

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

**ULTRASONİK DALGALAR İLE MİKROKANALLARDA PARÇACIK  
MANİPÜLASYONUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Erdem ÇAĞATAY**

**Makina Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yücel ERCAN**

**EKİM 2018**

Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

.....  
**Prof. Dr. Osman EROĞUL**  
Müdür

Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora derecesinin tüm gereksinimlerini sağladığını onaylarım.

.....  
**Doç. Dr. Murat Kadri AKTAŞ**  
Anabilim Dalı Başkanı

TOBB ETÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 141511009 numaralı Yüksek Lisans / Doktora Öğrencisi **ERDEM ÇAĞATAY** 'ın ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "**ULTRASONİK DALGALAR İLE MİKROKANALLARDA PARÇACIK MANİPÜLASYONUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**" başlıklı tezi **25.10.2018** tarihinde aşağıda imzaları olan jüri tarafından kabul edilmiştir.

**Tez Danışmanı :** **Prof. Dr. Yücel ERCAN** .....  
TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

**Eş Danışman :** **Doç. Dr. Mehmet Bülent ÖZER** .....  
Orta Doğu Teknik Üniversitesi

**Jüri Üyeleri :** **Dr. Öğr. Üyesi Yiğit TAŞCIOĞLU (Başkan)** .....  
TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

**Doç. Dr. Yiğit YAZICIOĞLU** .....  
Orta Doğu Teknik Üniversitesi

## 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.

Erdem Çağatay

İMZA

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### ULTRASONİK DALGALAR İLE MİKROKANALLARDA PARÇACIK MANİPÜLASYONUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Erdem Çağatay

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Makine Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yücel Ercan

Tarih: Ekim 2018

Mikro-çiplerin bazı avantajlarından dolayı hücre ve parçacık analizlerindeki kullanımı gün geçtikçe giderek artmaktadır. Bu çalışmada mikro-çip uygulamalarından biri olan akustoforez ile tek bir polidimetilsiloksan (PDMS) çipi üzerinde iki farklı piezo-elektrik malzemenin (PZT) yerleştirilebileceği özel iki adet kalıp tasarlanmış olup dört farklı PZT'nin konumları değiştirilerek özellikleri karşılaştırılmış ve en iyi sonucu veren piezo-elektrik ile parçacık ayırma deneyleri simülasyonlar eşliğinde yapılmıştır. Deneylerde 5 µm ve 15 µm boyutlarında polistiren parçacıklar kullanılmış olup, farklı parametreler kullanılarak yapılan simülasyon sonuçları doğrultusunda optimizasyonu yapılan mikro-çiplerin parçacık ayırmada başarılı olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Akustoforez, Simülasyon, PDMS, Parçacık manipülasyonu, Optimizasyon.

## **ABSTRACT**

Master of Science

### **UNDERSTANDING THE FACTORS WHICH EFFECT THE PERFORMANCE OF THE PARTICLE MANIPULATION WITH ULTRASONIC WAVES IN MICROCHANNELS**

Erdem Çağatay

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

Supervisor: Prof. Dr. Yücel Ercan

Date: October 2018

The use of micro-chips in cell and particle analysis is increasing due to some advantages. In this study, two micro-chip mold that can be used two different types of piezo-electric materials (PZT) on a single polydimethylsiloxane (PDMS) chip by acoustophoresis are designed and fabricated. The PZTs properties are compared by changing the positions of four different PZTs and the piezo-electrical and particle separation experiments are conducted in conjunction with simulations. In the experiments, 5  $\mu\text{m}$  and 15  $\mu\text{m}$  polystyrene particles are used. Micro-chips are optimized in the direction of simulation results using different parameters have been found to be successful in particle separation.

**Keywords:** Acoustophoresis, Simulation, PDMS, Particle manipulation, Optimization.

## TEŞEKKÜR

Çalıőmam boyunca bana yol gösteren ve yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet Bülent Özer'e ve tez danışmanım Prof. Dr. Yücel Ercan'a, yine çalıőmam boyunca bana her türlü desteği veren Doç. Dr. Barbaros Çetin'e, çalışmalarda akustoforez kalıpların üretimi için 115M684 ve 112M102 numaralı projelere finansal destek veren Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'a, burs sağladığı için TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi'ne, laboratuvar imkanlarını sunan TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi ile İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi'ne ve her zaman yanımda olan aileme çok teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	v
TEŞEKKÜR .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ .....	ix
KISALTMALAR .....	x
SEMBOL LİSTESİ .....	xi
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1 ACP Yöntemi ile Yapılan Diğer Çalışmalar .....	5
1.1.1 Parçacık Çeşitleri .....	5
1.1.2 Çip Malzemeleri.....	6
1.1.3 Piezo, Piezo Boyutları ve Kanal Olan Konumları.....	6
1.1.4 Kanal Boyutları .....	7
1.2 ACP ile DEP Yönteminin Entegrasyonu .....	8
1.3 Çalışmanın Amacı ve Çalışmanın Kısımları .....	9
<b>2. SİMÜLASYONLAR VE TASARIM.....</b>	<b>15</b>
2.1 Teori .....	16
2.1.1 Akustik Kuvvet Denklemi .....	16
2.1.2 Çip ve Kanal Genişlik Formülü.....	20
2.2 Akustoforez İşleminin Sonlu Elemanlar Yöntemi ile Sayısal Benzetimi .....	20
2.2.1 Piezo Konum ve Boyutlarının Etkilerinin İncelenmesi .....	22
2.2.2 ACP-DEP Entegre Cihaz .....	38
<b>3. KALIP TASARIMI VE ÇİP ÜRETİMİ .....</b>	<b>43</b>
3.1 Piezo Konum ve Boyutlarının Etkisi.....	43
3.2 ACP-DEP Entegre Cihaz.....	47
<b>4. DENEY DÜZENEKLERİ VE SONUÇLAR .....</b>	<b>51</b>
4.1 Piezo Konum ve Boyut Etkisi için Deney Düzenegi .....	51
4.2 Piezo Konum ve Boyut Etkisi Durumlarının Deney Sonuçları.....	53
4.2.1 Referans Durum (Durum-A) Deney Sonuçları .....	53
4.2.2 Durum-B Deney Sonuçları.....	55
4.2.3 Durum-C Deney Sonuçları.....	56
4.2.4 Durum-D Deney Sonuçları .....	57
4.3 ACP-DEP Entegre Cihaz için Deney Düzenegi.....	58
4.4 ACP-DEP Entegre Cihazın Deney Sonuçları.....	60
<b>5. SONUÇLAR.....</b>	<b>65</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>67</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>75</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

Şekil 1 : BAW ACP Prensibi: Basınç Dağılımı, Kuvvet Yönü ve Parçacık Hareketleri .....	3
Şekil 2.1 : PZT etkilerinin denendiği cihazın şematik çizimi. ....	15
Şekil 2.2 : Entegre mikro-akışkan cihazın şematik çizimi. ....	16
Şekil 2.3 : ACP Prensibi: Basınç ve Kuvvet Dağılımı.....	18
Şekil 2.4 : 1. Grup ve 2. Grup Akış Gösterimi.....	24
Şekil 2.5 : (a) Durum-A ve (b) Durum-D'nin basınç grafikleri.....	25
Şekil 2.6 : Parçacıkların hareket ettikleri alanların kanal genişliğine oranları .....	28
Şekil 2.7 : Farklı volümetrik akış oranları için yıkama ünitesindeki akış çizgileri....	40
Şekil 3.1 : Kalıp Tasarımı .....	43
Şekil 3.2 : Tasarlanan Kalıp ve Üretimi.....	44
Şekil 3.3 : Mikro-Çip Üretimine Hazır Kalıp .....	45
Şekil 3.4 : (a) PZT'lerin Farklı Yükseklikte ve Kanala Eşit Uzaklıkta Olan Durum (Durum-B) ve (b) Referans Durum (Durum-A) İçin Hazırlanmış Kalıp.....	46
Şekil 3.5 : (a) PZT'lerin Aynı Yükseklikte ve Kanala Aynı Uzaklıkta Yakın Olan Durum (Durum-C) ve (b) Referans Durum (Durum-A) İçin Hazırlanmış Kalıp .....	46
Şekil 3.6 : (a) PZT'lerin Aynı Yükseklikte ve Kanala Farklı Uzaklıkta Olan Durum (Durum-D) ve (b) Referans Durum (Durum-A) İçin Hazırlanmış Kalıp.....	47
Şekil 3.7 : Entegre Cihaz Kalıbının Tasarımı .....	48
Şekil 3.8 : Üretilen pirinç kalıp, PZT aktüatörler ve elektrot montajı ve nihaî cihaz	49
Şekil 4.1 : PZT Konum ve Boyut Deney Düzeneği.....	51
Şekil 4.2 : PZT Konum ve Boyut Hazırlanan Çip .....	52
Şekil 4.3 : Referans Durum (Durum-A) Deney Sonuçları.....	54
Şekil 4.4 : Referans Durum (Durum-A) Deney Sonuçları.....	55
Şekil 4.5 : Durum-B Deney Sonuçları .....	56
Şekil 4.6 : Durum-C Deney Sonuçları .....	57
Şekil 4.7 : Durum-D Deney Sonuçları .....	58
Şekil 4.8 : ACP-DEP Entegre Cihaz Deney Düzeneği .....	59
Şekil 4.9 : Entegre Cihaz için Detaylı Görünüm .....	59
Şekil 4.10 : Parçacık Yörüngeleri (Durum-1).....	61
Şekil 4.11 : Parçacık yörüngeleri: (a) Durum-3 ve (b) Durum-4.....	61
Şekil 4.12 : P-DEP (yarı-kaplanmış) ve n-DEP (kaplanmamış) lateks parçacıklar ile deney için parçacık yörüngeleri. ....	64



## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

Tablo 1 : Diğer Çalışmalar ve Karşılaştırmalar .....	11
Tablo 2.1 : 2 MHz PZT'ler için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar .....	26
Tablo 2.2 : 2 MHz PZT'lerde 5 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar .....	27
Tablo 2.3 : 5 ile 15 µm Çapındaki Parçacıkların Ayırımında Durum-A .....	29
Tablo 2.4 : 1 MHz PZT'lerde 5 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar .....	30
Tablo 2.5 : 1 MHz PZT'lerde 15 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar .....	31
Tablo 2.6 : 2 MHz PZT'lerde 5 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar .....	33
Tablo 2.7 : 2 MHz PZT'lerde 15 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar .....	34
Tablo 2.8 : 700 KHz PZT'lerde 5 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar .....	35
Tablo 2.9 : 700 KHz PZT'lerde 15 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar .....	36
Tablo 2.10 : PZT'lere Göre Kanal Genişlikleri, Voltaj ve Akış Debileri .....	38
Tablo 2.11 : Konum ve Boyut Etkilerinin Özet Gösterimi .....	39
Tablo 2.12 : 2 MHz PZT'de 5 µm, 10 µm ve 15 µm Çapındaki Parçacıklar için Alınan Sonuçların Karşılaştırılması .....	41
Tablo 4.1 : Durum-A, Parçacık Sayıları ve Ayırma Başarı Oranları .....	55
Tablo 4.2 : Durum-B, Parçacık Sayıları ve Ayırma Başarı Oranları .....	56
Tablo 4.3 : Durum-C, Parçacık Sayıları ve Ayırma Başarı Oranları .....	57
Tablo 4.4 : Durum-D, Parçacık Sayıları ve Ayırma Başarı Oranları .....	58
Tablo 4.5 : Durumların akış hızları .....	60
Tablo 4.6 : Ölçülen elektriksel iletkenlik ve direnç değerleri .....	63

## **KISALTMALAR**

<b>BAW</b>	: Hacimsel Akustik Dalga (Bulk Acoustic Wave)
<b>SAW</b>	: Yüzey Akustik Dalga (Surface Acoustic Wave)
<b>ACP</b>	: Akustoforez
<b>DEP</b>	: Dielektroforez
<b>PZT</b>	: Kurşun Zirkonat Titanat



## SEMBOL LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış olan simgeler açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
$P$	Basınç
$\rho$	Yoğunluk
$v$	Hız
$\eta$	Dinamik Viskozite
$u$	Akışkan Hızı
$u$	Parçacık Hızı
$\beta_r$	Rölatif Viskozite
$c_f$	Akışkan Ortamındaki Ses Hızı
$c_p$	Parçacık Malzemesindeki Ses Hızı
$m$	Kütle
$\lambda$	Akustik Dalga Boyları
$n$	Parçacıkların Kanal İçerisinde Toplanma Noktaları
$a$	Parçacık Yarıçapı
$f_1$	Malzeme Katsayısı
$f_2$	Malzeme Katsayısı
$U^{rad}$	Radyasyon Potansiyeli
$F^{rad}$	Radyasyon Kuvveti
$W$	Kanal Genişliği
$H$	Kanal Yüksekliği
$L$	Kanal Uzunluğu



## 1. GİRİŞ

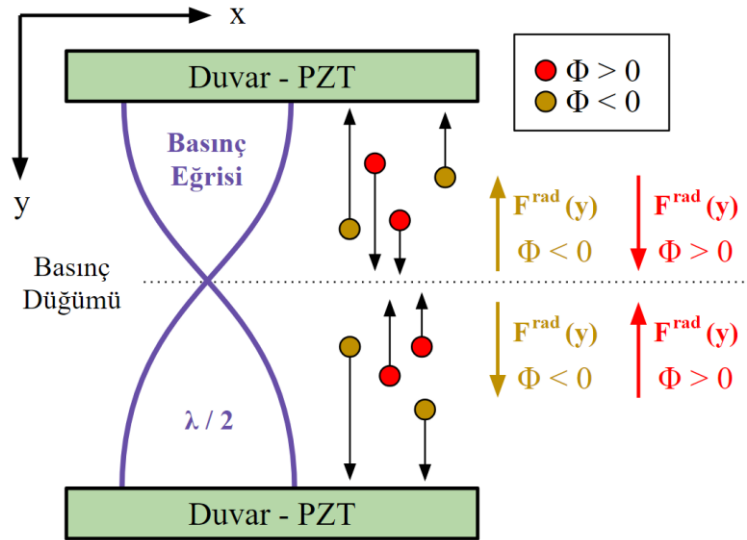
Mikroskopik seviyede akışkan dinamiğini inceleyen mikroakışkan teknolojisi gün geçtikte daha çok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Buna en iyi örneklerden biri biyomedikal cihazlardır. Bilim literatüründe medikal tanı ve tedavide kullanılmak üzere farklı araştırmacılar tarafından üretilen ve mikroakışkan teknolojisi ile çalışan çok sayıda cihaz prototipini bulmak mümkündür. Bu cihazlar, masaüstü muadillerine göre yüksek taşınabilirlik, yüksek seçicilik ve yüksek doğruluk gibi avantajlar sağlamaktadır. Bu teknoloji; hücre ayırma, yıkama ve konsantrasyon işlemlerinin yanı sıra, kandaki bazı maddelerin temizlenmesi, kök hücrelerin ya da kanda nadir bulunan hücrelerin toplanması, istenilen hücrelerin saklanıp depolanması gibi uygulamalarda kullanılabilir [1,2]. Ayrıca, hücrelerin manipülasyonu ve ayrılması, tıpta tanı ve tedavi amacıyla kullanılan önemli alanlardandır [3]. Bir hücre karışımı içindeki hücrelerin manipülasyonu ve ayrılmasıyla, belirli hücre türlerinin karışım içinde belirli konumlara hareket ettirilmesi ya da bu karışımdan tamamen ayrılması hedeflenir. Genellikle hücreler tanı ve tedaviye yönelik işlemlerden önce içinde buldukları biyolojik ortamlarından ayrılır ve bir tampon serumunda süspansiyonları hazırlanır. Bu adım hücre yıkama olarak adlandırılır. Kan plazmasının ayrılması gibi işlemlerde ise aynı yöntem tam tersi bir amaçla, biyolojik ortamın hücrelerden arındırılması amacıyla uygulanır.

Mikroakışkanlar, ayırım işleminde yüksek seçicilik ve ayrılmış hücrelerin yaşayabilirliğinin yüksek olması gibi önemli avantajlar sağlamaktadır. Standart laboratuvar ve hastane hücre yıkama/ayırma işlemleri, santrifüjler kullanılarak filtreler veya yoğunluk ayırma cihazları (santrifüj kuvvet cihazları) ile gerçekleştirilmektedir. Araştırma laboratuvarlarında ise bahsedilen metotlara ek olarak akustoforez, dielektroforez, magnetoforez ve optik metotlar kullanılmaktadır [4]. Bu tür geleneksel cihazların bazı dezavantajları vardır. Biyolojik hücre süspansiyonları tipik olarak yüksek oranda konsantre edilir ve bu konsantre hücreler filtreleri kolayca tıkayabilir. Bu nedenle, filtre yüzeyini temizlemek için filtreye bir çapraz akış uygulanır [3,5]. Bununla birlikte, bu çapraz akış (veya bazen kullanılan Taylor girdapları [6-8]), kayma

gerilmelerinin yanı sıra akışın Reynolds sayısını da arttırır. Kesme gerilmesi, hücre hasarına veya hücrelerin istenmeyen aktivasyonuna [9-12] (örneğin kan örneklerinin pıhtılaşmasına neden olan trombosit aktivasyonu gibi) neden olabilir. Santrifüj yöntemlerinde de benzer istenmeyen kuvvet alanları ve kesme gerilmeleri de meydana gelir [13]. Mikroakışkanlar; optik, manyetik, dielektroforetik ve akustik ilke ve alanları kullanarak hücre manipülasyonu, ayırma ve yıkama amaçları için yeni teknolojiler kullanma olasılığını arttırmaktadır [3,14]. Bu teknikler arasında yer alan akustoforez (ACP) ve dielektroforez (DEP), parçacıkların içsel akustik ve dielektrik özelliklerini kullanan iki parçacık manipülasyon tekniğidir.

Mikro-kanallarda ACP kullanarak hücre ve parçacık ayırmadaki ve manipülasyonundaki araştırmalar son yıllarda artış göstermektedir. ACP, santrifüj ve membran filtrasyon yöntemlerine alternatif olabilecek bir yöntemdir. Mikroakışkan sistemlerde bu yöntem iki farklı modda çalıştırılır: Hacimsel Akustik Dalga (BAW-Bulk Acoustic Wave) ve Yüzey Akustik Dalga (SAW-Surface Acoustic Wave) [15-19]. DEP, magnetoforez ve optik metotlara nazaran ACP'de, metodu ile yüksek debilerde ve yüksek konsantrasyonlarda çalışmalar yapılabilir [20].

ACP'nin çalışma prensibi, mikro-kanal içerisinde durağan akustik dalga oluşturarak parçacıkların üzerinde akustik basınç ile kuvvet oluşturmaktır. Parçacıkları kanal duvarlarından merkeze doğru iten kuvvet, akustik radyasyon kuvvetidir. Bu kuvvetlerin büyüklüğü akustik kontrast faktörüne ( $\Phi$ ), yani parçacıkların boyutlarına, yoğunluğuna ve sıkıştırılabilirliğine göre değişmektedir. Farklı boyutlardaki veya türdeki parçacıklara uygulanan kuvvetler değişkenlik göstereceklerinden dolayı parçacıklar farklı konumlarda hareket ettirilebilirler. Bu nedenle, akustik radyasyon kuvvetini hesaplamak için, parçacık ve çözelti ortamının akustik özelliklerini, ayrıca parçacık konumundaki akustik basınç ve hızı bilmek gerekmektedir. Akustoforez (ACP) literatüründe, çoğu zaman akustik dalgalar piezo-elektrik malzemeler (PZT) tarafından üretilir. PZT, kanalın genişliği boyunca duran bir dalga ile sonuçlanacak frekansa eşit bir frekans ile uyarılır. Duran dalgalar, kanal içinde yüksek akustik basınç genliğine neden olur. Bu, parçacığı kanalın genişlik yönü boyunca merkezdeki düğüm noktasına taşımak için yeterince güçlü olan bir akustik radyasyon kuvveti ( $F^{rad}$ ) ile sonuçlanır. Bu dalga Şekil 1'de gösterilmektedir ve detaylı olarak Bölüm 2.1'de incelenmiştir.



Şekil 1 : BAW ACP Prensibi: Basınç Dağılımı, Kuvvet Yönü ve Parçacık Hareketleri

Mikro-kanal tasarımı ve laminer akış sayesinde farklı konumlarda hareket ettirilen aynı özelliğe sahip parçacıklar tasarlanan çıkış kanallarında toplanarak ayırma veya yıkama işlemi gerçekleştirilebilir. Ayırma işleminde iki farklı özelliğe sahip (örneğin boyut) parçacığın bulunduğu sıvı ile temiz sıvı kanala paralel şekilde gönderilir. Diğer parçacığa göre çapı büyük olan parçacık akustoforez ile uygulanan kuvvet sayesinde temiz sıvıya aktarılırken, küçük çaptaki parçacık geldiği kirli sıvıda yoluna devam eder. Bu yolların çeşitliliğine göre çıkışlarda farklı çaptaki parçacıklar toplanabilir. Akustoforez uygulamaları ile parçacık manipülasyonu ve parçacık ayırma olmak üzere iki konuda da çalışmalar vardır. Parçacık veya hücre manipülasyonunda amaç, parçacıkları belirli bir konuma getirmektir [3,21-24]. Manipülasyon ile parçacık/hücre yıkama ve konsantrasyon işlemleri gerçekleşir. Akustik kuvvetler ile hücre yıkama [25] ve konsantrasyon artırma işlemlerinin [25,26] başarılı bir şekilde yapılabildiği görülmüştür. Diğer bir konu olan parçacık veya hücre ayırma çalışmalarında [27-31] ise akustik kuvvet kullanılarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Parçacık manipülasyonu ve parçacık ayırma işlemlerini gerçekleştirmek için hibrid veya iki farklı metodu kullanan cihazlar da bulunmaktadır [32-35]. Bu cihazlarda genellikle kullanılan metotlar ACP, DEP ve manyetik ile parçacık ayırma üzerinedir. Manyetik olarak işaretlenmiş istenmeyen hücreler, manyetik bir ayırıcıyla çevrelenen borudan geçerek elenirler. Daha sonra; boyutlarına, yoğunluğuna ve sıkıştırılabilirliğine dayalı olarak parçacıkları ayırmak için ACP metodu kullanılarak yıkama ve hücrelerin zenginleştirilmesi işlemi gerçekleştirilir [32,35]. Bir diğer

çalışmada ise yıkama ve zenginleştirme işlemleri ayrı ayrı çiplerde sırasıyla ACP ve DEP metotları ile yapılmıştır [33]. Üç farklı bakteri türünün birbirinden ayrılması için DEP ile manyetik metodunun kullanıldığı çalışmada metotlar bir arada entegre cihazda kullanılmıştır [34]. Polimer bazlı malzemeler genellikle DEP cihazları için kullanılır [3]. Ancak, ACP uygulamalarında tatmin edici akustik özellikleri (düşük zayıflama ile yüksek yayılma hızı) olmasından dolayı silikon malzeme tercih edilir. Piezoelektrik malzemenin konumu, silikon cihazlar için kritik olmasa da, polidimetilsiloksan'ın (PDMS) yüksek akustik sönümlenmesi nedeniyle, piezoelektrik malzemelerin konumlandırılması ve oryantasyonu, PDMS cihazlarda kritiktir. PDMS, akustik kaybı yüksek bir malzeme olduğu için salt akustoforetik cihazlarda verim sorunu yaratsa da, akustik cihazların hibrid uygulamaları için bir avantaj sunmaktadır. Bu nedenle, bu tez çalışmasında piezoelektrik malzeme olan Kurşun Zirkonat Titanat (PZT)'in konumlandırılması başta olmak üzere farklı özellikteki PZT'ler de incelenmiştir. PDMS malzemesi akustik sönümlemeyi ve akustik dalgaların diğer ayırma modlarına geçmesini kolaylaştırır. Silikonun akustik özelliklerinin iyi olması nedeniyle, cihaz üzerinde akustik dalgalar yayılır, bu da akustik dalgaların mikro-akışkan cihaz boyunca parçacıkları etkileyebileceği anlamına gelir. Çok modlu cihazlarda (farklı ayırma modları veya çeşitli akustik frekansları olan cihazlar) silikon kullanılması mümkün olsa da, akustik arayüz için dikkatli bir planlama gerekir [36,37]. Bununla birlikte sönümlenme etkisinden dolayı PDMS kullanıldığı durumunda, akustik dalgalar piezo-elektrik cihazdan uzaklaşamaz, yani iki izole istasyon (bir tanesi ACP ve bir tanesi DEP için) kolayca çalışabilir. Bu çalışmada, ACP ve DEP, iki farklı işlemi tek bir çip üzerinde sıralı bir şekilde, yani parçacık yıkaması (tampon değişimi) ve parçacık ayrıştırmasını bir arada uygulamak için entegre bir şekilde kullanılmaktadır. Yıkama aşamasında parçacıklar, Joule ısıtmasının olumsuz etkilerinden kaçınmak için DEP esaslı ayırmada düşük iletkenliğe sahip bir tampon çözelti ile yıkanır. Kanalın tüm genişliğinde akustik dalgalar yaratan piezo-elektrik güç çeviricileri yıkama için kullanılır. Parçacıklar, akustik dalgaların kanal genişliğine ve frekansına bağlı olduğu akustik kuvvet yardımı ile düğüm noktalarına veya düğümlerine doğru hareket eder. Cihaz tasarımı yüksek performans, dayanıklı işlemler ve yüksek oranda tekrarlanabilir imalat için yapılmıştır. Genellikle, ACP tabanlı cihazlar, DEP tabanlı cihazlardan daha yüksek verime sahiptir. Yani birim zamanda daha fazla parçacık işlenebilir [3]. Ancak DEP metodunun parçacık ayırma hassasiyeti daha yüksektir. Entegrasyonda ACP ve DEP'in eşleşme uyumu için, DEP bölümünde 3D yan duvar elektrotları kullanılmıştır



[38]. Deneyler 5 µm çapındaki polistiren parçacıklar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Entegre cihaz PDMS kalıplama ile üretilmiştir. Entegre cihazın kalıbı yüksek hassasiyetli mekanik işleme kullanılarak imal edilmiştir. 3D yan duvar elektrotları tel elektroerozyon kullanılarak üretilmiştir [38]. Yeni bir kalıp tasarımı ile iki piezo-elektrik dönüştürücünün (Kurşun Zirkonat Titanat (PZT) seramikten yapılmış) ve 3D yan duvar elektrotlarının konumlandırılması kalıplama işlemi sırasında gerçekleştirilir.

Tez çalışması bölümlerinde ACP yöntemi kullanılarak yapılmış diğer çalışmaların geniş kapsamda karşılaştırılması, tasarım sürecinde kullanılan hesaplama modelinin teorik incelenmesi, ACP cihazının ve ACP-DEP entegre cihazın üretimi, üretilen cihazların denemeleri ve sonuçları bulunmaktadır.

### **1.1 ACP Yöntemi ile Yapılan Diğer Çalışmalar**

ACP ile parçacık manipülasyonu ve parçacık ayırma metodunun performansını etkileyen faktörlerin araştırılmasını da amaç edinen bu çalışmada, hangi parametrelerin önemli olduğu ve deneysel bazı hataların hassasiyetleri incelenmiştir. Bu çalışmada; kanal genişlikleri, PZT'lerin kanallara olan uzaklıkları ve çip malzemelerinin çeşitleri araştırılmıştır. Ayrıca literatürdeki verilerde parçacık konsantrasyonunu artırma veya parçacık ayırma gibi farklılıklar da ayrı ayrı yorumlanmıştır.

#### **1.1.1 Parçacık Çeşitleri**

Parçacık manipülasyonu veya ayırma metodlarında yapay parçacık olarak; polistiren, silika, floresan parçacıklar, karboksilat parçacıklar veya micromod parçacıklar kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan parçacık polistiren (Polystyrene)'dir. Polistiren, monomer haldeki stirenden polimerizasyon ile üretilen bir polimerdir. 0.05-25 µm çaplarında üretilebilen polistiren parçacıklar, %5'lik konsantre sıvılarda muhafaza edilmektedir. Polistiren parçacıklar genellikle 10°C'de muhafaza edildiklerinde hücrelere göre daha uzun ömürlüdürler. Hücre ayırma çalışmalarında ise genellikle kan hücreleri (örneğin RBC – Kırmızı kan hücreleri) kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra; göğüs kanseri hücreleri (MCF7), prostat kanseri hücreleri (DU145), insan embriyonik kök hücreleri (H13), monositler, lenfositler, granülositler, nötrofiller, euglena gracilis, prostat spesifik antijen (PSA), insan serum albümini

(HSA), immunoglobülin G antikorunu (IgG), fibrinojen (Fib), N-ethyl-N'-(dimetilaminopropil), karbodiimid (EDC), N-hidroksisülfosüksinimid sodyum tuzu (NHS), etanolamin, e.coli, insan eklem kondrositleri (HACs) – kırıkta hücreleri, maya hücreleri ve BA-F3 hücreleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada 5 µm ve 15 µm çaplarında polistiren parçacıklar kullanılmıştır.

