

TEKNOFEST

HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI

PROJE DETAY RAPORU

PROJE KATEGORİSİ

PROJE ADI: Kanser hücre erken teşhise yönelik bioçip geliřtirmesi

TAKIM ADI: Akustik MEMS laboratuvarı

TAKIM ID: T3-20574-155

DANIŐMAN ADI: Dr. Alper ŐiŐman

İçindekiler

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)

Günümüzde sayıca artmakta olan kanser vakalarına ait çözümlere yönelik teknolojik gelişmeler, global öncelik arz etmekle beraber, geleceğe yönelik hız kazandırılan araştırma alanını oluşturmaktadır. Kanser teşhisi için kullanılan teknikler görüntülemeye dayalı yada biyopsi almaya dayalıdır. Diğer tetkikler genellikle düşük oranda kanseri gösterirler. Kanserini kesine yakın teşhis edebilecek invazif olmayan bir metod oldukça değerli olacaktır.

Kanser vakalarının tedavisinde en önemli anahtar faktör ise erken teşhistir. Sunulan bu projede örneğin (vücut sıvısı) test edilmesiyle, dolaşım sistemine karışan kanser hücrelerinin (CTC) varlığının ve miktarının tespitine yönelik bir biyosensörün geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Böyle bir biyosensör sadece erken teşhis değil, tedavi sürecine de katkıda bulunacaktır.

Günümüzde kanserin erken teşhisine yönelik bir biyosensör geliştirilmesi ulusal ve uluslararası düzeyde bir ihtiyaçtır. CTC hücreleri tespiti kanserin kesine yakınlık derecesinde teşhisi için umut veren, en belirgin alternatiftir. Bu çalışmada hedefimiz risk grubundaki kişilerin pratik olarak test yapmasına olanak sağlayacak, invazif olmayan, hassas ölçüm yapabilen ve düşük maliyetli, tek kullanımlık bir biyosensöre temel oluşturacak bir prototip ortaya koymak ve prototipin etkinliğini yapay mikroparçacıklar kullanarak belirlemektir.

Proje ile ortaya çıkarılacak biyosensör dolaşımdaki tümör hücrelerinin tespitine yönelik olarak sağlayan bir parçacık ayrıştırma sistemidir. Önerdiğimiz yapı, yüzey akustik dalgalarını kullanarak, mikroakışkanın içinde farklı basınç bölgeleri oluşturup bu basınç fark sayesinde parçacık veya hücreler fiziksel özelliklerine göre ayrıştırılmaktadır. Bilindiği gibi CTC vücut hücrelerine oranla çok büyük olmakla birlikte, (sadece lökosit hücrelerine yakın sayılabilecek bir büyüklüktedir) sayıca oldukça azdır. 10 ml kanda 50 milyon lökosit hücresi varken sadece 0-100 adet CTC vardır. Dolayısı ile etkin ayrıştırma sisteminin çalışması için çok önemlidir. Bu projede amacımız, 1 ml sıvının bir saatten kısa bir zamanda analizini sağlamak ve CTC hücrelerini >%90 verimle süzmeyi başarmak olarak belirlenmiştir. Proje sonunda çalışır vaziyette bir prototip platformu elde etmeyi amaçlamaktayız.

2. Problem/Sorun:

Kanser vakalarının tedavisinde en önemli anahtar faktörün erken teşhis olduğu bilinmektedir. Metastazın erken dönemde tespiti de bir çok durum için hayati önem taşımaktadır. Kullanılan kanser teşhisi teknikleri çoğunlukla görüntülemeye dayalı yada biyopsi almaya dayalı olup, diğer tetkikler genellikle düşük oranda kanseri gösterirler. Bu teknikler kanser hücrelerinin belirli bir büyüklük ve yoğunluğun altında teşhis koyamamaktadırlar. Bu sınırlama erken teşhisi önemli ölçüde geciktirerek hastalığı ilk aşama değil, hastalığın gelişikten sonra teşhis koyulacaktır. Gelişme döneminde kanser hücreleri dolaşıma karışıp vücuda dağılacaklardır. Erken metastaz evresinin tespiti bir çok kanser türünün yayılmadan baskılanması açısından önem arz etmektedir. Bilindiği gibi kanserden ölen hastaların büyük çoğunluğu metastaz kaynaklıdır. Bu amaçla 100 milyon hücre içerisinde tek bir dolaşımdaki kanser hücresinin tespiti gereklidir. Amacımız,

bahsedilen sorunu çözmek için, bu denli düşük konsantrasyonda bulunabilen bir hücreyi hacim farkı esasına göre süzecek aktif bir sistemi ortaya koymaktır.

