



**LAB-ON-A-CHIP UYGULAMALARI İÇİN MİKRO KANAL TASARIMI VE
3B BASKISI**

Merve Begüm ÇUHADAROĞLU

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
ENDÜSTRİYEL TASARIM MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2022

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Merve Begüm ÇUHADAROĞLU

26/07/2022

LAB-ON-A-CHIP UYGULAMALARI İÇİN MİKRO KANAL TASARIMI VE 3B BASKISI

(Yüksek Lisans Tezi)

Merve Begüm ÇUHADAROĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2022

ÖZET

Geleneksel imalat yöntemlerine göre tasarım esnekliği, hızlı üretim ve uygun maliyet gibi avantajlar sunan 3B baskı olarak da bilinen eklemeli imalat (Eİ) teknolojileri birçok farklı alanda kullanılmaktadır. Katlanarak artan teknolojik gelişmeler ile mikron düzeyinde karmaşık yapılar üretilebilmekte ve özellikle kişiye özel uygulamalarda kullanılabilir. Eİ'nin umut verici benzersiz bir uygulaması, Lab-on-a-chip (LOC) cihazlarıdır. Bu mikro akışkan içeren cihazlar; biyomedikal, kimya ve klinik vakalarda çok küçük ölçekte gerçekleştirilen laboratuvar deneylerinde etkin bir şekilde kullanılabilir. Litografi ve PDMS-cam yapıştırma gibi geleneksel 2B mikrofabrikasyon teknolojileri ile zaman alıcı, uzmanlık gerektiren ve üretilmesi pahalı olan LOC sistemleri, Eİ yöntemleri ile kolayca üretilebilir hale gelmiştir. Mikro akışkanların 3B baskısında kullanılabilecek birçok farklı Eİ yöntemi olmasına rağmen, Multi Jet Printing (MJP) yöntemi yüksek hassasiyeti ve boyutsal doğruluğu nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. MJP teknolojisi, fotopolimer reçinelerin 16 µm kalınlığa kadar bir tabaka püskürtülmesi ve ardından UV ışığı ile kürlenmesine dayanmaktadır. Bu tez, özellikle MJP tabanlı teknolojiler için mikro akışkanların 3B baskısında kullanılan ilgili yöntemleri ve malzemeleri eleştirel bir şekilde gözden geçirmektedir. Ayrıca UV LCD tabanlı bir 3B baskı yöntemi kullanılarak örnek bir uygulama çalışması yapılmıştır. Çeşitli mikro kanal yapılarına sahip 3B baskılı mikro akışkan çipler, ticari bir malzeme jet tabanlı 3B yazıcı (Objet 30 Prime – Stratasys) kullanılarak üretilmiştir. 3B baskılı numuneler, profilometre analizi ile yüzey pürüzlülüğü ve boyutsal doğruluk açısından incelenmiştir. Çalışmada kullanılan model malzemeye ek olarak çeşitli fotopolimer reçinelerin kütleme dalga boyları spektrofotometre analizi ile belirlenmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda mikro kanallarda sıkışan destek yapılarının kaldırılması ve yüzey özelliklerinin iyileştirilmesi tartışılmıştır. Sonuçlar, mikro akışkanların 3B baskısının, genellikle yeni uygulamalar için umut verici bir alan olduğunu göstermektedir.

Bilim Kodu : 91439
Anahtar Kelimeler : Tasarım, 3B baskı, Lab-on-a-chip, mikroakışkan
Sayfa Adedi : 72
Danışman : Doç. Dr. Hüseyin Kürşad SEZER

DESIGN AND 3D PRINTING OF MICRO CHANNELS FOR LAB-ON-A-CHIP
APPLICATIONS
(M. Sc. Thesis)

Merve Begüm ÇUHADAROĞLU

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
July 2022

ABSTRACT

Additive manufacturing (AM) technologies, also known as 3D printing, which offer advantages such as design flexibility, fast production and cost-effectiveness compared to traditional manufacturing methods, are used in many different areas. With the exponentially increasing technological developments, complex structures at the micron level can be produced and can be used especially in personalized applications. One promising unique application of AM is Lab-on-a-chip (LOC) devices. These devices containing microfluidics can be used effectively in laboratory experiments performed on a very small scale in biomedical, chemistry and clinical cases. Lab-on-chip systems, which are time-consuming, specialization-required, and expensive to produce with traditional 2D microfabrication technologies such as lithography and PDMS-glass bonding, have become easily producible with AM methods. Although there are many different AM methods which can be used in 3D printing of microfluidics, Multi Jet Printing (MJP) method is frequently preferred because of its high sensitivity and dimensional accuracy. MJP AM technology is based on spraying photopolymer resins to a layer thickness of down to 16 μm , then curing with UV light. This thesis critically reviews the relevant methods and materials used for 3D printing of microfluidics, especially for the MJP-based technologies. In addition, a case study was conducted using a UV LCD-based 3D printing method. 3D-printed microfluidic chips with various microchannel structures were fabricated using a commercial material jet-based 3D printer (Objet 30 Prime – Stratasys). 3D printed samples were examined for surface roughness and dimensional accuracy by profilometer analysis. In addition to the model material used in the study, the curing wavelengths of various photopolymer resins were determined by spectrophotometer analysis. In line with the data obtained, the removal of the support structures stuck in the micro-channels and the improvement of the surface properties were discussed. The results show that the 3D printing of microfluidics is a promising area for often novel applications.

Science Code : 91439

Key Words : Design, 3D printing, Lab-on-a-chip, microfluidic

Page Number : 72

Supervisor : Doç. Dr. Hüseyin Kürşad SEZER

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında desteklerini eksik etmeyen sayın danışmanım Doç. Dr. Hüseyin Kürşad SEZER'e, Arş. Gör. Oğulcan EREN'e, Öğr. Gör. Ömer ŞAHİN'e, Gazi Üniversitesi Yaşam Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne, Gazi Üniversitesi Fotonik Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne ve her koşulda yanımda olan sevgili aileme, arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR TARAMASI	5
3. LAB-ON-A-CHIP ÜRETİM YÖNTEMLERİ.....	15
3.1. Geleneksel İmalat Yöntemleri ile Lab-on-a-chip Üretimi	15
3.2. Eklemeli İmalat ile Lab-on-a-chip Üretimi	17
3.2.1. SLA (Stereolitografi)	18
3.2.2. FDM (Ergiyik biriktirerek modelleme)	18
3.2.3. MJP (Malzeme püskürtmeli yazdırma)	19
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	25
4.1. Materyal ve Metot	25
4.2. Numune Karakterizasyonu	33
4.2.1. Optik mikroskop incelemeleri	37
4.2.2. 3B profilometre analizi	41
4.3. Farklı Mikro Akışkan Kanal Geometrileri	44
5. SONUÇ	59
6. ÖNERİ.....	61

Sayfa

KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	71

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. LOC üretiminde kullanılan ana Eİ yöntemlerinin işlem parametreleri	22
Çizelge 4.1. Mikro kanal yapıların CAD modelleri ve 3B baskı görüntüleri	38
Çizelge 4.2. A, B ve C mikro akışkan kanallarının 3B profilometre analizi ölçüm parametreleri ve sonuçları.....	44
Çizelge 4.3. Farklı mikro akışkan kanal profillerine sahip numune özellikleri.....	45
Çizelge 4.4. Farklı mikro akışkan kanal profillerine sahip numunelerin boyut özellikleri	47
Çizelge 4.5. Farklı mikro akışkan kanal profillerine sahip numunelerin yapı istatistikleri.....	49

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Gliserol/izopropanol desteği (a-e) kullanan cihaz üretim sürecinin CAD gösterimi.....	13
Şekil 2.2. Membran desteği (a-e) kullanan cihaz üretiminin CAD gösterimi	13
Şekil 3.1. LOC üretimi için yumuşak litografi süreci.....	16
Şekil 3.2. Kalıplama yöntemine dayalı LOC üretim yöntemleri	17
Şekil 3.3. SLA üretim süreci.....	18
Şekil 3.4. FDM üretim süreci.....	19
Şekil 3.5. MJP üretim süreci [21]	20
Şekil 4.1. SUP705 destek malzemesine ait spektrofotometre analizi sonucunda elde edilen Absorbans (OD) – Dalgaboyu (nm) grafiği.....	30
Şekil 4.2. Verowhite model malzemesine ait spektrofotometre analizi sonucunda elde edilen Absorbans (OD) – Dalgaboyu (nm) grafiği.....	30
Şekil 4.3. Transparan RGD720 model malzemesine ait spektrofotometre analizi sonucunda elde edilen Absorbans (OD) – Dalgaboyu (nm) grafiği.....	31
Şekil 4.4. A tipi mikro akışkan kanal profilometre ölçüm grafiği.....	42
Şekil 4.5. B tipi mikro akışkan kanal profilometre ölçüm grafiği	43
Şekil 4.6. C tipi mikro akışkan kanal profilometre ölçüm grafiği	43

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Modüler mikro akışkan örnekleri	6
Resim 2.2. Damlacık oluşturma için kullanılan bir mikro akışkan cihaz örneği.....	10
Resim 3.1. B baskılı kanalların SEM görüntüleri; üstte MJP ve altta FDM baskılı kanal	21
Resim 3.2. Hücre kültürü için mikro akışkan kanallar eklenmiş LAPS çipi	23
Resim 4.1. Objekt 30 Prime- Stratasys 3B yazıcı.....	26
Resim 4.2. Objekt 30 Prime- Stratasys 3B yazıcı detay görüntüsü	26
Resim 4.3. Creality firmasına ait LD-002 R UV LCD 3B yazıcı	27
Resim 4.4. Objekt 30 Prime- Stratasys firmasına ait fotopolimer 3B baskı malzemeleri	27
Resim 4.5. BioTek Epoch 2 spektrofotometre cihazı	28
Resim 4.6. Ölçümü yapılan fotopolimer malzemelerin oyuklu plakaya yerleştirilmesi.	29
Resim 4.7. Stylus Dektak 150 profilometre cihazı	32
Resim 4.8. 50°C sıcaklıktaki NaOH (kostik soda) çözeltisi için kullanılan yıkama tankı	32
Resim 4.9. İki parçadan oluşan çok amaçlı örnek LOC tasarımı.....	33
Resim 4.10. İki parçadan oluşan LOC tasarımının kullanıma hazır CAD modeli	33
Resim 4.11. Farklı akış geometrilerine sahip mikro kanalların CAD görünümü	34
Resim 4.12. Farklı kesitlerde tasarlanan cihaz bağlantı unsurlarının detay görünümü .	35
Resim 4.13. LOC parçalarının birbirine oturmasını sağlayan geçme ayrıntılarının gösterilmesi	35
Resim 4.14. Farklı akış geometrilerine sahip LOC cihazının 3B baskısı	36
Resim 4.15. Kritik noktalar kırmızıyla vurgulanmıştır.....	37
Resim 4.16. 3B basılmış mikro kanalların boyutsal olarak CAD model ölçümleriyle karşılaştırılması	39
Resim 4.17. Mikro kanalların bağlantı noktaları; üst tarafta direkt bağlantı görülürken, alt tarafta buat odası bağlantısı bulunmaktadır.	40
Resim 4.18. Profilometre analizi yapılan Tip A, B ve C mikro kanallar.....	42

Resim	Sayfa
Resim 4.19. Entegre girişler eklenen ve 3B baskısı yapılan numuneler.....	51
Resim 4.20. Entegre girişe sahip 3B baskılı cihazın şırınga hortumu bağlanmış görüntüsü	52
Resim 4.21. Entegre girişler eklenen ve 3B baskısı yapılan numunelerde çözülen ve çözülmeyen destek yapılarının gösterilmesi	53
Resim 4.22. UV LCD 3B baskılı dairesel kanal profiline sahip farklı numune örnekleri.....	54
Resim 4.23. 3B baskılı kanal içerisindeki hava kabarcığının detaylı gösterimi	56
Resim 4.24. 3B baskılı kanalların renklendirilmiş gösterimi	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
~	Yaklaşık
<	Küçük
°	Derece
µm	Mikrometre
	Bütüncül Analiz Sistemleri)
DLP	Digital Light Processing
Eİ	Eklemeli imalat
FDM	Fused Deposition Modeling
GelMA	Gelatin Methacryloyl
GPa	Gigapascal
kPa	Kilopascal
LOC	Lab-on-a-chip
MJP	Multi Jet Printing
nm	Nanometre
PDMS	Polidimetilsiloksan
PLA	Polilaktik Asit
PMMA	Polimetilmetakrilat
SEM	Scanning Electron Microscope
SLA	Stereolitografi
SLS	Seçici Lazer Sinterleme
UV	Ultraviyole
µBA	Micro Total/Integrated Analysis Systems (Mikro

Kısaltmalar**Açıklamalar****H₂O₂**

Hidrojen peroksit

3B

Üç Boyut

ABS

Akrilonitril Bütadien Stiren

CADComputer Aided Design (Bilgisayar Destekli
Tasarım)**CE**

Capillary Electrophoresis (Kapiller Elektroforez)

DfAM

Design for Additive Manufacturing

LAPS

Light-Addressable Potentiometric Sensor

LCM

Lithography-based Ceramic Manufacturing

MEMS

Mikro Elektro Mekanik Sistem

NaOH

Sodyum hidroksit (Kostik soda)

XRD

X-Ray Diffraction (X-ışını Difraksiyonu)

XRF

X-Ray Fluorescence (X-ışını Flüoresans)

1. GİRİŞ

1990'ların başından bu yana farklı disiplinlerden araştırmacılar, geleneksel tam donanımlı laboratuvarlarda yapılan farklı analiz ve testlerin mikro ölçekte daha küçük hacimli, daha hızlı, taşınabilir ve uygun maliyetli olması gibi gelişmiş özelliklere sahip sistemler üzerinde çalışmışlardır [1]. Mikro Bütüncül Analiz Sistemleri, μ BA Sistemleri, (ing. Micro Total/Integrated Analysis Systems) veya Lab-On-a-Chip (LOC) olarak adlandırılan bu teknoloji; kimya [2], biyoloji [3] ve tıp [4] alanlarında çığır açarak hayatımızda yer alma potansiyeline sahiptir. Günümüzde, diyabet hastaları tarafından kullanılan glikoz ölçüm cihazları [5] veya kanserojen maddelerin, biyolojik kirleticilerin, toksik kimyasalların tespiti [6] gibi birçok farklı uygulamada portatif LOC sistemleri kullanılmaktadır. Kullanıcı müdahalesine gerek kalmadan yapılabilen bu portatif testler, kılcallık (kapiler olay) ve membran filtre çalışma prensiplerinin bir arada kullanımına dayanmaktadır. Bir sıvı ile başka bir katı yüzeyin mikro çaplı kesiti arasında oluşan moleküler seviyedeki çekim kuvvetinin, sıvının kendi molekülleri arasındaki çekim kuvvetinden daha fazla olması sonucunda kılcal hareketler meydana gelmektedir. Bu hareketler sıvının mikro kanalda ilerlemesini sağlarken, bazı parçacıkların geçmesine izin verirken bazılarının geçmesini engelleyen seçici bariyer olan membranlar sayesinde de sıvı içindeki parçacıklar ayrılabilir [7]. Ayrıca bir çip üzerinde valfler, kanallar, reaktörler, dedektörler ve pompalar kullanılarak numunelerin analizi yapılabilir.

LOC'un çalışma prensibi mikro akışkan prensibine dayanmaktadır. Mikro kanallar Reynold sayısını 1'in altına indirerek laminar akış sağlamaktadır. Kararlı hal koşullarında hareket eden bu akışkanlarda teorik modeller ve hesaplamalar tam olarak tanımlanabilmektedir [8]. LOC'lardaki akışın düzenliliği, moleküler düzeyde etkileşimlerin ve moleküler konsantrasyonların kontrolüne izin vermektedir. Böylece LOC'lar, büyük cihazlarda araştırılması mümkün olmayan farklı fiziksel ve kimyasal işlemlerde de kullanılabilir. Bu nedenle, LOC, aynı görevi büyük ölçekte gerçekleştiren laboratuvar sisteminin küçültülmüş bir versiyonu gibi görünse de, mikro boyutlu akışkan reolojisi (sıvıların akış özelliklerini inceleyen bilim dalı) önemli ölçüde farklılık gösterdiğinden mikro akışkan sistem tasarımlarının yeniden yapılandırılması gerekmektedir. Bir LOC sistemi tasarlarlarken, ilk aşamada amaç açıkça tanımlanmalıdır. Ardından tasarımın minimum parça sayısını, üretim kolaylığını ve maliyetini sağlayan en uygun üretim tekniği seçilmelidir. Sistemin akış analizi, sonlu elemanlar analizi veya teorik yöntemlerle

hesaplanmalı ve ardından sistem optimize edilmelidir. Prototiplenen LOC'lar daha sonra bir dizi teste tabi tutulmaktadır ve sonuçlar analitik çözümlerle karşılaştırılmaktadır [9].

Üretim tekniğinin malzemeye bağlı olmasının yanı sıra, LOC'ların malzemesi, cihazın performansını, üretim maliyetini, güvenilirliğini ve kullanım kolaylığını olduğu kadar akış rejimini de doğrudan etkilemektedir [10]. LOC malzemesi olarak inorganik, polimerik ve kompozit malzemeler sıklıkla kullanılmaktadır [11]. Silikon ve cam, LOC uygulamalarında ilk kez kullanılan inorganik malzeme olarak bilinmektedir. Silikon, kalıplanabilirliği, yüksek termal iletkenliği ve kararlı elektroosmotik hareketliliği nedeniyle LOC'larda kullanılabilmektedir [10]. Ancak silikonun sert yapısı nedeniyle pompa ve valf gibi aktif mikro akışkan bileşenlerin yapımına uygun değildir. Ayrıca silikon, ışığın görünür dalga boylarında ışık geçirmez bir karaktere sahiptir. Bu nedenle LOC'larda silikon kullanımı hareketli sıvıların dışarıdan gözlemlenmesinde veya analiz aşamasında problemlere neden olabilmektedir. Biyouyumlu, optik olarak şeffaf ve elektriksel olarak yalıtkan özelliklere sahip cam, milimetre altı çaplı kapillerde ve mikro akışkan kanallarda uygulanan elektrokinetik ayırma yöntemi olan Kapiller Elektroforez (CE) gibi LOC uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır [12]. Ancak silikona benzer şekilde, sertliği ve üretim sürecinde yüksek sıcaklık ve basınç gereksinimi sonucunda yüksek üretim maliyeti nedeniyle mikro akışkanlarda cam uygulamalarında birçok sınırlama vardır [13]. LOC'larda kullanılan bir diğer malzeme olan elastomerler esnek davranışları ile ön plana çıkmaktadır. PDMS (polidimetilsiloksan); kolay üretilebilirliği, esnekliği, ıslanabilirliği ve optik şeffaflık özellikleri ile LOC'larda en yaygın kullanılan elastomer malzemedir [13]. Ayrıca cam ve silikondan farklı olarak düşük elastik modülü (350-450 kPa) sayesinde elastik valf ve pompa üretimine olanak sağlamaktadır [14]. Gaz geçirgenliği nedeniyle hücre kültürü uygulamalarında tercih edilen PDMS, sıvı dolmaya başladığında mikro kanallarda kalan havayı tahliye edebilmektedir. Ancak gazın PDMS'den geçişi sırasında kabarcıklar oluşabilmektedir [11]. LOC'larda kullanılabilecek bir diğer malzeme türü olan termoplastik polimerler, mikroişlemeye uygun olmalarına ve yarı saydam özellikler göstermelerine rağmen düşük gaz geçirgenlikleri ve sertlikleri nedeniyle hücre kültürleri ve mikro bileşen üretimi için uygun değildir [10].

LOC üretimi için biyouyumlu, inert ve sert polistiren [15], dayanıklı ve şeffaf polikarbonat [16], ucuz ve hidrofilik poli-metil metakrilat (PMMA) [17] veya güçlü, esnek ve elastomer poliüretan gibi birçok farklı termoplastik polimer kullanılabilmektedir [18]. Ek olarak,

LOC'ları yapmak için kağıt, hidrojel ve kompozit malzemeler de kullanılmaktadır [11]. LOC üretiminde kullanılan malzeme ve özelliklerine ilişkin karşılaştırma tablosu Çizelge 1.1'de verilmiştir.

Çizelge 1.1. Farklı LOC malzemelerinin özelliklerinin karşılaştırılması [11]

Özellik	Silikon/Cam	Elastomer	Termoplastikler
Young (çekme) modülü (GPa)	130-180 / 50-90	~0,0005	1,4-4,1
Üretim yöntemi	fotolitografi	döküm	ısıyla kalıplama
En küçük kanal boyutu	<100 nm	<1µm	~100 nm
Kanal profili	sınırlı 3B	3B	3B
Termostabilite	çok yüksek	orta	orta ila yüksek
Oksitlenmeye karşı direnç	iyi	orta	orta ila iyi
Çözücü uyumluluğu	çok yüksek	düşük	orta ila yüksek
Yüzey yükü	çok kararlı	kararlı değil	kararlı
Oksijen geçirgenliği (Barrer*)	<0,01	~500	0,05-5
Optik şeffaflık	hayır/yüksek	yüksek	orta ila yüksek
*Barrer, çoğunlukla membran teknolojisinde kullanılan SI olmayan bir gaz geçirgenliği birimidir [19]. Geçirgenlik katsayısı, belirli bir basıncın etkisi altında birim membran kalınlığından geçen akışkan akışı olarak tanımlanır.			

LOC'ların istenilen uygulamada kullanılabilmesi ve gerekli mikro kanal ağının elde edebilmesi, malzeme kadar üretim yöntemiyle de doğrudan ilgilidir. LOC cihazları günümüzde geleneksel ve eklemeli imalat yöntemleri ile üretilebilmektedir. Geleneksel imalat yöntemlerinden; laminat tekniği, yumuşak litografi ile üretim ve enjeksiyon kalıplama yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Eklemeli imalat yöntemlerinden de en çok tercih edilenleri; SLA (Stereolitografi Aparatı), SLS (Seçici Lazer Sinterleme), FDM (Fused Deposition Modeling) ve MJP (Multi Jet Printing) teknikleridir.

Bu tez kapsamında, MJP tabanlı teknolojiler için mikro akışkanların 3B baskısında kullanılan ilgili yöntemler ve malzemeler üzerine deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Deneysel çalışmalar kapsamında UV LCD tabanlı bir 3B baskı yöntemi kullanılarak da örnek bir uygulama çalışması gerçekleştirilmiştir. 3B baskısı gerçekleştirilen numuneler, profilometre analizi ve optik mikroskop görüntüleme ile boyutsal doğrulukları açısından

incelenmiştir. Ek olarak çalışmalarda kullanılan çeşitli fotopolimer reçinelerin kütleme dalga boyları spektrofotometre analizi ile belirlenmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda; MJP tabanlı yazıcı kullanılarak üretilen mikro kanallarda sıkışan destek yapılarının kaldırılması ve yüzey özelliklerinin iyileştirilmesi tartışılmıştır.

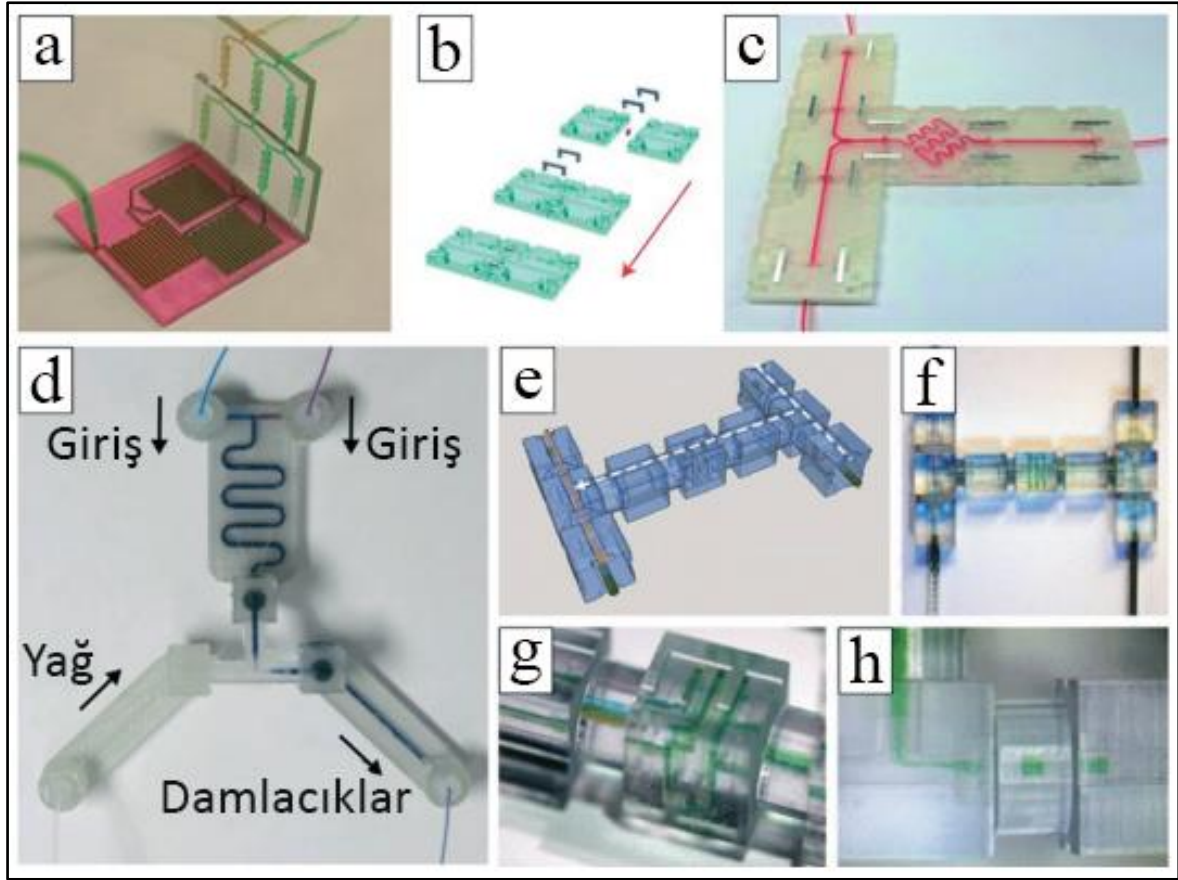
2. LİTERATÜR TARAMASI

Literatürde, eklemeli imalat ile LOC üretiminin yapıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların içerikleri özet halinde bu bölümde incelenmiştir.

Daw ve Finkelstein tıp, biyomedikal, kimya, biyoloji gibi birçok alanda kullanılan mikro akışkan Lab-on-a-chip (LOC) cihazlarının tarihçesini, tasarımını, uygulamalarını ve geleceğini inceleyen bir çalışma sunmuşlardır [19]. Cihaz üzerinde oluşturulan küçük hacimli mikro kanallar ile bir ürünün sentezlenmesi ve analiz edilmesi için geçen sürenin azaltıldığı gösterilmiştir. Sıvıların mikro ölçekteki davranışlarının, moleküler yoğunlukların ve etkileşimlerin daha iyi kontrol edilmesini sağlamakta olduğunu ifade etmişlerdir. İşlem maliyetleri ve kimyasal atık miktarlarının azaltılabilir olduğunu vurgulamışlardır. Kompakt mikro akışkan cihazlar sayesinde numunelerin merkezi laboratuvarlar dışında kolaylıkla analiz edilebildiğini, deneylerin ve çalışmaların rahatlıkla sürdürülebildiğini söylemişlerdir.

