olarak kullanılan kromatografi metodları ise hidrodinamik kromatografi ve boyut bazlı kromatografilerdir.

Boyut bazlı kromatografi yönteminde farklı boyutlardaki parçacıklar durgun bir fazdan farklı hızlar ile geçirilirler.

Hidrodinamik kromatografide ise Brownian hareketiyle parçacıklar kapiler olarak ayrılırlar (Şekil 2.1). Parçacıkların ortalama hızları parçacıkların boyutuna bağlıdır. Büyük olan parçacıklar daha yüksek ortalama hıza sahip olurlar. Parçacıkların difüzyonu ayırmaya izin verir çünkü aralarındaki uzaklık zamanın karesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu durum difüzyon ile zirve-genişletme diye adlandırılır. Hidrodinamik kromatografi ilk olarak Small tarafından ileri sürülmüştür.



Şekil 2.1 : Hidrodinamik ayırma. a) Düşük akış hızında, b) Orta akış hızında, c)Yüksek akış hızında partiküllerin yan kanallar civarındaki davranışları. d) Çoklu yan kanallar kullanarak hidrodinamik ayırma işleminin şematik olarak gösterilmesi [2].

2.1.2 Diferansiyel ivmeli odaklama

Akış-bazlı ayırma yönteminde başarılı bir ayırma için uzun süre süren laminer akış gerekmektedir. Bu yüzden özellikle daha hızlı ayırma isteyen durumlarda diferansiyel ivmeli etkileri kullanan metodlar tercih edilir. Rotasyonel akış bazlı ayırma bu metodlardan ilk kullanılanıdır. Bu metodta kullanılan parçacık engelli hareket hidroforetik sıralanma olarak adlandırılır. Hidroforetik sıralanma ile dakikada 90 parçacık ve $1{,}7\times10^{6}$ molekül sıralandırılabilir. Bu veri çoklu kanallar kullanılarak arttırılabilir.

Ayırma sistemlerindeki komplekslik istenilen hızlarda arttırılmıştır. Pasif ayırma metodları, kanal geometrisinde sarmal ve eğri kanallar kullanılarak geliştirilmişlerdir. Sarmal kanal geometrisinde oluşan Dean kuvveti parçacıkları ayırmaya yardım etmektedir. Bu metod kullanılarak parçacıkları boyutları ölçüsünde % 90-100 oranında saflıklarda ve 1ml/dakika gibi yüksek hacim verimleriyle ayırmak mümkündür.

Reynolds sayısı bu ayırma metodlarında kritik bir faktördür. Reynolds sayısının 63 ile 91 arasında değiştiği durumlarda büyük polimer parçacıkları (~ 15µm) kanal merkezinde sıralanırken küçük polimer parçacıkları (~ 7µm) kanal çevresinde sıralanmışlardır.

2.1.3 Hidrodinamik dallandırma

Hidrodinamik ayırma sistemlerinde lazerle indüklenmiş ısıtma yaygınlıkla kullanılmaktadır. Floresanla işaretlenmiş olan hedef hücreler hassas florasan mikroskobunda görünürler. Floresan sinyalinin eksikliğinde toplama kanalı tıkanıp artık numuneler diğer kanala yönlendirilir. Hedef hücreleri gözlemlemek için lazer ışını kullanılır. Performans; basınç , kanal uzunluğu ve giriş uzunluğu kontrol edilmesi yoluyla ayırma verimi artması ve dallandırma süresi kısaltılmasıyla arttırılabilir.

2.2 Aktif Ayırma

Aktif metodların pasif metodlardan farkı dışarıdan kaynak (kuvvet vb.) ile ayırmayı sağlıyor olmalarıdır. Bu kuvvetlere örnek olarak; elektroforezde homojen elektrik alanı, izoelektrik odaklanmada pH gradyanı, magnetoforezde homojen olmayan elektrik alanı, akustoforezde ise akustik alan verilebilir. Aktif metodlar pasif metodlara göre daha az zaman alıcıdırlar [2].

2.2.1 Magnetik aktifleştirme

Magnetik kuvvetler magnetik özellikli partiküller ve dış magnetik alan arasındaki etkileşimler sonucu oluşurlar. Magnetik kuvvet hacim bazlı kuvvet olduğundan mikro ölçekteki göreceli küçük kuvvetler partikül ayırma için pek tercih edilmez. Alanın ayırma kabiliyetini ayarlayabilmek için, elektromagnetik alanlar tercih edilir. Küçük akım geçen bobin için, magnetik kuvvet şöyle tanımlanmıştır;

$$F_m=(I\ S\ n\cdot\nabla)B \qquad \textbf{(2.1)}$$

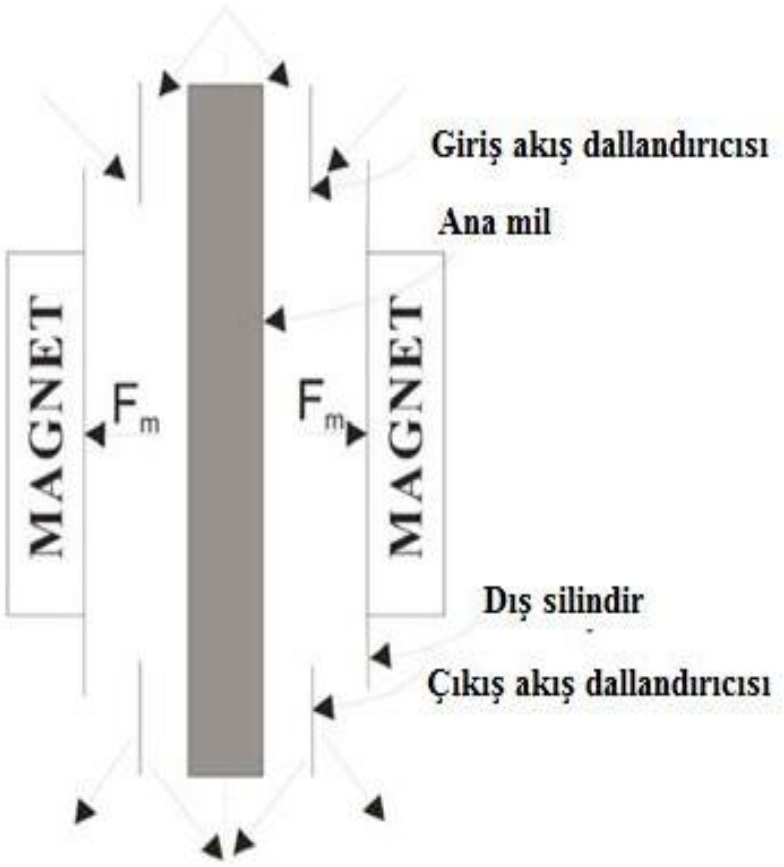
Bu ifadede I, akımı; S, bobin yüzeyinin tamamı; n, bobin yüzeyinin birim vektörünü ve B, magnetik akış yoğunluğunu ifade eder. Partiküllerin magnetik alana maruz kaldığı ayırma sisteminde partiküller üzerindeki kuvvetler, magnetik kuvvet yoğunluğu f_m ile karakterize edilir. Magnetik tek kutupluluğun olmadığı, partiküller ve taşıyıcı akışkanın sıkıştırılamaz olduğu kabulü ile magnetik kuvvet yoğunluğu şöyle bulunur;

$$f_m=-\frac{1}{2}\mu_0 H^2\nabla\mu_m \qquad \textbf{(2.2)}$$

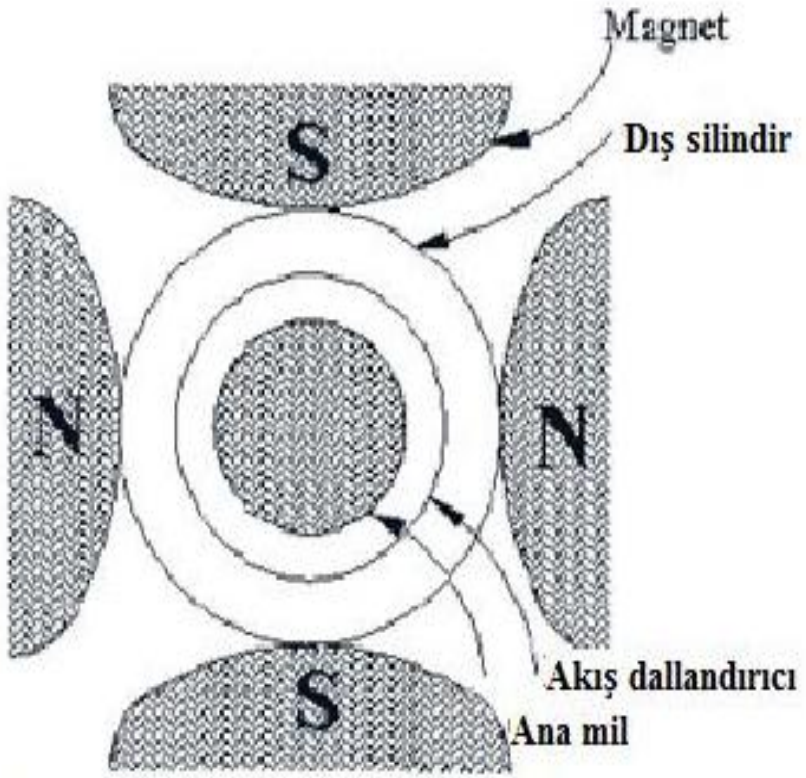
Bu ifadede μ_0 ve μ_m , boş alanın magnetik geçirgenliğini ve onun etkisiyle de partikülün magnetik geçirgenliğini; H, magnetik alan kuvvetini simgeler. Magnetik partikül ayırma genelde iki kategoriye ayrılır: direkt olarak magnetik duyarlılığı

kullanarak, indirekt olarak magnetik parçaları ayrılması istenen numunelere bağlayarak.

Tipik bir örnek olarak, sürekli partikül ayırma işlemi dört kutuplu magnetik akış ayırıcısı formunda olduğu gibi magnetik hareket kabiliyetindeki farklılıklara dayanır. Şekil 2.2'deki çalışmayı sürdürmek için oksijenlenmiş kırmızı kan hücreleri kullanılmıştır ve magnetik ayırmanın kalitesi önemli derecede artmıştır. Partikülün magnetoforetik hareket kabiliyeti solüsyonun uygunluğu ve viskozitesi ile lineer bir fonksiyon oluşturmuştur (Şekil 2.3). Çalışma prensibi Şekil 2.2'de belirtilmiştir. Ayırma aracı, Şekil 2.3'te görüldüğü gibi iki silindirik akış bölücü, dış silindir ve eş eksenli katı mil içermektedir.



Şekil 2.2 : Magnetik kuvvet altında partikül ayırmanın ana prensibi [4].

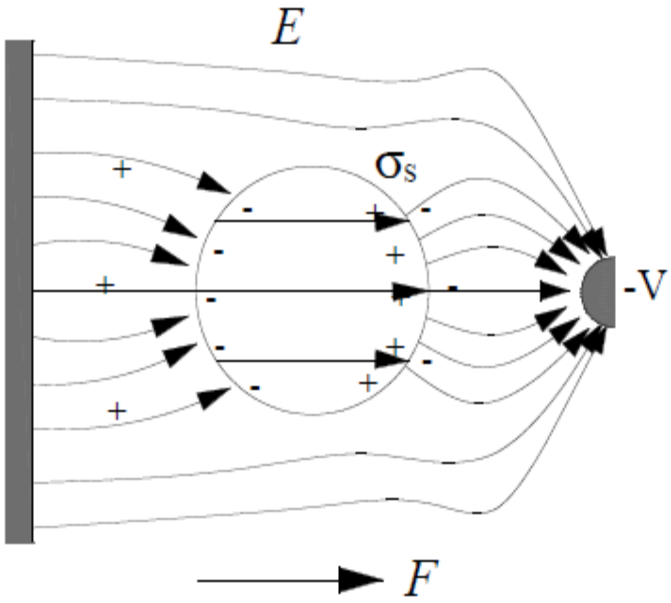


Şekil 2.3 : Dört kutuplu ayırıcının üstten görünüşü [4].

2.2.2 Dielektroforetik aktifleştirme

Dielektroforez (DEP), birçok alanda üzerinde çalışılmış bir yöntem olup, partikül yönlendirme, yakalama, ayırma ve ayrıştırma konularında etkin bir yol olarak bilinmektedir. DEP temel olarak elektrik alanının, partikülün spesifik bir yöne doğru yönlenmesini veya sabit kalmasını ayarlamasına dayanır.

Ana teori, dielektroforetik kuvvetin nötral bir objeye eşit dağılmayan elektrik alanı ile uygulanmasıyla ortaya konulmuştur. Eşit dağılmayan elektrik alanına maruz kalan partiküller polarizasyona uğrayacaklar ve indüklenmiş partiküllerin dielektrik özellikleri arasındaki farklar akışkan içerisinde asılı olan partiküllerin yönlenmesini sağlayacaktır. Bir dielektrik genelde rastgele iki kutuba sahip polar malzeme içerir. Dışarıdan elektrik alan uygulandığında hem partiküller hem de kullanılan akışkan ortamı polar moleküllerin bir yöndeki dipol momentleriyle uyumlulaşarak polarize olur. Sonuç olarak, yüzey yükleri partiküller ve akışkan arasındaki arayüzeyde birikirler. Orijinal elektrik alanını saptırmak için ek elektrik alanı oluşturulur (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 : Yüzeylerarası polarizasyon ve dielektroforez [4].

