

BIO PAPER

SAYI 10
KASIM2023

AYLIK E-BÜLTEN

MİKROAKIŞKANLAR

RÖPORTAJ

PROF. DR. ÖZLEM YEŞİL

ÇELİKTAŞ

MİKROAKIŞKANLAR TEKNOLOJİLERİ

Mikroakışkan Nedir ?

Mikroakışkanların Kullanım Alanları Nelerdir ?

Mikroakışkan Sistemlerin Üretim Metotları

Çip Üstü Enzimatik Reaksiyonlar

Biososyal: Painkiller



Mühendislik
Topluluğu
2017 | Ege Üniversitesi

Literatür Ekibi

İrem Evfa Küçük

Yazım - Üretim Ekibi

Deniz Dilek

Zehra Soykan

Gizem Sevinç

Melis Ar

Ayşegül Öztürk

Said Çetintürk

BIO PAPER

Tasarım Ekibi

Nigar Tan

Ayşegül Öztürk

Aylık Biyomühendislik

Bülteni

Sayı 10

Ege Üniversitesi

Biyomühendislik

Topluluğu yayınıdır.

Editör Ekibi

Nigar Tan

Said Çetintürk

Yayın Türü:

Yerel süreli dijital yayın

İletişim:

eubiyomuhtop@gmail.com



biyomuhtopluluk

<https://www.eubiyomuhtopluluk.com/>



Mühendislik
Topluluğu
2017 Ege Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

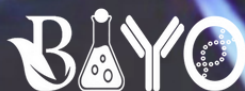
MİKROAKIŞKANLAR

- Mikroakışkan Nedir?
- Mikroakışkanların Kullanım Alanları Nelerdir?
- Mikroakışkan Sistemlerin Üretim Metotları
- Çip Üstü Enzimatik Reaksiyonlar
- Röportaj: Mikroakışkanlar Teknolojileri

*MİKRO VE NANO HACİMLERE SAHİP TEK
YA DA ÇOK EVRELİ SİSTEMLERDEKİ
SIVILARI MİKROMETRE BOYUTUNDAKİ
KANALLARDA DOLAŞTIRARAK AKIŞKAN
DAVRANIŞINDA ETKİLİDİRLER.*

MİKROAKIŞKAN NEDİR?

Deniz Dilek



Mühendislik
Topluluğu
2017 Ege Üniversitesi

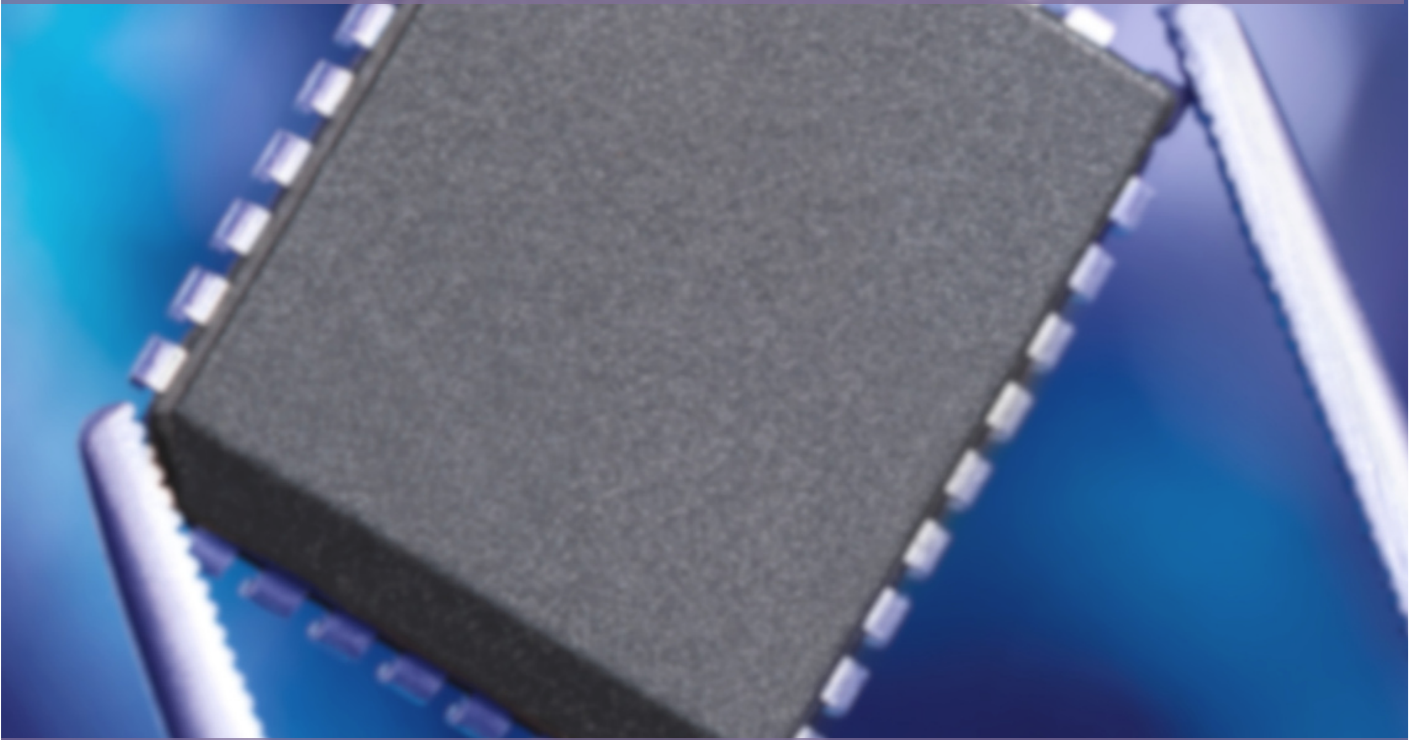
Mikro ve nano hacimlere sahip tek ya da çok evreli sistemlerdeki sıvıları mikrometre boyutundaki kanallarda dolaştırarak yüzey gerilimi, enerji kullanımı ve sistemdeki akışkan dirençleri gibi akışkanların davranışlarında etkili olabilen mikroakışkanların küçük hacimli sıvıların hassas bir şekilde manipüle edilmesini sağlama yeteneği, küçük sentetik veya biyolojik moleküllerin hazırlanması ve iletilmesi için önemlidir [1].

Mikroakışkan manipülasyonları, algılama mekanizmasıyla ilgili olabilecek

bir kimyasal işlemin hızını artırmak için kütle aktarım hızını da artırabilir; bu yetenek, DNA ve protein çiplerinde olduğu gibi katı bir yüzeyde bağlanma reaksiyonu gerektiren sensörler için de özellikle önemlidir. Biyolojik olarak uyumlu malzemelerde mikroakışkanların uygulanması, hücre kültürleri veya tam organizmalar gibi canlı sistemlerle yakın bir arayüzün oluşturulmasına izin verir. Bu biyolojik arayüzün oluşumu, biyomedikal ve biyokimyasal savunmada sensörler için yeni uygulamalar açabilir.

Mikroakışkan format, bir sensörde gerekli olabilecek hem elektronik hem de optik elemanların entegrasyonu ile uyumludur. Bununla birlikte, bir algılama şeması içinde mikroakışkanların uygulanması, örneğin doğrudan ortam atmosferinden algılayan bir katı hal sensörüne göre zorunlu olarak karmaşıklık ekler. Akışkanların elektronik ve optik elemanlarla entegrasyonu, hassas elemanları iletken ve aşındırıcı akışkanlardan izole etme ihtiyacı nedeniyle karmaşık hale gelebilir. Mikroakışkan süreçler ekstra güç ve kontrol sistemleri gerektireceklerdir [2].

Mikroakışkanlarla ilgili araştırmalarda kimya ve biyoloji alanında bir devrim niteliği taşıması beklenen çip üzerinde laboratuvar (LOC) cihazlarının geliştirilmesi güçlü bir motivasyondur.



