

Çip Üstü Laboratuvar Cihaz Konsepti

Emrah Kaplan^{1*}

¹Elektrik ve Elektronik Mühendisliği / Gümüşhane Üniversitesi, Türkiye

*(ekaplan@gumushane.edu.tr)

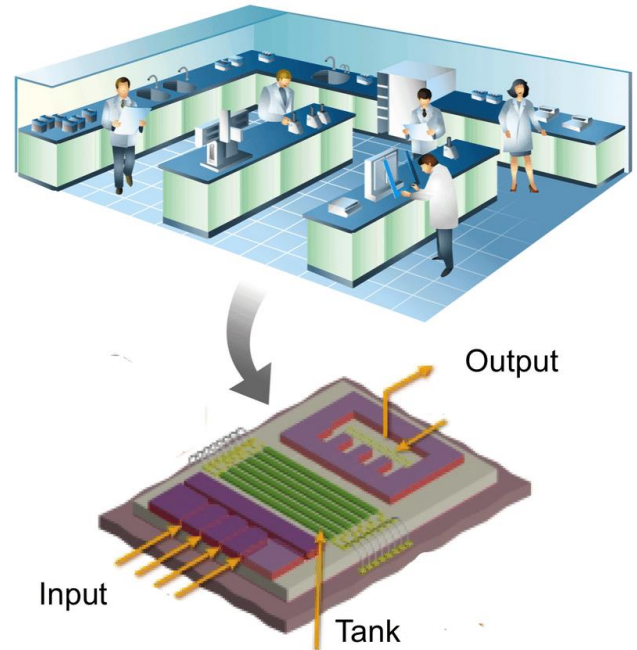
Özet – Point of Care (POC) konsepti, hastaların bakım gördükleri yerde yapılan tıbbi tanı testlerini ifade eder. Bu testler genellikle hızlı sonuç veren, basit ve kullanımı kolay cihazlar kullanılarak yapılır. Lab-on-Chip (LoC) teknolojileri, POC yaklaşımının uygulanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin, LoC teknolojileri kullanılarak geliştirilen POC cihazları, geleneksel laboratuvar testlerine kıyasla daha hızlı, daha hassas, daha ucuz, hasta için daha konforlu, daha verimli teşhis ve tedavi sonuçları sağlayabilmektedir. Bu durum, POC yaklaşımının avantajlarını daha da artırmaktadır. LoC cihazları, portatif boyutları ve hızlı analiz yetenekleri ile minyatürize sensörlerin pratik uygulamalarında yeni bir dönem başlatmıştır. Bu sensörler LoC cihazlarına entegre edildiğinde, testleri kolaylaştırarak, hızlı ve etkili sağlık, çevre ve proses izleme çözümleri sunabilmektedir. Bu entegrasyon gerek laboratuvar ortamlarında gerekse sahada, teşhis ve izlemeye yönelik yaklaşımları dönüştürmekte ve geniş bir kullanıcı kitlesine ulaşmasını sağlamaktadır. Biyosensör pazarının mevcut şekillenmesi ve gelecekteki potansiyeli, LOC teknolojilerinin verimini ve bu yenilikçi cihazlara sağlık ve diğer sektörlerden duyulan talebi artırıcı bir rol oynayacaktır.

Anahtar Kelimeler – LOC, Çip Üstü Laboratuvar, Point of Care, POC, Sensör

I. GİRİŞ

LoC cihazlarının bir diğer adı da Mikro-toplam analitik sistemler (μ -TAS) 'dir [1]. LoC teknolojisi, farklı laboratuvar işlevlerini, tek bir çip üzerinde ve çok daha küçük ölçekte gerçekleştirmeyi amaçlar. Bu teknoloji, hızlandırmak, basitleştirmek, ürün ve personel maliyetini düşürmek ve daha az miktarda örnek ve reaktif kullanımı için geliştirilmiştir. LoC cihazları, genellikle mikroakışkan sistemler kullanarak mikro litre hacmindeki sıvıları yönlendirir ve sonrasında ise içerisinde bulunan ölçüm sistemleri ile biyolojik ve kimyasal analizleri gerçekleştirir [2].