Carve ve Wlodkowic Eİ (eklemeli imalat) ile üç boyutlu, yapısal olarak karmaşık Lab-on-a-chip (LOC) cihazlarının tek işlemde basılabileceğini anlattıkları bir derleme makalesi düzenlemişlerdir [20]. Bu derlemede, yaygın olarak kullanılan Eİ tekniklerini (SLA, MJP ve DLP) özetlemişlerdir. Bahsetmiş oldukları tekniklerin yüksek çözünürlük sunmaları ve optik olarak şeffaf malzemeler kullanılabildiği için LOC tasarımı ve üretiminde oldukça önemli Eİ alternatifleri olduklarını vurgulamışlardır. Malzeme biyouyumluluğunu etkileyen faktörlerin yanı sıra malzeme toksisitesini azaltmak ve böylece bu araştırma alanlarında uygulanmasını teşvik etmek için yöntemleri tartışmışlardır.

Bhattacharjee, Urrios, Kang ve Folch mikro akışkanlar için farklı üretim stratejilerinin (yumuşak litografi, enjeksiyonlu kalıplama, kâğıt mikro akışkanlar ve 3B baskı) uygunluğunun belirlenmesi için; kurulum maliyeti, maliyet/baskı, geri dönüşüm süresi, 3B tasarım yeteneği, akışkan otomasyonu, verim, üretilebilirlik ve biyouyumluluk gibi ilgili çeşitli faktörler üzerinden karşılaştırmışlardır [21]. Diğer tüm üretim stratejilerinin aksine 3B baskı tekniğinin, gerçek 3B dijital tasarım yeteneğine sahip tek teknik olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca 3B baskının otomatikleştirilmiş, montaj gerektirmeyen 3B üretimi, hızla düşen maliyetleri, hızlı gelişen çözünürlüğü ve verimliliği nedeniyle mikro akışkan sistem üretiminin alternatif bir yolu olduğuna dikkat çekmişlerdir. Resim 2.1’de farklı yöntemlerle üretilmiş modüler mikro akışkan örnekleri gösterilmiştir.



Resim 2.1. Modüler mikro akışkan örnekleri; a) SLA yöntemiyle yapılmış modüler bir mikro akışkan karıştırıcı, b) metal pimlerle birleştirilebilen farklı 3B baskılı mikro akışkan blokların şematik montajı, c) MJP yöntemiyle üretilmiş, biyolojide entegre bir mikro akışkan cihazı, d) FDM yazıcı kullanılarak PLA ile 3B basılmış, su içinde yağ damlacıkları üretmek için birbirine bağlanmış modüler bir mikro akışkan cihaz, e) ayrı mikro akışkan cihazların birleştirilmesiyle oluşturulmuş, SLA baskılı bir T-bağlantı damlacık üreticinin CAD model çizimi, f) T-bağlantı emülsifikasyon cihazının çalışması, g) bir 3B sarmal karıştırıcı içinde karıştırılmış iki renkli boyalı sıvı akışı, h) taşıyıcı bir yağ fazı tarafından kesilerek damlacık oluşturma işlemi [21]

Su, Cook, Fang ve Tentzeris çalışmalarında tamamen sıvı hammadde püskürtmeli yazıcı tabanlı tek bir platforma dayanan ve hemen hemen tüm yüzeylerin üzerinde doğrudan uygulanabilen, düşük maliyetli, hızlı, üç boyutlu mikro akışkanların üretim sürecini tanıtmışlardır [22]. Potansiyel uygulamaları daha fazla göstermek için, entegre elektroniklere sahip sensörlerin yanı sıra tipik mikro akışkan yapılarının birkaç örneğini prototiplendirmişler ve değerlendirmişlerdir. Genel olarak önerilen süreçte, giyilebilir sensörler, biyomedikal deneyler, kimya analizleri ve mikro imalatlar dâhil, ancak bunlarla

sınırlı olmamak üzere çeşitli uygulamalar için tamamen sıvı hammadde püskürtmeli baskılı mikro akışkanları imal etmek için kullanılabilir olduğunu söylemişlerdir.

Knowlton ve diğerleri iki alternatif teknik kullanarak (SLA ve MJP) 3B mikro akışkan cihazın tek aşamalı imalatını yapmışlardır [23]. Foto çapraz bağlanabilir jelatin metakrilolil (GelMA) içinde 3B hücre kapsülleme ve uzamsal modellemeyi birleştirerek 3B baskılı mikro akışkan cihaz ile, uzun vadeli hücre kültürü ve büyümesi için bir 3B kültür ortamı hazırlamışlardır. Ayrıca, öngörülebilir ve kontrol edilebilir sıvı akış rejimleri oluşturmak için karmaşık 3B mikro akışkan kanalların baskı yeteneğini göstermişlerdir. Üretmiş oldukları kullanımı kolay ve fizyolojik olarak çoğaltılması zor olan kültür sisteminin belirli hastalıkların incelenmesinde, doku mühendisliğinde, rejeneratif tıpta, ilaç geliştirmede büyük öneme sahip olacağını belirtmişlerdir.

Lee, Zhang ve Yeong FDM ve MJP teknolojisiyle farklı mikro akışkan cihazları üretmişlerdir [24]. Baskılı mikro akışkan cihazların, baskı çözünürlüğü, doğruluğu, tekrarlanabilirliği, yüzey pürüzlülüğü, ıslanabilirliği ve biyouyumluluğu karakterize edilmiştir. MJP baskı çözünürlüğünün tüm eksenlerde FDM'den üstün olduğu belirtilmiştir. 3B baskı kapasitesi, dönel akış cihazı ve gradyan üretici gibi bir dizi mikro akışkan cihazın basılmasıyla vaka çalışmaları gerçekleştirilmiş ve değerlendirmeler yapılmıştır.

Zhou SLA, FDM ve MJP gibi mevcut 3B baskı yaklaşımlarını tanıtmıştır [25]. Yüzey pürüzlülüğü, çözünürlük, kopyalama doğruluğu, maliyet ve üretim süresi gibi üretim özelliklerini birbirleriyle karşılaştırmıştır. Sarmal yapıda bir mikro akışkan kanal üreterek çeşitli uygulama çalışmaları yapmıştır. Bu çalışmaların bazıları; molekül ve protein tespiti, hücre biriktirme ve simülasyonu, bakteri toplulukları, 3B doku yapıları, kimyasal sentezler, Organ-on-a-chip cihazıdır. Yeni nesil mikrofizyolojik sistemlerin 3B baskısının (Organ-on-a-chip gibi), hastaya özel cihazların yapımında kök hücreleri kullanarak insan nörolojik hastalıklarının modellenenebilmesi, kişiselleştirilmiş nörolojinin geliştirilmesi ve sistem parametrelerinin kontrolünde, izlenmesinde daha fazla esneklik, sağlamlık ve verimlilikle klinik öncesi ilaç taramasının kolaylaştırılabilir olduğuna dikkat çekmiştir.

Macdonald, Cabot, Smejkal, Guijt, Paull ve Breadmore mikro akışkan cihazları yapmak için kullanılan üç farklı baskı teknolojisinin (FDM, MJP ve dijital ışık işleme stereolitografisi (DLP-SLA)) doğrudan deneysel olarak karşılaştırması, tasarımı her yazıcı için optimize

edilmiş bir Y bağlantılı mikro akışkan cihaz kullanılarak yapılmıştır [26]. Yazıcı performansı, boyut özellikleri, doğruluk ve seri üretime uygunluk açısından değerlendirilmiştir. Mikro akışkanlar için uygunlukların değerlendirilmesinde laminar akış incelemeleri kullanılmıştır. Mikro kanal çözünürlüğünün genel olarak tüm 3B yazıcılar için önemli bir sorun olduğunu belirtmişlerdir. Farklı yazıcı türlerinin farklı sorunlarda önemli avantajlara sahip olduğunu göstermişlerdir. Karşılaştırılan teknolojiler içerisinde MJP yazıcı ile çok küçük kapalı kanalları ($205 \pm 13 \mu\text{m}$) çok kısa sürede ve fazla sayıda üretebilmişlerdir. Ancak destek yapılarının mikro kanallardan çıkarılmasında ihtiyaç duyulan zaman ve zorluk önemli bir dezavantaj olan baskı sonrası işlemleri karmaşıktır. Diğer bir dezavantaj olarak, yazıcının yüksek ilk satın alma fiyatı, yüksek maliyetli sarf malzemeleri sonucunda cihaz başına en yüksek maliyete sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Kotz ve diğerleri PMMA (Polimetilmetakrilat) termoplastik malzemesi ile FDM kullanılarak; minimum $\sim 300 \mu\text{m}$ kanal kesiti olan, farklı kanal geometrilerine sahip, karıştırıcı mikro akışkan cihaz üretimi yapmışlardır [27]. Baskı işlemi için alt tabaka olarak ticari bir PMMA kullanılmasıyla, basılan cihazların optik şeffaflığının önemli ölçüde geliştirilebileceğini göstermişlerdir.

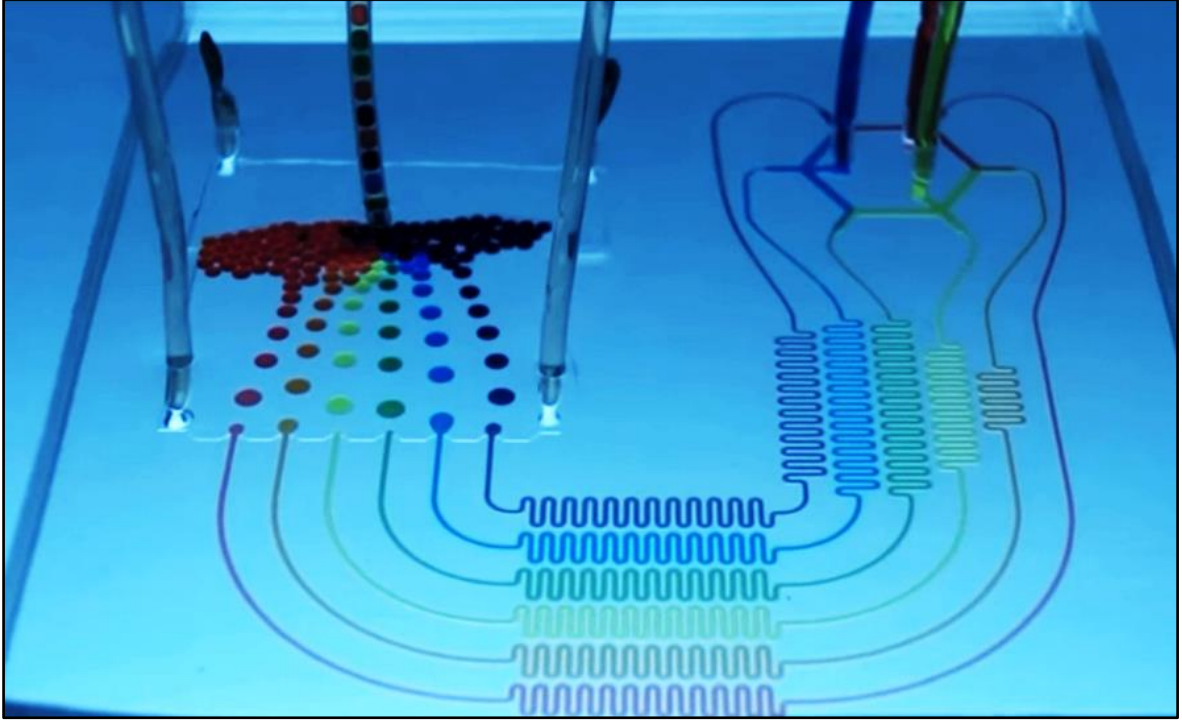
Beauchamp, Nordin ve Woolley farklı 3B yazıcılar kullanarak $100 \mu\text{m}$ 'den daha küçük 3B baskılı mikro akışkan kanalların üretilebilirliğini incelemişlerdir [28]. MJP yazıcılarla mikro akışkan kanal üretmek için gereken destek yapılarının çıkarılma zorluğu ve FDM'nin yetersiz çözünürlüğü nedeniyle, $100 \mu\text{m}$ 'nin altındaki mikro akışkan kanal baskılarının SLA aracılığıyla yapılması gerekeceğini vurgulamışlardır. Teoride; MJP sistemleri için geliştirilmiş destek malzemeleri veya daha küçük püskürtme uçları, FDM yazıcılar için yeni yapılandırmalarla gerçek anlamda mikro akışkan iç kanal boyutlarına ulaşabilmektedir. MJP veya FDM baskılar için destek malzemeyi ayırma, pürüzsüzlük gibi özelliklerin yazdırma işlemi önündeki engelleri kaldırılabilirse çok daha iyi sonuçlarla mikro kanal üretimi yapılabileceğini belirtmişlerdir.

O'Neill ve diğerleri 3B baskı teknolojileri ve doğrudan dâhili 3B lazer yazma üretim yöntemleri kullanılarak 3B mikro akışkan yapıların üretimindeki gelişmeleri eleştirel bir şekilde özetlemişlerdir [29]. Yüksek frekanslı darbeli femtosaniye lazer kullanarak, çeşitli cam ve polimer malzemelerde, lazer ablasyonu ile yığın içindeki malzemelerin işlenmesiyle

mikrometre ölçekli dâhili kanallar üretmişlerdir. Karmaşık 3B mikro akışkan sistemlerin daha hızlı ve doğru üretimi için umut verici bir seçenek olduğunu vurgulamışlardır. Canlı organizmaların gözlenmesi, hücre kültürü ve hücre görüntüleme uygulamaları, virüslerin ve nörotransmitterlerin elektrokimyasal tespiti, ilaç keşfi gibi birçok biyolojik uygulamada kullanımını hedeflemişlerdir. Fakat bu yöntem için, donanım karmaşıklığı ve operatörün beceri seviyesi, diğer 3B baskı yöntemlerine kıyasla nispeten daha yüksektir.

Benzer bir çalışmada Sima ve diğerleri mikro akışkan kanalların üretimi için geleneksel ve eklemeli imalat yöntemlerine alternatif olarak femtosaniye lazer 3B mikro ve nanofabrikasyonunun ilkelerini ve uygulamalarını açıklamışlardır [30]. Femtosaniye lazerin ultra kısa darbe genişliği ile ilişkili son derece yüksek tepe yoğunluğu ve lazer dalga boyuna karşı şeffaf olan malzemelerle multifoton absorpsiyon ve tünel iyonizasyonu gibi doğrusal olmayan etkileşimin indüklenmesini sağlayarak mikro ve nanofabrikasyonu mümkün kılmışlardır. Çalışmada; deforme olmayan, eklemeli ve çıkarmalı imalatı içeren 3 farklı şema sunulmuştur. Bu farklı şemalar, biyokimyasal malzemelerin reaksiyonunun tespitini, analizini, ayrılmasını ve sentezini yüksek verimlilik, yüksek hız, yüksek hassasiyetle gerçekleştirilebilen Lab-on-a-chip cihazları da dahil olmak üzere mikro cihazlara entegre edilebilir olduğunu belirtmişlerdir.

Zhang, Ji ve Duan damlacık mikro akışkanlarının üretiminde kullanılan mevcut 3B baskı teknolojilerinin (FDM, SLA, DLP ve MJP) gelişimlerini, avantajlarını ve dezavantajlarını incelemişlerdir [31]. Damlacık mikro akışkanları birçok alanda sayısız uygulamaya katkıda bulunmaktadır. Damlacık oluşumu, manipülasyonu ve uygulamaları açısından mikro akışkanların en önemli alt kategorisidir. Damlacık mikro akışkan cihazların üretimi genellikle karmaşık ve pahalı olmaktadır. 3B baskı, süreci basitleştirerek ve üretim maliyetini azaltarak geleneksel üretim yöntemlerine önemli bir alternatif sunmuştur. Karmaşık geometrilerin ve özgün tasarımların 3B baskı aracılığıyla basit ve hızlı bir şekilde üretilmesi, damlacık mikro akışkanlarının daha kapsamlı kullanıcılar tarafından erişilebilir olmasını sağlayacaktır. Yapmış oldukları çalışmada; FDM, SLA, DLP ve MJP teknolojilerinin çözünürlük, yüzey ıslatma, şeffaflık, yüzey pürüzlülüğü ve biyouyumluluk özelliklerini karşılaştırmışlardır. Resim 2.2’de damlacık oluşturma için kullanılan bir mikro akışkan cihaz örneği gösterilmiştir. Sistem, farklı renkte mikro akışkan sıvılar kullanılarak tasarlanmıştır. Böylece farklı renkte oluşturulan damlacıklar daha rahat gözlemlenebilmiş ve değerlendirilebilmiştir.



Resim 2.2. Damlacık oluşturma için kullanılan bir mikro akışkan cihaz örneği [31]

Zhang, Li, Aguirre-Pablo ve Thoroddsen çalışmalarında SLA tekniği ile çalışan bir 3B yazıcı ile mikro akışkan emülsiyon cihazı üretmişlerdir [32]. Kanal duvarlarının yüzey işlemine gerek kalmadan damlacık (tek emülsiyon) ve damlacık içinde damla (çift emülsiyon) üretimi için basit ve düşük maliyetli 3B baskı teknolojisini kullanmışlardır. Kimyasal işlemler ve malzeme uygulamaları için kullandıkları emülsiyon üretici ile fonksiyonel parçacık üretimine bir örnek olması adına damlacık üretme şablonlarına dayalı, manyetik olarak duyarlı mikro kürelerin üretimini yaparak çalışmalarında sunmuşlardır.

Song, Abbasi ve Lee MJP teknolojisiyle çalışan bir 3B yazıcı kullanarak damlacıklar oluşturmak için modüler bir mikro akışkan cihaz sistemi tasarlamışlardır [33]. Bu sistemi, çok amaçlı damlacık oluşturma esnekliğine sahip modüler bir sistem olarak üretmişlerdir. Kullandıkları modüllerin kombinasyonlarını değiştirerek çeşitli emülsiyon damlacıkları oluşturabilmişlerdir. Damla üretici ve elektrot modüllerinin performanslarını deneysel olarak değerlendirmişlerdir. Akış hızı ve üretim frekansı kontrol edilerek 50-500 μm aralığındaki damlacık boyutları elde etmişlerdir. Polimer malzemenin cam veya PDMS tekniğine kıyasla daha sağlam ve bundan dolayı modül üretimi için daha uygun olduğunu belirtmişlerdir.

Ji ve diğerleri damlacık üretiminin pnömatik kontrolü için MJP 3B baskılı pnömatik kontrol ünitesine sahip bir mikro akışkan cihaz üretmişlerdir [34]. Üç modülden oluşan bu cihaz, çoklu emülsiyon üretimi için 3B baskılı modüler mikro akışkan cihaz olarak geliştirilmiştir. 3B baskılı eş merkezli esnek kanallar için kauçuk benzeri TangoPlus FLX 930 ve sert yapılar için Veroclear fotopolimer model malzemesi kullanmışlardır. Elde ettikleri sayısal veriler ve deneyler sonucunda, esnek yapıdaki kanalların hava basıncı uyarımı ile kontrol edilebilir bir şekilde deforme olabileceğini görmüşlerdir. Bu deformasyon, sıvılar kanaldan akarken, sıvı akış hızında değişikliklere sebep olabilmektedir. Bunun sonucunda, hava basıncı ile uyarılan ve esnek kanaldan akan dağınık fazın akış hızları ayarlanarak damlacık oluşumları da aktif olarak kontrol edilebilmiştir ve fonksiyonları değiştirilerek farklı akış rejimlerinin elde edilebildiği detaylı olarak incelenmiştir. MJP ve PDMS teknolojilerinde kullanılan baskı malzemelerinin sertlik ve esneklik özelliklerinin sağladığı avantajlar ve dezavantajlar karşılaştırılmıştır.

Donvito ve diğerleri dikdörtgen kanal profiline sahip bir T bağlantı üretici aracılığıyla damlacık üretimi gerçekleştirmişlerdir [35]. Mikro akışkan cihazın üretimi yüksek çözünürlüklü, MJP teknolojisiyle çalışan bir 3B yazıcı ile yapılmıştır. 3B baskı malzemesi olarak Akrilonitril ve destek malzemesi olarak wax (mum) kullanmışlardır. Baskı işlemi sonrasında Ultrasonik temizleyici ve sıcak havayla kurutma ile destek malzemelerini mikro kanallardan çıkarmışlardır. Ayrıca yapmış oldukları çalışmada, önceden PDMS tekniği ile üretilmiş bir T bağlantı damlacık üretici için de elde edilen teorik ve deneysel sonuçları karşılaştırarak yöntem geçerliliklerini değerlendirmişlerdir.

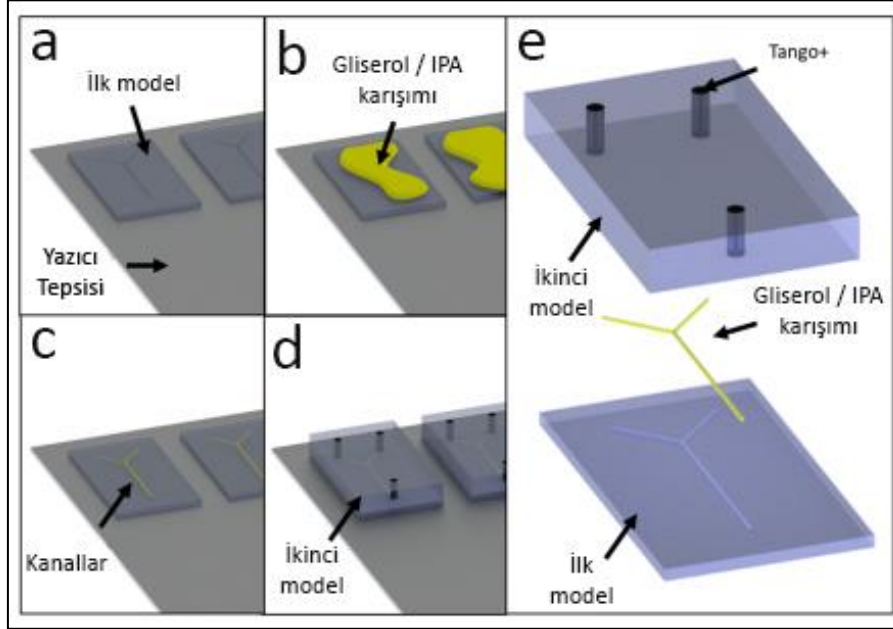
Zhu, Macdonald, Skommer ve Wlodkowic biyolojik, kimyasal ve mühendislik uygulamaları için karmaşık yapılara sahip mikro akışkan cihazların üretiminde eklemeli imalat teknolojilerinin kapsamlı bir araştırmasını yapmışlardır [36]. Beş farklı baskı reçinesi ile hem MJP hem de SLA üretim sürecini incelemişlerdir. Bu yöntemleri PDMS ve kızılötesi lazer mikro işleme gibi diğer hızlı prototipleme teknolojileriyle karşılaştırmışlardır. Taramalı elektronik mikroskop (SEM) altında cihazların polimer özelliklerini göstermişlerdir. Yapmış oldukları bu derleme araştırmasında; SLA teknolojisinin üstün çözünürlüğü ve kalite özelliklerinin, biyouyumluluğunun diğer yöntemlere kıyasla üretimde avantaj sağlayabileceğini ifade etmişlerdir. MJP yöntemiyle mikro akışkan kanal üretiminin en büyük zorluklarından biri olan, mikro akışkan kanallardan destek yapılarının ayrılması işlemine dikkat çekmişlerdir. Mikro akışkan cihazın 3B baskısı için fotopolimer model

malzemesi ve destek yapılar için wax (mum) destek malzemesi kullanmışlardır. Baskı işlemi sonrasında destek yapılarını kanallardan ayırmak için cihazları 70°C’de fırınlamışlar ve daha sonra 55°C’de kanola yağı içerisinde ultrasonik temizleme yapmışlardır. Son olarak kalıntı yapıların temizlenmesi için yıkama yaparak işlemleri sonlandırmışlardır.

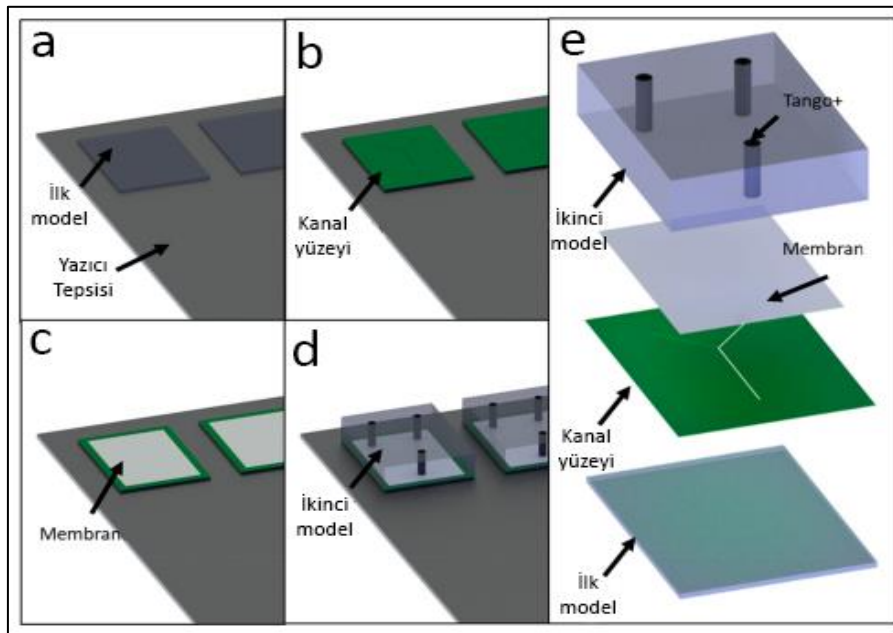
Sochol, Sweet, Glick, Venkatesh, Avetisyan yapmış oldukları çalışmada geometrik olarak karmaşık, hem statik hem de dinamik fiziksel unsurlardan oluşan, işlevsel olarak avantajlı akışkan bileşenler için 3B MJP baskı kullanımını araştırmışlardır [37]. Hücre kültürü ve analizi gibi uygulamalar için sınırlı optik özellikler ve biyouyumluluk sorunlarına karşı geliştirilen şeffaf ve biyouyumlu fotopolimer model malzemelerini incelemişlerdir. Entegre mikro akışkan devre üretimi üzerine bir vaka çalışması yapmışlardır. Üretimde fotopolimer model malzemesi ve destek yapılar için wax (mum) malzeme kullanmışlardır. Baskı sonrasında dış destek yapılarının çıkarılması için bileşenleri 80°C ısıda fırınlamışlardır. Ardından iç destek yapılarını sıvılaştırmak için cihazları 80°C %100 gıda sınıfı mineral yağ banyosuna daldırmışlardır. Kalıntı destekleri çıkarmak için de bir şırınga kullanarak sıcak mineral yağını mikro kanallara enjekte etmişlerdir. Kalan yağı boşaltmak için de basınçlı hava kullanmışlar ve kanalları kurutmuşlardır.