LOC'ler, mikroakışkan kanalların ve filtreler, valfler, karıştırıcılar ve diğerleri gibi aktif veya pasif bileşenlerin entegrasyonu sayesinde tüm biyolojik veya kimyasal laboratuvarları tek bir çipte entegre edebilen mikro sistemlerdir.

LOC'lerde gerekli olan yüksek düzeyde entegrasyon, bu cihazların kompaktlığını ve işlevselliklerini geliştirmek amacıyla birkaç önemli akışkan bileşeni minyatürleştirebilen gelişmiş fabrikasyon teknolojilerine yönelik bir talep yaratır [3].

MİKROAKIŞKANLARIN KULLANIM ALANLARI

ECEM KOÇAK

Günümüz teknolojisinde de yaşam bilimlerinden ilaç üretimine, biyotıp uygulamalarından endüstriyel uygulama alanlarına kadar uzanan birçok alanda aktif olarak mikroakışkan sistemler kullanılmaktadır

MİKROAKIŞKANLARIN KULLANIM ALANLARI

İlk mikroakışkan sistemler cam ve silikondan yapılmıştır ve günümüzde de kullanılmaya devam etmektedir. Ancak bu maddeler bazı dezavantajlara sahip olduğu için zamanla PDMS geliştirilmiştir ve günümüzde mikroakışkan sistemlerdeki en yaygın kullanılan malzeme olmuştur. PDMS'nin diğer malzemelere kıyasla en önemli avantajlarından biri diğer hücrelerle biyouyumlu olmasıdır. Geçmişten günümüze birçok alanda mikroakışkan sistemlerin kullanıldığı görülmüştür. Mikroakışkan cihazlar, hücre bazlı biyosensörler, hücre ve protein ayırma modellemesi, kültür ve araştırma gibi hücre biyolojisi uygulamalarında 1990'ın sonlarında oluşturulmuştur. 2000'li yıllara doğru ise doku ve organ örneği olarak kullanılabilecek mikroakışkan cihazlar geliştirilmiş, bazı patofizyoloji ve biyolojik süreçler sonucunda çip üzerinden organ geliştirilmiştir. Multidisipliner bilimsel çalışmalarda hassas kontrol önlemlerin alınması için geliştirilen ortamlarda da mikroakışkan teknolojiler önemli bir araç olmuştur. Günümüz teknolojisinde de yaşam bilimlerinden ilaç üretimine, biyotıp uygulamalarından endüstriyel uygulama alanlarına kadar uzanan birçok alanda aktif olarak mikroakışkan sistemler kullanılmaktadır (Zülfü Tüylek, 2022).

Modifiye edilmesi ve uyum sağlaması kolay olduğu için son yıllarda mikroakışkan sistemler araştırmacılar tarafından çok fazla tercih edilmektedir. Hücre kültürü çalışmalarında mikroakışkan çipler sayesinde daha az solüsyonlu, kontrollü ve optimize ortam yaratılabilmektedir. Tek başına veya diğer hücrelerle beraber kök hücrelerin kültürlenmesi ve kök hücrelerin istenilen amaç doğrultusunda farklılaştırılması için rejeneratif tıpta çip sistemlerinde yoğunlukla çalışılmaktadır (Gülşah Torkay ve Ayça Bal Öztürk, 2022). 1990'lerden bu yana kolay, hızlı ve tekrar edilebilen üretim şansı sağladığı için, ultrason radyografisinde kontrast ajanlar olarak mikroakışkan sistemlerle üretilen mikrobaloncuklar kullanılmaktadır.

Mikroakışkan sistemlerde sürekli akışlı bir üretim gerçekleştiği için üretilen mikrobaloncuklar kararlı, homojen ve dar gözeneklere sahip olurlar. Mikrobaloncuklar aynı zamanda ilaç taşıma sistemlerinden, gen tedavisi, tromboliz, kanser tedavisi, odaklanmış ultrason görüntüleme ve homojen gözenek yapısına sahip doku iskeletleri üretimine kadar uzanan geniş çalışma alanlarında kullanılmaktadır (Fatih Eroğlu, 2021). Günümüzde ise insan ve çevre sağlığı için popüler bir konu olan genetiği değiştirilmiş organizma (GDO) içeren ürünlerin algılanması sürecinde, mikroakışkan sistemler hızlı, kolay ve güvenilir olmasını sağlamaktadır. Piyasada var olan genetiği değiştirilmiş organizmaların varlıklarını izleme sürecinde ekonomik yükü azaltmak için ucuz ve kullanımı kolay bir mikroakışkan biyosensör tasarlanması hedeflenmiştir (Özlem Uluğbey, 2022).

“

Melis Ar

Mikroakışkan sistemler
üretirken mikroelektronik
yapıların üretimi temel
alınır.

”

MİKROAKIŞKAN SİSTEMLERİN ÜRETİM METODLARI

MİKROAKIŞKAN

SİSTEMLERİN ÜRETİM METODLARI

Mikroakışkanlar, mikrometre boyutlarındaki kanallar aracılığıyla küçük hacimdeki sıvıyı işleyip manipüle eden sistemler bilimidir. Mikroakışkan sistemlerdeki devreler, yüzlerce mikrometre arasında doğrusal bir boyuta sahip akışkan kanallar ve odalarla ifade edilmektedir (Acar Y. ve diğerleri).

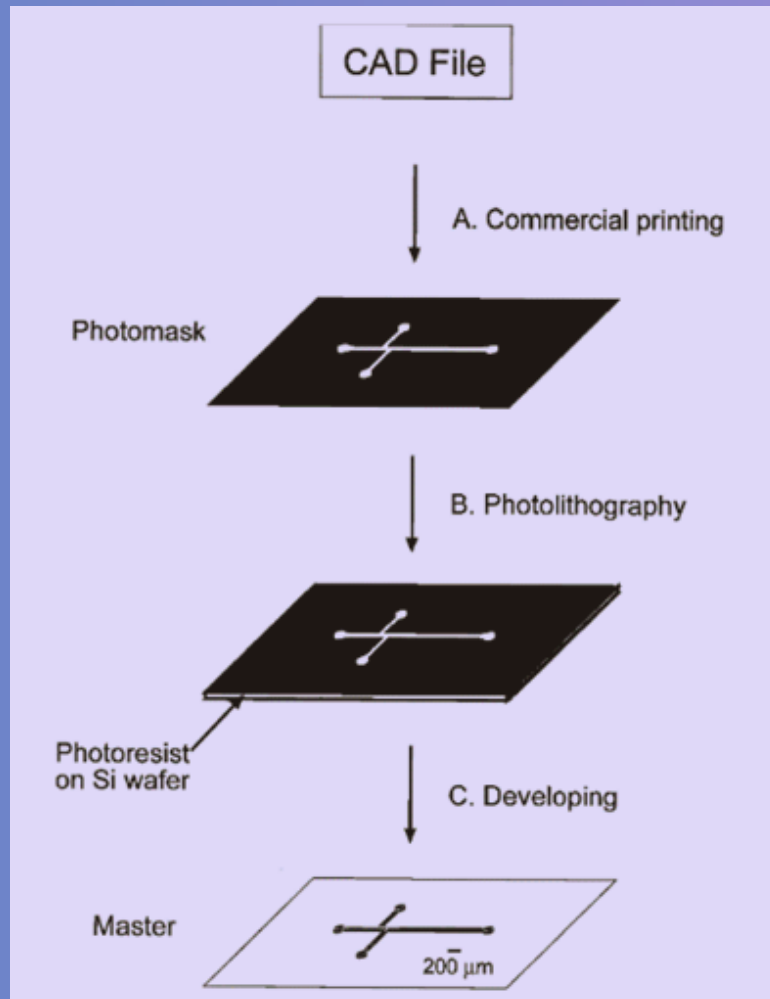
Mikroakışkan uygulamalarında farklı geometrik boyutlarda mikro kanallar üretmek için çeşitli teknolojiler vardır

