



Derleme / Review Article

Journal of Medical Topics & Updates (Journal of MTU)

Doi: 10.5281/zenodo.6989655

Mikroakışkan sistemlerde biyomedikal uygulamalar ve gelişmeler

Biomedical applications and advances in microfluidic systems

Zülfü TÜYLEK 

Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Yeşilyurt MYO Elektronik ve Otomasyon Bölümü, Biyomedikal Cihaz Teknolojisi, Malatya, Türkiye.

ÖZET

Mikroakışkan alan, tipik olarak mikrometre boyutlarına sahip olan ve düşük hacimlerin hassas şekilde işlenmesine izin veren mikro yapıları cihazların kullanımını içerir. Nano alan, yer bilimleri, organik kimya, moleküler biyoloji, yarı iletken fiziği, mikro imalat gibi bilim alanlarını içeren atomik ve moleküler birimin kontrolünün gerçekleştiği ana alandır. Mikro ve nano hacimli çok kademeli sistemler, mikrometre boyutlu kanallar sayesinde mikroakışkan mühendisliğinde yaygınlaşmıştır. Sistemlerdeki akışkanlar mikrometre boyutundaki kanallarda dolaşır. Sistemdeki yüzey gerilimi, enerji kullanımı ve akışkan direnci gibi akışkan davranışını etkileyen faktörler incelenir. Mikroakışkan cihazlar ve sistemler, biyomedikal analiz ve teşhisin yerini alabilecek çeşitli işlemlere sahiptir. Kısa sürede az miktarda numune ve reaktif tüketimi vardır. Gelişmiş otomasyon, kontrol ve yüksek verimli işleme potansiyeli sayesinde daha yüksek düzeyde sistem entegrasyonu elde edilir. Minyatürleştirme, daha iyi tanımlama hızı, maliyet etkinliği, ergonomi ve hassasiyet sağlar. Nanoteknolojinin daha sağlam, daha kaliteli, daha uzun ömürlü, daha ucuz, daha hafif ve daha küçük cihazlar geliştirme eğilimi, minyatürleştirmenin temelini oluşturmaktadır. Aktif farmasötik bileşenleri tek başına veya yüksek basınç koşulları altında biyolojik olarak parçalanabilen polimerik taşıyıcılarla kombinasyon halinde çalıştırarak biyoyararlanım gibi gelişmiş fiziksel özellikler sağlar.

Bu derlemede, mikroakışkan teknolojisi ve sistemi oluşturan bileşenler açıklanacaktır. Tamamlanmış veya devam eden çalışmalar dikkate alınarak literatür taraması yapılacaktır. Mikroakışkan alanında kullanılan teknolojilerde mevcut araştırma konuları ve gelecekteki olası araştırmalar sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Biyomedikal Uygulamalar, Mikroakışkan, Mikroakışkan Hücre Kültürü, Mikroteknoloji

ABSTRACT

The microfluidic field involves the use of microstructured devices that typically have micrometer sizes and allow precise processing of low volumes. The nano field is the main field that includes science fields such as earth science, organic chemistry, molecular biology, semiconductor physics, micromanufacturing where the control of the atomic and molecular unit takes place. Multi-stage systems with micro and nano volumes have become widespread in microfluidic engineering thanks to micrometer-sized channels. The fluids in the systems circulate in micrometer-sized channels. Factors affecting fluid behavior such as surface tension, energy use and fluid resistance in the system are examined. Microfluidic devices and systems have a variety of functions that can replace biomedical analysis and diagnostics. There is a small amount of sample and reagent consumption in a short time. A higher level of system integration is achieved, thanks to the potential for advanced automation, control and high-efficiency processing. Miniaturization results in better diagnostic speed, cost-effectiveness, ergonomics and precision. The trend of nanotechnology to develop more robust, better quality, longer life, cheaper, lighter and smaller devices forms the basis of miniaturization. It provides enhanced physical properties such as bioavailability by operating the active pharmaceutical ingredients alone or in combination with biodegradable polymeric carriers under high pressure conditions.

In this review, the microfluidic technology and the components that make up the system will be described. A literature review will be conducted by considering completed or ongoing studies. Current research topics and possible future research in technologies used in the microfluidic field will be presented.

Keywords: Biomedical Applications, Microfluidic, Microfluidic Cell Culture, Microtechnology

Geliş Tarihi / Received: 31.05.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 10.06.2022

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Zülfü TÜYLEK, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, Biyomedikal Cihaz Teknolojisi, Malatya, Türkiye. e-mail: zulfu.tuyek@ozal.edu.tr

GİRİŞ

Mikroakışkan teknolojisi, daha iyi performansa sahip ürünler üretmek için şimdiye kadar kullanılan en yüksek basınç tekniklerinden biridir. Mikroakışkan teknolojisi, mikrolitreler ve pikolitreler arasındaki küçük hacimli sıvıları işlemenin bir yoludur. Akışkan akışına yardımcı olan bu teknikler genellikle aktif veya pasif olarak sınıflandırılır. Aktif mikroakışkanlar biyolojik örneklerin hareketini, taşınmasını ve analizini içerir. Yüksek hacimli tarama, teşhis ve araştırma uygulamalarında küçük hacimlerde sıvı kullanılır. Bu cihazlarla ilgili çalışmalar, sıvı dağılımı, sistem özellikleri, algılama teknikleri ve biyoanalitik uygulamalar dahil olmak üzere çeşitli konuları içerir. Üretim maliyetlerinin düşük olması, uygun maliyetli tek kullanımlık çipler (yongalar) ve seri üretime imkân vermesi gibi nedenlerden dolayı bu cihazlar tercih edilmektedir (Saggiomo et al., 2015).

1970'lerin ortalarında Stanford Üniversitesi'nde Stephen Terry tarafından yapılan bir çalışmada, silikon katmanları üst üste bindirerek göfret formunda minyatür bir gaz kromatografisi üretilmiştir. Çip üzerinde laboratuvar olarak adlandırılan bu ilk çalışma örneği, gaz kromatografisi kullanan bir numune enjeksiyon sistemi aracılığıyla kılcal yol girişleri ve çıkışları olarak minyatür bir termal iletkenlik dedektörü oluşturan bir çip üzerine inşa edilmiştir. Hagen-Poiseuille'in 1840'lı yıllarda yaptığı çalışmada, mikroakışkan üretiminde kullanılan polidimethylsiloxane (PDMS) malzemesinin kimyasal yapısı ile ilgilendiği görülmektedir. Dow Corning, 1943'te silikonlar üzerinde çalışmak için Midland'ı kurmuştur. 1950'li yıllarda yarı iletken teknolojisindeki gelişmeler sayesinde minyatür sistem ve bileşenlerin tasarımına başlandığı görülmektedir. Jack Kilby'nin 1958 yılında ilk mikro kanal sistemleriyle çalışmaya başladığı görülüyor (Whitesides, 2006). 1993 yılında amino asitlerin kapiler elektroforezini saniyeler içinde yapabilen bir cam çip geliştirilmiştir. Bu çalışma ile karmaşık analizler için kullanılabilecek bir yonga (çip) üzerinde minyatür bir laboratuvar oluşturma imkanının kapısı aralanmıştır. Mikroakışkan teknolojisi ile bağlantılı olarak, çip üzerinde laboratuvar ve çip üzerinde organ gibi yeni kavramlar ortaya çıkmıştır. Mikroakışkan uygulamalar, biyolojik ve kimyasal süreçleri minyatürleştirmek için çeşitli mikroakışkan bileşenlerin ve prosedürlerin tek bir çipte tam entegrasyonunu varsayar (Samiei et al., 2016). Öte yandan, bir çip üzerinde organ, belirli insan organlarının, insan dokularının ve etkileşimlerinin fizyolojik temelli özelliklerini minyatürleştirmeyi amaçlayan karmaşık mikro mühendislik sistemlerini ifade eder (Lee et al., 2014).

İlacın kimyasal modifikasyonunu veya ilaç kapsülleme etkinliğini artırmak için polimerler veya polisakkaritler gibi makromolekülleri tasarlamak ve bunlara bağlanmak için çalışmalar yapılmaktadır. Mikro veya nano ölçekli alanlar gibi polimerik parçacıkların kapsüllemesinden ilaçların sürekli uygulanmasına kadar, verimliliği artırmak ve istenmeyen yan etkileri azaltmak için araştırmalar yürütülmektedir. Bu araştırmalar sayesinde, malzeme bilimi, üretim süreci ve parçacık oluşumunu ele almak için kontrol parametrelerini ilaç dağıtımıyla bütünleştirdiği görülmektedir (Ginty et al., 2005). Günümüzde araştırmacıların biyomedikal alanın taleplerine uygun çipler üzerinde hızlı pasif laboratuvarlar geliştirmek için araştırmalar yaptığı görülmektedir. Bu kapsamlı araştırmalar sayesinde pasif mikroakışkan teknikler, ilgili mekanizmalar ve uygulamalar her geçen gün artmaktadır. Mikroakışkan teknolojisinde kullanılan çipler çoğunlukla PDMS oluşur. PDMS, oksijen ve karbondioksit geçirgen şeffaf elastik bir polimer olduğu için yaygın olarak kullanılmaktadır (Zhou et al., 2012).