### 1.1.2 Çip Malzemeleri

Mikro-kanallarda akustoforez kullanarak hücre/parçacık ayırmada ve manipülasyonda kullanılan çiplerde yaygın olarak kullanılan malzemeler; silikon plakalar (silicon wafer) ve PDMS kalıplardır. Silikon plakaların üretimi oldukça zahmetli ve maliyetlidir. Üretiminin temiz odada özel cihazlarda fotolitografi ve aşındırma yöntemi ile hassas bir şekilde yapılması gerekmektedir. Silikon plakaların üretimi zorlu olsa da akustoforez uygulamaları için ideal bir malzemedir. Silikon çipler PDMS'li çiplere göre titreşimleri daha iyi ilettikleri için yüksek debiler ile çalışabilmektedirler. Bu debiler Tablo 1'de de görüleceği gibi 60-500 µL/dk aralığındadır. Örneğin göğüs kanseri hücrelerinin konsantrasyonunu artırma çalışması 500 µL/dk debi ile yapılmış ve %98.7 başarı sağlanmıştır [26]. Başka bir hücre ayırma çalışmasında ise %99.2 başarı oranı ile bir kültürün içinde bulunan farklı hücreler birbirinden ayrılarak farklı tüplerde toplanmıştır [24]. Düşük debiler, 3-12 µL/dk, ile polistiren parçacıkların konsantrasyonunu artırma veya parçacıkları ayırma çalışmaları silikon çiplerle de yapılmaktadır [17,39]. Ancak bu uygulamalardaki çiplerin silikon kalıpları temiz odalarda yapıldığı için zahmetli ve pahalıdır. Bu nedenle, silikon kalıpların ticarileşmesi oldukça zordur. PDMS çiplerin üretimi silikonlara göre daha ucuz ve hızlıdır. Çiplerin üretiminde; kürleştirme sıvısı, kalıp, vakum ve fırın yeterlidir. Temiz oda ihtiyacı yoktur. Üretilen dişi kalıp içerisine PDMS dökülerek yüzlerce yeni çip üretilebilir. Ancak PDMS, akustik titreşimleri silikona göre daha çok sönmülmektedir. Bu nedenle, enerjinin çoğu boşa giderken, düşük debilerde akış ve yüksek frekanslarda çalışan PZT'lere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, ucuz maliyetli ve hızlı üretime imkan veren PDMS malzemesi ile çipler üretilmiştir.

### 1.1.3 Piezo, Piezo Boyutları ve Kanal Olan Konumları

Akustoforez metodunda mikro-kanal içerisinde akustik kuvvet yaratmak için PZT'ler ile oluşturulan sinüs dalgaları kullanılır. PZT çeşitlerinden en çok PZ26 modeli tercih

edilmektedir. Ferroperm Piezo-elektrik Malzemeleri kataloğu incelendiğinde PZ26; medikal tanılar, tedaviler ve doppler için kullanılabilirken, endüstride ise yüksek voltaj ve yüksek güçte çalışabilmektedir [40]. PZ26'nın bu özelliklerinden dolayı bu çalışmanın deneylerinde PZ26 piezo-elektrik kullanılmıştır.

Literatürdeki çoğu çalışmada, bir adet PZT kanala alttan yatay konumda yerleştirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise konsatrasyon arttırma için önce hizalama, daha sonra ayırma yöntemi tercih edilmiştir. Bunun için de iki adet farklı frekansta (5 MHz hizalama ve 2 MHz ayırma) PZT'ler tercih edilmiştir. PZT'lerin kanalın altına yerleştirilmesi silikon çiplerde daha rahat olmasına rağmen kalıp ile üretilen PDMS çiplerde PZT'lerin kanalın altına, arada hava boşlukları kalmayacak şekilde, yerleştirilmesi çok zordur. Bu çalışmada iki adet ters fazda çalışan PZT (örneğin 2 MHz) zıt kutuplar birbirine bakacak ve kanala dik bir konumda olacak şekilde yerleştirilmiştir. Bu yerleştirme ile hücre manipülasyonu ve ayırması tek seferde yapılabilmektedir. Böylece daha kısa kanal ve hemen hemen yarı yarıya enerji ile aynı işlem gerçekleştirilebilmektedir. Ayrıca PZT'lerin kanallara olan konumları sistemin çalışması için kritik öneme sahiptir. Literatürde PZT'lerin boylarının ve kanala olan konumlarının incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır.

#### **1.1.4 Kanal Boyutları**

Kanal yüksekliğinin arttırılması kanal içerisindeki ortalama hızı değiştirmeden parçacıkların daha yüksek debilerde hareket etmesini sağlar. Bu da mikrokanal çipin verimliliğini arttırmaktadır. Bu debi artışı medikalde ticari olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır. PDMS çiplerin kalıpları mikro CNC'ler ile hassas bir şekilde istenilen derinliklerde üretilebilmektedir. Ancak silikon çiplerin üretiminde kullanılan tekniklerden dolayı yüksek kanalların üretimi imkânsızdır. Bu nedenle, bu çalışmada PDMS kalıplar tercih edilmiştir.

Tablo 1'deki silikon çip ile yapılan çalışmalara bakıldığında kanal boyutları genellikle 300-400 µm genişliğinde ve 40-150 µm yüksekliğindedir. PZT'nin boyutları ve kanala olan konumlarının incelendiği bu çalışmada kanal boyutları Bölüm 2.1.2'deki çip ve kanal genişlik formülüne göre hesaplanarak, genişlik 333 µm ve yükseklik 150 µm olarak seçilmiştir. Bu kanal genişliği 2 MHz rezonansa denk gelmektedir. Bir çalışmada 2 MHz'lik PZT ile parçacık ayırma, 375 µm genişlikte ve 150 µm

yüksekliğindeki kanalda yapılmıştır [1]. Kanal genişliğini arttırarak daha düşük frekanslarda çalışan sistemler de mevcuttur. Örneğin bir çalışmada 40 µm yüksekliğinde ve 1000 µm genişliğindeki kanalda hücre ayırma çalışması yapılmıştır [41].

## 1.2 ACP ile DEP Yönteminin Entegrasyonu

Parçacıkların dipol ile elektriksel alanın mekansal gradyanı arasındaki etkileşime bağlı olarak düzgün olmayan bir elektrik alanda parçacıkların hareketini sağlayan DEP yöntemi, daha iyi bir seçiciliğe ve biyo-parçacık farklılaşması için iyi bir çözümdür. DEP, biyo-parçacıkları sadece boyutlarına göre değil, aynı zamanda hücreleri canlı ve ölü veya hücre bölünme aşamalarına göre de ayırabilir [42]. DEP teknolojisinin bazı dezavantajları, nispeten düşük verimlilik (özellikle sürekli akış cihazları için) ve sadece elektrotların yakın çevresinde lokalize ayırma kuvvetleri oluşturmasıdır [3]. Ayrıca, Joule ısıtmasının uygulanan elektrik alandaki olumsuz etkilerini önlemek için tampon çözeltinin elektriksel iletkenliğinin düşük olması gerekmektedir [43]. Öte yandan ACP, mikro-kanalın daha geniş bir kısmında daha düşük bir seçicilik ile kuvvet oluşturabilmektedir ve bu da ACP'yi hücre yıkama gibi hücre manipülasyon uygulamaları için iyi bir seçenek yapmaktadır [13,44-47]. Bu nedenle, hücre yıkama ve hücre ayırmanın tek bir cihaz üzerinde gerçekleştirildiği otomatik hücre ayırma sistemlerinin uygulanması için, DEP (hücre ayırmada) ile ACP'nin (hücre yıkamasında) kullanımı, elde edilen iyi sonuçlarla birlikte ince ve ümit verici bir çözüm olabilir. Literatürde farklı tekniklerle biyo-parçacık manipülasyonu ile ilgili birçok çalışma bulunmasına rağmen, DEP'nin hibrid kullanımını içeren; magnetofrez ve DEP [48,49], optik ve ACP [50,51], hidroforez ve DEP [52], gibi tekniklerin entegre ve/veya hibrid uygulaması ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. ACP'nin DEP ile entegrasyon ve/veya hibrid kullanımı ile ilgili olarak, çalışmaların sayısı da sınırlıdır [53,54]. ACP, parçacıkların DEP elektrotlarının yakın çevresinde toplanması [53], ve bir silikon çip üzerinde parçacık konumunda daha az değişkenlik ile daha iyi bir odaklama için ön-yoğunlaştırıcı olarak nispeten daha büyük akışlara çok sayıda parçacığın manipüle edilmesi için kullanılmıştır [53,54]. Bu çalışmalarda farklı tekniklerin hibrid kullanımı gösterilmiş olmasına rağmen, birkaç çalışma dışında [52,55], tek bir operasyon için farklı teknik uygulanmıştır.

### 1.3 Çalışmanın Amacı ve Çalışmanın Kısımları

Hücre ayırma ve hücre konsantrasyonu arttırmada etkili bir yöntem olan mikro-kanallar ile parçacık manipülasyonu çalışmaları incelenmiştir. Son yıllarda yapılan güncel çalışmalara göre oluşturulan Tablo 1’de; işlem yapılan parçacıkların türlerine, kullanılan çip malzemelerine, PZT cinslerine, PZT’lerin çipteki konumlarına ve kanal boyutlarına göre detaylı inceleme yapılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, bahsedilen bu faktörlere dikkat edilerek yeni bir kalıp tasarımının yapılması ve parçacık ayırma işleminin simülasyonlarının yapılarak laboratuvar deneyleri ile doğrulanmasıdır. Ayrıca, yapılan deney çalışmalarına göre parçacık ayırmada kanalın genişletilmesinin etkileri incelenmiştir. Simülasyonlarda kullanılan denklemler Bölüm 2.1’de detaylı olarak incelenmiştir.

Laboratuvar deneyleri Bölüm 4’te yer almaktadır. Deneylerde kullanılan 5 µm ve 15 µm çapındaki polistiren parçacıklara göre simülasyon sonuçları elde edilmiş ve deneysel sonuçlarla tutarlılığı kontrol edilmiştir. Ayrıca bu simülasyon ve deneyler ile farklı akış debileri ve PZT konumları gibi değişebilen parametrelerin parçacık manipülasyonu performansına etkisi gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre çip ve kanal tasarlanmış olup, üretilen kalıbın simülasyonlar ile doğrulanması Bölüm 2.2’de detaylı olarak gösterilmiştir.

PZT’lerin kanala olan uzaklıklarının ve PZT’lerin boyutlarının farklılıklarının aynı çipte incelenmesi önemlidir. Çünkü üretilen çiplerin tekrarlanabilirliği düşüktür. Örneğin yedi adet üretilen çipten üç veya dördü yanlış üretim sonucu düzgün çalışmayabilmektedir. Deneyler için her seferinde yeni çip üretilmesi ve ayrı ayrı deney yapılması hem süreci uzatmakta hem de sonuçların doğrulanmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, biri doğrulanmış çalışan konfigürasyon, diğeri ise farklı konfigürasyonların aynı anda denendiği yeni bir kalıp tasarlanmıştır. Tasarımda çalışan konfigürasyon çipin boyu uzatılmış ve PZT’lerin rahatça yerleştirilebileceği yuvalar tasarlanmıştır. Ayrıca istenildiğinde 700 KHz ve 1 MHz’lik PZT’ler ile de deney yapılabilmesi için üç boyutlu yazıcı ile üretilmiş modüler destek yapılarla güçlendirilen bir kalıptır.

Çip üretiminde silikon yerine mikro-kanal üretimde daha hızlı ve ucuz bir yöntem olan PDMS ile kalıp kullanılmıştır. Bu yöntem sayesinde, kolayca taşınabilen, rahatlıkla

üretimi yapılabilen ve tek kullanımlık medikal cihazların üretimi mümkün olacaktır. Kalıp ve çip üretimi aşamaları ile ilgili detaylı bilgiler Bölüm 3'te anlatılmıştır.

İlk yapılan deneylerde yeni çip tasarımında çalışan konfigürasyon deneyleri ile doğrulamalar yapılmıştır. Doğrulanmış çip kalıbı ile birkaç kere daha çalışan konfigürasyon test edilip parçacıkların istenilen konumlarda toplanmasından sonra simülasyonlar ve parametreler ile elde edilen veriler çalışan konfigürasyonun da olduğu toplam dört adet PZT ile deneyler yapılmıştır. Deney düzeneği ve metodu Bölüm 4'te gösterilmiştir.

Bu çalışmada, ACP ile DEP yönteminin entegrasyonunun incelenmesinin yanı sıra; ACP yönteminde kritik öneme sahip olan PZT boyutlarının farklı olması, PZT konumlarının hatalı olması, PZT'lerin kanala eşit uzaklıkta olmaması gibi üretim sırasında oluşabilecek hatalardan kaynaklı durumlarda parçacıkların hareketleri ve ayırma performansı gözlemlenmiştir. Simülasyonlarda gözlemlenen parçacıkların duvara veya ortaya hareketleri benzer bir şekilde deneylerde de görülmüştür. Parçacıkların kanalın ortasında toplanmaları için basınç düğüm noktasının mükemmel bir şekilde simetri oluşturması gerektiği bir kez daha gözlemlenmiştir. Bu yöntem ile yapılan simülasyon sonuçları Bölüm 2.2.2'de gösterilmiştir.

Mikro-kanallar ile parçacık manipülasyonu sistemlerinde PZT boyutlarının farklı olması, PZT konumlarının hatalı olması, PZT'lerin kanala eşit uzaklıkta olmaması gibi üretim sırasında oluşabilecek hatalar ve sonuçları literatürde daha önce çalışılmamış bir konudur. Simülasyon sonuçları ışığında üretilen yeni çip ile bu hatalar ve sonuçlar incelenmiştir. Bu çalışmada ayrıca, mikro-kanal cihazların mükemmelle yakın üretilmesi ve çalışması için gereken parametreleri belirleyerek ileride yapılacak çalışmalara ışık tutması amaçlanmıştır.

Bu tez çalışmasında Bölüm 2'de ACP ve DEP metodlarının simülasyon ve tasarımı genel olarak ele alınmıştır. PZT'lerin konum ve boyutlarının parçacık ayırmadaki etkileri ve hassaslığı ve ACP metodu ile parçacık ayırma Bölüm 2.2.1'de ve ACP-DEP entegre cihaz ile parçacık ayırma Bölüm 2.2.2'de incelenmiştir. Bölüm 3'te kalıp üretimi ve çip üretimi ile ilgili detaylı bilgiler verilmiştir. Üretilen çiplerle yapılan deneyler ve sonuçları Bölüm 4'te tartışılmıştır. Tez çalışmasında elde edilen verilerin yorumlanması ise Sonuçlar bölümü olan Bölüm 5'te yapılmıştır.

Tablo 1 : Diğer Çalışmalar ve Karşılaştırmalar

Ref No:	Yıl, Dergi	Konu	Çip Malzemesi	Kanal Boyutları	PZT Malzemesi	Parçacık Türü	Parçacık Çapları	Akış Hızı	Başarı Oranı (Purity)
[26]	2015, analytical chemistry	Konsantrasyon artırma	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	Derinlik: 150 µm, Genişlik: 375 µm	PZ26 (Denmark), 2MHz, 10Vpp, Sıcaklık 30°C	MCF7 göğüs kanseri, DU145 prostat kanseri	8,3 µm (Polistiren)	500 µL/dk	%98,7 (Kırmızı kan hücresi)
[22]	2015, analytical chemistry	Ayırma	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	1-(5MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 150 µm; 2-(2MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 375 µm	PZ26 (Denmark), 2MHz (1.93MHz'de 19Vpp), Sıcaklık 33°C (Peltier kullanılmış); 5MHz (4.82MHz'de 5Vpp).	Polistiren parçacık; Lenfositler, Granüositler	3 µm, 7 µm, 10 µm (Polistiren); 8 µm, 11 µm, 14 µm (Kan hücresi)	100 µL/dk	%91.7 (10µm); %91.4 (7µm); %55.9 (3 µm) --- 5MHz açılınca > %98.5 (10µm); %96.2 (7µm); %87.5 (µm)
[23]	2015, analytical chemistry	Ayırma	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	1-(5MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 310 µm; 2-(2MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 375 µm	PZ26 (Denmark), 2MHz (1.99MHz'de 10Vpp), Sıcaklık 37°C (Peltier kullanılmış); 5MHz (4.91MHz'de 10Vpp).	Polistiren parçacık, MCF7 göğüs kanseri, DU145 prostat kanseri	5 µm ve 7 µm (Polistiren)	100 µL/dk	%99.7 (7 µm, 6.5Vpp'de)
[29]	2015, Lab Chip	Ayırma	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	1-(5MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 310 µm; 2-(2MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 375 µm	PZ26 (Denmark), 2MHz (2.001MHz'de 20Vpp), Sıcaklık 37°C (Peltier kullanılmış); 5MHz (4.530MHz'de 10Vpp).	Polistiren parçacık, MCF7 göğüs kanseri, DU145 prostat kanseri	5 µm ve 7 µm (Polistiren)	100 µL/dk	%97.1 (7 µm, 20Vpp)
[27]	2016, Biomicrofluidics	Ayırma	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	1-(5MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 300 µm; 2-(2MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 380 µm	PZ26 (Denmark), 2MHz (2.03MHz'de 20Vpp), Sıcaklık 37°C (Peltier kullanılmış); 5MHz (5.09MHz'de 10Vpp).	Polistiren parçacık, E. gracilis	6 µm, 16 µm, 25 µm (Polistiren)	500 µL/dk	%98.7 (1:4 çıkış akış oranı)
[28]	2016, Integrative Biology	Ayırma	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	1-(5MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 300 µm; 2-(2MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 380 µm	PZ26 (Denmark), 2MHz (2.03MHz'de 3.5-11Vpp), Sıcaklık 37°C (Peltier kullanılmış); 5MHz (4.93MHz'de 1.41Vpp).	MCF7 göğüs kanseri, H13 insan embriyonik kök hücre	10-14 µm arasındaki çaplarda hücreler	100 µL/dk + 400 µL/dk	%94.8 (6.5Vpp, MCF7); %88.1 (4.5Vpp, H13)

Ref No:	Yıl, Dergi	Konu	Çip Malzemesi	Kanal Boyutları	PZT Malzemesi	Parçacık Türü	Parçacık Çapları	Akış Hızı	Başarı Oranı (Purity)
[24]	2016, Scientific Reports	Ayırma	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	1-(5MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 300 µm; 2-(2MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 375 µm	PZ26 (Denmark), 2MHz (1.99MHz'de 3.5-11Vpp), Sıcaklık 25°C (Peltier kullanılmış); 5MHz (4.93MHz'de 1.41Vpp).	Prostat spesifik antijen (PSA), insan serum albümini (HSA), IgG, fibrinojen (Fib), N-ethyl-N'-(dimethylaminopropyl) karbodiimid (EDC), N-Hydroxysulfosuccinimide sodyum tuzu (NHS).	0.05 µm, 0.025 µm, 0.0125 µm, 0.00625 µm, 0.003 µm	500 µL/dk	%99.2
[30]	2016, Micromachines	Konsantrasyon artırma	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	1-(5MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 300 µm; 2-(2MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 375 µm	PZ26 (Denmark), 2MHz (1.99MHz'de 3.5-11Vpp), Sıcaklık 25°C (Peltier kullanılmış); 5MHz (4.93MHz'de 1.41Vpp).	CD8+ lenfositler	4.5 µm	60 µL/dk + 120 µL/dk	%90.9 (%63.2 efficiency)
[1]	2016, Analytica Chimica Acta	Ayırma	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	2-(2MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 375 µm	PZ26 (Denmark), 2MHz (1.99MHz'de 3.5-11Vpp), Sıcaklık 28°C (Peltier kullanılmış); 5MHz (4MHz'de 1.41Vpp).	Polistiren parçacık, Bakteri (E.coli)	12 µm (Bakterilerin tutunması için)	10 µL/dk (Cluster için, 4MHz ile); inlet 80 µL/dk	%95 (E.coli, 10 µL/dk)
[33]	2017, Scientific Reports	Ayırma (Entegre Cihaz)	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	1-(5MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 300 µm; 2-(2MHz)- Derinlik: 150µm, Genişlik: 375 µm	PZ26 (Denmark), 2MHz (2.08MHz'de 3.5-11Vpp), Sıcaklık 40°C (Peltier kullanılmış); 5MHz (5MHz'de 34Vpp).	Polistiren parçacık, DU145 Prostat kanseri	4 µm, 6 µm	80 µL/dk + 80 µL/dk (ayırma debisi), 10 µL/dk (konsantrasyon bölgesi)	%71 (10Vpp, kanser hücresi, 4 µL/dk); %84.2 (13.3Vpp, entegre)
[2]	2015, Biomed Microdevices	Konsantrasyon artırma	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	1-(5MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 300 µm; 2-(2MHz)- Derinlik: 150 µm, Genişlik: 375 µm	PZ26 (Denmark), 2MHz (2.08MHz'de 3.5-11Vpp), Sıcaklık 40°C (Peltier kullanılmış); 5MHz (5MHz'de 34Vpp).	Kırmızı kan hücresi (RBC)		100 µL/dk	97%
[57]	2015, Lab Chip				PZ26 (Denmark), 1.95 MHz	Silika parçacıklar	7.61 µm, 6.55 µm, 4.39 µm		
[41]	2015, Biomicrofluidics	Ayırma (Hücreleri Tek Tek Gönderme)	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	Derinlik: 40 µm, Genişlik: 300 µm	PZ26 (Denmark), 1MHz (630 kHz)	Floresan parçacıklar	10µm, Raji Cells (derived from human B-lymphocytes/beyaz kan hücresi)		%95.6



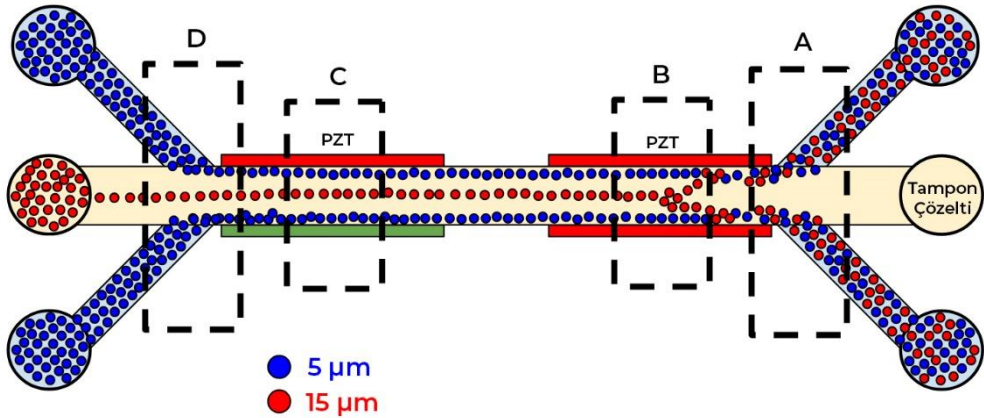
Ref No:	Yıl, Dergi	Konu	Çip Malzemesi	Kanal Boyutları	PZT Malzemesi	Parçacık Türü	Parçacık Çapları	Akış Hızı	Başarı Oranı (Purity)
[16]	2015, Lab Chip	Konsantrasyon arttırma	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	Yükseklik: 200 µm, Genişlik: 1000mm, Inlet for Damlacık: 50 µm x 50 µm	PZ26, 463 kHz (Yarım Dalga Boyu)	Yağ içinde su damlacıkları (silikon yağı)	100 µm - 250 µm	33 µL/dk	
[58]	2014, Lab Chip		Cam kapiler, PDMS (konnektörleri)		PZ26, 897kHz, 37°C	(HACs) - Kıkırdak Hücresi	0,5 µm, 0,883 µm (carboxyplate particles, 1 µm, 3 µm, 5 µm)		
[59]	2015, Elsevier	PZT şekillerinin etkisi araştırılmış			PZ26, 4.2 MHz, 37°C	Mikromod parçacıklar, karbonoksilat parçacıklar			
[17]	2017, Biomicrofluidics	Konsantrasyon arttırma	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	Derinlik: 100 µm, Yükseklik: 100 µm, Genişlik: 370 µm	PZ26, 2.9 MHz, 30Vpp, 37°C; Ortada toplamak için 1.83MHz, birbirinden ayırmak için 3.67MHz	Polistiren parçacıklar veya maya hücreleri	10 µm	9 µL/dk (polistiren), 3 µL/dk (maya hücreleri)	%96 (ortada toplama); %92 (birbirinden ayırma)
[60]	2015, American Chemical Society	Konsantrasyon arttırma	Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	Derinlik: 165 µm, Yükseklik: 165 µm, Genişlik: 400 µm	PZ26, 1.8 MHz, 25Vpp, 37°C; Ortada toplamak için 1.83MHz, birbirinden ayırmak için 3.67MHz	Zeytinyağı + Polistiren parçacıklar, RBC	5 µm	6-12 µL/dk (polistiren), 4-6 µL/dk (RBC)	89%
[61]	2016, Lab Chip	Konsantrasyon arttırma		Kalınlık: 525 µm, Yükseklik: 375 µm, Genişlik: 17mm	PZ26, 1.8 MHz, 46Vpp	Tam kan		5 µL/dk	87.5%
[62]	2016, Nature Communications		Fotolitografi and ıslak aşındırma <100> silikon	Derinlik: 150 µm, Genişlik: 375 µm, Boy: 25mm	PZ26, 2MHz, 6Vpp	Polistiren mikro parçacıklar, monositler, lenfositler, nötrofiller, BA-F3 and MCF7 hücreleri	2.23 µm	6 µL/dk	
[39]	2017, Biomed Microdevices	Ayırma	Cam – Silikon	Yükseklik: 535 µm, Genişlik: 110 µm	PZT, 2.8MHz, 5Vpp	Polistiren, Kanser Hücresi	10 µm	3 µL/dk	75% (Kanser hücresi)
[63]	2016, Elsevier	Ayırma	Cam - Silikon	Derinlik: 110 µm, Genişlik: 300 µm,	PZT, 2.8MHz, 5Vpp	Polimer mikro parçacıklar ve Polimer kabuklu mikrokabarcıklar	4.5 µm		



## 2. SİMÜLASYONLAR VE TASARIM

Bu çalışmada PZT konumlarının etkilerinin incelendiği cihazın şeması Şekil 2.1’de gösterilmiştir. Akustoforez metodunun prensibi, duran akustik dalgalar (standing acoustic waves) üretmek ve PZT’ler ile mikro-parçacıklar üzerine kuvvet uygulamaktır. Oluşan bu akustik kaynaklı kuvvetler, parçacıkların sıkıştırılabilirliklerine, yoğunluklarına ve boyutlarına bağlıdır [3]. Uygun bir uyarılma frekansı ile parçacıklar, mikro-kanalın merkez çizgisine yönlendirilebilirler. Başlangıçta yüksek iletkenlikli bir tampon çözeltide bulunan parçacıklar, yan giriş (A bölümü) yoluyla cihaza yüklenir ve akustoforez yardımıyla düşük iletken bir tampon çözeltinin aktığı merkez çizgisine (B bölümüne) doğru itilir.

Çip malzemesi olan PDMS’in özellikleri COMSOL Multiphysics programı içerisindeki kütüphaneden kullanılmıştır. Piezo-elektrik (PZT) malzemesi olarak ise literatür çalışmalarında ve bu çalışma kapsamında yapılan deneylerde kullanılan Ferroperm PZ26 model PZT’ye en yakın özelliğe sahip olan PZT-4 malzeme tercih edilmiştir.

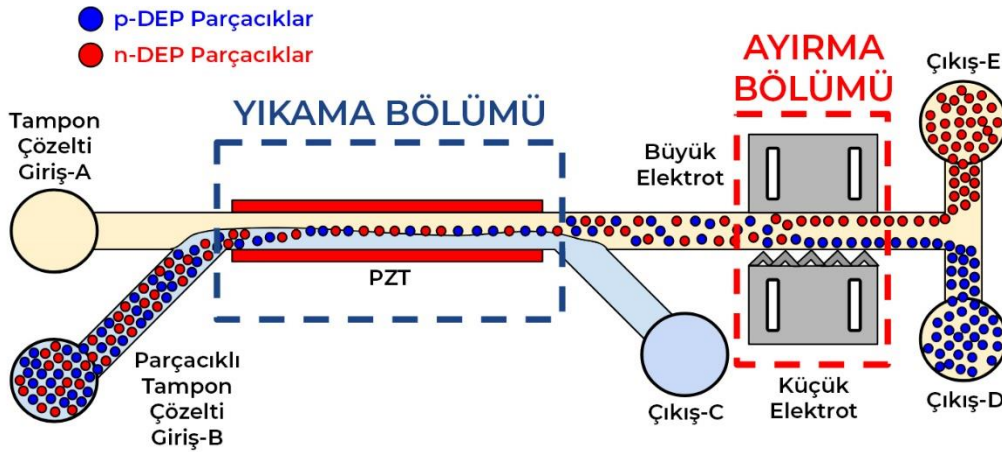


Şekil 2.1 : PZT etkilerinin denendiği cihazın şematik çizimi.