Mikroakışkan sistemlerin ilk yaygınlaşmaya başladığı zamanlarda bu sistemlerin tasarımında çoğunlukla cam ve silikon kullanılmıştır. Fakat hem teknolojinin gelişmesi hem de silikon ve camın aşındırılmasının çok pahalı ve zaman kaybı olmasından dolayı bu malzemelerin yerini yeni malzemeler ve yöntemler almıştır (Acar Y. ve diğerleri; McDonald ve diğerleri, 2000). Mikroakışkan uygulamalarında farklı geometrik boyutlarda mikro kanallar üretmek için çeşitli teknolojiler vardır. Bu teknolojilerde dikkate alınması gereken önemli noktalar vardır. Hız, kanal boyutu ve geometri gibi tasarım parametreleri ve örneğin enjeksiyon, ayırma veya tespit için gerekli bileşenlerin bulunması bunlardan birkaçıdır (Trabzon L.; McDonald ve diğerleri, 2000). Günümüzde silisyum gövde mikroişleme ve silisyum yüzey mikroişleme tekniklerinin yanında polidimetilsiloksan (PDMS) ve siloksan, mikroakışkanların üretiminde yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamıştır (Trabzon L.; McDonald ve diğerleri, 2000).

MİKROAKIŞKAN

SİSTEMLERİN ÜRETİM METODLARI

PDMS, sulu çözeltilerdeki numunelerle kullanımda mikrokanal sistemlerin üretimi için çok iyi bir malzemedir. Genel özelliklerinden birkaçı şunlardır: 280 nm'ye kadar şeffaftır, düşük sıcaklıklarda sertleşir, imalatı kolaydır ve ekonomik olarak avantajlıdır, deforme olur fakat tersine çevrilebilir, elastomerik özelliği sayesinde düzlemsel olmayan yüzeylere uyum sağlar (Acar Y. ve diğerleri; McDonald ve diğerleri, 2000).



MİKROAKIŞKAN

SİSTEMLERİN ÜRETİM METODLARI

Mikroakışkan sistemler üretilirken mikroelektronik yapıların üretimi temel alınır. Bu üretimler fotolitografi işlemine dayandırılır. Prototiplemeye bilgisayar destekli tasarım programında (CAD) tasarım oluşturularak başlanır. Yüksek çözünürlüklü görüntü ayarlayıcı, oluşturulan tasarımı silikon yüzey üzerinde fotodirenc kabartması oluşturmak için fotolitografide fotomaske görevi görecek bir saydam üzerine basar. Böylece kanallar, yapılandırılmış bir malzemenin başka düz bir yüzeye yapıştırılması sayesinde kapatılır (Acar Y. ve diğerleri; McDonald ve diğerleri, 2000).



**Said
Çetintürk**

ÇİP ÜSTÜ ENZİMATİK REAKSİYONLAR



Mühendislik
Topluluğu
2017 Ege Üniversitesi

ÇİP ÜSTÜ ENZİMATİK REAKSİYONLAR

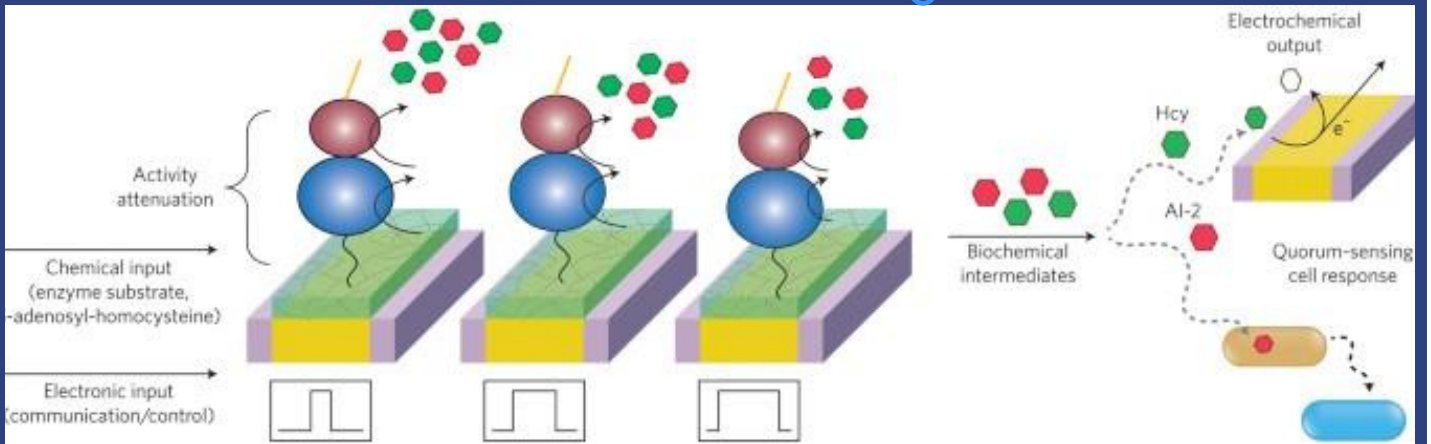
GİRİŞ

Son zamanlarda oldukça ilgi gören mikroakışkan analitik cihazlar, tıpkı bir organizma fabrikası gibi birden fazla örneği işleme prosesini yürütür (Figeys, 2000; Freemantle, 1999). İsmi ve işlevinden de anlaşılacağı üzere çeşitli yerlerde bu cihazlara “çip üstü lab” da deniyor (Wang, 2002). Bu tarz mikrosistemlerin birçok avantajı da belirlenmiştir. Bunlardan bazıları; yüksek performans ve hıza sahip olması, çok çeşitli alanlarda çalışabilmesi ve örnek/reaktif üretiminin verimliliği (Figeys, 2000; Kutter, 2000)’dir.

Kimyasal analizlerin ve hücrel reaksiyonların olmazsa olmazı olan enzimler, spesifik olarak 100’ü aşkın substratı bir saniye içinde işleyebilir, ürüne dönüştürebilir (Wang, 2002). Enzimler bağlanacakları substratlarına çok spesifiktir. Bundan dolayı da denebilir ki kimyasal analizlerde geleneksel CE sistemleri (Wu, 1993; Regnier, 1999) ve geleneksel akış enjeksiyon analizi (Hansen, 1989) oldukça popülerdir. Enzimlerin kimyasal ve biyolojik temelli süreçlerde kullanımı, mikroçip cihazlarına yüksek spesifite kazandırabilir (Wang, 2002). Bu katkı neticesinde, substratların analitik olarak incelenmesi çalışmaları da genişleyebilir. Ayrıca enzim tabanlı mikroçipler, enzim inhibitör maddelerin düzgün bir şekilde belirlenmesini ve enzimlerin detaylı incelenmesini (aktivite, işlevsellik) sağlar (Wang, 2002).

ÇİP ÜSTÜ ENZİMATİK REAKSİYONLAR

Mikroçip teknolojisi, protokollerinde kullanılan enzim miktarını azaltabilir, enzimatik ölçekleri de nanolitre seviyesine kadar indirebilir (Wang, 2002). Mikroçiplerin nanolitre ölçeğini/hacmini işleme kabiliyeti, çip-üstü enzimatik reaksiyonlar veya deneyler için oldukça kullanışlıdır (Wang, 2002). Bu enzim tabanlı çipler, geleneksel biyosensörlerle birçok nitelikten dolayı (hız, örnek boyutu, performans) rekabet haline gelmiştir denebilir.



Mahler, G., "Enzyme control on a chip", *Nature Nanotechnology* Volume 9, pages 571–572, 2014.