Castiaux ve diğerleri MJP teknolojisine sahip bir 3B yazıcıyla cihaz tarafından destek yapı kullanılmadan mikro akışkan kanalların ve kapalı karmaşık boşluk alanlarının üretimi için iki yeni yöntem sunmuşlardır [38]. İlk yöntemde, baskı işlemi esnasında model malzemeyi desteklemesi için katı kıvamlı bir sıvı karışımı (gliserol ve izopropanol) kullanırken, ikinci yöntemde desteklemek için fiziksel bir bariyer (polikarbonat membran) kullanmışlardır. Şekil 2.1’de gliserol/izopropanol desteği kullanılan mikro akışkan cihazın üretim süreci gösterilirken, Şekil 2.2’de polikarbonat membran desteği kullanılan cihazın üretim süreci gösterilmiştir. Her iki yöntemde de üretilecek model iki aşamalı olarak yazdırılmıştır. Birinci aşamada ilk model basılmıştır ve elde edilen boşluk alanları sıvı karışımı veya polikarbonat membran ile doldurulmuştur. Daha sonra yazdırma tepsisi ilk model yüksekliği kadar alçaltılmıştır. Diğer aşamada ikinci bir model, seçilen destek sistemi ile doğrudan birinci modelin üzerine yazdırılmıştır. Hem sıvı dolgunun hem de membran yönteminin, kurlenirken baskı reçinesini desteklemesi için yeterli yapısal bütünlüğe sahip olduğu gözlemlenmiştir. Yapmış oldukları çalışmalar doğrultusunda mikro akışkan bir cihaz üretimi gerçekleştirerek; çip üzerinde karıştırma ve optik saptamayı içeren bir lusiferin/ lusiferaz

kemilüminesan tahliliyle, akan kırmızı kan hücrelerinden ATP salınımını ölçerek cihazın kullanımını göstermişlerdir.



Şekil 2.1. Gliserol/izopropanol desteği (a-e) kullanan cihaz üretim sürecinin CAD gösterimi; a) ilk modelin yazdırılması, b) gliserol/izopropanol karışımının mikro kanallara doldurulması, c) fazla karışımın çıkarılması, d) ikinci modelin yazdırılması, e) Y şekilli karıştırma cihazının patlatılmış CAD görünümü [38]



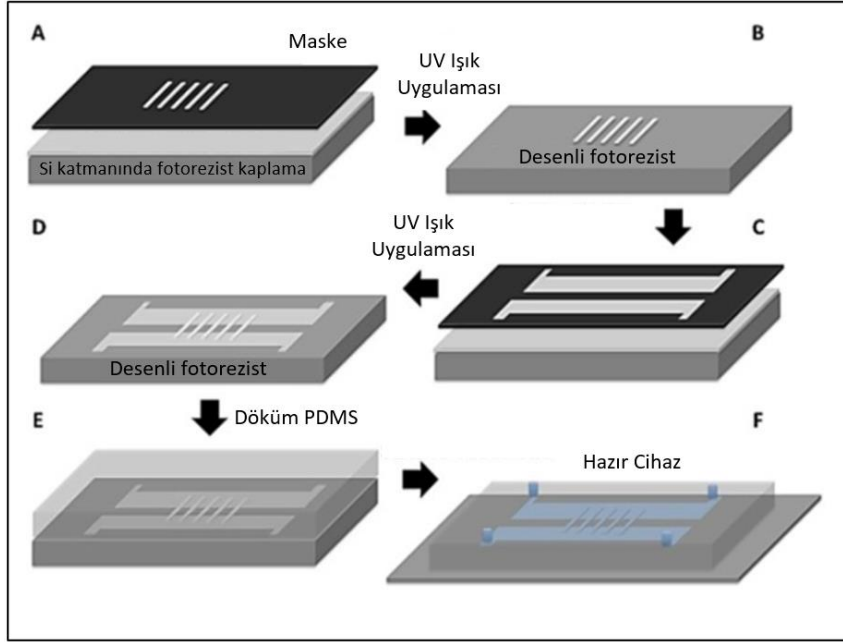
Şekil 2.2. Membran desteği (a-e) kullanan cihaz üretiminin CAD gösterimi; a) ilk modelin yazdırılması, b) yazıcı tepsisinin ilk model yüksekliği kadar alçaltılması c) polikarbonat membran desteğinin model üzerine serilmesi, d) ikinci modelin yazdırılması, e) Y şekilli karıştırma cihazının patlatılmış CAD görünümü [38]

3. LAB-ON-A-CHIP ÜRETİM YÖNTEMLERİ

Günümüzde özel donanım ve ayrıntılara sahip mikro akışkan cihazlar üretilirken birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler geleneksel ve eklemeli imalat yöntemleri olarak iki ayrı başlık altında gruplandırılabilir. Bu bölümde, LOC üretimi için kullanılan imalat yöntemleri ve üretim parametrelerinden bahsedilmektedir. Ayrıca eklemeli imalat ile üretilmiş LOC uygulamalarına ve kullanım alanlarına yer verilmiştir.

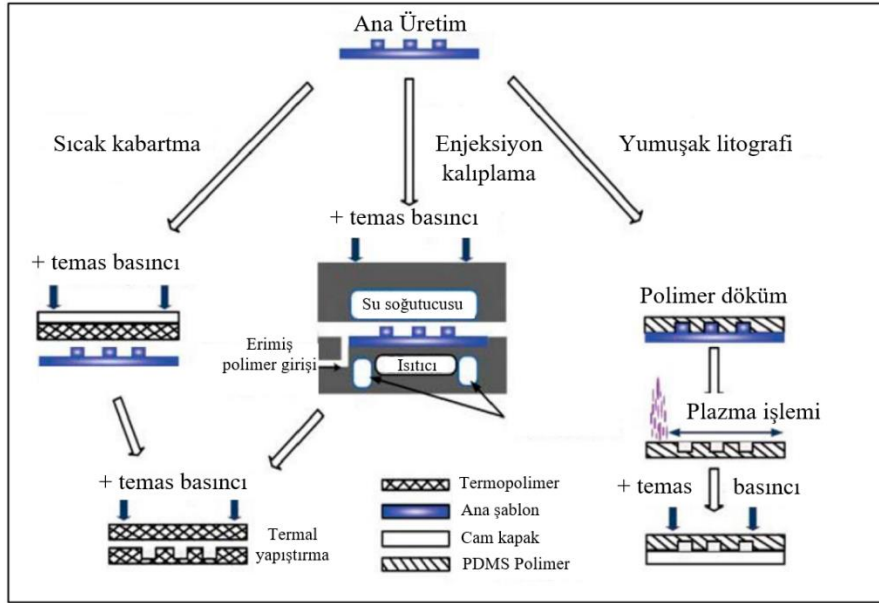
3.1. Geleneksel İmalat Yöntemleri ile Lab-on-a-chip Üretimi

Geleneksel üretim yöntemlerinden Laminat tekniğinde; birbirinden bağımsız olarak kesilen katmanların birbirine hizalanarak bağlanmasıyla kanallar oluşturulmakta ve mikro akışkan özellikler elde edilmektedir [39]. Diğer bir yöntem olarak yumuşak litografi tekniği; üzerine PDMS gibi sıvı bir polimerin döküldüğü ve ardından sertleştirildiği kalıpları üretmek için fotolitografinin kullanımına dayanmaktadır. Şekil 3.1’de Yumuşak litografi yöntemi kullanılarak PDMS malzemesinden üretilen LOC’un üretim aşamalarını göstermektedir. İlk olarak Si katman üzerine fotorezist tabakası yerleştirilmektedir. Daha sonra benzersiz desenlerin oluşturulması için fotomaske kullanılarak istenilen yüzeyler elde edilmektedir. Elde edilen kalıba PDMS dökülerek kütleme yapılmaktadır. Son aşamada cihaz temizlenmektedir ve cam lamel ile kapatılmaktadır.



Şekil 3.1. LOC üretimi için yumuşak litografi süreci; a) Fotorezist kaplanması, b) UV ışık ile katman üzerine desenleme yapılması, c) başka bir katmanla fotorezist kaplanması, d) UV ışık ile diğer desenlemenin yapılması, e)PDMS dökülmesi ve kürlenmesi, f)cihaz temizlenmesi ve cam lamel ile kapatılması [40-41]

Enjeksiyon kalıplama tekniğinde; erimiş termoplastik, dişi ve erkek kalıplar arasındaki boşluğa enjekte edilmekte ve soğutulduktan sonra kalıptan çıkarılmaktadır. Diğer bir kalıplama tekniğinde ise sıcak kabartma kalıpların arasına yerleştirilen termoplastik film ısıtılıp sıkıştırılarak döküm kalıbı oluşturulmaktadır. Bu teknikte, enjeksiyon kalıplamanın aksine, daha küçük bir termoplastik akış mesafesi sağlanarak malzeme gerilimi azaltılabilmektedir [42]. Sıcak kabartmanın, büzülmei azaltmak ve böylece hassas parçaların üretilmesini sağlamak gibi birçok üretim avantajı da vardır. Bununla birlikte, bu teknolojinin, termoplastiklerin sınırlı mevcudiyeti ve karmaşık üç boyutlu yapıların üretilmesinin zorluğu gibi farklı üretim sınırlamaları da vardır. Şekil 3.2’de kalıplama yöntemine dayalı LOC üretim yöntemlerini göstermektedir. Kalıplama ve laminasyon yöntemine ek olarak, LOC’lar nano ölçekli litografik yöntemlerle (Nanoimprint litografi, Elektron Işını ve Ultraviyole) ve litografik olmayan (Anodik Alüminyum Oksidasyon) mikro üretim yöntemleriyle üretilmektedir [39].



Şekil 3.2. Kalıplama yöntemine dayalı LOC üretim yöntemleri [43]

3.2. Eklemeli İmalat ile Lab-on-a-chip Üretimi

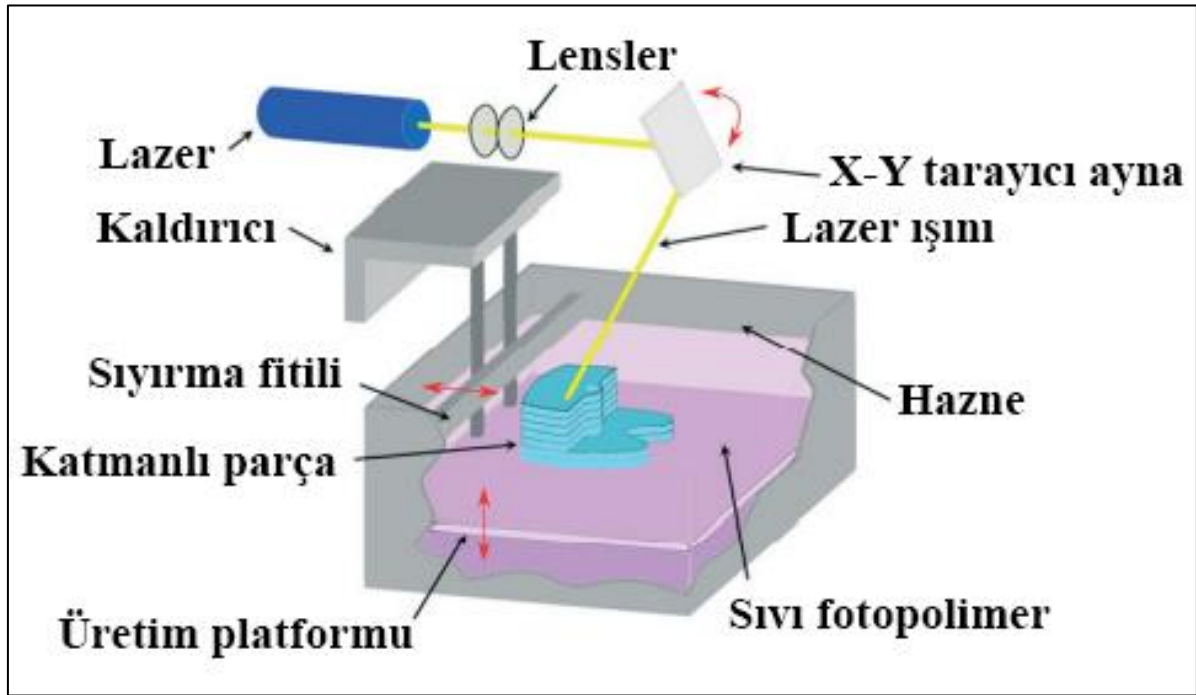
3B baskı olarak da bilinen katmanlı üretim, üretim yöntemlerini kökten değiştirebilecek özelliklere sahiptir. Çünkü karmaşık geometrilere sahip nesneler bile 3B yazıcılarla hızlı ve ekonomik bir şekilde üretilebilmektedir [44]. Eklemeli imalat (Eİ), katı parçaların doğrudan bilgisayar destekli tasarım (CAD) model verileri kullanılarak üretilebildiği benzersiz bir imalat yöntemidir. Bu yöntemde malzemeler, dilimlenmiş CAD verileri kullanılarak katman katman yazdırılmaktadır. Böylece nihai parçalar geleneksel imalat yöntemlerine göre daha kolay, hızlı ve uygun maliyetli oluşturulabilmektedir [45-46].

Eİ tekniği, malzeme cinsine ve üretim yöntemlerine göre farklılık göstermektedir. Bu tekniklerin en çok tercih edilenleri; SLA (Stereolitografi Aparatı), SLS (Seçici Lazer Sinterleme), FDM (Fused Deposition Modeling) ve MJP (Multi Jet Printing) teknikleridir.

SLS tekniğinde metal ya da alaşım tozları lazerle sinterlenmektedir [47]. Tıp alanında; özellikle kemik dokularının üretimindeki yapı iskelelerinin yapımında, organların modellenmesinde, kişiye özel protez ve implantlarda, biyolojik olarak parçalanabilen ilaç dağıtım cihazlarında vb. birçok biyomedikal uygulamada kullanılmaktadır [21]. Ancak mikro akışkan cihaz üretiminde, toz haldeki hammaddenin küçük boşluklardan çıkarılmasının çok zor olmasından dolayı yöntem hakkında fazla detaylara yer verilmemiştir.

3.2.1. SLA (Stereolitografi)

SLA; sıvı haldeki fotopolimer reçinenin UV (Ultraviyole) lazer ışınları kullanılarak üst üste kesitlerin ya da dilimlerin kürlenmesi ve katılaştırılması prensibine dayanan bir 3B baskı tekniğidir [48]. Şekil 3.3'te SLA yöntemine ait 3B üretim süreci gösterilmektedir. Bir platform, sıvı fotopolimer reçineyle dolu bir hazne içerisine batırılmaktadır. Daha sonra sıvı fotopolimer reçine UV lazer ışını sayesinde katman halinde kürlenerek katılaştırılmaktadır. Katman oluşturulduktan sonra platform aşağı hareket etmektedir ve parça üzeri yeniden sıvı reçine ile kaplanmaktadır. Lazer bir sonraki katmanı da kürleyerek katılaştırmaktadır ve bu işlem tekrarlanarak katman katman istenilen 3B parça üretilmektedir. Akışkan yapılar için, SLA 3B baskı hassasiyeti teorik olarak (mevcut 3B yazıcılardaki yansıtıcı piksel boyutu ile) 30 μm ile sınırlıdır, ancak pratikte sonraki katmanlardaki polimerizasyon tipik olarak kanal kesitlerini yaklaşık 300 μm ile sınırlamaktadır [28].

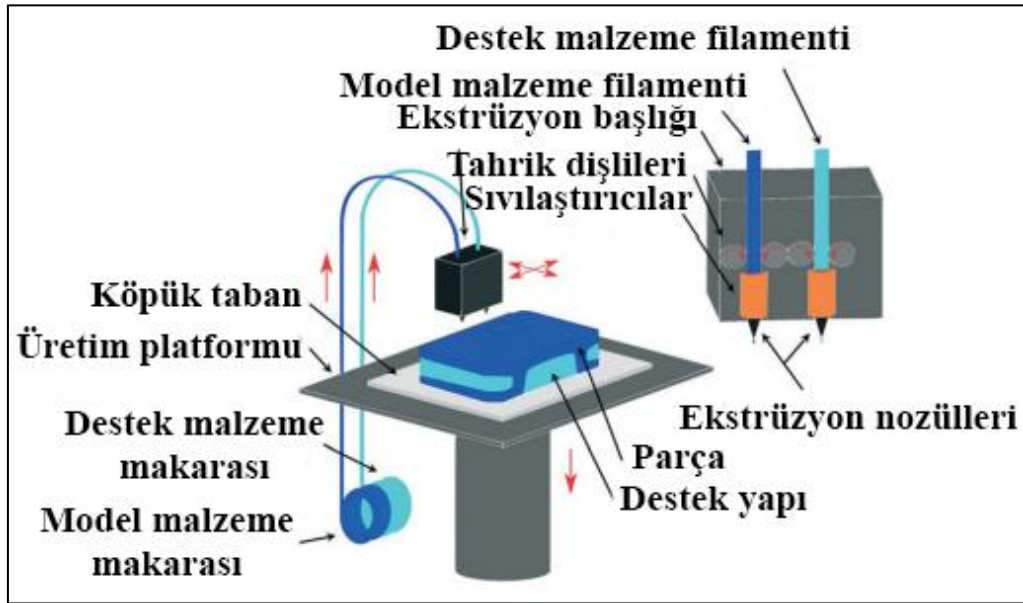


Şekil 3.3. SLA üretim süreci [21]

3.2.2. FDM (Ergiyik biriktirerek modelleme)

Eİ ile LOC üretim yöntemlerinden bir diğeri FDM ile üretimdir. FDM, plastik filamentin yarı erimiş halde yazdırma tablasına bırakılması ve katman katman katılaşmasıyla 3B parçaların oluşturulması işlemine dayanan bir 3B baskı işlemidir [49]. FDM tekniğine ait

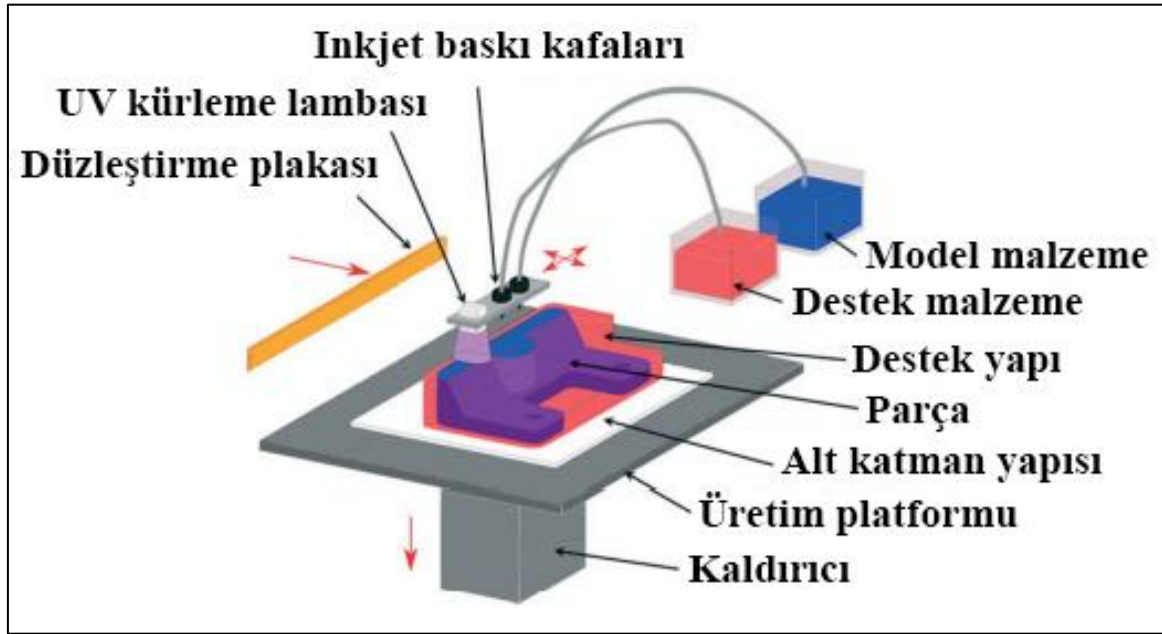
üretim süreci Şekil 3.4’de gösterilmektedir. Polimer filament ısıtılmış ekstrüzyon nozülllerinden geçirilerek yarı erimiş halde ekstrüze edilmektedir. Ekstrüzyon kafasının hareketiyle birlikte yarı erimiş haldeki filament, yazdırma tepsisi üzerinde çizgisel bir yol oluşturacak şekilde birikmektedir. Bu çizgisel şekildeki ergiyik sürekli olarak katman katman biriktirilerek ve katlaşılarak istenilen 3B parça elde edilmektedir. Yapılan literatür taramaları sonucunda FDM tekniği ile yaklaşık 500 µm kanal çapında mikro akışkan cihaz üretimi yapıldığı bilinmektedir [27].



Şekil 3.4. FDM üretim süreci [21]

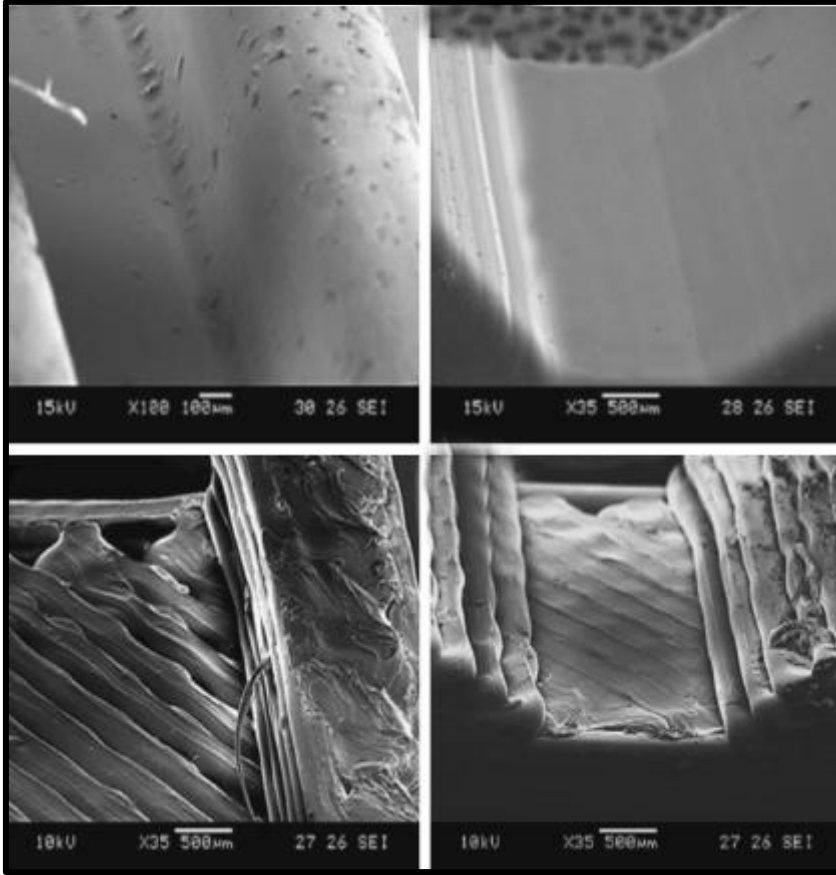
3.2.3. MJP (Malzeme püskürtmeli yazdırma)

LOC'ların üretimi için kullanılan en yaygın yöntemlerden biri, hassas modeller üretebilen (16 µm'ye kadar [50]) fotopolimer bazlı MJP (Multijet Printing ya da Material Jetting olarak da anılır) yöntemidir. Bu teknoloji, küçük mikrojet sıvı formdaki hammaddenin (fotopolimer reçine) yüzlerce nozülünden yazdırma tepsisi üzerine eşzamanlı püskürtülmesi prensibine dayanmaktadır. Şekil 3.5’te MJP yöntemine ait 3B üretim süreci gösterilmektedir. Sıvı haldeki fotopolimer reçine yüzlerce nozülünden eşzamanlı olarak yazdırma tepsisi üzerine püskürtülerek katman oluşturulmaktadır. Daha sonra düzleştirme plakası oluşturulan katman üzerindeki fazlalık reçineyi süpürmektedir. UV ışığa maruz bırakılan katman kürleştirilerek katılaştırılmaktadır. Bir sonraki katman da nozüllerden püskürtülerek aynı işlemler tekrarlanmaktadır. Böylece katman katman istenilen 3B parça elde edilmektedir.



Şekil 3.5. MJP üretim süreci [21]

MJP ve FDM teknolojisi ile üretilen örnek bir kanal Resim 3.1’de görüldüğü gibi düşük çözünürlüklü FDM teknolojisinde merdiven basamakları oluşturmuştur [51]. Bu durum akış rejimini olumsuz etkilemektedir. Bununla birlikte, Bauer ve diğerleri sıtmayı tespit etmek için uygun maliyetli FDM baskılı bir test cihazı tasarlamış ve üretmişlerdir [52]. Benzer şekilde, Litografiye dayalı seramik üretim (LCM) yöntemiyle elde edilen gözenek yapısı sayesinde, LOC, hücre kültürü odalarını farklı seviyelerde ayıran bir zar görevi görerek, transwell tahlillerinin tipik konfigürasyonu ile sıtmayı tespit etmektedir [53].



Resim 3.1. B baskılı kanalların SEM görüntüleri; üstte MJP ve altta FDM baskılı kanal [51]

Havacılık [54], otomotiv [55], tıp [56], mimari [57], eğitim [58] ve moda [59] gibi birçok alanda hızlı prototipleme kullanımı son yıllarda hızla artmaktadır. Son yıllarda baskı kalitesi ve hassasiyetinin artmasıyla mikro ölçekli yapılar ve mikro akışkan cihazlar da üretilebilir hale gelmiştir [60]. Karmaşık mikro akışkan cihazlar, Eİ yöntemleriyle tek adımda yazdırılabilmektedir. Farklı bir yaklaşımda da, yumuşak litografi için kullanılabilecek bir ana kalıp oluşturmak için Eİ yöntemleri kullanılmaktadır. Her iki yaklaşımda da 3B baskı teknolojisinin kullanımı, karmaşık, zor ve maliyetli geleneksel LOC üretim yöntemlerine kıyasla mümkündür [61-62]. Ayrıca, Eİ'nin tasarım esnekliği sayesinde, geleneksel yöntemlere kıyasla tasarım özelliklerini değiştirmek çok daha kolaydır. Böylece yinelemeli tasarım süreçleri ile iyileştirmeler yapılarak yüksek performanslı LOC'lar üretilebilmektedir. Ayrıca Eİ yöntemleriyle üretilerek daha erişilebilir hale gelen mikro akışkan teknolojisi, çeşitli alanlarda yenilikleri hızlandırabilmektedir [29].