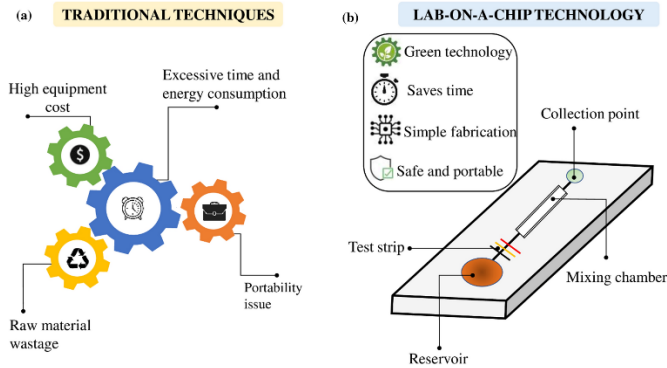
LoC teknolojisindeki gelişmeler, daha verimli cihazların üretimine ve daha fazla test olanağına izin vermiştir. Bu yenilikler, insanların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırmıştır, çünkü maliyetler düşmüş, profesyonel operatör ihtiyacı azalmıştır ve POC konsepti sayesinde insanlar artık bazı sağlık testlerini daha sık ve ev konforunda yapabiliyorlar. Gelecekte bu teknoloji, insanların yaşam konforunu daha da iyileştirmeye devam edecektir [3].



Şekil 1. LoC formatındaki ilerlemeler sayesinde masaüstü veya daha büyük ebatlı cihazların bulunduğu en az bir oda büyüklüğündeki klasik laboratuvarlara ihtiyaç kalmamaktadır [4].

II. LOC TEKNOLOJİSİNİN GELİŞİM SÜRECİ

1980'lerin sonlarında, silikon tabanlı mikro işleme teknikleri, elektronik endüstrisinden biyolojik ve kimyasal sensör uygulamalarına uyarlanmaya başlandı. Bu süreç, ilk MEMS (Mikro Elektro Mekanik Sistemler) sistemlerin gelişimini ve sonrasında da LoC konseptinin ilk ürünlerini ortaya çıkarmıştır. 1990'larda, mikroakışkan sistemlerin gelişimi ile ilk mikro litre hacimli sıvı kontrolü yapılmış ve LoC teknolojisi ivme kazanmaya başlamıştır [5]. On yıl sonraki süreçte ise, LoC cihazları, DNA analizi, protein analizi, hücre kültürü ve patojen tespiti gibi biyolojik ve kimyasal analizlerde kullanılmaya başlandı. Sonraki aşamada cihazların otomatikleştirilmesi süreci ile deneyimli operatör ihtiyacı ortadan kaldırılması için çalışmalar başladı ve çoklu işlemler tek bir cihazda yapılabilir hale geldi [6]. Günümüzde ise yapay zekanın LoC teknolojisine uygulanması ile kişiselleşebilen cihazların üretimi ve daha hızlı tanı koyulması gibi hedefler üzerine yeni çalışma alanları ortaya çıkmıştır [7].



Şekil 2. Geleneksel teknikler ve LoC teknolojisi arasındaki farklılıklar. LoC teknolojisi, birden fazla laboratuvar görevini tek bir platformda gerçekleştiren minyatür cihazlara verilen isimdir. Sağlık, tarım ve gıda gibi birçok sektörde kullanıma müsait LoC cihazları geliştirilip, hassas sıvı yönlendirmesi, yoğunlaştırılmış işleme ve analitik gibi çalışılarda kullanılabilir. LOC sayesinde resimde de gösterilen zaman tasarrufu, para tasarrufu, daha az atık ve taşınabilirlik gibi avantajlardan faydalanma imkânı ortaya çıkar. [8]

Temel prensipler ve çalışma mekanizmaları

LoC teknolojisi, operatörlerin çalıştığı ve büyük ebatlı cihazların kullanıldığı laboratuvar işlevlerini mikro ölçekli bir platformda gerçekleştirmek için üretilir ve kullanılır. Bu teknoloji, özellikle biyolojik ve kimyasal analizlerde kullanılır. LoC, daha az reaktif ve numune kullanımı, daha hızlı

işlem süreleri ve taşınabilirlik gibi avantajlara sahiptir.

Mikro-akışkanlık bu tip cihazlarında en temel faktördür. Mikrometreler veya nano filtreler seviyesinde küçük hacimli sıvıların çip üzerinde yönlendirilmesini ve çip üzerine üretilmiş analiz birimlerinde test edilmesi süreçlerini kapsar. Minyatürleştirme ve entegrasyon laboratuvar cihazlarında önemli bir aşamadır. Sıvı yönlendirme, karıştırma, ısıtma, soğutma, reaksiyon gerçekleştirme, ayırıştırma ve algılama gibi çeşitli laboratuvar işlemlerinin minyatürize edilerek tek bir çip üzerine uyarlanması gerekir.