A bölümü parçacıkların tampon çözelti ile bulunduğu, B ve C bölümleri ise PZT’lerin kanala olan konumlarını ve PZT’lerin çalıştığı durumda (Bölüm B) parçacıkların kanalın ortasına geldiği bölümlerdir. D bölümü ise çıkışı temsil etmektedir.

Entegre cihazın şeması Şekil 2.2’de gösterilmektedir. PZT (Kurşun Zirkonat Titanat) dönüştürücüleri ve iki metal elektrot, sırasıyla ACP ve DEP için kullanılır. ACP prensibi, piezo-elektrik aktüatörlerle mikro-parçacıklar üzerinde sabit akustik dalgalar ve kuvvetler üretmektir. Kuvvetler, parçacıkların sıkıştırılabilirliğine, yoğunluğuna ve boyutuna bağlıdır [3]. Uygun bir uyarı frekansıyla, parçacıklar mikro-kanalın merkez hattına yönlendirilebilmektedir. DEP çalışması prensibi ise düzensiz bir elektrik alanda parçacıkların manipülasyonudur [42]. Bu çalışmada parçacık yıkama (tampon çözeltileri arasında ortam değişimi) ACP ile ve parçacık ayırma ise DEP ile gerçekleştirilmiştir. Yüksek iletkenlik tampon çözeltisine sahip olan parçacıklar, cihaz içine yan girişten (Giriş-B) gönderilmektedir ve ACP’nin yardımıyla Giriş-A’dan gönderilen düşük iletkenlikli tampon çözeltinin aktığı merkez hattına doğru itilmektedir. Parçacık yıkamasının ardından parçacıklar, DEP manipülasyonu için iki elektrotun bulunduğu ayırma bölümü boyunca akmaktadır. Elektrotlara voltaj verilerek akışın eni yönünde DEP kuvveti uygulanmaktadır.

Bu tez çalışması içeriğindeki tasarım ve analiz çalışmaları bu entegre cihazın akustik bölümü üzerine odaklanmaktadır. Bundan sonraki kısımda akustik kuvvet kullanarak parçacık yönlendirme ve ayırma prensibinin temelleri verilecektir.



Şekil 2.2 : Entegre mikro-akışkan cihazın şematik çizimi.

## 2.1 Teori

### 2.1.1 Akustik Kuvvet Denklemi

Parçacık ayırmak ve parçacık konsantrasyonunu arttırmak için kanal duvarlarına yakın konumlarda mikro-kanal içerisine giren parçacıklar, ikinci tampon çözeltisinin aktığı

kanalın merkezine doğru hareket etmelidir. Parçacıkları kanal duvarlarından merkeze doğru iten kuvvet, akustik radyasyon kuvvetidir. Akustik radyasyon kuvveti, akustik radyasyon potansiyelinin gradyentinin negatifi olarak formüle edilebilir:

$$F^{\text{rad}} = -\nabla U^{\text{rad}} \quad \text{Denklem 2.1}$$

Küresel bir parçacık üzerindeki akustik radyasyon potansiyeli [64]:

$$U^{\text{rad}} = \frac{4\pi}{3} a^3 \left[ f_1 \frac{1}{2\rho_f c_f^2} \langle p_{in}^2 \rangle - f_2 \frac{3}{4} \rho_f \langle v_{in}^2 \rangle \right] \quad \text{Denklem 2.2}$$

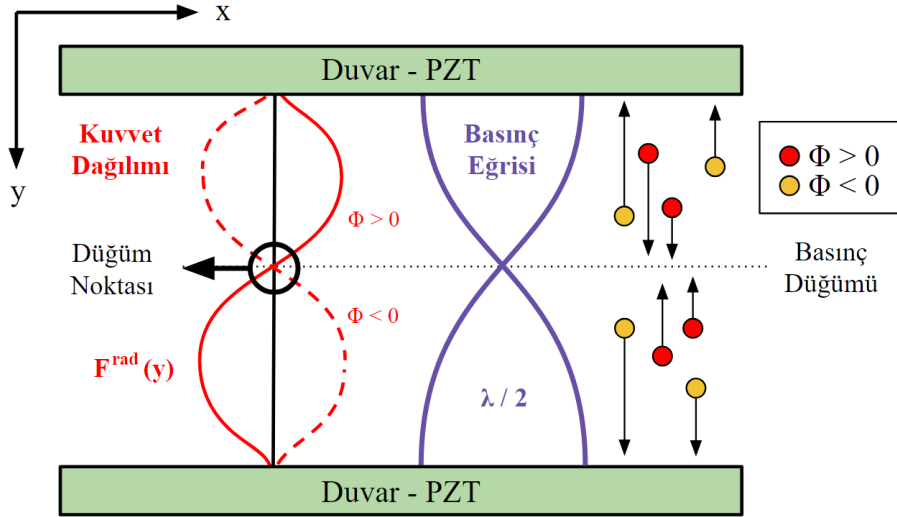
$$f_1 = 1 - \frac{\rho_f c_f^2}{\rho_p c_p^2} \quad \text{ve} \quad f_2 = \frac{2(\rho_p - \rho_f)}{2\rho_p + \rho_f} \quad \text{Denklem 2.3}$$

$$\Phi = \frac{\rho_p + \frac{2}{3}(\rho_p - \rho_0)}{2\rho_p + \rho_0} - \frac{1}{3} \frac{\rho_0 c_a^2}{\rho_p c_p^2} \quad \text{Denklem 2.4}$$

burada,  $a$  küresel parçacık çapı,  $\Phi$  akustik kontrast faktörünü,  $\rho_f$  ve  $c_f$ , akışkanın yoğunluğu ve akışkan ortamındaki ses hızıdır. Sırasıyla  $\rho_p$  ve  $c_p$  ise parçacığın yoğunluğu ve parçacık malzemesindeki ses hızıdır.  $\langle p_{in}^2 \rangle$  ve  $\langle v_{in}^2 \rangle$  sırasıyla ses basıncının karesi ve akustik parçacık hızının karesi için bir çevrim boyunca zaman ortalamalarını temsil eder. Bu nedenle, akustik radyasyon kuvvetini hesaplamak için, parçacık ve çözelti ortamının akustik özelliklerini, ayrıca parçacık konumundaki akustik basınç ve hızı bilmek gerekmektedir.

Akustofrez (ACP) literatüründe, çoğu zaman akustik dalgalar piezo-elektrik malzemeler (PZT) tarafından üretilir. PZT, kanalın genişliği boyunca duran bir dalga ile sonuçlanacak bir frekansa eşit bir frekans ile uyarılır. Duran dalgalar, kanal içinde yüksek akustik basınç genliğine neden olur. Bu, parçacığı kanalın genişlik yönü boyunca merkezdeki düğüm noktasına taşımak için yeterince güçlü olan bir akustik radyasyon kuvveti ile sonuçlanır. Bu dalga Şekil 2.3'te gösterilmektedir.

Kırmızı çizgi akustik kontrast faktörü sıfırdan büyük ( $\Phi > 0$ ) parçacıklara etki eden kuvveti, kesikli kırmızı çizgi ise kontrast faktörü sıfırdan küçük ( $\Phi < 0$ ) parçacıklara etki eden kuvveti temsil etmektedir. Duvarlar PZT'leri temsil etmekte ve kuvvet çizgileri arasındaki dikey siyah çizgi ise sıfır kuvvet noktasını göstermektedir. Şeklin sol üstündeki koordinat sistemine göre pozitif kuvvet parçacığı alt duvara doğru, negatif kuvvet ise parçacığı üst duvara doğru hareket ettirir.



Şekil 2.3 : ACP Prensibi: Basınç ve Kuvvet Dağılımı

Böylece akustik kontrast faktörü sıfırdan büyük olan parçacıkları kanalın ortasına, sıfırdan küçük olanları ise kanalın dışına yani duvara doğru itmektedir. Akustik radyasyon kuvvetinin simülasyonu ve bu kuvvet altında parçacıkların hareketi, akustofrez sistemlerinin tasarımı için önemlidir. Böyle bir simülasyon, PZT'lere uygulanacak doğru frekansları ve genlikleri bulmak için yardımcı olacaktır. Doğru yapılandırmalar ve PZT'lerin konumları, kanalın gerekli uzunluğu gibi bilgiler, ACP sürecinin simülasyonu ile elde edilebilir. Ancak, ACP sürecinin doğru bir simülasyonu anlaşılır değildir ve farklı fiziksel alanlarda sayısal modellemelere ihtiyaç vardır. ACP'nin tam modellenmesi, PZT'nin mekanik hareketiyle sonuçlanan bir elektrik girişinin sayısal modele girdi olarak tanımlanmasını gerektirir. Ardından, kanal içinde akustik dalgalar yaratan mekanik hareket modellenerek PZT titreşimlerinden dolayı kanaldaki akustik alan benzetimi gerçekleştirilmelidir. Hesaplanan akustik basınç ve akustik parçacık hızını kullanarak, parçacıkların hareketinin belirlenmesine yol açan her parçacık üzerindeki akustik radyasyon kuvveti hesaplanabilir. Buna ek olarak, mikro-kanal içindeki parçacıkların yörüngesini tahmin etmek için mikro-kanalın içindeki akış alanı elde edilmelidir.

Bu çalışmada, PZT'nin mekanik davranışını açıklayan sonlu elemanlar modeli COMSOL Multiphysics programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Literatürdeki akustoforetik simülasyon çalışmalarında, PZT dinamiklerinin ayırma verimi üzerindeki etkisini görmek mümkün değildir [65-68]. Bunun nedeni, kısmen PZT titreşim biçimlerini hesaba katan 3D modellerin kullanılmaya başlanmaması, bunun

yerine PZT'nin kanal duvarlarını kanalın uzunluğu boyunca eşit bir hızda ittiği varsayılmasındandır [69,70]. Böyle bir yaklaşım, PZT'nin karmaşık bir titreşim biçimine sahip olmadığını varsaymaktadır. Ancak, bu çalışmada yapılan simülasyonlar aksini ortaya koymaktadır. PZT'nin çip malzemesi olan PDMS'e mükemmel bir şekilde yapıştığı ve hiçbir hava boşluğu kalmadığı varsayılmaktadır. Bu nedenle, PZT yüzeyinin hızı, çip malzemesinin yüzey hızına eşittir ve akustik alana girdi olarak kullanılır. Sınırdaki bu hız girdisini kullanarak, çip ve kanal içindeki akustik basınçlar hesaplanır. Akustik basınçlar ve mikro-kanal içindeki hızlar hesaplandıktan sonra, 2.1, 2.2 ve 2.3 denklemlerini kullanarak bir parçacığa etki eden akustik radyasyon kuvvetini elde etmek mümkündür. Akustik radyasyon kuvvetinin hesaplanmasından sonra nokta-parçacık yaklaşımını [71] takiben, akustik kuvvetin parçacık üzerindeki sürükleme kuvveti (drag force) ile dengelendiği varsayılmaktadır. Sürükleme kuvveti Stokes Yasası ile şu şekilde hesaplanabilir:

$$F^{rad} = F^{drag} = 6\pi\eta a(u - u_p) \quad \text{Denklem 2.5}$$

Bu denklemde  $\eta$ , akışkanın mikro-kanaldaki dinamik viskozitesini,  $u$  akışkan hızını,  $u_p$  ise parçacık hızını belirtmektedir. Bu çalışmada ele alınan parçacık boyutu için, hareketin hızlanma periyodunun karakteristik zaman ölçeği, alan değişkenlerinin zaman ölçeğinden çok daha küçük olan  $10^{-4}$  saniye [72] düzeyindedir. Bu nedenle, parçacığın ataleti ihmal edilir ve parçacıkların her zaman limit hızı ile hareket ettiği varsayılır. Nokta-parçacık yaklaşımını kullanarak (diğer bir deyişle parçacıkların akış alanı üzerindeki etkisini göz ardı ederek), mikro-kanal içindeki akışın tamamen geliştirildiği varsayılır. Bu nedenle, belirli bir hacimsel akış hızı ( $Q$ ) için dikdörtgen kanalın tam gelişmiş hız profili, integral dönüşüm teknikleri kullanılarak elde edilebilir [73]:

$$u(x, y) = \frac{16}{w_{kanal}^2} \frac{\Delta P}{\mu L} \frac{\sum_{m=1}^{\infty} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\sin(\beta_m x/w_{kanal}) \sin(\lambda_n y/h_{kanal})}{(\beta_m^2 + \lambda_n^2) \beta_m \lambda_n}}{\sum_{m=1}^{\infty} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(\beta_m^2 + \lambda_n^2) \beta_m^2 \lambda_n^2}} \quad \text{Denklem 2.6}$$

bu denklemde  $\beta_m$  ve  $\lambda_n$ , aşağıdaki gibi tanımlanan özdeğerlerdir:

$$\beta_m = (2m - 1)\pi/w_{kanal} \quad \text{ve} \quad \lambda_n = (2n - 1)\pi/h_{kanal} \quad \text{Denklem 2.7}$$

Bu denklemlerde;  $w_{kanal}$  kanal genişliği,  $h_{kanal}$  kanal yüksekliği ve  $L$  kanal uzunluğudur.

Hız alanı ve akustik radyasyon kuvveti alanı biliniyorsa, bir parçacığın her üç ana yönde hızları Denklem 2.5 ile hesaplanabilir. Küçük bir zaman aralığı  $\Delta t$  için sabit parçacık hızı varsayılarak parçacığın yeni konumu belirlenebilir. Bu döngü, simülasyonun sonuna gelene kadar tekrarlanabilir. Sayısal modellemede kullanılan bazı varsayımlar akustik akışın (acoustic streaming) göz ardı edilmesidir. Bu çalışmada kullanılan parçacıkların boyutu (5  $\mu\text{m}$  ve 15  $\mu\text{m}$ ) göz önüne alındığında, parçacıkların Brown hareketi hesaba katılmaz. Brown hareketi bir sıvıda yüzen veya asılı parçacıkların rastlantısal hareketidir. Tampon çözelti, akustik alanda bozukluğun yanı sıra parçacık-parçacık etkileşimlerini gözardı edecek kadar etkisi azdır. Ayrıca, Denklem 2.1, 2.2 ve 2.3 düşük viskoziteli akışkanlar için geçerlidir. Simülasyonlar, PZT'nin mikro-kanaldaki akustik basınç üzerindeki etkilerini anlamak için gerçekleştirilir. Üç farklı vaka değerlendirilmiştir. Birinci durum (Durum-A), “Referans Durum” olarak adlandırılır ve daha önceden denenmiş çalışsan durumdur. İkinci durumda (Durum-B) PZT'ler farklı yükseklikte ve kanala eşit uzaklıkta yerleştirilmiştir. Üçüncü durumda (Durum-C), PZT'ler kanala eşit uzaklıkta ve yakın konumda yerleştirilmiştir. Dördüncü durumda (Durum-D) ise PZT'ler aynı yükseklikte ve kanala farklı uzaklıkta konumlandırılmıştır.

### 2.1.2 Çip ve Kanal Genişlik Formülü

Çip tasarımı yapılırken çip ve kanal genişliğinin hesaplanmasında kullanılan formüller Denklem 2.8 ve 2.9'de verilmiştir [74],

$$w_{kanal} = n_k \lambda_{kanal} / 2 \quad \text{Denklem 2.8}$$

$$w_{cip} = w_{kanal} + n_c \lambda_{cip} / 2 \quad \text{Denklem 2.9}$$

$w_{kanal}$  ve  $w_{cip}$  kanal ve çip genişliklerini,  $\lambda_{kanal}$  ve  $\lambda_{cip}$  kanal ve çip içerisindeki akustik dalga boylarını ifade etmektedir.  $n_k$  sayısı parçacıkların kanal içerisinde toplanma noktalarını belirler.  $n_c$  sayısı ise çip boyutunu belirler. Bu denklemler kullanılarak çip içerisinde maksimum genlikli durağan dalga oluşumu amaçlanır.

## 2.2 Akustoforez İşleminin Sonlu Elemanlar Yöntemi ile Sayısal Benzetimi

ACP ile parçacık manipülasyonu için yapılan simülasyonlar tasarlanan mikro-çip cihaz üzerinde uygulanmıştır. Kullanılan akustik model, çip malzemesi, çip malzemesi içerisindeki oyuk kanal, kanal yalıtımını sağlayan cam ve akustik dalgayı oluşturan



PZT malzemelerden kurulmuştur. PZT'ler, polarite yönleri dikkate alınarak birbirlerine zıt fazda olacak şekilde titreştirilmişlerdir. Akustik modelde, sayısal benzetimlerin makul sürelerde gerçekleşmesi için COMSOL analizinde tüm çipin sadece PZT'lerin bulunduğu kısmı için çözüm yapılmıştır.

Parçacıkların hareketlerini yorumlayabilmek için COMSOL'dan basınç dağılım grafikleri ve MATLAB ile de COMSOL'dan elde edilen akustik analiz sonuçları kullanılarak parçacık yörüngelerini hesaplayan sayısal benzetim kullanılmıştır. Bu yöntemde, sadece düz bir kanal üzerindeki parçacık hareketleri simüle edilmiş olup, ortalama akış hızı yaklaşık 0,3 mm/s yani debi 0,7 µL/dk'dır. Kanal uzunluğu ise 10 mm'dir. Analiz ile elde edilen kanal içerisindeki basınç ve x,y,z eksenlerindeki hız değerleri çözüm ağı noktalarında kaydedilmektedir. Bu veriler, MATLAB'ta düzenlendikten sonra üç boyutlu interpolasyona uygun hale getirilmiştir. Kuvvet hesabı Bölüm 2.1'deki denklemlere göre yapılmıştır.

Kalıp tasarımı Bölüm 3'te detaylı olarak anlatılmıştır. Entegre cihaz ile başarılı bir işlem için Şekil 3'te görülen Giriş-A ve Giriş-B kanallarındaki hacimsel akış hızlarının oranı, akış alanı simülasyonları yoluyla belirlenir. Akış alanını elde etmek için sıkıştırılmaz Navier-Stokes denklemi kullanılır:

$$\rho u \cdot \nabla u = -\nabla p + \mu \nabla^2 u \quad \text{Denklem 2.10}$$

burada  $u$  akışkan hızını,  $p$  basıncı,  $\rho$  yoğunluğu ve  $\mu$  akışkan viskozitesini ifade etmektedir. Su için simülasyonlar da yapılmış olup sabitlerin değerleri;  $\rho = 1000$  kg/m<sup>3</sup>,  $\mu = 10^{-3}$  Pa.s'dir. Cihazın başarılı bir şekilde çalışması için, parçacıkların, PZT'ler kapalıyken Giriş-A ve Giriş-B'den Çıkış-C, Çıkış-D ve Çıkış E'ye doğru akışın olması gerekmektedir. PZT'ler açık olduğunda, parçacıklar kanalın merkezine doğru hareket etmeli ve parçacık ayırma için Çıkış-C'den çıkmamalıdır. Giriş-B'nin hacimsel akış oranı,  $Q_B = 1$  µL/dk'da sabitlenmiş ve çeşitli  $Q_A/Q_B$  oranları simüle edilmiştir.

Kanalın yarısı, simetri, giriş debileri ( $Q_A$ ,  $Q_B$ ) ve Çıkış-C'nin çıkış akışı oranı ( $Q_C$ ,  $Q_B$ ) nedeniyle simüle edilmiştir. Kanalın çıkışında basınç sıfır olarak ayarlanmıştır. Diğer tüm sınırlar kaymaz (no-slip) sınır koşuluna ayarlanır. Giriş birleşimindeki ve çıkış birleşimindeki parçacık yörüngeleri de Şekil 3'e dahil edilmiştir. Çıkış-C'nin basıncı, Giriş-B ile aynı akış oranının yan çıkıştan akacağı şekilde ayarlandığı sürece,

tüm parçacıklar Giriş-B'den gelmektedir ve Çıkış-C'ye doğru akmaktadır. Akış oranlarının oranı (QA/QB) azaldığında ana kanaldaki parçacık çözeltisinin bant genişliği artar. PZT'ler açıldığında parçacıklar kanalın merkezine doğru hareket ederler ve belirli bir bant genişliğine sahip bölgeye geçerler. Parçacıklar kanalın merkezine doğru hareket ederlerken tampon çözeltiden ayrılırlar. Bu bant genişliğinin çakışmasını önlemek için akış oranlarının oranı deneyler sonucunda QA/QB=4 olarak seçilmiştir.

### 2.2.1 Piezo Konum ve Boyutlarının Etkilerinin İncelenmesi

Bu bölümde, PZT'lerin boyutlarının ve kanala konumlarının farklı olduğu durumların sistem performansına etkileri incelenmiştir. Öncelikle daha önce yapılan çalışmada [56] 5 µm çapındaki parçacıklar için iyi performans gösteren ve deney sonuçlarında da istenilen sonucu veren 2 MHz PZT'nin konum ve boyutları incelenmiştir. Daha sonra 5 µm ve 15 µm çapındaki parçacıkları ayırmayı amaçlayan durumlar için de aynı durumlar incelenmiş olup COMSOL'dan elde edilen basınç dağılım grafikleri durumlar arasındaki farklılıkların daha iyi anlaşılabilmesi için bir arada Şekil 4'te gösterilmiştir.

PZT'nin mikro-kanaldaki akustik basınç üzerindeki etkilerini anlamak için üç farklı vaka değerlendirilmiştir. Birinci durum (Durum-A), “Referans Durum” olarak adlandırılır ve daha önceden denenmiş çalışan durumdur. İkinci durumda (Durum-B) PZT'ler farklı yükseklikte ve kanala eşit uzaklıkta yerleştirilmiştir. Üçüncü durumda (Durum-C), PZT'ler kanala eşit uzaklıkta ve yakın konumda yerleştirilmiştir. Dördüncü durumda (Durum-D) ise PZT'ler aynı yükseklikte ve kanala farklı uzaklıkta konumlandırılmıştır.

Bu durumların simülasyon sonuçlarının kolay karşılaştırılabilmesi için nümerik simülasyonlardan elde edilen veriler toplu olarak Tablo 2.1 ve Tablo 2.3'te verilmiştir. Bu tablolarda kullanılan isimlendirmelerin açıklamaları aşağıdadır.

- **Normalize Edilmiş Ortalama Konum Değeri:** Parçacıkların akustik alandan çıktığı anda kanalın ortası referans alınarak belirlenen ortalama konumunun kanal genişliğinin yarısına bölünerek elde edilen değerdir. Yani, parçacıkların büyük çoğunluğunun kanalın merkezine ne kadar uzakta olduğu bu parametre

ile anlaşılabilir. Parametrenin sıfıra yakın olması parçacıkların kanalın merkezine yakın olduğunu göstermektedir.

- **Normalize Edilmiş Konum Değeri Standart Sapma:** Parçacıkların hesaplanan ortalama konum etrafındaki yüzde saçılımını göstermektedir. Bu parametrenin düşük olması parçacıkların dar bir bantta toplandığını, yüksek olması ise geniş bir bantta toplandığını gösterir.
- **Normalize Edilmiş Salınım Değeri:** Parçacıkların ilk konumlarından son konumlarına nasıl hareket ettiklerini gösterir. Parçacığın y eksenindeki toplam yer değiştirmesinin ilk ve son konumu arasındaki en kısa yola bölünmesi ile bulunur. Bu değer yüksek ise parçacıklar kanal içerisinde zikzaklar çizerek hareket ediyor, düşük ise düz bir hattı takip ediyor demektir.
- **Normalize Yer Değiştirme Değeri:** Parçacıkların z eksenindeki hareketini tanımlamaktadır.
- **Normalize Edilmiş Ortalama Yer Değiştirme Değeri:** Parçacıkların ortalama olarak hareket ettiği mesafeyi göstermektedir. Bu parametreler x ve z eksenleri için farklı hesaplanmaktadır.

İsimlendirmedeki normalize edilmiş kelimesi normalize edilmiş salınım değeri hariç sonuçların kanal boyutlarına göre normalize edildiğini göstermektedir. Y eksen parametreleri kanal genişliğinin yarısına bölünürken, z eksen parametreleri kanal yüksekliğine bölünmüştür. Akustik kuvvetin parçacıkları kanalın duvarına doğru ittiği durumlarda parçacıklar çok yavaş hareket edebilirler, bu parçacıkların hareketini tamamlaması hesaplanamayacak kadar çok uzun zaman aldığı için bu parçacıkların takılı kaldığı kabul edilir. Bu parametre de tablolarda Takılı Kalanlar olarak adlandırılmıştır [56].

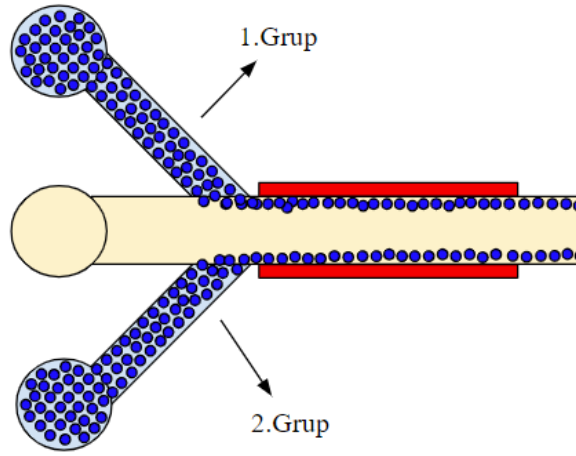
Mikro-cihazda parçacıkların bulunduğu tampon çözelti Şekil 3'deki gibi yan girişlerden gönderilmekte, ortadan ise saf su gönderilmektedir. Parçacıklar PZT'lerin kanala paralel konumda olduğu alan B veya C'ye geldiklerinde oluşan ACP kuvvetinden dolayı yörüngelerini değiştirmektedirler. Yörüngesi değişen parçacık akışın laminar olmasından dolayı aynı yörüngede yoluna devam etmekte ve çıkışlarda toplanmaktadır. PZT'lerin konumları ve boyutları incelenirken geniş bir frekans bandı taranmış ve farklı akış hızı ile voltaj değerleri denenmiştir. Elde edilen sonuçlar parçacıkların istenilen alanda hareket ettikleri değerler yazılarak oluşturulmuştur.

### 2.2.1.1 2 MHz PZT ile 5 µm Çapındaki Parçacığı Ayırma İşleminin İncelenmesi

5 µm çapındaki parçacıkları buldukları tampon çözeltilerden ayırmayı ACP yöntemi ile gerçekleştiren çalışmada PZT boyutlarının ve mikro-kanala olan uzaklıklarının kritik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır [56]. 2 MHz PZT ile 5 µm çapındaki parçacıkları ayırma işlemindeki durumların detaylı incelemesi ve deneyleri bu tez çalışmasında yapılmıştır.

Şekil 2.5’de kanalın kesidi boyunca kanalın yükseklik olarak ortasında oluşan basınç dağılımı kanalın değişik konumları için gösterilmektedir. Parçacıkların tümünün ortaya hareket ettiği durumda tüm basınç eğrilerinin kanalın genişlik olarak orta noktasında sıfır değerine sahip olduğu görülmektedir (Şekil 2.5a). Ancak tüm parçacıkların ortaya toplanmadığı durumda tüm bu basınç eğrileri orta noktada sıfır değerine sahip değildir (Şekil 2.5b).