1. Mikroakışkan Cihazlarda İşlevsellik

Günümüz teknolojilerinde mikroakışkan sistemlerin silikon ve camdan yapıldığı görülmektedir. Ancak kullanılan silikon ürünlerin üretimi pahalı olduğu için bunun yerine yeni ürünler aranmaktadır. Ayrıca silikon ve cam düşük gaz geçirgenlikleri nedeniyle optik mikroskopi ile birleştirilemez. Silikon ve camın düşük gaz geçirgenliği sorunu nedeniyle biyolojik alanda kullanıma uygun değildir. Araştırmacılar, optik olarak şeffaf, esnek, üretimi kolay ve ucuz olabilen seçenekler geliştirmek için organik polimerler üzerinde çalışılmaktadır (Folch et al., 2008). Bu nedenle mikroakışkan teknikler, ilgili mekanizmalar ve uygulamalar gün geçtikçe gelişmektedir. Kimya, analitik biyokimya, biyoteknoloji ve mühendislik temeline dayanan özgür eleştirici, araştırmacı ve bağımsız düşünce açısından sıvıların hacminin ve manipülasyonunun hassas kontrolü çok önemlidir. Mikroakışkan sıvıların milimetre altı ölçekte kontrol edilmesi ve harekete geçirilmesi için kullanılan cihazları ve yöntemleri kapsar. Geleneksel deneysel yaklaşımların yerini alacak uygun bir aday olarak görülmektedir (Sackmann et al., 2014). Günümüzde kullanılan mikroakışkan sistem bileşenlerini şu başlıklar altında incelemek uygun olacaktır.

1.1. Hücre Manipülasyonu

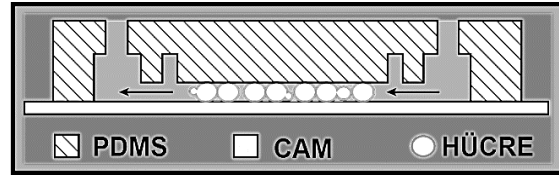
Mikroakışkan sistemler, hücre kültürü ve hücre biyolojisi araştırmalarında önemli bir etki yaratma potansiyeline sahiptir. Hücre, canlılığın yapısal ve işlevsel özellikler gösterebilen en küçük birimdir. Vücudumuzda dolaşıma katılmaz bunun yerine hayatta kalmak için hücre dışı matriks adı verilen bir

ortama bağlanır. Hücre heterojenliği, hastalıkların tanınması ve terapötik sonuçlarının doğru yorumlanması için hayati önem taşımaktadır. Genetik olarak özdeş bir gruptaki hiçbir hücre birbirinin aynısı değildir. İlgili hücrelerin tek tek oryantasyonu, moleküler ve hücresel stokastik süreçler, hücrelerin evreleri, hücre bölünmesi sırasında asimetrik bölünme ve homojen olmayan hücre ortamları önemlidir (Tewari et al., 2020). Bu nedenle, bir popülasyondan uzun bir süre boyunca alınan ortalama tepkiler, çalışılarak maskelenir. Sonuç olarak, mikroakışkanlarda çeşitli hücre manipülasyon teknikleri, belirli amaçlar ve uygulamalar için geliştirilmiştir. Mikroakışkanlarda kullanılan hücre manipülasyon teknikleri optik, manyetik, elektriksel, mekanik ve diğer yöntemler için dışarıdan uygulanan kuvvetleri kategorize eder (Luo et al., 2019). Hücre manipülasyon teknikleri arasında, dış kuvvetler kullanılmadan sessiz mikroakışkanların kullanılması günümüzde büyük ilgi görmektedir. Çünkü bu mikroakışkan sistemler basittir ve yüksek verimli hücre ayırma ve analizi için uygundur. Manyetik mikro ve nano partiküller, kalıcı mıknatıslar veya elektromıknatıslar kullanılarak manyetik şekilde manipüle edilebilir. Parçacıkların sıvıya göre artan nispi hareketi nedeniyle, işlevselleştirilmiş granüler yüzey, çevreleyen sıvıya daha iyi maruz kalma ve daha yüksek verimlilik için temel sağlar. Manyetik olarak işaretlenmiş hücreler ayarlanabilir bir manyetik alan altında seçilebilir ve ayrıştırılabilir (Suwannaphan et al., 2019).

1.2. Hücre, Doku ve Organ Kültürü Platformu

Mikroakışkan sistemler, hücre kültürü ve hücre biyolojisi araştırmaları üzerinde önemli bir etkiye sahip olma potansiyeline sahiptir. Vücudumuzdaki birçok hücre dolaşıma katılmaz, bunun yerine hayatta kalmak için hücre dışı matriks adı verilen bir ortama bağlıdır. Örneğin, integrinler olarak adlandırılan proteinler, hücrelerin matrikse ve fokal yapışma bölgelerine fiziksel olarak bağlanmasından dolayı spesifik sinyaller alır ve bunları hücre içindeki iskelet sistemine iletir. Bu nedenle, 3 boyutlu fiziksel mikro çevrede integrin de dahil olmak üzere birçok hücre için iskelet proteinleri bulunur (Volpatti et al., 2014). Ayrıca hücrelerde polarizasyon kaybına ek olarak, hücre dışı matriks moleküllerinin sınırlı miktarlarda salgılandığı görülmektedir. Bu onların in vivo yapısal özelliklerini kaybetmelerine neden olur. Örneğin, kanser hücrelerinin bazı önemli özellikleri 2D kültürlerde düzgün bir şekilde modellenemez. Bu kısıtlamanın üstesinden gelmek için, in vivo koşulları daha iyi taklit eden 3D hücre kültürü platformları ortaya çıkmıştır (Duval et al., 2017). Karmaşık bir üç boyutlu hücre dışı matriks (yani, in vivo) hücre morfolojisinde ve işlevinde radikal değişikliklere neden olur. Minyatürleştirilmiş kültür sistemlerinin, mevcut herhangi bir in vivo

çalışmalara kıyasla daha gelişmiş doku işlevlerine sahip olduğu görülmektedir. Bu doku büyümesi, rejenerasyonu ve hastalığın altında yatan karmaşık mekanizmaların, in vivo çalışmaların doğasında var olan zorluklar olmadan, mevcut in vitro modellerden daha doğru bir şekilde çalışılmasına izin verir (Baydoun et al., 2020). Luo ve ark. biyomedikal çalışmalarda mikroakışkan cihazların işlevselliğini geliştirmek için oksijen ve glikoz taşınmasının sayısal simülasyonunu inceledikleri görülmektedir. Çalışmalarında tek tip bir akış ortamı, hızlı kütle transferi ve hassas sıcaklık kontrolü içeren bireysel mercan poliollerinin kültürü için entegre bir mikroakışkan cihaz tasarlamışlar (Luo et al., 2020). Mikroakışkan cihaz, mercan ağartma ve resif korumasının model ve mekanizma çalışmaları için güvenilir bir analitik yaklaşım sağlar. Williams ve ark. çalışmasında mikroakışkan hücre kültürü platformları ile ilgili sorunlardan birini ele alarak, hava kabarcıklarının geçişte istenmeyen şekilde sıkışmasının genellikle hücre hasarına veya cihaz delaminasyonuna neden olduğunu ortaya çıkarmıştır (Williams et al., 2019). Bu çalışmalar sonucunda geliştirilen mikroakışkan hücre kültürü sisteminin yapısı Şekil 1'de verildiği gibi tasarlanmıştır.



Şekil 1. Mikroakışkan hücre kültürü sistemi (Chokkalingam et al., 2013; Volpatti et al., 2014).

2D platformlarda hücre kültürü, çok sayıda hücrenin gerçek zamanlı analizini yapar ve davranışlarını ve floresan algılama yöntemlerini kontrol eder. Bu nedenle günümüzde, mikroakışkan cihazlarda 2D hücre kültürü, hücresel yanıtların ve canlılığın araştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikroakışkan bazlı hücre kültürü sistemleri, sürdürülebilir bir mikro ortamda 2D hücre kültürü için hem sabit hem de sürekli perfüzyon için kullanılır ve tek bir yüzey üzerinde tek bir katman olarak kültürlerir. Ancak bu sistemler vücuttaki hücrelerin morfolojisini taklit edemez. Mikroakışkan cihazlarda PDMS adı verilen silikon bazlı elastomerik malzemeler kullanılmaktadır. PDMS malzemesi toksik değildir, gaz geçirgendir ve optik olarak uyumludur. Ek olarak, mikroakışkan hücre kültürü cihazlarında, küçük hacimlerde sıvının aktarılmasına izin veren pompalar ve valfler bulunur. Örneğin, düzenli sıvı akışları, aynı anda atık ürünleri uzaklaştırırken besinlerin hücrelere akmasına izin verir. Bu şekilde, 3D hücre kültürü ortamı in vivo olarak taklit edilir (Chokkalingam et al., 2013; Volpatti et al., 2014).