ÇİP ÜSTÜ ENZİMATİK REAKSİYONLAR

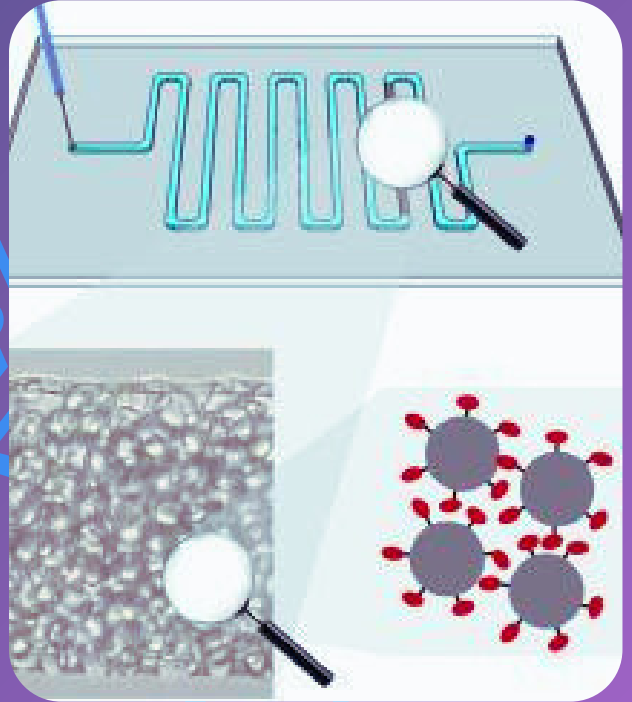
ENZİM KİNETİĞİ VE DAVRANIŞLAR

Önemli olan bir noktaya daha değinelim. Enzimatik proseslerin ayırma mikroçipleri ile arayüzlenebilme durumu ve bu mikroakışkanların enzimatik olaylarda gerekli olduğu koşullara nasıl entegre edilebileceğini kavramak son derece önemlidir (Wang, 2002). Çünkü verimli karıştırma ve enzimatik dönüşüm ürünü elde etmek için optimum bir denge gerekir. Bu yüzden de kullanılacak sıvının hassasiyetine ve karıştırma noktalarının özelliğine dikkat edilmelidir.

Enzim etki hızı birçok çeşitli dış faktörlere bağlıdır. Örneğin sıcaklık, pH, bağlar arası iyonik güç gibi. Enzim türevli etkiler için optimum pH, bazı prosesler için (mesela ayırma prosesi) mutlaka uygun olması gerekmez (Wang, 2002). Çünkü farklı enzimatik niteliklerin farklı pH'leri olabilir. Ayırma sonrası işlem protokolleri için pH dengelemesi yoluyla daha iyi bir pH kontrolü mümkündür (Wang, 2002).

ÇİP ÜSTÜ ENZİMATİK REAKSİYONLAR

Enzimatik deneyler, enzimin Michaelis-Menten sabiti (K_m) değerini aşan substrat konsantrasyonlarında kalibre edilme grafiklerinin ayarlanması ile karakterize edilir. Biyoyıkım analizler için geniş bir dinamik aralığın ortaya konması, başlangıç hızının substrat konsantrasyonunda birinci dereceden olmasını gerektirir. Çip-üstü bölgesi, karıştırma oranını dengeleyerek numunenin düzenli bir şekilde seyreltilmesini sağlar ve reaksiyondaki substrat konsantrasyonu, numunenin konsantrasyonundan düşük olur.



Kecskemeti, A., Gaspar, A., "Particle-based immobilized enzymatic reactors in microfluidic chips", Science Direct, Volume 180, 1 April 2018, Pages 211-228.

İMMOBİLİZE ENZİMLER İLE İLİŞKİLİ MİKROÇİPLER

Şu ana kadar bahsedilen bütün formasyonlar, çözelti fazı enzim reaksiyonlarını kapsıyordu. Bunların yanında enzimlerin immobilize edilerek kullanılması formasyonu da önemlidir. Enzimler, kolonlarda, reaktörlerde, enzim elektrot biyosensörü gibi formatlarda immobilize edilir. Bu tür enzimler deneylerde tekrar tekrar kullanılabilir. Hareketi engellenmiş enzimler, geleneksel akış analizörleri ile beraber ilişkili olarak kullanılır (Hansen, 1989).

ÇİP ÜSTÜ ENZİMATİK REAKSİYONLAR

SONUÇ

Enzimatik analizler için oldukça kullanışlı olan mikroçip sistemleri bu durumu, çok yönlü olmalarına, yüksek verimliliklerine borçlular. Biyoçip tabanlı enzimatik deneylerin biyoanaliz için güçlü uygulamalar olduğu belirlense de gelecekteki gelişmeler için de birçok fırsat vardır. Bu tür mikroakışkan biyoanalizlerin yararı, ek numune işleme fonksiyonlarının, protokollerine uyarlanmasıyla büyük ölçüde artırılacaktır. Hatta immüno veya DNA da dahil olmak üzere birçok biyoafinite deneyleri, spesifik olduğu enzim etiketlerinin çip-üstü enzimatik reaksiyonlardan da faydalanabilir (Wang, 2001).

Çip-üstü enzimatik reaksiyonların etkisi, bakım noktası klinik uygulamaları, biyoproses takibi veya birçok kritik analitin çevresel izlemesi için önemli umut kaynağıdır. Şu anda da düşük maliyetli plastik çipler ve elektrot dedektörlerinin birleşmesine dayalı ve tek kullanımlık biyoçipler tasarlanmaktadır. Bu tür enzim tabanlı cihazlar, metabolitlerin test edilmesinin daha hızlı, kolay ve maliyetsiz şekilde uygulanmasına olanak sağlayacaktır (Wang, 2002).

PAINKILLER

2023 yılında dijital platformda mini dizi olarak yayınlanan "Painkiller" gerçek olaylardan uyarlanan bir dram dizisi.

Günümüzün en yaygın sorunlarından biri olan aşırı ve bilinçsiz ilaç kullanımının bir örneğinin işlendiği dizide özellikle de ağrı kesicilerin nasıl reçete edildiği, pek de kısa sayılamayacak bir sürede farklı yaş gruplarından binlerce insanın bağımlılıkla; özel yaşamlarının, yakınlarının ve de hayatlarının nasıl etkilendiğini ve son bulduğunu anlatıyor.

Dizinin her bölümünün ilk sahnelerinde, ölen yakınları için konuşma yapan insanları görüyoruz. Bu sahneler, duygusal olarak bizi dizinin içinde tutarken bir yandan da bu ilacı üreten ve bu ilaçtan para kazanan insanların yaşadıklarını izlememiz heyecanı ve dizinin sürükleyiciliğini artırıyor.

Altı bölümlük dizi, basit bir muhasebecinin ağrı kesicinin satışındaki tuhaflığı fark etmesiyle başlıyor. Piyasaya sürülmeden önceki tüm planlarını, onay alma sürecini ve sonrasında sadece kar amacıyla doktorlar tarafından nasıl reçete edildiğini anlatıyor.

Ölümlerden sonra yaşanan dava süreci, adalet sistemi ve toplumun vicdani sorumluluğu kanınızı donduruyor.

Birçok olayı art arda ama birbiriyle bağlantılı bir şekilde izlemek izleyici için birçok şeyi sorgulatırken kurgunun da ne kadar iyi yapıldığını gözler önüne seriyor. Dizinin sizi içine çekmesindeki bir diğer önemli etken ise Matthew Broderick, Uza Aduba ve Taylor Kitsch gibi oyuncuların karakterleriyle baştan sona uyum içinde olmaları. Stephan King'in de dediği gibi

"Bayıldım. O dizideki her şeyle bağ kurabildim."

Günümüzün en yaygın sorunlarından biri olan bilinçsiz ilaç kullanımının sonuçlarını konu alıyor. İlaçların reçetelenmesi ve aşırı kullanım bağımlılığa kadar geçen uzun bir süreyi kapsıyor. Zaman içinde, farklı yaş gruplarından bağımlı hale gelen binlerce insanın hayatlarının nasıl etkilendiğine ve son bulduğuna tanık oluyoruz.





RÖPORTAJ:

MIKROAKIŞKAN SİSTEMLERİ TEKNOLOJİSİ

Prof. Dr.