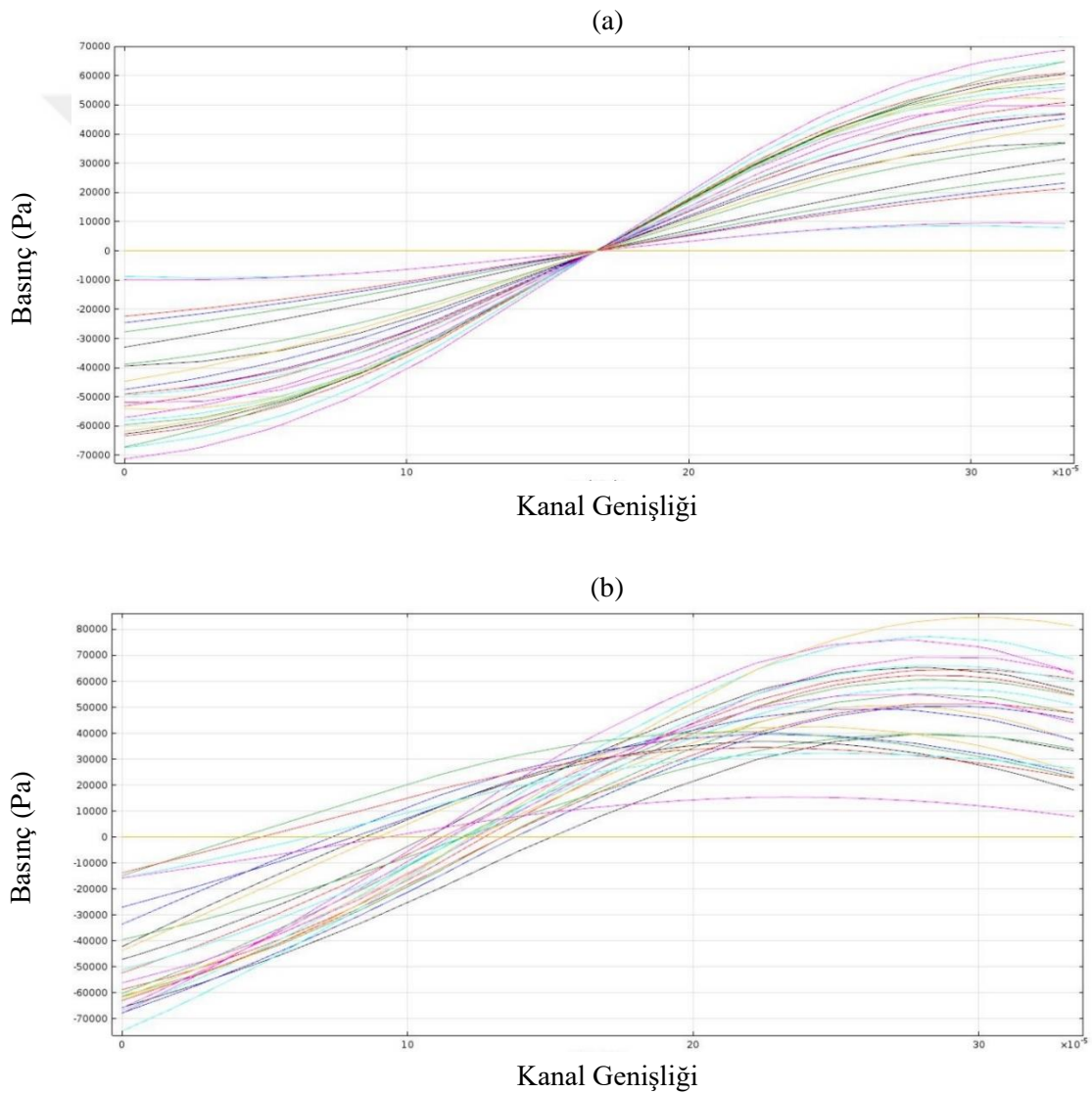
Kanalda 1. Grup ve 2. Grup yan kanallardan gelen akışları temsil etmektedir ve Şekil 2.4’te gösterilmiştir.



Şekil 2.4 : 1. Grup ve 2. Grup Akış Gösterimi

Parçacıkların kanalın merkezine olan yakınlığını gösteren Normalize Edilmiş Ortalama Konum Değeri, Durum-A: Referans Model’de 5,28 ve -2,58 değerleri ile sifira en yakın değerleri vermiştir. Durum C: Normal Boyutlarda (İkisi de Yakın), iki PZT’nin de kanala yakın olduğu durumda bu değerler, 3,09 ve -4,45, daha iyi olsa da %11 oranında parçacığın takılı kalması ve Tablo 2.2’de parçacıkların Z eksenindeki takılma oranı iyi bir sonuç vermemiştir. PZT’lerden birinin daha yüksek olması

durumunda, Durum-B, parçacıklar kanalın ortasına hareket etmelerine rağmen Tablo 2.1’de 2. Grup Normalize Edilmiş Ortalama Konum Değeri sıfır değerinden uzaklaşmış ve referans durumuna (Durum-A) göre kötü sonuç vermiştir. Ayrıca, Normalize Edilmiş Salınım değerleri karşılaştırıldığında, parçacıkların kanal içerisinde çok daha fazla zikzak yaparak hareket ettiklerini göstermektedir. Bu da özellikle tampon çözelti değişimlerinde istenmeyen bir durumdur. Durum-D’de 1. gruptaki parçacıklar kanalın kenarında kalmış diğer gruptakiler ise sürekli zikzaklar çizerek hareket etmişlerdir. Basınç grafikleri incelendiğinde kanalın ortasında düğüm noktasının oluşmadığı da görülmektedir.

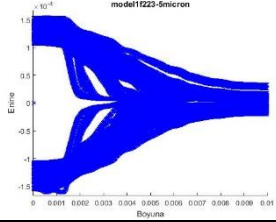
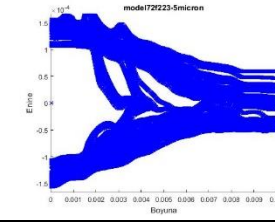
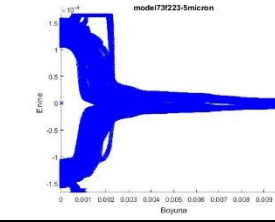
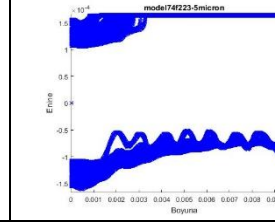
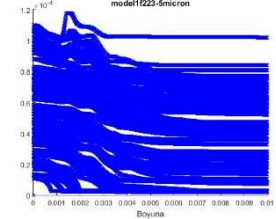
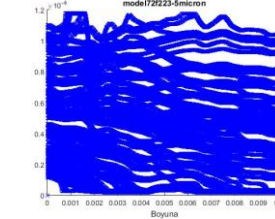
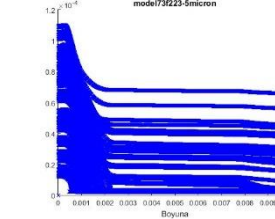
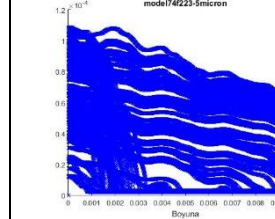
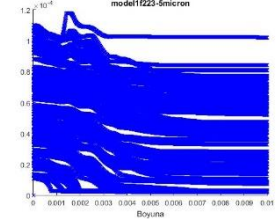
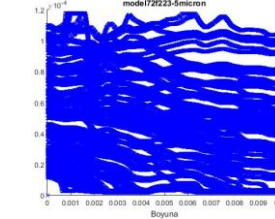
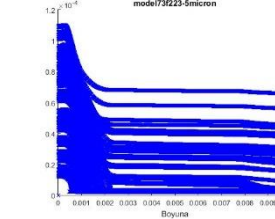
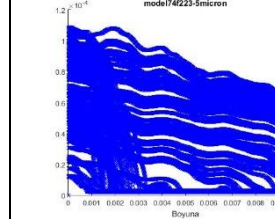
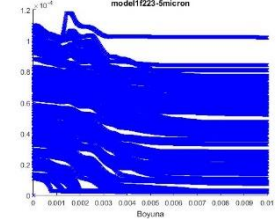
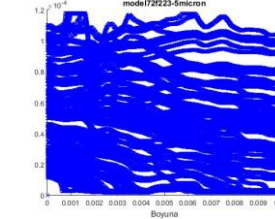
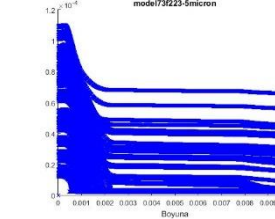
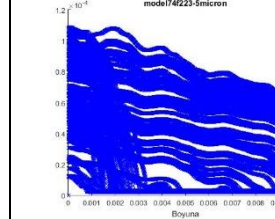


Şekil 2.5 : (a) Durum-A ve (b) Durum-D’nin basınç grafikleri

Tablo 2.1 : 2 MHz PZT'ler için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar

		<b>2 MHz – f: 2.23 MHz</b> <b>w: 333 µm – 5V – Akış Debisi : 0.71 µL/dk - 5 µm</b>			
		Durum-A: Referans Durum	Durum-B: 1 Uzun - 1 Kısa (Olması Gereken Uzaklıkta)	Durum-C: Normal Boyutlarda (İkisi de Yakın)	Durum-D: Normal Boyutlarda (1 Normal Uzaklıkta - 1 Yakın)
X Eksenini	1. Grup Normalize Edilmiş Ortalama Konum Değeri (%)	5,28	8,14	3,09	98,54
	2. Grup Normalize Edilmiş Ortalama Konum Değeri (%)	-2,58	-22,90	-4,45	-53,32
	1. Grup Normalize Edilmiş Konum Değeri Standart Sapma (%)	1,40	16,44	2,54	0,17
	2. Grup Normalize Edilmiş Konum Değeri Standart Sapma (%)	4,65	2,51	0,26	5,26
	1. Grup Normalize Edilmiş Salınım (%)	0,68	37,70	7,06	168,24
	2. Grup Normalize Edilmiş Salınım (%)	1,29	59,11	3,89	483,35
Z Eksenini	1. Grup Normalize Edilmiş Ortalama Yer Değiştirme Değeri (%)	16,79	35,58	36,28	38,35
	2. Grup Normalize Edilmiş Ortalama Yer Değiştirme Değeri (%)	13,93	18,06	32,74	27,15
	1. Grup Normalize Edilmiş Konum Değeri Standart Sapma (%)	21,66	20,56	13,41	0,23
	2. Grup Normalize Edilmiş Konum Değeri Standart Sapma (%)	25,80	30,04	14,49	18,59
Takılı Kalanlar*		0	0	11	0

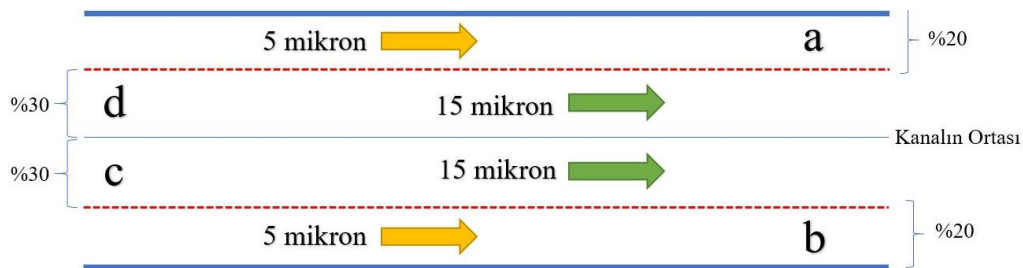
Tablo 2.2 : 2 MHz PZT'lerde 5 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar

2 MHz – f: 2.23 MHz w: 333 µm – 5V Akış Debisi : 0.71 µL/dk - 5 µm	Durum-A: Normal Boyutlarda (Olması Gereken Uzaklıkta)		Durum-B: 1 Uzun - 1 Kısa (Olması Gereken Uzaklıkta)		Durum-C: Normal Boyutlarda (İkisi de Yakın)		Durum-D: Normal Boyutlarda (1 Normal Uzaklıkta - 1 Yakın)	
	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,7 mm P2: 1,7 mm	Yükseklik P1: 3,1 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,7 mm P2: 1,7 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,2 mm P2: 1,2 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,2 mm P2: 2,2 mm
Alan Dışında Olan Parçacık Sayısı (%) 5 µm	0		0		0		58	
								
Y Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)*	0		0		11		0	
Z Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)	27		40		66		66	
Z Eksenindeki Parçacık Hareketleri								

### 2.2.1.2 1 MHz PZT ile 5 µm-15 µm Çapındaki Parçacıkları Ayırma İşleminin İncelenmesi

1 MHz PZT'lerin rezonans değeri 1,13 MHz olarak GW INSTEK LCR-8105G LCR Meter ile ölçülmüştür. Bu değere göre parçacıkların hareketlerini yorumlayabilmek için COMSOL'dan basınç dağılım grafikleri ve MATLAB ile COMSOL'dan elde edilen akustik analiz sonuçları kullanılarak parçacık yörüngelerini hesaplayan nümerik simülasyonlar kullanılmıştır. Yapılan simülasyon denemelerinde voltaj ve hız değerleri değiştirilerek 5 µm ve 15 µm çapındaki parçacıklar üzerindeki etkiler gözlemlenmiş ve ideal değerler elde edilmeye çalışılmıştır. Daha sonra bu değere göre 1 MHz değerindeki PZT'nin konum ve boyutlarının etkisi incelenmiştir.

Simülasyonlarda 1 MHz'lik kanalda debi 4,18 µL/dk olarak hesaplanmış ve PZT'ye 7 V verilmiştir. Bu değerler elde edilirken 5 µm çapındaki parçacıklara uygulanan kuvvetin 15 µm çapındaki parçacıklara göre yetersiz kalması amaçlanmıştır. Parçacıkların kanal boyunca kanalın ne kadarlık bir bölümünde hareket edeceğinin gösterildiği şema Şekil 2.6'dadır. Bu şemadaki parçacıkların konumları için 2 MHz PZT ile elde edilen sonuçlarda parçacıkların kanal genişliğindeki ortalama konumlarına göre bir oran belirlenmiştir. Buna göre 5 µm çapındaki parçacıklar kanalın duvarlara yakın kısmında %20'lik bir alanda hareket edeceği, %60'lık bir bölümde ise 15 µm çapındaki parçacıkların hareket edeceği öngörülmüştür. Çalışan referans model (normal boyutlarda ve mikro-kanala olan uzaklığı hesaplandığı gibi olan) üzerinden 1 MHz'lik PZT'nin konum ve boyutlarının etkisi 5 µm çapındaki parçacıklar için Tablo 2.4'te, 15 µm çapındaki parçacıklar için Tablo 2.5'te detaylı olarak gösterilmiştir. Sonuçlarda görüldüğü gibi 5 µm çapındaki parçacıkların ortaya yönelmesi 2 MHz'lik PZT'ye göre çok daha azdır.



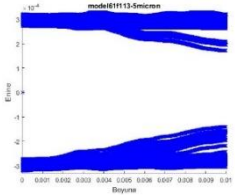
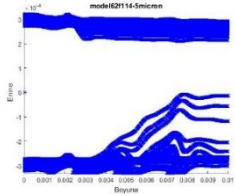
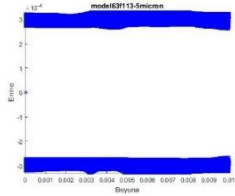
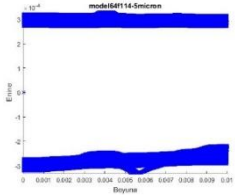
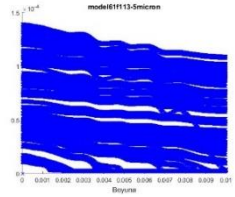
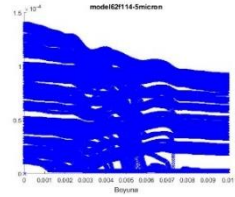
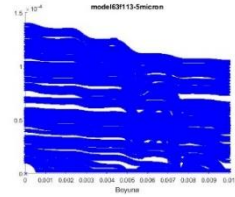
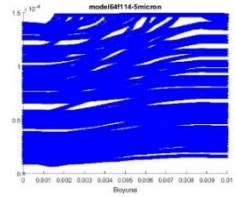
Şekil 2.6 : Parçacıkların hareket ettikleri alanların kanal genişliğine oranları



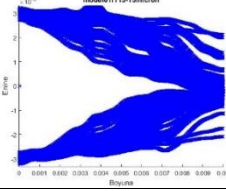
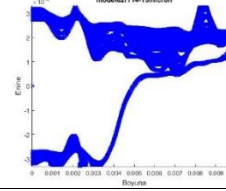
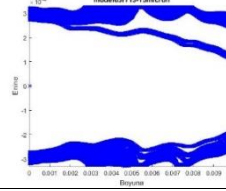
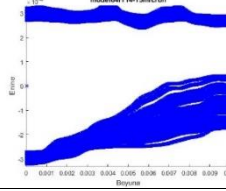
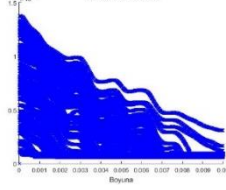
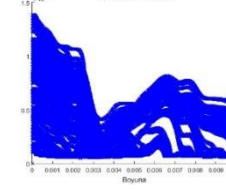
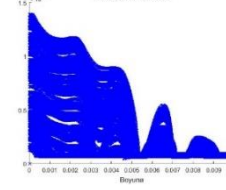
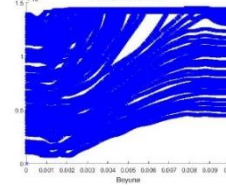
Tablo 2.3 : 5 ile 15 µm Çapındaki Parçacıkların Ayrımında Durum-A

		2MHz – f: 2.23 MHz 1.5V - (w: 333 µm)		1 MHz – f: 1.13 MHz 7V - (w: 663 µm)		700 KHz–f: 722 KHz 70V (w:1027 µm)	
Parçacıklar		5 µm	15 µm	5 µm	15 µm	5 µm	15 µm
	Parçacıkların Buldukları Konumlar	<b>a+b (%40)</b>	<b>c+d (%60)</b>	<b>a+b (%40)</b>	<b>c+d (%60)</b>	<b>a+b (%40)</b>	<b>c+d (%60)</b>
	Parçacıkların Hareket Edeceği Kanal Genişliği	133,20 µm	199,80 µm	265,20 µm	397,80 µm	410,80 µm	616,20 µm
	Alan Dışında Olan Parçacık Sayısı (%)	13	0	6	2	1	35
X Eksenini	1. Grup Normalize Edilmiş Ortalama Konum Değeri (%)	69,77	27,25	84,13	5,83	82,93	22,91
	2. Grup Normalize Edilmiş Ortalama Konum Değeri (%)	-72,38	-22,86	-81,14	-13,85	-83,52	-23,14
	1. Grup Normalize Edilmiş Konum Değeri Standart Sapma (%)	9,79	12,77	9,66	11,06	12,71	23,13
	2. Grup Normalize Edilmiş Konum Değeri Standart Sapma (%)	10,06	14,53	11,20	11,33	11,63	21,55
	1. Grup Normalize Edilmiş Salınım (%)	1,36	0,20	326,86	9,80	0,19	0,28
	2. Grup Normalize Edilmiş Salınım (%)	0,40	0,32	45,98	1,54	0,41	0,22
Z Eksenini	1. Grup Normalize Edilmiş Ortalama Yer Değiştirme Değeri (%)	3,71	15,50	16,66	48,98	13,17	49,67
	2. Grup Normalize Edilmiş Ortalama Yer Değiştirme Değeri (%)	3,84	14,08	15,17	44,05	13,16	46,11
	1. Grup Normalize Edilmiş Konum Değeri Standart Sapma (%)	26,69	20,14	21,21	0,48	24,27	10,73
	2. Grup Normalize Edilmiş Konum Değeri Standart Sapma (%)	26,84	24,34	23,93	0,56	25,72	11,14
Takılı Kalanlar*		0	0	0	0	0	0

Tablo 2.4 : 1 MHz PZT'lerde 5 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar

1 MHz – f: 1.13 MHz w: 663 µm – 7V Akış Debisi : 4.18 µL/dk - 5 µm	Durum-A: Normal Boyutlarda (Olması Gereken Uzaklıkta)		Durum-B: 1 Uzun - 1 Kısa (Olması Gereken Uzaklıkta)		Durum-C: Normal Boyutlarda (İkisi de Yakın)		Durum-D: Normal Boyutlarda (1 Normal Uzaklıkta - 1 Yakın)	
	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 3,4 mm P2: 3,4 mm	Yükseklik P1: 3,1 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 3,4 mm P2: 3,4 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 2,9 mm P2: 2,9 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 2,9 mm P2: 3,9 mm
Alan Dışında Olan Parçacık Sayısı (%) 5 µm	6		4		0		0	
								
Y Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)*	0		30		5		0	
Z Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)	14		8		25		29	
Z Eksenindeki Parçacık Hareketleri								

Tablo 2.5 : 1 MHz PZT'lerde 15 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar

1 MHz – f: 1.13 MHz w: 663 µm – 7V Akış Debisi : 4.18 µL/dk - 15 µm	Durum-A: Normal Boyutlarda (Olması Gereken Uzaklıkta)		Durum-B: 1 Uzun - 1 Kısa (Olması Gereken Uzaklıkta)		Durum-C: Normal Boyutlarda (İkisi de Yakın)		Durum-D: Normal Boyutlarda (1 Normal Uzaklıkta - 1 Yakın)	
	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 3,4 mm P2: 3,4 mm	Yükseklik P1: 3,1 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 3,4 mm P2: 3,4 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 2,9 mm P2: 2,9 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 2,9 mm P2: 3,9 mm
Alan Dışında Olan Parçacık Sayısı (%) 15 µm	2		75		94		51	
								
Y Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)*	0		50		28		0	
Z Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)	88		72		95		39	
Z Eksenindeki Parçacık Hareketleri								

### **2.2.1.3 2 MHz PZT ile 5 µm-15 µm Çapındaki Parçacıkları Ayırma İşleminin İncelenmesi**

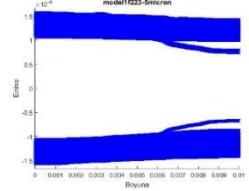
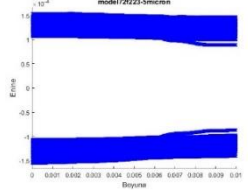
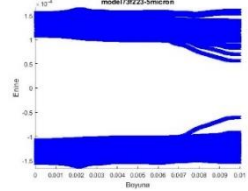
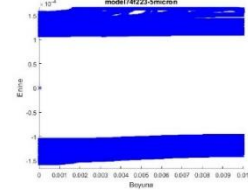
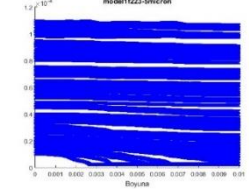
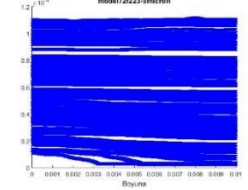
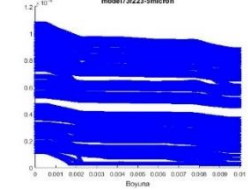
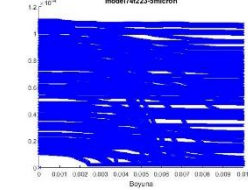
2 MHz PZT'ler ile daha önceki çalışmada ACP ile 5 µm çapındaki parçacıkları ayırma işlemi yapılmıştı. Yapılan simülasyon denemelerinde voltaj ve hız değerleri değiştirilerek 5 µm ve 15 µm çapındaki parçacıklar üzerindeki etkiler gözlemlenmiş ve ideal değerler elde edilerek kanal boyunca parçacıkların Şekil 2.6'daki gibi kanalın belirlenmiş bölümlerinde hareket ettirilmesi sağlanmıştır. Daha sonra bu değere göre 2 MHz değerindeki PZT'nin konum ve boyutlarının etkisi incelenmiştir.

Simülasyonlarda 2 MHz'lik kanalda debi, parçacıkların daha rahat ayrılabilmesi için 0,71 µL/dk'dan 1,68 µL/dk'ya çıkarılmıştır. PZT'ye verilen voltaj düşürülerek 5 µm çapındaki parçacıklara uygulanan kuvvetin azaltılması amaçlanmıştır ve 5 V yerine 1,5 V verilmiştir. 15 µm çapındaki parçacıklara, Denklem 2.2'ye göre, çapının küpü oranında kuvvet uygulanmasından dolayı 5 µm çapındaki parçacıklar Tablo 2.6'da, 15 µm parçacıklar Tablo 2.7'de kanalın farklı bölümlerinde hareket ettikleri görülmektedir.

### **2.2.1.4 700 KHz PZT ile 5 µm-15 µm Çapındaki Parçacıkları Ayırma İşleminin İncelenmesi**

700 KHz PZT'ler için yapılan simülasyon denemelerinde voltaj 70V'a ve akış hızı 15,7 µL/dk'a çıkarılmıştır. Bu değerler ile 5 µm ve 15 µm çapındaki parçacıklar üzerindeki etkiler gözlemlenmiş ve ideal değerler elde edilerek kanal boyunca parçacıkların Şekil 2.6'ddaki gibi kanalın belirlenmiş bölümlerinde hareket ettirilmesi sağlanmıştır. Daha sonra bu değere göre 700 KHz değerindeki PZT'lerin konum ve boyutlarının etkisi Tablo 2.8 ve Tablo 2.9'da incelenmiştir.

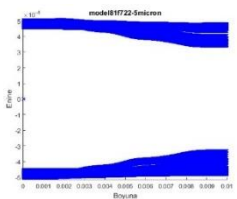
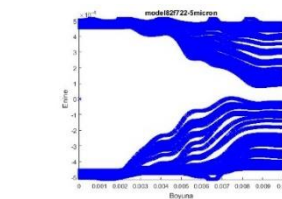
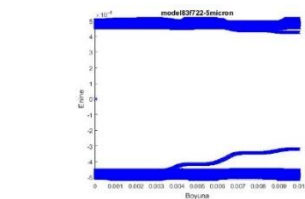
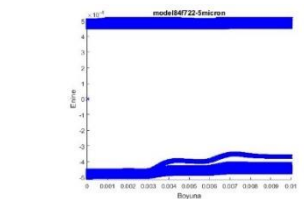
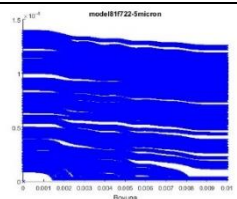
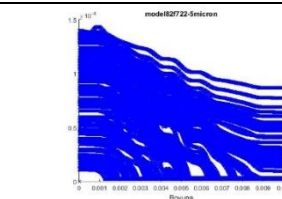
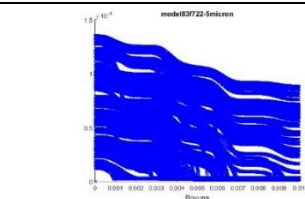
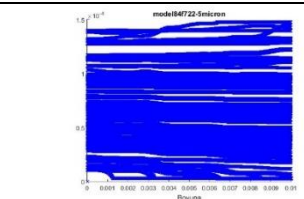
Tablo 2.6 : 2 MHz PZT'lerde 5 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar

2 MHz – f: 2.23 MHz w: 333 µm – 1.5V – Akış Debisi : 1.68 µL/dk - 5 µm	Durum-A: Normal Boyutlarda (Olması Gereken Uzaklıkta)		Durum-B: 1 Uzun - 1 Kısa (Olması Gereken Uzaklıkta)		Durum-C: Normal Boyutlarda (İkisi de Yakın)		Durum-D: Normal Boyutlarda (1 Normal Uzaklıkta - 1 Yakın)	
	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,7 mm P2: 1,7 mm	Yükseklik P1: 3,1 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,7 mm P2: 1,7 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,2 mm P2: 1,2 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,2 mm P2: 2,2 mm
Alan Dışında Olan Parçacık Sayısı (%) 5 µm	13		8		20		1	
								
Y Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)*	0		0		0		0	
Z Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)	6		8		12		25	
Z Eksenindeki Parçacık Hareketleri								

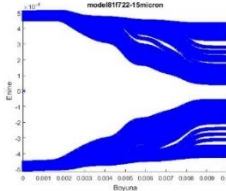
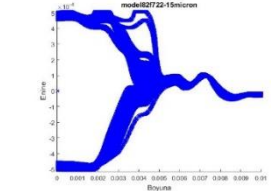
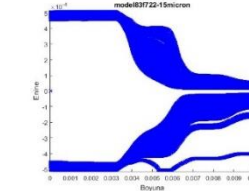
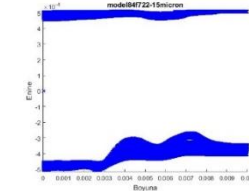
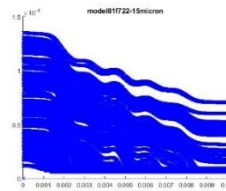
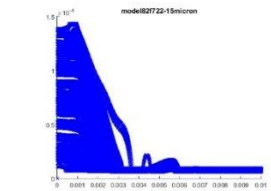
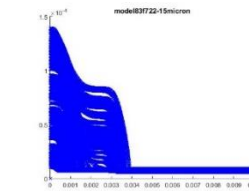
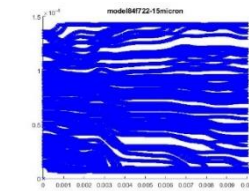
Tablo 2.7 : 2 MHz PZT’lerde 15 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar

2 MHz – f: 2.23 MHz w: 333 µm – 1.5V – Akış Debisi : 1.68 µL/dk - 15 µm	Durum-A: Normal Boyutlarda (Olması Gereken Uzaklıkta)		Durum-B: 1 Uzun - 1 Kısa (Olması Gereken Uzaklıkta)		Durum-C: Normal Boyutlarda (İkisi de Yakın)		Durum-D: Normal Boyutlarda (1 Normal Uzaklıkta - 1 Yakın)	
	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,7 mm P2: 1,7 mm	Yükseklik P1: 3,1 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,7 mm P2: 1,7 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,2 mm P2: 1,2 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,2 mm P2: 2,2 mm
Alan Dışında Olan Parçacık Sayısı (%) 15 µm	0		5		0		50	
Y Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)	0		0		0		0	
Z Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)	27		30		66		62	
Z Eksenindeki Parçacık Hareketleri								

Tablo 2.8 : 700 KHz PZT'lerde 5 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar

700 KHz – f: 722 KHz w: 1027 µm – 70V – Akış Debisi : 15.7 µL/dk - 5 µm	Normal Boyutlarda (Olması Gereken Uzaklıkta)		1 Uzun - 1 Kısa (Olması Gereken Uzaklıkta)		Normal Boyutlarda (İkisi de Yakın)		Normal Boyutlarda (1 Normal Uzaklıkta - 1 Yakın)	
	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 5,28 mm P2: 5,28 mm	Yükseklik P1: 3,1 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 5,28 mm P2: 5,28 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 4,78 mm P2: 4,78 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 4,78 mm P2: 5,78 mm
Alan Dışında Olan Parçacık Sayısı (%) 5 µm	1		51		0		0	
								
Y Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)*	0		0		0		0	
Z Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)	23		73		46		14	
Z Eksenindeki Parçacık Hareketleri								

Tablo 2.9 : 700 KHz PZT’lerde 15 µm için PZT Simetrisi Değiştirilerek Alınan Sonuçlar

700 KHz – f: 722 KHz w: 1027 µm – 70V – Akış Debisi : 15.7 µL/dk - 15 µm	Normal Boyutlarda (Olması Gereken Uzaklıkta)		1 Uzun - 1 Kısa (Olması Gereken Uzaklıkta)		Normal Boyutlarda (İkisi de Yakın)		Normal Boyutlarda (1 Normal Uzaklıkta - 1 Yakın)	
	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 5,28 mm P2: 5,28 mm	Yükseklik P1: 3,1 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 5,28 mm P2: 5,28 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 4,78 mm P2: 4,78 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 4,78 mm P2: 5,78 mm
Alan Dışında Olan Parçacık Sayısı (%) 15 µm	35		0		5		100	
								
Y Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)*	0		0		0		0	
Z Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)	75		100		100		42	
Z Eksenindeki Parçacık Hareketleri								



### 2.2.1.5 Piezo Konum ve Boyut Etkilerinin İnceleme Sonuçları

PZT'lerin mikro-kanallara olan konumlarının incelendiği bu çalışmada PZT'lerin doğru bir şekilde konumlandırılabilmesi için kalıptaki çentikler çok önemlidir. Yapılan incelemeler sonucunda tüm durumların üç farklı PZT ile yapılan sonuçları bir arada Tablo 2.11'de gösterilmiştir. Sonuçlara göre konumdaki hatalardan en çok etkilenen PZT'ler 1 MHz ve 700 KHz olurken, boyuttaki farklılıklardan en çok etkilenen PZT ise 700 KHz olmuştur.