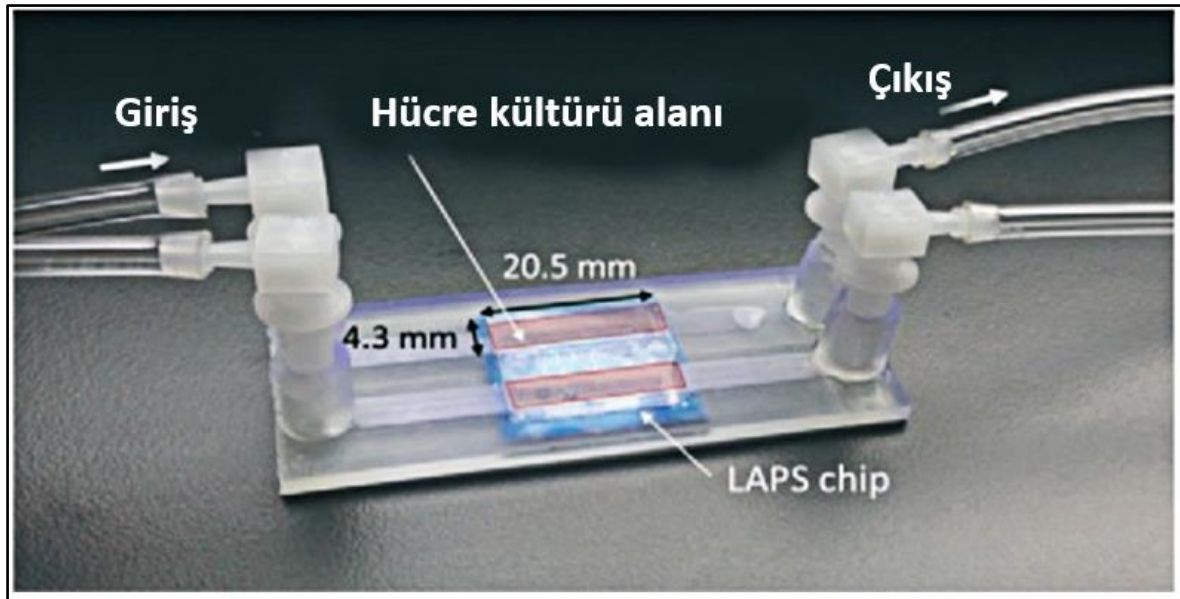
3B baskılı LOC'lar, el hareketi algılama [63] için yumuşak yapay deri gibi biyosensörlerden [64] kimyasal algılamaya [65] kadar çeşitli uygulamalarda kullanılabilmektedir. Knowlton

ve diğerleri uzun vadeli hücre kültürü ve büyümesi için kontrol edilebilir 3B hücre kültürü ortamları geliştirmişlerdir [23]. LOC'lar, nörolojik sistemin karmaşıklığı gibi nedenlerle tedavisi zor olan bazı tıbbi muayenelerde kullanılabilmektedir. Johnson ve diğerleri sinir sistemindeki viral enfeksiyonu incelemek için biyo-ilhamlı, özelleştirilebilir 3B baskılı bir çip geliştirmişlerdir [66]. Başka bir çalışmada Adamski ve diğerleri ayrıca çip üzerinde jel elektrofiz yöntemini kullanarak ilk kez DNA analizi için Inkjet 3B baskılı LOC kullanmıştır [67]. LOC'un katmanlı üretimi, biyomedikal alanında birçok avantajın yanı sıra bazı zorluklar da sunmaktadır [68-69]. Örneğin, biyoteknoloji ve tıbbi uygulamalarda 3B baskılı LOC'ları kullanmanın en büyük sınırlamalarından biri, malzemeye bağlı olarak biyouyumluluktur [70]. Carve ve diğerleri malzeme biyouyumluluğunu etkileyen faktörlerin yanı sıra malzeme toksisitesini azaltmak için yöntemleri tartışmış, böylece bu araştırma alanlarında uygulanmasını teşvik etmiştir [20]. LOC polimerlerinin düşük optik şeffaflığına dayanan diğer bir problem, numunelerin in vitro (laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda) olarak görüntülenmesine izin vermektir [36]. Kullanılan malzeme türleri doğrudan baskı teknikleri ile bağlantılıdır [71]. LOC üretimini kullanmak için ana 3B baskı yöntemlerinin süreç yetenekleri Çizelge 3.1 'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. LOC üretiminde kullanılan ana Eİ yöntemlerinin işlem parametreleri [71]

İşlem Parametreleri	Inkjet	SLA	FDM
Malzeme	Sert, elastomerik, yarı saydam, opak, ABS benzeri fotopolimerler	Sert ve şeffaf polikarbonat, ABS benzeri reçine, yarı esnek reçine	ABS, PLA, polikarbonat, yarı esnek veya kompozit filamentler
Katman kalınlığı (µm)	16 (yüksek çözünürlük) 30 (düşük çözünürlük)	50-100 (yüksek çözünürlük) 120-150 (standart çözünürlük)	50 Maks. 200 Ortalama
Min. özellik boyutu (µm)	600 (high resolution)	250-380 (yüksek çözünürlük)	-
Maks. yapı boyutu (mm)	500 x 400 x 200	600 x 700 x 500	600 x 700 x 500

Biyomedikal uygulamalara ek olarak, akustik akışkan uygulamalar için mikro elektromekanik sistemlerden (MEMS) [72] piezoelektrik polimer aktüatörlere [73] kadar birçok elektronik uygulama, LOC'ların Eİ kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Sochol ve diğerleri akışkan kapasitörler, akışkan diyotlar ve akışkan transistörler dahil olmak üzere MJP 3B baskılı akışkan bileşenleri incelemişlerdir. Daha sonra, bileşen parametrelerinin geometrik modifikasyonu yoluyla bu ekipmanları LOC üzerinde kullanma potansiyelini değerlendirmişlerdir. [37]. Su ve diğerleri, elektrik ve algılama uygulamaları için tamamen mürekkep püskürtmeli baskılı LOC'lar üretmişlerdir. 5 μm 'ye kadar yatay çözünürlük ve dikey yönde 4,6 μm / katmana kadar baskı hassasiyeti bulunurken, ana malzeme olarak SU-8 ve destek malzemesi olarak PMMA ve elektrotları basmak için gümüş takviyeli mürekkep kullanılmışlardır [22]. Takenaga ve diğerleri yarı iletken tabanlı biyosensörler için yeni bir mikro akışkan tasarımı önermişlerdir. 3B yazıcı tarafından kısa sürede üretilen mikro akışkan, hücre büyümesini önermek için Resim 3.2'de gösterildiği gibi bir ışık adresli potansiyometrik sensör (LAPS) çipine monte edilebilmektedir [74].



Resim 3.2. Hücre kültürü için mikro akışkan kanallar eklenmiş LAPS çipi [70]

Yukarıda bahsedildiği gibi, LOC'un Eİ'si elektronik, biyomedikal [75], doku, membran [76], pompa, valf [76], akış mikro reaktörü [77] gibi geniş bir alana yayılan uygulamalarda kullanılabilir. Dolayısıyla bu tekniğin hızlı, güvenilir ve ucuz olması gibi özellikleri sayesinde geleneksel yöntemlerin önüne geçeceği öngörülmektedir [78].

LOC, farklı işlemler için özelleştirilmiş birkaç bölümden oluşmaktadır. Bu işlem bölümleri aktif ve pasif bileşenler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Aktif bileşenlerde sıvının dış kuvvetler tarafından yönlendirilmesi gerekirken, pasif bileşenlerde sıvı akışını manipüle etmek için kılcal etki veya harici çalıştırma kullanılmaktadır [79]. LOC'ların mikro akışkan bileşenlerinin tasarımı, üretimi ve entegrasyonu, önemli miktarda çaba ve zaman gerektirmektedir [80]. Eİ ile pasif parça üretebilme özelliği sayesinde mikro mikser [81], gradyan üretici [82] veya reaksiyon kaplar [83] gibi farklı fonksiyonelliğe sahip LOC'lar üretilmektedir. Ek olarak, membran bazlı valfler ve pompalar gibi aktif mikro akışkan bileşenler, Eİ yöntemleri kullanılarak üretilmektedir [84].

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu bölümde çeşitli mikro kanal yapılarına sahip 3B baskılı mikro akışkan cihazlar, ticari bir sıvı hammaddeli püskürtme tabanlı (Material Jetting) 3B yazıcı (Objet 30 Prime – Stratasys) ve UV LCD tabanlı bir 3B yazıcı (LD-002 R – Creality) kullanılarak yapılan deneysel çalışmalardan bahsedilmiştir. 3B baskı ile üretilen numuneler mikro akış performansı için geometrik olarak kritik konumlar ve boyutsal doğruluk perspektifinden değerlendirilmiştir. Numunelerin mikro akış performansı için, profilometre analizi ile yüzey pürüzlülüğü ve boyutsal doğrulukları incelenmiştir. Çalışmada kullanılan model malzemeye ek olarak çeşitli fotopolimer reçinelerin küreme dalga boyları spektrofotometre analizi ile belirlenmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda mikro kanallarda sıkışan destek yapılarının kaldırılması ve yüzey özelliklerinin iyileştirilmesi tartışılmıştır. Ayrıca UV LCD 3B yazıcı ile bir uygulama çalışması yapılmıştır. Elde edilen mikro kanallar renklendirilerek görsel değerlendirmeleri yapılmıştır.

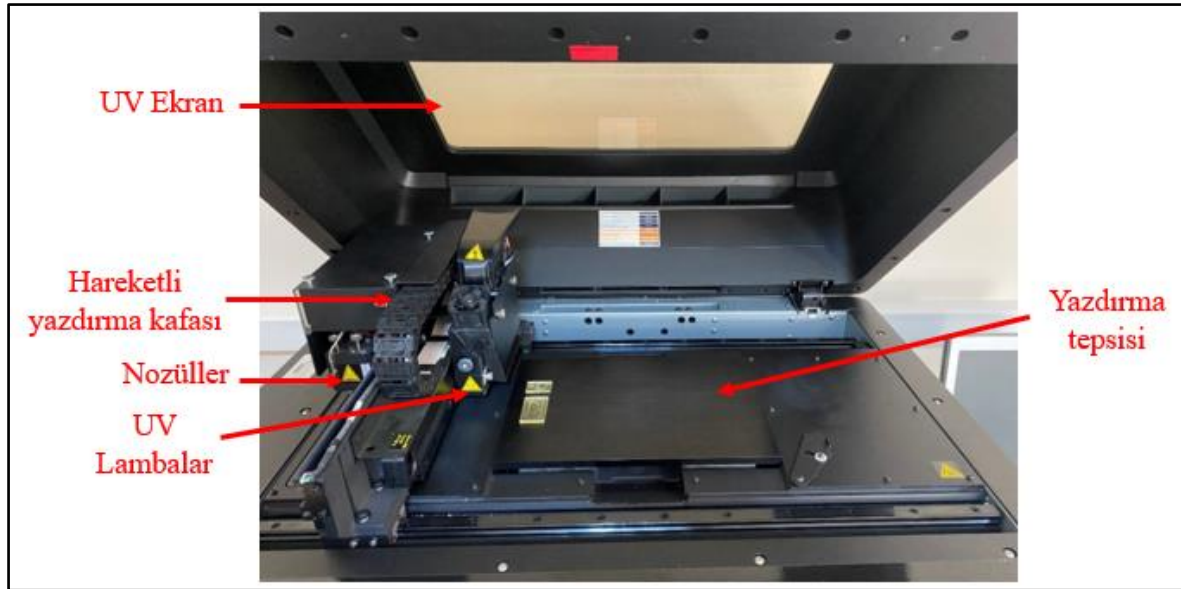
4.1. Materyal ve Metot

Mikro akışkan kanalların tasarımı ve modellemeleri 3 boyutlu olarak SolidWorks 2016 programında hazırlanmıştır. Tasarımı tamamlanan numuneler, Gazi Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Endüstriyel Tasarım Mühendisliği Bölümünde bulunan Stratasys firmasına ait Objet 30 Prime ve Creality firmasına ait LD-002 R 3B yazıcılar kullanılarak üretilmiştir.

Resim 4.1 ve Resim 4.2’de Objet 30 Prime yazıcıya ait genel sistem görünümü ve cihazın detay görünümleri verilmiştir.

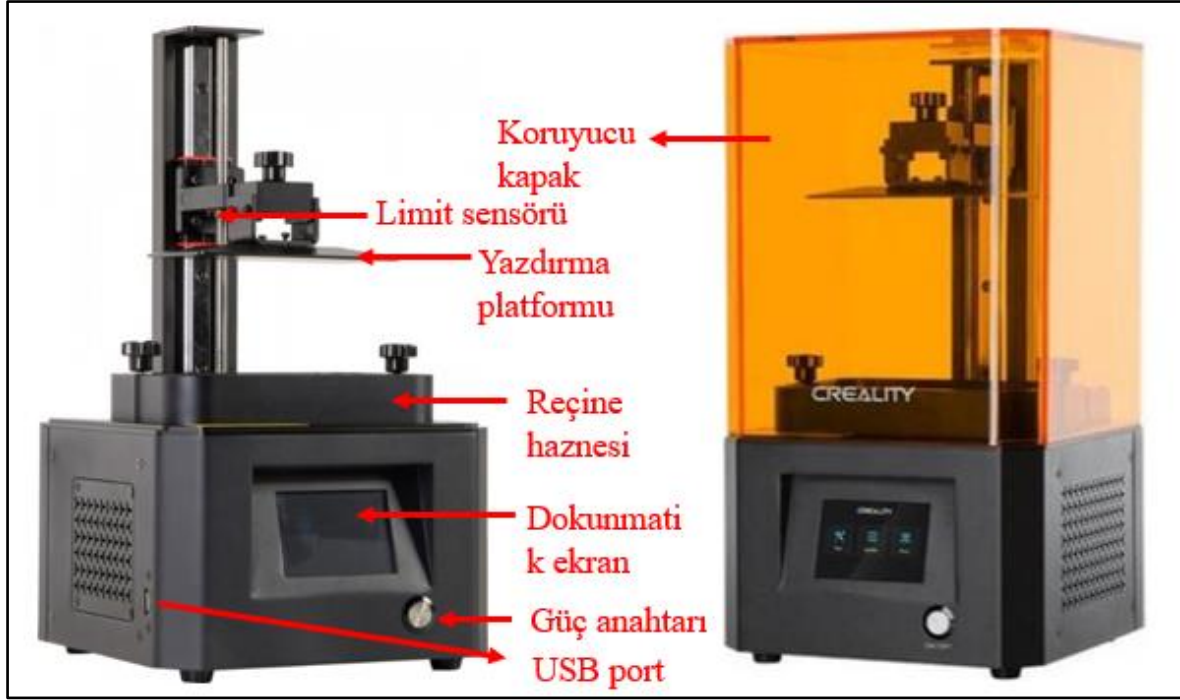


Resim 4.1. Objet 30 Prime- Stratasys 3B yazıcı



Resim 4.2. Objet 30 Prime- Stratasys 3B yazıcı detay görüntüsü

Objet 30, MJP teknolojisiyle çalışan bir makinedir. Küçük mikrojet formunda sıvı hammaddenin yüzlerce nozülünden bir tabla üzerine eşzamanlı püskürtülmesiyle çok hassas (16 μ m katman kalınlığı) numuneler üretilebilmektedir. MJP teknolojisi kullanılarak yapılan deneyler ve değerlendirmeler doğrultusunda ilerleyen çalışmalara Creality firmasına ait LD-002 R yazıcı kullanılarak devam edilmiştir (Resim 4.3) Bu teknoloji, sıvı haldeki fotopolimer reçinenin bir LCD ekran vasıtasıyla katman katman kurlenmesi prensibine dayanan bir 3B baskı tekniğidir.



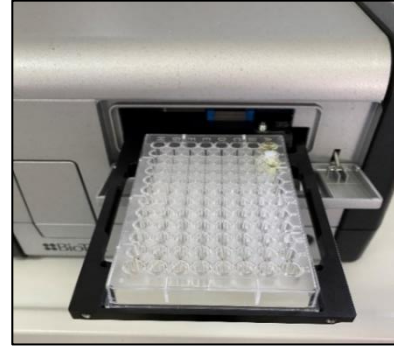
Resim 4.3. Creality firmasına ait LD-002 R UV LCD 3B yazıcı

Objet 30 Prime yazıcı ile üretimde model malzemesi olarak Vero White ve Transparan (RGD720) malzemeleri, destek malzemesi olarak da SUP705 ve SUP706 malzemeleri kullanılmıştır. LD-002 R yazıcı ile üretimde model malzemesi olarak Creality Transparan Reçine kullanılmıştır (Resim 4.4).



Resim 4.4. Objet 30 Prime- Stratasys firmasına ait fotopolimer 3B baskı malzemeleri; a) Vero White model malzemesi, b) Transparan RGD720 model malzemesi, c) SUP705 destek malzemesi, d) SUP706 destek malzemesi

Objet 30 Prime yazıcıda üretim için kullanılan sıvı haldeki fotopolimer model ve destek malzemelerinin (VeroWhite, Transpan RGD720 ve SUP705) karakterizasyonu ve kürlenme dalga boylarının belirlenebilmesi için Gazi Yaşam Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde spektrofotometre analizi yapılmıştır. Malzemelerin dalga boyları belirlendikten sonra numuneler uygun dalga boylarında k rlenmi  ve istenilen 3B baskılar elde edilmiştir. Analiz, Resim 4.5'te gösterilen BioTek Epoch 2 tip spektrofotometre cihazı ile yapılmıştır.  l  m için sıvı fazdaki 3 farklı fotopolimer reçine malzemesi kullanılmıştır. Malzemeler eşit miktarlarda olacak şekilde cihazın oyuklu plakasına Resim 4.6'da gösterildiği gibi yerleştirilmiştir.



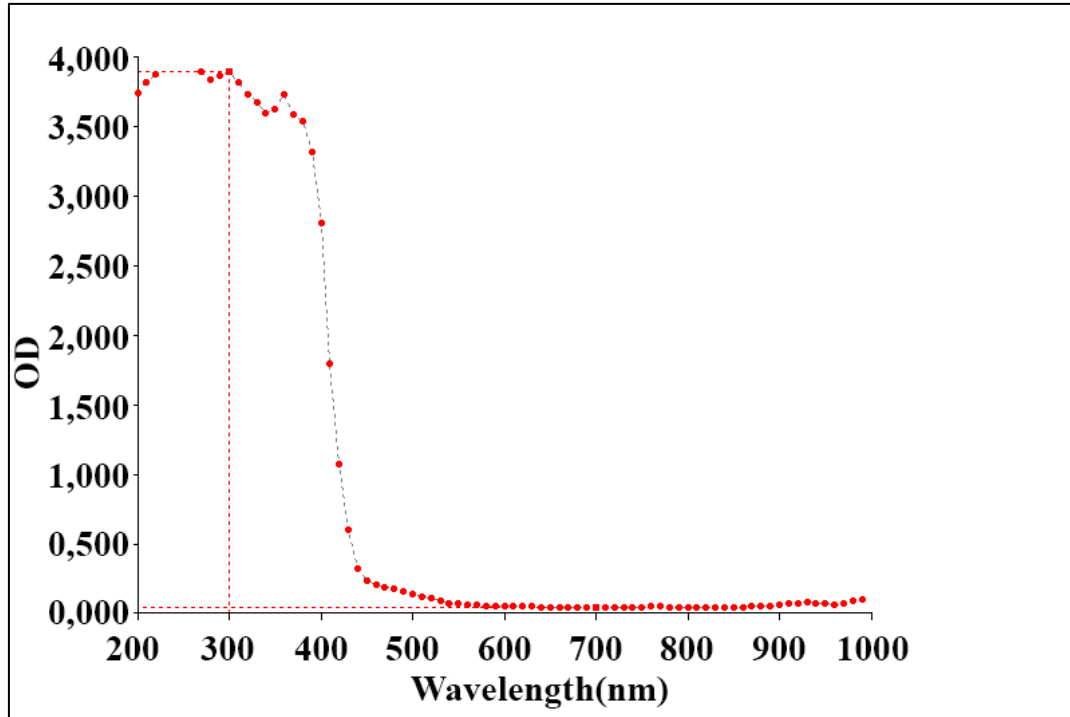
Resim 4.5. BioTek Epoch 2 spektrofotometre cihazı

Her kimyasal bileşik, belirli bir dalga boyu aralığında ı ı ı emer, iletir veya yansıtır (elektromanyetik radyasyon). Spektrofotometre, numune çözeltisinden geçtikten sonra emilen foton miktarını (ışık yoğunluğu)  l en bir alettir. Moleküller ı ı ı bir dizi dalga boyunda emer ve bu absorbans dalga boyunun bir fonksiyonu olarak çizildiğinde bir absorpsiyon spektrumu elde edilir Absorpsiyon spektrumu, basit olarak absorbans ve dalga boyunun bir grafiğidir. Bu grafik bir molekülün absorbe ettiği bir dizi dalga boyunu vermektedir. Fotopolimer reçine, belirli dalga boyundaki UV ı ı ı ile kürlenmektedir. K rlenerek katıla an sıvı reçinenin kürlenme dalga boyunun belirlenmesiyle boyutsal doğruluk elde edilebilmektedir [50]. Yarı katı veya hızlı sertleşen reçine, zayıf yüzey özelliklerine ve yanlış boyutsal hizalamaya neden olabilmektedir. Mikro kanallarda destek yapılarını oluşturan fotopolimer reçinenin k rleme dalga boyu belirlenmiştir. Tamamen katıla tı ında mikro kanaldan çıkarılması oldukça zor olan bu destek yapıları uygun UV dalga boyunda kürlenerek gevşek halde kalabilmektedir. Ayrıca model malzemesinin geçirgen ve destek malzemesinin emici olduğu bir dalga boyunun belirlenmesi durumunda baskı sonrası UV ile destek yapısının çıkarılması daha kolay olabilmektedir.

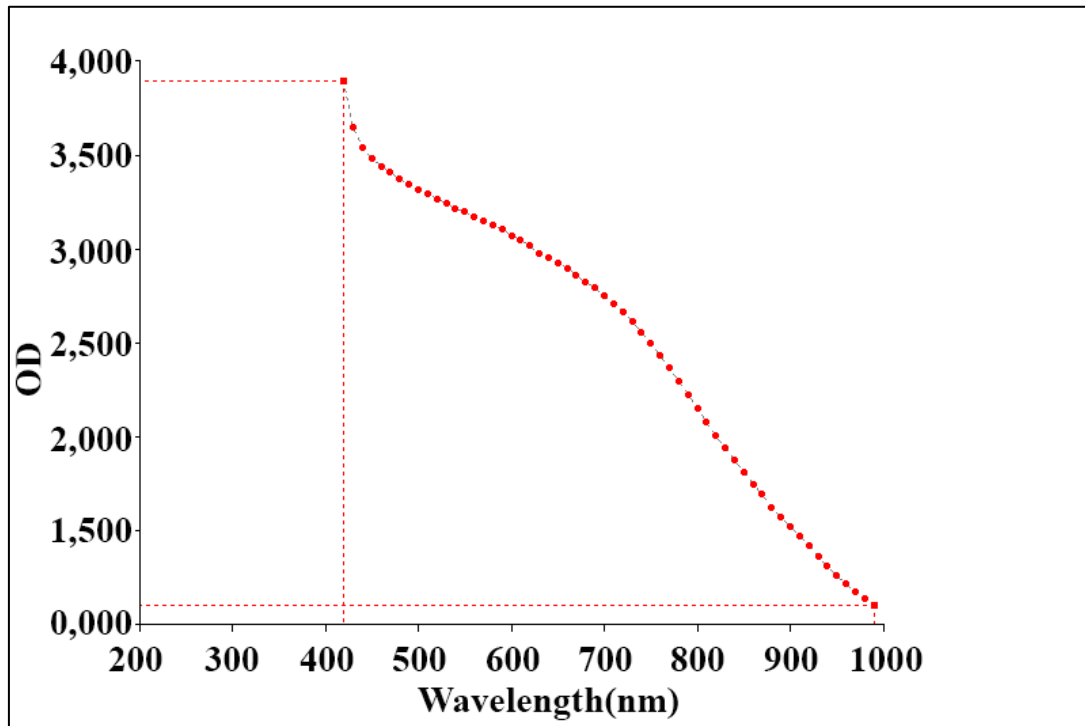


Resim 4.6. Ölçümü yapılan fotopolimer malzemelerin oyuklu plakaya yerleştirilmesi;
A1:Destek Malzeme SUP705, A2:VeroWhite, A3:Transparan RGD720

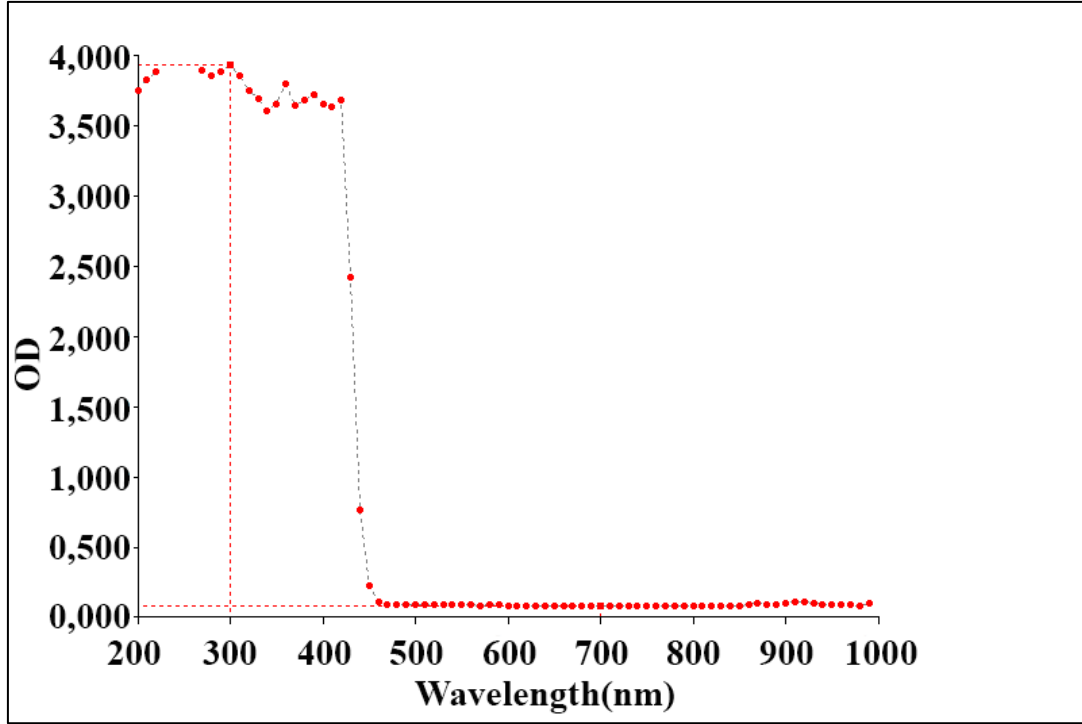
Çeşitli fotopolimer reçinelerin kürlenme dalga boyları Spektrofotometre Analizi ile belirlenmiştir. UV Spektrofotometre cihazı ile 200-999 nm dalga boyu aralığında spektral tarama yapılmıştır. Farklı malzemeler için test sonuçları Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.1. SUP705 destek malzemesine ait spektrofotometre analizi sonucunda elde edilen Absorbans (OD) – Dalgaboyu (nm) grafiği



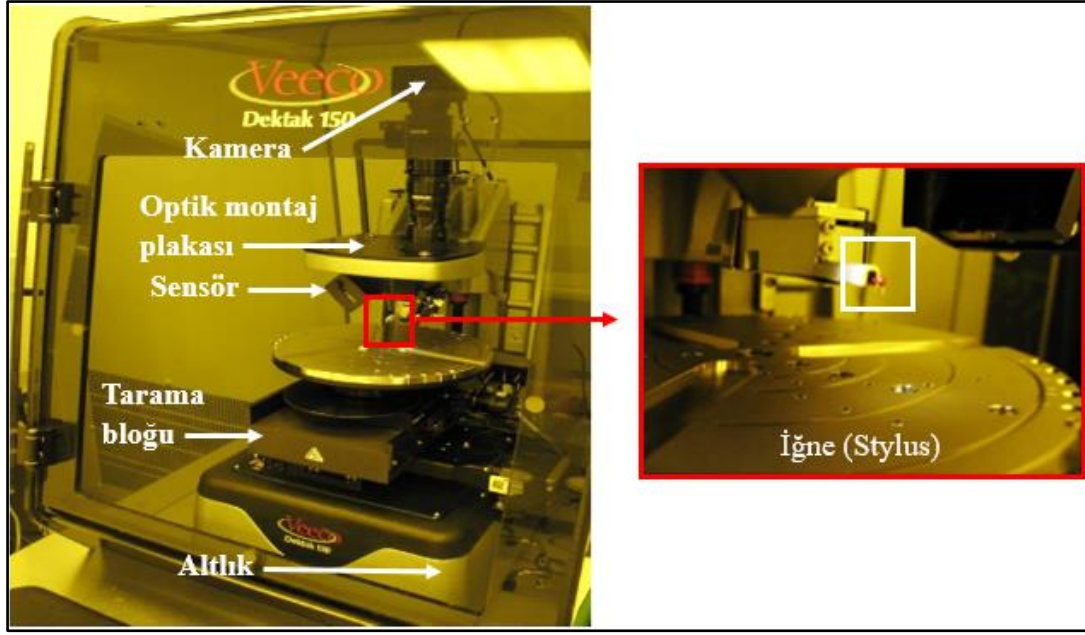
Şekil 4.2. Verowhite model malzemesine ait spektrofotometre analizi sonucunda elde edilen Absorbans (OD) – Dalgaboyu (nm) grafiği



Şekil 4.3. Transparan RGD720 model malzemesine ait spektrofotometre analizi sonucunda elde edilen Absorbans (OD) – Dalgaboyu (nm) grafiği

Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te gösterilen test sonuçlarına göre; SUP705 destek ve Transparan RGD720 model malzemeleri için 360 nm'de bir pik gözlenmiştir. Transparan malzeme için 390 nm'de ikinci bir tepe noktası görülebilir. Bu, emici malzemenin ilgili dalga boyunda ışığı emerek sertleştiğini göstermektedir. Daha ileri dalga boylarında katılma malzeme ışığın geçişine izin vermediği için herhangi bir değer görülmez. Benzer şekilde, Verowhite model malzemesi opaktır, bu nedenle cihaz tarafından ölçüm yapılamamıştır ve herhangi bir pik gözlenmemiştir. Elde edilen veriler sonucunda; 400 nm dalga boyunda destek malzeme model malzemeye göre daha az kürlendiğinden jel formunda kaldığı ve model malzemenin daha iyi absorbe ettiği için daha iyi kürlendiği belirlenmiştir. Böylece 400 nm'de destek malzemenin jel formunda bırakılması ve aynı zamanda model malzemenin kürlenmesi ile destek yapılarının kanallardan tahliyesi kolaylaştırılabilir. Ayrıca baskı sırasında düzgün ve hassas kürlendirme sağlanarak yüzey özellikleri de iyileştirilebilir.