Özlem YEŞİL ÇELİKTAŞ

Biyoteknoloji, yaşam bilimleri, doku mühendisliği ve biyomalzeme gibi birçok alanda çalışmaları bulunan Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümünün değerli hocalarından Sayın Prof. Dr. Özlem YEŞİL ÇELİKTAŞ, “Mikroakışkan Sistemleri Teknolojisi” ile ilgili görüşlerini öğrencileriyle paylaştı.

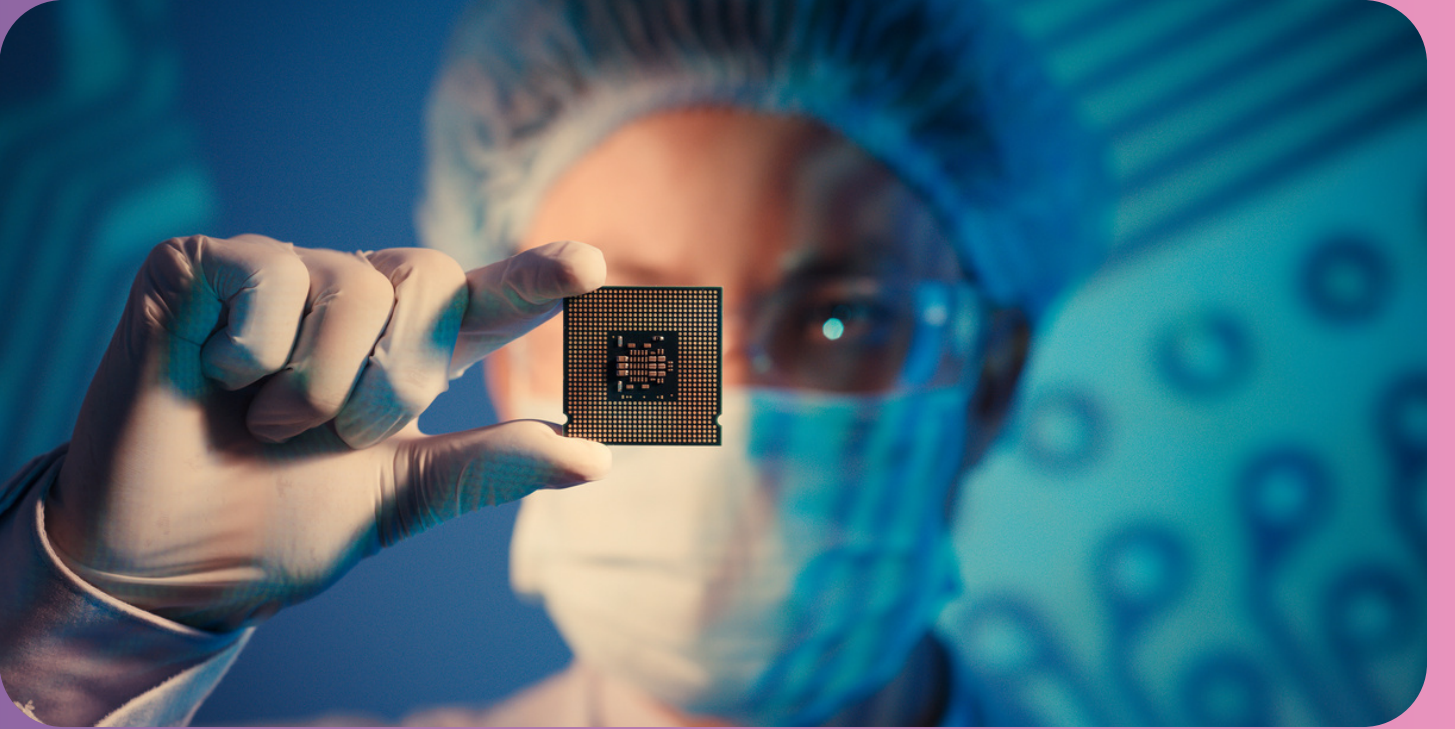
“Mikroakışkan teknoloji” nedir? Hangi alanlarda kullanılabilir?

“Mikroakışkan teknolojisini şöyle düşünmek lazım: Bunlar mikro ölçekte ya da hacimlerde sıvıları işleyen sistemlerdir, 1-100 mikrolitre arası ölçekte diyebiliriz. Akış hızlarına göre uygulama alanları da değişebilir. Mesela kan dolaşımıyla ilgili bir uygulamamız varsa ya da kanın içerisinde sirküle eden bir hücreyi ayırmak istiyorsak o zaman biraz daha fizyolojik koşullara bakmamız gerekiyor. İnsan vücudunda cinsiyet farklılıkları da burada çok önemlidir. Çok az araştırmada ele alınıyor ama kardiyak output dediğimiz kavram, kadın ve erkekte farklı olduğundan buna yönelik araştırmalar yapıldığında akış hızlarını ona göre ayarlamak gerekiyor. Partikül olumu ya da nanopartikül sentezi için kullanıldığında daha yüksek akış hızlarına çıkıyoruz. Çünkü iki faz hem polimerik faz olacak hem de ilacı içeren faz olacak. Bunların birbirleriyle nasıl buluştuğu makro ölçekteki akışkanlar mekaniğini daha mikro ölçekte uygulamayla ilişkilidir.

Mikroakışkan teknolojilerinin çok geniş uygulama alanları vardır. Minyatürize bir sistem olması bu teknolojiyi daha cazip kılıyor. Çünkü çok daha düşük madde/malzemeyle çalışabiliyoruz, daha ekonomik oluyor. “Scale-up” yapmak da mümkün. Bunun için farklı teknikler var, mesela birbirine paralel bağlama, “numbering-up” gibi.

Mikroakışkan sistemleri/teknolojileri, 1950’li yıllarda Siemens’in inkjet yazıcıları ortaya çıkarması ile daha kavramsal bir şekilde tanınmaya başlıyor. Daha sonra silikon teknolojileri, yarı iletkenlerin varlığı bu kavramı bir miktar mikroeletro-mekanik (MEM) sistemlere kaydırıyor. Günümüze gelindiğinde de mikroakışkanlarla MEM sistemlerinin entegrasyonunu görüyoruz. Bu teknolojiden bahsederken mikrolitre ölçekli hacimleri kastediyoruz, mililitre değil. Bu yüzden malzeme teknolojileri alanındaki gelişmeler, mikroakışkanlar alanındaki gelişmeleri de hızlandırıyor. Çünkü bu sistemlerde kullanılan malzemeler çok önemli. Mesela silikonlar, yarı iletkenler, polidimetilsiloksan (PDMS) ki bu elastomer 2000’lerin başında kullanılmaya başlanmıştır. Optik olarak geçirgendir, kalıplara kolayca sığabilir, istenilen desen ve mikroyapı çıkarılabilir, fotolitografi haricinde de master mold oluşturularak fabrikasyonu yapılabilir. 2000’lilerin başında PDMS’nin mikroakışkan sistemlerle entegre olması sonucunda biraz daha temiz oda ihtiyaçları ve paralelinde fotolitografiye olan ihtiyaç azalmıştır. Daha ucuz ve tek kullanımlık platformlar üretilerek, teknoloji daha medikal uygulamalara doğru kaymıştır. Öncesinde biraz daha kimyasal ve biyokatalitik reaksiyon bazında çalışılıyordu. Mesela kanallara enzimlerin immobilize edildiğini düşünelim. Akışkan modda substratlar veriliyor. Biyokatalitik dönüşümlerle çıkış akımında ürün elde edebiliyoruz. Tanı kitleri de mikroakışkanlar çerçevesinde ele alınabilir. PDMS’nin bu teknolojiyi tetiklemesi sonucunda “mikrofizyolojik sistemler” kavramı ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu da temelde insan fizyolojisini, organ veya doku bazında veya belli bir lokasyondaki hücre grubu bazında taklit edebilen sistemlerdir. Bunlara “çip üstü organ” denmektedir. In-vitro olarak kullanılan preklinik modeller olup daha insanlaştırılmış modeller olarak ele alınır.”