Yüzey yükleri ve elektrik alanı arasındaki etkileşimler, elektrik alanındaki düzensiz dağılımdan dolayı partikül üzerinde net kuvvet oluşumu ile sonuçlanır. Araştırmaların çoğunda ise yüzey yüklerinin elektrik alanıyla aynı yönde olan iki kutuplu yükler olarak yeterince küçük olduğu kabulü yapılarak, DEP kuvveti şu bağıntıyla açıklanmıştır;

$$\overrightarrow{F} = \int_0^v (\overrightarrow{P} \cdot \nabla)\overrightarrow{E}\, dv \qquad \textbf{(2.3)}$$

Denklemde $\overrightarrow{P}$, dipol momenti; $\overrightarrow{E}$, dış elektrik alanının büyüklüğüdür. Küçük küresel bir partikül üzerindeki DEP kuvveti şöyle hesaplanır;

$$\overrightarrow{F} = 2\pi a^3 \varepsilon_m K \nabla E_0^2 \qquad \textbf{(2.4)}$$

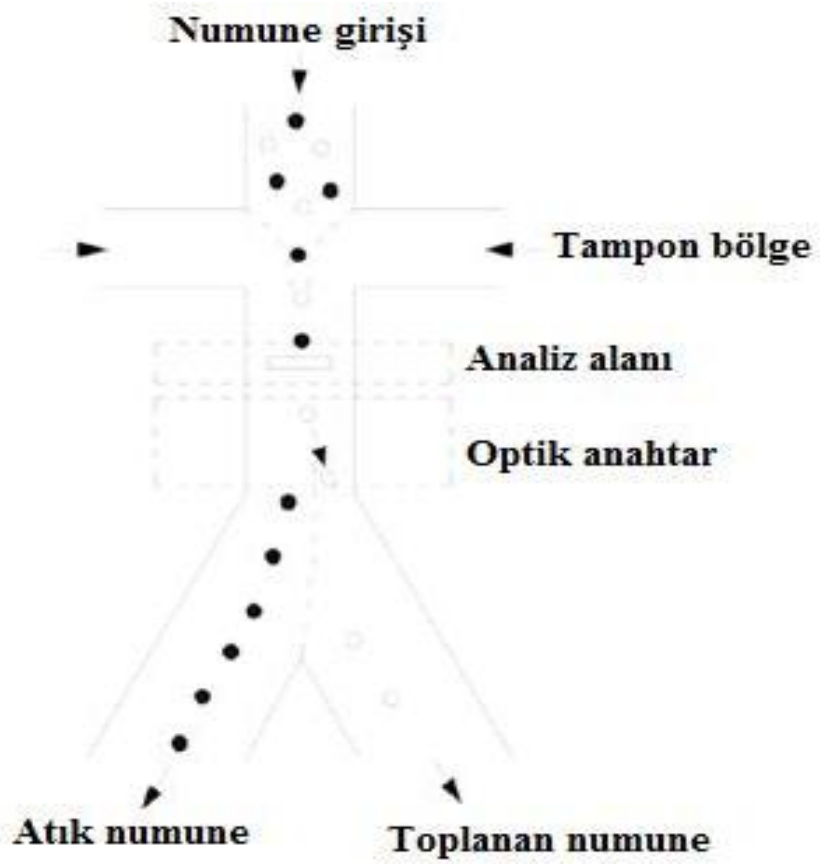
Denklemde $\overrightarrow{F}$,elektrik alanı yönünde boydan boya uygulanan DEP kuvveti; a, küresel partikülün yarıçapıdır. K olarak simgelenen Clausius-Mossotti faktörü ise şöyle hesaplanır;

$$K = \frac{\varepsilon_p - \varepsilon_m}{\varepsilon_p + 2\varepsilon_m} \qquad \textbf{(2.5)}$$

ε_p ve ε_m , partikül ve akışkanın geçirgenliğini simgeler. Partikülün hareket etme yönü K'nın işareti ile belirlenir. Eğer K>0 ise partikül yüksek elektrik alanının olduğu bölgelere, diğer durumda ise ters yöne hareket eder. Farklı frekanslarda, büyüklüklerde ve yönlerde elektrik alanı uygulanması ile oluşturulan DEP kuvveti, etkili ayırmanın ayarlanması için gereklidir.

2.2.3 Optik aktifleştirme

Optik aktifleştirme partikül ayırmada basitliğinden dolayı tercih edilir. Geçmişteki geliştirilme safhalarında optik kuvvetlerin partiküller üzerinde uygulanması esnasında tek ışın kullanılmıştır. Şekil 2.5'te dağılma prensibine dayananan optik kuvvet konsepti gösterilmiştir.



Şekil 2.5 : Optik aktifleştirme sonrası dağılmayı gösteren şema [4].

Partikülün hareketi eksenel gradyan kuvvet ve yerçekimsel kuvvetin kombinasyonu tarafından belirlenir. Şekil 2.6'da tek ışın gradyan kuvveti tarafından yakalanmış küresel partikülün ışın optiği görülmektedir.

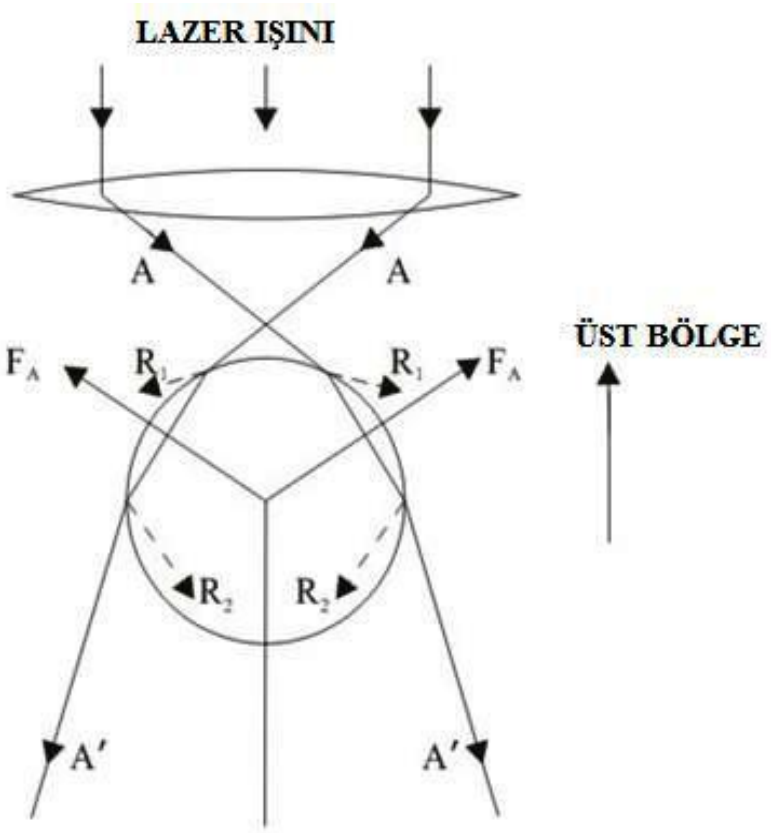
Büyük partiküllerde optik dağılma ve momentum transferi Şekil 2.7'de gösterilmiştir. Fakat küçük biyolojik partiküller için optik kuvvetler aşağıdaki bağıntılar ile hesaplanır;

$$F_{scat} = \frac{I_0}{c} \frac{128\pi^5 r^6}{3\lambda^4} \left(\frac{m^2-1}{m^2+2} \right)^2 n_b \qquad \textbf{(2.6)}$$

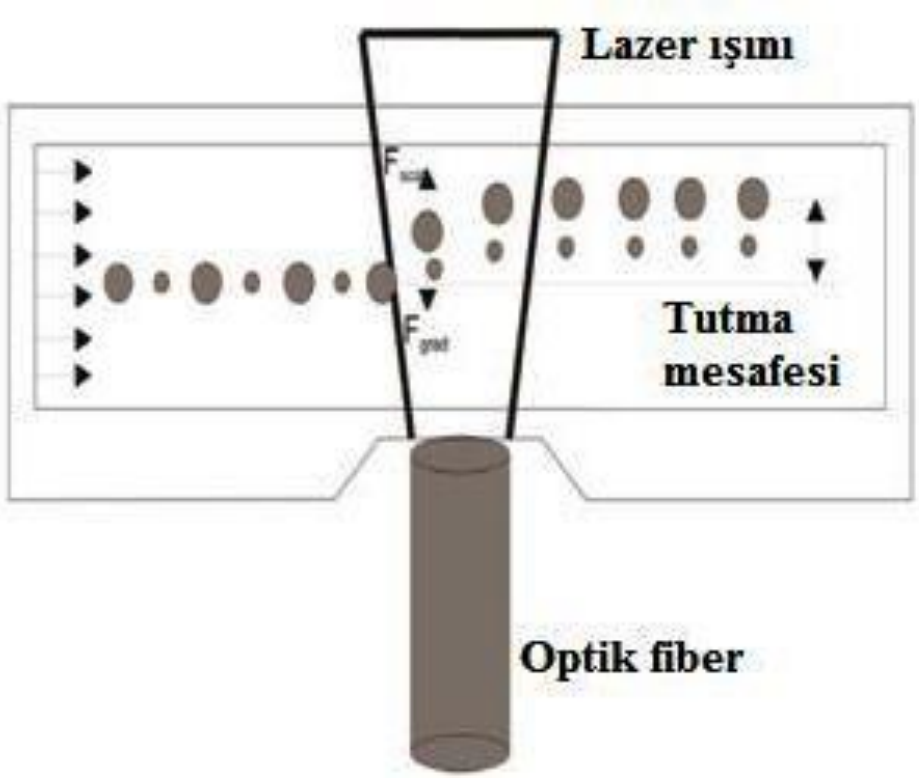
$$F_{grad} = -\frac{n_b}{2}\alpha\nabla E^2 = \frac{n_b^3 r^3}{2}\left(\frac{m^2-1}{m^2+2}\right)^2 \nabla E^2 \qquad \textbf{(2.7)}$$

Denklemlerde I_0 ışığın yoğunluğunu, λ ışığın dalga boyunu, r partikülün yarıçapını, m efektif indeksi ve n_b ise partikülleri çevreleyen ortamın indeksini ifade eder. Kanıtlanmıştır ki kuvvet dağılmış ışığın açısının azalması ile arttırılabilir. Bu esneklik değişik büyüklüklerdeki partiküllerin tek bir araç içerisinde yönlendirilmesine izin verir.

Optiksel kuvvetler sadece birkaç pikonewton mertebesinde olsalar da mikro ölçekli uygulamalar için uygundurlar. Partikülün yarıçapı ve ışığın dalga boyu birbirlerine yakın oldukları zaman optiksel kuvvetleri saptamak zordur (Şekil 2.6). Teorik beklentiler ile deneysel verilerin yaklaşık değerlerde olduğu uygulamalar küçük parçalarda gözlemlenebilmiştir.



Şekil 2.6 : Tek ışın gradyan kuvveti tarafından yakalanmış küresel partikülün ışın optiği [4].



Şekil 2.7 : Optiksel partikül ayırmanın şeması [4].

2.2.4 Akustik aktifleştirme

Akustik kuvvetler düşük maliyetleri ve basit dizaynlar ile yüksek çıktı sağlamalarından dolayı partikül ayırmada kullanılmaktadırlar. Akustik destekli dalga ile birleştirilmiş mikro teknoloji uygulaması, mikro akışkan sistemlerde partikül ayırmada yeni bir trende yol açmıştır. Laurell ve çalışma arkadaşlarının yaptığı uygulama akustik aktifleştirme üzerine dayalı partikül ayırma yöntemidir. Akustik teknoloji, temas içermeyen uygulamaların içindeki tüm partiküllerin ayırılması için çekici bir teknolojidir.

Akustik kuvvetlerin kullanıldığı çalışmalar akustik radyasyon basıncının üzerinde yapılan çalışmalar ile başlamıştır. Doinikov viskoz akışkan içindeki akustik radyasyon basıncını hesaplamak için genel bir ifade türetmiştir. Akustik radyasyon basıncının orijinal teorisini geliştirmek için iki kısıtlayıcı durum düşünülmüştür: akustik dalga boyunun partikül yarıçapından çok büyük olduğu durumlar ve tam tersi durumlar. Radyasyon basıncı için ifadeler her iki durum için de açıklanılmıştır. Akustik dalga boyunun partikül yarıçapından küçük olduğu durumlar, partiküller genelde akustik dalga boyundan çok küçük oldukları için partikül ayırma analizlerine daha uygundurlar.

Akustik radyasyon basıncına dayanan hesaplamalarda DRF (Direct Radiation Force:Direkt Radyasyon Kuvveti) kolaylıkla bulunabilir. Direkt radyasyon kuvveti asılı partikülleri yönlendirir ve konsantre eder. Akustik potansiyel enerjideki farklılık radyasyon kuvvetinin ortaya çıkmasına neden olur. Radyasyon kuvveti birincil ve ikincil kuvvetlerin birleştirilmiş etkisidir. Birincil radyasyon kuvveti (PRF: Primary Radiation Force) asılı partiküllere etki eden en güçlü akustik kuvvettir ve aşağıdaki şekilde ifade edilir:

$$F_r = -\left(\frac{\pi p_0 V_0 \beta_w N}{2\lambda}\right) \cdot \Phi(\beta,\rho) \cdot \sin(2kx) \qquad \textbf{(2.8)}$$

İfadedeki p_0, akustik basınç genliğini; V_0, partikülün hacmini; Φ, akustik kontrast faktörünü ifade eder. Akustik kontrast faktörü ise partikül yoğunluğu (ρ_c), partikül sıkıştırılabilirliği ve bunlarla alakalı olan ortam özellikleri (ρ_w , β_w) ile ilişkilidir:

$$\Phi(\beta, \rho) = \frac{5\rho_c - 2\rho_w}{2\rho_c - \rho_w} - \frac{\beta_c}{\beta_w} \qquad \textbf{(2.9)}$$

İkincil kuvvetler genel olarak daha küçüklerdir ve partikülleri sadece kısa mesafede etkileyebilirler.

Partikülleri akustik alan ve laminer akış ile ayırmanın ana konsepti Johnson ve Feke tarafından keşfedilmiştir. Akış yönü akustik kuvvete diktir. Eğer dönüştürücü verilen frekans ve voltajda enerjilendirilirse basınç nodları üretilir. Asılı partiküller basınç nodlarına ve basınç antinodlarına yönlenirler. Akustik çemberde asılı olan partiküller üzerine başka bir model de akustik kuvveti, akışkan akış kuvveti, viskoz sürükleme ve yerçekimi kuvvetini dengeleyerek bulunmuştur [4].

Genel olarak akustik kuvvetler düşük maliyetleri ve basit dizaynlar ile yüksek çıktı sağlamalarından dolayı partikül ayırmada kullanılmaktadırlar. Akustik destekli dalga ile birleştirilmiş mikro teknoloji uygulaması, mikro akışkan sistemlerde partikül ayırmada yeni bir trende yol açmıştır.