Deneysel çalışmalar sırasında Vero White model malzemesiyle üretilen numunenin optik mikroskop incelemeleri Leica DM4000M mikroskobu ile yapılmıştır. Ayrıca yine aynı numuneye ait profilometre analizi Stylus Dektak 150 profilometre cihazı ile gerçekleştirilmiştir (Resim 4.7).



Resim 4.7. Stylus Dektak 150 profilometre cihazı

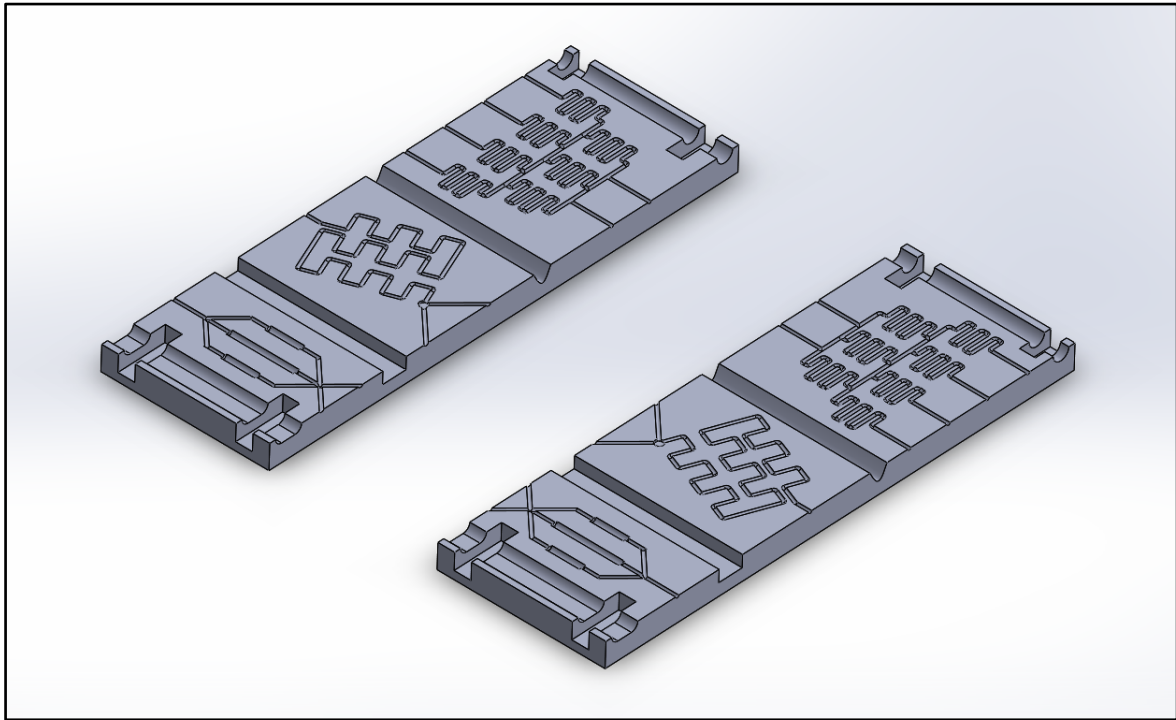
3B baskılı mikro kanallar içerisindeki destek yapılarını çözme çalışmaları için SCA 1200 HT yıkama tankı kullanılmıştır. 3B baskı sonrasında üretilen numuneler 50°C sıcaklıktaki NaOH (kostik soda) çözeltisi içerisinde 6 saat bekletilmiştir (Resim 4.8).



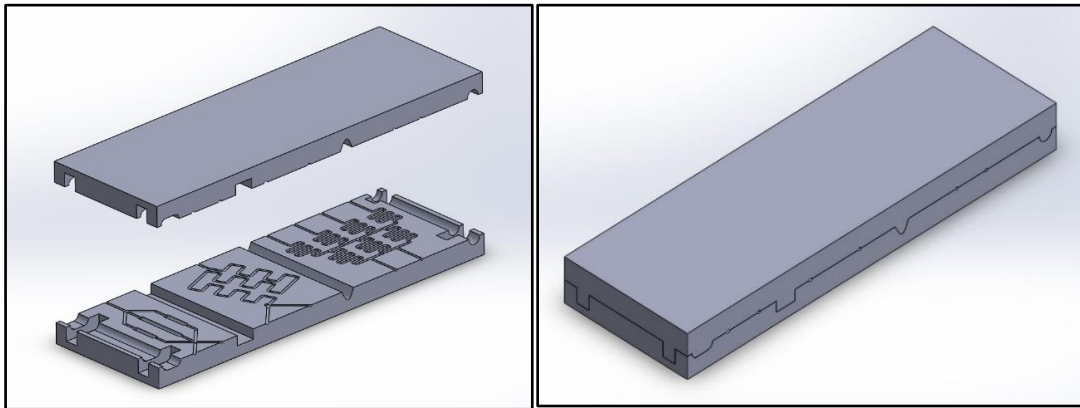
Resim 4.8. 50°C sıcaklıktaki NaOH (kostik soda) çözeltisi için kullanılan yıkama tankı

4.2. Numune Karakterizasyonu

Biyomedikal, kimya ve klinik durumlarda çok küçük ölçekte gerçekleştirilen laboratuvar deneylerinde etkin bir şekilde kullanılabilmesi amacıyla farklı akış geometrilerine sahip, iki ayrı parçadan oluşan örnek bir mikro akışkan cihaz tasarımı yapılmıştır. Resim 4.9’da gösterildiği gibi cihazın 3B CAD modellemesi gerçekleştirilmiştir. Modellemesi tamamlanan numune Objet 30 Prime- Stratasys yazıcıda bastırılmak üzere optimize edilmiş ve uygun şekilde konumlandırılmıştır.

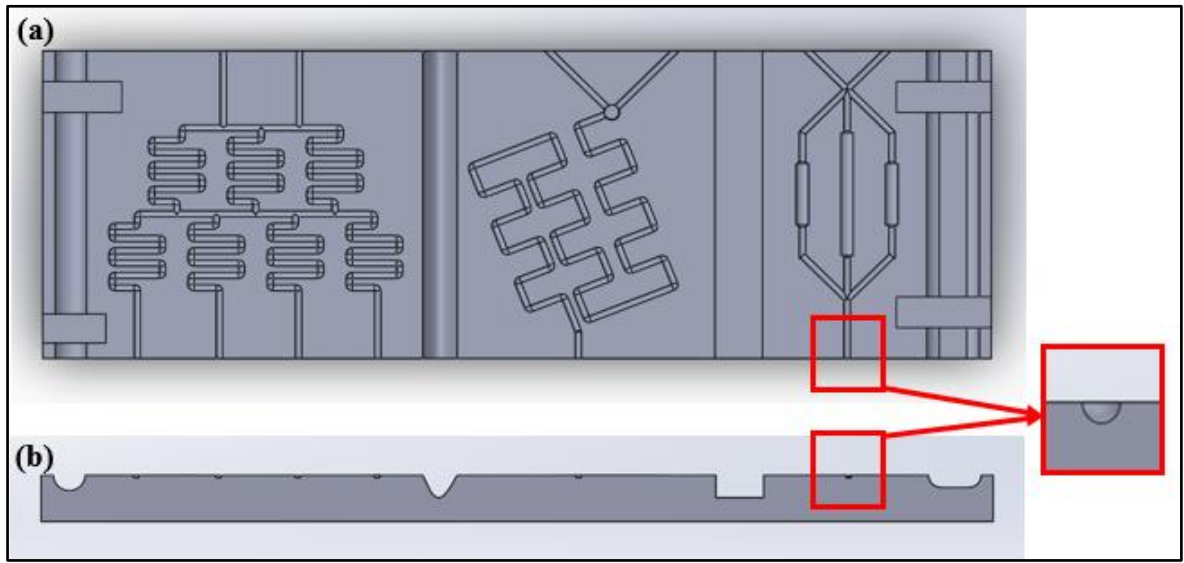


Resim 4.9. İki parçadan oluşan çok amaçlı örnek LOC tasarımı



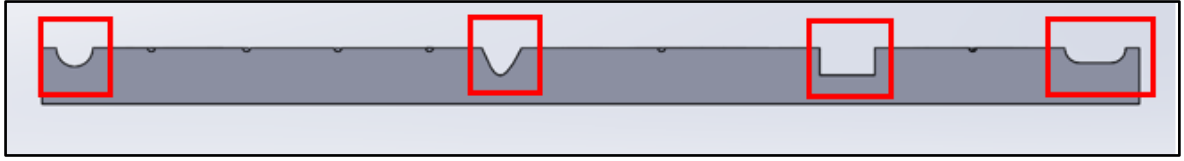
Resim 4.10. İki parçadan oluşan LOC tasarımının kullanıma hazır CAD modeli; a) Patlatılmış görüntüsü, b) Kapalı hali

Cihaz tasarımı yapılırken ilk olarak kullanılacak yazıcının baskı özelliklerini değerlendirmek hedeflenmiştir. Bunun için üç farklı akış geometrisine sahip dairesel mikro kanal tasarımı kullanılmıştır (Resim 4.10) Kanallar, farklı tür sıvıların karıştırılmasının ihtiyaç olabileceği klinik durumlar öngörülerek yapılmıştır. İlk kanal tasarımında (Resim 4.11.a'da en solda yer alan)) karışım, farklı sıvıların ayrı giriş kanallarından girmesiyle yapılırken, diğer tasarımlarda kanal çapı değiştirilerek (büyütülerek ve küçültülerek) ve buat odası (karıştırma odası) kullanılarak karışımların homojen bir şekilde gerçekleştirilmesi düşünülmüştür.



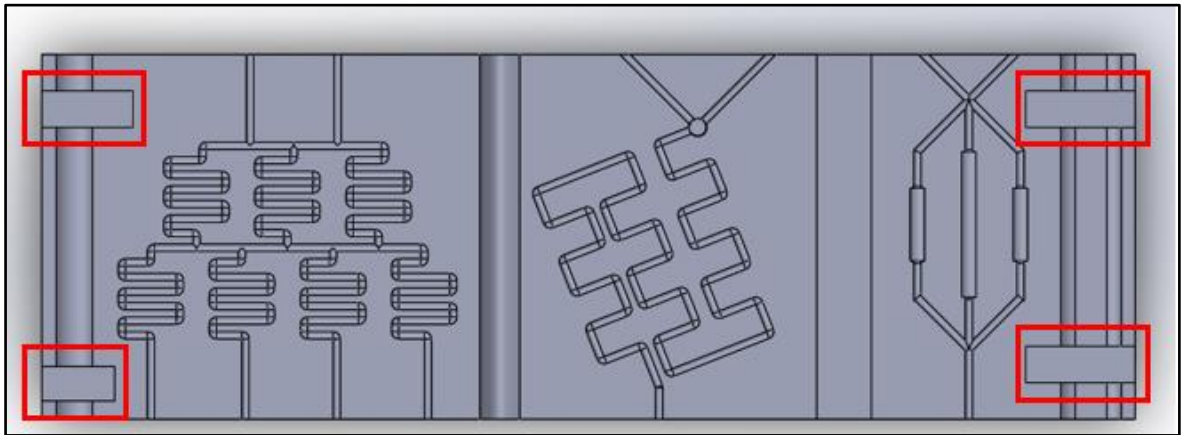
Resim 4.11. Farklı akış geometrilerine sahip mikro kanalların CAD görünümü; a) Önden görüntüsü, b) Yandan görüntüsü

İki ayrı parçadan oluşan LOC cihazını kullanıma hazır hale getirmek için parçaları birleştirmek gerekmektedir. Parçaların birbirine bağlantılarını sağlamak amacıyla geçme bağlantıları tasarlanmıştır (Resim 4.12). Bu bağlantılar; dairesel, V bağlantı, dikdörtgen ve oval kesitlerde olacak şekilde oluşturulmuştur. Farklı kesitlerin kullanımı yazıcının baskı özelliklerini ve sınırlamalarını belirleyebilmek açısından önemlidir. Bağlantı unsurları oluşturulurken keskin ve oval kenarların var olduğu kesit geometrilerinin kullanılması göz önünde bulundurulmuştur. Bununla birlikte yazıcının keskin ve oval kenarları basma hassasiyeti değerlendirilebilecektir. Dairesel kesit olarak gösterilen bağlantı 1mm çaplı bir yarım daireden oluşmaktadır. V bağlantı ve dikdörtgen kesitlerin derinliği 0,70 mm, oval kesitin derinliği de 0,40 mm olacak şekilde tasarlanmıştır. Farklı değerlerdeki unsur büyüklükleri sayesinde, baskısı gerçekleştirilecek örnek numune üzerinden yazıcının birden fazla baskı kabiliyeti belirlenebilecektir.



Resim 4.12. Farklı kesitlerde tasarlanan cihaz bağlantı unsurlarının detay görünümü

LOC cihazını birleştirmek için kullanılan bağlantı unsurlarına ek olarak, parçaların birbiri üzerine kapatıldıktan sonra hizalamanın sağlanması için Resim 4.13'te kırmızı ile vurgulanan geçme ayrıntıları tasarlanmıştır. Bu detaylarla parçaların birbirine tam bağlanması ve aşağı yukarı kayma hareketinin önlenmesi amaçlanmıştır. Parçaların birbirlerine sımsıkı oturmaları ve tam bağlanmaları cihazın sıvı sızdırmazlığı açısından oldukça önemlidir. Çünkü iki parçalı LOC üretiminde tasarım yapılırken; birbiri üzerinden kaymaması, aşağı yukarı hareket etmemesi ve parçalar arasında boşluk kalmaması hedeflenmektedir.



Resim 4.13. LOC parçalarının birbirine oturmasını sağlayan geçme ayrıntılarının gösterilmesi

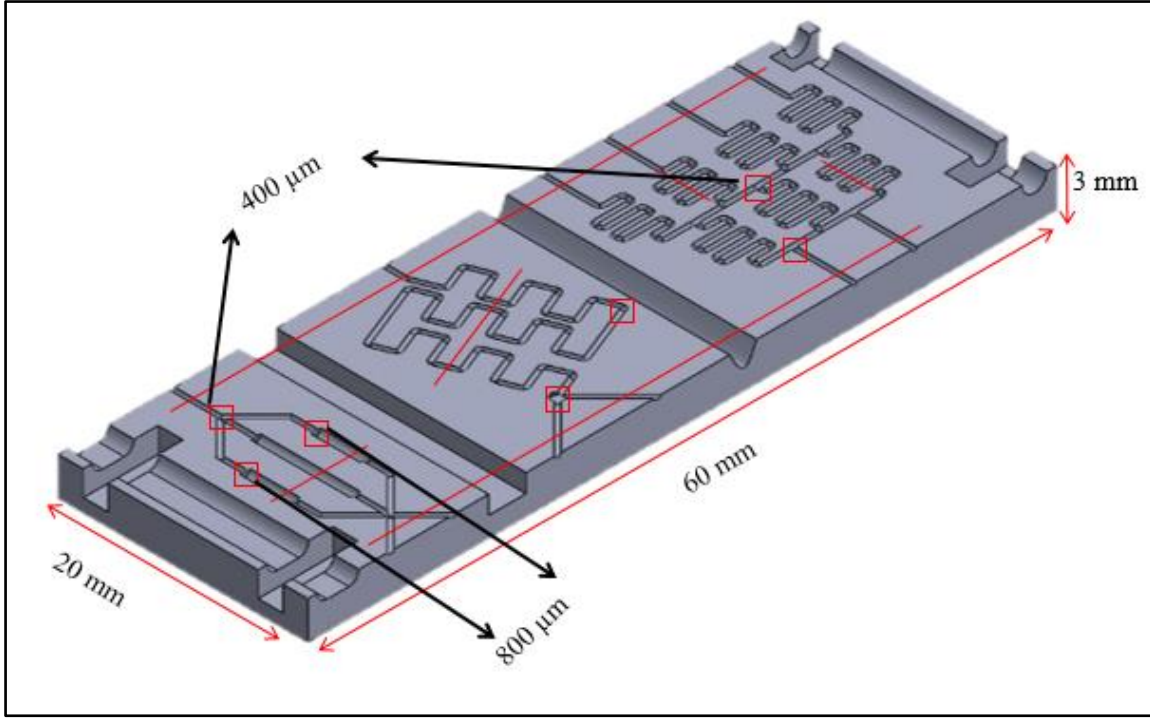
Resim 4.14'de Vero White fotopolimer model malzemesi kullanılarak bastırılmış örnek numune gösterilmiştir. Baskı iki parçalı olarak yapıldığı için herhangi bir destek yapı kullanımına gerek kalmamıştır.



Resim 4.14. Farklı akış geometrilerine sahip LOC cihazının 3B baskısı

3B yazdırılan mikro kanallar, optik tarayıcı tabanlı tersine mühendislik, optik mikroskop ve 3B profilometre gibi çeşitli teknikler kullanılarak 3B CAD modeliyle karşılaştırılmıştır. Optik tarayıcı tabanlı tersine mühendislik yöntemi ile yapılan inceleme sonucunda elde edilen veriler, mikro kanal özelliklerinden dolayı yansıyan ışınların yeterli olmaması sebebiyle zayıf kalmıştır.

Üretilen mikro kanalların kritik noktaları optik mikroskopta incelenmek üzere Resim 4.15’de gösterildiği gibi işaretlenmiştir. Bu noktalar incelemelerde detaylandırılmış ve kanallar genel olarak gözlemlenmiştir.

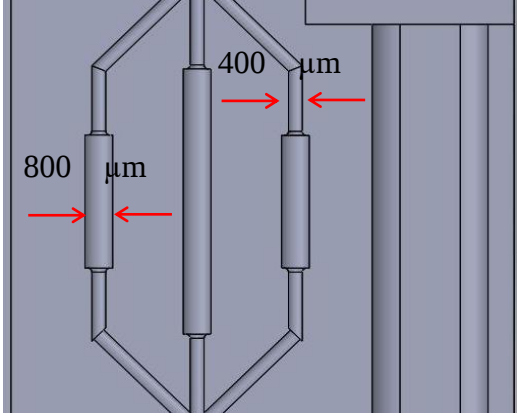
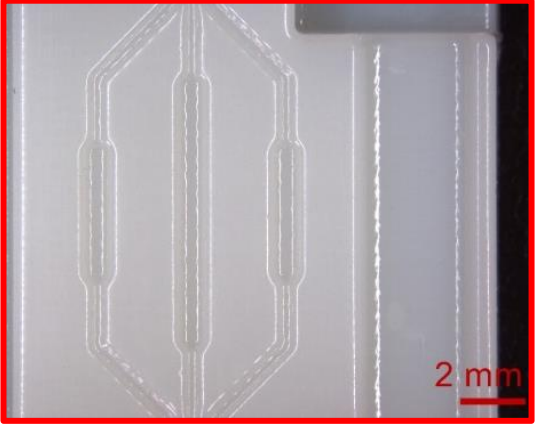
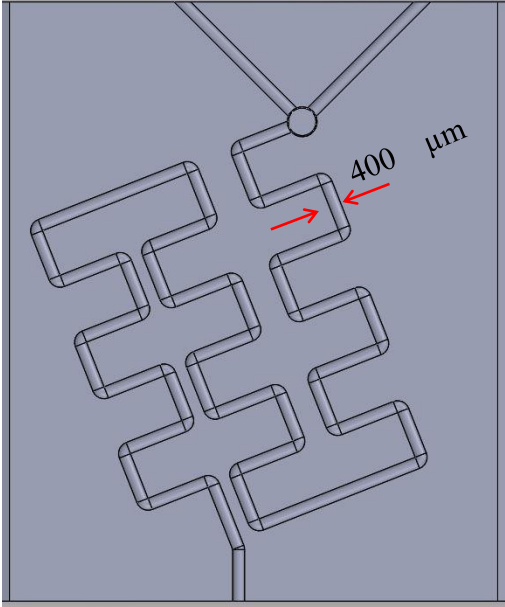
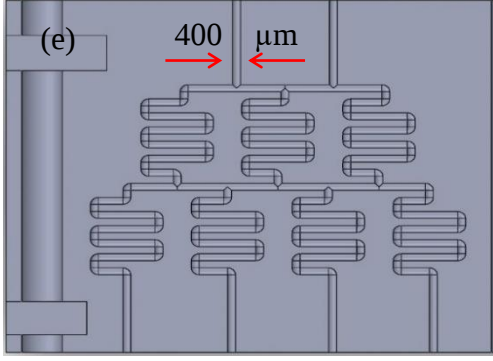
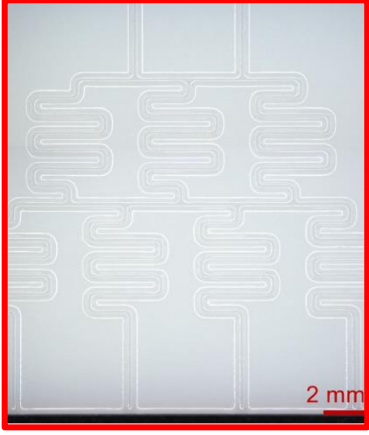


Resim 4.15. Kritik noktalar kırmızıyla vurgulanmıştır

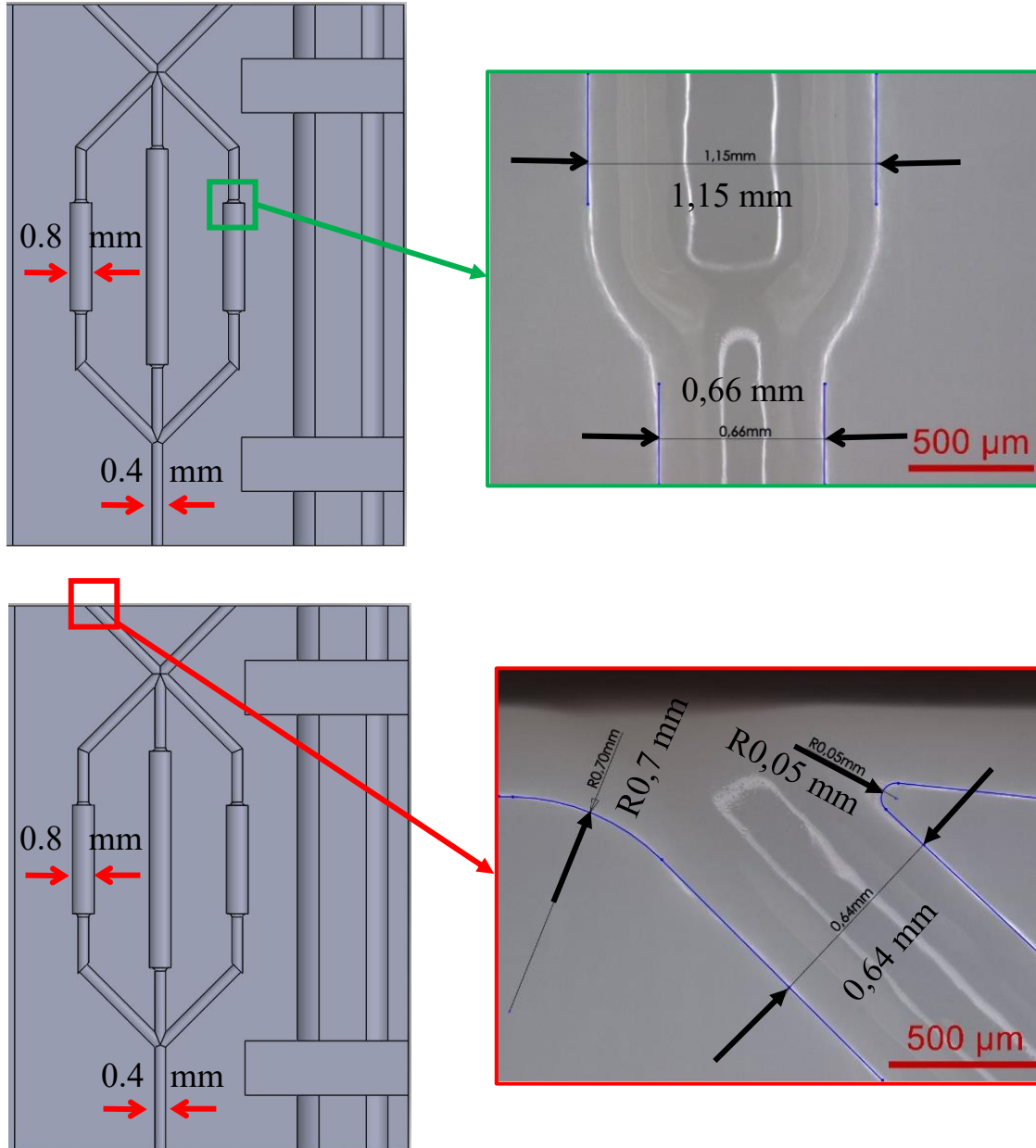
4.2.1. Optik mikroskop incelemeleri

Kritik noktaları belirlenen 3B basılmış kanalların optik mikroskopla detaylı incelemeleri yapılarak karakterizasyon çalışmalarına devam edilmiştir. İncelemeler sonucunda elde edilen veriler 3B CAD modeliyle karşılaştırılmıştır. Çizelge 4.1’de farklı çaplarda kanallara sahip mikro akışkan cihazın CAD verileri ve MJP teknolojisi ile üretilen numunenin optik mikroskop görüntüleri gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Mikro kanal yapıların CAD modelleri ve 3B baskı görüntüleri

CAD Modeli	3B Baskısı
 CAD model of a micro-channel structure. The model shows a central vertical channel with two side channels branching off. Dimensions are indicated: 800 μm for the width of the central channel and 400 μm for the width of the side channels. Red arrows point to the dimension lines.	 3D printed micro-channel structure. The image shows the physical structure with a 2 mm scale bar in the bottom right corner. The structure is a clear, rectangular block with internal channels visible.
 CAD model of a micro-channel structure. The model shows a central vertical channel with two side channels branching off. A dimension of 400 μm is indicated for the width of the side channels. Red arrows point to the dimension line.	 3D printed micro-channel structure. The image shows the physical structure with a 2 mm scale bar in the bottom right corner. The structure is a clear, rectangular block with internal channels visible.
 CAD model of a micro-channel structure labeled (e). The model shows a central vertical channel with two side channels branching off. A dimension of 400 μm is indicated for the width of the side channels. Red arrows point to the dimension line.	 3D printed micro-channel structure. The image shows the physical structure with a 2 mm scale bar in the bottom right corner. The structure is a clear, rectangular block with internal channels visible.