1.3. Sensör Yapılar

2D hücre kültürü; şişeler veya petri kapları kullanılarak yapılmaktadır. Hücreler burada yüzeye tek bir tabaka halinde yapıştırılır. Uygun hücre-hücre ve hücre-çevre etkileşimleri, doku yapısını taklit etmek için 3D hücre kültürü oluşturulduğunda daha iyi gözlemlenebilir. Günümüzde 3D hücre kültürü tekniklerinin gelişmesi sayesinde doku mühendisliği alanında ilerlemeler kaydedilmiştir. Genel olarak doku mühendisliği teknikleri; Otolog dokudan türetilen hücrelerin amplifikasyonunu veya kök hücrelerin farklılaşmasını, hücrelerin geçici bir 3D katmana tohumlanmasını ve mühendislik dokuları oluşturmak için yapı içindeki hücrelerin 3D kültürlenmesini içerir (Kapałczyńska et al., 2018). 2D kültürlerde, besinlere erişim, 3D kültürlerde olduğu gibi bir hücre gradyanından etkilenmez. Çünkü nekrotik hücreler çevreye yayılır ve canlı hücreleri sadece kültür yüzeyinde açığa çıkarır. Örneğin, havuzlanmış sferoidlerde, 3D hücre gövdelerinin merkezleri en fazla sayıda hareketsiz veya nekrotik hücreye sahipken, en yüksek proliferasyon seviyeleri yüzeydedir. 3D sistemler, ortak kültürlerdeki hücre etkileşimlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlar (Edmondson et al., 2014). Kültür modelleri dikkate alınarak bu hücre ile mikroakışkan sistemler oluşturulur.

Mikroakışkan teknolojisinin temelleri 1990'ların başında atıldı ve mikroteknolojinin gelişmesiyle ivme kazandı. Fizik, kimya, biyoloji, mühendislik, nanoteknoloji, tıp ve biyoteknolojiyi birleştiren multidisipliner bir alandır. Bir malzemede mikro kanallar oluşturarak biyolojik sıvıların, hatta hücreler ve organizmalar gibi biyolojik parçacıkların belirli bir oranda analize hazırlanmasını sağlar. Ek olarak, negatif basınç oluşturmak ve buna doğru sıvı pompalamak için dikey olarak entegre kılcal borulardan oluşan bir immünolojik test çipi geliştirilmiştir. Lab on a Chip (LOC) konsepti, büyük laboratuvar testlerinin tek bir aşamaya indirildiği akışkanlar mekaniği, fizik ve nanoteknolojiyi birleştiren bir sistemdir. Sıvıdaki yüzey geriliminin mikrokanaallardan akışı, sıvı hacimlerdeki değişim tarafından tetiklenir. Mikrokanaal içindeki elektrokimyasal sensörlere sahip pasif mikroakışkanlar, LOC akış enjeksiyonu için uygundur. Nano ve mikroakışkan çiplerin temel ilkeleri, hedef organizmalardan veya hedef organizmalara özgü antijen ve toksin maddelerinden RNA/DNA'nın saptanmasıdır (Fu et al., 2020). Bu algılama biyosensörler aracılığıyla gerçekleşir. Biyosensörler, analiz edilecek maddelere bağlanarak maddelerin varlığını algılayan ve sensör ile etkileşime giren ve bu etkileşimi işaret edebilen dönüştürücü bir yapıdır. Biyolojik sensörlerin tasarımında nanomalzemelerin kullanılması işlemin kısa sürede gerçekleşmesine, taşınabilir olmasına ve işlemlerin düşük maliyetle gerçekleştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu nanoteknolojik sensörler,

kimyasal ve biyolojik uygulamalarda mikroakışkan sistemlerin verimliliğini artırmak için gereklidir ve biyomoleküler bağları doğrudan ölçme yeteneğine sahiptir (Ansari et al., 2016). Günümüz teknolojisinde sensör uygulamaları alan etkisine dayalı si-NW (silicon Nanowire) ve platformu ise metal nanomalzeme yüzeylerine dayanmaktadır. Si-NW biyosensörü, neredeyse tüm elektrikli sensörlerin küçük bir kopyasını veya modelini oluşturma yeteneğine sahiptir ve kompakt algılama sistemleri için gerekli olan geleneksel devrelerle doğrudan entegre olur. Si-NW sensörleri, DNA hibridizasyonunun gerçek zamanlı ölçümlerinin alınmasına izin veren nernstian duyarlılığına sahip pH sensörleri olarak temsil edilebilir. DNA havuzlarındaki dizilerin genetik benzerliğini ölçmek için genellikle moleküler biyolojide kullanılan bir yöntemdir. Nano yapıları metal yüzey tabanlı sensör platformu, nano boşluklu Raman spektroskopisi ve SERS (yüzey geliştirilmiş Raman saçılması) uygulaması için uygundur (Arbabi et al., 2018).

1.4. Mikro Pompalama Sistemi

Mikroakışkan hücre kültürü, hücreleri mikro ölçekte kültürlenmek, korumak, analiz etmek ve test etmek için cihazlar ve teknikler geliştirmek için biyoloji, biyokimya, mühendislik ve fizikten gelen bilgileri birleştirir (Bhatia et al., 2014). Yapay olarak üretilen mikro sistemlerde küçük hacimli sıvıların manipülasyonu aşamasında kullanılan bir dizi yeni nesil mikroakışkan teknolojisini ve hücrelerin kontrollü bir laboratuvar ortamında bakımını ve büyümesini kapsayan hücre kültürünü birleştirir. Mikroakışkan kanalların boyutları hücrelerin fiziksel ölçeğine çok uygun olduğundan 10 µm mertebesinde mikroakışkan hücre biyolojisi çalışmalarında kullanılmıştır (Young et al., 2010). Örneğin ökaryotik hücreler, mikroakışkan boyut aralığına karşılık gelen 10-100 µm arasında doğrusal boyutlara sahiptir. Mikroakışkan hücre kültürünün önemli bir bileşeni, hücre yapısını, davranışını, işlevini ve büyümesini düzenleyen çözünür faktörleri kapsayan hücre mikroçevresini taklit etme yeteneğidir. Cihazlar için bir diğer önemli bileşen, bu gradyanlar hücreler üzerindeki durotaktik, kemotaktik ve haptotaktik etkilerin anlaşılmasında önemli bir rol oynadığından, in vivo olarak var olan kararlı gradyanlar yaratma yeteneğidir. Hücre kültürü mikroakışkan cihazları için bazı hususlar şunlardır. Üretim malzemesi (PDMS, polistiren), kültür bölgesi geometrisi ve gerektiğinde pasif yöntemler (kılcal pompalar, yerçekimi kılavuzlu akış veya Laplace basıncıyla pasif pompalama veya bir akış hızı kontrolörü) kullanılarak ortamın yerleştirilmesi ve çıkarılması için kontrol sistemleri. Örneğin, şırınga pompalı bir sistemde, perfüzyon girişi, perfüzyon çıkışı, atık ve hücre yüklemesi için kanalların eklenmesi gerekir. Mikroakışkan hücre kültüründe perfüzyon, çip üzerinde ve hücre

farklılaşmasında uzun kültür süreleri sağlamak için önemlidir.

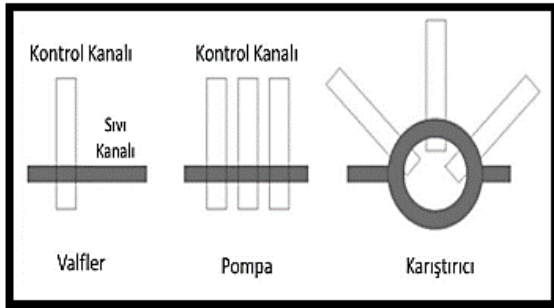
Mikro pompanın bir pompa girişi ve bir çıkışı vardır. Girişte sürekli olarak bir vakum veya negatif basınç oluşur. Çıkışta, büyük bir çıkış basıncı oluşturulur. Çalışma ortamı sıvı olan küçük boyutlu bir cihazdır. Bu mikroakışkan cihazlarda, PDMS adı verilen litografi tekniğine dayalı silikon bazlı elastomerik malzemeler kullanılmaktadır. Mikroakışkan sistemlerdeki hücre kültürü, küçük hacimlerde sıvı transferine izin veren pompalara ve valflere sahiptir. Örneğin, düzenli sıvı akışları, aynı anda atık ürünleri uzaklaştırırken besinlerin hücrelere akmasına izin verir (Huh et al., 2011). Bu durum biyomedikal laboratuvarında veya çip üzerinde bakım noktası mikroakışkan cihazlarında oldukça talep edilen bir özelliktir. Karmaşık bir harici sistem olmaksızın kompakt, sağlam, kendi kendine çalışan bir mikro pompadır. Günümüzde parmakla çalıştırılan pompalama, kılcal pompalama, yerçekimi temelli pompalama ve ön gazı alınmış pompalama gibi karmaşık yapıların üstesinden gelmek için çeşitli pompalama yöntemleri geliştirilmiştir. PDMS gaz geçirgenliğini veya çözünürlüğünü kullanan vakum destekli bir pompalama yöntemi ve basit uygulaması nedeniyle birçok biyomedikal mikroakışkan sistem için çok uygundur (Wang et al., 2019). Mevcut herhangi bir mikroakışkan cihazın çıkışına kolayca takılabilen ve birçok biyomedikal uygulamada daha fazla esneklik sağlayan kompakt, şırınga destekli, vakumla çalışan bir mikro pompa modülü uygulaması kullanılır. Polimerik bir mikroakışkan cihaz, harici bir güç kaynağı olmaksızın bir aktüatör olarak sıvıya duyarlı polimer parçacıkları kullanan taşınabilir bir mekanik mikro pompalama sistemine entegre edilmiştir. İç ozmotik reaktif odası ve dış su odası arasına yarı geçirgen bir zar sıkıştırıldığında, yarı geçirgen zardan ozmotik reaktif odasına su akışının ozmoz işlemiyle kanaldaki sıvı akışını kolaylaştırır (Xu et al., 2010). Ozmoz, çözücülerin enerji tüketmeden seçici geçirgen bir zardan daha az konsantrasyonlu ortama çok konsantrasyonlu ortama geçişidir. Canlı sistemlerde çözücü su olduğundan, biyolojide ozmoz teriminden kasıt, suyun az yoğun ortama çok yoğun ortama seçici geçirgen bir zardan enerji harcamadan geçişidir.