3. Çözüm

Bu projede ilk olarak piezoelektrik malzemelerin verilen voltajın mekanik harekete çevirme özelliğini kullanarak yüzey akustik dalgası oluşturmaktadır. Bunun için bir piezoelektrik malzeme üzerinde interdigital dönüştürücü (interdigital transducer) tasarlanıp üretilecektir. Daha sonra, akışkanın hareket ve yöndendirme ve ayrıştırdıktan sonra farklı çıkışlardan alınması için PDMS malzemedeki mikrokanal üretilecektir. Üretilmiş piezoelektrik taban malzeme ve PDMS mikrokanalı oksijen plazma teknoloji sayesinde birleştirip ek 1 de gösterildiği yapı elde edilecektir. Bu biosensörü yapıyı bir sinyal generatör ile rezonans frekansında tahrik ettiğimizde ve mikrokanalın içinde parçacık veya hücre içeren akışkanı geçirdiğimizde ek 2 de gösterildiği gibi bu parçacıklar/hücreler ayrıştırılacaktır. Bu biosensör kanser/kan hücre oranı çok düşük olduğu zamanlarda bile yüksek verim ile ayrıştırılabilecektir ve bu şekilde kanser hücrelerini metastaz oluşturmadan teşhis koyulabilecektir.

4. Yöntem

Sistemimize yönelik öncelikle simülasyon çalışmaları yapılmaktadır. Simülasyon çalışmalarımızda tasarım parametreleri bilinen sitemin COMSOL modeli oluşturulacak, bu model elektriksel testlere tabi tutulacaktır. Model karşılıklı olarak yerleştirilmiş iki adet FIDT içerecek kanal ise elektrodların ortasına yerleştirilecektir (bkz Şekil 1). Tasarım frekansı mikrokanal içerisinde oluşturulacak basınç düğünü (PN) sayısına göre seçilir. Model oluşturulduktan sonra COMSOL ile öncelikle elektriksel karakterizasyon yapılacak aktarım ve yansıma parametreleri elde edilecektir. Akustik dalga üreticinin istenilen frekans aralığında çalıştığı tespit edilmelidir. Sonrasında ise modele kanal adapte edilecek ve kanal içerisinde bir parçacığın akustik alandaki hareketi incelenecektir. Bu simülasyon çalışmalarında parçacığın hacmi ile orantılı olarak manüpile edilebildiği görülmelidir. Parçacık hacmi 6-20 μm arasında $<5 \mu\text{m}$ aralıklarda test edilip akustik alanın etkinliği test edilecektir. Yaptığımız ön analiz çalışmalarında FIDT yapısı kullanıldı ve yüzeydeki basınç dağılımı, 3-B yer değiştirme vektörleri gibi mekanik parametreler her mesh için excel formatında elde edildi. Simülasyon çalışmalarında COMSOL kullanılarak akustik alan, laminar akış ve parçacık hareketi birlikte modele dahil edilecektir. Bu konuda bir sıkıntı yaşanması durumunda elde edilen excel dosyası kullanılarak ilgili akustik alanda, laminar akış etkisi altındaki parçacık hareketi MATLAB kullanılarak modellenecektir. Bu çalışmalar ile amacımız node sayısını, çalışma frekansını, kanal boyutlarını optimize etmek ve parametreleri belirlemektir.

Projemizin ikinci adımı olarak bu sistemin Tasarım, Fabrikasyon ve test çalışmaları olacaktır. Projemizde akustoforez kuvvetlerinden yararlanan aktif bir cihaz tasarımı hedeflenmiştir. Burada F-IDT tarafından üretilen SAW piezoelektrik malzeme üzerinde ilerleyerek ve mikroakışkan kanala ulaşır , ve piezoelektrik malzeme üzerindeki sıvı ortamına yayılır sonrasında mikroakışkan kanal içerisindeki parçacıklar üzerinde akustik radyasyon kuvveti oluşturur. Bu kuvvetin etkisindeki parçacıklar da büyüklüklerine göre rota değiştirerek ilerler.

Akustik Radyasyon Kuvveti İçerisinde parçacık gibi yapılar olan bir sıvı akustik alan etkisine girdiğinde parçacıklar üzerine etki eden hidrodinamik kuvvetler oluşur. Parçacıkların bu kuvvetler nedeniyle dönmesine, belirli bölgelerde toplanmasına ya da parçacıklar arasındaki etkileşime akustik radyasyon etkisi denir. Birincil ve ikincil kuvvetler olarak iki grupta incelenirler. Birincil kuvvetler parçacıkların akustik alan etkisinde durağan yüzey akustik dalgalarıyla yönlendirilmesini, basınç node ya da antinode'larda toplanmasını ifade ederken, ikincil kuvvetler parçacıklar arasındaki itme ve çekme kuvvetlerini ifade eder. Sistem iki farklı etki altındadır, parçacıklara doğru yayılan dalga ve parçacığın yüzeyinden uzak bölgelerde (çarpmalar sınıcu) oluşan 'saçılan dalga'. Bu iki dalganın etkileri toplam akustik alanı ifade eder. Akustik radyasyon kuvvet denklemi de bu iki etkiye bağlıdır.