Kullanıcı müdahalesini en aza indirmek, süreçlerin hassasiyetini artırmak ve kontaminasyonu en aza indirmek amacıyla, LoC'ler sıvıların akışını ve diğer işlemleri otomatik olarak kontrol etmek için elektronik sistemlerle desteklenebilir [9]. Mikro-kanalların tasarım ve LoC operasyon süreçleri de çapraz kontaminasyon riskini azaltacak şekilde geliştirilir.

III. LOC BİLEŞENLERİ

LoC cihazları mikro-sıvı kanalcıkları, sıvı hareketlendiriciler ve analiz birimlerinin birleşiminden oluşur.

A. Sıvı öteleme sistemleri

LoC sistemlerinde sıvı manipülasyonu, mikro-kanalar içinde sıvıyı öteleyen pompalar ve sıvıları yönlendiren valfler aracılığı ile gerçekleşir. Mikroakışkan sistemlerinin sıvı öteleme mekanizmalarını, benzer özelliklerine göre sıralayarak gruplandırabiliriz.

Basınç kaynaklı akış Yöntemlerini, dış basınç kaynaklarının kullanıldığı "Basınçla Sürülen Akış" ve merkezkaç kuvvetinin kullanıldığı "Santrifüj Mikroakışkanlar" olmak üzere iki sınıfa ayırabiliriz. Dış basınç kaynağı olarak mikro-pompa çeşitleri örnek verilebilir [10].

Elektrik ve Elektromekanik sıvı öteleme yöntemleri, elektrik alanı ile yüklü parçacıkları harekete geçiren elektro-osmoz, sıvı hareketini kontrol eden elektro-kinetikler, yüzey gerilimini değiştirerek damlacıkları yönlendiren elektro-ıslatma ve mekanik aktüatörlerle sıvı iten veya çeken lineer aktüatör cihazları olmak üzere dört ana yöntem ayırabiliriz.

Doğal kuvvetler ve fiziksel ilkeler den faydalanılan yöntemler, yüzey gerilimi farklarına

dayanan ve ekstra enerji gerektirmeyen kapiler akış yöntemi ve ultrasonik dalgalarla sıvıları mikro ölçekte hareket ettiren akustik dalga yöntemi olmak üzere iki ana bileşenden oluşur [11].

B. Sensörler

LoC platformlarında kullanılan sensör çeşitleri, genellikle analitik tespitler ve ölçümler yapmak için çeşitli biyolojik, kimyasal ve fiziksel özellikleri algılamak üzere tasarlanmıştır. Bu sensörler, LoC cihazlarının temel işlevlerinden biri olan hassas ve hızlı analizleri sağlar [12].

Işık Emilimi, floresan, biyo-lüminesans ve fosforesans gibi optik özellikleri ölçmek için optik sensörler kullanılır. Elektrokimyasal sensörler, elektrotlar arasında meydana gelen akım değişimlerini ölçerek kimyasal bileşenleri belirleyebilirler. Bu sensörler, pH'ı, oksijen seviyelerini, metal iyonlarını ve bazı organik bileşiklerini incelemek için kullanılır. Sıcaklık değişiklikleri, enzimatik reaksiyonlar veya mikrobiyal büyüme gibi biyolojik işlemleri izlemek için termosensörler kullanılır. Piezoelektrik sensörler, mekanik stres veya basınç değişikliklerini algılar. Akış hızı ve sıvı basınç gibi fiziksel özellikleri ölçerler. Kapasitif sensörler, dielektrik malzemenin elektriksel özelliklerindeki değişiklikleri algılamak için özellikle hücre analizlerinde kullanılır. Akustik sensörler, ses dalgalarını (özellikle hücre tespiti ve sıvı analizi) kullanarak çalışır. Biyosensörler, patojenler, proteinler ve diğer biyolojik molekülleri belirlemek için belirli biyolojik etkileşimleri algılar. Kimyasal sensörler, belirli kimyasal bileşenleri veya grupları bulmak için bir dizi kimyasal analiz için kullanılır. Fotonik kristal sensörler, çok hassas biyolojik ve kimyasal tespitler için ışık dalgaboyu değişikliklerini ölçer.