700 KHz PZT'lerin konum ve boyutlarının değişime 1 MHz'teki değişimden daha hassas olduğu görülmektedir. PZT'ler normal boyutlarda ve kanala olması gereken uzaklıkta konumlandırıldığında 700 KHz'te, 2 MHz'e göre 15 µm çapındaki parçacıklar Z ekseninde daha fazla takılmış olup 1 MHz'e göre daha az takıldığı gözlenmiştir. Ayrıca parçacıkların alan dışına çıkma oranları da en fazla 700 KHz'te görülmektedir.

Parçacıkların Tablo 2.11'de alan dışında kalma oranlarına bakıldığında Normal Boyutlarda'yken en iyi sonucu 1 MHz'lik PZT vermiştir. Konum değişikliğinde PZT'lerin asimetric yerleştirilmesi, 1 Normal Uzaklıkta – 1 Yakın, dalga boyunun kanaldaki düğüm noktasını kanalın merkezinden uzaklaştırması nedeniyle 15 µm çapındaki parçacıklarda en çok alan dışında kalma durum gözlenmiştir.

Y ekseninde, yani yan duvarlara takılma oranında, 1 MHz'lik çipte boyut farkı, 1 Uzun – 1 Kısa ve iki PZT'nin kanala yakınlığı durumları etkili olmuştur.

Z ekseninde takılma oranında ise dört farklı durumun ilk üçünde en iyi sonucu 2 MHz'lik çip vermiştir. Tüm durumlarda beklenildiği üzere 15 µm çapındaki parçacıklarda Z ekseninde takılma oranı daha fazladır.

700 KHz'lik PZT'ler, daha yüksek rezonans frekansına sahip olan PZT'lere göre iyi sonuç vermemiş olmasına rağmen daha yüksek debilerde çalışılmaya olanak sağlar. Örneğin Tablo 2.10'da 700 KHz'lik PZT'ye sahip bir çipte, 2 MHz'e göre yaklaşık 10 kat, 1 MHz'e göre ise yaklaşık 4 kat daha yüksek debide çalışma yapılabilmektedir.

Tablo 2.10 : PZT'lere Göre Kanal Genişlikleri, Voltaj ve Akış Debileri

	1 MHz	2 MHz	700 KHz
<b>Kanal Genişliği</b> ( $\mu\text{m}$ )	663	333	1027
<b>Voltaj</b> (V)	7,00	1,50	70,00
<b>Akış Debisi</b> ( $\mu\text{L/dk}$ )	4,18	1,68	15,70

Yapılan nümerik simülasyonlarda elde edilen sonuçlara göre daha düşük debilerde çalışılmasına rağmen Tablo 2.11'de elde edilen alan dışına çıkma ve eksenlerde takılma oranları göz önünde bulundurulduğunda 2 MHz'lik PZT'ler ile PZT konum ve boyut farklılıkları deneylerinin yapılmasına karar verilmiştir.

### 2.2.2 ACP-DEP Entegre Cihaz

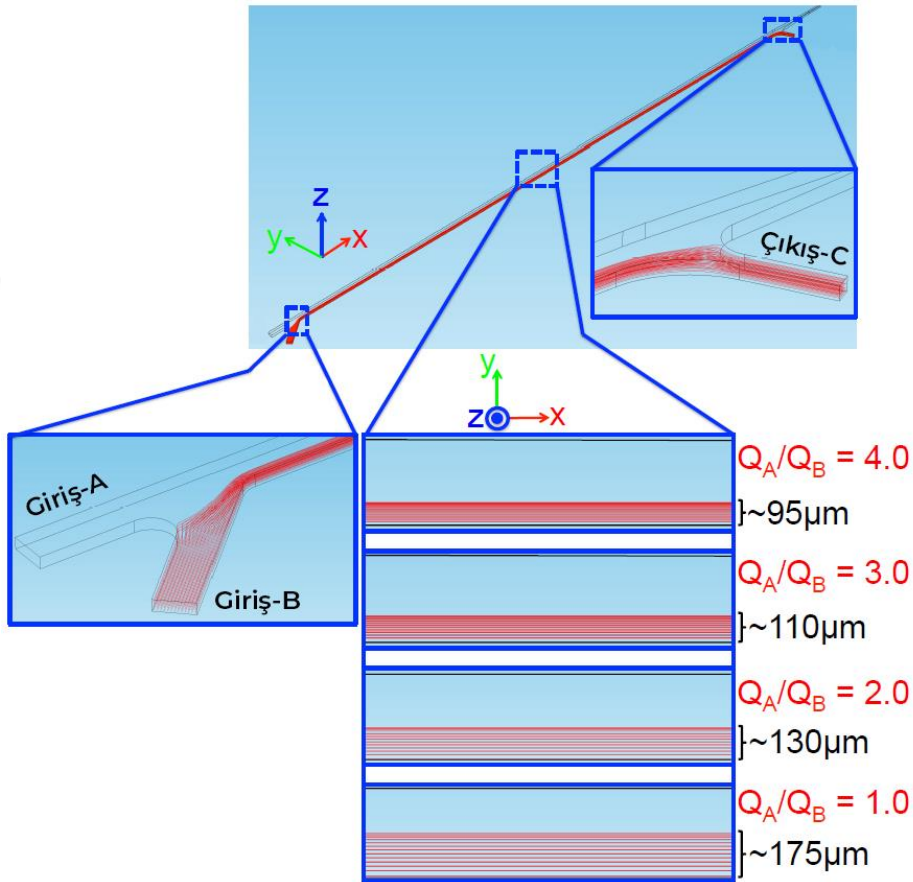
Bu kısımdaki sayısal benzetimlerde cihazın düzgün çalışabilmesi için Şekil 2.7'de gösterilen Giriş-A ve Giriş-B'deki debi oranları, akış alanı simülasyonları ile belirlenmiştir. Burada amaç Giriş A ve Giriş B'deki debi oranlarının parçacıkların kanal içindeki hareketlerine olan etkisini görmektir. Akış alanını elde etmek için, sıkıştırılmayan Navier-Stokes denklemi (Denklem 2.10) kullanılmaktadır.

Simülasyonlar su için uygulanmıştır ( $\rho=1000 \text{ kg/m}^3$ ,  $\mu=10^{-3} \text{ Pa s}$ ). Cihazın başarılı bir şekilde çalışması için PZT aktüatörleri aktive edilmediğinde parçacıkların laminar akıştan dolayı Giriş-B'den Çıkış-C'ye doğru yan duvar boyunca hareket etmesi gerekmektedir. PZT aktüatörleri etkinleştirildiğinde, parçacıklar merkeze doğru hareket ettikten sonra ayırma birimi içinden akarak Çıkış-C'den parçacık çıkışı olmamalıdır. Giriş-B'nin hacimsel akış debisi  $Q_B=1 \mu\text{L/dk}$ 'da sabitlenmiştir ve  $Q_A/Q_B$  oranı ile birkaç simülasyon yapılmıştır. Kanalın yarısı simetri nedeniyle giriş akış debileri ( $Q_A$ ,  $Q_B$ ) ve Çıkış-C'nin ( $Q_C=Q_B$ ) akış debileri belirlenir. Ayırma ünitesinin çıkışları için, basınç sıfır olarak ayarlanır. Diğer tüm sınırlar kayma dışı sınır koşuluna (no-slip boundary condition) göre ayarlanmıştır. Simüle edilen parçacık yörüngeleri Şekil 2.7'de gösterilmiştir. Giriş bağlantısındaki ve çıkış bağlantısındaki parçacık yörüngeleri de bu şekle dahil edilmiştir. Fakat şeklin sade görünümlü sonuçları için sadece  $Q_A/Q_B=4$  birleşme noktalarında gösterilmiştir. Giriş-B'nin akış hızı ile yan çıkıştan (Çıkış C'den) akacağı şekilde ayarlandığı sürece, Giriş-B'den gelen tüm parçacıklar Çıkış-C'ye akacaktır. Akış hızlarının oranı azaldıkça, ana kanaldaki parçacık çözeltisinin bant genişliği artmaktadır.

Tablo 2.11 : Konum ve Boyut Etkilerinin Özet Gösterimi

		Normal Boyutlarda			1 Uzun - 1 Kısa			Normal Boyutlarda (İkisi de Yakın)			Normal Boyutlarda (1 Normal Uzaklıkta - 1 Yakın)		
%	Parçacıklar	1 MHz	2 MHz	700 KHz	1 MHz	2 MHz	700 KHz	1 MHz	2 MHz	700 KHz	1 MHz	2 MHz	700 KHz
Alan Dışında Kalanlar	5 µm	6	13	1	4	8	51	0	20	0	0	1	0
	15 µm	2	0	35	15	5	0	94	0	5	51	50	100
Y Ekseninde Takılan	5 µm	0	0	0	30	0	0	5	0	0	0	0	0
	15 µm	0	0	0	50	0	0	28	0	0	0	0	0
Z Ekseninde Takılan	5 µm	14	8	23	8	8	73	25	12	46	29	25	14
	15 µm	88	27	75	72	30	100	95	66	100	39	62	42

PZT aktüatörleri aktive edildiğinde, parçacıklar kanalın merkezine doğru hareket eder ve parçacıklar tekrardan belirli bir bant genişliği ile bölgeye hareket etmektedir. Parçacıklar merkeze hareket ettikçe, parçacıkların tampon çözeltisini değiştireceğinden ve ayırma ünitesine aktığından emin olmak için PZT'nin aktif olduğu ve PZT'nin aktif olmadığı iki bant genişliğinin üst üste gelmemesi gerekmektedir. Bu çakışmayı önlemek için, akış hızları  $Q_A/Q_B=4$  seçilmiştir.

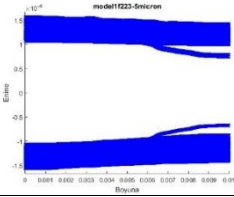
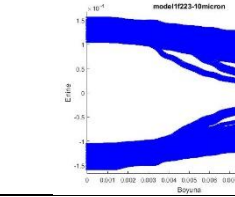
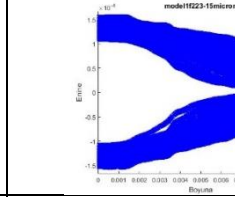
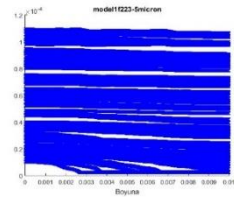
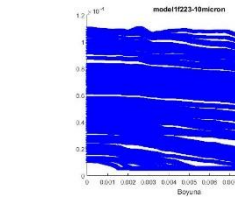
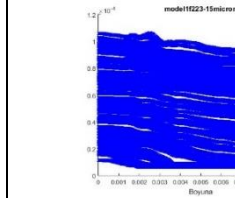


Şekil 2.7 : Farklı volümetrik akış oranları için yıkama ünitesindeki akış çizgileri

### 2.2.2.1 10 µm ile 15 µm Çapındaki Parçacıkları Ayırma İşleminin İncelenmesi

ACP yöntemi parçacık ayırmada etkili bir yöntem olmasına rağmen parçacık çaplarının birbirine yakın olması durumunda bu ayırmayı zorlaştırmaktadır. Örneğin, Tablo 2.12'de 5 µm, 10 µm ve 15 µm çapındaki parçacıkların aynı koşullarda simüle edilmiş sonuçları yer almaktadır. 5 µm ile 10 µm çapındaki parçacıkların ayrımı bu sonuçlara göre incelendiğinde, 5 µm ile 15 µm çapındaki parçacıkların ayırımına göre daha kötü sonuç verdiği görülmektedir. 10 µm çapındaki parçacıkların alan dışında olan, yani 5 µm çapındaki parçacıkların hareket ettiği alanda olan, parçacık sayısı 75 iken 15 µm çapındaki parçacıklarda bu sayı 0'dır.

Tablo 2.12 : 2 MHz PZT’de 5 µm, 10 µm ve 15 µm Çapındaki Parçacıklar için Alınan Sonuçların Karşılaştırılması

2 MHz – f: 2.23 MHz w: 333 µm – 1.5V – Akış Debisi : 1.68 µL/dk – 5 µm, 10 µm ve 15 µm	5 µm		10 µm		15 µm	
	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,7 mm P2: 1,7 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,7 mm P2: 1,7 mm	Yükseklik P1: 3,0 mm P2: 3,0 mm	Uzaklık P1: 1,7 mm P2: 1,7 mm
Alan Dışında Olan Parçacık Sayısı (%)	13		75		0	
						
Y Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)*	0		0		0	
Z Ekseninde Takılan Parçacık Sayısı (%)	6		21		27	
Z Eksenindeki Parçacık Hareketleri						

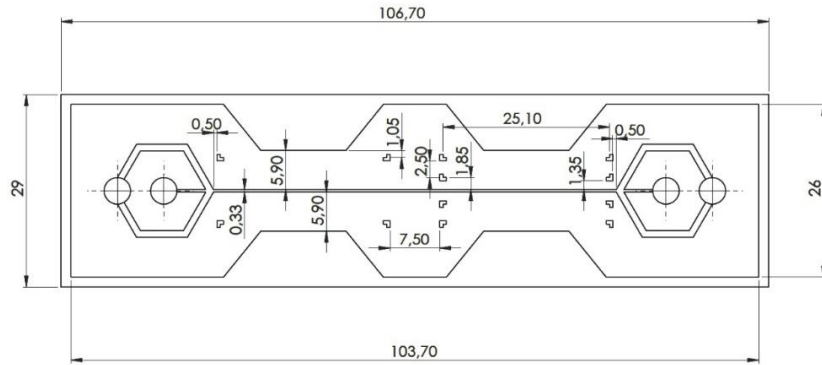


### 3. KALIP TASARIMI VE ÇİP ÜRETİMİ

Kalıp tasarımında, Bölüm 2.2'deki sonlu elemanlar yöntemi ile yapılan simülasyonlar sonucunda elde edilen parametrelerden faydalanılmıştır. Farklı değerlerdeki PZT'ler için kanal genişlikleri Denklem 2.7 ve 2.8'e göre hesaplanmıştır. Sudaki ses hızı, PZT'lerin rezonans değerlerinin Teori bölümünden elde edilen değerleri ile hesaplanmıştır. Bu değerler ile; 2 MHz PZT için kanal genişliği 333  $\mu\text{m}$ , 1 MHz PZT için kanal genişliği 663  $\mu\text{m}$ , 700 KHz PZT için 1027  $\mu\text{m}$  olarak hesaplanmıştır.

#### 3.1 Piezo Konum ve Boyutlarının Etkisi

Deneyleerde kullanılacak mikro-çipin PDMS ile hazırlanması için kalıp üretilmesine ihtiyaç vardır. Kalıp çizimi ve boyutları mm cinsinden Şekil 3.1'de gösterilmiştir. Kalıp yüzeyinin Plasma Cleaner ile cama iyi yapışması, yüzeyin hassas bir şekilde işlenmesine bağlıdır. Bu nedenle kalıp, İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi Makine Mühendisliği Mikroakışkanlar Laboratuvarı'nda bulunan ve Proino firmasına ait olan hassas mikro-CNC ile ürettirilmiştir. Üretim aşamaları Şekil 3.2'de gösterilmiştir. Bu işlem sırasında, mikro-kanalın hasar görmesini önlemek için, kalıbın bir miktar sertliğe ihtiyacı vardır. Bu nedenle, metalik kalıplar uygun bir seçenektir. Sayısal benzetim kısmında da görüldüğü şekilde PZT'lerin kalıptaki konumlandırılması parçacık manipülasyonunun başarılı bir şekilde çalışması için kritik öneme sahiptir. Bu yüzden, kalıp tasarımında PZT'lerin konumlandırılması için yardımcı çentikler de bulunmaktadır.



Şekil 3.1 : Kalıp Tasarımı

Üretim iki gün sürmüştür ve iki takım ucu değiştirilmiştir. Kalıp işleme sürecinin ilk adımında, metal kalıbın CNC'ye bağlanabilmesi için kullanılan 8 adet M3 delikler başka bir CNC'de açılır ve kalıp bu delikler sayesinde mikro-CNC'ye bağlanır. İlk önce, kalıbın hassas olmayan kısımları için 1,2 mm çapındaki takım kullanılmıştır. Daha sonra, özellikle kanal duvarları için, 0,4 mm takım ucu ile yavaş hızda kanalın yüzeyleri temizlenmiştir. Ortaya çıkan mikro-kanal 150 µm yüksekliğinde ve 60,7 mm uzunluğundadır. Tasarımda hortumların giriş ve çıkışlara bağlanması için 1 mm yüksekliğinde ve 4 mm çapında 4 hazne bulunmaktadır.



Şekil 3.2 : Tasarlanan Kalıp ve Üretimi

Kalıp üretimi tamamlandıktan sonra çapakların temizlenmesi için birkaç kere Ultrasonic Cleaner kullanılmıştır. Kalan ufak tefek çapaklar ise diş fırçası ile kanala



zarar vermeden mümkün olduğunca alınmıştır. Temizlenmiş ve mikro-çip üretimine hazır kalıp Şekil 3.3'te görülmektedir.

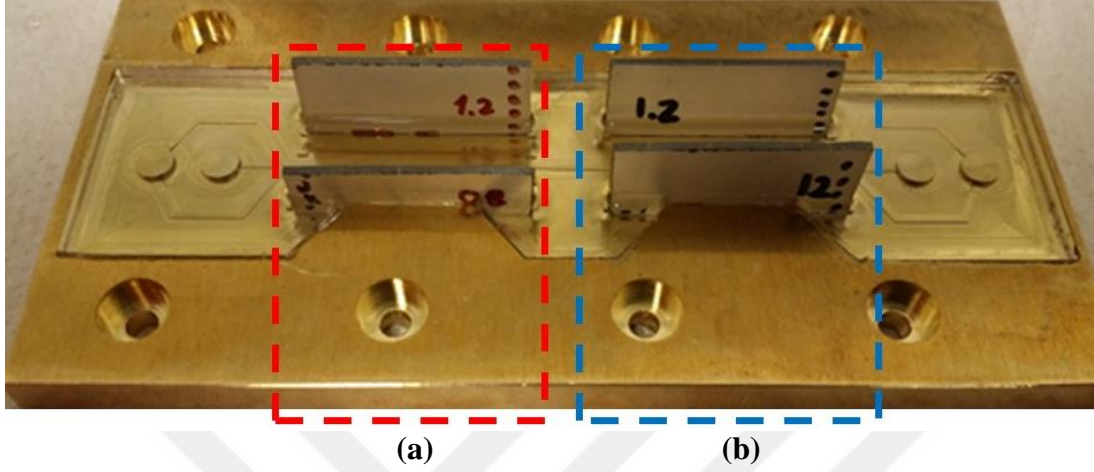


Şekil 3.3 : Mikro-Çip Üretimine Hazır Kalıp

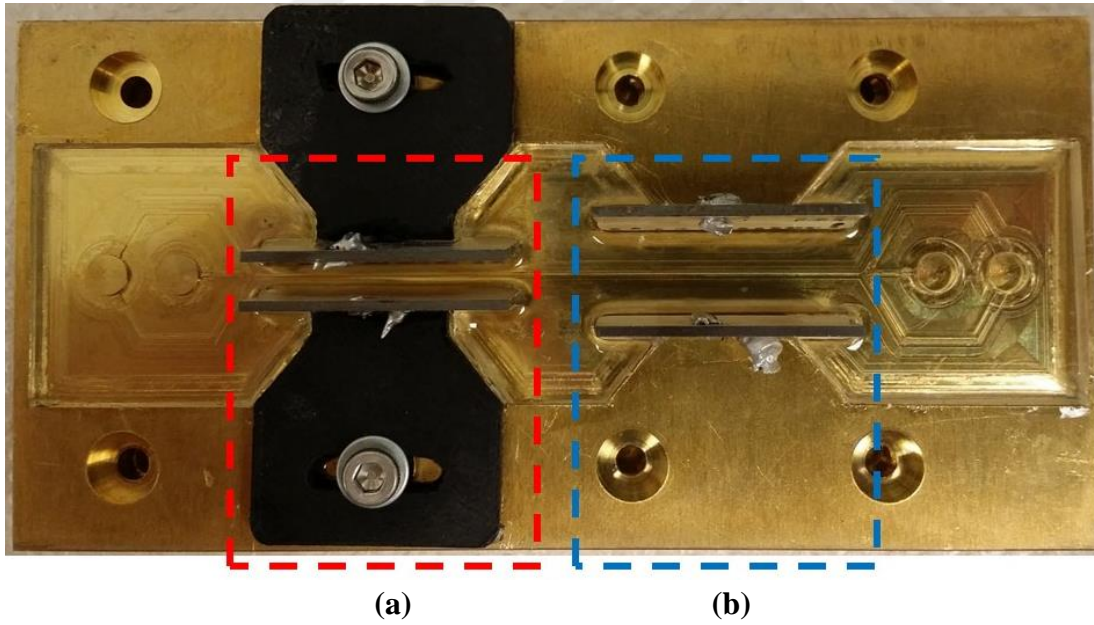
Deneyleerde kullanılan mikro-çipler, PDMS ile döküm yöntemi ile üretilmişlerdir. Üretim için ilk olarak PDMS ve kür malzemesi 10:1 oranında homojen hale gelene kadar karıştırılır. PDMS ve kür malzemesi, içerisindeki hava kabarcığı bitene kadar vakumda tutulur. Kalıp içerisinde kurumuş PDMS parçası veya toz varsa aseton ve su ile temizlenir. Kalıp içerisine dört adet PZT malzeme, çentiklerin olduğu yerlere dikkatlice yerleştirilir. PZT'lerin kalıp yüzeyi ile arasında boşluk olup olmadığı kontrol edilir. PDMS kalıba dökülür. PDMS, döküm esnasında giren hava kabarcıklarının çıkarılması için tekrar vakumlanır. Kalıp, 80 °C'ye ısıtılmış fırında PDMS'in kür olması için yaklaşık 1 saat pişirilir. Kalıp fırından çıkarılır ve soğuması için beklenilir. Pişen çip, PZT'ler ile PDMS arasında hava kalmayacak şekilde dikkatlice çıkarılır. Mikro-akışkan cihazın giriş ve çıkışlarındaki rezervuarların deliklerini açmak için çip temiz bir camın üzerine konur ve 4mm çapındaki delgi ile dört delik delinir. PDMS çipin üzerinde kalabilecek toz ve PDMS parçalarının temizlenmesi için sırasıyla; beyaz bant ile yüzeye yapıştırılıp çekilir, isoproponal ile çip yıkanır, saf su ile temizlenir ve basınçlı hava ile kurutulur. Çipin yapıştırılacağı cam ise sırasıyla; aseton, isoproponal ve saf su ile yıkanır. Daha sonra basınçlı hava ile kurutulur. PDMS çip ile cam birlikte anodik yapıştırma yöntemi ile Plasma Cleaner (PDC-32G)'da yaklaşık 60 saniye bekletildikten sonra cama cımbız ile bastırılarak yapıştırılır. Yapışmanın tam olduğu ve içerisinde hava kalıp kalmadığı kontrol edilir. Çip içerisinde PZT ile PDMS temas yüzeylerinde de hava kabarcıkları kontrol edilir.

Tüm PZT'ye yayılan kabarcıklar var ise çip tekrar üretilmelidir. Giriş rezervuarlarından bir tanesine şırınga vasıtası ile saf su verilir ve kanalda su gezdirilir.

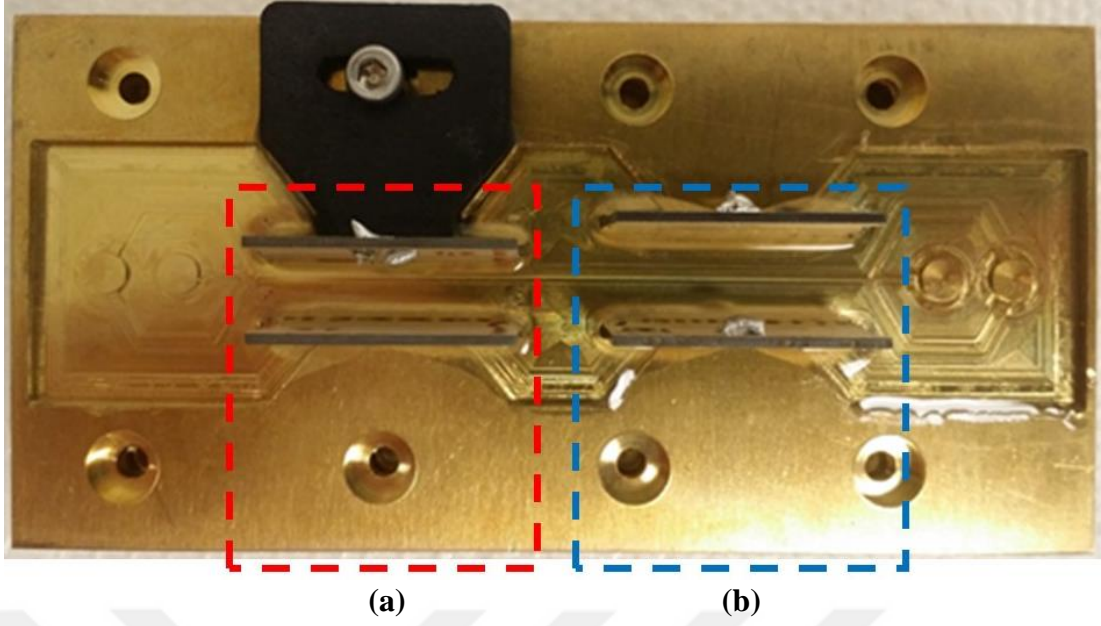
PZT'lere kablolar lehimlenir. Şekil 3.4, 3.5 ve 3.6'da ise sırasıyla Durum-B ile Durum-A, Durum-C ile Durum-A ve Durum-D ile Durum-A çipleri gösterilmiştir. Durumlara göre PZT konumları için kullanılan siyah renkteki destek yapı 3D yazıcı ile üretilmiştir.