Akustik radyasyon kuvveti ikinci dereceden basıncın zamanda ortalamasının ve momentum flux tensörünün, parçacığın hemen dış yüzeyindeki sabit alanın yüzey integrali alınarak bulunur. Sonrasında viskozitesi olmayan akışkana göre momentum değişimi hesaplanır ve F^{rad} kuvvet denklemi elde edilir. Bu hesaplamalar yapılırken bilinmeyen basıncın, yoğunluğun ve hızın birinci ve ikinci dereceden değerleri pertürbasyon teorisi uygulanarak elde edilir.

$$F^{rad} = - \int_{\partial n} da \{ (p_2) n + \rho ((n \cdot v_1) v_1) \} = - \int_{\partial n} da \left\{ \left[\frac{1}{2} K_0 \langle p_1^2 \rangle - \frac{1}{2} \rho_0 \langle v_1^2 \rangle \right] n + \rho_0 \langle (n \cdot v_1) v_1 \rangle \right\}$$

Parçacıkların yüzeyinden çevresine doğru dairesel bir şekilde yayılan scattering (saçılan) dalganın etkisi göz önünde bulundurulduğunda yeni bir sonuç ortaya çıkar. Bu etki dikkate alınıp ifade F^{rad} için çözülecek olursa,

$$F^{rad} = \frac{\pi p_a^2}{c_n^2 \rho_n} k a^3 \phi(\tilde{k}, \tilde{\rho}) \sin(2kz)$$

bulunur. Burada akustoforetik kontrast faktörü $\phi(\tilde{k}, \tilde{\rho}) = \frac{1}{3} \left[\frac{5\tilde{\rho}-2}{2\tilde{\rho}+1} - \tilde{k} \right]$ ifadesi ile verilir ve ortam yoğunluğu ile parçacık yoğunluğu farkının rtkidini ortaya koymaktadır. Bununla beraber biosensör uygulamasında CTC ile içinde bulunduğu sını arasında nerede ise yoğunluk farkı yoktur. Bununla beraber akustoforetik faktör pozitif ise parçacıklar PN bölgelerine değilse AN bölgelerine hareket etmek eğilimindedirler.

FIDT Tasarımı İnterdijital Transdüser: IDT yapısı çok sayıda parmağın birbirine geçmesiyle oluşur, anahtar kilit gibi uyumlu bir yapıdadırlar ve birbirine geçmiş her parmak arasında belirli bir boşluk bulunmaktadır (Şekil 3). IDT'lere tasarım frkansında bir sinusoidal uygulandığında sinüzoidal bir Rayleigh dalga üretirler ve bu dalga çift yönlü olarak yüzey üzerinde ilerler, bu şekilde yüzeyi etkileyen mekanik dalga üretilmiş olur. Burada önemli olan parmak sayısından önce parmaklar arasındaki mesafedir, parmaklar arasındaki merkezden merkeze $\lambda/2$ olduğunda en yüksek verim sağlanır. Hedeflediğimiz concentric-wave surface FIDT tasarımında ise arkların genişliklerinin $\lambda/4$ olarak ayarlanacak ve üretilecek sinüs dalgasının tepe noktalarında maksimum titreşim üretilmesi sağlanacaktır. Parmak sayısı parmaklar arası mesafe kadar etkili olmasa bile, üretilen Rayleigh dalgalarının frekans bandının dar olmasını sağlamakta olduğundan çok az bir değer almamalı ve saçılmayı önlemek için çok fazla bit değer de almamalı <100 adet. Ön çalışmalarımızda 13 adet parmak kullanılmış ve mikro bilyeler başarı ile hareket ettirilmiştir. FIDT tasarımında göz önünde bulundurulacak parametrelerden biri de ark açısıdır. Yaptığımız ön simülasyon çalışmalarına göre ark açısının çok küçük ya da çok büyük olması istenmeyecek sonuçlar doğurmaktadır. 5 derecelik bir ark açısı odaklamada yetersizliğe neden olurken, 120 derecelik ark açısı merkezde odaklama yapmak yerine dışarı doğru yayılmaya sebep olmaktadır. Simülasyonlara göre tahmini optimum değerler

30 derece olacaktır. Geometrik odak noktası ise odaklama bölgesini etkileyen en önemli faktördür, odak uzaklığı arttıkça odaklama alanı daralır ve yoğunlaşır. Bu durum odaklama verimini artırırken, FIDT boyutlarının çok fazla artmasına sebep olmaktadır.

Bahsedilen FIDT yapısı piezoelektrik bir yonga plakası üzerinde büyütülecek ve elektroda gerilim uygulandığında parmaklar arasında ortaya çıkan elektrik alan dolayısı ile titreşim üretilecektir. Proje çalışmalarımızda yüksek elektromekanik aktarım katsayısı (k_2) sebebi ile Lityum niabate yonga plakası tercih edilecektir.