3. ODAKLANMADA SAYISAL İFADELER

Akışkan içerisinde asılı bulunan parçacıklar boyutlarından bağımsız olarak sistemin akışkan dinamiği parametrelerinden olan sürükleme ve kaldırma kuvvetlerinden etkilenirler. Bu parçacıkların kapalı kanallardaki hareketlerini tanımlamak için iki tane boyutsuz Reynolds sayısından söz edilebilir: R_C (kanal Reynolds sayısı=bozulmamış kanal akışını tanımlar.) ve R_P (parçacık Reynolds sayısı=parçacığa ve kanaldan geçişe dair parametreler içerir.)

$$R_C = \frac{U_m \times D_h}{\upsilon} \quad \textbf{(3.1)}$$

$$R_P = R_C \times \frac{a^2}{{D_h}^2} = \frac{U_m a^2}{\upsilon D_h} \quad \textbf{(3.2)}$$

Her iki boyutsuz ifade de maksimum kanal hızına (U_m), akışkanın kinematik viskozitesine ($\upsilon=\mu/\rho$, μ akışkanın dinamik viskozitesi ve ρ akışkanın yoğunluğu

olmak üzere) ve hidrolik kanal çapına ($D_h=2wh/w+h$, w kanalın genişliği ve h kanalın yüksekliği olmak üzere) bağlıdır. Mikro ölçekteki akışlarda parçacık akışı R_P'nin 1'den çok küçük olduğu viskoz etkileşimlerle açıklanmaktadır. Bu sistemlerde parçacıklar yüzeylerindeki viskoz sürükleme kuvvetleri sebebiyle yerel akışkan hızıyla hareket ederler. Makrosistemlerde ise R_P yükseldikçe akış çizgileri arasında hareket etme gözlemlenir. Bu kavram yüksek R_C oranlarında görülen ataletsel kaldırma kuvvetlerinin 'tubular pinch' etkisi ile parçacığa etki etmesinin ana sebebidir. Rijit parçacıklara etki eden baskın kuvvet duvar kuvvetidir, söz konusu olan diğer etkili kuvvet ise duvara doğru olan kayma kuvvetidir. Asmalov tarafından verilen bir eşitlikte söz edilen kaldırma kuvvetlerinin R_P'nin 1'den küçük olduğunun kabul edildiği durumlarda (sistem sonsuz iki levha arasında kabul edilerek) sistem parametreleri ile nasıl bağıntılı olduğu gösterilmiştir:

$$F_Z = \frac{\rho {U_m}^2 a^4}{{D_h}^2} f_c(R_C, x_C) = \frac{\mu^2}{\rho} {R_P}^2 f_c(R_C, x_C) \quad \textbf{(3.3)}$$

Bu eşitlikte verilen f_c kaldırma katsayısı olarak düşünülebilir. f_c parçacığın kanal içerisindeki konumuna ve parçacık Reynolds sayısına bağlı olmakla beraber parçacık geometrisinden bağımsızdır. Denge konumunda ($f_c=0$) duvar kuvveti ve duvara doğru

olan kayma kuvveti birbirine eşittir.Ataletsel kaldırma kuvveti parçacığın merkezden uzaklaşmasına sebep olan kuvvettir. Eşitlik 3.3'teki ifade atalet kuvvetini dengeleyen Stokes sürükleme kuvveti ($F_s=3\pi\mu a U_p$) ile birleştirilerek parçacığın ortalama hızı ifade edilebilir:

$$U_p=\frac{\rho U_m{}^2 a^3}{3\pi\mu D_h{}^2} f_c(R_C,x_C) \qquad \textbf{(3.4)}$$

f_c değerine yaklaşık olarak 0,5 değeri verilerek paralel plakalar arasındaki parçacıkların enine hareket miktarı da bu formülden hesaplanabilir.

Kanallar düz olmadığı zaman parçacıklar ve akışkan arasındaki ilave etkileşimler de göz önüne alınmalıdır. Bu durumda akışkanın kendi ataletinden ileri gelen ve Dean akışı diye adlandırılan ikincil rotasyonel akış da parçacıkların akış yönünü etkiler. Bu ikincil akışı karakterize etmek için iki boyutsuz sayı kullanılır:

Dean sayısı ($De=Re\left(\frac{D_h}{2r}\right)^{1/2}$) ve eğrilik oranı ($\delta=D_h/2r$).

Bu ifadelerde belirtilen r kanalın eğrilik yarıçapıdır.

Dean sayısının(<50) ortalama değerlerde bulunduğu durumlarda Dean akışının kanal merkezinden dışarıya doğru ve çeperlerden içeriye doğru olmak üzere iki farklı yönde dönen vorteks oluşturduğu görülür. Rotasyonel akış hızı ,

$$U_d\sim De^2\upsilon/D_h \qquad \textbf{(3.5)}$$

olarak ölçülebilir[5].

Kaldırma ve Dean akış kuvvetleri arasındaki etkileşim sayısal ifadeye dökülür ise Di Carlo ve çalışma arkadaşlarının ortaya koyduğu bağlantı ataletsel kuvvet oranı(R_f) olarak tanımlanır.

$$R_f\sim\frac{F_L}{F_D}=\frac{2R_C a^2}{D_h^3} \qquad \textbf{(3.6)}$$

Bu ifadeye gore üç farklı akış rejimi ortaya çıkabilir:

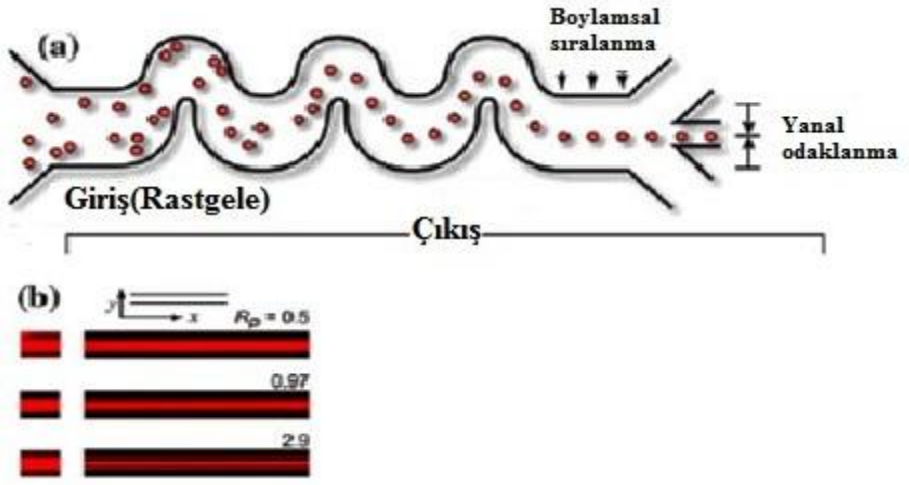
a)R_f»1olduğu durumlarda ikincil akış ataletsel etkilere oranla önemsiz kalır,

b)R_f«1 olduğu durumlarda parçacıklar rotasyonel akışın etkilerinden dolayı odaklanamazlar,

c)R_f ~1 olduğu durumlarda Dean sürükleme kuvvetleri sayesinde ortalama fokuslanma rejimine ulaşılır [6].

3.1 Düz Kanalda Odaklanma

Di Carlo ve çalışma arkadaşları partiküllerin düz kanalda atalet etkisiyle odaklanmasını inceleyen ilk araştırmacılar olmuşlardır (Şekil 3.1). Homojen olarak karıştırılmış 9 µm çapındaki partiküllerin 50µm×50µm kesitine sahip kanalda R_P=2,9'a düştüğünde (R_C=90'a denk geliyor.) dört ana kol halinde fokuslandıklarını göstermişlerdir (Şekil 3.4). Dört denge pozisyonu da kanalların yüzeylerinin merkezlerindedir ve R_P azaldıkça parçacıklar kanal yüzeylerine daha da yaklaşmaktadırlar.



Şekil 3.1: Kanallarda odaklanmalar [5].

Şekil 3.1 (a)'da partikülün dönel kanalda sürekli ataletsel odaklanmasının şematik çizimi görülmektedir. Şekil 3.1 (b)'de ise Düz dikdörtgen kesitli kanalda 9µm'lik polisitiren florasanlı taneciklerin üstten görünüşleri görülmektedir. Partiküllerin odaklanmaları dört tekil akış çizgisi şeklinde oluşmaktadır [5].

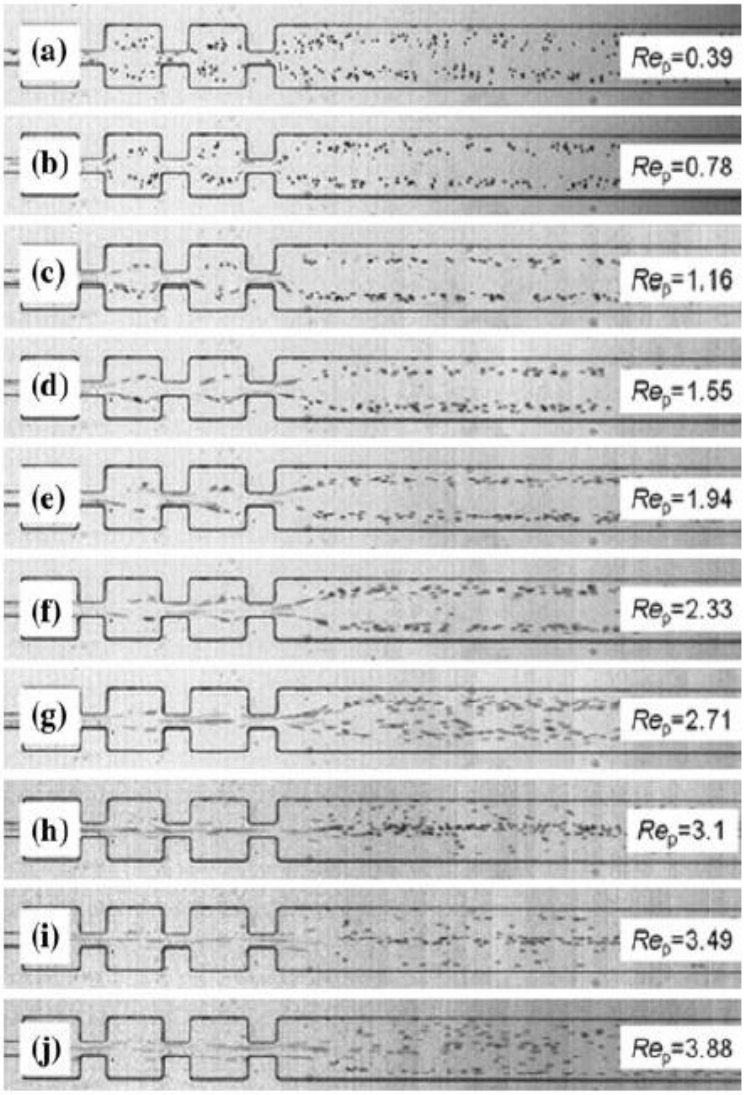
Bhagat ve çalışma arkadaşları partiküllerin düz kanalda atalet etkisiyle odaklanmasının en/boy oranına da bağlı olduğunu bulmuşlardır. R_P=0,19 iken (R_C=90'a denk geliyor.), 1,9 µm çapındaki florasan partiküller 20µm×20µm kesitindeki kanalda çevreden yaklaşık olarak 0,2 D_h uzaklıkta çevre etrafında geniş bir alana odaklanmışlardır ki bu sonuç da Kim ve Yoo'nun çalışmalarıyla örtüşmektedir [5].

Aynı R_C'de, aynı partiküller, Di Carlo ve çalışma arkadaşlarının da bulduğu gibi 20µm×50µm kesitindeki dikdörtgen kanalda, uzun kenar duvarı boyunca sıralanmışlardır.

Son odaklanma olgusu ise Bhagat ve çalışma arkadaşları tarafından bir çözeltiden sürekli filtrasyon ve parçacık süzme ile kanıtlanmıştır. Ayrıca tekil hücrelerin monosaçılmış damlacıklarda kontrollü enkapsülasyonları (Edd ve çalışma arkadaşları,2008) ve aşırı hücre çıkışlarında kılıfsız ataletsel hücre sıralama (Hur ve çalışma arkadaşları, 2009) gibi çalışmalarla da kanıtlar artmıştır [9].

Bir başka çalışmada ise Park ve arkadaşları, partiküllerin 80 farklı dalgalı dar ve geniş (genişleyen) kanalda atalet etkisiyle odaklanmalarını araştırmışlardır. Geniş bölümlerin köşelerindeki vorteks akışlarının varlığı partikül odaklanmasını etkiler. 7 μm'lik polimer mikroküreleri, R_P=0,18-2,3 iken ($33<R_C<93$'e denk geliyor), kanalın son genişleme bölümünde çevreden yaklaşık olarak 0,2 D_h uzaklıkta iki yatay pozisyonda sıralandığını gözlemlemişlerdir (Şekil 3.2).