Şekil 3.4 : (a) PZT'lerin Farklı Yükseklikte ve Kanala Eşit Uzaklıkta Olan Durum (Durum-B) ve (b) Referans Durum (Durum-A) İçin Hazırlanmış Kalıp



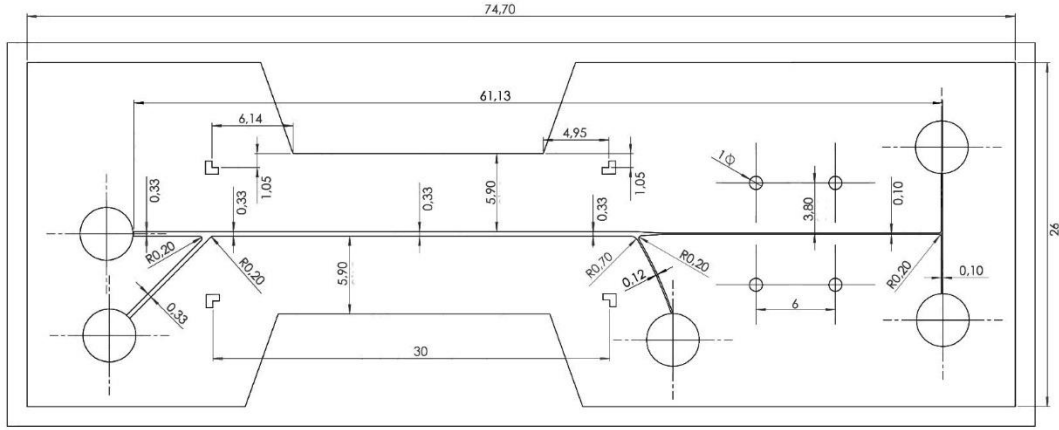
Şekil 3.5 : (a) PZT'lerin Aynı Yükseklikte ve Kanala Aynı Uzaklıkta Yakın Olan Durum (Durum-C) ve (b) Referans Durum (Durum-A) İçin Hazırlanmış Kalıp



Şekil 3.6 : (a) PZT'lerin Aynı Yükseklikte ve Kanala Farklı Uzaklıkta Olan Durum (Durum-D) ve (b) Referans Durum (Durum-A) İçin Hazırlanmış Kalıp

### 3.2 ACP-DEP Entegre Cihaz

DEP bazlı parçacık manipülasyonu için kapsamlı sayısal benzetimler literatürdeki araştırmadan elde edilmiştir [38]. Bu araştırmaya göre entegre cihazda da 3D yan duvar elektrot tasarımı kullanılmıştır. ACP simülasyonlarının ardından, yıkama ünitesinin uzunluğu 30 mm ve kanalın genişliği 330  $\mu\text{m}$  olarak seçilmiştir. Kanalın yüksekliği, imalat kolaylığı için 200  $\mu\text{m}$  olarak seçilmiştir. Parçacık tampon çözeltisi için 45°'lik bir açıyla 330  $\mu\text{m}$  genişliğe sahip bir yan giriş kanalı bulunmaktadır. Yıkama ünitesinin sonunda da bir yan çıkış kanalı eklenmiştir. Ana kanalın genişliği, ayırma biriminde 330  $\mu\text{m}$ 'den 100  $\mu\text{m}$ 'ye düşmektedir. Cihazın ortasında bulunan yan çıkış kanalı ve ayırma birimi kanalı için hidrodinamik direnç, ayırma biriminin uzunluğunun daha fazla olmasından dolayı karşılaştırılabilir değildir. Karşılaştırılabilir hidrodinamik direnç elde etmek için, ilk olarak ayırma birimi ile benzer bir uzunluğa sahip olan yan çıkış için bir kıvrımlı mikro-kanal tasarlanmıştır. Ancak, uzun ve kıvrımlı bir yan kanalın takım ucunu daha fazla köreltmesinden dolayı imalat aşamasında hassasiyetlik açısından sorunlar yarattığı gözlenmiştir. Bunun yerine, daha kısa bir yan çıkış kanalı tercih edilmiş ve hacimsel akış oranını yan çıkış kanalı ile ayarlamak için Çıkış-C'de sıvı seviyesinin kontrol edilmesine karar verilmiştir. Yan çıkış kanalının genişliği 120  $\mu\text{m}$  olarak seçilmiştir. Kalıbın boyutları Şekil 3.7'de mm cinsinden gösterilmektedir.



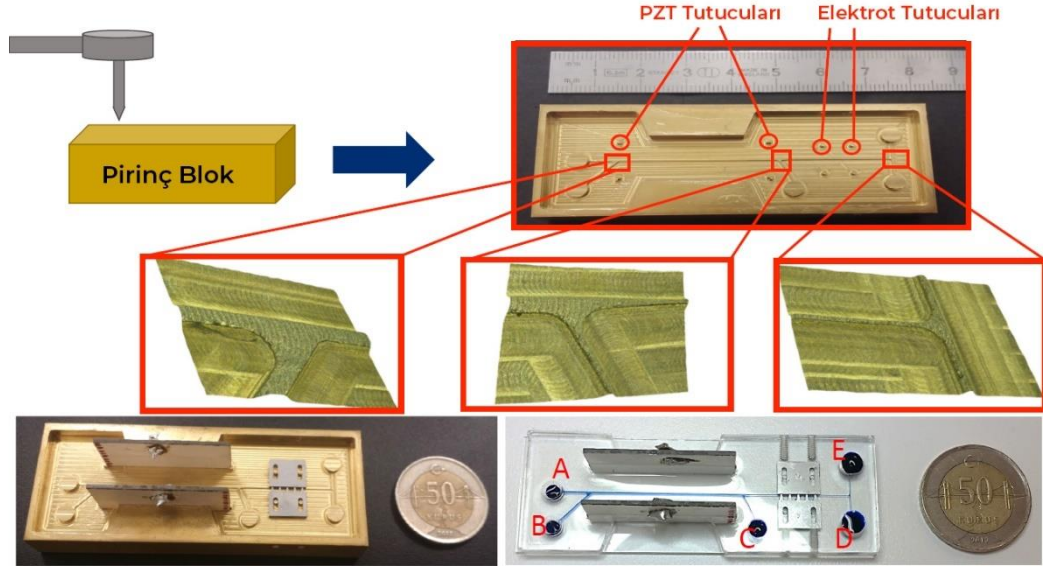
Şekil 3.7 : Entegre Cihaz Kalıbının Tasarımı

Kalıbın üretimi İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi'ndeki yüksek hassasiyetli micro-CNC'deki mekanik işleme ile gerçekleştirilmiştir. DEP bölümünün 3D yan duvar elektrotları önerilen şekilde [38] yan duvarda manuel olarak yerleştirilmiştir. Bu işlem sırasında mikro-kanaldaki hasarı önlemek için mikro-kanalın bir miktar sertliğe sahip olması gerekir; bu nedenle, metalik kalıplar uygun bir seçenektir. PZT eyleyicilerinin konumlandırılması, yıkama ünitesinin başarılı çalışması için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, PZT eyleyicilerinin konumlandırılması için çentikler de kalıp tasarımına dahil edilmiştir. Kalıbın üretiminde talaşlı imalat işlemleri, 1  $\mu\text{m}$ 'den daha az hassasiyete sahip olan NSK HES510-HSKA63 yüksek hızlı mil ile donatılmış bir DECKEL MAHO-HSC55 freze merkezinde gerçekleştirilmiştir. Z seviyelerinde daha iyi kontrol sağlamak için kalıp KISTLER-9256C1 mini dinamometreye monte edilmiştir. İşleme sürecinin ilk adımı, çipin yüzeyini düzgün bir şekilde işleyebilmek için 2 mm çapındaki bir freze ucu ile yüz frezeleme işlemidir. Daha sonra, cep freze ile kalıp boşluğu açma işlemi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra mikro-kanalın ve 3D yan duvar elektrotlarının kılavuz pimlerinin kontur frezeleme işlemleri gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, kalıbın yanlarındaki M2 vidalar için delme işlemi gerçekleştirilmiştir. Son olarak, kalıbın kenarındaki M2 vidalar için kademe frezeleme yapılmıştır.

Şekil 3.8'de entegre mikro-akışkan cihaz için imal edilmiş pirinç kalıbı gösterilmektedir. Üretim sırasında yüksek hassasiyetli işleme yapıp yapılmadığının kontrolü için optik mikroskop görüntüleri cihazın üç bağlantısı için alınmıştır. Dört pim (elektrot tutucular), elektrotların vidalar kullanılarak sabitlenmesi sırasında doğru yerleştirilmesi için kullanılmaktadır. Üretilen mikro-kanal 200  $\mu\text{m}$  yüksekliğe ve 61.2 mm uzunluğa sahiptir. DEP, yani parçacık ayırma bölümünün kanal genişliği 100



$\mu\text{m}$ 'dir. Tasarımda cam şırıngaya takılan hortumların sağlam bir şekilde bağlanması için çipte 1 mm yüksekliğinde ve 4 mm çapında hazneler bulunmaktadır. Mikro-akışkan cihazın dış duvar kalınlığı 3 mm'dir.



Şekil 3.8 : Üretilen pirinç kalıp, PZT aktüatörler ve elektrot montajı ve nihaî cihaz

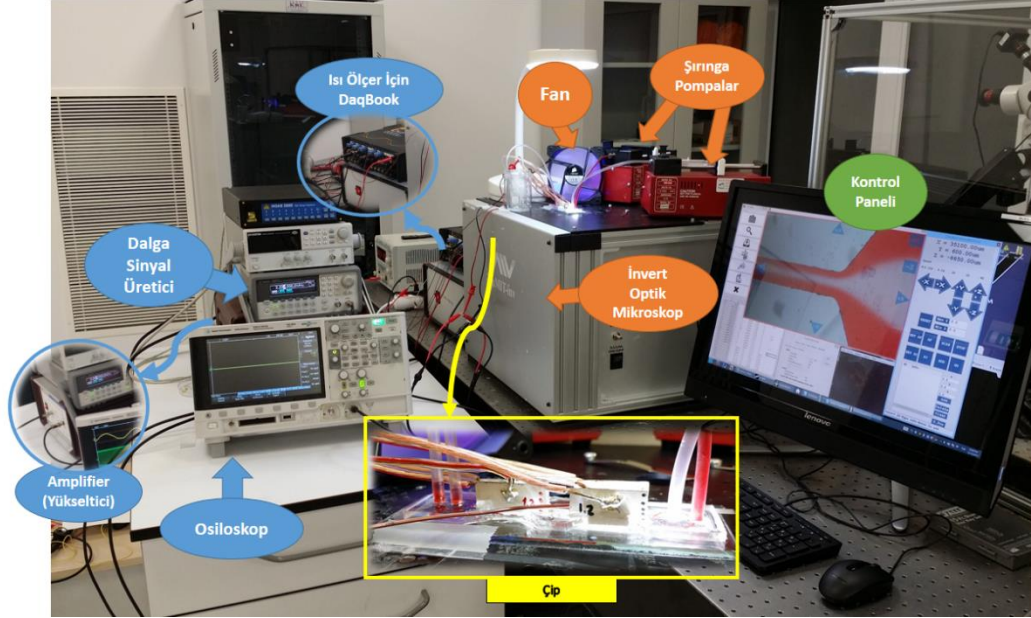
PDMS kalıplama işlemi, PDMS ve sertleştirici madde 10:1 oranında karıştırılarak başlamaktadır. Daha sonra, iki PZT malzeme, kılavuz yapıların (çentiklerin) yardımıyla dik olacak şekilde yerleştirilir. Daha sonra, elektrotlar kılavuz pimleri (elektrot tutucuları) yardımı ile kanala deyecek şekilde yerleştirilir ve mikro-kanal ile elektrotlar arayüzünde PDMS'nin sızmasını önlemek için kalıbın yan duvarındaki M2 vidalar sıkılır. Son olarak, PDMS ve sertleştirici madde karışımı, kalıba dökülür ve 1 saat boyunca  $80^{\circ}\text{C}$ 'ye ısıtılmış fırında bekletilir. PDMS sertleştikten sonra, çipe gömülü olan PZT aktüatörler ve elektrotlar PDMS ile birlikte kalıptan çıkarılır. Bir sonraki adımda, PDMS çipi ile plazma lamı plazmalı temizleme cihazına (PDC-32G) koyulur. Daha sonra hortumların takılacağı giriş ve çıkış rezervuarları delinir ve kanala saf su gönderilerek akış kontrol edilir. Ardından, güç kabloları PZT aktüatörlerine lehimlenir. Son olarak, metal pimler elektrotlara dokunacak şekilde sabitlenir ve çip, ters çevrilmiş mikroskoptan görüntüler elde etmek için 3D yazıcı ile üretilmiş bir taban üzerine yerleştirilir.



## 4. DENEY DÜZENEKLERİ VE SONUÇLAR

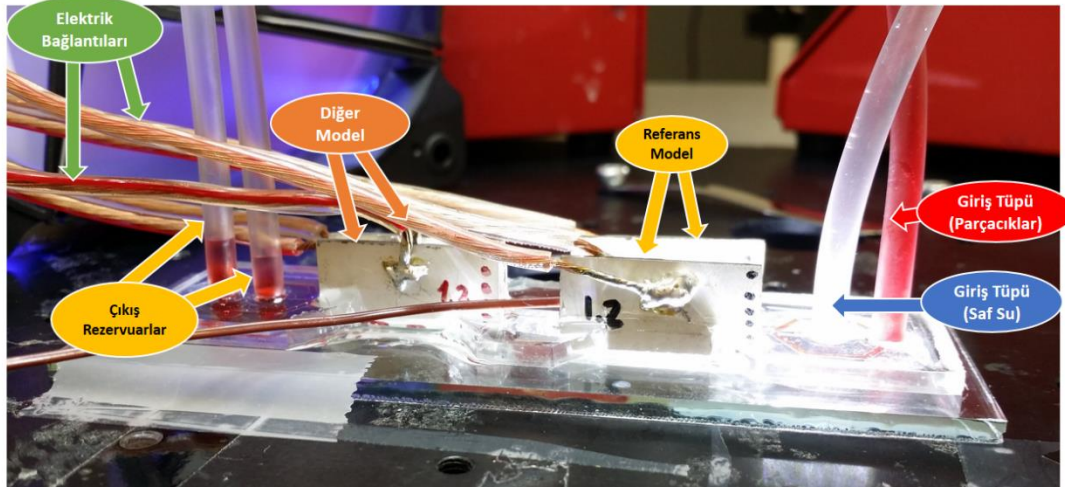
### 4.1 Piezo Konum ve Boyut Etkisi için Deney Düzeneği

Deney düzeneği; şırınga pompa, cam şırınga, serum hortumu, sinyal jeneratörü, güç amfisi, mikroskop kamera, güç kaynağı, soğutucu fan ve osiloskoptan oluşmaktadır. Deney, bağlantıların yapılması, kanal içerisindeki havanın alınması ve akışın dengelenmesi ile başlar. Deney düzeneği Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1 : PZT Konum ve Boyut Deney Düzeneği

Kanalın içine önce saf su basılarak kanal içerisinde hava olup olmadığı mikroskop ile kontrol edilir. Daha sonra Şekil 4.2’de de görüldüğü gibi; saf su, 2 mL’lik cam şırıngaya çekildikten sonra havası alınarak çipin öndeki girişe (sağdaki beyaz sıvı dolu hortum) takılır. Hazırlanan parçacık solüsyonu 1 mL’lik daha küçük bir cam şırıngaya çekildikten sonra havası alınarak çipin kenarına yakın girişe (sağdaki kırmızı sıvı içeren hortum) takılır. Akışın dengelenmesi için soldaki iki adet çıkış rezervuarına hortumlar bağlanır. Düzenekte iki adet New Era NE-300 marka şırınga pompa kullanılmıştır. Akış dengeye ulaşana kadar beklenilmiştir. Akış dengelendikten sonra PZT’lere lehimlenen kablolar sinyal jeneratörüne bağlanır.



Şekil 4.2 : PZT Konum ve Boyut Hazırlanan Çip

Mikroskopun yazılımı sayesinde çipin çeşitli bölgeleri bilgisayardaki arayüze kaydedilir. Böylelikle, gözlemlenmek istenen bölgelere istenildiği zaman kolaylıkla gidilebilmektedir. Kanal sıcaklığını ölçmek önemlidir. Daha önce yapılan deneylerde de gözlemlenmiştir ki, PZT'ler genelde 45-47°C'lerde akustik alanı istenildiği gibi oluşturmaktadırlar. Bu yüzden thermocouple, iki PZT'nin arasına ve kanala yakın bir bölgeye yerleştirilir. Parçacıkların bulunduğu düzleme odaklandıktan sonra akustik alan oluşturulur.

PZT'lere gidecek sinyal, Agilent 33250A model sinyal jeneratörü ile oluşturulduktan sonra Falco Systems WMA-300 model voltaj yükseltici amfi ile yükseltip ters fazda bağlanmış Ferroperm PZ26 model PZT'lere gönderilir. Yükseltelen sinyal voltajı osiloskop yardımı ile okunur. Görüntüler, AIV Labs. µMIT MRS Inverted 3D Microscope Converter System ile kaydedilmiştir. Referans ve diğer durumların aynı anda denendiği çipte, Referans Durum (Durum-A)'da istenilen görüntüler elde edildikten sonra akış durdurulmadan Referans Durum'un bağlantıları çıkarılarak diğer durumun bağlantıları sinyal jeneratörüne bağlanır. Daha sonra diğer durumun olduğu bölgeye gidilerek gözlemlenir. Böylelikle, kontrollü deney gerçekleştirilmiş olur.

Çekilen yüksek güç nedeni ile ısınan PZT'ler kanalda sıvının ısınmasına ve baloncukların oluşmasına neden olmaktadır. Baloncuk çıkmasa bile sıcaklık, akustik özellikleri ve dalga boylarını değiştirebilmektedir. Çipi istenilen sıcaklıkta, 45-47°C'lerde, tutmak için 12V ve 120 mm'lik bilgisayar fanı kullanılmıştır. Gerekliğinde laboratuvar camı da açılmaktadır.



Yukarıdaki tüm koşullar sağlandıktan sonra giriş kanalı, PZT'lerin ortalarındaki kanal ve çıkış kanallarının ayrıldığı kısımlardaki sonuçlar her iki durum için de kaydedilir.

Deney sonuçları, her bir durum için ayrı ayrı gösterilmiş ve yorumlanmıştır. Şekillerde gösterilen alanlar; Giriş-A, Referans Durum PZT ortası B, diğer durumlardaki PZT ortası C ve Çıkış-D olarak görülebilmektedir. Deneyler, 3 µL/dk hızda mikro-parçacık solüsyonu ve duruma göre 7,5-12 µL/dk arasında saf su gönderilerek yapılmıştır. Sinyal jeneratöründen verilen değer ise duruma göre 2,237-2,271 MHz arasında 21,2 ile 29 V arasında değişmektedir.

## **4.2 Piezo Konum ve Boyut Etkisi Durumlarının Deney Sonuçları**

PZT konum ve boyutlarının etkisinin gözlemlenmesi için üretilen çipte nümerik simülasyonlarda iyi sonuçlar veren 2 MHz PZT'ler kullanılmıştır. Deney sonuçlarında, Şekil 4.3'te görüldüğü gibi, A, B, C ve D bölümlerinde kanala giriş, PZT'lerin orta bölümleri ve kanaldan çıkış bölümü olmak üzere dört bölümde incelenmiştir.

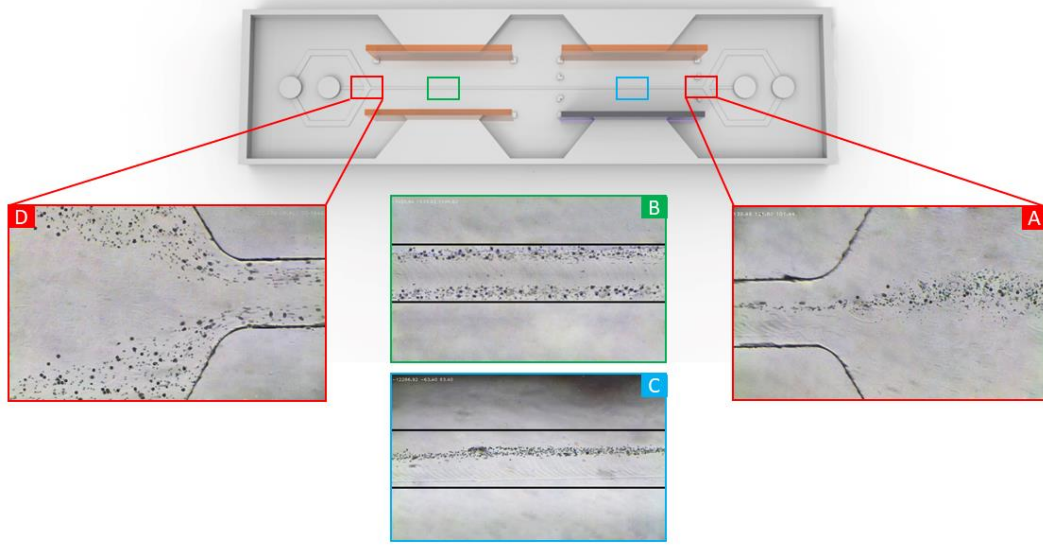
### **4.2.1 Referans Durum (Durum-A) Deney Sonuçları**

Referans Durum (Durum-A)'da PZT'ler, olması gereken boyutlarda (yükseklik 12 mm) ve kanala olması gereken uzaklıkta (mesafe 4,85 mm) konumlandırılmıştır. Deney sonuçları Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de gösterilmiştir. Bölüm 2.2.1.1 ve Bölüm 2.2.1.3'de 2 MHz'lik PZT'ler için yapılan nümerik simülasyonlar ile karşılaştırmalar yapılmıştır.

Referans Durum'da öncelikle 5 µm ve 15 µm çapındaki parçacıkların kanal ortasında toplanması için frekans ve debi ayarlaması yapılmıştır. İki parçacığın da kanal ortasında hareket etmeleri için uygun değer 2.271 MHz ve 29V'tur. Parçacıkların kanalın belirli bir bant genişliğinde hareket edebilmesi için akış debileri, parçacıklar için 3 µL/dk ve saf su için 7.5 µL/dk olarak ayarlanmıştır.

Şekil 4.3'de görüldüğü gibi parçacıklar D bölümünde kanala belirli bir bant genişliğinde giriş yapmakta ve laminar akış sayesinde PZT'lerin çalışmadığı B bölümünde saf su ile karışmadan C bölümüne doğru devam etmektedirler. C bölümünde bulunan PZT'lerin belirtilen değerlerde aktif hale gelmesi sonucu oluşan akustik alan ile parçacıklar kanalın ortasına doğru hareket etmişlerdir. A bölümüne

doğru hareket eden 5  $\mu\text{m}$  ve 15  $\mu\text{m}$  çapındaki parçacıklar orta çıkışa doğru devam etmişlerdir.

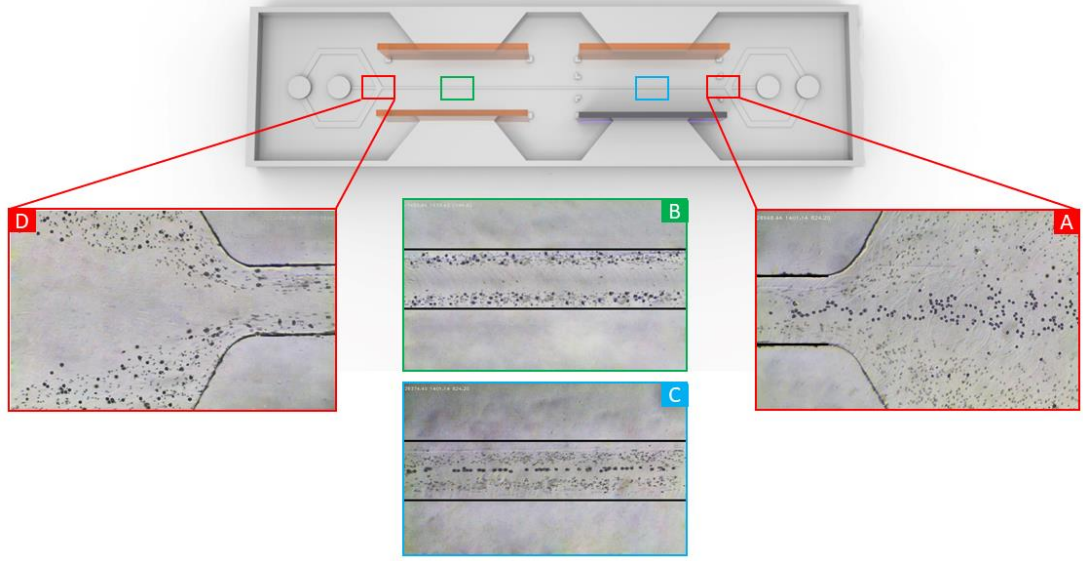


şekil 4.3 : Referans Durum (Durum-A) Deney Sonuçları  
(5 $\mu\text{m}$  ve 15 $\mu\text{m}$  Parçacık, 29V, 2.271 MHz, Debi 3-7.5 $\mu\text{L}/\text{dk}$ )

Parçacıkların birbirinden ayrılması işlemi için parçacıklara etkiyen akustik radyasyon kuvvetlerin şekil 4.3'teki durumuna göre değiştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. 5  $\mu\text{m}$  çapındaki parçacıklara etkiyen kuvvetin 15  $\mu\text{m}$  çapındaki parçacıklara göre daha az olması nedeniyle, frekans ve voltajın düşürülmesi gerekmiştir. Ayrıca akış debisinin de ayarlanması ile akustik kuvvetlerin etkisi parçacıklar üzerinde azaltılmıştır.

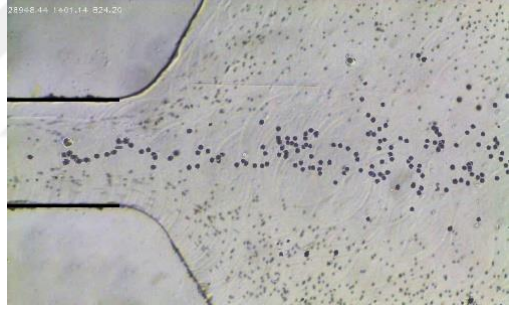
5  $\mu\text{m}$  çapındaki parçacıkları kanal duvarlarına daha yakın, 15  $\mu\text{m}$  çapındaki parçacıkları ise kanalın ortasında tutacak değerler 2.251 MHz ve 21.6 V olarak tespit edilmiştir. Akış debisinde ise parçacıklar 3  $\mu\text{L}/\text{dk}$ 'da sabit tutulup, saf su akışı 12  $\mu\text{L}/\text{dk}$ 'ya çıkarılmıştır. Böylelikle, 5  $\mu\text{m}$  ve 15  $\mu\text{m}$  çapındaki parçacıklar şekil 4.4'te görüldüğü gibi bölüm C'de ayrılmışlardır.

Kanalın ıkışı olan bölüm A'da amaç, 15  $\mu\text{m}$  çapındaki parçacıkların orta çıkışta, 5  $\mu\text{m}$  çapındaki parçacıkların ise iki yan çıkışta toplanmasıdır. Kaydedilen görüntüler incelendiğinde 5  $\mu\text{m}$  ve 15  $\mu\text{m}$  çapındaki parçacıkların ayrılma oranı Tablo 4.1'te gösterilmiştir. %93'n üzerinde bir oran ile parçacıkların birbirinden ayrıldığı gözlenmekte ve nümerik simülasyonlardan elde edilen grafikler ile de doğrulanmaktadır.