Mikroakışkan teknolojilerinin 2000'li yıllardan günümüze kadar olan sürecine baktığımızda hem araştırma alanında çok büyük ivme kazandığını hem de sanayiye yönelik uygulamaları ve ticarileşme potansiyelinde mevcut pazara çok hızlı difüze olduğunu görüyoruz. Bu da aslında yepyeni bir iş yapma modelini ortaya çıkarmış oluyor. Bu modelin öncüsü olarak kabul edilen araştırmacı olan Donald Ingber, Harvard'da bir profesördür ve doktora öğrencileriyle Emulate şirketini kurmuştur. Çalışma prensibi klasik müşteri-tedarikçi ilişkisi gibi değildir. Mesela müşteri bir proje yapmak için bu şirkete gelerek yetkili kişilerle görüşüp şirket ile işbirliği yaparak başlar. Örneğin müşterinin veri tabanında karaciğere toksik etki gösterdiği bilinen yaklaşık 200 molekül olsun. Müşteri şirketten, geliştirdikleri çip üstü karaciğer sistemi ile bu moleküllerin toksisitesini hızlıca taramasını isteyebilir. Daha sonra da klinik deneylerle karşılaştırdığında ne kadar yakınsak veya ıraksak olduğunu değerlendirebilir. Hatta bir regülatör kurum olan FDA (Food and Drug Administration), Emulate ile bir proje anlaşması imzalamışlardır.



Özetle, mikroakışkan sistemler en çok tanılamada, mikrofizyolojinin veya farklı hastalıkların patolojilerinin mimetik uygulamasında kullanılıyor diyebiliriz.”

Lisans eğitiminizi Kimya Mühendisliğinde tamamlayıp daha sonrasında Biyomühendislik alanında “süperkritik akışkan teknolojileri”yle çalıştığınızı biliyoruz. Mikroakışkan sistemlerine geçişiniz nasıl oldu ve bunun özel bir sebebi var mıydı?

“Evet, lisansımı Kimya Mühendisliği üzerine yaptım. Yüksek lisansımı da İsveç'te Chalmers University of Technology 'de üretim yönetimi üzerine yaptım. Mezun olduktan sonra direkt işe başladığım için aklımda doktora yapmak yoktu aslında ama yurt dışında master yapma isteğim vardı. Zamanla araştırmanın tadına vardım. İsveç'ten döndüğümde İzmir'e yerleştim ve özel sektörde işe başladım. O zaman Biyoteknoloji anabilim dalı vardı, Biyomühendislik yoktu. Doktoraya başladım. Doktora yaparken Kimya Mühendisliğinden temelim olduğu için biyoteknolojiye daha “hardcore engineering” perspektifinden yaklaştım. Bildiklerimi doktorada en iyi örtüştürebileceğim alan biraz daha mühendislik alanıydı. Geçişimin en temel sebebi bu diyebilirim. Yani biyoteknoloji ile ortak bir payda oluşturabilmeye çalıştım. Süperkritik akışkanlar, bana doktorada çok büyük bir pencere açmıştır. Kimya Mühendisliğindeki bilgilerimi yaşam bilimlerine uygulamaya başladım. Yaşam bilimleri ya da Biyomühendislik alanına baktığımda biyolojik bilimler çok ağırlıklı olduğundan, onların mühendislik alanındaki derinlikli çalışmaları görece daha azdı. Mikroakışkan sistemlerde biyolojik moleküllerin difüzyonu olsun kütle transferi olsun difüzyon bariyerleri olsun bunlarla ilgili literatürde çok az veri vardı. Şu anda bile az bilgi olduğunu düşünüyorum. Çip üstü organ sistemlerde oluşturulan doku odağının, hücrelerin termodinamik kavramlarla ilişkilendirildiği çok az veri var.

Süperkritik akışkanlardan mikroakışkanlara geçişim de şöyle oldu. Doktoramı yapmak istiyorum yani akademide bir şeyler yapasım var. Benim doktora hocam Fazilet Vardar Sukan hep “İnsan eğer araştırma alanına girer de çalışmaya başlarsa doktora konusuna aşık olup orada kalmamalı.” derdi. O yüzden ben de düşündüm ve hak da verdim açıkçası. Doktora tabii çok kıymetli oluyor. Çok emek veriyorsunuz, çok çalışıyorsunuz. Ama bir açılım yapmak istedim. Öncelikli olarak süperkritik akışkanların, süperkritik karbondioksitin biraz daha yaşam bilimleri alanında uygulamalarına odaklandım.



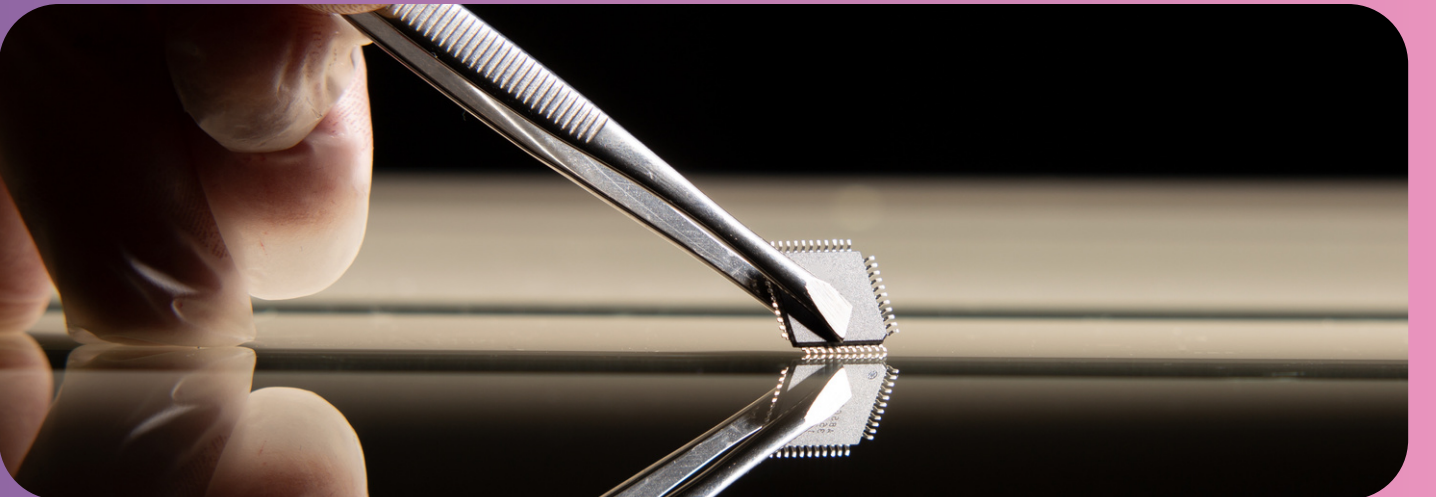
İlk doktora öğrencim Deniz -şimdi Dokuz Eylül Üniversitesinde öğretim üyesi- ile, enzimlerin aktivitelerin ve stabilitelerinin nasıl maksimize edilebileceği ve süperkritik akışkanları kullanarak enzim aktivitesi ve stabilitesinin artırılabilirliği gibi bir hipotez ortaya attık. Galapagos Adası'nın keşfinin kutlamaları sırasında bilimsel yazılar çıkıyordu. Denizin altında çok ekstrem koşullarda yaşayan mikroorganizmalardan bahsediliyordu. Yüksek basınç o zamana kadar hep mikroorganizmaların deaktivasyonu ya da sterilizasyon amaçlı kullanılmıştı. Biz de şöyle bir soru sorduk; süperkritik karbondioksit uygulamasını optimize ederek enzim gibi protein yapıdaki moleküllerin üç boyutlu konformasyonunu değiştirip aktivitesini ve stabilitesini arttırabilir miyiz? Bunu yapabildik mesela. Akışkanlar alanında biraz daha yaşam bilimlerine odaklanırken bir taraftan da doktora tezimden farklı bir alan bulmak adına mikroakışkanlarla ilgili okuma yapmaya başladım. Hamburg Teknik Üniversitesinde 2012 yılının yaz döneminde üç ay boyunca çalıştığım bir proje vardı. Sonra orada birlikte çalıştığım Prof. Smirnova ile birlikte bir proje verdik ve kabul aldı. Bir projenin kabul alması demek hem maddi olarak daha güçlü olmanız hem de o alanda daha fazla okuma yapmanız anlamına geliyor. Ondan sonra bu da yetmedi ve dedim ki ben mikroakışkan teknolojisinin bir diğer uygulama alanı olan çip-üstü-organ sistemlerini de öğrenmek istiyorum. Bununla ilgili TÜBİTAK başvurularımı yaptım. 2017'de Harvard'a gittim. Bir yıl orada kaldım. Bence bir yerlere gitmenin en güzel yanı döndüğünde kendi laboratuvarında o işlerin üstüne koyarak devam edebilmektir.'