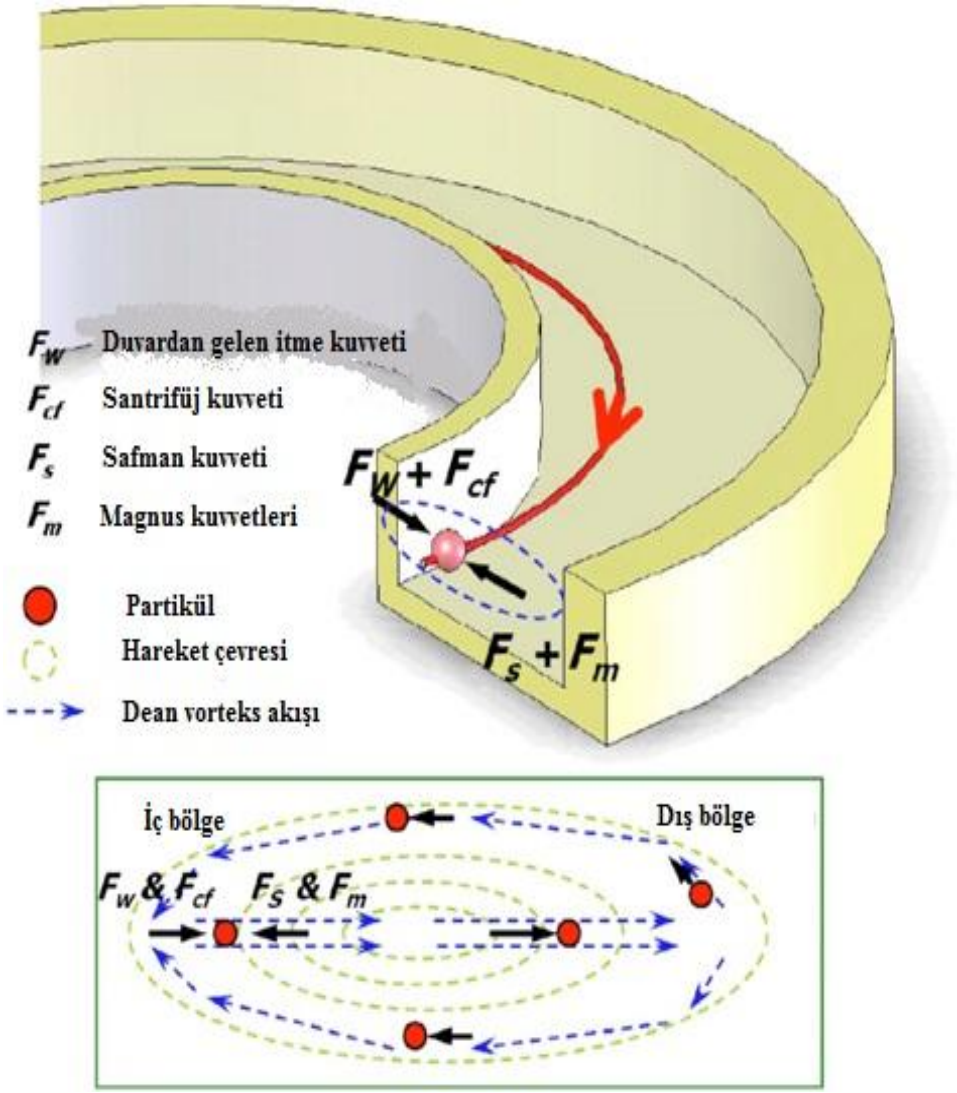
$3< R_P <3,5$ olduğunda Şekil 3.2'de görüldüğü gibi parçacıklar kanal merkezi boyunca tek hizada sıralanmaktadırlar. Benzeri bir odaklanma, Faivre ve arkadaşları tarafından tekil geometrik yapıya sahip bir düz kanalda kan plazmasını kan hücrelerinden ayırma deneyi yapılırken (2006) gerçekleştirilmiştir [8].



Şekil 3.2 : 7 μm'lik polimer partiküllerin düz çoklu-orifis mikrokanalında farklı partikül Reynolds sayılarında(R_P) ataletsel odaklanmaları [8].

3.2 Dönel Kanalda Odaklanma

Tartışılan tanımlar olsa da dönel kanallarda odaklanma duvardan gelen kaldırma kuvvetleri, santrifüj kuvvetleri, Saffman ve Magnus kuvvetleri ve Dean vorteks akışının dengelenmesi sonucunda oluşur (Şekil 3.3) [7].



Şekil 3.3 : Dönel kanalda asimetrik 'tubular pinch' etkisi [7].

Santrifüj kuvvetlerinin eklenmesiyle yavaş ikincil akış veya Dean vorteksi oluşur, bu da düzenli 'tubular pinch' etkisini değiştirir. Partiküller iç kısımda dengede yoğunlaşırlar.

Saffman kuvvetleri, akışın partiküllerin itmesi veya sürüklemesiyle sağlandığı kabulünü yapar iken diğerlerinde elektriksel olarak nötr olan yüzen parçacıkların akışta sürüklendiği ve odaklanma davranışının ataletsel kaldırma kuvvetleri ve Dean akışı içindeki uyum ile sağlandığı kabul edilir. Dean sayısı ve Dean hızı arasındaki sayısal ilişki farklı terimler ile ortaya konulmuştur. Eksik kalan diğer bir alan ise ataletsel kaldırma kuvvetidir; son zamanlarda sonlu partikül büyüklüğü kabulünün daha kesin tanımlar sağlayacağı görülürken, bazı makalelerde nokta-partikül kabulü yapan ataletsel kaldırma kuvvetine dair türevler alınmıştır.

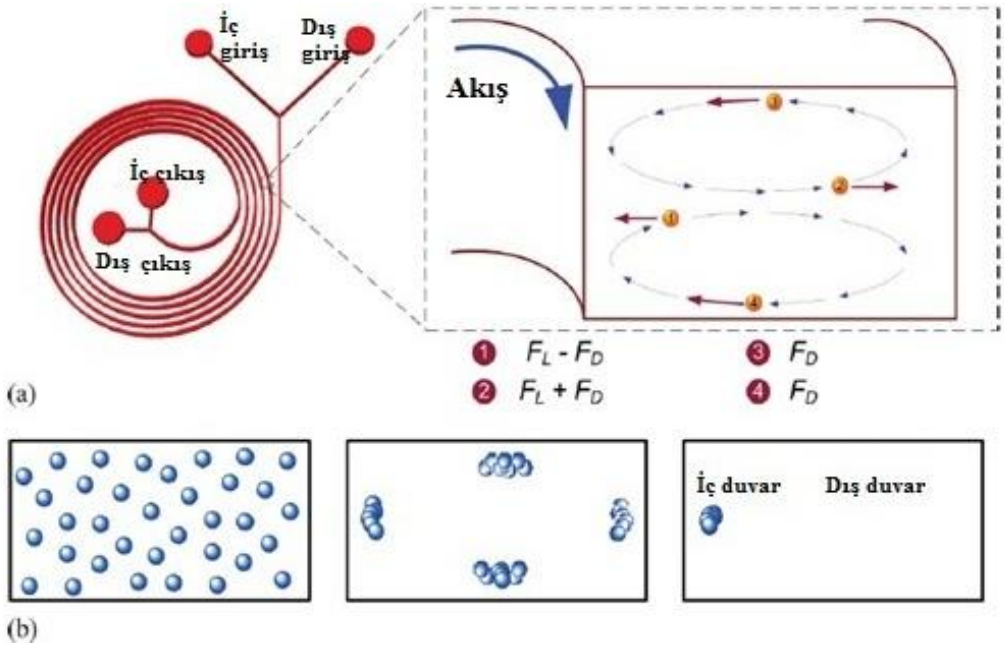
Ataletsel kaldırma kuvvetleri, a çapındaki partiküllerin D_h hidrolik çapına sahip sonlu kanalda Reynolds sayısı ($Re_C=\rho UD_h/\mu$) ile odaklanmasının altında yatan faktörlerden biridir. Burada ρ akışkan yoğunluğu, μ akışkan viskozitesi ve U kanaldaki ortalama hızdır. Nokta-partikül kabülü kullanılır ise yanal yer değiştirme ve odaklanmayı sağlayan kaldırma kuvveti ($F_L=f_L PU^2 a^4/D_h^2$, burada f_L kanalda partikülün konumuna, kanalın Reynold katsayısına ve kanalın yükseklik/genişlik oranına bağlı olarak değişen kaldırma katsayısıdır.) kanal boyunca eşit olarak yayılmış gibi düşünülerek hareket edilir.

Son çalışmalarda, sonlu partikül büyüklüğü kabulünde kaldırma kuvvetinin kanaldaki pozisyona ve partikül büyüklüğüne bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (Kanal merkezinin yakınında, $F_L=f_1\rho U^2 a^3/D_h$; kanal duvarının yakınında, $F_L=f_2\rho U^2 a^6/D_h^4$). Kanal merkezinin yakınındaki F_L hesabının kanal duvarının yakınındaki yatay hızı azalttığı kabulü yapılarak, yatay yer değiştirme verilen bir aşağı akım mesafesinde partikül Reynold sayısı ($Re_p=\rho Ua^2/(\mu D_h)$)ile orantılı olarak gösterilebilir.

Dönel kanal geometrilerinde yatay partikül yer değiştirmesi gözlenmektedir. Akışkandaki santrifüj etkilerinden (Dean akışı gibi) kaynaklanan ikincil akışların partiküllerin hareketi üzerinde rol oynadığı ve eşitlik pozisyonunu etkiledikleri düşünülerek hesaplar yapılır fakat bu sistemsel olarak ortaya konulmaz. İkincil akışlar mikro yapılı kanallarda asılı kalan mikropartikülleri süzme kabiliyetine sahiptirler ve de partikül konumlanmasını büyük hacimlerin parçalarında da yönlendirebilirler. Dean akışı ters yönlerde dönen vorteksler tarafından karakterize edilir. Dönel kanallardaki akışı eğrilik yarıçapı (r) ile ifade edilen iki boyutsuz sayı açıklamaktadır; Dean sayısı ($De=Re_C[D_h/(2r)]^{1/2}$) ve eğrilik oranı ($\delta=D_h/(2r)$).

Dean akışı (De^2 ile ölçeklendirilir.) ikincil akışta sürüklenen partiküller üzerinde bir sürükleme kuvveti etkisine sahiptir ve bu ikincil akış tarafından yönlendirilir. Bu kuvvetin maksiumum değeri Stokes sürükleme kuvvetiyle hesaplanabilir ($F_D=\rho U^2 aD_h^2/(2r)$).

Dönel kanal sistemlerindeki odaklanma, daha önceleri de çalışmaları yapılan asimetrik dönel kanallardaki odaklama çalışmalarına dayanır ve ataletsel kaldırma ve sürüklemenin ikincil vorteksler tarafından dengelendiğini ortaya koyar (Şekil 3.4) [8].



Şekil 3.4 : Spiral mikrokanal kesitleri. a) Spiral mikropartikül ayırıcının şeması. b)Mikropartiküller için ataletsel yer değiştirme [9].

Şekil 3.4 (a)'da dizayn iki giriş iki çıkış içermekte olup numune içteki girişten verilmektedir. Akışkanda asılı partiküller kaldırma kuvvetleri ve Dean sürükleme kuvveti etkisi altında mikrokanal içerisinde farklı ilerleme noktalarından geçmektedirler. Şekil 3.4 (b)'de rastlantısal olarak dağılmış partiküller kaldırma kuvvetleri birbirlerini dengeledikleri zaman 4 eşitlik pozisyonunda sıralanmaktadırlar. a_p/D_h ~0,1 olduğunda Dean vortekslerinden kaynaklanan ek kuvvetler 4 hizada sıralanmayı sadece mikrokanal iç duvarında sıralanmaya indirgemektedir [9].

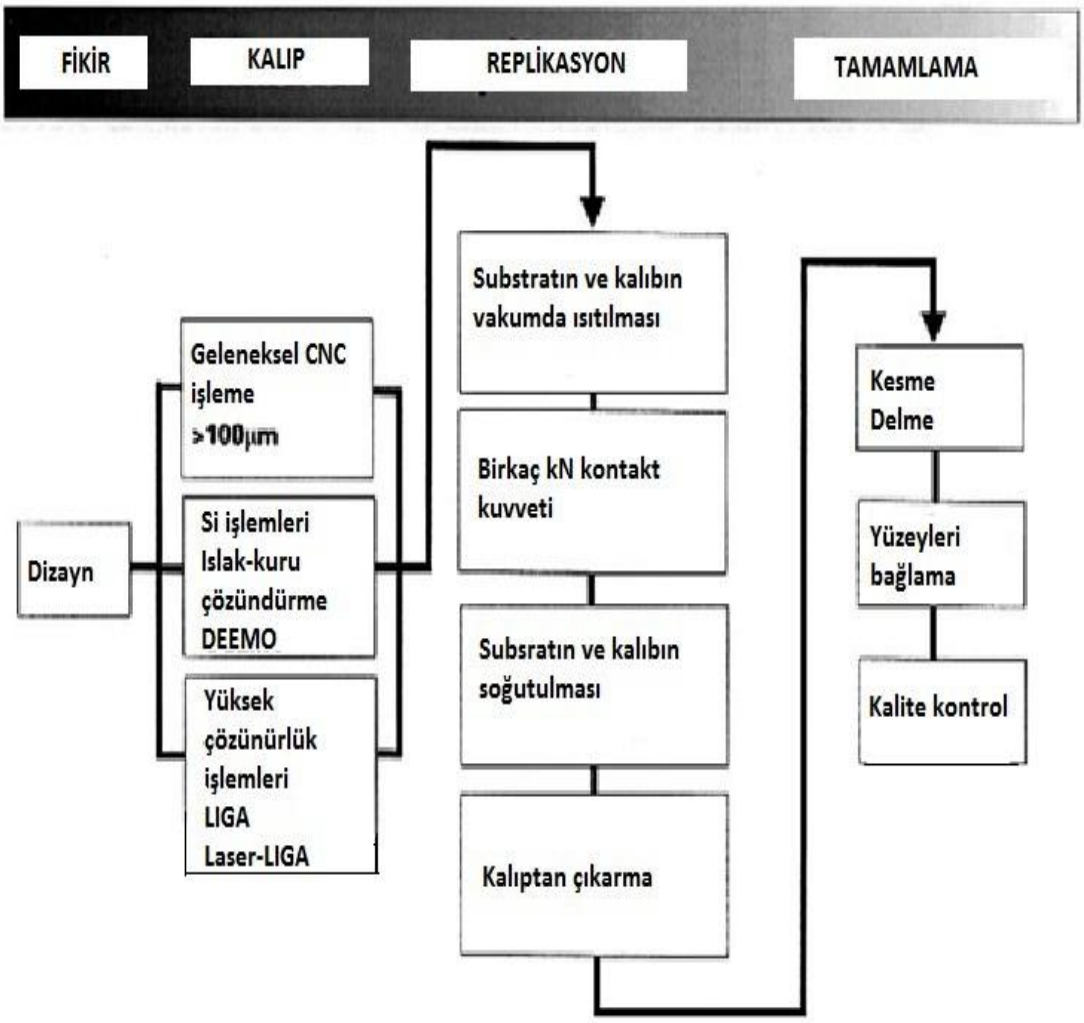
3.3 Çalışma Alanı

Çalışmamızda kullandığımız gibi, minyatürize edilmiş toplam analiz sistemleri (μTAS) veya diğer bir adıyla lab-on-a-chip sistemleri analizler için yüksek performansları, yüksek hızları, yüksek çıktı oranları, göreli düşük maliyetleri ve integrasyona, minyatürize edilmeye ve otomasyona uygun olma kabiliyetlerinden dolayı tercih edilmektediler.

Mikro çiplerde en önemli olarak nitelendirebileceğimiz özellik ise paralel integrasyona ve çoklu metod kombinasyonlarına çok uygun olmalarıdır. Kimya, biyoloji ve çevre çalışmalarında da bu husus gün geçtikçe önem kazanmaktadır [10].