Şekil 4.4 : Referans Durum (Durum-A) Deneysel Sonuçları  
(5µm ve 15µm Parçacık, 21.6V, 2.251 MHz, Debi 3-12µL/dk)

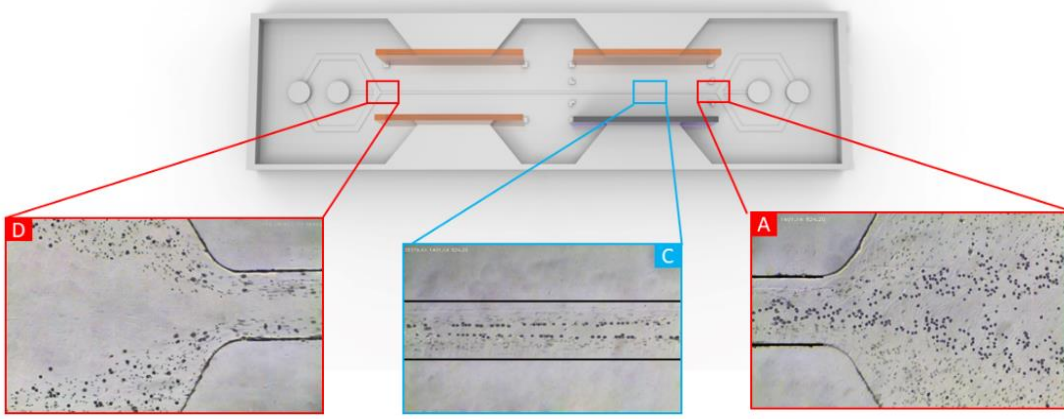
Tablo 4.1 : Durum-A, Parçacık Sayıları ve Ayırma Başarı Oranları

Başarı Oranı (%)		
5 µm	15 µm	
95,54	93,78	

#### 4.2.2 Durum-B Deneysel Sonuçları

PZT'lerin boyut farklılıklarından kaynaklı değişikliklerin gözlemlendiği Durum-B'de PZT'lerin yükseklikleri 12 mm ve 8 mm olarak ayarlanmış olup PZT'lerin kanala uzaklıkları referans durumdaki (Durum-A) gibi 4,85 mm olarak ayarlanmıştır. PZT boyutlarının farklılığı PZT'lerin genliklerini değiştirmesine neden olmakta ve bu nedenle sinüs dalgası ile kanalda oluşacak düğüm noktasının konumu kanalın merkezinden uzak bir noktadadır.

Durum-B için yapılan deneyde frekans ve voltaj Durum-A'ya yakın tutulmaya çalışılmıştır. Saf su akış debisinde en iyi sonuç 10µL/dk'lık değer ile elde edilmiştir. Şekil 4.5'deki sonuçlarda C bölümünde parçacıkların birbirine karıştığı gözlemlenmiştir.



Şekil 4.5 : Durum-B Deney Sonuçları

(5µm ve 15µm Parçacık, 21.2V, 2.271 MHz, Debi 3-10µL/dk)

Bu karışımın kanalda oluşan düğüm noktasının kayması nedeniyle bölüm A'da da bu etki devam etmiştir. Parçacıklarda ayrılma başarı oranı Tablo 4.2'de gösterilmiş olup 15 µm çapındaki parçacıkları ayırma oranında düşüş olduğu gözlenmiştir. Ayrıca 15 µm çapındaki parçacıkların kanalda daha geniş bir bantta hareket ettikleri gözlenmiştir.

Tablo 4.2 : Durum-B, Parçacık Sayıları ve Ayırma Başarı Oranları

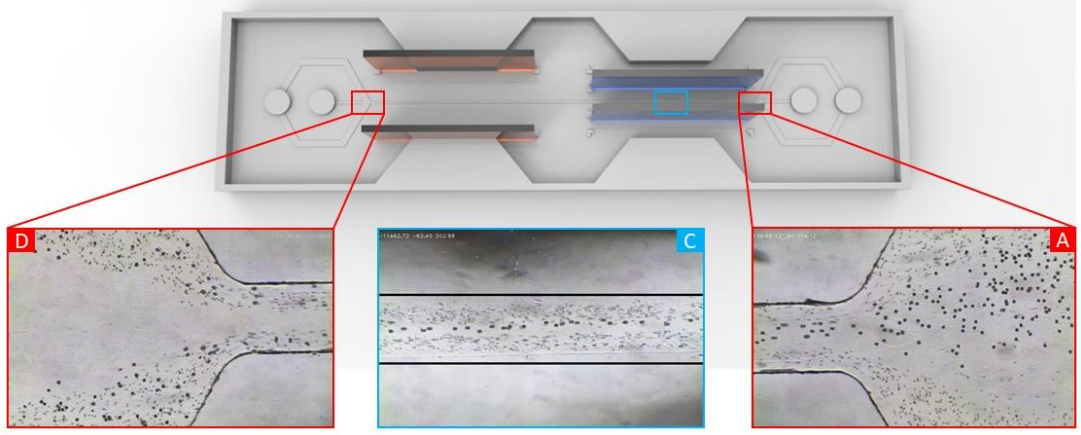
Başarı Oranı (%)		
5 µm	15 µm	
96,71	71,32	

#### 4.2.3 Durum-C Deney Sonuçları

İki PZT'nin de kanala yakın ve aynı uzaklıkta oldukları Durum-C'de PZT'lerin yükseklikleri Durum-A'daki gibi 12'şer mm kullanılmış ve kanala uzaklıkları 4,85 mm'den 1,85 mm'ye düşürülmüştür. Bölüm 2.2.1.3'de yapılan simülasyon sonuçlarına göre ayırma oranı Durum-A'ya yakındır. Bu nedenle, frekans ve debiler Durum-A ile aynı seçilmiş olup voltaj değeri, parçacıkların birbirinden ayrıldığı gözlemlenene kadar değiştirilerek en son 21.2 V'da sabitlenmiştir.

Şekil 4.6'daki mikroskop görüntülerine bakıldığında referans duruma (Durum-A) göre PZT'lerin ortası olan bölüm C'de benzer durum ile karşılaşılmış, 5 µm ve 15 µm

çapındaki parçacıklar kanalın ortasında ayrılmışlardır. Ancak bu bölüm C'nin sonuna doğru 15 µm çapındaki parçacıkların kanalın yukarıdaki duvarına doğru hareketi gözlemlenmiştir.



Şekil 4.6 : Durum-C Deney Sonuçları

(5µm ve 15µm Parçacık, 21.2V, 2.271 MHz, Debi 3-7.5µL/dk)

15 µm çapındaki parçacıkların üst duvara doğru hareket etmelerinden dolayı kanalın sonunda bulunan bölüm A'daki çıkışlarda parçacıkların ayrılma başarı oranına etkisi gözlemlenmiştir. Tablo 4.3 ile Durum-A'daki Tablo 4.1'deki başarı oranları karşılaştırıldığında Durum-C'de 15 µm çapındaki parçacıkların ayrılma oranında düşüş olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 4.3 : Durum-C, Parçacık Sayıları ve Ayırma Başarı Oranları

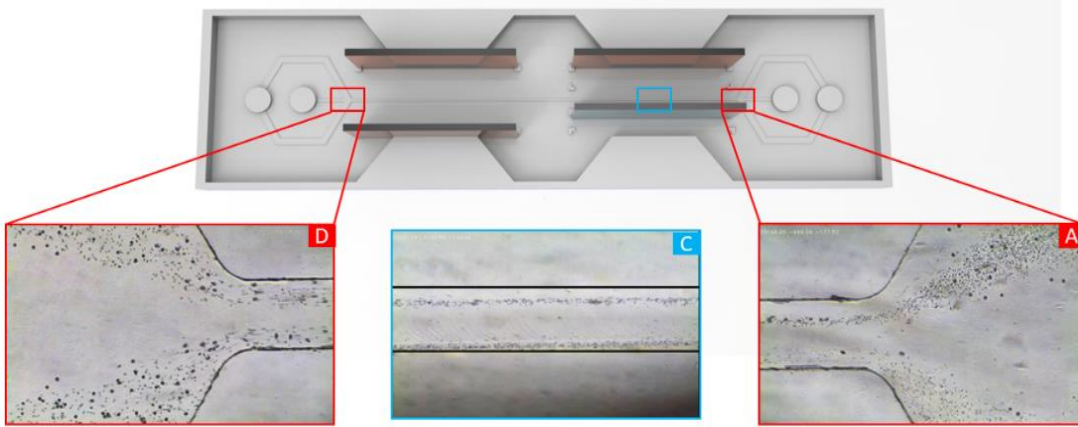
Başarı Oranı (%)	
5 µm	15 µm
91,73	71,32

#### 4.2.4 Durum-D Deney Sonuçları

PZT'lerin aynı yükseklikte (12 mm) ve kanala uzaklıklarının farklı (4,85 mm ve 1,85 mm) olduğu Durum-D'nin sonuçları Şekil 4.7'te gösterilmiştir. Parçacıkların kanalın ortasında toplanmaları için gereken basınç düğüm noktası, PZT'lerin asimetric olarak yerleştirilmesinden dolayı üstteki duvara doğru kaymasına neden olmuştur. Bu sebeple, 5 µm ve 15 µm çapındaki parçacıklar bölüm C'de üst duvara yakın bir yerde



toplanmışlardır. Yapılan frekans taraması sonucunda en iyi sonucu 2,237 MHz ve 21,2 V vermiştir. Akış debisi Durum-A ve Durum-C ile aynı seçilmiştir.



Şekil 4.7 : Durum-D Deney Sonuçları

(5µm ve 15µm Parçacık, 21.2V, 2.237 MHz, Debi 3-7.5µL/dk)

Kaydedilen görüntüler incelendiğinde 5 µm ve 15 µm çapındaki parçacıkların ayrılma oranı Tablo 4.4’de gösterilmiş olup, 5 µm çapındaki parçacıklar kanalın alt duvarında neredeyse tamamen ayrıldığı gözlenmiştir. Bu nedenle, 5 µm çapındaki parçacıklar için başarı oranı %48 olarak hesaplanmıştır. 15 µm çapındaki parçacıklar ise üst duvarda 5 µm çapındaki parçacıklar ile birlikte hareket ettikleri için hiçbir ayırım gözlenmemiştir ve başarı oranı sıfırdır.

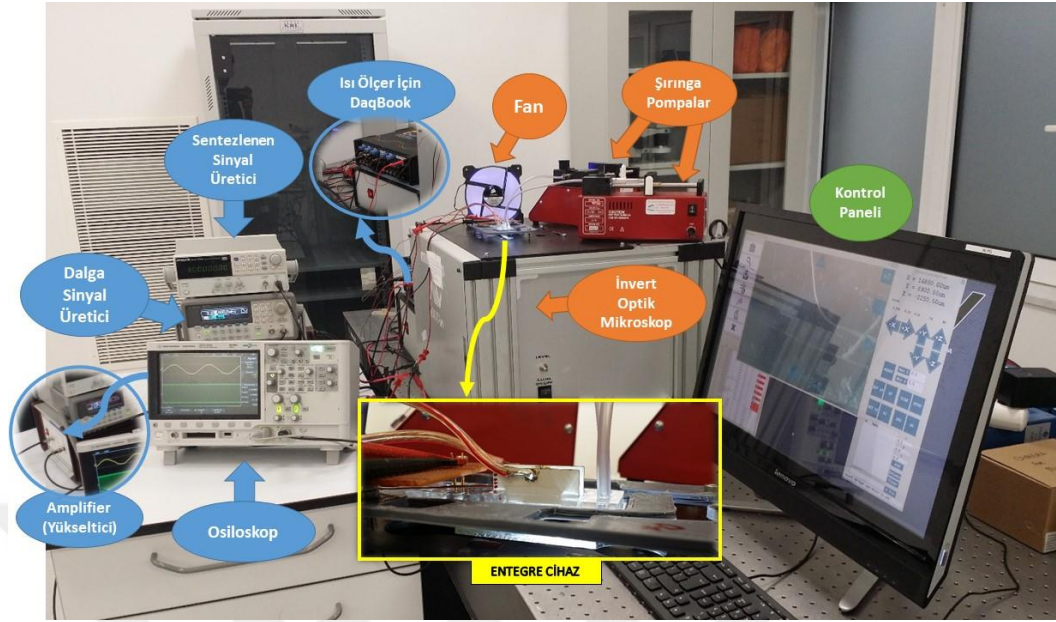
Tablo 4.4 : Durum-D, Parçacık Sayıları ve Ayırma Başarı Oranları

Başarı Oranı (%)		
5 µm	15 µm	
48	0	

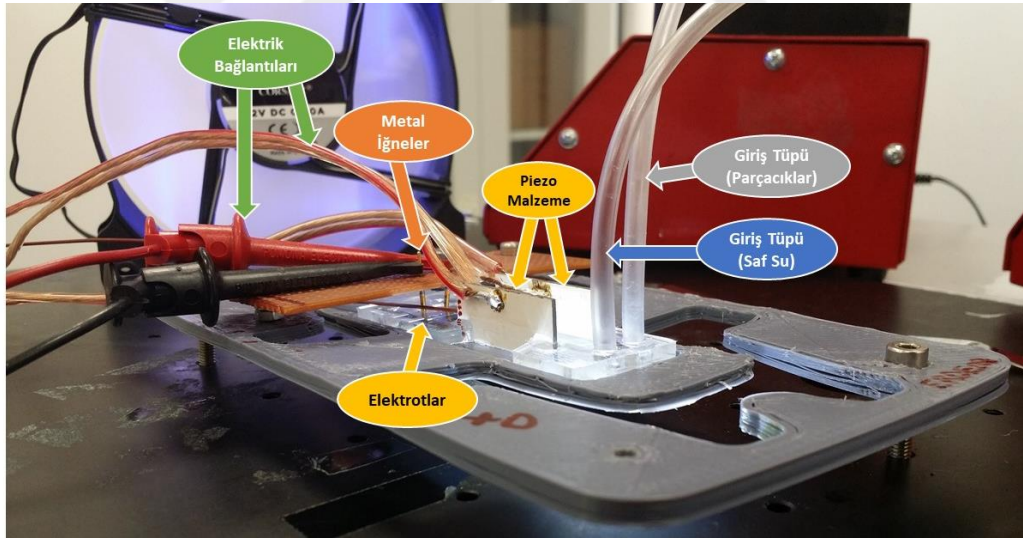
### 4.3 ACP-DEP Entegre Cihaz için Deney Düzenegi

Şekil 4.8’de gösterilen deney düzeneginde; iki adet laboratuvar şırınga pompası (New Era Pump Systems-NE 300), iki adet fonksiyon jeneratörü (Agilent 33250A, GWInstek SFG-2004), bir amplifikatör (Falco Systems WMA-300), cihazın altından görüntü alabilen bir adet optik mikroskop (µMIT-inv, AIV Labs), bir adet dijital osiloskop (Agilent DSO-X 2012A), bir adet bilgisayar, cam şırıngalar, tüpler ve soğutucu fan bulunmaktadır. Deneylelerden önce mikro-akışkan cihaza uygun 3D

yazıcıdan üretilen bir taban ile gerekli elektriksel ve akışkan bağlantılar Şekil 4.9’da gösterildiği gibi bir araya getirilmiştir.



Şekil 4.8 : ACP-DEP Entegre Cihaz Deney Düzenegi



Şekil 4.9 : Entegre Cihaz için Detaylı Görünüm

İlk deneyler parçacık yıkama ve parçacık manipülasyonunu göstermek için n-DEP tepkisini gösteren 5 µm çapındaki lateks parçacıklar (InterLab Inc. tarafından Lateks Küreler BCR-Sertifikalı referans materyali) ile gerçekleştirilmiştir. Deiyonize (DI) saf su ile 5 µm çapındaki lateks parçacıkların karıştırıldığı bir tampon solüsyonu hazırlanmıştır. Tampon çözeltinin iletkenliği iletkenlik ölçer HANNA Instruments, HI 9812-5 kullanılarak ölçülmüştür. Deneylerde  $1 \times 10^7$  parçacık/mL’lik bir konsantrasyon kullanılmıştır. Parçacık çözeltisi, Giriş B’ye takılan hortum ve cam şırınga ile kanala gönderilmektedir. Giriş A’dan ise düşük elektrik iletkenlikli saf su gönderilmektedir.

İlk olarak, kanalın içinde herhangi bir yabancı partikül olması durumuna karşın temizlemek için kanal saf su ile yıkanır. Daha sonra, parçacıklı çözelti kanala gönderilir ve önce yan çıkışın sıvı seviyesi, PZT eyleyicileri aktif değilken yan giriş (Giriş-B) içinden akan parçacıklar (Çıkış-C) içinden akacak şekilde ayarlanır. Daha sonra PZT aktüatörleri aktif hale getirilir. Parçacık yıkama deneylerini takiben, DEP bazlı manipülasyonu gözlemlemek için elektrik alan açılır ve kapatılır. Lateks parçacıkların dielektrik özellikleri nedeniyle, sadece n-DEP tepkisi gözlenebilir. Yıkama deneyleri için, karşı fazda çalışan iki adet PZT aktüatörü (Ferroperm PZ-26) kullanılır. Yıkama çalışmalarında, çipteki sıcaklığın parçacıkların ortaya hareketi sırasında arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, cihazın performansının sıcaklığa bağlı olduğu gözlenmiştir. Bu performansın sıcaklığa bağlı olması diğer çalışmalarda da gözlemlenmiştir ve bu da deneylere sıcaklık kontrol mekanizmalarının eklenmesi gerekliliğini doğurmuştur [75,76]. Bu nedenle, sıcaklığı kontrol etmek için deneyler sırasında soğutucu fan kullanılmıştır.

#### 4.4 ACP-DEP Entegre Cihazın Deney Sonuçları

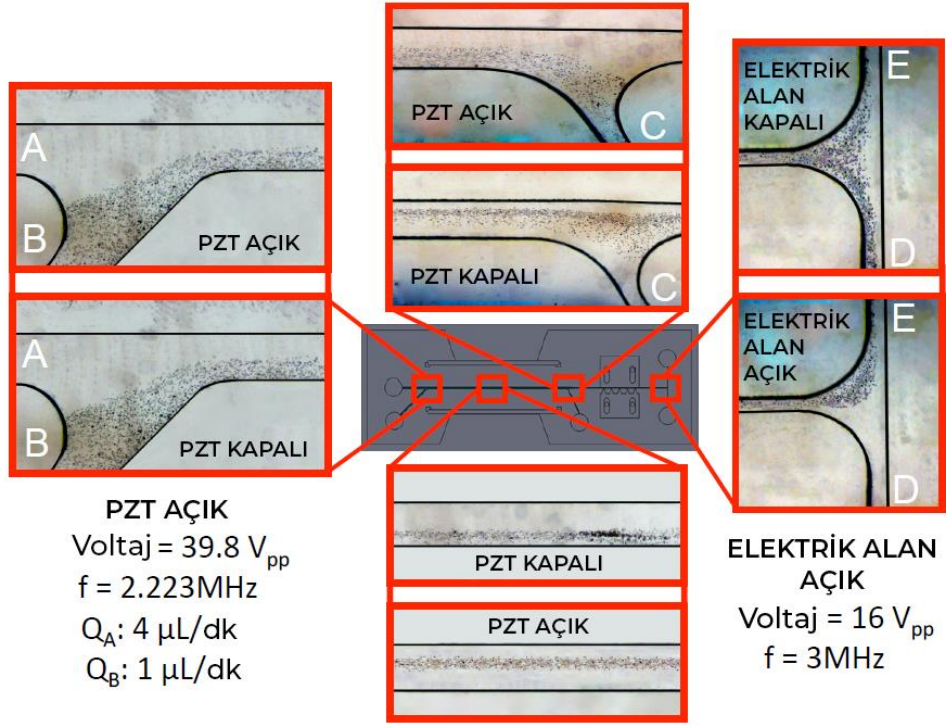
İlk olarak, farklı işlemlerde cihazın performansını görmek için yukarıda bahsedilen prosedürü izleyerek farklı akış debileri Tablo 4.5’de gösterildiği gibi dört set deney gerçekleştirilmiştir:

Tablo 4.5 : Durumların akış hızları

Durum-1	QA=4.0 $\mu\text{L}/\text{dk}$	QB=1.0 $\mu\text{L}/\text{dk}$
Durum-2	QA=8.0 $\mu\text{L}/\text{dk}$	QB=2.0 $\mu\text{L}/\text{dk}$
Durum-3	QA=12.0 $\mu\text{L}/\text{dk}$	QB=3.0 $\mu\text{L}/\text{dk}$
Durum-4	QA=16.0 $\mu\text{L}/\text{dk}$	QB=4.0 $\mu\text{L}/\text{dk}$

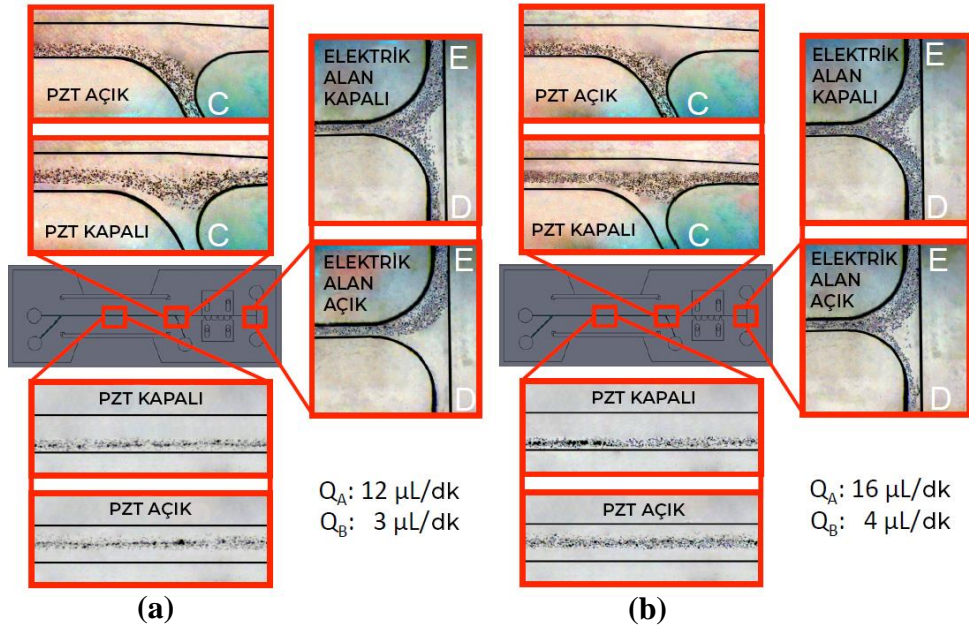
Şekil 4.10’da, Durum-1 için deney sonuçları gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü gibi, hem yıkama hem de ayırma birimi için beklenen parçacık hareketleri elde edilmiştir. Aynı işlem, aynı prosedürü takip eden yukarıdaki diğer durumlar için de gerçekleştirilmiştir. Durum-3 ve Durum-4 için sonuçlar, Şekil 4.11’de gösterilmiştir. Durum-1 ile Durum-2’nin sonuçları tam olarak aynı sonuçları verdiği için Durum-2’nin sonuçları dahil edilmemiştir. Şekil 4.11’de görüldüğü gibi, her iki ünitenin (ayırma ve yıkama) başarılı çalışması, Durum-3 için gözlemlenmiştir. Durum-4 için, yıkama ünitesinin başarılı çalıştığı gözlemlenmiştir.





Şekil 4.10 : Parçacık Yörüngeleri (Durum-1)

Bununla birlikte, akışkanın ayırma biriminin mikro-parçacıkları, önceki yapılan çalışmaya göre beklendiği gibi [38], manipüle etmesi için çok yüksek olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 4.11 : Parçacık yörüngeleri: (a) Durum-3 ve (b) Durum-4

Biyo-parçacıklar genelde tipik olarak yüksek iletkenliğe sahip bir tampon çözelti içinde bulunmaktadır. Yüksek iletkenlikli tampon, DEP manipülasyonu üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir [42,43]. Bu nedenle, biyo-parçacıklar düşük iletkenliğe

sahip bir tampon (seyreltik çözelti) içine yerleştirilmelidir. Bu çalışmada biyo-parçacıkların tampon çözültiden ayrılması işlemi yıkama ünitesi bölümde gerçekleşir. Parçacıklar, Giriş-B'de yüksek bir iletkenlik tamponunda karışım haline getirilir. Düşük iletkenlik tampon çözeltisi, Giriş-A'dan gönderilir ve parçacıklar, yıkama bölümünün sonunda yüksek iletkenlik tamponundan düşük iletkenliğe sahip bir tampona taşınır. Parçacıkların çözelti değişimlerini kontrol etmek için çıkış rezervuarlarının elektrik iletkenlikleri ölçülür. Bir numunenin iletkenlik ölçer ile elektrik iletkenliğini ölçebilmek için en az birkaç mL'lik örnek numune gereklidir. Bu çalışmada 4.0 µL/dk gibi debiler için mL ölçülerinde örnek toplanması mümkün değildir. Bu nedenle, tampon çözeltinin direnci ayrı bir mikro-kanalda ölçülmelidir. Çıkış-D ve Çıkış-E'den toplanan örnekler tek bir mikro-kanal içine yüklenir ve mikro-kanalın direnci bir multimetre ile ölçülür. Benzer ölçümler, deneylerden önce Giriş-A ve Giriş-B için de gerçekleştirilir. Elektriksel iletkenlik ölçümleri, Durum-1 ve Durum-4 olmak üzere iki farklı durum için gerçekleştirilir. Tablo 4.6'da, her iki durum için de belirsizlik değerleri ile birlikte iletkenlik ölçer ve multimetre değerleri gösterilmektedir. Son sütun, iki girişten gelen akışın tamamen karışması durumundaki değeri gösterir.

Karışımı ölçmek için, Denklem 4.1'deki karıştırma verimliliği de değerlendirilir.

$$\eta = 1 - (R_{D/E} - R_{mix}) / (R_A - R_{mix}) \quad \text{Denklem 4.1}$$

Sonuçlardan görüldüğü gibi, örneklerin çıkışlardaki direnci, Giriş-A'daki dirence daha yakın bir değerdedir. Kanalın uzunluğu boyunca bir miktar akışkanın diğer çözültiye karıştığı gözlemlenebilir. Literatürde, akustik radyasyon kuvvetlerinin farklı akustik empedanslarla akışkanların karışmasına neden olabileceği bildirilmiştir [77,78]. Bununla birlikte bu çalışmada, merkezden ve yan girişten akan akışkanların akustik empedanslarının farkı %0.13'ten daha azdır. Bu da karıştırma işleminin akustik karıştırmadan kaynaklanmadığını, yıkama ünitesi kanalındaki iyonların difüzyonundan kaynaklandığına işaret etmektedir. Ayrıca, parçacıklar tarafından taşınan yüksek iletkenlikli sıvının (diğer bir deyişle düşük direnç), düşük iletkenliğe sahip sıvıya (yani, yüksek direnç) taşınması ideal durumun elde edilememesine yol açmaktadır.

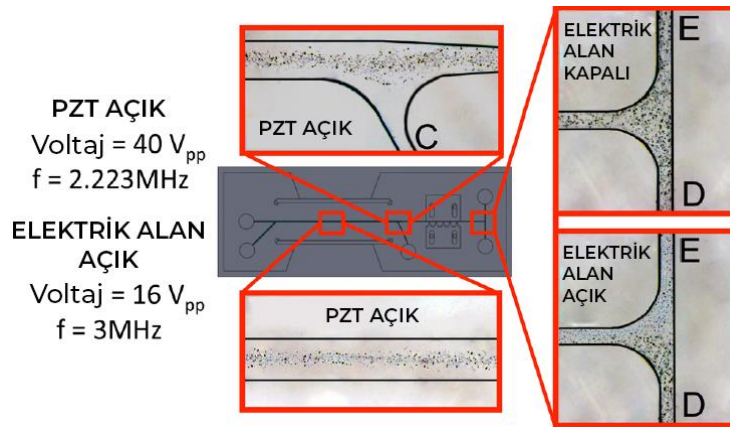
Parçacık manipülasyonu için alınan sonuçlara göre cihaz başarılı bir şekilde çalışmaktadır. Karıştırma verimliliği, daha yüksek hacimsel akış oranı ile artar ve parçacıkların yüksek iletkenlikli tampona geçişini sağlar.

Tablo 4.6 : Ölçülen elektriksel iletkenlik ve direnç değerleri

		Giriş-A	Giriş-B	Çıkış D ve E	Çıkış D ve E (Tamamen Karışmış)	$\eta_1 = \frac{R_{D/E} - R_{mix}}{R_A - R_{mix}}$
Durum-1	$\sigma(\mu S/cm)$	520±10	1710±34	...	758±10	0,37±0,08
	Direnç (R)(MΩ)	2,32±0,02	0,82±0,01	22,21±0,0	2,02±0,01	
Durum-4	$\sigma(\mu S/cm)$	60±1,0	960±19	...	240±4,4	0,92±0,06
	Direnç (R)(MΩ)	19,58±0,20	1,92±0,02	16,34±0,06	16,05±0,06	

Sistemin verimliliği hacimsel akış oranı ile arttığından dolayı, yıkama bölümünde birim zamanda daha fazla parçacık kendi tampon çözeltisinden diğer çözeltiliye hareket etmektedir.