Mikroakışkan sistemlerde geliştirilen hastalık modellerinin, gelecekte in-vivo denemelerinin yerini alabileceğini düşünüyor musunuz?

“Güzel soru. Hayvan denemelerine kemirgenlerden başlayıp memelilere gidersek -mesela köpekler, domuzlar, şempanzeler- bu in vivo organizasyonun en temel avantajı sistemik etkileri görebilmek ve farklı organlarda ki etkilerini izleyebilmektir. Bunların gücünü kesinlikle yadsıyamayız. Ama bilim ve teknoloji sürekli geliyor. “Nude Mice” ya da “Genetically Engineered Mice” çok kullanıldı, kullanılıyor ama epigenetik denen bir kavram var. Epigenetikle ilgili gün geçmiyor ki yeni bir şeyler bulunmasın, yeni bir şeyler okumayalım. Türler arasında şu farklılıklar çok daha bariz hale geldi: Homo sapiens’ten konuşursam eğer “African-American, Caucasian” gibi kavramlar aklınıza gelebilir. Bu popülasyonlar arasındaki farklılıkları anlamak ve onlara yönelik olarak ilaçları geliştirmek de çok büyük önem kazandı. Çünkü gerçekten teknoloji geliştikçe ihtiyaçlar daha spesifik hale geliyor diye düşünüyorum. Herhalde insanın yapabilirliği artıyor. Bir adım daha ötesini düşünersek, örneğin bir kardiyovasküler hastalığa yönelik araştırma yapıyorsak cinsiyet farklılıklarını, metabolik, fizyolojik farklılıkları ve bunların sonucu olarak patolojik farklılıkları betimleyebilmek çok önemli hale geldi. Çünkü gerçekten belli hastalıklar var ki kadın ya da erkek olmak önemli değişiklikler içeriyor.



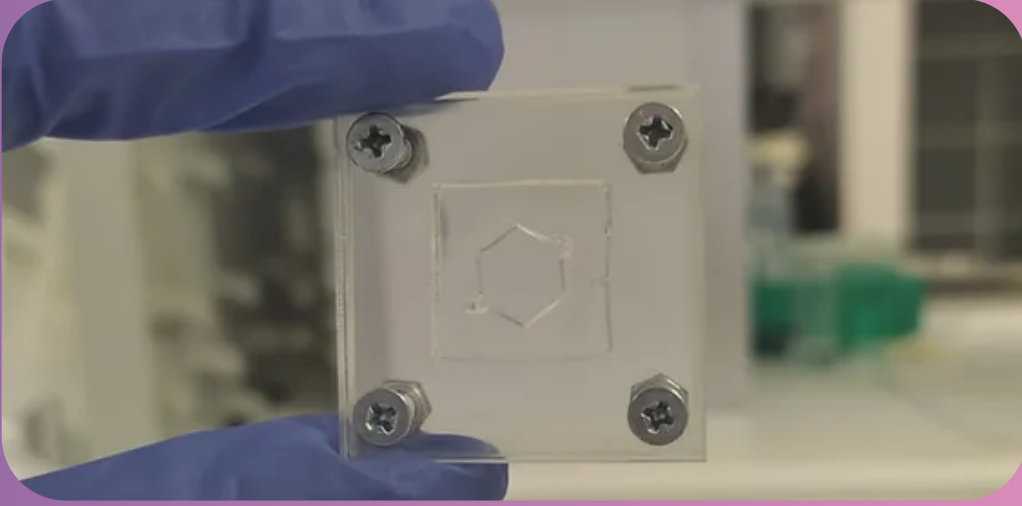
Mesela Avrupa Birliği 2-3 yıldır “EIC Pathfinder” adlı çağrılar açıyor. Bu kapsamda ‘high-risk, high-gain’ olarak adlandırdıkları proje tipleri var. Bunlar yaklaşık 3 milyon € bütçeli projeler. Projelerin yüksek büyük bütçeli olmalarının yanı sıra yüksek risk içermelerini istiyorlar. Fakat o riskler bertaraf edilip de hedefler tutturulursa da çok ciddi kazançlar elde ediliyor. Yani böyle çığır açan yenilikler ve ürünler ya da pilot ölçekte ‘proof of concept’ bir şeyler ortaya konulmalı. Şimdi o projelerde bile ‘gender balance’ sorgulanıyor. Bu kavram, proje ekibinde kaç tane kadın veya erkeğin olduğu ile ilişkili değil, kadın ve erkekler arasındaki bu fizyolojik farklılıkların sizin yapacağınız projedeki çıktıları ne kadar etkileyebileceği ve deneylerinizi tasarlarken bu farklılıkları ne ölçüde göz önüne alarak bir tasarım yaptığınızla ilgili. Bence çok ciddi adımlar atılıyor. İnsanlık çok hızlı ilerliyor. Özellikle indüklenmiş pluripotent kök hücreler, hasta veya bireylerden alınan deri biyopsilerinden fibroblastların izole edilmesi ve istenilen hücre tipine farklılaştırılması kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının önüne açacak. Benzer şekilde preklinik verilerin klinik araştırmalara daha hızlı translasyonunu sağlayacak. Çok uluslu ilaç şirketlerinden Pfizer, Astra Zeneca bu modelleri kullanıyor. Çip-üstü-organ platformlarında elde edilen veriler ile klinik veriler karşılaştırılıyor. Dolayısıyla bu modellerin yaygınlaşarak daha fazla kullanılacağını düşünüyorum. Hatta üç-dört organ platformunun birleştirilip daha sistemik olarak potansiyel ilaç moleküllerinin ya da terapilerin etkisini görmek anlamında hala çok büyük gelişmelere gebe olduğunu da düşünüyorum.”



Mikroakışkan teknolojilerinin ülkemizdeki ve dünyadaki konumu nedir? Endüstride ne gibi uygulamaları bulunmaktadır?