2. Mikroakışkan Sistemler ve Uygulamalar

Geleneksel teknolojiler sayesinde ilk mikroakışkan sistemler genellikle silikon ve camdan yapılmıştır. Araştırmacılar, günümüz teknolojisi ile silikon ve camı kullanmışlar ve mikroakışkan sistemler geliştirmişlerdir. Ancak bu ürünlerin bazı dezavantajları vardır. Silikon pahalıdır ve opaklığından dolayı optik mikroskopta birleştirilemez. Ayrıca hem silikon hem de cam düşük gaz geçirgenliğine sahiptir. Bu dezavantajların üstesinden gelmek için araştırmacılar, optik olarak şeffaf, esnek, üretimi

kolay ve öncekilere kıyasla ucuz alternatifler geliştirmeye en uygun organik polimerler üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmaların sonucunda 1990'larda mikroakışkan sistemlerde kullanılmak üzere PDMS geliştirilmiştir (Chang et al., 2014). Günümüzde mikroakışkan sistemlerde en çok kullanılan malzeme haline gelmiştir ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer mikroelektronik teknolojilerde kullanılan doğal ve sentetik malzemelerle karşılaştırıldığında, PDMS'nin en önemli avantajlarından biri hücreler tarafından tanınması (biyoyumluluk) ve basit hücre yapıları ile büyüyen organizmalarda sağladığı kolaylıktır. 1990'ların sonlarında, hücre bazlı biosensörler, hücre ve protein ayırma modelleri, kültür ve araştırma gibi hücre biyolojisi uygulamalarında mikroakışkan cihazlar oluşturulmuştur (Folch et al., 2008). 2000'li yıllara doğru araştırmacılar yeni ilaç araştırma ve geliştirmelerinde doku ve organ örneği olarak kullanılacak mikroakışkan cihazlar geliştirerek uygulama çalışmalarına başladılar. Bu çalışmalarda, patofizyoloji ve biyolojik süreçler incelenerek çip üzerinde organ geliştirildi. 3D kültür modellerinde iyi tasarlanmış bir mikro ortam; Çoğalma, göç, matriks üretimi ve kök hücre farklılaşmasını desteklemek için kullanılabilir. Ayrıca ilaç keşfi, hücre büyümesi, sitotoksikite, genotoksikite, protein ve gen ekspresyon çalışmaları 3D hücre kültürü sistemlerinin sıkça kullanıldığı önemli alanlar arasındadır (Duval et al., 2017). 2000'li yıllardan beri beyin, kalp, bağırsak, karaciğer, göz, deri, akciğer, kas, kan damarları ve tümörün birçok doku modeli üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. 2010 yılına kadar, akciğerlerin alveolar-kapiller arayüzünü yapısal, işlevsel ve mekanik bir bakış açısından taklit etmek için bir biyometrik cihaz üretilmiştir. Bu çalışma sayesinde fonksiyonel bir mikro ortam oluşturulmuş ve farklı dokular tek bir çipte entegre edilmiştir. Geliştirilen cihazın bir tarafında insan alveolar epitel hücreleri, diğer tarafında veya alt tarafında insan pulmoner endotel hücreleri bulunur. Böylece, gözenekli bir PDMS zarı oluşturan epitelyal ve endotelial bölmelerle ayrılmış iki PDMS mikro kanalından oluşur. Bu sistem, alveollerin yan duvarlarına veya duvarlarına hava enjekte ederek ve ardından vakumlayarak insan solunumunu taklit eder (Esch et al., 2015). 2018 yılına kadar insan bağırsağında organ çipi çalışması yapıldığı görülmektedir. Yani insan bağırsağının en önemli özelliklerinden biri sindirim ve emilim görevidir. Aynı zamanda bağırsak mikrobiyomunun (tüm canlı mikroorganizmalar) ve mikropların birlikte yaşadığı yerdir. Bu çalışmada, bağırsak modeli ile yapılmış bir organ çipinden ilaç absorpsiyonu test edilmiştir. Geliştirilen mikroakışkan ayrıca ilaçların absorbe edilip edilmediğini kontrol etmek için bağırsak örnekleri ve alt kısımdan ayıran gözenekli bir zar ile üst kısma yerleştirilmiştir. Birçok multidisipliner bilimsel ve teknolojik alan için, sıvıların hacminin ve

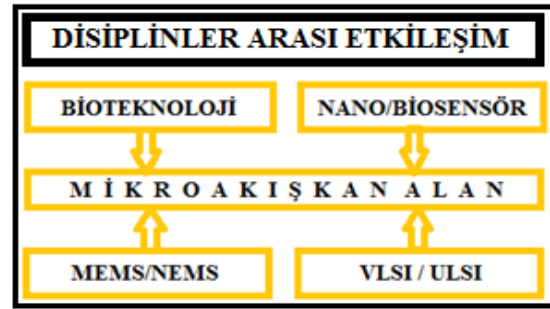
manipülasyonunun hassas kontrol önlemlerinin alınması çok önemlidir. Mikroakışkan teknolojiler, incelenen koşulların hassas kontrol faaliyetlerini gerçekleştiren ortamları tasarlamak için önemli bir araç haline gelmiştir (Hou et al., 2017). Mikroakışkanlar genellikle sıvıları milimetre altı ölçekte kontrol etmek ve manipüle etmek için cihazları ve yöntemleri içerir. Günümüz teknolojisinde sıvıları taşımak için tasarlanan mikroakışkan sistemler ve bu sistemlerin kullanımındaki gelişmeler, yaşam bilimlerinden ilaç üretimine ve biyotıp uygulamalarından kombinatoriyal sentez için endüstriyel uygulama alanlarına kadar birçok alanda aktif olarak kullanılmaktadır (Shirzadfar et al., 2018).



Şekil 2. Mikroakışkan sistemlerin temel yapısı (Bragheri et al., 2019).

Farklı mikro akışkan türleri için temel bir düzen vardır. Bu temel düzen, valfleme, pompalama ve karıştırmayı içerir. Biyomedikal sistemlerde geleneksel deneysel yaklaşımların yerini almak üzere geliştirilmiş popüler bir adaydır. Mikroakışkanlarda PDMS "yumuşak litografi" kullanımı, cihazların imalatında en popüler ve yaygın olarak kullanılan yaklaşımdır. Bu teknik, mikroakışkan teknolojisindeki gelişmelere büyük ölçüde katkıda bulunmuştur. Bu malzemelerin kullanımı, basit bir döküm kalıbı kullanarak yapıların mikrometrik çözünürlüğe sahip kolay kalıplanmasını sağlar (Bhattacharjee et al., 2016). Kompakt cihazlarda prosesler hem minyatürleştirilir hem de paralel olarak eşleştirilir, oluşturulan kuplaj sistemleri sayesinde reaktif ve maliyet tasarrufu sağlanır. Bu cihazların kolay imalatı ve esnekliği sayesinde teknolojik çalışmalarda sensörler, ayırıcılar, karıştırıcılar, pompalar, dağıtıcılar, valfler gibi fonksiyonel mikroakışkan elemanlar üretilmiştir. Manyetik, optik, kılcal ve mekanik kuvvetler kullanılarak mikroakışkanlarda hem sıvıların hem de parçacıkların mobilizasyonu için farklı yöntem ve teknikler geliştirilmiştir (Trantidou et al., 2017). Görünüşe göre mikroakışkan cihazlar temel olarak sıvıların, elektroniklerin, optiklerin ve biyosensörlerin çeşitli entegrasyonu ile yaratılmıştır. Temel amaç, sıvı hareket halindeyken patolojik analiz ihtiyacını karşılamaktır. Mikroakışkanlar, ciddi ve kronik hastalıkların erken evrelerinde veya tanı yöntemlerinin bulunmasında faydalı