4. MATERYAL VE METODLAR

Materyal ve metodları belirlemeden önce geçilmesi gereken aşama fikir aşamasıdır. Şekil 4.1' de olası üretim fikri süreci gösterilmektedir:

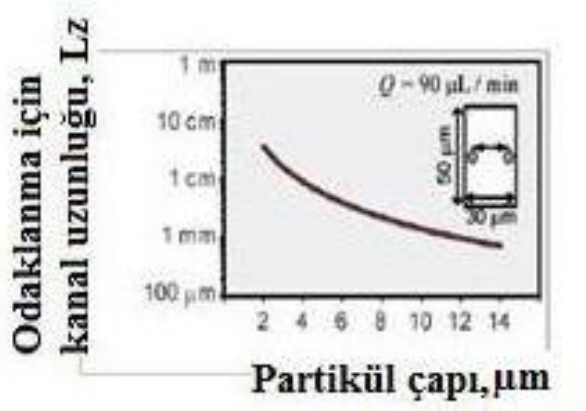


Şekil 4.1 : Mikrosistem dizayn etmeden önceki fikir üretim sürecinde düşünülecek hususlar [12].

4.1 Ataletsel Odaklanma İçin Pratik Kalıp Dizayn Kuralları

Ataletsel odaklanmanın içerdiği kuvvetlerdeki komplekslik herhangi bir sisteme kolayca uygulanabilecek genel dizayn kurallarının geliştirilmesinde zorluk oluşturur. Buna rağmen düz dikdörtgen kanallar için çeşitli kabuller yaparak

dizayn kararlarını aydınlatacak oldukça basit eşitliklere ulaşılabilir (Şekil 4.2). Bu kabullerin doğruluğunun deneysel olarak titizlikle kanıtlanmadığı unutulmamalıdır.



Şekil 4.2 : Kanal dizaynda kullanılabilecek odaklanma-partikül çapı grafiği [11].

(1) Eşitlik pozisyonunda odaklanma için gerekli olan kanal uzunluğu (L_f),

$$L_f = \frac{\pi \mu H^2}{\rho U_m a^2 f_L} \qquad \textbf{(4.1)}$$

Ortalama f_L, H (partikülün ilerleme gösterdiği yönde kanal genişliği) /W (genişlik) oranı 2 ile 0,5 arasında değişir iken yaklaşık olarak 0,02-0,05 aralığında değişmektedir. Şekil 4.2'de de görüldüğü gibi tipik bir kanal geometrisi için odaklanma uzunluğu partikül büyüklüğünün bir fonksiyonudur. μ akışkan viskozitesi, ρ akışkan yoğunluğu, U_m kanaldaki akışkanın maksimum hızı ve a partikül çapıdır.

(2) L uzunluğundaki kanaldaki odaklanma için uygun olan akış oranı (Q),

$$Q = \frac{2\pi \mu W H^3}{3\rho L a^2 f_L} \qquad \textbf{(4.2)}$$

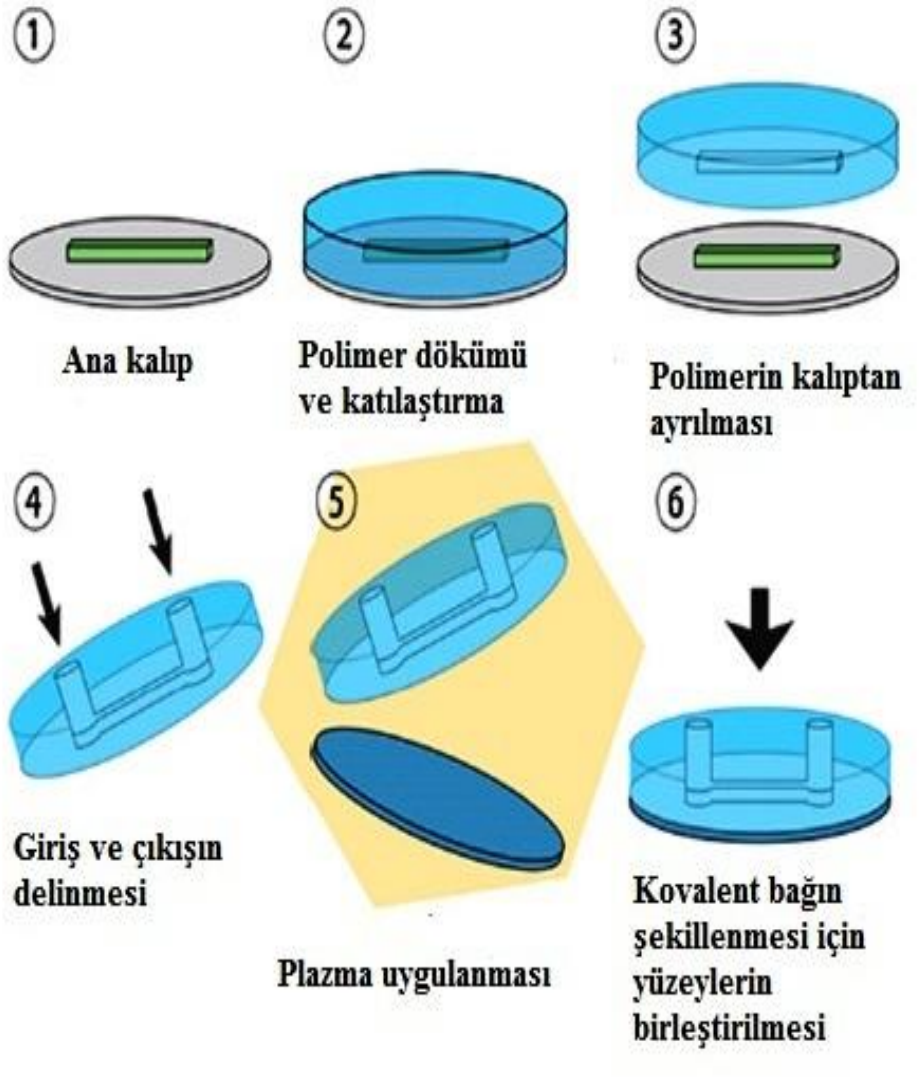
Parçacık hareketi yönündeki kanal boyutuna H denilmiştir, harekete dik yöndeki kanal genişliği ise W ile ifade edilmiştir. Yukarıda yazılan formüle, paralel plakalar arasındaki akışta maksimum hızın ortalama hıza oranı düşünülerek 2/3 çarpanı getirilir ve bu da kanal yükseklik:genişlik oranına bağlıdır.

(3) Dönel kanallardaki odaklanmayı sağlamak için basit yön göstericiler,

Uzunluk ve akış oranın gerekliliklerine dair ifadeler (1) ve (2)'de verilmiştir. Bunlara ek olarak aşağıda verilen eşitsizliğe de uyumlu dizayn yapılmalıdır:

$$R_f = \frac{a^2 R}{H^3} > 0.04 \qquad \textbf{(4.3)}$$

R maksimum eğrilik yarıçapını, H ise kanalın minimum boyutunu ifade etmektedir [11,12].



Şekil 4.3 : Biyolojik çalışmalarda kullanılan bir mikrosistemin temel üretim sıralaması [13].

4.2 Kalıp Malzemesi Olarak SU-8

SU-8 IBM tarafından bulunmuş bir negatif ışığa duyarlı rezistans polimerdir. Işığa duyarlı olan bir malzeme negatif diye nitelendiriliyor ise belirli dalga boylarında ışığa maruz kalan bölgelerin kendi içlerinde moleküler bağ oluştuğu, ışığa maruz kalmayan alanların ise çözündürülerek ortamdan uzaklaştırılıp kalıp şeklinin elde edildiği anlaşılabilir. SU-8 400 nm'nin altındaki dalga boylarına duyarlıdır ve 360 nm'den kısa dalga boylarını absorbe eder.

UV ışığının yakınındaki ışıklara maruz kalmak, SU-8 formülünün içerisinde güçlü bir asit olan photoinitiatorun oluşmasına sebep olarak SU-8 içinde moleküler bağlanmayı başlatır ve moleküler bağlanma termal olarak hızlanır. Çalışmamızda kullanılan SU-8 Microchem firmasından alınmıştır.

Microchem birçok SU-8 formülasyonunu üretmektedir, bu formülasyonlar 2 ile 100 arasında numaralarla öneklendirilmektedir. Verilen önekler spinning cihazı 3000 rpm hızında döndürülürken oluşacak SU-8 tabakasının mikrometre cinsinden sayısal değerini göstermektedir. SU-8, yükseklik/genişlik oranı yüksek olan yapıların üretilmesine olanak sağlar, bir kaplamada 200 μm'den fazla yükseklik elde edilebilir.

Doğru SU-8 formülasyonu ve uygun seçilen dönme hızıyla waferın üzerine bir kerede 2 μm ile 200 μm arasında değişen yüksekliklerde kaplama yapılabilir.

Microchem firması SU-8 kaplama prosesinde aşağıdaki ana başlıkların sırası ile uygulanmasını tavsiye etmektedir:

1. Yüzey hazırlama
2. SU-8 kaplama
3. 65 ^{o}C-95 ^{o}C arasında ön ısıl işlem (pre-exposure)
4. Işığa maruz bırakma
5. 65 ^{o}C-95 ^{o}C arasında sonraki ısıl işlem (post-exposure bake)
6. Çözündürme
7. Temizleme ve kurulama (rinse)
8. Son ışıl işlem (isteğe bağlı)

SU-8 MEMS'te ve mikroakışkanlarda pek çok yapı ve uygulamada kullanılmaktadır. MEMS'te kullanılmak üzere üretilen bazı yapılara kantilevır ve düzlem dışı yapıları örnek verebiliriz.

SU-8 mikroakışkan uygulamalara saydamlığı ve biyouyumluluğu sayesinde uyabilmektedir. Etrafı çevrili mikrokanalların üretiminde bazı problemler olsa da SU-8 mikroakışkan kanalların, akışkansal arabağlamaların ve diğer mikroyapıların da üretiminde kullanılmaktadır. Ayrıca SU-8, elastomerlerin soft lithography diye adlandırılan PDMS cihaz üretiminde de sıkça kullanılan bir polimer kalıp malzemesidir [14].

4.3 Mikroakışkan Araçlarında Kullanılan Polimerler

İlk üretilen mikroakışkan sistemler o dönemde kullanılmakta olan mikroelektronik ve mikroelektromekanik sistemlerin (MEMs) avantajlarından faydalanılabilmesi için silisyum ve camdan üretilmişlerdir. Silisyum ve cam o dönem için çekici malzemeler olmasına rağmen, günümüzde polimerler mikrosistemler içerisine basit ve ucuz şekilde entegre olabildikleri için mikrosistemlerin üretimi için tercih edilmektedirler (Şekil 4.3).

Mikroakışkan sistemlerin üretiminde kullanılan polimerlere örnek olarak poliüretan, polikarbonat, polimetilmetakrilat (PMMA), polistren, polietilenteraftalat glikol (PETG), polivinilklorit ve polietilen verilebilir [15].

4.3.1 PDMS

Yumuşak polimerler (elastomerler), sistemlerin üretiminde avantajlara sahiplerdir. Özellikle PDMS soft litografi yöntemiyle mikrokanal üretimlerinde kullanılan bir polimerdir. Yüksek çözünürlüklü yazıcı fotomaskeleriyle üretilen saydam görüntüler 20μm boyutlarına kadar yüksek güvenilirlikle elde edilebilmektedirler. PDMS'in elastomerik özellikleri bazı mikroakışkan uygulamaları için oldukça uygundur.

PDMS'ten yapılan sistemler kolaylıkla diğer sistemlere bağlanabilirler. Özellikle sıcaklığın 40-95 °C olabileceği biyolojik malzeme kullanılan uygulamalar için PDMS, ayrıca birçok optik algılama metoduyla da görünür/UV alanında da saydam olduğu için uyumludur. Protein ve hücreler için toksik olmadığı ve gazı geçirgen olduğu için hücresel çalışmalara elverişlidir [16].

PDMS oksidize edildiğinde duvarlar negatif yüklendiklerinden dolayı nötr veya sıvılarla temas ettiklerinde elektroozmotik pompalama desteklenmiş olur ve özellikle yüksek yüzey enerjili sıvılar (özellikle su) tarafından kanal kolayca doldurulabilir.

Çizelge 4.1 : PDMS'in fiziksel ve kimyasal özellikleri [17].