IV. SONUÇLAR

LoC cihazlarında entegrasyon ve miniyatürleştirme teknikleri, bu cihazların temel karakteristiğini oluşturur. LoC cihazları, laboratuvar işlemlerini çok küçük ölçeklerde gerçekleştiren mikroakışkanik sistemlerdir. Bu cihazların tasarımından üretimine kadar geçen süreçte dikkate alınması gereken basamaklar vardır. Öncelikle hangi mikroakış sisteminin uygulanacağı belirlenmelidir. Biyoyumluluk, kullanılacak kimyasalların çeşidi gibi parametrelere bakılarak malzeme seçimi yapılır. LoC cihazları, farklı

işlevsel bileşenlerin (örneğin, sensörler, pompalar ve valfler gibi) birbirine entegrasyonu sayesinde karmaşık işlemleri etkin şekilde gerçekleştirebilir. Tasarım ve üretim esnasında entegrasyon sürecine dikkat edilir. Tasarım ve üretim sürecinin her basamağında elde edilen yeni sonuçlar kontrolden geçirilmeden sonraki işleme geçmek uygun olmaz.

KAYNAKLAR

- [1] Piotr Lisowski, P. Lisowski, and P. K. Zarzycki, 'Microfluidic Paper-Based Analytical Devices (μ PADs) and Micro Total Analysis Systems (μ TAS): Development, Applications and Future Trends', *Chromatographia*, vol. 76, no. 19, pp. 1201–1214, Feb. 2013, doi: 10.1007/s10337-013-2413-y.
- [2] R. Keçili, F. Ghorbani-Bidkorbeh, İ. Dolak, and C. M. Hussain, 'Chapter 1 - Era of nano-lab-on-a-chip (LOC) technology', in *Handbook on Miniaturization in Analytical Chemistry*, C. M. Hussain, Ed., Elsevier, 2020, pp. 1–17. doi: 10.1016/B978-0-12-819763-9.00001-5.
- [3] A. T. Giannitsis and M. Min, 'Usage of microfluidic lab-on-chips in biomedicine', in *2010 12th Biennial Baltic Electronics Conference*, Tallinn, Estonia: IEEE, Oct. 2010, pp. 249–252. doi: 10.1109/BEC.2010.5630239.
- [4] H. Salmon, 'Mobile Magnetic Microrobots Control and Study in Microfluidic Environment: New Tools for Biomedical Applications', Oct. 2014.
- [5] D. Mark, S. Haeberle, G. Roth, Felix von Stetten, F. von Stetten, and R. Zengerle, 'Microfluidic lab-on-a-chip platforms: requirements, characteristics and applications', *Chemical Society Reviews*, vol. 39, no. 3, pp. 1153–1182, Feb. 2010, doi: 10.1039/b820557b.
- [6] F. Gorjikhah *et al.*, 'Improving "lab-on-a-chip" techniques using biomedical nanotechnology: a review', *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology*, vol. 44, no. 7, pp. 1609–1614, Jan. 2016, doi: 10.3109/21691401.2015.1129619.
- [7] Samaneh Zare Harofte, M. Soltani, Saeed Siavashy, Kaamran Raahemifar, and Kaamran Raahemifar, 'Recent Advances of Utilizing Artificial Intelligence in Lab on a Chip for Diagnosis and Treatment', *Small*, pp. 2203169–2203169, Aug. 2022, doi: 10.1002/sml.202203169.
- [8] Adithya Sridhar *et al.*, 'Lab-on-a-chip technologies for food safety, processing, and packaging applications: a review', *Environmental Chemistry Letters*, pp. 1–27, Nov. 2021, doi: 10.1007/s10311-021-01342-4.
- [9] C. Ciminelli, P. Colapietro, G. Brunetti, and M. N. Armenise, 'Lab-On-Chip for Liquid Biopsy: A New Approach for the Detection of Biochemical Targets', in *2023 23rd International Conference on Transparent Optical Networks (ICTON)*, Bucharest, Romania: IEEE, Jul. 2023, pp. 1–4. doi: 10.1109/ICTON59386.2023.10207546.
- [10] V. Sunkara *et al.*, 'Lab-on-a-Disc for Point-of-Care Infection Diagnostics.', *Accounts of Chemical Research*, vol. 54, no. 19, pp. 3643–3655, Sep. 2021, doi: 10.1021/acs.accounts.1c00367.
- [11] E. Kaplan, J. Reboud, R. Wilson, and J. Cooper, *Metallization Ratio Effect on Surface Acoustic Wave Actuators in Lab-on-a-Chip Platforms*. 2015.

- [12] V. Naresh and N. Lee, 'A Review on Biosensors and Recent Development of Nanostructured Materials-Enabled Biosensors', *Sensors*, vol. 21, no. 4, Art. no. 4, Jan. 2021, doi: 10.3390/s21041109.