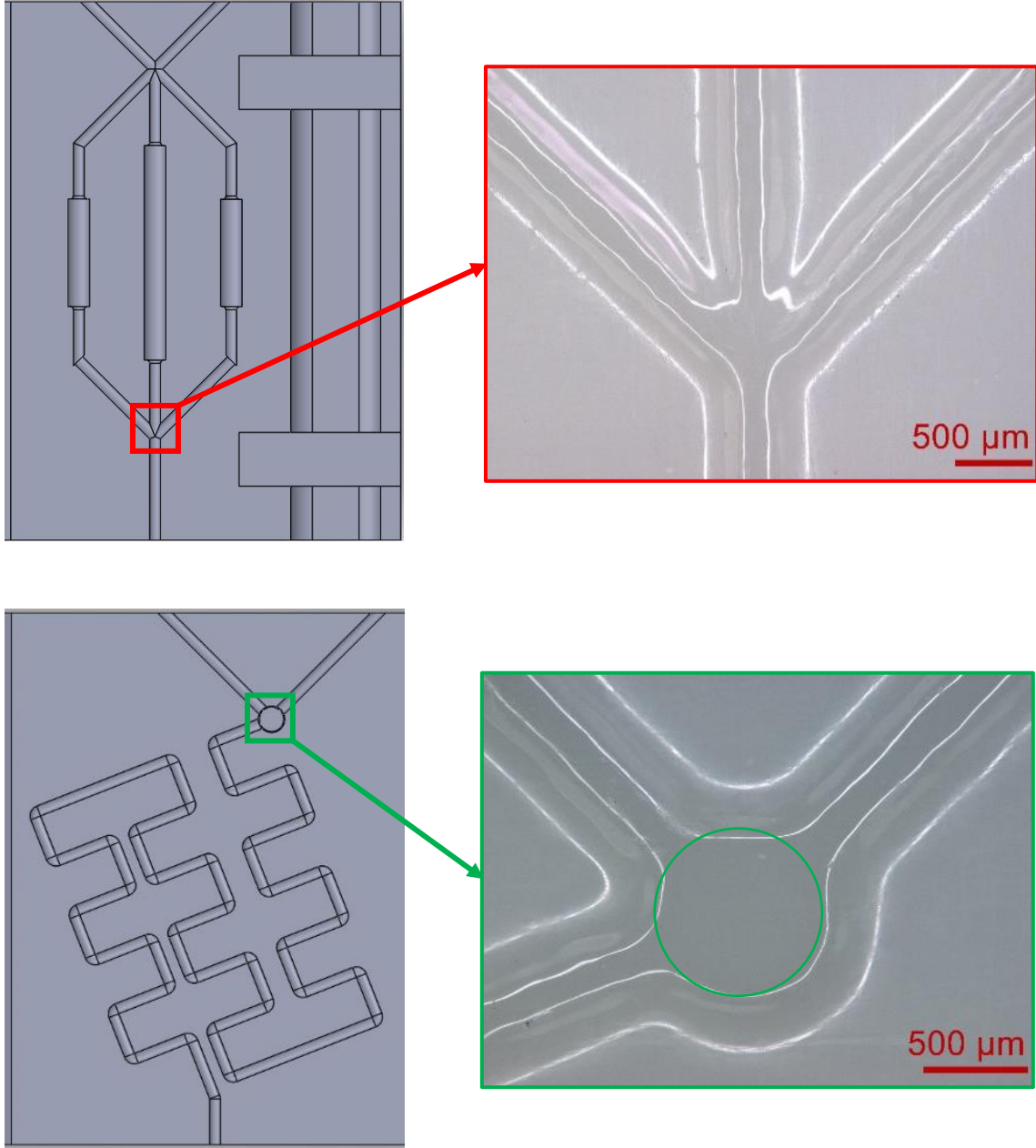
Mikroskop görüntüleri üzerinden kanalların 2 boyutlu ölçülendirilmesi yapılmış ve değerlendirilmiştir. Sonuçlardan elde edilen veriler ile CAD modelinde ölçülenler arasında farkları olduğu görülmüştür. 3B baskı ile üretilen numunenin kanal boyutlarının, CAD modelinden yaklaşık %50 daha büyük olduğu belirlenmiştir (Resim 4.16).



Resim 4.16. 3B basılmış mikro kanalların boyutsal olarak CAD model ölçümleriyle karşılaştırılması

Örnek mikro kanal tasarımları, farklı tür sıvıların karıştırılmasının ihtiyaç olabileceği klinik durumlar öngörülerek yapılmıştır. Resim 4.17’de mikro kanalların bağlantı noktaları gösterilmiştir. Birleşim yerleri basılan mikro kanallar için kritik öneme sahiptir. Kusursuz

ve homojen bir akışın sağlanabilmesi için üretilen kanalların eşit açıklıkta bir araya getirilmeleri gerekmektedir. Ayrıca bağlantı odası gibi yapılar kullanılarak üretimle ilgili hataların ortadan kaldırılması ve oluşturulacak karışımın homojenliğinin sağlanması hedeflenmiştir.



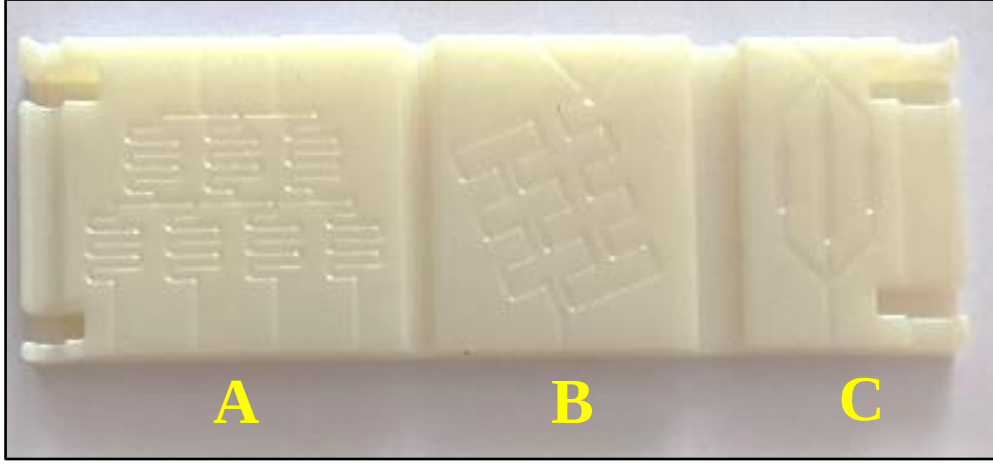
Resim 4.17. Mikro kanalların bağlantı noktaları; üst tarafta direkt bağlantı görülürken, alt tarafta bağlantı odası bağlantısı bulunmaktadır.

4.2.2. 3B profilometre analizi

3B baskılı numunenin mikro akışkan kanal karakterizasyonu için kullanılan başka bir yöntem, 3B profilometre analizidir. Bu çalışmada; Gazi Üniversitesi Fotonik Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan Stylus Dektak 150 tipi profilometre cihazı kullanılmıştır. Stylus profilometreler, yüzeyi algılamak için bir iğne kullanır, yüzey yüksekliğini elde etmek için bu iğneyi yüzey boyunca fiziksel olarak hareket ettirir. Bu işlem mekanik olarak yüzey boyunca tarama yapar ve uç ile örnek yüzeyi arasındaki kuvvetin kontrol edildiği geri besleme döngüsü ile gerçekleşir.

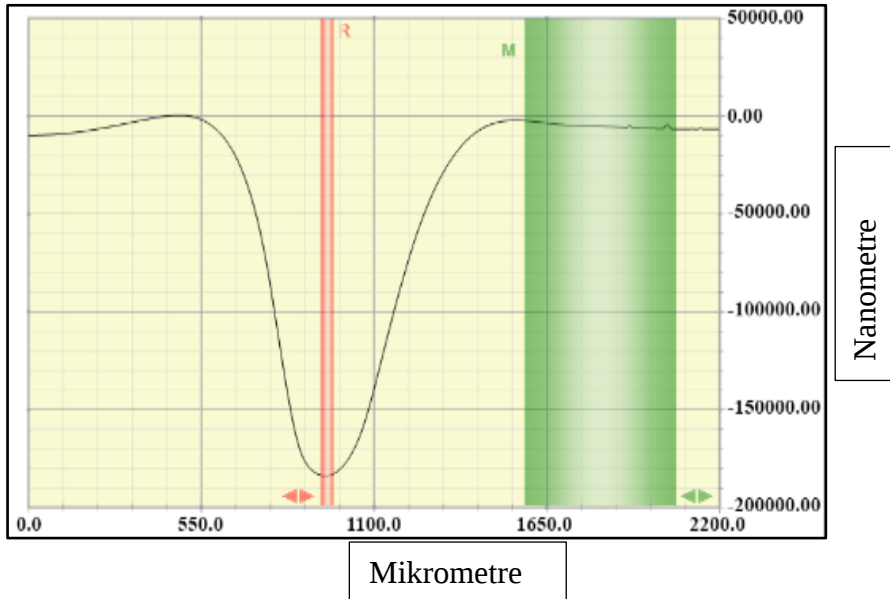
3B profilometre analiz uygulaması, yüzey dokusunu ve diğer parametreleri ölçmek için birçok farklı analitik fonksiyona sahiptir. Analitik fonksiyonlar uygulamalara göre; pürüzlülük, dalgalanma, yükseklik ve geometrik parametreler olarak gruplandırılmıştır. Sonuç grafiklerindeki kırmızı Referans (R) imleci ve yeşil Ölçüm (M) imleci, analitik fonksiyonları seviyelendirmek veya gerçekleştirmek için profil izinin bölümünü tanımlamaktadır. Her imlecin bant genişliği içindeki veri noktalarının ortalaması için ayarlanabilmektedir. Bu, ortalama adım yüksekliği ölçümleri için kullanışlı olmaktadır. Parametreler arasında, ASH (Delta ortalama adım yüksekliği); profil izinde pürüzlülük veya gürültü olan uygulamalarda basamak yüksekliği ölçümü elde etmek için kullanılmaktadır. İki ortalama yükseklik ölçümü arasındaki farkı hesaplamaktadır. ASH değeri, yazdırılan numune mikro akışkan kanallarının kanal çaplarını belirlemede kritik öneme sahiptir.

Resim 4.18'de gösterilen aynı çapta farklı kanal çeşitlerine (A tipi, B tipi ve C tipi) sahip 3B baskılı mikro akışkan cihaz parçasından rastgele ölçüm hatları belirlenmiştir ve iğneli 3B profilometre cihazı kullanılarak ölçümler yapılmıştır. Elde edilen değerler 3B CAD modeliyle karşılaştırılmıştır.

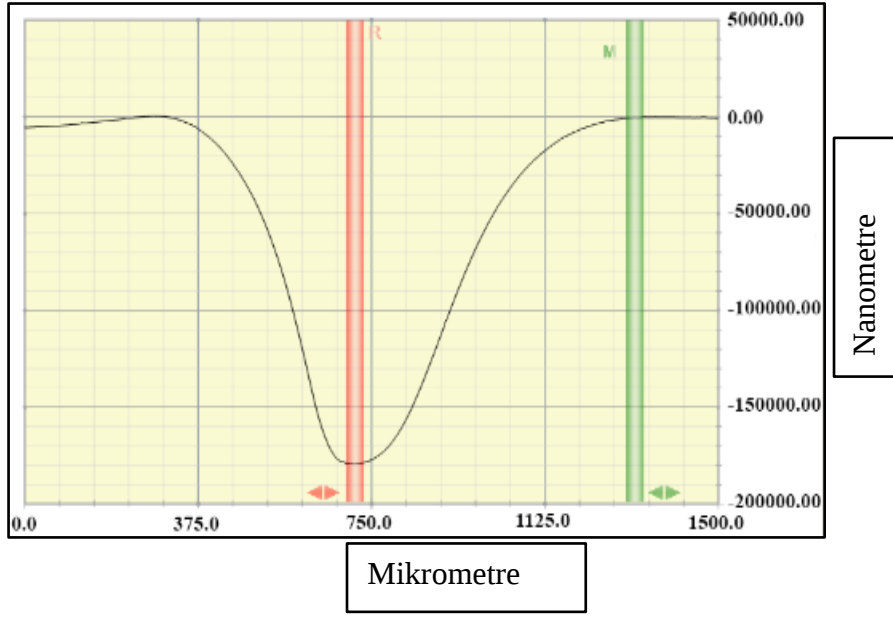


Resim 4.18. Profilometre analizi yapılan Tip A, B ve C mikro kanallar

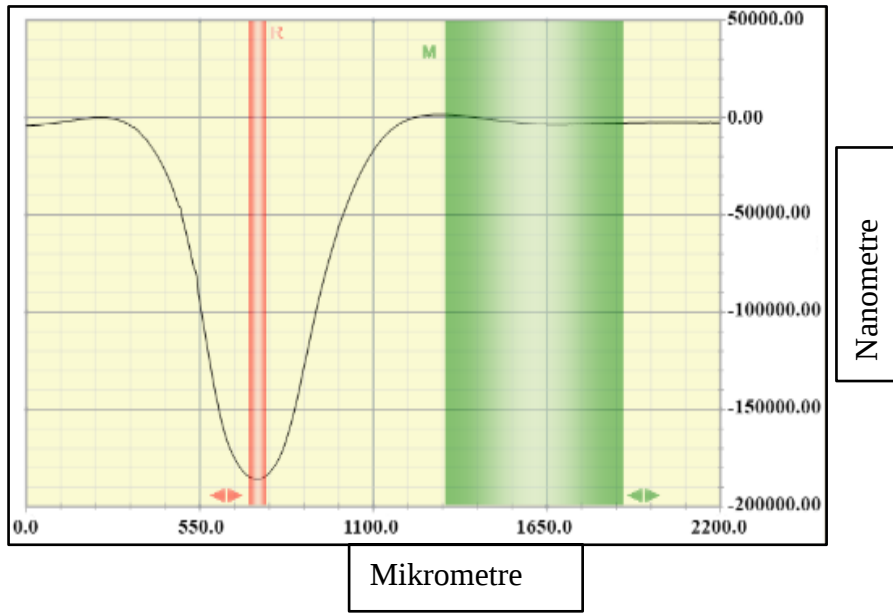
Dairesel geometride tasarlanan mikro akışkan kanalların kesit profilleri Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'teki grafiklerde vadiler olarak görülmektedir. Sonuç grafiklerindeki bu profil farkı, ölçüm zamanından kaynaklanmaktadır. Uygulama sırasında ölçüm süresi 75 saniye olarak seçilmiştir ancak tarama doğruluğunun ölçüm süresine göre farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır. Ölçüm süresi arttıkça iğnenin tarama hızı azalmakta, dolayısıyla tarama hassasiyeti artmaktadır. Buna bağlı olarak elde edilen profil şekilleri de değişebilmektedir. Grafiklerdeki vadi görünümleri, ölçüm süresi artırılarak dairesel kesit profillerine dönüştürülebilmektedir.



Şekil 4.4. A tipi mikro akışkan kanal profilometre ölçüm grafiği



Şekil 4.5. B tipi mikro akışkan kanal profilometre ölçüm grafiği



Şekil 4.6. C tipi mikro akışkan kanal profilometre ölçüm grafiği

Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da ölçüm grafikleri gösterilen numunenin analiz sonuçları ve uygulama sırasında kullanılan ölçüm parametreleri Çizelge 4.2'de verilmiştir. Tablodaki ASH değerlerine göre; 0 çizgisi yüzey olarak baz alındığında yüzeyden ölçülen kanal derinlikleri A ve B kanalları için yaklaşık 178 µm ve C kanalı için yaklaşık 183 µm'dir. CAD modeli ile karşılaştırıldığında mikro akışkan kanal çapları 400 µm olarak tasarlanmıştır, buna göre vadi derinlikleri 200 µm olmalıdır. Ölçümler arasındaki bu farklılıklar, uygulama

sırasındaki ölçüm süresinden ve buna bağlı olarak değişen tarama hassasiyetinden kaynaklanabilmektedir.

Çizelge 4.2. A, B ve C mikro akışkan kanallarının 3B profilometre analizi ölçüm parametreleri ve sonuçları

Ölçüm Parametreleri		Analitik Sonuçlar	Tip A	Tip B	Tip C
Ölçüm Tipi	Standart Ölçüm	ASH	178 486 nm	178 607 nm	183 075 nm
Profil	Tepe & Vadi	Ra	10300,52 nm	28805,29 nm	27756,21 nm
Süre	75 saniye	Rq	13352,88 nm	31813,83 nm	30624,13 nm
Kuvvet	5,0 mg	Rv	-53240,18 nm	-54076,38 nm	-55298,38 nm
Uzunluk	2200,0 um	Rp	15032,08 nm	42631,26 nm	42712,56 nm
Konum	0,0 um, 0,0 um	Rt	68272,26 nm	96707,64 nm	98010,94 nm
R. İmleci	Poz: 974,9 um En: 43,4 um	Sapma	-1,37	-0,08	0,01
M. İmleci	Poz: 1582,9 um En: 485,4 um	RzDin	22610,02 nm	49363,18 nm	48782,75 nm
*ASH: Delta ortalama adım yüksekliği Ra: Ortalama pürüzlülük Rq: Ortalama karekök Rv: Maksimum vadi Rp: Maksimum pik Rt: Maksimum pikten vadiye RzDin: On nokta yükseklik ortalaması					

4.3. Farklı Mikro Akışkan Kanal Geometrileri

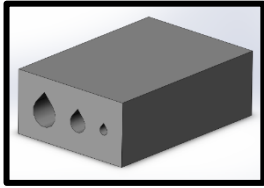
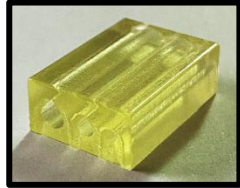
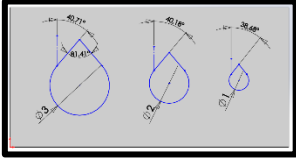
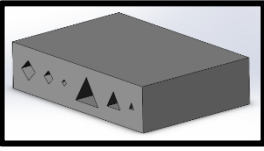
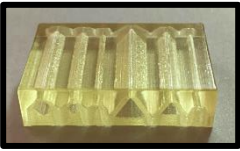
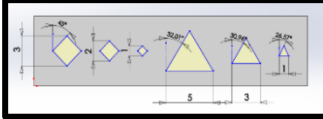
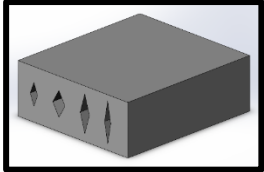
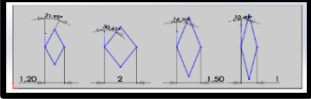
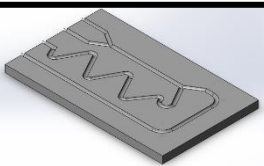
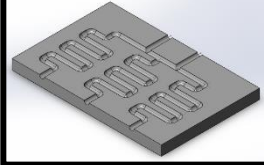
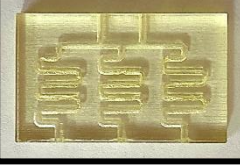
Son zamanlarda, hem ticari hem de bilimsel uygulamalar için farklı kesit geometrilerine sahip mikro kanallar üretilmiştir. Dairesel, eliptik, dikdörtgen, eşkenar dörtgen, üçgen ve altıgen olmak üzere farklı kesitlere sahip mikro kanallardaki sıvı akışının incelenmesi, tam gelişmiş laminer akışın hız dağılımı ve basınç düşüşü açısından önemlidir [85]. Farklı kanal geometrilerinden uygun olanı seçilerek daha lineer ve homojen bir akış elde edilebilmektedir. Performans özelliklerine ek olarak, mikro akışkan cihazların mikro kanal geometrilerinin eklemeli imalat ile üretilebilmesi de çok önemlidir.

Numune karakterizasyonu kısmında incelenen ve sonrasında üretilen iki parçalı numune örneği, sıvı sızdırmazlığı ve tek adımda üretim açısından değerlendirilmiştir ve tek parça olarak üretilmesine karar verilmiştir. Çünkü yapılan ilk değerlendirmeler sonucunda sıvı sızdırmazlığı büyük oranda sağlanamamıştır. Kanallara enjekte edilen deney sıvısının

kanallardan olmamakla birlikte bulunduğu en kısa yoldan dışarı çıktığı gözlemlenmiştir. Ayrıca destek yapılarının baskı sonrasında mikro kanallardan çıkarılması gerektiği için, üretilen numunelerin desteksiz üretilmesi veya destek yapılarının çıkarılabilmesi de oldukça önemlidir.

Yazıcının ve kullanılan eklemeli imalat tekniğinin baskı özelliklerini ve sınırlamalarını değerlendirmek için farklı kanal geometrilerine sahip örnek numuneler basılmıştır. Üretimi gerçekleştirilen numuneler Transparan RGD720 model malzemesi kullanılarak üretilmiştir. Çizelge 4.3'te basılmış örnek numunelere ait profil şekilleri, CAD ve 3B baskı görüntüleri, cihaz ve kanal boyutları verilmektedir.

Çizelge 4.3. Farklı mikro akışkan kanal profillerine sahip numune özellikleri

Kanal profil tipi	CAD görünümü	3B baskılı görünüm	Boyut özellikleri (mm)
Su Damlası			20×14×7 
Kare-Üçgen			20×29×7 
Paralelkenar			20×18×7 
Dairesel			44×27×4 Kanal boyutu Ø1
Dairesel			30×20×4 Kanal boyutu Ø1

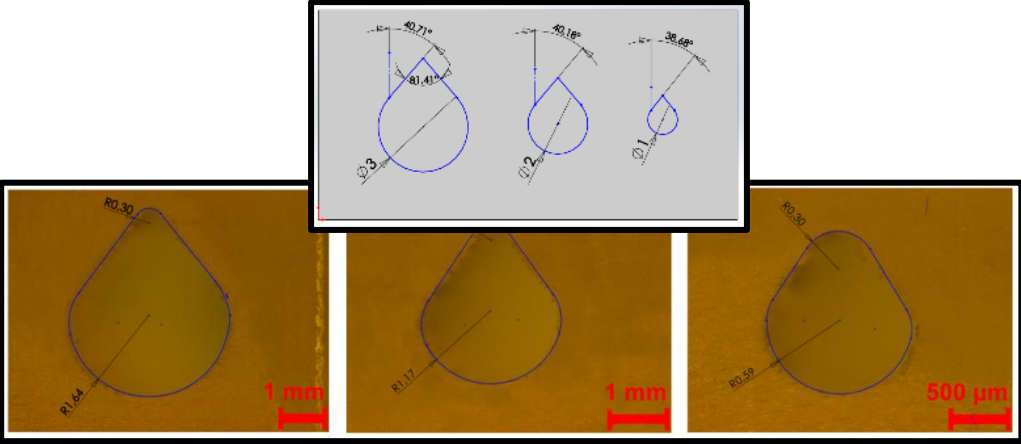
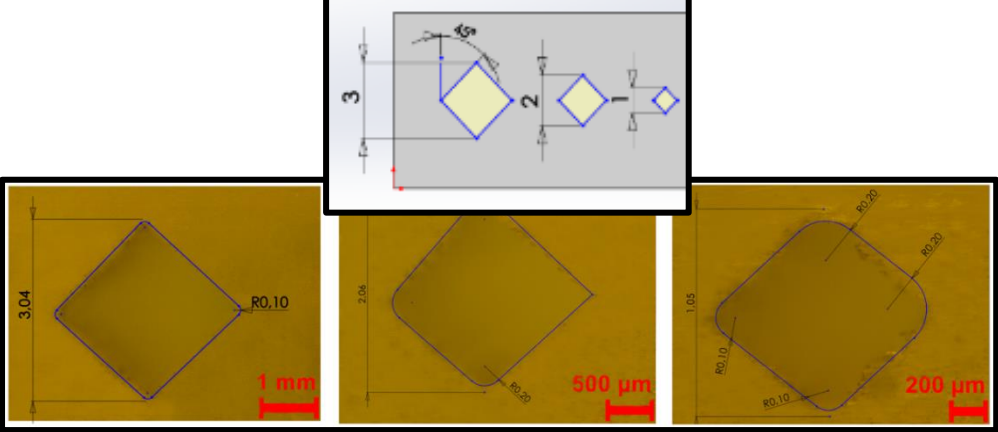
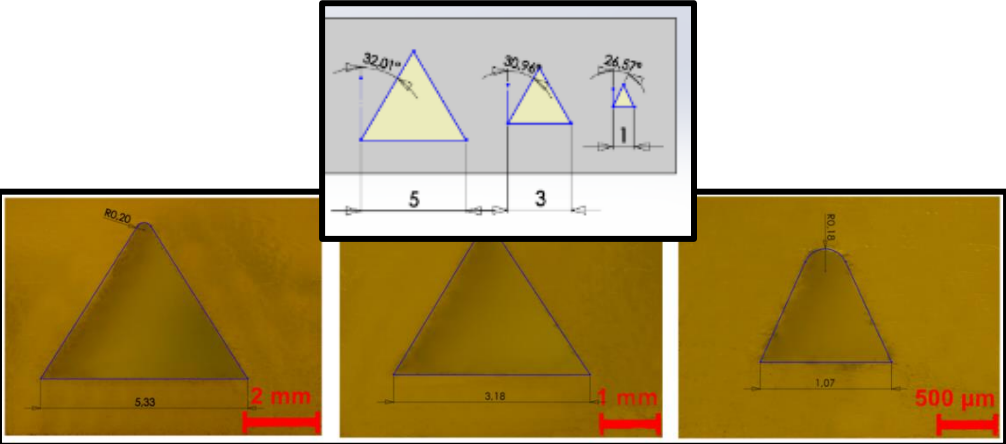
Profil boyutu küçüldükçe mikro kanalın boyutsal doğruluğu azalmaktadır. MJP teknolojisinde reçine mikro nozüllerden püskürtülmektedir. Nozül çapları, minimum boyut özelliği ve parça doğruluğunu belirlemektedir. Ayrıca, dairesel kesitli nozüller nedeniyle

keskin köşelerdeki boyutsal doğruluk oldukça zayıf olmaktadır. 2 mm genişliğindeki profillerden destek malzemeleri kolaylıkla çıkarılabilirken, daha küçük mikro yapılar için uzun bir işlem ve çeşitli kimyasal çözümler gerekmektedir. Su damlası profili, eğri yapısı sayesinde türbülans önlemede oldukça etkilidir. Eklemeli imalatla üretim yöntemlerinde desteksiz yapı sağlamak için de çok uygundur [86].