Özellik	**Karakteristik**	**Sistemlere Fayda**
Optik	Saydam; UV ile 240 nm hassasiyetle kesme	240-1000 nm arasında optiksel dedekt edilebilir
Elektriksel	Yalıtkan; arıza oluşturma voltajı 2×10^7 V/m	Gömülü devrelere izin verir; açık bağlantılarda kasıtlı bozmalara uygundur
Mekaniksel	Elastomerik; ayarlanabilir Young modülü, ortalama değer(~750kPa)	Yüzeylere uyabilir; geri dönebilir deformasyona izin verir; kalıptan çıkarılmaya kolaylık sağlar
Termal	Yalıtkan; termal iletkenlik 0,2 W/(Mk); termal genleşme katsayısı 310 μm/(m°C)	Isıtılmış çözeltileri yalıtmak için kullanılabilir; elektroforetik ayrıştırmada oluşan özgül dirençten olan ısının dağılmasına izin vermez
Yüzeylerarası	Düşük serbest yüzey enerjisi(~20 erg/cm^2)	Parçalar kalıptan kolaylıkla ayrılabilir; malzemelere hava boşluğu kalmayacak şekilde bağlanabilir

Geçirgenlik	Sıvı su geçirmez; gaz ve apolar organik çözücülere geçirgen	Kanallarda su içeren solüsyonlar bulundurabilir; kütle halinde malzemeden gaz iletimine izin verir; birçok organik çözücü ile uyumsuzdur
Reaktivite	Tepkimeye girmeyen; plazmaya maruz kalınca oksitlenebilir[$Bu_4N^+F^-$ ((TBA)F)]	Birçok reaktife karşı tepkisizdir; yüzeyi aşındırılabilir; hidrofilik hale getirilebilir ve silanollere karşı aktif yapılabilir; (TBA)F ile aşındırma yüzey topografisini değiştirebilir
Toksisite	Toksik değil	Canlı ortam içine monte edilebilir

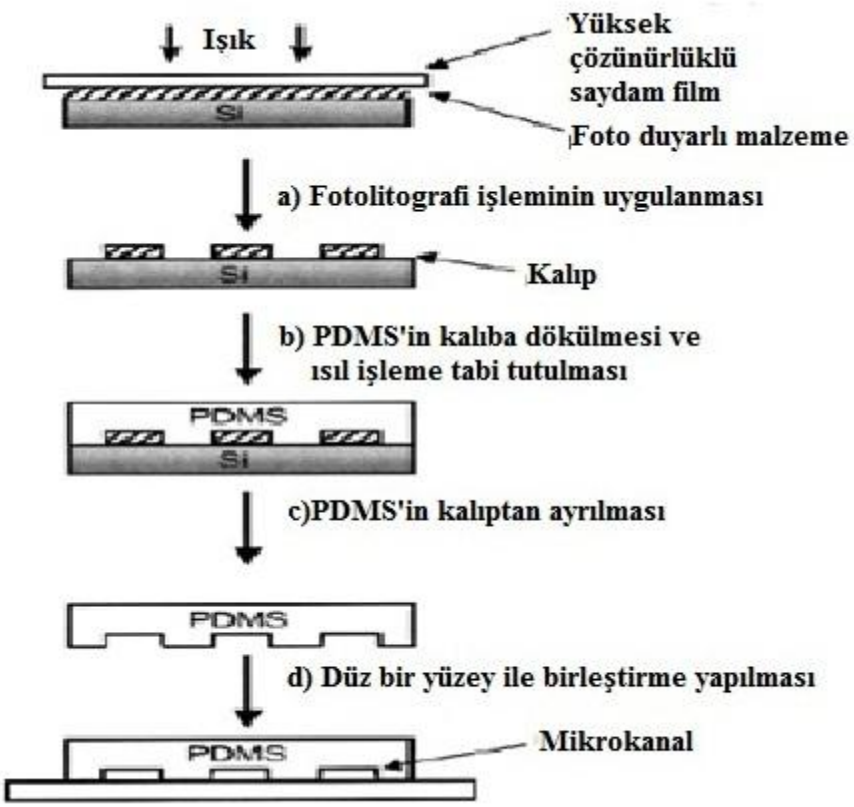
Günümüzde PDMS'in mikroakışkan sistemlerindeki uygulamalarda verimini arttırmak için üç kategoride incelenen yüzey modifikasyon yöntemleri kullanılmaktadır: Gaz fazı metodları, ıslak kimyasal metodlar ve her iki işlemin birarada kullanıldığı metodlar.

Gaz fazı metodları; plazma oksidasyon, ultraviyole (UV) ışığı verme, kimyasal buhar çöktürme (CVD) ve metal bileşiklerini püskürtme ile kaplama metodlarıdır.

Islak kimyasal metodlar; katman katman (layer by layer-LBL) çöktürme, sol-jel kaplamalar, silanizasyon, yüzey aktif maddelerle dinamik modifikasyon ve protein adsorpsiyon metodlarıdır.

Son olarak gaz fazı metodları ve ıslak kimyasal metodların birarada kullanıldığı metodlar ise plazma oksidasyon yöntemiyle ön işlem yapıldıktan sonra silanizasyon ve LBL metodlarını uygulamak gibi metodları içerir [18].

PDMS tekrarlayan $–O\text{-}Si(CH_3)_2–$ gruplarından oluşur ki bunlar da oksijen plazmaya maruz kaldıklarında metil grupları ($Si–CH_3$) zarar görür, silanol grupları (Si–OH) ise oluşurlar. Garbassi ve arkadaşlarının da ortaya koyduğu gibi yüzey katmanının oksidasyonu hidroksil gruplarının konsantrasyonunu arttırır ve bu da güçlü moleküller arası bağların oluşmasını sağlar. Silanol grupları doğada polar olarak bulundukları için yüzeyi hidrofilik yaparlar ve bu deiyonize suyun kontak açısında önemli bir artma sağlar. Bu silanol grupları diğer yüzey ile de birleşince daha da yoğunlaşmış olurlar. Hem PDMS, hem de cam için bu reaksiyonlar bir su molekülünün kaybından sonra –Si–O–Si– bağlarını kuvvetlendirir. Bu kovalent bağlar katmanlar arasında sıkı ve geri dönüşü olmayan conta görevi görürler [17].



Şekil 4.4 : Hızlı prototipleme için akış şeması [17].

Hızlı prototiplemede Şekil 4.4'te de görüldüğü gibi kanal sistemleri bir CAD programında dizayn edilir. Yüksek çözünürlükteki saydam film (~5000 dpi),

CAD dosyasındaki şekili işleyen ticari bir yazıcıda üretilir. Şekil 4.4 (a)'daki saydam film ana kalıbı üretmek için kontakt fotolitografi yönteminde foto-maske olarak kullanılır. Şekildeki kalıp foto duyarlı malzemenin pozitif olarak sıyırıldığı bölgeyi içerir ve PDMS için kalıp şeklini oluşturur. Şekil 4.4 (b)'deki adımda katılaştırıcı ile karıştırılmış olan sıvı PDMS kalıbın üzerine dökülür ve ısıl işleme tabii tutulur. Şekil 4.4 (c)'deki adımda PDMS kalıptan ayrılır. Şekil 4.4 (d)'de gösterilen son adımda PDMS düz bir yüzeye serilerek kanalların kenarlarının yüzey ile yapışması sağlanır (Yapıştırmak için ek işlemler uygulanabilir.) [17].

Mikroakışkan uygulamalarında genellikle kullanılan PDMS, iki temel bileşenli(bağlayıcı ve siloksan, karışma oranı kütlesel olarak 1:10) olan Dow and Corning's Sylgard 184'tür. Bağlayıcının karışımdaki oranını arttırmak, üretilen PDMS'in rijitliğini arttırmak olarak bilinir ve üretilen PDMS'in mekanik özelliklerini değiştirmek için yapılan ısıl işlem çevrimlerinin değişmesine sebep olabilir. Ayrıca PDMS'i diğer malzemelerle karıştırmak PDMS'in mekanik özelliklerini değiştirebilir veya standart PDMS'ten farklı özellikler kazanmasına sebep olabilir. Başka bir malzeme ile kaplama da tercih edilebilir özellikler kazanmasını sağlayabilir.

En iyi sonucun elde edilmesi için karıştırma yapıldıktan sonra PDMS vakum bölmesinde gaz baloncuklarından arındırılmalıdır. Bu esnada PDMS baloncukları patlayıp sönerken etrafa zarar verilmemesi için de PDMS dar boyunlu bir şişede olmalıdır. PDMS'in viskozitesi zamanla kademeli olarak düşüyor olsa da karıştırmadan yaklaşık 2 saat sonrasına kadar üzerinde çalışılabilir.

4.3.1.1 PDMS döküm

PDMS bir elastomer olarak kalıptan kolay çıkarılabilme, nano ölçekte aktarılabilmeye uygun olma, ısıl kür esnasında çekme miktarının az olması(yaklaşık %1) ve mükemmel elastik yetenekler gibi özelliklere sahip olarak bilinir.

PDMS birçok karmaşık şekildeki kalıba uyum sağlar ki bu döküm işleminin en önemli adımıdır.

4.3.1.2 Kalıplar

PDMS'in dökülebileceği bir kalıp hazırlamak fotolitografi yöntemi ile mümkün olabilir. Bunun için bir maske ve ışık kaynağına ihtiyaç vardır, ışık kullanılarak ışığa duyarlı rezistans polimere maskedeki şekil aktarılır. Çözünürlük isteğine bağlı olarak lazer uçlu kafa (1200 dpi veya 250 µm çözünürlüğü sağlayan) ile işlenen maske, yüksek çözünürlüklü saydam polimer filmi maskesi (10000 dpi/30 µm) veya kuvars üzerine biriktirilmiş kromlu lazer maske (420000 dpi/600 nm) kullanılabilir.

En yüksek çözünürlüğe sahip maskeler çözünürlüklerinin büyüklüğü oranında pahalıdırlar ve mikroakışkan ile temasta olacak kalıbın yüksekliği bir yüzey üzerinde yaklaşık 100 mm ile sınırlıdır.

Kalıp genelde negatif kalıptır, kalıbın içine dökülen PDMS kalıbın boşluklarını doldurur. Bazı hususlar kalıbın dizayn özelliklerini kısıtlar:

- Kalıp yeniden kullanılacaksa PDMS sürekli olmalıdır. Kalıp harcanan kalıp olacak ise çok delikli topolojiler ve üç boyutlu yapılar dökülebilir.
- Dökülerek üretilecek parçanın özellikleri maskenin çözünürlük ve illüminasyon sisteminin sınırları ile uyumlu olmalıdır.
- Yükseklik: Genişlik oranı 1: 1'e yakın olan yapılar kolay üretilir. Bu oran yükseldikçe kalıp için çoklu kaplama/ışığa maruz bırakma çevrimlerine veya LIGA (**Li**thographie, **G**alvanoformung, **A**bformung) gibi çok pahalı işlemlere gerek duyulabilir.

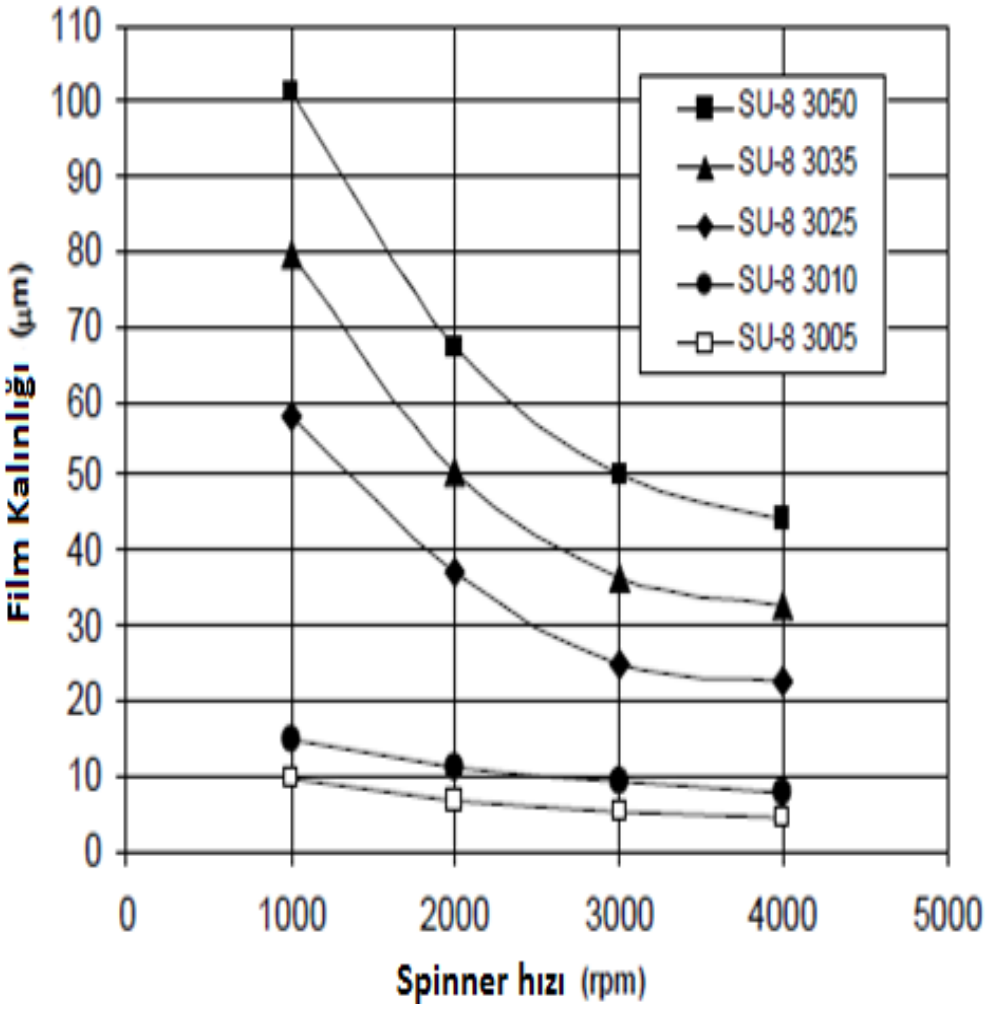
  Yaklaşık 1: 4'ten küçük yükseklik: genişlik oranına sahip yapılı kalıplar ise eğer PDMS daha rijit yapılmamış ise PDMS'in kullanımdaki çökme eğiliminden dolayı zor kullanılırlar.

PDMS dökümü için yapılacak kalıp çeşitli malzemelerden yapılabilir çünkü fotolitografi yöntemi uygulanabilecek birçok ışığa duyarlı resistans malzeme vardır. Bu çalışma için SU-8 seçilmiştir. SU-8 ve diğer malzemeler ile farklı yüzey kalınlıkları elde etmek mümkündür. SU-8, PDMS tabanlı mikroakışkan yapıların üretiminde en sık kullanılan kalıp malzemesidir. Tek bir spinning kaplama işleminde maksimum kalıp kalınlığı yaklaşık 250 µm'dir. Biz spinning kaplama işlemlerimizde 55 µm'yi amaçlayarak kaplama yaptık.

Spinning kaplama işlemi aşağıdaki sıra ile yapılmaktadır:

1. SU-8 polimer, pulun üzerine dökülür, pul için Si malzeme uygundur.

   Biz üretimimizde 500 rpm hızıyla döndürme yapıp yüzeyin düzleşmesi için 15 saniye bekleyerek pulu SU-8 ile kapladık (Şekil 4.5). Final film kalınlığımız 55 ± 3 µm oldu.



Şekil 4.5 : SU-8 3000 serisi için spinner dönme hızı-kalınlık grafiği (21^{o}C US ve EU) [20].

2. SU-8 üzerinde gaz baloncukları var ise mümkünse kullanmadan baloncuklar giderilmelidir. SU-8'i 50-60^{o}C'ye kadar ısıtmak bunun için yeterlidir.
3. SU-8 ön ısıtma (prebake) yapılıp içindeki çözücü buharlaştırılarak, ışığa maruz bırakılmak için hazır hale getirilir.

   Biz 75 dakikalık ön ısıtma işlemimiz için 90^{o}C'ye ısıtılmış taşlanmış Alüminyum hot plate kullandık (Çizelge 4.2). İyileştirilmiş SU-8 film adhezyonu için gerekli sıcaklığa 5 ^{o}C/dakika hızı ile çıkılmalıdır.