FIDT Sisteminin ve Mikrokanalın Fabrikasyonu IDT yapısı piezoelektrik bir yonga plakası üzerinde üretilecektir ve IDT formu plaka üzerine kaplanmış tek kat metal tabakası üzerinde oluşturulacaktır. Üretim basamakları aşağıda sıralandığı şekildedir. 1) Lityum niabate plaka üzerine döndürme ile kaplama tekniği kullanılarak ışığa duyarlı fotorezist serilecektir. (Şekil 4b) 2) Daha sonra bu fotorezist bölgesel olarak pozlanacaktır. Bu pozlama ve takip eden banyolama basamağının sonucunda IDT şekli Lityum niabate plakaya geçirilmiş olur. (Şekil 4c) 3) IDT elektrodu olarak kullanılacak olan tek metal katmanı şekillendirilmiş fotorezist kaplı Lityum niabate plakanın üzerine kaplanacaktır. Burada kullanılan metal Lityum niabate plakaya iyi şekilde yapışan bir metal olmalıdır. Bunun için Al, Cu gibi metaller yerine Ti, Cr gibi metaller tercih edilmektedir. Ayrıca bu metalin SAW ilerlemesini bozmaması için çok kalın olmaması gerekmektedir. Saçırma sistemi kullanılarak yaklaşık 200 nm kalınlığında Ti yada Cr kaplama yapmak mümkündür. (Şekil 4d) 4) Metal katmanının altında bulunan fotorezist aseton ve ultrasonik banyo yardımı ile kaldırılacak böylece fotorezist olan bölgelerdeki metal de kaldırılmış olacaktır. Bu basamağın sonunda tasarlanmış olan IDT yapısı metal katman olarak Lityum niabate tabakanın üzerine işlenmiş olacaktır. (Şekil 4e) 5) Tel çekme makinesi kullanılarak Lityum niabate plakadaki IDT elektrotlarından elektronik sürücü okuyucu devresine elektriksel bağlantı telleri çekilecektir. Tel çekme makinesinin Lityum niabate plaka üzerinde bağlantı noktalarına daha kalın metal ihtiyacı olması durumunda sadece bu noktalara özel ikinci bir metal kaplama işlemi yukarıda verilen basamaklar tekrarlanarak gerçekleştirilebilir.

Sistemin mikrokanalın fabrikasyonu gerçekleştirilen mikrokanal yonga plakası üzerine oksijen plazma cihazı yardımı ile yapıştırılacaktır. Üretilen aktif sistemin <20 MHz frekansta çalıştırılması, SSAW kullanılması planlanmaktadır, hedeflenen ayrıştırma hızı bir saatten kısa bir sürede 1 ml sıvının işlenmesidir.

Fabrikasyon aşamadan sonra test aşaması gelecektir. Testler 6-15 μm mikrobilyeler kullanılarak gerçekleştirilecek ve 1 μm hassasiyetle %70 verimle ayrışması beklenecektir. Testlerde uygulanacak deneysel prosedür aşağıdaki gibidir: Partikül süspansiyonları %0.002 hacim konsantrasyonundan daha az olacak şekilde Deiyonize su ile partiküllerin karıştırılmasıyla elde edilmektedir. Hazırlanan partikül süspansiyonu, 50 mL'lik bir plastik enjektör içine konulup, her deney için şırınga pompası (Harvard Apparatus PHD 2000) kullanılarak 400 ila 2700 uL/dakika arasında değişen akış hızlarında mikroakışkan çipe enjekte edilmektedir. Akış hızı her 90 saniyede 100 μL /dakika artırılmaktadır. Daha sağlıklı sonuçların alınması için, deneyler üç kez tekrarlanmaktadır. Şırınga ve toplama tüpleri ile mikroakışkan çipin arasındaki bağlantılar TYGON tüpleri (iç çap 250 μm , uzunluk 150 mm) kullanılarak sağlanmış, metal fittingler (IDEX Corp., IL) kullanılarak bu tüpler kanala entegre edilmiştir. Mikroakışkan çiplerin görüntülenmesi görüntüleme kamerası (Olympus DP 72), cıva lambalı ışık kaynağı (Olympus U-LH100HG) ve (12 bitlik) ve şarj içeren bir floresan mikroskop (Olympus IX72) altında yapılmaktadır.

Sistemimiz 220Mhz, 50 dB bir kuvvetlendirici ile sürülecektir. RF kuvvetlendiricinin girişine tasarım frekansında bir sinusoidal fonksiyon jeneratörü ile verilecektir. Parçacık hareketleri mikroskop altında gözlenecek ve sistemin verimliliği, ayırma süresi gibi performans parametreleri ölçülecektir.