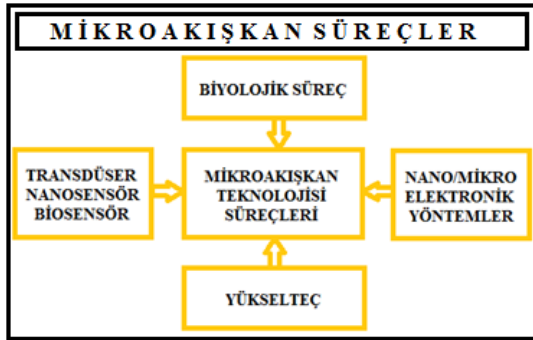
görünmektedir. Çok büyük ölçekli bir entegrasyon (VLSI) sistemi, binlerce transistörü tek bir çip üzerinde birleştirerek entegre devreler oluşturma sürecidir. Modern teknolojiler ile birim alana kurulabilecek transistör sayısı milyarlara çıkmış ve bu terim yerini "En Büyük Ölçekli Entegrasyon" (ULSI) terimine bırakmaya başlamıştır. Yüksek teknolojilerde kendini gösteren MEMS ile günümüzde birden fazla disiplinler arası modülü tek bir çipli cihaza entegre etmek mümkün hale gelmiştir (Arbabi et al., 2018). Bu çipin boyutu milimetreden birkaç santimetre kareye kadar değişir. Pikolitreden daha düşük son derece küçük hacimler, sıvı mikroakışkanlarla işlenebilir. Mikroakışkan teknolojisinin tanıtılmasıyla, yüksek verimli tarama ve otomasyon mümkün hale gelmiştir. Mikroakışkan cihazlar tipik olarak Mikro-toplam analiz sistemleri (μ TAS) ile görselleştirilmektedir (Guijt et al., 2018). Bu teknolojinin disiplinler arası etkileşimi, Şekil 3'de görüldüğü gibi bir forma çevrilebilir.



Şekil 3. Mikroakışkan teknolojisi ve disiplinlerarası etkileşim.

Biyomedikal alanında yapılan araştırmalar sonucunda PDMS kullanımı ile ilgili bazı endişeler ortaya çıkmıştır. PDMS'den küçük çapraz bağlanmamış polimerlerin sızmasının hücreler için toksik olabileceği gözlenmiştir. Ayrıca, molekülün sudan kaçınma ve sıvı/gazları geçirme özelliğinden dolayı hidrofobik etki sayesinde nano moleküllerin PDMS tarafından absorbe edildiği kanıtlanmıştır (Friend et al., 2010). Su buharı geçirgenliği, esas olarak statik akışsız deneyleri olumsuz yönde etkileyebilecek hızlı buharlaşmaya neden olabilir. Bununla birlikte, PDMS malzemesiyle ilişkili dezavantajlar hafifletilebilir ve bu durumu iyileştirmek için ek cihaz hazırlığı gerekebilir. Günümüz teknolojilerinde PDMS'ye alternatif malzemelerin yani termoplastik ürünlerin (siklik olefin kopolimer - COC, polistiren - PS, polimetil metakrilat - PMMA ve polikarbonat - PC) belirlenmesi araştırılmaktadır. İyileştirme çalışmalarında farklı genişliklerde polimetilmetakrilat (PMMA) içinde bir mikro kanal bükümü önerilmektedir. Akışkan akışı açısından kanal en-boy oranı ve farklı ayrılma açılarının etkileri araştırılmıştır. Araştırmalar sonucunda, çip üzerinde laboratuvar ve çip üzerinde organ gibi mikroakışkan teknolojisi ile ilgili yeni kavramlar

ortaya çıkmıştır. Mikroakışkan uygulamaları, kimyasal ve biyolojik süreçlerin minyatürleştirilmesi için çeşitli mikroakışkan bileşenlerin ve prosedürlerin tek bir çipte tam entegrasyonunu içerir. (Samiei et al., 2016). Bir çip üzerinde organ, birbirleriyle etkileşime giren ve fizyolojik temel özellikleri taklit eden bazı insan organları ve dokuları, karmaşık mikro mühendislik sistemlerini temsil eder. Mikroakışkan sistemlerin çalışmasında yer alan çeşitli adımlar Şekil 3'de gösterilmektedir. Mikroakışkan işleme, fizyolojik numunenin toplanmasıyla başlar ve daha sonra bu numuneden spesifik analit/biyobelirteç çıkarılır. Biyomedikal uygulamaya bağlı olarak dönüştürücü, analit üzerinde elektriksel, optik, elektromekanik veya mekanik olarak etki eder. Bir sonraki adım, dönüştürücü çıktısının uygulamaya göre sayılmasını, sınıflandırılmasını ve yükseltilmesini içerir. Son olarak, işleme benzer amplifiye mikroelektronik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilir. Son trende ise bu teknolojideki araştırmaların her geçen gün arttığı görülmektedir (Li et al., 2018). Dünyanın birçok ülkesinde tasarlanmış birçok proje ve araştırma grubunun kurulduğu görülmektedir. Kurulan bu grupların temel amacı mikro ve nano yapıları mikroakışkan sistemlerde kullanmaktır. Aynı zamanda mikroakışkan teknolojiler için gelişmiş mikro ve nano sistemler geliştirmek ve biyotıp ve yaşam bilimlerine yeni mikroakışkan uygulamalar katmaktır. Ayrıca yapılan çalışmalar sayesinde mikroakışkan sistemlerde oluşan problemlere de değinilmektedir. PDM'lerin uygulamalı alanlarda hızlı bir şekilde benimsenmesini sağlayan avantajlı özelliklerine rağmen, bu materyalin biyomedikal araştırmalarda kullanımında çeşitli sınırlamaların olduğu bilinmektedir (Chiu et al., 2017).



Şekil 4. Mikroakışkan teknoloji süreçleri şematik gösterimi.

3. Mikroakışkan Teknolojilerdeki Gelişmeler

Birçok alanda mikroakışkan cihazlar için artan bir talep vardır. Sistem cihazlarının taşınabilirlik, otomatik numune işleme, yeniden düzenleme gibi çeşitli akışkan teknolojileri sayesinde birçok avantajı bulunmaktadır. Örneğin, bakteri tanımlama tekniklerinin geliştirilmesi için gerçek zamanlı PCR

algılama testi çipleri, genel çip, DNA çipi, akış sitometresi (HIV için) ve hücre analizi çipi, biyomedikal sistemlerde mikroakışkan teknolojisinin uygulamalarından bazılarıdır (MacConnell et al., 2017). Wooseok et al. akışkan teknolojilerinde bakım noktası teşhis sistemleri için eksik gereksinimleri karşılamak ve verimlerini artırmak için kullanılacak mikroakışkan çip sistemi özelliklerine odaklandıkları görülmektedir (Wooseok et al., 2015). Bakım noktası test sistemleri, çalışma prensipleri genellikle modül içindeki fonksiyonları ve özellikleri mikroakışkan sistemlerde kullanılabilir kılmak için hedef analite bağlı olduğundan, proteinler, hücreler, metabolitler ve nükleik asitler gibi analitler tarafından kategorize edilir. Bakım noktası (POC) testleri incelendiğinde, kolay uygulanabilir olmalarına rağmen teknisyen hatalarına açık, duyarlılık ve özgüllüğü düşük tek test seçeneği oldukları görülmektedir. Bakım noktası testi (POCT) sistemleri, analitler içindeki spesifik biyobelirteç yapılarını tespit etme yeteneğine sahiptir. Bu farklı biyobelirteçler, teşhis ilkeleri, farklı testler ve işletim sistemi gerektirir. Böylece, homojen nesnelerin konfigürasyonu, tespit yöntemleri, avantajları ve dezavantajları, mikroakışkan tabanlı POCT teşhis sistemlerinin modülleri gözden geçirilir (Lai et al., 2015). Cardoso et al. özellikle biyolojik sıvılardaki mikroakışkanlar ve sağlık alanındaki uygulamalar için tek kullanımlık modüllerle entegre çalışan mikroakışkan cihazlar geliştirmeye ve senkronize parametre göstergelerini izleme odaklı çalışmalar yapmıştır (Cardoso et al., 2011). Sonuç olarak ortaya çıkan çip, biyosensörler, optik filtreler ve elektronik devrelerin tek bir çip üzerinde entegre edilmesiyle geliştirilmiştir. Mikroakışkan cihazlarda elde edilen başarılı sonuçları iyileştirmek, mikro kanallarda pompalama ve karıştırmayı sağlamak için akustik akış yöntemini kullanan bir mikroakışkan cihazı önerilmiştir. Ancak kanalın tasarımını tamamlamak için matematiksel modellere ihtiyaç vardır. Bu nedenle araştırmacılar sıvı-hava arayüzünde yüzey geriliminin varlığından dolayı sıvı dolumunu simüle etmek için sayısal bir model geliştirmiş ve klinik teşhis için tek kullanımlık biyoçiplerin uygulanmasını mümkün kılmışlardır. Çalışmada ağırlıklı olarak istenilen akış elde edilerek analiz ve optimizasyon süreçlerinde kullanılmıştır. Bu sistemi oluşturmak için β -PVDF (β -fazında hazırlanan poliviniliden florür) gibi piezoelektrik yapıya sahip malzemeye dayalı bir dönüştürücünün kullanıldığı görülmektedir. Öte yandan polimer, dönüştürücü cihaza uygulanan giriş sinyali ile sıvıların hareketini ısıtmak ve kontrol etmek için işlevsel olarak derecelendirilmek üzere tasarlanmıştır. Mikroakışkan sistemlerde yüksek doğruluk, güvenilirlik ve taşınabilirlik elde etmek için, daha kısa sürede karıştırmayı kolaylaştırmak için son derece seçici algılamanın entegrasyonunu sağlayabilen bir teknik olarak beyaz ışık kaynağı ve

optik gürültü filtresi spektrofotometrisinin kullanılması önerilmektedir. Mikroakışkan cihazların biyomedikal uygulamalarında inorganik nanomalzemelerin biyofonksiyonelizasyonu, sentezin klinik translyasyon değerlendirmesine etkisi tartışılmaktadır (Krishna et al., 2013).