Genellikle film kalınlaştıkça çözücünün tamamının buharlaşma süresi artar, bu da kaplama maksimum kalınlığı limitini belirler.

Çizelge 4.2 : Kalınlık-Ön ısıtma süresi tablosu [20].

Kalınlık (Mikrometre)	**Ön Isıtma Süresi (95 ^{o}C'de x dakika)**
4-10	2-3
8-15	5-10
20-50	10-15
30-80	10-30
40-100	15-45

4. SU-8 kaplanmış Si pul üzerine maske koyularak yaklaşık 350-400 nm dalga boyundaki UV ışığına maruz bırakılır. SU-8 temin edilen firma, maruz kalma enerjisi-film kalınlığı grafiğini sunmuş olmalıdır. Firma bu grafiği sunmadan önce doğruya yakın sonuçlar elde etmek için çokça deney yapmış olmalı ve olası hataları görmüş olmalıdır. Bizim deneyimizde kullandığımız maruz kalma enerjisi 500 mJ/cm^2 (MA-6/UV400, SUSS Microtec, Garching, Germany) olup dalga boyu 350-400 nm değerlerindeki UV ışığı kullanılmıştır (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3 : Kalınlık-Verilen enerji dozu tablosu [20].

Kalınlık (Mikrometre)	**Verilen Enerji (mJ/cm^2)**
4-10	100-200
8-15	125-200
20-50	150-250
30-80	150-250
40-100	150-250

5. Daha kalın yapıların elde edilmesi 1 ile 4 arasındaki adımları tekrarlamak suretiyle sağlanabilir.
6. Madde 4'ün ardından ısıl kür işlemi yapılarak SU-8'in ışığa maruz kalan kısımları çapraz bağlarla bağlanmış olunur. Bu da o kısımların çözündürülmesi için gereklidir. Bu kür işlemi de deneyim gerektirmektedir. 15 dakika sürecek işlem 5 ^{o}C/dakika hızla sistem 90 ^{o}C 'ye varana kadar sürdürülmelidir (Çizelge 4.4). Sistem aynı hızla da soğutulmalıdır. Sıcaklığı arttırıp azaltırken dikkatli olmak, görünen çatlakların miktarını ve iç gerilmelerden kaynaklanan eğilmeyi azaltacaktır.

Çizelge 4.4 : Kalınlık-Isıl işlem süresi tablosu [20].

Kalınlık (Mikrometre)	**Isıl İşlem Süresi (65 ^{o}C'de x dakika*)**	**Isıl İşlem Süresi (95 ^{o}C'de x dakika)**
4-10	1	1-2
8-15	1	2-4
20-50	1	3-5
30-80	1	3-5
40-100	1	3-5

* Gerilme giderme için opsiyoneldir.

7. MicroChem'in SU-8 çözündürücüsü ile yapılan çözündürme işlemi çözündürücüde yaklaşık 15 dakika bekletme gerektirmektedir (Çizelge 4.5). Bu esnada çözündürücünün değmediği kalıp noktasının kalmadığına ve çözündürücünün yüzeyi tamamen istenilen şekilde çözündürdüğüne dikkat etmek gerekir.

Çizelge 4.5 : Kalınlık-Çözündürme süresi tablosu [20].

Kalınlık (Mikrometre)	**Çözündürme süresi (dakika)**
4-10	1-3
8-15	4-6
20-50	5-8
30-80	6-12
40-100	7-15

Biz üretim sonrasında yüzeyi SU-8'den temizledikten sonra DI su ile yıkadık. Ardından azot ile kurutarak kalıbı hot platede 60 ^{o}C'de 15 dakika beklettik.

4.3.1.3 Döküm, ısıl kür ve PDMS'in kalıptan ayrılması

Siloksan ve bağlayıcıyı karıştırma kabında kütlesel olarak 10: 1 oranında olacak şekilde döktükten sonra yaklaşık 10 dakika karıştırdık. Bağlayıcının karışım içerisinde homojen olarak dağılması önemlidir çünkü bu finalde elde edeceğimiz PDMS kalıbın tam olarak sıkı bağ yapısına sahip olmasını sağlar [20].

Uygun PDMS hazırlandığında PDMS'in hazırlanan mikro kalıp üzerine dökümü alüminyum, çelik vb. kalıplara döküm kadar basittir. Dökülen PDMS kalınlığının kontrolü petri kabının camından ölçülerek yapılabilir.

Biz PDMS'i, kalıba tam olarak yerleşip katılaşması ve kalıptan istediğimiz şekilde çıkarılabilmesi için 75 ^{o}C sıcaklığa ayarlanmış fırında yaklaşık 18 saat beklettik. Bu işlemin ardından PDMS kalıp petri kabından ayrılarak istenilen ölçülerde kesilir. PDMS'in Si veya SU-8 üzerine yapıştığı durumlarda örnek olarak desikatör içerisindeki 'dimethyloctadecylchlorosilane'ın buharında kalıbın 15 dakikalık silanizasyonuna gerek duyulabilir.

4.3.1.4 Bağlama

PDMS döküm sonrasında herhangi bir yapıya bağlanamaz ve son derece hidrofobiktir. PDMS'in gaz geçirgenliği gibi diğer karakteristiklerini değiştirdiği gibi

PDMS'in hidrofobikliğini azaltacak birçok method vardır. Fakat en çok kullanılan bağlama methodu bağlanma yapılacak yüzeyi yaklaşık 10 dakika süreyle oksijen plazmaya maruz bırakmaktır. Bu işlemin hemen ardından (mümkün ise 1 dakikadan kısa bir süre içerisinde) aynı şekilde oksijen plazmaya maruz kalmış bir diğer Si, cam veya PDMS yüzey ile kalıcı bağ oluşturmak amacıyla bağlanmalıdır. Birleşmeye yardım etmek için, az bir miktar methanol yüzeyleri ayrı tutmak için kullanılabilir. Sıvı silanların seçilmiş alanlara etki etmesi, PDMS'in bu seçilmiş alanlarda (valfler gibi) kolay sıyırılabilmesini sağlar.

4.3.1.5 Arayüzey ve entegrasyon

Genellikle istenilen yüzeyler giriş ve çıkış bağlantıları içerir; bazı araştırmacılar büyük açık alanlar için geçici yapılarda büyük delikler delmişlerdir fakat daha kalıcı yapılarda salmastra görevi görebilecek ufak yerleştirme elemanları gereklidir. PDMS'i düzlemin giriş ve çıkış bağlantılarından uzaklaştırmak için kullanılan ilginç bir teknik ise vakum kullanmaktır, bu teknik ile PDMS'in bağı kuvvetli olacağı için PDMS'i yüzeyden ayırmak da zor olur.

Mikrosistemi, ucuz ve işlev gören mikroısıtıcılara, sensörlere, elektro-ozmotik akışkan pompalarına ve diğer aletlere entegre etmek birkaç ek işlem daha gerektirir [21,22].

5. DENEYSEL SONUÇLAR VE ÖNERİLER

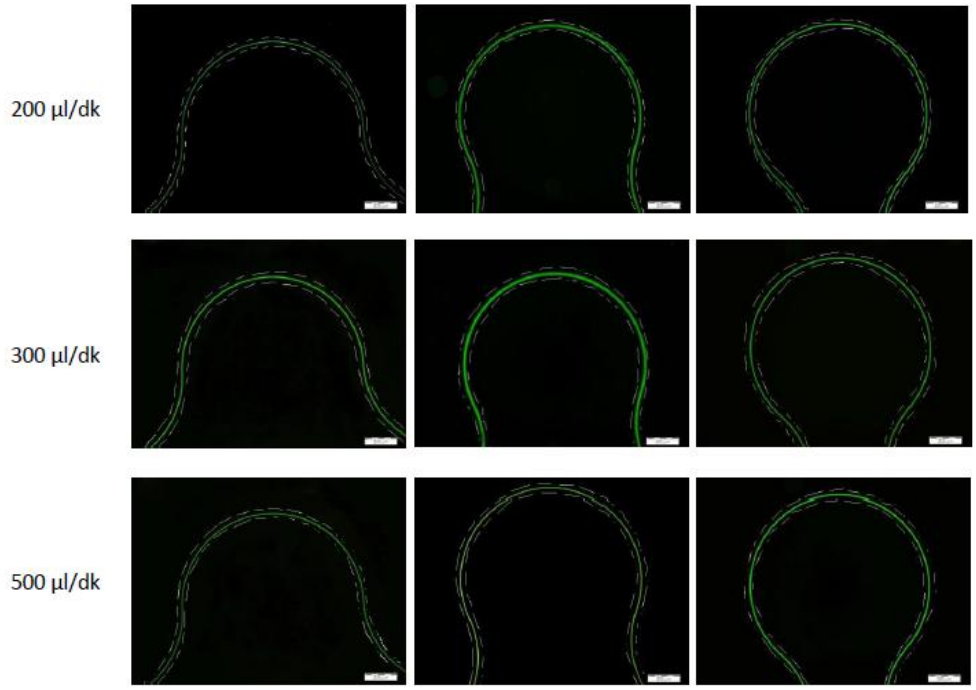
55 µm boy, 60 µm genişlik ve 1 mm eğrilik çapına sahip, 180°, 225° ve 270° açılarla dizayn edilen dönel kanallar soft litografi tekniğiyle üretildikten sonra mikro akışkan deneyleri yapılmaya başlanılmıştır.

Aşağıdaki tabloda gösterilen değerler excel tablosuna girilerek partikül 1 ve partikül 2 için F_L/F_D oranları bulunmuştur (Çizelge 5.1). Deneyler kanallarda 100 µl/dakika hızı ile başlatılıp, akış hızı 50 µl/dakika hız aralıklarıyla arttırılarak 600 µl/dakika hızına ulaşılana kadar devam ettirilmiştir. Deneyler bir hızda 10 dakika akış olacak şekilde ilerletilmiştir. a_P/H oranı 0,07'den büyük değerlerde ve F_L/F_D oranı 1'e yaklaşık veya 1'den büyük iken partikül odaklanmasının optimum düzeyde olacağı varsayılarak, deney buna göre ilerletilmiştir.

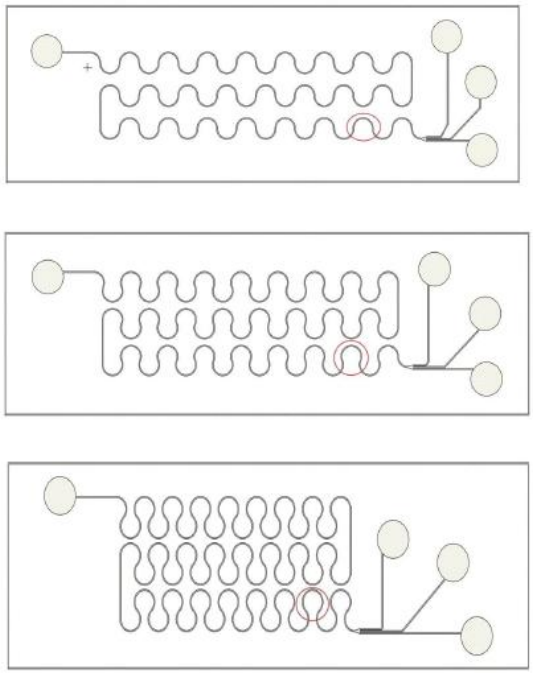
Şekil 5.1'de sırası ile 180°'lik, 225°'lik ve 270°'lik mikrokanalların içerisinde 200 µl/dakika, 300 µl/dakika ve 500 µl/dakika akış hızlarında partikül geçiş fotoğrafları görülmektedir.

Şekil 5.1 ve Şekil 5.3'deki görüntüler 800 ISO kullanılarak elde edilmiştir. Şekil 5.3'te en iyi odaklanmanın Dean kuvvetlerinin etkisi ile 270°'lik dönel kanalda, 300 µl/dakika akış hızında iken 9.9 µm çapındaki partikülde olduğu gösterilmiştir. 200 µl/dakika akış hızında iken partiküller odaklanma öncesi kararlılığa yaklaşır iken (üst satırdaki görüntüler), 500 µl/dakika akış hızında ise partiküller odaklanma kararlılığından uzaklaşmaktadırlar (alt satırdaki görüntüler).

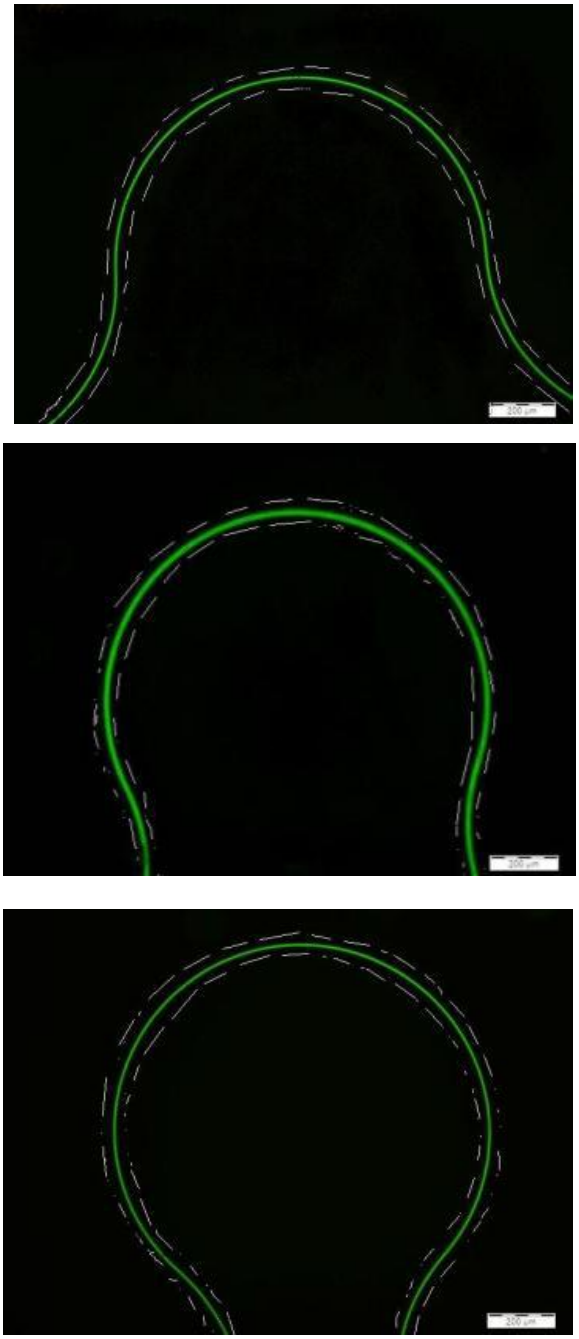
Şekil 5.2'de kanalların fotoğrafları görülmekle beraber daire ile çizilen bölge odaklanmayı gözlemlemeye çalıştığımız kanal kısımlarını göstermektedir.