Çizelge 4.4'te farklı mikro akışkan kanal profillerine sahip numunelerin optik mikroskop görselleri üzerinden 2 boyutlu ölçülendirmeleri verilmiştir. Tüm kanal profillerinde dairesel kesitli nozüllerden kaynaklı olarak keskin köşe elde edilemediği açıkça görülmektedir. Su damlası profil tipine ait ölçülendirmelerde; Ø1 mm olarak tasarlanan kanalın Ø1,18 mm; Ø2 mm olarak tasarlanan kanalın Ø2,34 mm ve Ø3 mm olarak tasarlanan kanalın Ø3,28 mm olarak basıldığı görülmektedir. Ayrıca keskin kenar hatları 0,3 mm radyus olarak basılmıştır. Kare profil tipine ait ölçülendirmelerde; 1 mm olarak tasarlanan kanalın 1,05 mm; 2 mm olarak tasarlanan kanalın 2,06 mm ve 3 mm olarak tasarlanan kanalın 3,04 mm olarak basıldığı görülmektedir. Yine aynı şekilde keskin kenarlar 0,1 mm ve 0,2 mm radyus olarak elde edilmiştir. Üçgen profil tipine ait ölçülendirmelerde; 1mm olarak tasarlanan kanalın 1,07 mm; 3 mm olarak tasarlanan kanalın 3,18 mm ve 5 mm olarak tasarlanan kanalın 5,33 mm olarak basıldığı görülmektedir. Profilin alt kenarları keskin kenar olarak elde edilirken, sivri uç kenarları 0,1 ve 0,2 mm radyus olarak basılmıştır. Paralelkenar profil tipine ait ölçülendirmelerde; 1 mm olarak tasarlanan kanalın 1,28 mm; 1,2 mm olarak tasarlanan kanalın 1,47 mm; 1,5 mm olarak tasarlanan kanalın 1,73 mm ve 2 mm olarak tasarlanan kanalın 2,22 mm basıldığı gösterilmiştir. Ayrıca profilin yan kenarları nispeten keskin kenar olarak elde edilirken, yine aynı şekilde sivri uç kenarları 0,1 ve 0,2 mm radyus olarak basılmıştır. Son olarak dairesel profil tipine ait ölçülendirmelerde ise; Ø1mm olarak tasarlanan kanalların Ø0,97 mm, Ø0,99 mm, Ø1,03 mm, Ø1,04 mm ve Ø1,11 mm olarak basıldığı görülmektedir.

Farklı akışkan profil şekillerine göre ölçülendirmelerde sapma oranları da farklılık göstermektedir. Numuneler boyutsal doğrulukları açısından kıyaslandığında dairesel, kare ve üçgen profiller nispeten su damlası ve paralelkenar profil şekillerine göre daha az sapma oranıyla basılmıştır. Optimum boyut, baskı ve yüzey özelliklerini elde edebilmek amacıyla dairesel kesit profil şekline sahip numuneler ile LOC üretim çalışmalarına devam edilmiştir.

Çizelge 4.4. Farklı mikro akışkan kanal profillerine sahip numunelerin boyut özellikleri

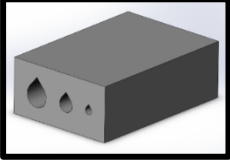
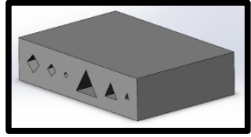
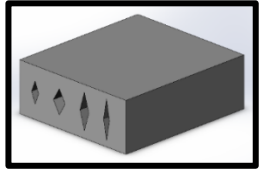
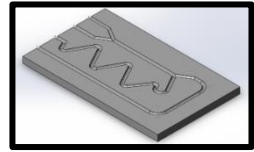
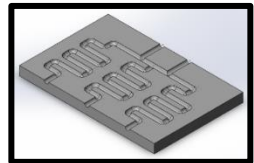
Tip	3 Baskılı Örnek Numunelerin Boyut Özellikleri
Su Damlası	
Kare	
Üçgen	

Çizelge 4.4. (devam) Farklı mikro akışkan kanal profillerine sahip numunelerin boyut özellikleri

Paralelkenar	
Dairesel	

Farklı mikro akışkan kanal profillerine sahip numunelerin baskı istatistikleri, Eİ için cihaz tasarımı kapsamındaki faktörler (baskı süresi, parça ağırlığı, kullanılan malzeme miktarı ve yaklaşık maliyet gibi) Çizelge 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4.5. Farklı mikro akışkan kanal profillerine sahip numunelerin yapı istatistikleri

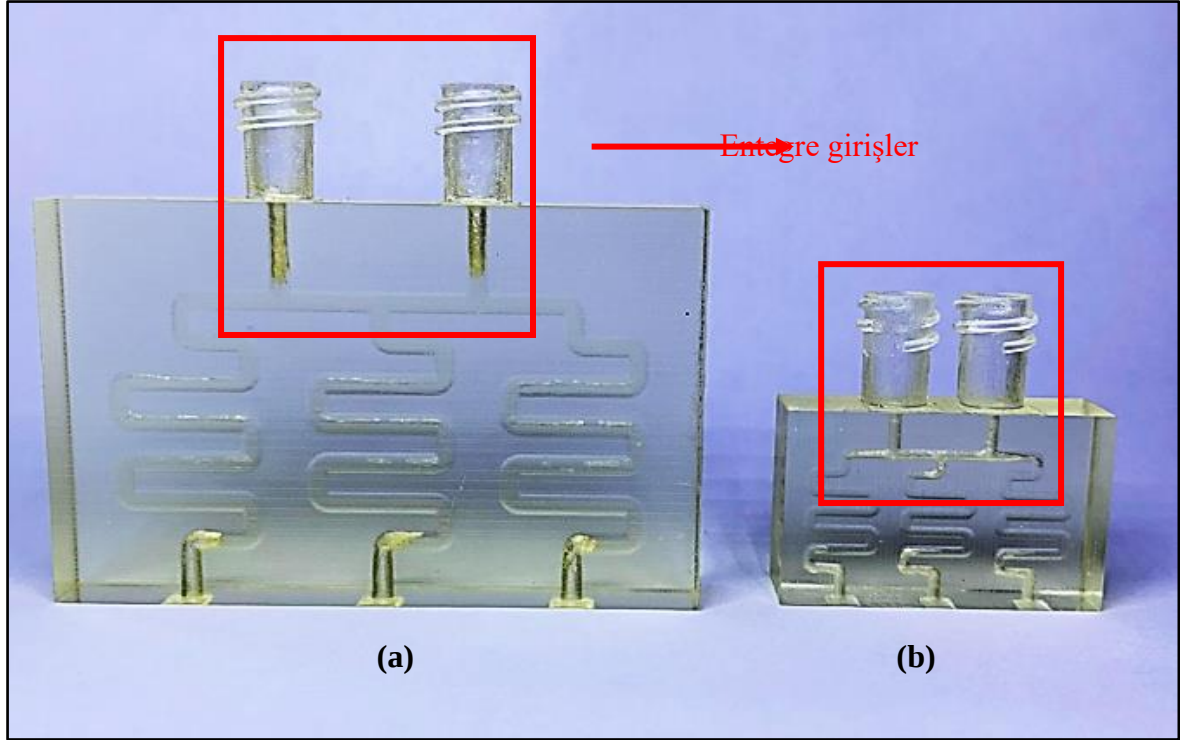
Kanal profili	Boyut (mm)	Kullanılan model malzeme(gr)	Kullanılan destek malzeme (gr)	Yazdırma süresi (saat:dak)	Üretim maliyeti (\$)
Su damlası 	20×14×7	3	2	01:45	1,7
Kare-üçgen 	20×29×7	7	3	01:45	3,5
Paralelkenar 	20×18×7	4	2	01:45	2,1
Dairesel 	44×27×4	4	2	01:12	2,1
Dairesel 	30×20×4	4	2	01:09	2,1

LOC cihazlarının Eİ ile üretiminin, geleneksel imalat yöntemlerine göre tasarım esnekliği, hızlı üretim ve uygun maliyet gibi avantajlar sunduğu bilinmektedir. Çizelge 4.5'te yer alan veriler doğrultusunda örnek bir uygulama için tasarlanacak ve üretilecek olan LOC cihazının yaklaşık maliyeti ve üretim süresi belirlenebilmektedir. Yazıcıda kullanılan destek malzemenin, model malzemenin neredeyse ikide birine mal olduğunu belirtmek gerekmektedir. Günümüzde, MJP tabanlı bir yazıcı ile birçok farklı uygulamada kullanılmak üzere, yaklaşık 2 \$ üretim maliyetine sahip bir LOC cihazı üretilebilmektedir.

Yapılan görsel incelemelerle birlikte MJP teknolojisiyle üretilen tüm farklı kanal geometrilerine sahip numuneler, kanalları destek yapı kullanımı gerektirmeyecek şekilde

tasarlanmalarına rağmen cihaz tarafından destek yapıları kullanarak basılmıştır. 3B baskısı gerçekleştirilen numuneler SUP706 destek malzemesi kullanılarak üretilmiştir. Değerlendirmelerde kanallar içerisindeki desteklerin çözülmesinin ve çıkarılmasının en önemli problemlerden biri olduğuna karar verilmiştir. Baskı işlemi sonrasında destek yapılarının mikro kanallardan çıkarılması için numuneler 50°C sıcaklıktaki NaOH (kostik soda) çözeltisi içerisinde bekletilmiştir. Çözeltinin kanallar içerisindeki destek yapılarını çözdüğü görülmüştür. Ancak çözülen destek kalıntılarının kanallardan dışarı çıkarılması gerekmektedir. Destek yapılarının uçtan uca olan lineer mikro kanallardan çözülerek çıkarılabildiği gözlemlendikten sonra çalışmalara kıvrımlı ve daha karmaşık geometrilere sahip numuneler üretilerek devam edilmiştir. Kıvrımlı mikro kanal yapıları tasarlanırken çeşitli klinik çalışmalar göz önünde bulundurulmuştur. Çalışmalarda kullanılacak farklı tür sıvıların kusursuz ve homojen bir şekilde karıştırılabilmeleri hedeflenmiştir.

Yapılan ilk görsel değerlendirmelerde, çözelti sıvısının mikro kanalların her yerine yeterli miktarda nüfuz etmediği ve bundan dolayı çözeltinin destek yapılarını yeteri kadar çözemediği görülmüştür. Çözelti içerisine bırakılan numunelerde, ortamın oluşturduğu sıvı basıncı ile kanalların sadece giriş kısımlarındaki destek yapıları çözünerek gevşeyebilmiştir. Ancak kanallar boyunca daha ileri kısımlara gidildiğinde çözelti yeteri kadar ilerleyemediği için destek yapıları tam olarak çözünememiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda; numune kanallarının her yerine yeteri kadar çözelti sıvısının iletilebilmesi için, kanal girişlerine 2 entegre giriş (medikal şırınga veya şırınga hortumu bağlantısı için) tasarlanmış ve 3B baskısı gerçekleştirilmiştir (Resim 4.19). Standart ölçülere sahip medikal şırınga veya şırınga hortumu bağlanabilen entegre girişler sayesinde, sıvı sızdırmazlığı minimum olacak şekilde çözelti sıvısının mikro kanallara gönderilebilmesi ve ortam basıncından daha fazla bir sıvı basıncı uygulanarak destek yapılarının daha güçlü bir şekilde çıkarılması hedeflenmiştir.



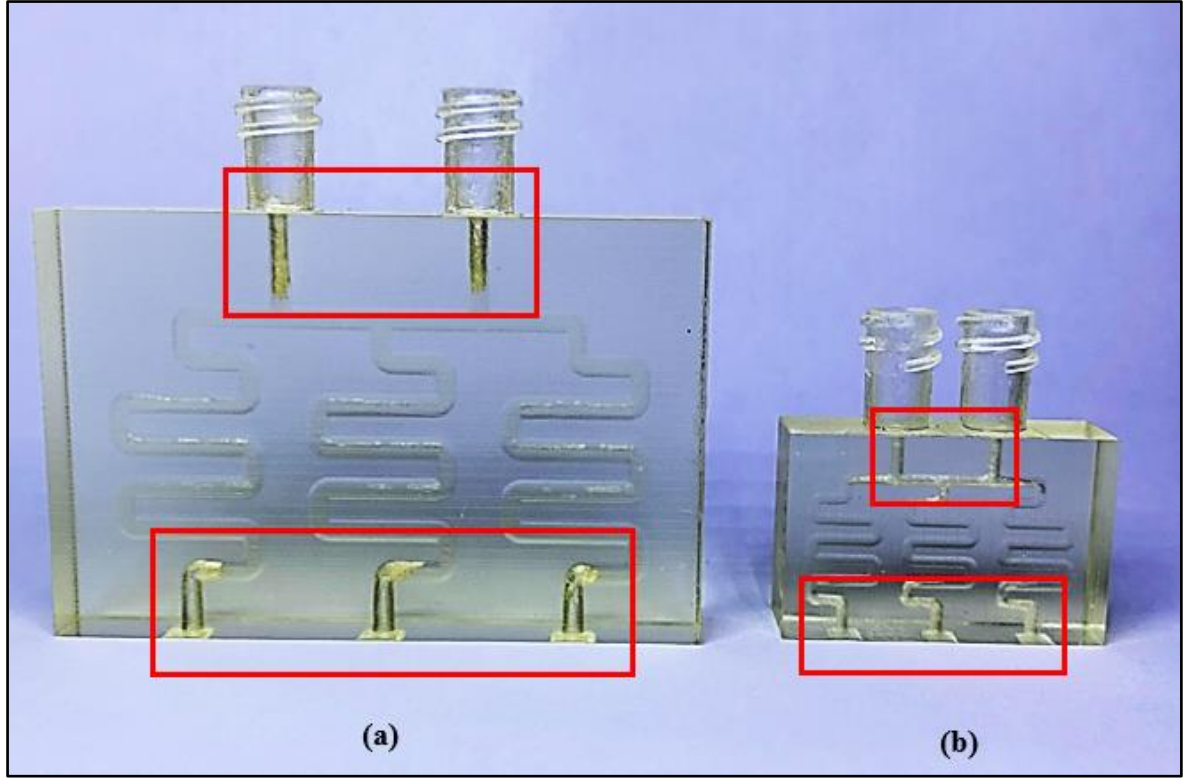
Resim 4.19. Entegre girişler eklenen ve 3B baskısı yapılan numuneler; a) Kanal çapı 2 mm olan numune, b) Kanal çapı 1 mm olan numune

Entegre girişler eklendikten sonra 3B baskısı yapılan numunelere şırınga ve şırınga hortumu bağlantıları yapılabilmesi için girişlerdeki destek yapılarının çıkarılması gerekmektedir. Bunun için numuneler 50°C sıcaklıktaki NaOH (kostik soda) çözeltisi içerisinde bekletilmiştir. Giriş kısımlarında yer alan destek yapıları çözülerek çıkarılmıştır. Daha sonra giriş yapılarının tasarım doğrulukları kontrol edilmiştir (Resim 4.20). Boyutsal doğrulukları onaylanan numunelere deney sıvısı enjekte edilerek sıvı sızdırmazlıkları görsel olarak test edilmiştir. Yapılan görsel değerlendirmeler sonucunda; tasarıma eklenen girişler sayesinde kanallara deney sıvısı enjekte edildiğinde önceki deneylerde ortaya çıkan sıvı sızdırma probleminin en aza indirildiği görülmüştür. Ancak, diğer çalışmaların aksine kanallara daha yüksek basınçta çözelti sıvısı enjekte edilebilmesine rağmen, diğer numunelerde olduğu gibi çözelti sıvısının mikro kanalların her yerine yeterli miktarda nüfuz etmediği ve bundan dolayı çözeltinin destek yapılarını yeteri kadar çözemediği görülmüştür.



Resim 4.20. Entegre girişe sahip 3B baskılı cihazın şırınga hortumu bağlanmış görüntüsü

Resim 4.21’de kırmızı ile vurgulanan kısımlardaki destek yapıları çözülmüş ve kanallardan çıkarılabilmektedir. Diğer kısımlarda destek yapıları ile dolu olan mikro kanallar görülmektedir.

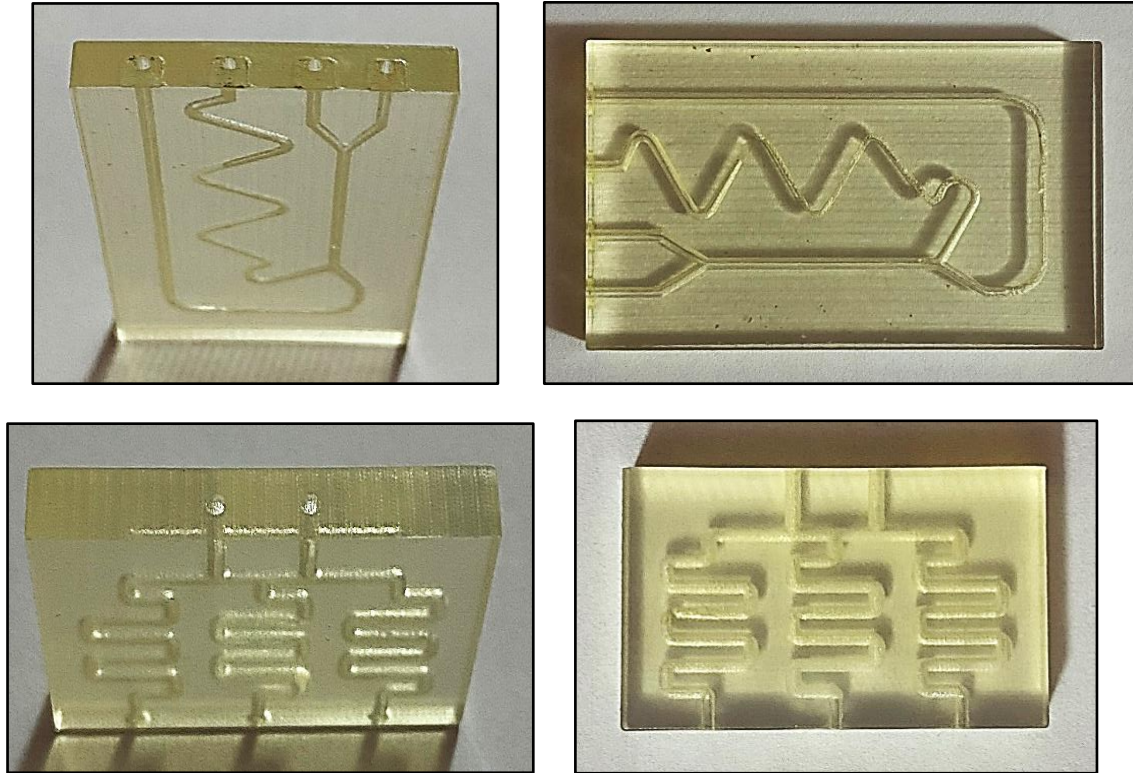


Resim 4.21. Entegre girişler eklenen ve 3B baskısı yapılan numunelerde çözülen ve çözülmeyen destek yapılarının gösterilmesi

Birçok avantaja sahip olan MJP tabanlı eklemeli imalat tekniği ile mikro kanal üretiminin en büyük problemi, baskı sonrasında destek yapılarının kanallardan dışarı çıkarılmasıdır. Bu problemi en aza indirmek veya ortadan kaldırmak için 3B baskısı yapılacak kanalların destek yapı kullanımına gerek olmadan tasarlanması veya destek yapılarının çözülebilmesi oldukça önemlidir. Objekt 30 Prime yazıcı ile basılan tüm numune örnekleri yazıcı baskı özellikleri ve sınırlamaları açısından değerlendirilmiştir. Yapılan testler ve gözlemler sonucunda; yazıcının 3B baskı kuralları çerçevesinde destek yapı kullanımına gerek olmayan her çıkıntı için (yazdırma yüzeyi ile yazdırılan katman arasında kalan açının 45 derece ve daha küçük olduğu çıkıntılar) destek yapı kullandığı görülmüştür. Farklı geometrilerde (dairesel, su damlası, üçgen, kare ve paralelkenar) tasarlanan tüm kanallar yazıcı tarafından destek yapı kullanılarak basılmıştır. Yazıcının sınırlandırılan bu özelliğinden dolayı desteksiz yazdırma işlemi gerçekleştirilemediği için; destek yapılarının baskı sonrasında çözülürken kanallardan çıkarılması gerekmektedir. Bu sebeple firma tarafından çözünebilir olduğu belirtilen çözünebilir destek malzemesi (SUP706-Stratasys) temin edilmiştir. Ancak çözünebilir destek malzeme ile basılan mikro akışkan numunelerde de destek yapılarının çıkarılması problem olmuştur.

Deneyisel olarak elde edilen tüm veriler ve sonuçlar doğrultusunda; kullanılan eklemeli imalat tekniği değiştirilerek UV LCD 3B baskı teknolojisi ile çalışmalara devam edilmesine karar verilmiştir. Bu teknoloji, sıvı haldeki fotopolimer reçinenin bir LCD ekran vasıtasıyla katman katman k r lenmesi prensibine dayanan bir 3B baskı tekniğidir. Çalışmalarda Gazi Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Endüstriyel Tasarım Mühendisliğı Bölümünde bulunan Creality firmasına ait LD-002 R yazıcı kullanılmıştır.

Resim 4.22’de gösterilen önceden tasarlanmış kıvrımlı ve karmaşık mikro kanallar destek yapı olmadan Creality Transparan Reçine kullanılarak üretilmiştir. Numuneler, çapları 1 mm olan dairesel profile sahip kıvrımlı kanallardan oluşacak şekilde tasarlanmıştır. Bu baskı işlemlerindeki en önemli noktalardan biri, baskı sonrasında kanallar içerisinde biriken sıvı haldeki k r lenmemiş reçinenin kanallardan dışarı çıkarılmasıdır. Sıvı reçinenin kanallardan temizlenebilmesi için izopropanol alkol ile yıkama yapılmıştır. İyi bir temizleme işlemi sonrasında istenildiğı gibi açık mikrokanallar elde edilebilmiştir.

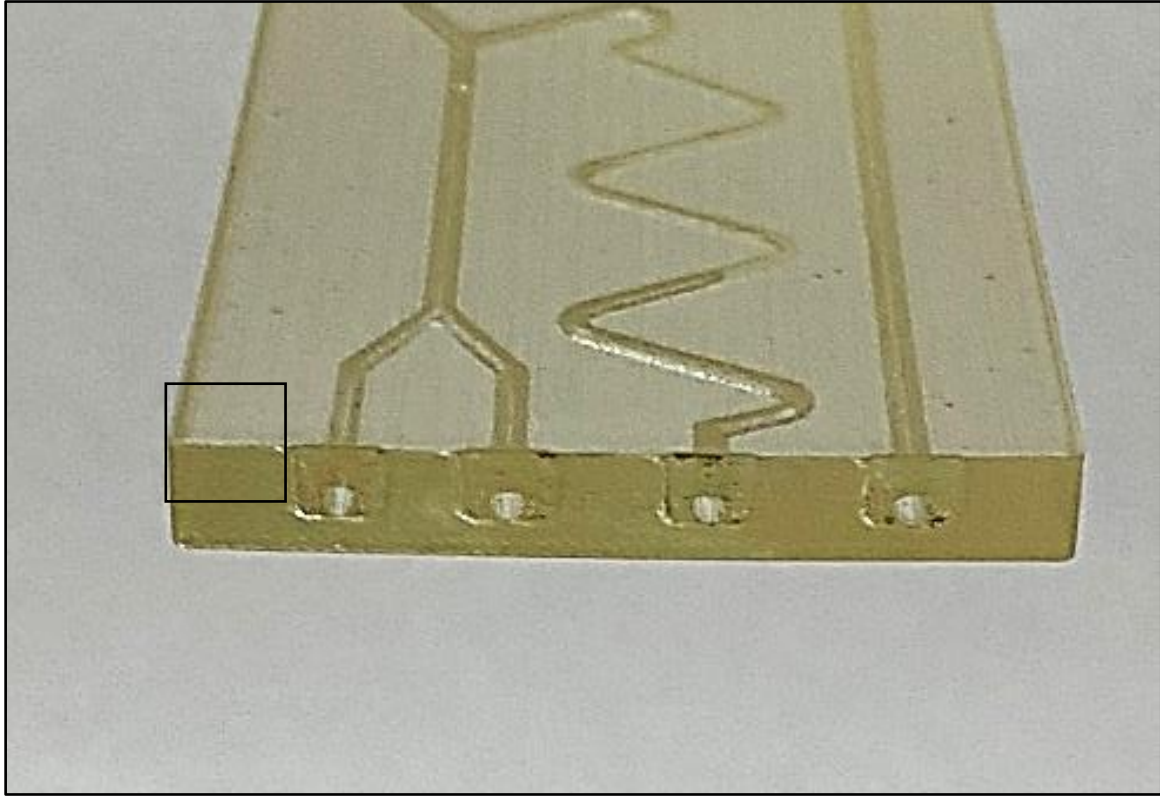


Resim 4.22. UV LCD 3B baskılı dairesel kanal profiline sahip farklı numune  rnekleri

UV LCD 3B baskı tekniğı; SLA yöntemine benzer bir üretim süreci içeren eklemeli imalat teknolojisidir. SLA 3B yazıcıda fotopolimer reçine UV lazer ışık kaynağı kullanılarak

kürlenirken, UV LCD 3B yazıcıda reçine LCD led ile UV ışığa maruz bırakılarak kürlenmektedir. Yazıcı platformu, sıvı fotopolimer reçineyle dolu bir hazne içerisine batırılmaktadır ve daha sonra sıvı fotopolimer reçine LCD ekrandan gelen UV ışık sayesinde katman halinde kürlenerek katılaştırılmaktadır. Katman oluşturulduktan sonra platform aşağı hareket etmektedir ve parça üzeri yeniden sıvı reçine ile kaplanmaktadır. Işık bir sonraki katmanı da kürleyerek katılaştırmaktadır ve bu işlem tekrarlanarak katman katman istenilen 3B parça üretilmektedir.