Mikroakışkan yöntemler; kuantum noktalarının ve metallerin daha az enerji tüketimi, nanokompozitler ve metal oksitler gibi organik olmayan nano yapıların hızlı sentezi ile sonuçlanır. Ancak üstün in vitro çalışmalar yapılarak klinik çevirilerin daha hızlı sonuçlandırılması için LOC cihazlarının gerekliliği görülmektedir. Üç ana biyoçip türü vardır: çipler üzerinde laboratuvar (LOC'ler), DNA çipleri ve protein çipleri. LOC'ler, tek bir entegre çip içinde bir veya daha fazla laboratuvar fonksiyonunun bir kombinasyonunu kullanır (Volpatti et al., 2014). Hesaplamalı simülasyonlardaki son gelişmeler sayesinde, artık terapötik ortam uygulamalarında faydalı olan mikroakışkan teknolojisi kullanılarak nanotıp çatısı altında inorganik nanomalzemelerin sentezlenmesi mümkündür. Mikroakışkan teknolojisi ve tasarım stratejilerinde yüksek özgülük ve hassasiyetle patojen tespiti için tüm insanlığı ilgilendirecek olan örnekten sonuca yaklaşımı sayesinde yeni cihazların geliştirilmesi sağlanmıştır (Luo et al., 2019). Önemli nokta; bakım noktası teşhisi, hızlı algılama süresi, küçük hacimli numune işleme, minyatürleştirme ve taşınabilirlik gibi birçok tasarım hedefi vardır. Ayrıca, aksesuar gerektirmeyen tam entegre, bağımsız mikroçiplerin geliştirilmesine vurgu yapılmıştır. Bu gelişmeler, hasta ölümlerini azaltmaya ve tüberküloz (TB) ve HIV gibi benzer ve tehlikeli hastalıkların yayılmasını kontrol etmeye yardımcı olmaktadır. Damlacık mikroakışkanları tarafından üretilen mikropartiküller, ayrıntılı bir bakış açısı getirmektedir. Sonraki gelişmelerde damlacık oluşum mekanizması tasarlanmış ve farklı tipte damlacıklar oluşturmak için kullanılan cihazlar tanıtılmıştır. Bu damlacıklardan şablonlarla mikropartikül hazırlama yöntemleri özetlenmiş ve mikroakışkan tekniklerin sağladığı bu benzersiz kompleks yapılar üzerinde durulmuştur. Daha sonra, bu mikropartikül yapıları, biyomedikal uygulamalar, ilaç dağıtım araçları ve hücre yüklü matrisler olarak kullanımlarındaki son gelişmelere odaklanmıştır. Biyosensörler ve yapay hücreler de dahil olmak üzere diğer uygulamalar da kısaca açıklanmıştır. Son olarak, pratik kullanım için potansiyel olarak bu mikro partiküllerin etkileyebileceği mevcut zorluklar, bakış açıları ve olası çıkarımlar incelenmektedir (Luo et al., 2019). Örneğin, süt diyetinde dört farklı antibiyotik ailesinin aşırı kullanımı nedeniyle güçlü bir bakteri direnci geliştiği gözlemlenmiştir. Bu durum insanlarda endişe verici bir sorun teşkil etmekte ve etkili antibakteriyel tedavi yöntemlerini tehdit etmektedir. Bu antibiyotik ailesinin tespiti için otomatik, hızlı ve

uygun maliyetli, kullanımı kolay bir cihaz tespit sistemi geliştirilmiştir. Mikroakışkan karıştırma reaktörü ile mikro reaktörün tasarım prensibi sıradan mikro reaktör tiplerine uygulanmıştır (Shi et al., 2019). Ek olarak, çip üzerinde algılama yöntemleri, yaygın olarak kullanılan bir dizi düşük maliyetli yöntem (lazer kaynaklı floresan, ultraviyole absorpsiyon ve elektrokimyasal yöntemler) olarak listelenmiştir.

Bilgi yönetimi metodolojileri, analiz yönetim sistemi ve hızla gelişen entegre proteomik profil oluşturma teknikleri üzerinde araştırmacılar çalışma yapmıştır. Ana hedef, pankreas kanserinin erken teşhisi için klinik olarak ilgili analit ve biyobelirteç sistemlerini belirlemektir. Pankreas karın içinde derin olduğu için ultrasonik ve fiziksel tespiti oldukça karmaşık ve maliyetlidir. Laccandia projesinde pankreasta erken evre kanser tanı testleri güvenle yapılmaktadır. Proje, yeni bir nanoteknoloji tabanlı bileşen platformu ve eksiksiz bir proteomik analiz yöntemleri yardımıyla profil oluşturma uygulamasıyla entegre bir mikroakışkan, yani plazma protein doğrulaması tasarlamayı içerir. Bu sistemin başarısı nano, biyo ve veri işleme ile bilgi yönetimi yöntemlerinin mükemmel kombinasyonuna dayanmaktadır. Biyobelirteç tabanlı tanımlama ve ağız kanserinin erken teşhisi için mikroakışkan cihazların ortaya çıkışını tanımladıkları görülmektedir. Örneğin, Oral skuamöz hücreli karsinom (OSCC) ölümcül bir kanser türüdür. OSCC için geleneksel teşhis ve tarama yöntemleri uygun maliyetli ve yüksek doğrulukta değildir. Bu nedenle gelişmiş ekipmanlara, yüksek teknolojiye sahip laboratuvarlara ve uzun/detaylı prosedürlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sorunların üstesinden gelmek için minyatür, doğru, otomatik, entegre ve ucuz bir mikroakışkan çipe ihtiyaç vardır. OSCC için hastalık taraması, bu mikroakışkan tükürük girdisinin bir örneği olarak kabul edilecek ve daha sonra asgari düzeyde eğitilmiş işyeri çalışanı tarafından ele alınacak ve böylece zamanında sonuçlar sağlanacaktır. Kanser ve öncülünün (bir kimyasalın sentezinde kullanılan başlangıç kimyasalları) tanımlanması çip üzerindeki hücreler, dejenere olan ve kanser hücrelerinin zarlarında tek başına eksprese edilen ve benzersiz gen transkripsiyonuna sahip zarla ilişkili hücre proteinleri ile mümkün olacaktır. Çevresel hasarı önlemek için patojenik mikroorganizmaların etkilerini kontrol etmek için tamamlayıcı bir araç olarak kullanılacak mikroakışkan bazlı çiplere olan ihtiyaç araştırılmıştır (Dutse et al., 2011). Bu sistemler hızlı, hassas, kullanımı kolay, güvenilir ve mobil cihazlardır. Sıkıcı, zaman alıcı ve pahalı olan geleneksel yöntemlere göre birçok avantajı vardır. Mikroakışkan sistemlerin patojen tespitinde ana uygulaması, elektrokimyasal teknikler üzerine kurulu DNA tabanlı yöntemleri içerir. Sonuçlara

ulaşmak için sistemler için akışkanlar mekaniğinin nano ölçekli tasarımı tartışılmaktadır. Ana sınırlama, sıvı transferi için gerekli mekanik pompaların kullanılmasının dikkatli olmayı gerektirmesi ve performansı düşürmesidir. Tıp alanında mikroakışkan uygulama kapasitesini göstermek için üç model sunulmaktadır. İlk olarak, hastaların kan lityumlarını izlemeleri söz konusu olduğunda, kapiler elektroforeze dayalı önceden doldurulmuş, tek kullanımlık güvenli bir çip tartışılmaktadır (Aryasomayajula et al., 2017). Oral lityum genellikle bipolar bozukluktan şikâyetçi olan hastaları tedavi etmek için kullanılır. Bu amaçla, bir kapiler tüp içinde elektroforeze dayalı olarak bir tampon solüsyonu ve önceden doldurulmuş bir vakumlu cam yongası üretilir. Vakum, basıncın atmosfer basıncından (negatif basınç) daha düşük olduğu herhangi bir alanı ifade eder. Vakumla çalışan cihazlar, herhangi bir ekstra açma/kapama mikroakışkan birimi olmadan numuneyi negatif basınç yoluyla emmek için bir MFD'nin yeteneğini kullanır. Bununla birlikte, ozmoz kaynaklı magnetik alan algılayıcılarda (MFD) ozmotik reaktifin, uygulamalarını sınırlayarak düzenli aralıklarla yenilenmesi gerekir (Xu et al., 2010). Valf raporlu platformlarla sıvı akışının pompalanması ve mikroakışkan formatta uygulanan farklı kimyasal türlerin ayrılması ve saptanması gibi LOC uygulamalarında, farklı çipler üzerindeki çalışma modlarının gözden geçirilmesi gerekir. Son olarak, giriş ve çıkış portundaki farklı hacimler nedeniyle bir diferansiyel basıncın üretildiği fiziksel ve mikro ile ilgili konsept ortamlarına dayalı olarak pasif pompalamada yüzey geriliminin kullanımına atıfta bulunan bir mikroakışkan hücre kültürünün sıvı akışına yardımcı olmak için geliştirildiği görülmektedir (Young et al., 2010). Son olarak, ilaç geliştirme için kullanılan yüksek teknoloji in vitro modeller gösterilmektedir. Çip üzerindeki organın bir örneği, ilacı taramak için çok yönlü bir platform mekanizması oluşturmak için kullanılan ve testi büyük ölçüde değiştirme ve azaltma yeteneğine sahip olan çip üzerindeki kan-beyin bariyerini ayırır eder (Bruijns et al., 2016). Küresel hastalıkların (sıtma gibi) basit ve zamanında hızlı teşhisi ve tedavi aşamasına geçerek ortadan kaldırılması için mikroakışkan sistemler kullanılarak PCR tanı teknikleri ortaya çıkmıştır. Günümüzde bu tanı yönteminin COVID-19 enfeksiyonunun tanı ve tarama aşamasında kullanıldığı görülmektedir. Bu yöntemlerde uygulama ile ilgili üç ana tespit yöntemi bulunmaktadır (Lee et al., 2020).