5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü

Projemizde önerdiğimiz yapı piyasada benzeri olmayan tamamen yeni bir tasarımıdır. Bu yapıda akustoforez teknolojisini kullanarak yüksek verimli bir aktif sistem kullanılacaktır. Bu sistem piyasadaki sistemlerden farklı olarak parçacıkları/hücreleri işaretleme ihtiyacı duymayacak ve daha yüksek verim sağlayabilecektir. Bu sistemde akustoforez tabanlı sistemin hassas ayırma avantajları kullanılacaktır. Ayrıca sistemde kullanılacak özgün FIDT yapısı ile gücü belirli bir alana odaklayarak düşük güç ile yüksek verimde çalışabilecektir. Kanser teşhisine günümüzde kullanılan yöntemler genellikle görüntüleme ve biopsi alma üzerine dayanır. Biyobelirteç tabanlı yöntemlerin tanı kesinliği bu gibi tetkiklere göre çok zayıftır. İnvazif olmayan pratik bir tanı kiti bir çok durumda çok faydalı olacaktır. Proje ile üretilecek lab-on-a chip prototipi kanser erken teşhisine yönelik CTC ayırma işlevi görecektir lab-on-a-chip sensörler için bir taban oluşturacak ve öncelikle plevral sıvı (akciğer) içerisindeki CTC ayırma uygulamasında kullanılacaktır. Plevral sıvı analizi ay mertebesinde vakit alabilmekte olup, bu analizi saatler mertebesinde hızlıca yapabilen bir biyosensör hem ulusal hemde uluslararası alanda bir ihtiyaçtır. Böyle bir platform ülkemiz biyomedikal endüstrisi için önemli bir katkı olacaktır. Geliştireceğimiz kit erken tanı yanında tedaviye yönelik olarak da kullanılabilir. Uygulamadaki kanser tetkiklerinin tümü metastazdan çok birincil tümörlerin tespitine yöneliktir. Kanda dolaşan tümör hücrelerinin (CTC) ayrıştırılabilmesi yani sıvı biyopsi, metastatik tümör hücrelerinin detaylı şekilde incelenerek kişiselleşmiş tedavilere olanak vermektedir. CTC'ler primer kanser hücrelerinin mutasyona uğramış halleri olup tekrar mutasyon geçirip farklı doku ve organlara yayılabilmektedirler. Dolayısı ile projemizde geliştireceğimiz platform ile gerçekleştirilecek sıvı biyopsisi sonucu elde edilen CTC'lere yönelik kişiye özgü immunoterapi metastazın önüne geçebilecektir. Yaptığımız çalışmanın uygulamadaki başka bir yenilikçi yönü ise kanser teşhisi, tedavisi yanında tedavi cevabına ve hastalığın ilerleme durumuna yönelik fikir verebilecek olmasıdır. CTC'lerin miktarının takip edilmesi prognoz açısından önemli bir veri olarak değerlendirilebilecektir. CTC ayırma uygulamasına çok benzerlik gösteren başka bir uygulama kandaki bakterilerin ayrıştırılmasına yöneliktir. Benzer şekilde bakteriler kana karıştığında 100000/1 gibi oranlarda oldukça az bulunmaktadırlar. Kan hücrelerine kıyasla oldukça küçük olan bakterilerin tesbiti sepsis (kan zehirlenmesi) olayının anlaşılması açısından oldukça kritik olup klinik uygulamalarda büyük bir ihtiyaçtır. Sepsis tesbitine yönelik uygulama elde edeceğimiz prototipin özgün bir kullanımı olacaktır.

6. Uygulanabilirlik

Geliştirilmesi planlanan kanser hücre erken teşhise yönelik biyoçip sisteminin ulusal ve uluslararası girişim ve yatırım ekosistemlerine sunulması Marmara Üniversitesi İnovasyon ve Teknoloji Transfer Uygulama ve Araştırma Merkezi (MİTTO) tarafından gerçekleştirilecektir. MİTTO'nun üst çatı ve küme kuruluşlar ile (İSEK, SAHA İstanbul, İstanbul Sanayi Odası, Anadolu Yakası Organize Sanayi Bölgesi, İstanbul Kalkınma

Ajansı)olan stratejik ortaklıkları ticarileştirme süreçlerinde değerlendirilecektir. Ayrıca, MİTTO'nun üyesi olduğu Üniversite Sanayi İş Birliği Merkezleri Platformu (ÜSİMP)nun da ulusal ve uluslar arası networkü ticarileştirme süreçleri yönüyle aktif olarak kullanılacaktır.

7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması

Projemiz sarf malzemeleri bütçesi, ekipman bütçesi ve laboratuvar kullanım bütçesi olarak üç temel harcama kalemi içermektedir. Sarf malzemeleri çoğunlukla laboratuvarımızda bulunmakla beraber, kritik ekipman ve laboratuvar (mikro fabrikasyon) kullanımını için bütçe gereksinimi olacaktır.

- 1) Ekipman ihtiyacı: Sunum sırasında kullanılmak üzere 5 watt RF (100 MHz) kuvvetlendirici satın alımı gerçekleştirilmesi gerekecektir. Yine sunum sırasında ekrandan demo yapılması amacıyla hızlı kamera satın alımı planlanmaktadır.
- 2) Hizmet alımı: Mikrofabrikasyon litografi adımı sırasında kullanılacak maske üretimi için, laboratuvar (temiz oda) kullanım bedelleri için bir bütçe gerekliliği öngörülmektedir.