Şekil 5.1 : Sırası ile (soldan sağa)180°'lik, 225°'lik ve 270°'lik dönel kanalların (yukarıdan aşağıya) 200 µl/dk, 300 µl/dk ve 500 µl/dk hızdaki mikroskop görüntüleri.



Şekil 5.2 : Sırası ile 180°'lik, 225°'lik ve 270°'lik dönel kanalların partikül odaklanmasını gözlemlediğimiz kısımları (sol giriş, sağ çıkış yönüdür).



Şekil 5.3 : Sırası ile 180°'lik, 225°'lik ve 270°'lik dönel kanalların 300 µl/dk hızdaki mikroskop görüntüleri.

Şekil 5.3'te, 300 µl/dk hızında kanallar görülmektedir. Odaklanma en iyi 270°'lik dönel kanalda gerçekleşmiştir (baştan üçüncü görüntü).

Çizelge 5.1: Partiküller için a_p/D_h ve F_L/F_D oranları.

H = 55 μm			
W = 60 μm			
R = 0,6 μm			
$(a_p/D_h)_1$>0.07 = 0,0348		Partikül 1 = 3 μm	Partikül 2= 9,9 μm
(a_p/D_h)$_2$>0.07 = 0,1148			
Akış oranı	De	F_L/F_D	F_L/F_D
100	2,71	0,02	0,69
150	4,07	0,02	0,80
200	5,43	0,02	0,90
250	6,79	0,03	0,97
300	8,14	0,03	1,04
350	9,5	0,03	1,10
400	10,86	0,03	1,16
450	12	0,03	1,21
500	13,57	0,04	1,26
550	15	0,04	1,30
600	16,29	0,04	1,34
650	17,65	0,04	1,38
700	19	0,04	1,42
750	20,36	0,04	1,46
800	21,72	0,04	1,5
850	23,08	0,04	1,54
900	24,43	0,04	1,56
950	26	0,05	1,59
1000	27,15	0,05	1,62
1050	28	0,05	1,65
1100	30	0,05	1,68
1150	31	0,05	1,71
1200	32,58	0,05	1,74

Çizelge 5.2'de de görüldüğü gibi 1 nolu partikülde (3μm çapa sahip olan kırmızı partikül) F_L/F_D oranı 1'e yakın bir değerde olmadığı için odaklanma gözlemlenmemiştir. 2 nolu partikülde (9,9 μm çapa sahip yeşil partikül) ise F_L/F_D oranı 1'e yakın bir değerde olduğu için odaklanma gözlemlenmiştir. Çizelge 5.2'de partikül 1 (3 μm çapa sahip partikül) ve partikül 2 (9,9 μm çapa sahip partikül) üzerinden F_L/F_D oranını hesaplamak için gerekli sayısal bilgiler

verilmiştir. En iyi odaklanmayı gözlediğimiz değerler ise altı çizili olarak verilmiştir.

Çizelge 5.2 : 300 µl/dakika akış hızında partiküller için deney bilgileri.

	Birim	**Partikül 1**	**Partikül 2**
Partikül çapı (a_p)	µm	3	9,9
Kanal yüksekliği (h)	µm	55	55
Kanal genişliği (w)	µm	200	200
Viskozite (µ)	Pa·s	0,001	0,001
Yoğunluk (ρ)	kg/m^3	1000	1000
Hacimsel debi (Q)	µl/dk	300	300
f_L		0,05	0,05
Eğrilik yarıçapı (R)	mm	1,000	1,000
Dean sayısı (De)		8,14	8,14
Ortalama Dean hızı (U_{Dean})		5,50E-0,3	5,50E-0,3
Dean sürükleme kuvveti (F_D)		1,55E-10	5,13E-10
Kaldırma kuvveti (F_L)		4,50E-12	5,33E-10
F_L / F_D		0,03	1,04

5.1 Çalışmadan Çıkarılabilecek Sonuçlar

PDMS mikrosistemlerin soft litografi yöntemi ile üretilmeleri imalat kolaylığı, kesin boyut sınırlarında üretilebilmeleri, PDMS'in saydamlığı, hızlı prototiplemeye uygunlukları ve ucuzlukları sayesinde tercih edilmektedir.

Üretim ve kullanım açısından olumsuz olarak düşünülebilecek noktalar ise şunlardır:

- Sürekli akış deneylerinde içeride biriken gaz kabarcıkları deney için problem oluşturabilir.
- Yapı boyut olarak küçük olduğu için üretim boyutları kısıtlıdır. Örneğin 20 µm yüksekliğindeki bir kanal üretilmek istendiğinde, toplama çıkışlarından akışkan çıkma veriminin maksimum olmasını sağlamak için kanal genişliği minimum 75 µm olmalıdır.
- PDMS mikrosistemler tekrarlı kullanıma uygun değildirler, kullan-at şeklinde kullanılabilirler. Kanal sisteminde kullanılan partiküller duvarlara yapışma yaptıklarından dolayı kanalın bir kere daha kullanılması imkansız hale gelmektedir.

- Partikül ile çalışılan durumlarda numunede partikül dağılımı homojen şekilde olmalıdır. Aksi takdirde odaklanma ve ayrıştırmada problem yaşanabilir. Bu da özellikle canlı üzerinde yapılabilecek bu tür deneyleri imkansız kılabilir.

Akışkan hızı daha da arttırıldığında Dean vorteksleri büyümekte ve F_D kuvveti, F_L kuvvetinden daha büyük olmakta ve odaklanma bozulmaktadır. Deneysel gözlemlerde, partiküllerin denge durumuna geldikleri $F_D = F_L$ bölgesi, teorik hesaplardaki akış hızından daha düşük hızlarda oluşmaktadır.

Mikrosistem uygulamalarında PDMS kullanımında geliştirilebilecek noktalar ise PDMS'in elastikiyeti, geçirgenliği ve yüzey özellikleri olabilir. Uygulamaların kullanım yerlerine göre bu özellikler geliştirilerek zaman ve numune açısından verim yükseltilebilir.

Çizelge 5.2'de görüldüğü gibi 1 nolu partikülde (3μm çapa sahip olan kırmızı partikül) a_p/D_h oranı 0,07'den küçük olduğu ve F_L/F_D oranı 1'e yakın bir değerde olmadığı için odaklanma gözlemlenmemiştir. 2 nolu partikülde (9,9 μm çapa sahip yeşil partikül) ise a_p/D_h oranı 0,07'den büyük olduğu ve F_L/F_D oranı 1'e yakın bir değerde olduğu için odaklanma gözlemlenmiştir.

6. ÖZET VE SONUÇLAR

Mikroakışkan sistemlerin üretiminde kullanılan metodların kendilerine özel karakteristikleri, avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Kullanılacak mikrosistemin özellikleri göz önünde bulundurularak en uygun mikroakışkan sistemini sağlayacak üretim metodu seçilmelidir. Mikroakışkan sistemlerde göz önünde bulundurulacak özellikler kütle, mukavemet, ataletsel yükleme, esneklik ve kullanım frekansıdır. Bu özelliklerin hepsi de dolaylı olarak malzeme özellikleri ile ilgilidir. Bu çalışmada malzeme olarak kullanılan PDMS, toksik bir malzeme olmaması, yüksek viskoelastisitesi, yüksek kimyasal kararlılığı, optik saydamlığı ve metallere adhezyonu gibi özellikleri sayesinde en çok tercih edilen mikrosistem malzemelerinden biridir.

Bu çalışmada farklı dizayn parametrelerine sahip dönel mikrokanalların farklı akış hızlarında partikül odaklama özellikleri incelenmiştir. Di Carlo ve çalışma arkadaşlarının da deneylerde kanıtladığı üzere Dönel mikrokanallardaki partikül odaklanma özelliği kuvvetlere uygulanan Dean kuvvetleri ve kaldırma kuvvetlerinin birbirine oranına bağlıdır. $F_L/F_D=1$ oranına yaklaşıldıkça partikül odaklanması daha ne gözlenir. Diğer çalışmalarda ortaya konulduğu gibi partikül odaklanması için partikül çapı ve mikrokanalın geometrik tasarımı da önemlidir. Papautsky ve çalışma arkadaşlarının deneyleri de a_p/D_h oranının 0,07'den büyük olduğu tasarımlarda partikül odaklanması gözlendiğini kanıtlar [5,8,23,24].

Deneysel çalışmamızda da 3µm çapındaki kırmızı polisitiren partiküller ve 9,9 µm çapındaki yeşil polisitiren partiküller kullanılmıştır. 180°, 225° ve 270°'lik kıvrımlarla dönen dönel kanallardaki partikül odaklanması incelenmiştir. Sistemde Dean kuvvetleri ve kaldırma kuvvetleri etkisi ile yeşil parçacıkların kanalın orta çıkışında kırmızı partiküllerin içerisinde odaklandıkları gözlenmiştir. Deneysel sonuçların teorik sayısal veriler ile uyum sağladığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

[1] **McDonald J. C., Duffy D. C., Anderson J. R., Chiu D. T., Wu H., Schueller O. J., ve Whitesides G. M.** (2000). "Fabrication of microfluidic systems in poly (dimethylsiloxane)," *Electrophoresis*, vol. 21, 27-40.

[2] **Pamme N.** (2007)**,** Continuous flow separations in Microfluidic devices, *Lab Chip* 7(12):1644–1659.

[3] **Weigl B. H., Bardell R. L. ve Cabrera R. C.** (2003), Lab-on-a-chip for drug development, Advanced Drug Delivery Reviews Volume 55, Issue 3, 349–377.

[4] **Zhu G., Nguyen N.** (2010). Particle Sorting in Microfluidic Systems, *Micro and Nanosystems.*

[5] **Di Carlo D., Irimia D., Tompkins R. G., ve Toner M.** (2007). Continuous inertial focusing, ordering, and separation of particles in microchannels, PNAS, vol. 104, 18892-18897.

[6] **Karimi A. ,Yazdi S. ve Ardekani A. M.** (2013). Hydrodynamic mechanisms of cell and particle trapping in microfluidics, Biomicrofluidics 7, 021501.

[7] **Seo J., Lean M. H., ve Kole A.** (2007). Membrane-free microfiltration by asymmetric inertial migration, *Appl. Phys. Lett.*, vol. 91, 033901.

[8**] Gossett D. R., Carlo D.** (2009). Particle focusing mechanisms in curving confined flows. Anal Chem. 2009;81:8459–8465.

[9] **Bhagat A. A. S., Kuntaegowdanahalli S. S., ve Papautsky I.** (2008). "Continuous particle separation in spiral microchannels using Dean flow based differential migration," *Lab Chip*, vol. 8, 1906-1914.

[10] **Liu B., Xu B., Zhang G., Du W. ve Luo Q**. (2006). Micro-separation toward systems biology, Journal of Chromatography A, Volume 1106, Issues 1–2, 19–28.

[11] **Di Carlo D**. (2009). Inertial microfluidics, Lab Chip, 9, 3038-346.

[12] **Becker H. ve Heim U.** (2000). Hot embossing as a method for the fabrication of polymer high aspect ratio structures, Sensors and Actuators A 83,130–135.

[13] **Velve-Casquillas G., Le Berre M., Piel M. ve T. Tran P.**(2010). Microfluidic tools for cell biological research, Nano Today 5, 28–47.

[14] **Ueda T.**, (2008) "Development of a PDMS removable enclosure for microchannels using ultrathick SU-8 process on silicon and glass substrates," School of Engineering Science-Simon Fraser University.

[15] **J. M. Ng, Gitlin I., Stroock A. D. ve Whitesides G. M.** (2002). Components for integrated poly(dimethylsiloxane)microfluidic systems, Electrophoresis 23, 3461–3473.

[16] **Duffy D. C., McDonald J. C., Schueller O. J. A. ve Whitesides G. M.** (1998). Rapid prototyping of microfluidic systems in poly(dimethylsiloxane), Analytical Chemistry, 70(23), 4974–4984.

[17] **McDonald J. C. ve Whitesides G. M.** (2002). Poly(dimethylsiloxane) as a Material for Fabricating Microfluidic Devices, Accounts of Chemical Research, Volume 35, Number 7, 495-499.

[18] **Zhou J., Ellis A. V. ve Voelcker N. H.** (2010). Recent developments in PDMS surface modification for microfluidic devices, Electrophoresis, 31, 2-16.

[19] **Bhattacharya S., Datta A. , Berg J. M. ve Gangopadhyay S.** (2005). Studies on Surface Wettability of Poly(Dimethyl) Siloxane (PDMS) and Glass Under Oxygen-Plasma Treatment and Correlation With Bond Strength, Journal of Microelectromechanical Systems, Volume:14 , Issue: 3, 590–597.

[20] **[http://www.nano.iisc.ernet.in/].**

[21] **Friend J. ve Yeo L.** (2010). Fabrication of microfluidic devices using polydimethylsiloxane, Biomicrofluidics 4, 0265021-5.

[22] **Hashim U. ve Adam T.** (2012). Three-Dimensional Channel Design and Fabrication in Polydimethylsiloxane (PDMS) Elastomers Using capillary Action mechanism in fluidics for life sciences, Journal of Applied Sciences Research, 8(4): 2203-2208.

[23] **Papautsky I. ve Nivedita N.** (2012). Sorting of Blood in Spiral Microchannels, 16th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences.

[24] **Papautsky I. ve Nivedita N.** (2013). Continuous separation of blood cells in spiral microfluidic devices, Biomicrofluidics, 054101, 1-14.

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad: Esin COŞKUNER

Doğum Yeri ve Tarihi: Fatih/08.02.1987

Adres: Beylikdüzü/İSTANBUL

E-Posta: esin.coskuner@istanbul.edu.tr

Lisans: Yıldız Teknik Üniversitesi-Makine Mühendisliği-Malzeme ve İmalat Anabilim Dalı