Detaylı deneylerin ardından, parçacık manipülasyonu yerine parçacık yıkamasını ve ardından parçacık ayrılmasını göstermek için başka deneyler de yapılmıştır. p-DEP tepkisi için, 5 µm çapındaki lateks parçacıklar, püskürtme işlemi ile yarı-kaplı bir şekilde alüminyum kaplanmışlardır. Yarı-kaplamalı ve kaplanmamış parçacıklar deneylerden önce karıştırılmıştır. Deneyden önce  $1 \times 10^7$  parçacık/mL'lik bir parçacık konsantrasyonuna sahip tampon çözelti hazırlanmıştır. Durum-1'deki akış oranı değerleri kullanılmıştır. Kaplanmış ve kaplanmamış parçacıklar aynı boyuta sahiptirler ve bu nedenle, parçacıkların görüntülerinin ayırt edilebilmesi zordur. Parçacıkları ayırt etmek ve bu parçacıklar arasındaki kontrast farkı oluşturabilmek için bazı görüntü işleme yöntemleri uygulanmıştır. Deney sonuçları Şekil 4.11'de gösterilmektedir. Yarı-kaplanmış parçacıklar ışığın metal yüzeyden yansımaları nedeniyle kaplanmamış parçacıklara göre daha koyu ve daha büyük olarak görülmektedir. Kaplanmamış parçacıklar şekilde mavi benzeri bir renk olarak görülmektedir. Şekil 4.12'de görüldüğü gibi, parçacıklar, yıkama bölümündeki kanalın ortasına başarıyla itilmekte ve p-DEP (yarı-kaplamalı) ve n-DEP (kaplanmamış) parçacıklar birbirinden ayrılmaktadır.



Şekil 4.12 : P-DEP (yarı-kaplanmış) ve n-DEP (kaplanmamış) lateks parçacıklar ile deney için parçacık yörüngeleri.

Lateks parçacıklar ile n-DEP ve p-DEP tepkisini görmek zor olsa da birçok biyo-parçacık, biyo-parçacık uygulamaları için geliştirilen mevcut tasarımın kullanılmasını sağlayan frekansın bir fonksiyonu olarak p-DEP ve n-DEP tepkisini göstermektedir.

## 5. SONUÇLAR

ACP yöntemi parçacıkların boyut, yoğunluk ve sıkıştırılabilirliğine bağlıdır ve 1 L/sa akış debisine kadar ile kan hücrelerini ayırmak için kullanılabilir [75]. Bu tez çalışma ile alınan sonuçlara göre kan hücreleri (~8  $\mu\text{m}$ ), maya hücreleri (~4  $\mu\text{m}$ ), monositler (14  $\mu\text{m}$ ) ve bazı kanser hücreleri (15-25  $\mu\text{m}$ ) üzerinde ayırma işlemi yapılabilir.

Akustoforez (ACP) yöntemi ile mikro-kanaldaki parçacık manipülasyonu deney sonuçları, piezo (PZT) simetrisi değiştirilerek incelenmiştir. Ayrıca, sayısal benzetim ve deneysel sonuçlar karşılaştırılmıştır. Bölüm 2’de verilen akustik alan nümerik simülasyonları ve sonlu elemanlar analizleri Bölüm 4’te deney sonuçları ile doğrulanmış olup bu karşılaştırma ile ayırma işlemlerinin ideal olarak gerçekleşebilmesi için PZT’lerin kanala eşit uzaklıkta olması gerektiği ve PZT’lerin boylarının mümkün olduğunca birbirine yakın olması gerektiği kanıtlanmıştır. Bu sayısal benzetim sonuçları ile PZT’lerin kanala olan uzaklığını doğru konumlandırabilmek için çentiklerin tasarlanıp üretilmesi gerekmiştir.

Dielektroforez (DEP) yöntemi, biyo-parçacıkları sadece boyutlarına göre değil, boyut haricindeki fiziksel farklılıklara göre de ayırabilir (hücreleri canlı ve ölü veya hücre bölünme aşamalarına göre vb). Bu nedenle, ACP ile parçacıkları işlemin başlangıcında boyutlarına göre ayırarak bir ön ayırma yapan, sonrasında ise daha iyi seçicilik ve biyo-parçacık farklılaşması açısından hassas parçacık ayırma işlemi için DEP kullanan, ACP ve DEP’in bir arada bulunduğu entegre cihaz tasarlanmıştır. DEP yöntemi parçacıkların boyut, dielektrik özellik ve iletkenliklerine bağlıdır ve 500  $\mu\text{L}/\text{dk}$  akış debisine kadar  $6 \times 10^7$  parçacık/mL ile parçacık ayırma için kullanılabilir [79]. Birbirine yakın boyutlarda olan lenfosit (~8  $\mu\text{m}$ ), granülosit (~11  $\mu\text{m}$ ) ve monositleri (~14  $\mu\text{m}$ ) ayırmak için entegre cihaz kullanılabilir.

ACP ile DEP yönteminin bir arada kullanıldığı mikro-akışkan cihaza, ACP’ye dayalı bir yıkama ünitesi ve DEP’e dayalı bir ayırma birimi entegre edilmiştir. Entegre edilmiş cihaz PDMS kalıp ile üretilmiştir. Kalıbın geometrisi, elektro-mekanik ve akustik akışkan sayısal simülasyonları ile kararlaştırılmıştır. Simülasyon sonuçları, cihazın başarılı bir şekilde çalışması için yan oryantasyon ve simetrikliğin yanı sıra tekrarlanabilir PZT eyleyici konumlandırmanın önemli

olduğunu göstermiştir. Tekrarlanabilir performans sağlamak için, PZT eyleyicilerin ve 3D yandüvar elektrotlarının hassas bir şekilde hizalanması için çentikler ve kılavuz pimler kullanılarak özel bir kalıp tasarlanmıştır. Yaygın olarak kullanılan parçacık yıkamayı ve ayırmayı, dielektroforetik ve akustoforetik süreçlerinin birbirini etkilemeden tek bir çip üzerinde birleştirerek çok fonksiyonlu mikro-akışkan cihazlarda uygulanması önemli bir adımdır. Ayrıca, PDMS gibi ucuz bir polimerin kullanılması ve imalatta kalıplama işleminin uygulanması, medikal cihaz ticarileşmesinde önemli olan uygun fiyatlarda hem birim hacimdeki hem de yüksek hacimdeki üretime olanak sağlamaktadır. Cihazın başarılı bir şekilde çalıştığını göstermek için farklı akış hızlarına sahip deneyler yapılmıştır. Cihazın çalışması, parçacıkların yörüngeleri ve elektriksel iletkenlik ölçümleri ile gösterilmiştir. Deneylerde çip ve PZT eyleyicilerin termal değerlerinin, cihazın istikrarlı ve tutarlı performansta çalışması için önemli olduğu ve yıkama çalışmalarında, çipteki sıcaklığın parçacıkların ortaya hareketi sırasında arttığı gözlenmiştir. Bu performansın sıcaklığa bağlı olması diğer çalışmalarda da gözlemlenmiştir ve bu da deneylere sıcaklık kontrol mekanizmalarının eklenmesi gerekliliğini doğurmuştur [75,76]. Bu nedenle, sıcaklığı kontrol etmek için deneyler sırasında soğutucu fan kullanılmıştır. Çipi istenilen sıcaklıkta, 45-47°C'lerde, tutmak için soğutucu fan kullanılmıştır.

Bu tez çalışmasında kullanılan cihazların tasarım ve imalat yaklaşımları sayesinde, daha fazla termal yönetim ve yüksek akış debisi ile tıbbi tanı ve tedavi uygulamaları için başarılı bir çip-üst-laboratuvar (ÇÜL) hücre işleme cihazlarının geliştirilip tıbbi alanlarda kullanılabileceğine inanılmaktadır.

## KAYNAKLAR

- [1] Antfolk, M., Laurell, T., (2017). Continuous flow microfluidic separation and processing of rare cells and bioparticles found in blood, *Analytica Chimica Acta*, 965, 9-35.
- [2] Tenje, M., Lundgren, M.N., Swärd-Nilsson, A., Kjeldsen-Kragh, J., Lyxe, L., Lenshof, A., (2015). Acoustophoretic removal of proteins from blood components, *Biomed Microdevices*, 17, 95.
- [3] Çetin, B., Özer, M.B., Solmaz, M.E., (2014). Microfluidic bio-particle manipulation for biotechnology, *Biochemical Engineering Journal*, 92, 63-82.
- [4] Lenshof, A., Laurell, T., (2010). Continuous separation of cells and particles in microfluidic systems, *Chem. Soc. Rev.*, 39, 1203-1217.
- [5] Marinaccio, P.J., Repetti, R.V., (1989) Cross-flow filtration, *U.S. patent* 4888115
- [6] Ohashi, K., Tashiro, K., Kushiya, F., Matsumoto, T., Yoshida, S., Endo, M., Horio, T., Ozawa, K., Sakai, K., (1988). Rotation-induced Taylor Vortex Enhances Filtrate Flux in Plasma Separation, *ASAIO Trans.*, 34(3), 300.
- [7] Lueptow, R.M., Hajiloo, A., (1995). Flow in a Rotating Membrane Plasma Separator, *ASAIO Trans.*, 41, 182.
- [8] Ameer, G., Langer, R.S., Rupnick, M., Ploegh, H.L., Grovender, E., (2000). Apparatus for treating whole blood comprising concentric cylinders defining an annulus there between, *U.S. patent* 6099730.
- [9] Nobili, M., Sheriff, J., Morbiducci, U., Redaelli, A., Bluestein, D., (2008). Platelet Activation Due to Hemodynamic Shear Stresses: Damage Accumulation Model and Comparison to In Vitro Measurements, *ASAIO J.*, 54(1), 64-72.
- [10] Hagberg, I.A., Akkok, Ç.A., Lyberg, T., Kjeldsen-Kragh, J., (2000). Apheresis-induced platelet activation: comparison of three types of cell separators, *Transfusion*, 40, 182-192.
- [11] Alemu, Y., Bluestein, D., (2007). Flow-induced Platelet Activation and Damage Accumulation in a Mechanical Heart Valve: Numerical Studies, *Artificial Organs*, 31(9), 677-688.
- [12] Gutensohn, K., Geidel, K., Brockmann, M., Siemensen, M., Krueger, W., Kroeger, N., Kuehnl, P., (2002). Binding of activated platelets to WBCs in vivo after transfusion, *Transfusion*, 42, 1373-1380.

- [13] **Hawkes, J.J., Barber, R.W., Emerson, D.R., Coakley, W.T.,** (2004). Continuous cell washing and mixing driven by an ultrasound standing wave within a microfluidic channel, *Lab Chip*, 4, 446.
- [14] **Qiu, Y., Wang, H., Demore, C.E.M., Hughes, D.A., Glynne-Jones, P., Gebhardt, S., Bolhovitins, A., Poltarjonoks, R., Weijer, K., Schönecker, A., Hill, M., Cochran, S.,** (2014). Acoustic Devices for Particle and Cell Manipulation and Sensing, *Sensors*, 14, 14806-14838.
- [15] **Lee, W., Tseng, P., Di Carlo, D.,** (2016). Microtechnology for Cell Manipulation and Sorting, *Springer*, 155-159.
- [16] **Leibacher, I., Reichert, P., Dual, J.,** (2015). Microfluidic droplet handling by bulk acoustic wave (BAW) acoustophoresis, *Lab on a Chip*, 15, 2896-2905.
- [17] **Fornell, A., Ohlin, M., Garofalo, F., Nilsson, J., Tenje, M.,** (2017). An intra-droplet particle switch for droplet microfluidics using bulk acoustic waves, *Biomicrofluidics*, 11(3).
- [18] **Ding, X., Li, P., Steven Lin, S., S. Stratton, Z., Nama, N., Guo, F., Slotcavage, D., Mao, X., Shi, J., Costanzo, F., Jun Huang, T.,** (2013). Surface acoustic wave microfluidics, *Lab on a Chip*, 13(18), 3626-3649.
- [19] **Sesen, M., Alan, T., Neild, A.,** (2015). Microfluidic plug steering using surface acoustic waves, *Lab on a Chip*, 15, 3030-3038.
- [20] **Lenshof, A., Magnusson, C., Laurell, T.,** (2012). Acoustofluidics 8: Applications of acoustophoresis in continuous flow microsystems, *Lab on a Chip*, 12, 1210-1223.
- [21] **Hyeon Kim, S., Antfolk, M., Kobayashi, M., Kaneda, S., Laurell, T., Fujii, T.,** (2015). Highly efficient single cell arraying by integrating acoustophoretic cell pre-concentration and dielectrophoretic cell trapping, *Lab on a Chip*, 15, 4356-4363.
- [22] **Grenvall, C., Magnusson, C., Lilja, H., Laurell, T.,** (2015). Concurrent Isolation of Lymphocytes and Granulocytes Using Prefocused Free Flow Acoustophoresis, *Analytical Chemistry*, 87, 5596-5604.
- [23] **Antfolk, M., Magnusson, C., Augustsson, P., Lilja, H., Laurell, T.,** (2015). Acoustofluidic, Label-Free Separation and Simultaneous Concentration of Rare Tumor Cells from White Blood Cells, *Analytical Chemistry*, 87, 9322-9328.
- [24] **Park, J., Jin Lee, S., Ren, S., Lee, S., Kim, S., Laurell, T.,** (2016). Acousto-microfluidics for screening of ssDNA aptamer, *Scientific Reports*, 6, 27121.
- [25] **Çetin, B., Özer, M.B., Çağatay, E., Büyükköçak, S.,** (2016). An integrated acoustic and dielectrophoretic particle manipulation in a microfluidic



device for particle wash and separation fabricated by mechanical machining, *Biomicrofluidics*, 10(1).

- [26] **Jakobsson, O., Soo Oh, S., Antfolk, M., Eisenstein, M., Laurell T., Tom Soh, H.,** (2015). Thousand-Fold Volumetric Concentration of Live Cells with a Recirculating Acoustofluidic Device, *Analytical Chemistry*, 87, 8497-8502.
- [27] **Park, J., Hyeon Kim, S., Ito, T., Fujii, T., Youn Kim, S., Laurell, T., Wook Lee, S., Goda, K.,** (2016). Acoustofluidic harvesting of microalgae on a single chip, *Biomicrofluidics*, 10(3).
- [28] **C. Zalis, M., F. Reyes, J., Augustsson, P., Holmqvist, S., Roybon, L., Laurell, T., Deierborg, T.,** (2016). Label-free concentration of viable neurons, hESCs and cancer cells by means of acoustophoresis, *Integrative Biology*, 8(3), 332-340.
- [29] **Antfolk, M., Antfolk, C., Lilja, H., Laurell, T., Augustsson, P.,** (2015). A single inlet two-stage acoustophoresis chip enabling tumor cell enrichment from white blood cells, *Lab on a Chip*, 15, 2102-2109.
- [30] **Urbansky, A., Lenshof, A., Dykes, J., Laurell T., Scheduling, S.,** (2016). Affinity-Bead-Mediated Enrichment of CD8+ Lymphocytes from Peripheral Blood Progenitor Cell Products Using Acoustophoresis, *Micromachines*, 7, 101.
- [31] **Ohlsson, P., Evander, M., Petersson, K., Mellhammar, L., Lehmusvuori, A., Karhunen, U., Soikkeli, M., Seppa, T., Tuunainen, E., Spangar, A., von Lode, P., Rantakokko-Jalava, K., Otto, G., Scheduling, S., Soukka, T., Wittfooth, S., Laurell, T.,** (2016). Integrated Acoustic Separation, Enrichment, and Microchip Polymerase Chain Reaction Detection of Bacteria from Blood for Rapid Sepsis Diagnostics, *Analytical Chemistry*, 88, 9403-9411.
- [32] **Bhagwat, N., Dulmage, K., H. Pletcher Jr., C., Wang, L., DeMuth, W., Sen, M., Balli, D., S. Yee, S., Sa, S., Tong, F., Yu, L., S. Moore, J., Z. Stanger, B., P. Dixon, E., L. Carpenter, E.,** (2018). An integrated flow cytometrybased platform for isolation and molecular characterization of circulating tumor single cells and clusters, *Scientific Reports*, 8, 5035.
- [33] **Antfolk, M., Hyeon Kim, S., Koizumi, S., Fujii, T., Laurell, T.,** (2017). Label-free single-cell separation and imaging of cancer cells using an integrated microfluidic system, *Scientific Reports*, 7, 46507.
- [34] **Kim, U., Tom Soh, H.,** (2009). Simultaneous sorting of multiple bacterial targets using integrated Dielectrophoretic-Magnetic Activated Cell Sorter, *Lab on a Chip*, 9, 2313-2318.
- [35] **D. Adams, J., Thévoz, P., Bruus, H., Tom Soh, H.,** (2009). Integrated acoustic and magnetic separation in microfluidic channels, *Applied Physics Letters*, 95, 254103.

- [36] **Augustsson, P., Magnusson, C., Nordin, M., Lilja, H., Laurell, T.,** (2012). Microfluidic, Label-Free Enrichment of Prostate Cancer Cells in Blood Based on Acoustophoresis, *Analytical Chemistry*, 84, 7954-7962.
- [37] **Iranmanesh, I., Ramachandraiah, H., Russom, A., Wiklund, M.,** (2015). On-chip ultrasonic sample preparation for cell based assays, *RSC Advances*, 5, 74304-74311.
- [38] **Zeinali, S., Çetin, B., Nadimi Babil Oliaei, S., Karpas, Y.,** (2015). Fabrication of continuous flow microfluidics device with 3D electrode structures for high throughput DEP applications using mechanical machining, *Electrophoresis*, 36, 1432-1442.
- [39] **Faridi, M.A., Ramachandraiah, H., Iranmanesh, I., Grishenkov, D., Wiklund, M., Russom, A.,** (2017). MicroBubble activated acoustic cell sorting, *Biomed Microdevices*, 19 (23).
- [40] *Ferroperm Piezoceramics*, [www.ferroperm-piezo.com](http://www.ferroperm-piezo.com) (Alındığı Tarih: 24.10.2018)
- [41] **Leibacher, I., Schoendube, J., Dual, J., Zengerle, R., Koltay, P.,** (2015). Enhanced single-cell printing by acoustophoretic cell focusing, *Biomicrofluidics*, 9(2).
- [42] **Çetin, B., Li, D.,** (2011). Dielectrophoresis in microfluidics technology, *Electrophoresis*, 32, 2410-2427.
- [43] **Çetin, B., Li, D.,** (2008). Effect of Joule heating on electrokinetic transport, *Electrophoresis*, 29, 994-1005.
- [44] **Kersaudy-Kerhoas, M., Sollier, E.,** (2013). Micro-scale blood plasma separation: from acoustophoresis to egg-beaters, *Lab on a Chip*, 13(17), 3323-3346.
- [45] **Li, S., Ding, X., Mao, Z., Chen, Y., Nama, N., Guo, F., Li, P., Wang, L., E. Cameron, C., Jun Huang, T.,** (2015). Standing surface acoustic wave (SSAW)-based cell washing, *Lab on a Chip*, 15(1), 331-338.
- [46] **Augustsson, P., B. Åberg, L., K. Swärd-Nilsson, A., Laurell, T.,** (2009). Buffer medium exchange in continuous cell and particle streams using ultrasonic standing wave focusing, *Microchim Acta*, 164, 267-277.
- [47] **Petersson, F., Nilsson, A., Johnsson, H., Laurell, T.,** (2005). Carrier Medium Exchange through Ultrasonic Particle Switching in Microfluidic Channels, *Analytical Chemistry*, 77(5), 1216-1221.
- [48] **Issadore, D., Franke, T., A. Brown, K., P. Hunt, T., M. Westervelt, R.,** (2009). High-Voltage Dielectrophoretic and Magnetophoretic Hybrid Integrated Circuit/Microfluidic Chip, *Journal of Microelectromechanical Systems*, 18(6), 1220-1225.

- [49] **D. James, C., McClain, J., R. Poh, K., Reuel, N., E. Achyuthan, K., J. Bourdon, C., Rahimian, K., C. Galambos, P., Ludwig, G., S. Derzon, M.,** (2010). High-efficiency magnetic particle focusing using dielectrophoresis and magnetophoresis in a microfluidic device, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 20.
- [50] **Kumar, A., J. Williams, S., Chuang, H., G. Green, N., T. Wereley, S.,** (2011). Hybrid opto-electric manipulation in microfluidics—opportunities and challenges, *Lab on a Chip*, 11(13), 2135-2148.
- [51] **Hwang, H., Park, J.,** (2011). Optoelectrofluidic platforms for chemistry and biology, *Lab on a Chip*, 11(1), 33-47.
- [52] **Yan, S., Zhang, J., Pan, C., Yuan, D., Alici, G., Du, H., Zhu, Y., Li, W.,** (2015). An integrated dielectrophoresis-active hydrophoretic microchip for continuous particle filtration and separation, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 25.
- [53] **Wiklund, M., Günther, C., Lemor, R., Jäger, M., Fuhr, G., M. Hertz, H.,** (2006). Ultrasonic standing wave manipulation technology integrated into a dielectrophoretic chip, *Lab on a Chip*, 6(12), 1537-1544.
- [54] **K. Ravula, S., W. Branch, D., D. James, C., J. Townsend, R., Hill, M., Kaduchak, G., Ward, M., Brener, I.,** (2008). A microfluidic system combining acoustic and dielectrophoretic particle preconcentration and focusing, *Sensors and Actuators*, B 130, 645-652.
- [55] **Thalhammer, G., Steiger, R., Meinschad, M., Hill, M., Bernet S., Ritsch-Marte, M.,** (2011). Combined acoustic and optical trapping, *Biomedical Optics Express*, 2(10), 2859-2870.
- [56] **Büyükoçak, S., Özer, M.B., Çetin, B.,** (2014). Numerical modeling of ultrasonic particle manipulation for microfluidic applications, *Microfluid Nanofluid*, 17, 1025-1037.
- [57] **Lakämper, S., Lamprecht, A., A.T. Schaap, I., Dual, J.,** (2015). Direct 2D measurement of time-averaged forces and pressure amplitudes in acoustophoretic devices using optical trapping, *Lab on a Chip*, 15(1), 290-300.
- [58] **Li, S., Glynne-Jones, P., G. Andriotis, Y. Ching, K., S. Jonnalagadda, Umesh, O. C. Oreffo, R., Hill, M., S. Tare, R.,** (2014). Application of an acoustofluidic perfusion bioreactor for cartilage tissue engineering, *Lab on a Chip*, 14(23), 4475-4485.
- [59] **Castro, A., Hoyos, M.,** (2016). Study of the onset of the acoustic streaming in parallel plate resonators with pulse ultrasound, *Ultrasonics*, 66, 166-171.
- [60] **Fornell, A., Nilsson, J., Jonsson, L., Kumar Periyannan Rajeswari, P., N. Joensson, H., Tenje, M.,** (2015). Controlled Lateral Positioning of

Microparticles Inside Droplets Using Acoustophoresis, *Analytical Chemistry*, 87, 10521-10526.

- [61] **Chen, Y., Wu, M., Ren, L., Liu, J., H. Whitley, P., Wang, L., Jun Huang, T.,** (2016). High-throughput acoustic separation of platelets from whole blood, *Lab on a Chip*, 16(18), 3385-3616.
- [62] **Augustsson, P., T. Karlsen, J., Su, H., Bruus, H., Voldman, J.,** (2016). Iso-acoustic focusing of cells for size-insensitive acousto-mechanical phenotyping, *Nature Communications*, 7, 11556.
- [63] **V.V.N. Kothapalli, S., Wiklund, M., Janerot-Sjoberg, B., Paradossi, G., Grishenkov, D.,** (2016). Investigation of polymer-shelled microbubble motions in acoustophoresis, *Ultrasonics*, 70, 275-283.
- [64] **Gor'kov, L.P.,** (1962). On the forces acting on a small particle in an acoustic field in an ideal fluid, *Sov. Phys. Dokl.*, 6, 773-775.
- [65] **Townsend, R., Hill, M., Harris, N., White, N.,** (2006). Investigation of two-dimensional acoustic resonant modes in a particle separator, *Ultrasonics*, 44, 467-471.
- [66] **Cappon, H., J. Keesman, K.,** (2013). Numerical Modeling, Calibration, and Validation of an Ultrasonic Separator, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 60(3), 614-621.
- [67] **Neild, A., Oberti, S., Haake, A., Dual, J.,** (2006). Finite element modeling of a microparticle manipulator, *Ultrasonics*, 44, 455-460.
- [68] **Neild, A., Oberti, S., Dual, J.,** (2007). Design, modeling and characterization of microfluidic devices for ultrasonic manipulation, *Sensors and Actuators*, B 121, 452-461.
- [69] **Barkholt Muller, P., Barnkob, R., Jakob Herring Jensen, M., Bruus, H.,** (2012). A numerical study of microparticle acoustophoresis driven by acoustic radiation forces and streaming-induced drag forces, *Lab on a Chip*, 12(22), 4617-4627.
- [70] **Barnkob, R., Bruus, H.,** (2009). Acoustofluidics: theory and simulation of radiation forces at ultrasound resonances in microfluidic devices, *Proceedings of Meetings on Acoustics*, 6, 2009.
- [71] **Çetin, B., Büyükkoçak, S., Zeinali, S., Özer, M.B.,** (2013). Simulation of an Integrated Microfluidic Device for Bioparticle Wash, Separation and Concentration, ASME. International Conference on Micro/Nanoscale Heat Transfer, *ASME 2013 4th International Conference on Micro/Nanoscale Heat and Mass Transfer*, p. 22181.
- [72] **Hyoung Kang, K., Xuan, X., Kang, Y., Li, D.,** (2006). Effects of dc-dielectrophoretic force on particle trajectories in microchannels, *Journal of Applied Physics*, 99.

- [73] **Karakaya, Z., Baranoğlu, B., Çetin, B., Yazici, A.,** (2015). A Parallel Boundary Element Formulation for Tracking Multiple Particle Trajectories in Stoke's Flow for Microfluidic Applications, *CMES*, 104(3), 227-249.
- [74] **Lenshof, A., Evander, M., Laurell, T., Nilsson, J.,** (2012). Acoustofluidics 5: Building microfluidic acoustic resonators, *Lab on a Chip*, 12(4), 684-695.
- [75] **D. Adams, J., L. Ebbesen, C., Barnkob, R., H. J. Yang, A., H. Tom Soh, Bruus, H.,** (2012). High-throughput, temperature-controlled microchannel acoustophoresis device made with rapid prototyping, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 22.
- [76] **Augustsson, P., Barnkob, R., T. Wereley, S., Bruus, H., Laurell, T.,** (2011). Automated and temperature-controlled micro-PIV measurements enabling long-term-stable microchannel acoustophoresis characterization, *Lab on a Chip*, 11(24), 4129-4282.
- [77] **Johansson, L., Johansson, S., Nikolajeff, F., Thorslund, S.,** (2009). Effective mixing of laminar flows at a density interface by an integrated ultrasonic transducer, *Lab on a Chip*, 9(2), 297-304.
- [78] **Deshmukh, S., Brzozka, Z., Laurell, T., Augustsson, P.,** (2014). Acoustic radiation forces at liquid interfaces impact the performance of acoustophoresis, *Lab on a Chip*, 14(17), 3394-3400.
- [79] **Gadish, N., Voldman, J.,** (2006). High-Throughput Positive-Dielectrophoretic Bioparticle Microconcentrator, *Analytical Chemistry*, 78(22), 7870-7876.



## ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad** : Erdem Çağatay  
**Uyruğu** : T.C.  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 31.03.1990, Ankara  
**E-posta** : erdcagatay@gmail.com

### ÖĞRENİM DURUMU:

**Lisans** : 2014, İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği Bölümü

### MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

Yıl	Yer	Görev
2017-...	TÜSİAD	Sanayi 4.0 Çalışma Grubu Üyesi
2016-...	Poliment İnovasyon Filament ve Hammaddeleri Üret. Tek. Müh. San. Tic. Ltd. Şti.	Kurucu Ortak
2015-...	Artıboyut İnovasyon Müh. San. Tic. Ltd. Şti.	Kurucu Ortak
2017-2018	İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi Makine Müh.	Bitirme Projeleri Sanayi Danışmanı
2017	Ankara Kalkınma Ajansı	Mentör ve Danışman
2015-2016	İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi Makine Müh.	Bitirme Projeleri Sanayi Danışmanı
2014-2016	TOBB ETÜ	Tam Burslu Yüksek Lisans Öğrencisi

**YABANCI DİL** : İngilizce

### **TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:**

**Çağatay, E., Çetin, B., Özer, M.B.** (2015). “An integrated microfluidic device for particle wash and particle separation”, 2nd Novel Fluidic Technologies and Applications Workshop, April 9-10, İzmir, Turkey.

Çetin, B., Özer, M.B., **Çağatay, E.**, Büyükkoçak, S. (2016). “An integrated acoustic and dielectrophoretic particle manipulation in a microfluidic device for particle wash and separation fabricated by mechanical machining”. *Biomicrofluidics*, v.10 p.014112. (available online).

**Çağatay, E., Özer, M.B., Çetin, B.** (2016). “3D Modeling of on-chip acoustophoretic particle manipulation in a polymer microfluidic device”, The 20th Int. Conf. Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2016), October 9-13, Dublin, Ireland.

### **DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:**

**Çağatay, E., Altınok, M., Çetin, B.** (2013). “Analysis of gas power cycles and Brayton refrigeration cycles using MATLAB”, 19th National Conference on Thermal Sciences p.978-982, September 9-12, Samsun, Turkey.