RF kuvvetlendirici için öngörülen Türkiye teslim maliyeti 9000 TL, kamera için kiralama çözümü düşünülmekle beraber, uygun maliyette olursa alım da planlanmaktadır. Bu harcama için düşünülen maliyet 5000 Tldır.

Maske üretimi Sabancı üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezine (SUNUM) laboratuvarında gerçekleştirilmekte olup maliyeti 5000TL beklenmektedir. Üretim sırasında kullanılacak ekipman için Sabancı Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezine (SUNUM) 5000TL ödeme yapılacaktır.

Ekibimiz önceki çalışmalarımız kapsamında benzer yapılar için simülasyon deneyimine sahiptir. Ayrıca yine önceki çalışmalarımızda yapının üretim süreçleri karakterize edilmiş olup her fabrikasyon adımının tam olarak nasıl gerçekleştirileceği belirlenmiştir. Bu sebeple, simülasyon ve fabrikasyon için gerekli süre 1,5 ay kadar olacak, sonrasında test ve doğrulama çalışmaları ekibimizce yeni yapılacağından dolayı bu çalışmalar daha uzun, takriben 3 ay sürecektir.

8. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar):

Projemizin çıktısı pratik, düşük maliyetli ve hassas bir lab-on-a-chip sensör olacağından kliniklerde, hastanelerde ve hatta muayene hanelerde rahatlıkla kullanılabilir. Sistemimiz hızlı sonuç veren kullan at bir sistem olup doktorların muayene süreçlerine önemli katkı sağlayacaktır.

Ayrıca, 2012 senesinden beri sağlık bakanlığınca kurulup, desteklenen kanser tarama merkezlerin etkinliği, böyle bir cihaz sayesinde oldukça artırılabilir. Bakanlıkça bu merkezlere arttırılan bütçe test maliyetlerin düşürülmesi ile önemli ölçüde azaltılabilecektir. Kanser erken teşhisi, bu rahatsızlıktan kaynaklanan özellikle kemotropi süreçlerinin gereksinimini oldukça düşürecektir. Böylelikle hem hastaların yaşam kalitesi artırılmış olacak, hemde bu rahatsızlığa harcanan bütçenin önemli ölçü de azaltılması sağlanacaktır.

9. Riskler

Projemiz birinci aşamada floresan parçacıklar kullanarak ortaya çıkarılacaktır. Bununla beraber hücreler floresan parçacıklardan farklı olarak şekil bozulmaları gösterebilmekle, hatta kanser hücreleri özellikle oldukça şekilsiz olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bozulmaların sistemimiz üzerindeki etkilerinin deneysel çalışmalarla netleştirilmesi, tasarımın optimize edilmesi gerekecektir.

İkinci bir konu, hücre çeperleri pürüzsüz olmayıp, ince çıkıntılar içerdiğinden birbirlerine bağlanarak oluşturdukları kümelerin etkisinin değerlendirilmesidir.

Genel anlamda klinik çalışmalar ile ortaya konulacak bir takım problemler, halihazırda netlik kazanmamış olup üzerinde çalışılacaktır.

10. Proje Ekibi

Takım Lideri: Ali Mohammad Yazdani

Adı Soyadı	Projedeki Görevi	Okul	Projeyle veya problemle ilgili tecrübesi
Ali Mohammad Yazdani	Takım lideri	Marmara Üniversitesi	2 yıl MEMS lab ve mikroakışkan fiziği tecrübesi
İsmail Bütün	Proje çalışanı	Sabancı Üniversitesi	7 ay MEMS lab tecrübesi
Salih Çolakoğlu	Proje çalışanı	Marmara Üniversitesi	Islak aşındırma prosesinde tecrübeli

11. Kaynaklar

Ballantine, David Stephen, ed. 1997. *Acoustic Wave Sensors: Theory, Design, and Physico-Chemical Applications*. San Diego: Academic Press.

Barnkob, Rune. "Acoustofluidics in Microsystems." : 138.

Fogel, Ronen, Janice Limson, and Ashwin A. Seshia. 2016. "Acoustic Biosensors." *Essays in Biochemistry* 60(1): 101–10.

Ihlenburg, Frank. 1998. *Finite Element Analysis of Acoustic Scattering*. New York: Springer-Verlag. <https://www.springer.com/gp/book/9780387983196>.

Laurell, Thomas, and Andreas Lenshof, eds. 2014. *Microscale Acoustofluidics*. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry.