‘Şimdi dürüst olmak gerekirse 2016 yılında mikroakışkan sistemlerle çalışmaya başladığımızda reaksiyon, biyokimyasal dönüşümler alanında çalışırken şu anda geldiğimiz noktada mikroakışkan sistemleri kendi laboratuvarlarımızda ilaç taşıyıcı sistemlerin sentezinde kullanıyoruz. Çünkü en büyük avantaj özellikle nano boyutlarda ve homojen partikül dağılımı elde edebiliyor olmamız. Yani daha monodispers partiküller elde edebiliyorsunuz ve parçacıkların çapları birbirine benzer oluyor. Bunun yanı sıra araştırma önceliklerimiz çip-üstü-organ platformlarına kaydı. Yani mikroakışkanlar denildiğinde ben artık trendleri çok bilmiyorum. Mesela ayırma sistemleri amacıyla kullanılan mikroakışkanlar pazarı nedir, ne yapar vs. Ama bu soruya çip-üstü-organ platformlarıyla özelinde çok rahat cevap verebilirim. Şu anda çok fazla firma var. Aslına bakarsan Avrupa’da Hollanda başı çekiyor. Hollanda’da Mimetas, Mikronit; İsviçre’de InSphero, AlveolX; İngiltere’de CNBio. Amerika’da da hiç şüphesiz Emulate, bizim ülkemizde İYTE’de Devrim hocanın kurduğu INITIOCELL var. Ankara’da ODTÜ MEMs bu alanda hizmet veriyor. Türkiye bunun çok gerisinde değil ama Türkiye’deki dinamizm Avrupa’ya kıyasla biraz daha bebek adımlarıyla ilerliyor gibi düşünebiliriz. Fakat çip-üstü-organ platformlarının dünyada, Avrupa’da sanayileşme ya da ticarileşme anlamında ne kadar ciddi boyuta geldiğini belirtmek adına şöyle bir örnek verebilirim: Avrupa’da bir standardizasyon enstitüsü var, aynı bizim Türk Standartları Enstitüsü gibi. Bu kapsamda bir ‘Focus Group’ oluşturuldu. Ben de Türkiye’yi temsilen orada bulunuyorum. Amacımız çip-üstü-organ platformlarının üretimine yönelik standartlar oluşturmak. Platformun fabrikasyonu, deneylerin düzenlenmesi, sensör entegrasyonu ile gerçek zamanlı ölçümlerin alınması gibi geniş bir yelpazeyi içerecek şekilde beş tane çalışma grubu bulunuyor. Bu kapsamda yoğun olarak sistemlerin daha standart hale getirilmesi için uğraşıyoruz.

Bu da Şu anlama geliyor: Biz İzmir'de bir ip-üstü-platformu bu standartlara göre üretip, dokuyu oluŐturan hücreleri bu standartlara göre pasajlarsak hücre kültürü ortamımızı, hücre dışı matrisimizi standartlara uygun olarak kullanırsak, sensörler standartlar dahilinde entegre edilirse, laboratuvarımızda elde edeceğimiz sonuçlarla örneğın İsviçre'nin Bern őrhrindeki Bern Üniversitesinin bir laboratuvarında aynı standartları kullanarak üretilen çiplerle çalışan araŐtırmacıların sonuçları birbirleriyle tutarlı olacaktır. Yani 'reproducibility' yüksek olacak ve yaptığımız çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle kıyaslanabilirliğı de çok yüksek olacaktır. O zaman da gerçekten bu alanda çok daha hızlı yol alınacak.



Mesela indüklenmiş pluripotent kök hücrelerle çalışıyorsam mikoplazma analizini mutlaka yapmış olmam gerekecek, mutlaka kaç pasaj kullandığımı bildireceğim. Böylece bunların belirtilmesiyle dünyanın birçok yerindeki araştırmacılar aynı dili konuşuyor olacak. Yani mikroakışkan platformların ip-üstü-organ uygulamaları alanında yaygınlaştırılması özelinde dünyada ve Türkiye'deki resmi bu şekilde özetleyebilirim. Çok daha hızlı difüze olduğunu görüyoruz. Bir de konuyla ilgilenen arkadaşlara bunları da söylemek lazım, Avrupa'da kurulmuş "association"lar var. Mesela bir EUROoCS var. Öğrencilere çok düşük ücretlerle "membership" veriyor, ip-üstü-organlar alanında uzmanların bir araya geldiğı kongreler düzenliyorlar. O kongrelere katılıp poster ya da sözlü sunumlar yapabilirsiniz. Yani sektör hızlıca genişliyor.'

Bu alanda çalışmalar yürütmek isteyen öğrencilere tavsiyeleriniz neler olur? Bu alana nasıl giriş yapmalılar?

‘Türkiye’de bir kaç şirketten bahsettik ama araştırma grubu olarak yaygınlar. Farklı farklı üniversitelerde bu alanda çalışan araştırmacılar ve akademisyenler var. En başta stajlarını oralarda yapmalarını öneririm. Lisansı tamamladıklarında belki lisansüstü eğitim olarak kendilerine bu yönde bir kariyer izebilirler. Mutlaka bir çizim programı öğrenmelerini öneririm. Çünkü kendi platformumu tasarlayayım, reteyim diyorsanız bir çizim programını kullanabiliyor olmak çok büyük avantaj sağlar. Bu sistemlerde modelleme yapabilmek de önemlidir. Yani şöyle düşünebiliriz: Hücrelerle çalışıyorsunuz, farklı uyaranlar sonrasında hücresel yanıtları modellemek deneysel çalışmalarınızı kolaylaştıracaktır. Bu amaçla comsol, matlab gibi yazılımları öğrenmek faydalı olabilir. Farklı arayüzlerde yer alan mikroçip yapımıyla ilgili videolar izlenebilir. Uluslararası organizasyonlar çok ilginç olabilir. Çünkü oralara dahil olup aktif olmak o alanda insanları tanımayı beraberinde getirecektir. ‘Network’unuz ne kadar artarsa o kadar çok kişiye ulaşırsınız ve size farklı farklı fırsatlar sunar diye düşünüyorum. Bu alanda çalışan akademisyenlere ulaşın. Herhalde ilk etapta yapılabilecek en mantıklı işler bunlar olacaktır.’



KAYNAKLAR

Mikroakışkan Nedir?

[1] Whitesides, George M. (July 2006). “ The origins and the future of microbiology”. Nature. 442 (7101): 368–373.

[2] Abraham D. Stroock Ph.D., “Optical Biosensors (Second Edition): Chapter 17 – Microfluidics”, 659-681, (2008). <https://doi.org/10.1016/B978-044453125-4.50019-X>

[3] Francesca Bragheri, Rebeca Martínez Vázquez, Roberto Osellame, “Three-Dimensional Microfabrication Using Two-Photon Polymerization : Chapter 12.3 – Microfluidics ”, 493-526, (2019). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817827-0.00057-6>



Mikroakışkanların Kullanım Alanları Nelerdir?

Zülfü Tüylek, 2022, Mikroakışkan Sistemlerde Biyomedikal Uygulamalar Ve Gelişmeler, Journal of MTU 2022;1(2):93-104 ISSN: 2822-4094

Gülşah Torkay ve Ayça Bal Öztürk, 2022, Mikroakışkan Çiplere Kök Hücre ve Doku Mühendisliği Perspektifinden Bakış

Fatih Eroğlu, 2021, Antibakteriyel Aljinat Mikrobaloncuk Yapıların Mikroakışkan Sistemle Hazırlanması
Özlem Uluğbey, 2022, GDO Tayini İçin Mikroakışkan Biyosensör Tasarlanması

Mikroakışkan Sistemlerin Üretim Metotları

Fabrication of microfluidic systems in poly(dimethylsiloxane). Electrophoresis, McDonald, J. C., Duffy, D. C.,

Anderson, J. R., Chiu, D. T., Wu, H., Schueller, O. J. A., & Whitesides, G. M., 2000

Mikro Ölçek Teknolojisi: Mikroakışkanlar, Acar M., Duran F., Bioinforange

Mikroakışkanların Üretim Metotları, Trabzon L., Mühendis Ve Makina, Cilt 47, Sayı 556, 34-50



Çip Üstü Enzimatik Reaksiyonlar

Wang, J., “On-chip enzymatic assays”, Journals, Electrophoresis 2002, 23, 713–718.

Figeys, D., Pinto, D., Anal. Chem., 2000, 71, 330A–335A.

Freemantle, M., Chem. Eng. News, 1999, 27–36.

Hansen, E. H., Anal. Chim. Acta., 1989, 216, 257–273.

Wu, D., Regnier, F., Anal. Chem., 1993, 65, 2029–2035.

Regnier, F., He, B., Lin, S., Busse, J., Trends Biotechnol., 1999, 17, 101–106.

Wang, J., Ibáñez, A., Chatrathi, M. P., Escarpa, A., Anal. Chem. 2001, 73, 5323–5327.