Nükleik asit testler: Sitoplazmaya salıncaya kadar geçen süre zarfında viral RNA'nın varlığını saptar. Özgün olarak bunlar polimeraz zincir reaksiyonuna (RT-PCR) dayalı bir DNA/RNA dizisinin kopyasının yapılması adımı kullanılır.

Antijen testler: Hayvansal ve bitkisel virüs yüzey protein parçası olan bir antijenin mevcudiyetini tespit etmektedir.

Antikor testler: SARS-CoV-2'ye virüse karşı üretilen antikorların mevcudiyetini tespit etmektedir.

Gerçek zamanlı PCR, dünyanın her yerindeki araştırmacılar için yeni ve güçlü uygulamalar açan bir başka teknolojik sıçramayı temsil etmektedir. Bunun nedeni, PCR'nin muazzam hassasiyetinin, PCR ürünlerini ürettikleri anda "gerçek zamanlı" olarak izlemenin sağladığı hassasiyetle birleştirilmesidir. Taylor ve ark.ları çalışmalarında özellikle gelişmekte olan ülkelerde üstesinden gelme potansiyeli olan pahalı, zor yapıları, geleneksel moleküler tanımanın zorluklarını ve mikroakışkan teknolojileri belirlediler. Mikroakışkan teknolojisi, hayatta kalmayı tehdit eden sıtmayı kontrol etme yeteneğine sahiptir (Taylor et al., 2014). Sıtma için tanısal bir önlem olarak, maddenin biyotransformasyondan sonra atıldığı ortamda sürveyans için yeni aşaların (CoV-19 gibi) klinik değerlendirmesinde bir araç olarak faydalıdır. Virüsle ilgili moleküler, immünolojik ve aşı geliştirme çalışmaları için dünyanın birçok bölgesinde virüsün sekans analizi yapılmaktadır (Otlu et al., 2020). Çağımızın yaygın ve kronik hastalıklarından biri olan tüberküloz, yetersiz tanı ve yanlış tedavi uygulamaları nedeniyle yüksek ölüm oranlarına neden olabilmektedir. Kullanılan yöntemlerin etkinliği, sınırlı çok yönlülük, sessiz mutasyonların yanlış yorumlanması ve Mycobacterium tuberculosis kompleksinin (MTBC) bilgiye erişme yeteneği ve gen çeşitliliği ile sınırlıdır. Bu zorlukların üstesinden gelmek için ST Microelectronics (Cenevre, İsviçre), Vere PLEX biyosistemi olarak bilinen bir mikroakışkan sistemi geliştirdi. Bu moleküler yapı, MDR TB'yi teşhis etme ve mortalite ve morbiditeyi azaltmak için zaman kısıtlamalarını hesaba katarak yaygın tüberküloz dışı mikobakterileri (NTM) hızla tespit etme potansiyeline sahiptir (Colijn et al., 2011).

SONUÇ

Mikroakışkan çip teknolojisi, yapılan veya yapılacak araştırmalar açısından biyomedikal alanda geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bu alandaki araştırmaların esas olarak DNA analizi, kimyasal sentez ve insan teşhisine odaklandığı görülmektedir. Biyoalgılama, biyoanaliz ve teşhis gibi farklı alanlar, su ve gıda kalitesi testleri, çevresel izleme (kimyasal, fiziksel ve/veya biyolojik toplama ve analiz verileri), farklı ilaçların uygunluk testleri gibi birçok alan üzerinde durulduğu görülmektedir. Düşük güç tüketimi, mobil olması, modülerlik ve bilimsellik, yeniden yapılandırılabilirlik ve güvenilirlik gibi avantajlara sahip yapılardır. Numune taşıma, karıştırma ve dağıtma gibi laboratuvar süreçler otomatik yapıldığında test süreleri büyük ölçüde kısaltılmaktadır. Herhangi bir aktif cihaz kullanılmadan bir mikro karıştırma cihazı gerektirmez. Bu nedenle, akışkanın yüzey gerilimi, kanal geometrisini değiştirerek mikro kanalda

taşınmayı, birleştirmeyi, karıştırmayı ve durmayı kolaylaştırır. Mikroakışkan sistemler, hızlı ve zamanında teşhis sonuçları sağladığı için bakım noktası teşhisi için uygundur. Ancak farklı uygulamalar için, mikroakışkan cihazların tasarlanması amacıyla platformlar önerildiği görülmektedir. Bununla birlikte, mikroakışkan yongaların karmaşık tasarımı, farklı işlevsel organ yongalarının kararlı bağlanması ve entegrasyonu ve çeşitli hücre kültürlerinde farklı kültür koşullarının modifikasyonu ve geliştirilmesi, daha fazla optimizasyon ve deney yapmayı gerektirmektedir. Ekipman içinde moleküler absorpsiyon, kütle transferi ve kabarcık oluşumu sorunları ise acil çözümler bekleyen konulardır. Yöntemin tanıtımı için iyi operasyonel istikrar ve tekrarlanabilirlik şarttır. Ayrıca yüksek maliyet ve karmaşık hazırlık ve operasyon süreçleri de dikkat edilmesi gereken konulardır. Daha uygun, kullanıcı dostu ve ucuz cihazlar geliştirilebilirse, mikroakışkan çip, gelecekte analizde daha büyük bir rol oynamayı vaat etmektedir.

Finansal Kaynak: Çalışmaya finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazar çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram;Tasarım;Denetleme/Danışmanlık; Veri Toplama ve/veya İşleme;Analiz ve/veya Yorum; Kaynak Taraması; Makalenin Yazımı; Eleştirel İnceleme; Kaynaklar ve Fon Sağlama: Zülfü TÜYLEK.

KAYNAKÇA

Ansari, M.H., Hassan, S., Qurashi, A. & Khanday, F.A. (2016). Microfluidic-integrated DNA nanobiosensors. *Biosensors and Bioelectronics*, 85, 247-260.

Arbabi, E., Arbabi, A., Kamali, S.M., Horie, Y., Faraji-Dana, M. & Faraon, A. (2018). MEMS-tunable dielectric metasurface lens. *Nature communications*, 9(1), 1-9.

Aryasomayajula, A., Bayat, P., Rezai, P. & Selvaganapathy, P.R. (2017). Microfluidic devices and their applications. In *Springer handbook of nanotechnology* (pp. 487-536). Springer, Berlin, Heidelberg.

Baydoun, M., Treizeibrei, A., Follet, J. & Senez, V. (2020). Organ culture of mucosal biopsies of human small intestine. *Micromachines*, 11(2), 150.

Bhatia, S.N. & Ingber, D.E. (2014). Microfluidic organs-on-chips. *Nature Biotechnology*, 32(8), 760-772.

Bhattacharjee, N., Urrios, A., Kang, S. & Folch, A. (2016). The upcoming 3D-printing revolution in microfluidics. *Lab on a Chip*, 16(10), 1720-1742.

Bragheri, F., Vázquez, R.M. & Osellame, R. (2019). Microfluidics. In *Three-Dimensional Microfabrication Using Two-Photon Polymerization* (2nd ed.). Elsevier Inc.

Bruijns, B., Van Asten, A., Tiggelaar, R. & Gardeniers, H. (2016). Microfluidic devices for forensic DNA analysis: A Review. *Biosensors*, 6(3), 41.

Cardoso, V.F., Catarino, S.O., Lanceros-Mendez, S. & Minas, G. (2011, March). Lab-on-a-chip using acoustic streaming for mixing and pumping fluids. In *1st Portuguese Biomedical Engineering Meeting* (pp. 1-4). IEEE.