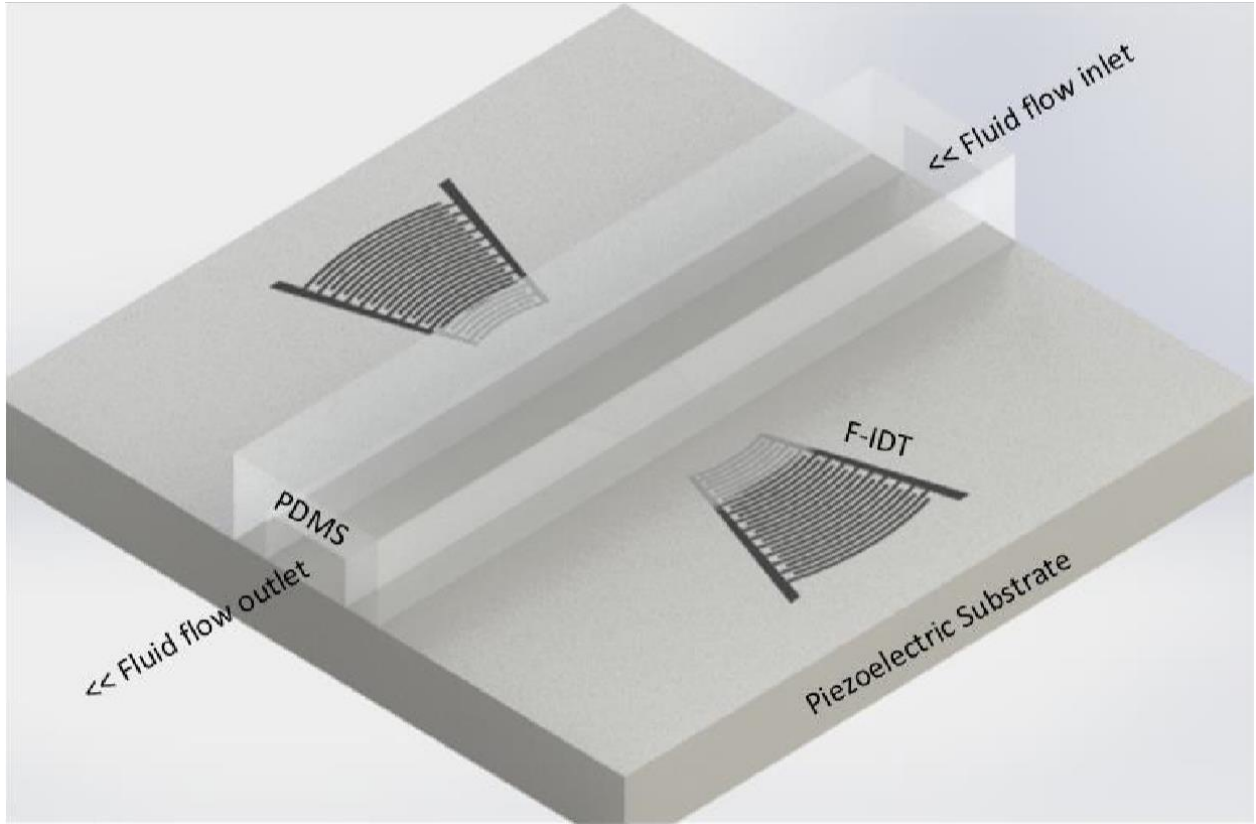
Mousa, Shaker. 2010. "Biosensors: The New Wave in Cancer Diagnosis." *Nanotechnology, Science and Applications*: 1.

Muller, Peter Barkholt, Rune Barnkob, Mads Jakob Herring Jensen, and Henrik Bruus. 2012. "A Numerical Study of Microparticle Acoustophoresis Driven by Acoustic Radiation Forces and Streaming-Induced Drag Forces." *Lab on a Chip* 12(22): 4617.

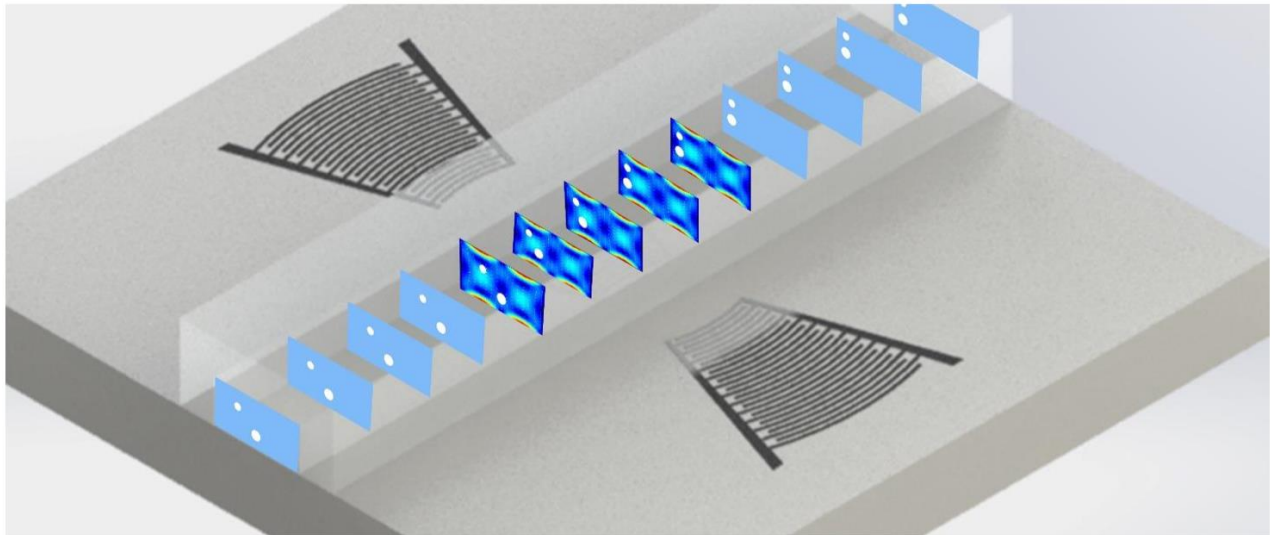
- Nguyen, Nam-Trung, and Steven T. Wereley. 2006. *Fundamentals and Applications of Microfluidics*. 2nd ed. Boston: Artech House.
- Ren, Liqiang et al. 2015. "A High-Throughput Acoustic Cell Sorter." *Lab on a Chip* 15(19): 3870–79.
- Sisman, Alper et al. 2017. "A Low-Cost Biomarker-Based SAW-Biosensor Design for Early Detection of Prostate Cancer." *Procedia Technology* 27: 248–49.
- Tsung-Tsong Wu, He-Tai Tang, Yung-Yu Chen, and Pei-Ling Liu. 2005. "Analysis and Design of Focused Interdigital Transducers." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 52(8): 1384–92.
- Wu, Mengxi et al. 2019. "Acoustofluidic Separation of Cells and Particles." *Microsystems & Nanoengineering* 5(1): 32.