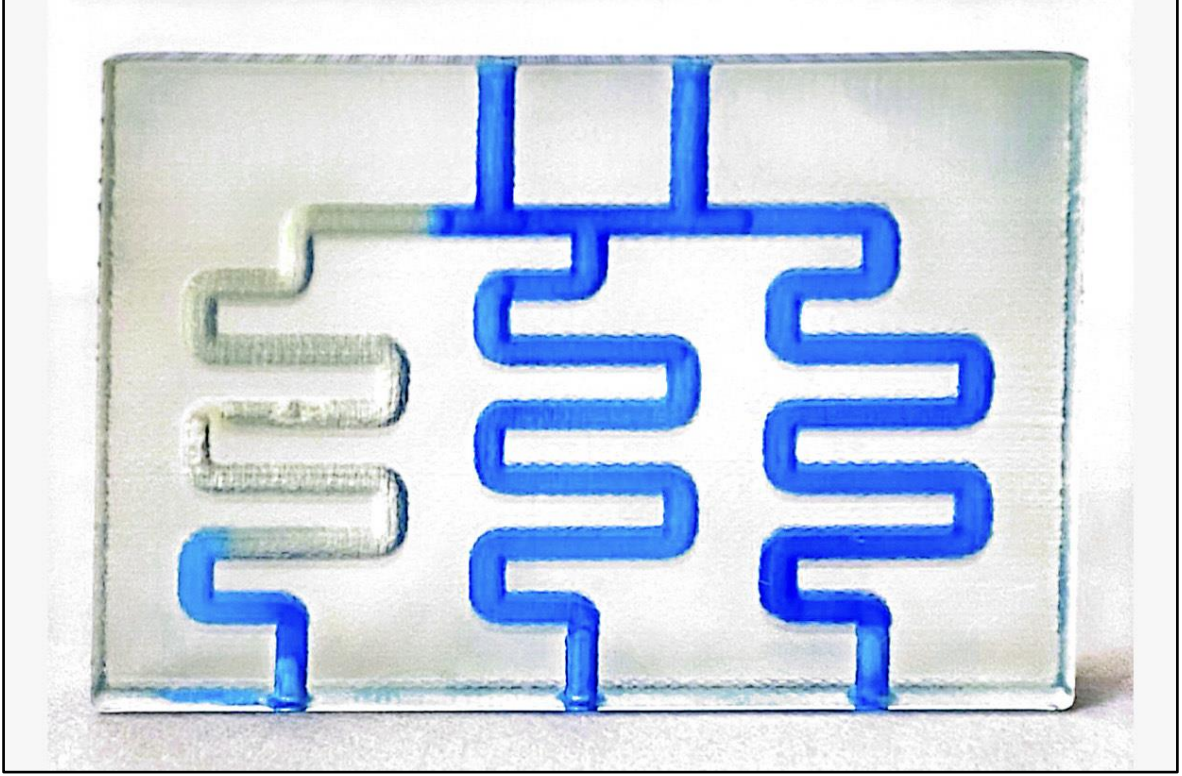
Baskı süreci sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta; haznedeki sıvı reçinede platformun dalma hareketinden dolayı hava kabarcıkları oluşmasıdır. Resim 4.23'te gösterilen numunedeki kanallar destek yapı kullanılmadan açık bir şekilde üretilebilmiştir. Fakat üretim sırasında katmanlar arasında bir hava kabarcığı oluşmuştur.



Resim 4.23. 3B baskılı kanal içerisindeki hava kabarcığının detaylı gösterimi

3B baskılı numuneye kanal açıklıklarının test edilebilmesi ve sıvı akışının gözlemlenebilmesi için kanal renklendirme deneyi yapılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Resim 4.24'te renklendirilmiş kanallar gösterilmektedir. Kanal içerisine gönderilen renkli sıvının kanallardan başarılı bir şekilde geçtiği görülmektedir. Sıvı geçişinin olmadığı kanalda hava kabarcığı bulunmaktadır. Baskı sırasında oluşan hava kabarcığı sebebiyle kanal bağlantısında kopma oluşmuş ve sıvı akışında bozulma meydana gelmiştir. Mikro kanallarda oluşan tıkanıklığın oluşturduğu basınç nedeniyle de renkli sıvı kabarcığa kadar ilerleyememiştir ve istenildiği gibi sıvı geçişi sağlanamamıştır. Ancak diğer kanallarda

herhangi bir sorun tespit edilmemiş ve istenilen mikro kanal açıklığı başarılı bir şekilde sağlanabilmiştir.



Resim 4.24. 3B baskılı kanalların renklendirilmiş gösterimi

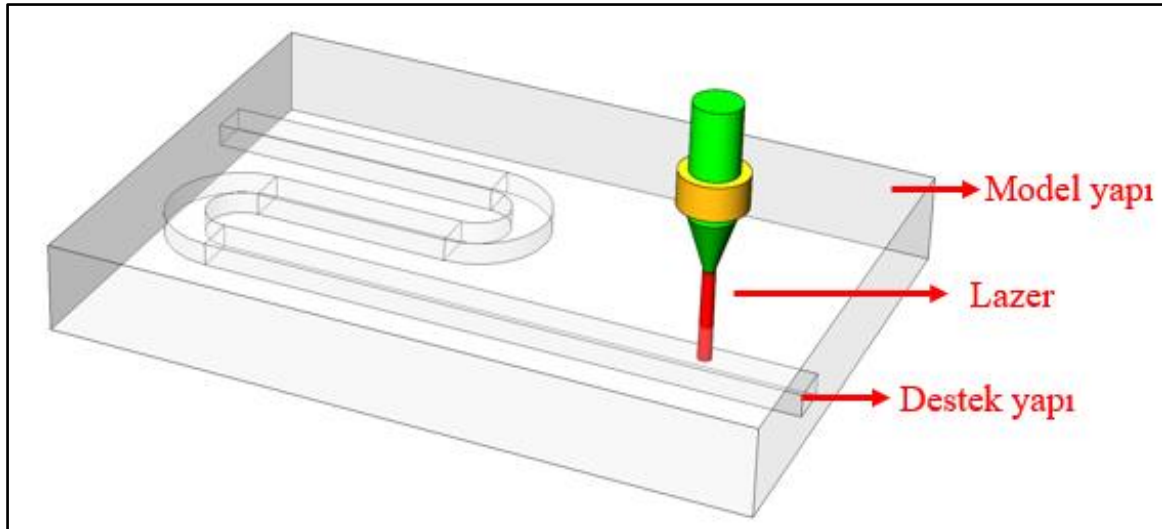
5. SONUÇ

Eİ teknolojisi ile LOC'lar, geleneksel yöntemlere kıyasla daha küçük hacimli, hızlı, uygun maliyetli ve uzmanlık gerekmeden üretilmektedir. Tüm bu avantajlara rağmen, LOC'ların üretiminde Eİ yönteminin sınırlamalarını dikkate almak önemlidir. Tasarım kriterleri göz önünde bulundurularak, mikro kanalların üretiminde karşılaşılan olası engeller, katmanlı imalat için tasarım (Design for Additive Manufacturing-DfAM) yaklaşımı ile açıklanmıştır. 3B baskılı numunelerde görülen yüzey pürüzlülüğü ve boyutsal sapmalar bu kapsamda incelenmiştir. Eİ ile LOC tasarımında keskin kenarlardan kaçınılmalıdır. Ek olarak, yüzey kalitesini iyileştirmek ve boyutsal doğruluğu sağlamak için mikro kanalların tasarımı hassas bir şekilde ölçeklendirilmelidir. Tek parça olarak üretilen LOC'un sıvı sızdırmazlığı, iki parçadan üretilen LOC'a göre çok daha iyidir. Çünkü iki parçalı LOC cihazında; parçaların birbiri üzerinden kaymaması, aşağı yukarı hareket etmemesi ve parçalar arasında boşluk kalmaması için tasarlanan bağlantı yapıları olsa dahi sıvı her zaman bulunduğu en kısa yoldan dışarı çıkma eğilimindedir.

Farklı mikro akışkan kanal geometrileri kullanılarak lineer ve homojen bir akış sağlanabilmekte ve destek gerektirmeyen mikro kanallar üretilerek destek yapılarının kaldırılmasındaki zorluk ortadan kaldırılabilmektedir. Ancak 3B baskı için kullanılacak yazıcılara ait özelliklerin ve sınırlamaların, baskı işlemlerinde destek yapı kullanımını doğrudan etkilediği unutulmamalıdır. MJP yöntemiyle mikro akışkan kanal üretiminin en büyük zorluklarından birinin, mikro akışkan kanallardan destek yapılarının ayrılması olduğu özellikle bilinmelidir.

6. ÖNERİ

Eklemeli imalat yöntemiyle mikro akışkan kanal üretiminde en büyük zorluklardan birinin, baskı sonrasında destek yapılarının kanallardan çıkarılması olduğu önceki bölümlerde detaylıca açıklanmıştı. Spektrofotometre analizi sonucunda; MJP yöntemi ile üretimde kullanılan model ve destek malzemelerinin kürlenme dalga boyları belirlenmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda; tamamen katılaştığında mikro kanallardan ayrılması oldukça zor olan bu destek yapılarının, model malzemesinin tam geçirgen olduğu ve destek malzemesinin tam absorbe ettiği dalga boyundaki bir lazer yardımıyla yakılarak kanallardan tahliye edilebileceği önerilmektedir. Şekil 6.1’de lazer kullanılarak destek malzemesi yakma işlemi şematik olarak gösterilmiştir. Belirlenen uygun dalga boyundaki lazer, model malzemeden geçecek ve destek malzemesi tarafından emilerek kanallardaki yapıların gevşemesini sağlayacaktır. Böylece kül haline gelen destek yapılarının kanallardan çıkarılması daha kolay olabilecektir.



Şekil 6.1. Destek malzemesinin lazer kullanılarak kanallardan ayrılmasının şematik gösterimi

KAYNAKLAR

1. İnternet: Ürkmez B. Lab on a Chip *Cipec*. Web: <http://www.acikbilim.com/2014/01/dosyalar/miniyatur-laboratuvarlar-1.html>, Son Erişim Tarihi: 04.05.2021.
2. Chow, A. W. (2002). Lab-on-a-chip: Oppurtunities for chemical engineering. *AICHE Journal*, 48(8), 1590-1595.
3. Gupta, K., Kim, D. H., Ellison, D., Smith, C., Kundu, A., Tuan, J. Ve Levchenko, A. (2010). Lab-on-a-chip devices as an emerging platform fors tem cell biology. *Lab on a chip*, 10(16), 2019-2031.
4. Li, G. P., Bachman, M. ve Lee, A. (2004). *U.S. Patent Application No. 10/763*.
5. Chin, C. D., Linder, V. ve Sia, S. K. (2007). Lab on a chip devices for global helalth: Past studies and future oppurtunies. *Lab on a chip*, 7(1), 41-57.
6. Rios, Á., Zougagh, M. ve Avila, M. (2012). Miniaturization through lab-on-a-chip: Utopia or reality for routine laboratories A review. *Analytica Chimica Acta*, 740(28), 1-11.
7. İnternet: Britannica. Membrane *Cipec*. Web: <https://www.britannica.com/science/membrane-biology>, Son Erişim Tarihi: 04.05.2021.
8. Hansen, C. L., Skordalakes, E., Berger, J. M., ve Quake, S. R. (2002). A robust and scalable microfluidic metering method that allows protein crystal growth by free interface diffusion. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 99, 16531-16536.
9. Takayama, S., Ostuni, E., LeDuc, P., Naruse, K., Ingber, D. E., Whitesides, G. M. (2001). Subcellular positioning of small molecules. *Nature*, 411(1016), 125-136.
10. Ren, K., Zhou, J. ve Wu, H. (2013). Materials for microfluidic chip fabrication. *Accounts of chemical research*, 46(11), 2396-2406.
11. İnternet: Materials for microfluidic device fabrication: a review *Cipec*. URL: <https://www.elflow.com>, Son Erişim Tarihi: 04.05.2021.
12. İnternet: Kemp, G. Capillary electrophoresis *Cipec*. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Capillary_electrophoresis, Son Erişim Tarihi: 04.05.2021.
13. Wu, W. I., Sask, K. N., Brash, J. L. ve Selvaganapathy, P. R. (2012). Polyurethane-based microfluidic devices for blood contacting applications. *Lab on a Chip*, 12(5), 960-970.
14. Nge, P. N., Rogers, C. I. ve Woolley, A. T. (2013). Advances in microfluidic materials, functions, integration, and applications. *Chemical Reviews*, 113(4), 2550-2583.

15. Grist, S. M., Oyunerdene, N., Flueckiger, J., Kim, J., Wong, P. C., Chrostowski, L. ve Cheung, K. C. (2014). Fabrication and laser patterning of polystyrene optical oxygen sensor films for lab-on-a-chip applications, *Analyst*, 139(22), 5718-5727.
16. Ogończyk, D., Węgrzyn, J., Jankowski, P., Dąbrowski, B. ve Garstecki, P. (2010). Bonding of microfluidic devices fabricated in polycarbonate. *Lab on a Chip*, 10(10), 1324-1327.
17. Bilenberg, B., Nielsen, T., Clausen, B. ve Kristensen, A. (2004). PMMA to SU-8 bonding for polymer based lab-on-a-chip systems with integrated optics. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 14(6), 814.
18. Testouri, A., Ranft, M., Honorez, C., Kaabeche, N., Ferbitz, J., Freidank, D. ve Drenckhan, W. (2013). Generation of crystalline polyurethane foams using millifluidic Lab-on-a-Chip technologies, *Advanced Engineering Materials*, 15(11), 1086-1098.
19. Daw, R., Finkelstein, J. (2006). Lab on a chip. *Nature*, 442(7101), 64-82.
20. Carve, M., Wlodkowic, D. (2018). 3D-Printed chips: Compatibility of additive manufacturing photopolymeric substrata with biological applications. *Micromachines*, 9(2), 91.
21. Bhattacharjee, N., Urrios, A., Kang, S. ve Folch, A. (2016). The upcoming 3D-printing revolution in microfluidics. *Lab on a Chip*, 16(10), 1711-1948.
22. Su, W., Cook, B. S., Fang, Y. ve Tentzeris M. M. (2016). Fully inkjet-printed microfluidics: a solution to low-cost rapid three-dimensional microfluidics fabrication with numerous electrical and sensing applications. *Scientific Reports*, 6(35111).
23. Knowlton, S., Yu, C. H., Ersoy, F., Emadi, S., Khademhosseini, A. ve Taşoğlu, S. (2016). 3D-printed microfluidic chips with patterned, cell-laden hydrogel constructs. *Biofabrication*, 8(2), 237-249.
24. Lee, J. M., Zhang M. ve Yeong, W. Y. (2016). Characterization and evaluation of 3D printed microfluidic chip for cell processing. *Microfluidics and Nanofluidics*, 20(1), 33-48.
25. Zhou, Y. (2017). The recent development and applications of fluidic channels by 3D printing. *Journal of Biomedical Science*, 24(80), 928-949.
26. Macdonald, N. P., Cabot, J. M., Smejkal, P., Guijt, R. M., Paull B. ve Breadmore, M. C. (2017). Comparing microfluidic performance of three-dimensional (3D) printing platforms. *Analytical Chemistry*, 89(7), 3858-3866.
27. Kotz, F., Mader, M., Dellen, N., Risch, P., Kick, A., Helmer, D., ve Rapp, B. E. (2020). Fused deposition modeling of microfluidic chips in polymethylmethacrylate. *Micromachines*, 11(9), 873.
28. Beauchamp, M. J., Nordin, G. P. ve Woolley, A. T. (2017). Moving from millifluidic to truly microfluidic sub-100- μm cross-section 3D printed devices. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409(12), 4311-4319.

29. O'Neill, P. F., Azouz, A. B., Vázquez, M., Liu, J., Marczak, S., Slouka, Z., Chang, H. C., Diamond, D. ve Brabazon, D. (2014). Advances in three-dimensional rapid prototyping of microfluidic devices for biological applications. *Biomicrofluidics*, 8(5), 052112.
30. Sima, F., Sugioka, K., Vázquez, R. M., Osellme, R., Kelemen, L. ve Ormos, P. (2018). Three-dimensional femtosecond laser processing for lab-on-a-chip applications. *Nanophotonics*, 7(3), 613-634.
31. Zhang, J. M., Ji, O. ve Duan, H. (2019). Three-dimensional printed devices in droplet microfluidics. *Micromachines*, 10(11), 754.
32. Zhang, J. M., Li, E. Q., Aguirre-Pablo, A. A. ve Thoroddsen, S. T. (2015). A simple and low-cost fully 3D-printed non-planar emulsion generator. *Royal Society of Chemistry Advances*, 6, 2793-2799.
33. Song, R., Abbasi, S. M. ve Lee, J. (2019). Fabrication of 3D printed modular microfluidic system for generating and manipulating complex emulsion droplets. *Microfluidics and Nanofluidics*, 23(7), 92.
34. Ji, Q., Zhang, J. M., Liu, Y., Li, X., Lv, P., Jin, D. ve Duan, H. (2018). A modular microfluidic device via multimaterial 3D printing for emulsion generation. *Scientific Reports*, 8(4791), 1-11.
35. Donvito, L., Galluccio, L., Lombardo, A., Morabito, G., Nicolosi, A. ve Reno, M. (2015). Experimental validation of a simple, low-cost, T-junction droplet generator fabricated through 3D printing. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 25(3), 124-130.
36. Zhu, F., Macdonald, N., Skommer, J. ve Wlodkowic, D. (2015). Biological implications of Lab-on-a-Chip devices fabricated using multi-jet modelling and stereolithography processes. *SPIE Microtechnologies*, 9518(8), 40-48.
37. Sochol, R.D., Sweet, E., Glick, C. C., Venkatesh, S., Avetisyan, A., Ekman, K. F., Raulinaitis, A., Tsai, A., Wienkers, A., Korner, K., Hanson, K., Long, A., Hightower, B. J., Slatton, G., Burnett, D. C., Massey, T. L., Iwai, K., Lee, L. P., Pister, K. S. J. Ve Lins, L. (2016). 3D printed microfluidic circuitry via multijet-based additive manufacturing. *Royal Society of Chemistry Advances*, 16(5), 668-678.
38. Castiaux, A. D., Pinger, C. W., Hayter, E. A., Bunn, M. E., Martin, R. S. ve Spence, D. M. (2019). PolyJet 3D-printed enclosed microfluidic channels without photocurable supports. *Analytical Chemistry*, 91(10), 6910-6917.
39. Gale, B. K., Jafek, A. R., Lambert, C. J., Goenner, B. L., Moghimifam, H., Nze, U. C. ve Kamarapu, S. K. A. (2018). Review of current methods in microfluidic device fabrication and future commercialization prospects. *Inventions*, 3(3), 60.
40. Jadhav, A. D., Wei, L. ve Shi, P. (2016). Compartmentalized platforms for neuropharmacological research. *Current Neuropharmacology*, 14(1), 72-86.

41. Taylor, A. M., Blurton-Jones, M., Rhee, S.W., Cribbs, D. H., Cotman, C. W. ve Jeon, N. L. (2005). A microfluidic culture platform for CNS axonal injury, regeneration and transport. *Nature Methods*, 2(8), 599–605.
42. Heckeke, M. ve Schomburg, W. K. (2004). Review on micro molding of thermoplastic polymers. *J. Micromechanics and Microengineering*, 14.
43. Wu, J., Gu, M. (2011). Microfluidic sensing: State of the art fabrication and detection techniques. *Journal of Biomedical Optics*, 16(8).
44. Chua, C. K., Leong, K. F. (2016). 3D printing and additive manufacturing: Principles and applications. *World Scientific*, 2-9.
45. Sood, A. K., Ohdar, R. K. ve Mahapatra, S. S. (2010). Parametric appraisal of mechanical property of fused deposition modelling processed parts. *Mater Des.*, 31, 287–295.
46. Zhong, W., Li, F., Zhang, Z., Song, L. ve Li, Z. (2001). Short fiber reinforced composites for fused deposition modeling. *Material Science Engineering. A.*, 301, 125–130.
47. Kruth, J. P., Wang, X., Laoui, T. ve Froyen, L. (2003). Lasers and materials in selective laser sintering. *Assembly Automatic*, 23(4), 357-371.
48. West, A. P., Sambu, S. P. ve Rosen, D. W. (2001). A process planning method for improving build performance in stereolithography. *Computer Aided Design.*, 33(1), 65-79.
49. Dudek, P. (2013). FDM 3D printing technology in manufacturing composite elements. *Arch Metall Mater*, 58(4), 1415-1418.
50. Walczak, R. ve Adamski, K. (2015). Inkjet 3D printing of microfluidic structures-on the selection of the printer towards printing your own microfluidic chips. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 25(8).
51. Lee, J. M., Zhang, M. ve Yeong, W. Y. (2016). Characterization and evaluation of 3D printed microfluidic chip for cell processing. *Microfluidics and Nanofluidics*, 20(1), 5.
52. Bauer, M. ve Kulinsky, L. (2018). Fabrication of a lab-on-chip device using material extrusion (3D printing) and demonstration via Malaria-Ab ELISA. *Micromachines*, 9(1), 27.
53. Lantada, A. D., de Blas Romero, A., Schwentenwein, M., Jellinek, C., Homa, J. ve García-Ruíz, J. P. (2017). Monolithic 3D labs-and organs-on-chips obtained by lithography-based ceramic manufacture. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 93(9-12), 3371-3381.
54. Wagner, S. M. ve Walton, R. O. (2016). Additive manufacturing's impact and future in the aviation industry. *Production Planning & Control*, 27(13), 1124-1130.

55. Leal, R., Barreiros, F. M., Alves, L., Romeiro, F., Vasco, J. C., Santos, M. ve Marto, C. (2017). Additive manufacturing tooling for the automotive industry. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 92(5-8), 1671-1676.
56. Van Eijnatten, M., Van Dijk, R., Dobbe, J., Streekstra, G., Koivisto, J. ve Wolff, J. (2018). CT image segmentation methods for bone used in medical additive manufacturing. *Medical Engineering & Physics*, 51, 6-16.
57. Lim, S., Buswell, R. A., Le, T. T., Austin, S. A., Gibb, A. G. ve Thorpe, T. (2012). Developments in construction-scale additive manufacturing processes. *Automation in construction*, 21, 262-268.
58. Go, J. ve Hart, A. J. (2016). A framework for teaching the fundamentals of additive manufacturing and enabling rapid innovation. *Additive Manufacturing*, 10, 76-87.
59. Gürcüm, B. H., Börklü, H. R., Sezer, K. ve Eren, O. (2018). Implementing 3D printed structures as the newest textile form. *J. Fashion Technology. Textile Engineering*, 4, 19.
60. Kitson, P. J., Rosnes, M. H., Sans, V., Dragone, V. ve Cronin, L. (2012). Configurable 3D-printed millifluidic and microfluidic 'lab on a chip' reactionware devices. *Lab on a Chip*, 12(18), 3267-3271.
61. Lee, W., Kwon, D., Choi, W., Jung, G. Y., Au, A. K., Folch, A. ve Jeon, S. (2015). 3D-printed microfluidic device for the detection of pathogenic bacteria using size-based separation in helical channel with trapezoid cross-section. *Scientific Reports*, 5(1), 1-7.
62. Chan, H. N., Chen, Y., Shu, Y., Chen, Y., Tian, Q. ve Wu, H. (2015). Direct, one-step molding of 3D-printed structures for convenient fabrication of truly 3D PDMS microfluidic chips. *Microfluidics and Nanofluidics*, 19(1), 9-18.
63. Chossat, J. B., Tao, Y., Duchaine, V. ve Park, Y. L. (2015). Wearable soft artificial skin for hand motion detection with embedded microfluidic strain sensing. *International conference on robotics and automation (ICRA)*, 2568-2573.
64. Li, J., Rossignol, F. ve Macdonald, J. (2015). Inkjet printing for biosensor fabrication: combining chemistry and technology for advanced manufacturing. *Lab on a Chip*, 15(12), 2538-2558.
65. Comina, G., Suska, A. ve Filippini, D. (2017). 3D printed disposable optics and lab-on-a-chip devices for chemical sensing with cell phones, *International Society for Optics and Photonics*, 10061.
66. Johnson, B. N., Lancaster, K. Z., Hogue, I. B., Meng, F., Kong, Y. L., Enquist, L. W. ve McAlpine, M. C. (2016). 3D printed nervous system on a chip. *Lab on a Chip*, 16(8), 1393-1400.
67. Adamski, K., Kubicki, W. ve Walczak, R. (2016). 3D printed electrophoretic lab-on-chip for DNA separation. *Procedia Engineering*, 168, 1454-1457.

68. Zhu, F., Macdonald, N. P., Cooper, J. M. ve Wlodkowic, D. (2013). Additive manufacturing of lab-on-a-chip devices: promises and challenges. *International Society for Optics and Photonics*, 8923.
69. Waheed, S., Cabot, J. M., Macdonald, N. P., Lewis, T., Guijt, R. M., Paull, B. ve Breadmore, M. C. (2016). 3D printed microfluidic devices: enablers and barriers. *Lab on a Chip*, 16(11), 1993-2013.
70. Krujatz, F., Lode, A., Seidel, J., Bley, T., Gelinsky, M. ve Steingroewer, J. (2017). Additive biotech chances, challenges, and recent applications of additive manufacturing technologies in biotechnology. *New Biotechnology*, 39, 222-231.
71. Lifton, V. A., Lifton, G. ve Simon, S. (2014). Options for additive rapid prototyping methods (3D printing) in MEMS technology. *Rapid Prototyping Journal*.
72. Cesewski, E., Haring, A. P., Tong, Y., Singh, M., Thakur, R., Laheri, S. ve Johnson, B. N. (2018). Additive manufacturing of three-dimensional (3D) microfluidic-based microelectromechanical systems (MEMS) for acoustofluidic applications. *Lab on a Chip*, 18(14), 2087-2098.
73. Pabst, O., Perelaer, J., Beckert, E., Schubert, U. S., Eberhardt, R. ve Tünnermann, A. (2013). All inkjet-printed piezoelectric polymer actuators: Characterization and applications for micropumps in lab-on-a-chip systems. *Organic Electronics*, 14(12), 3423-3429.
74. Takenaga, S., Schneider, B., Erbay, E., Biselli, M., Schnitzler, T., Schöning, M. J. ve Wagner, T. (2015). Fabrication of biocompatible lab-on-chip devices for biomedical applications by means of a 3D-printing process. *Physica Status*, 212(6), 1347-1352.
75. Femmer, T., Flack, I. ve Wessling, M. (2016). Additive manufacturing in fluid process engineering. *Chemie Ingenieur Technology*, 88(5), 535-552.
76. Yazdi, A. A., Popma, A., Wong, W., Nguyen, T., Pan, Y. ve Xu, J. (2016). 3D printing: an emerging tool for novel microfluidics and lab-on-a-chip applications. *Microfluidics and Nanofluidics*, 20(3), 50.
77. Pranzo, D., Larizza, P., Filippini, D. ve Percoco, G. (2018). Extrusion-based 3D printing of microfluidic devices for chemical and biomedical applications: A topical review. *Micromachines*, 9(8), 374.
78. Bhattacharjee, N., Urrios, A., Kang, S. ve Folch, A. The upcoming 3D-printing revolution in microfluidics. *Lab on a Chip*, 16(10), 1720-1742.
79. Amin, R., Knowlton, S., Hart, A., Yenilmez, B., Ghaderinezhad, F., Katebifar, S. ve Tasoglu, S. (2016). 3D-printed microfluidic devices. *Biofabrication*, 8(2).
80. Temiz, Y., Lovchik, R. D., Kaigala, G. V. ve Delamarche, E. (2015). Lab-on-a-chip devices: How to close and plug the lab. *Microelectronic Engineering*, 132, 156-175.
81. Shallan, A. I., Smejkal, P., Corban, M., Guijt, R. M. ve Breadmore, M. C. (2014). Cost-effective three-dimensional printing of visibly transparent microchips within minutes. *Analytical Chemistry*, 86(6), 3124-3130.

82. Lee, K. G., Park, K. J., Seok, S., Shin, S., Park, J. Y., Heo, Y. S. ve Lee, T. J. (2014). 3D printed modules for integrated microfluidic devices. *Rsc Advances*, 4(62), 32876-32880.
83. Symes, M. D., Kitson, P. J., Yan, J., Richmond, C. J., Cooper, G. J., Bowman, R. W. ve Cronin, L. (2012). Integrated 3D-printed reactionware for chemical synthesis and analysis. *Nature Chemistry*, 4(5), 349-354.
84. Au, A. K., Bhattacharjee, N., Horowitz, L. F., Chang, T. C. ve Folch, A. (2015). 3D-printed microfluidic automation. *Lab on a Chip*, 15(8), 1934-1941.
85. Tamayol, A., Bahrami, M. (2010). Microchannels with noncircular cross section. *Fluids Engineering*, 132(11).
86. Guo, X., Zhou, J., Zhang, W., Du, Z., Liu, C., Liu, Y. (2017). Self-supporting structure design in additive manufacturing through explicit topology optimization. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 323(11), 27-63.



GAZİ GELECEKTİR..