Chang, C.W., Cheng, Y.J., Tu, M., Chen, Y.H., Peng, C.C., Liao, W.H. & Tung, Y. C. (2014). A polydimethylsiloxane-polycarbonate hybrid microfluidic device capable of generating perpendicular chemical and oxygen gradients for cell culture studies. *Lab on a Chip*, 14(19), 3762-3772.

Chiu, D.T., Demello, A.J., Di Carlo, D., Doyle, P.S., Hansen, C., Maceiczky, R.M. & Wootton, R.C. (2017). Small but perfectly formed? Successes, challenges, and opportunities for microfluidics in the chemical and biological sciences. *Chem*, 2(2), 201-223.

Chokkalingam, V., Tel, J., Wimmers, F., Liu, X., Semenov, S., Thiele, J., ... & Huck, W.T. (2013). Probing cellular heterogeneity in cytokine-secreting immune cells using droplet-based microfluidics. *Lab on a Chip*, 13(24), 4740-4744.

Colijn, C., Cohen, T., Ganesh, A. & Murray, M. (2011). Spontaneous emergence of multiple drug resistance in tuberculosis before and during therapy. *PloS one*, 6(3), e18327.

Dutse, S.W. & Yusof, N.A. (2011). Microfluidics-based lab-on-chip systems in DNA-based biosensing: An Overview. *Sensors*, 11(6), 5754-5768.

Duval, K., Grover, H., Han, L.H., Mou, Y., Pegoraro, A.F., Fredberg, J. & Chen, Z. (2017). Modeling physiological events in 2D vs. 3D cell culture. *Physiology*, 32(4), 266-277.

Edmondson, R., Broglie, J.J., Adcock, A.F. & Yang, L. (2014). Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors. *Assay and Drug Development Technologies*, 12(4), 207-218.

Esch, E.W., Bahinski, A. & Huh, D. (2015). Organs-on-chips at the frontiers of drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(4), 248-260.

- Folch, A. & Toner, M. (2008). Cellular micro models on biocompatible materials. *Biotechnology Programs*, 14(3), 388-392.
- Friend, J. & Yeo, L. (2010). Fabrication of microfluidic devices using polydimethylsiloxane. *Biomicrofluidics*, 4(2), 026502.
- Fu, J., Wu, L., Qiao, Y., Tu, J. & Lu, Z. (2020). Microfluidic systems applied in solid-state nanopore sensors. *Micromachines*, 11(3), 332.
- Ginty P.J. & et al., (2005). Drug delivery goes supercritical. *Materials*, 8(8), 42-48.
- Guijt, R. M. & Manz, A. (2018). Miniaturised total chemical-analysis systems (MTAS) that periodically convert chemical into electronic information. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 273, 1334-1345.
- Hou, X., Zhang, Y.S., Santiago, G.T.D., Alvarez, M. M., Ribas, J., Jonas, S.J., ... & Khademhosseini, A. (2017). Interplay between materials and microfluidics. *Nature Reviews Materials*, 2(5), 1-15.
- Huh, D., Hamilton, G.A. & Ingber, D. E. (2011). From 3D cell culture to organs-on-chips. *Trends in Cell Biology*, 21(12), 745-754.
- Kapałczyńska, M., Kolenda, T., Przybyła, W., Zajączkowska, M., Teresiak, A., Filas, V., ... & Lamperska, K. (2018). 2D and 3D cell cultures—a comparison of different types of cancer cell cultures. *Archives of Medical Science*, 14(4), 910-919.
- Krishna, K. S., Li, Y., Li, S. & Kumar, C.S. (2013). Lab-on-a-chip synthesis of inorganic nanomaterials and quantum dots for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(11-12), 1470-1495.
- Lai, K.Y.T., Yang, Y.T. & Lee, C.Y. (2015). An intelligent digital microfluidic processor for biomedical detection. *Journal of Signal Processing Systems*, 78(1), 85-93.
- Lee CY-P., Lin T.P.R. Renia L. & Lisa F.P. (2020). Serological approaches for COVID-19: Epidemiologic perspective on surveillance and control. *Frontiers in Immunology*, (11 -879).
- Lee, H., Xu, L., Koh, D., Nyayapathi, N. & Oh, K. W. (2014). Various on-chip sensors with microfluidics for biological applications. *Sensors*, 14(9), 17008-17036.
- Li, W., Zhang, L., Ge, X., Xu, B., Zhang, W., Qu, L., ... & Weitz, D.A. (2018). Microfluidic fabrication of microparticles for biomedical applications. *Chemical Society Reviews*, 47(15), 5646-5683.
- Luo, G., Du, L., Wang, Y. & Wang, K. (2019). Recent developments in microfluidic device-based preparation, functionalization, and manipulation of nano-and micro-materials. *Particuology*, 45, 1-19.
- Luo, T., Fan, L., Zhu, R. & Sun, D. (2019). Microfluidic single-cell manipulation and analysis: Methods and applications. *Micromachines*, 10(2), 104.
- Luo, Y., Zhao, J., He, C., Lu, Z. & Lu, X. (2020). Miniaturized platform for individual coral polyps culture and monitoring. *Micromachines*, 11(2), 127.
- MacConnell, A. B., Price, A.K. & Paegel, B.M. (2017). An integrated microfluidic processor for DNA-encoded combinatorial library functional screening. *ACS Combinatorial Science*, 19(3), 181-192.
- Otlu B., Tanriverdi, E.S. & Yakupoğulları, Y. (2020). Laboratory Diagnosis of COVID-19, In:Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Turkey Perspective, 1nd ed (Eds Taşova Y, Çelen MK): 29-40. Ankara, Hipokrat Yayıncılık.
- Sackmann, E. K., Fulton, A.L. & Beebe, D.J. (2014). The present and future role of microfluidics in biomedical research. *Nature*, 507(7491), 181-189.
- Saggiomo, V. & Velders, A.H. (2015). Simple 3D printed scaffold-removal method for the fabrication of intricate microfluidic devices. *Advanced Science*, 2(9), 1500125.
- Samiei, E., Tabrizian, M. & Hoorfar, M. (2016). A review of digital microfluidics as portable platforms for lab-on a-chip applications. *Lab on a Chip*, 16(13), 2376-2396.
- Shi, H., Nie, K., Dong, B., Long, M., Xu, H. & Liu, Z. (2019). Recent progress of microfluidic reactors for biomedical applications. *Chemical Engineering Journal*, 361, 635-650.
- Shirzadfar, H. & Khanahmadi, M. (2018). Review on structure, function and applications of microfluidic systems. *Int J Biosen Bioelectron*, 4(6), 263–265.
- Suwanphan, T., Srituravanich, W., Sailasuta, A., Piyaviriyakul, P., Bhanpattanakul, S., Jeamsaksiri, W., ... & Pimpin, A. (2019). Investigation of leukocyte viability and damage in spiral microchannel and contraction-expansion array. *Micromachines*, 10(11), 772.
- Taylor, B.J., Howell, A., Martin, K.A., Manage, D. P., Gordy, W., Campbell, S.D., ... & Yanow, S.K. (2014). A lab-on-chip for malaria diagnosis and surveillance. *Malaria Journal*, 13(1), 1-11.
- Tewari Kumar, P., Decrop, D., Safdar, S., Passaris, I., Kokalj, T., Puers, R., ... & Lammertyn, J. (2020). Digital microfluidics for single bacteria capture and

selective retrieval using optical tweezers. *Micromachines*, 11(3), 308.

Trantidou, T., Elani, Y., Parsons, E. & Ces, O. (2017). Hydrophilic surface modification of PDMS for droplet microfluidics using a simple, quick, and robust method via PVA deposition. *Microsystems & Nanoengineering*, 3(1), 1-9.

Volpatti, L.R., & Yetisen, A.K. (2014). Commercialization of microfluidic devices. *Trends in biotechnology*, 32(7), 347-350.

Wang, A., Koh, D., Schneider, P., Breloff, E. & Oh, K.W. (2019). A compact, syringe-assisted, vacuum-driven micropumping device. *Micromachines*, 10(8), 543.

Williams, M.J., Lee, N.K., Mylott, J.A., Mazzola, N., Ahmed, A. & Abhyankar, V.V. (2019). A low-cost, rapidly integrated debubbler (RID) module for microfluidic cell culture applications. *Micromachines*, 10(6), 360.

Whitesides, G. (2006). The origins and the future of microfluidics. *Nature*, 442, 368-373.

Jung, W., Han, J., Choi, J.W. & Ahn, C.H. (2015). Point-of-care testing (POCT) diagnostic systems using microfluidic lab-on-a-chip technologies. *Microelectronic Engineering*, 132, 46-57.

Xu, Z.R., Yang, C.G., Liu, C.H., Zhou, Z., Fang, J. & Wang, J.H. (2010). An osmotic micro-pump integrated on a microfluidic chip for perfusion cell culture. *Talanta*, 80(3), 1088-1093.

Young, E.W. & Beebe, D.J. (2010). Fundamentals of microfluidic cell culture in controlled microenvironments. *Chemical Society Reviews*, 39(3), 1036-1048.

Zhou, J., Khodakov, D.A., Ellis, A.V. & Voelcker, N.H. (2012). Surface modification for PDMS-based microfluidic devices. *Electrophoresis*, 33(1), 89-104.