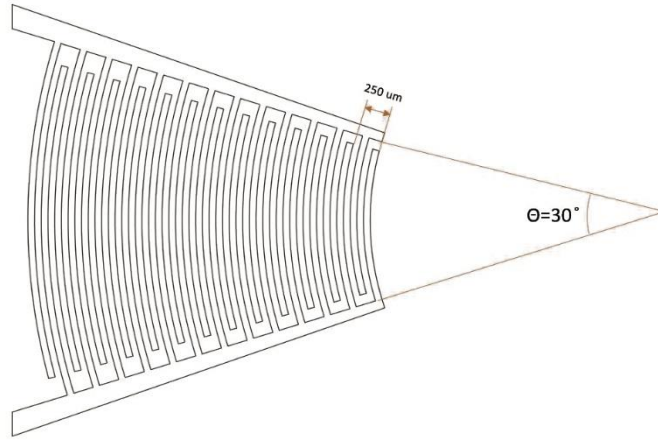
- Ekler: 1. Biyoçip 3d modeli
2. Biyosensörün parçacık ayrıştırması



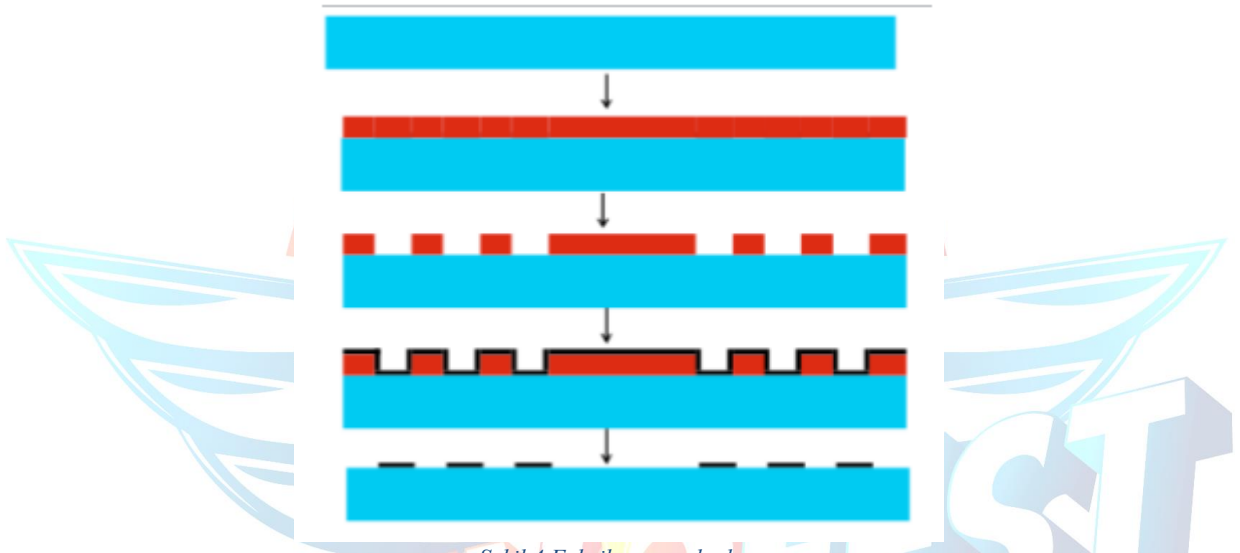
Şekil 1 Biyoçip 3d modeli



Şekil 2 Biyosensörün parçacık ayrıştırması



Şekil 3 F-IDT tasarımı



Şekil 4 Fabrikasyon adımları

TEKNOFEST
HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