

**KAĞIT-TABANLI BİYOSENSÖR TASARIMI VE
GELİŞTİRİLMESİ**

**DESIGN AND DEVELOPMENT OF PAPER-BASED
BIOSENSOR**

SOHEIL MALEKGHASEMI

YRD. DOÇ. DR. MEMED DUMAN

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
Nanoteknoloji-Nanotıp Ana Bilim Dalı için Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2015

SOHEIL MALEKGHASEMI'nin hazırladığı "**KAĞIT-TABANLI BİYOSENSÖR TASARIMI VE GELİŞTİRİLMESİ**" adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **NANOTEKNOLOJİ VE NANOTIP ANABİLİM DALI**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Emir Baki DENKBAŞ

Başkan

.....

Yrd. Doç. Dr. Memed Duman

Üye (Danışman)

.....

Prof. Dr. Handan YAVUZ

Üye

.....

Doç. Dr. İsmail Cengiz KOÇUM

Üye

.....

Doç. Dr. Halil Murat AYDIN

Üye

.....

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Anne ve Babam'a

ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri tez yazım kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili esere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

26 / 01 / 2015

Soheil MALEKGHASEMI

ÖZET

KAĞIT-TABANLI BİYOSENSÖR TASARIMI VE GELİŞTİRİLMESİ

Soheil MALEKGHASEMI

Yüksek lisans, Nanoteknoloji ve Nanotıp Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Memed DUMAN

Ocak 2015, 103 sayfa

Son birkaç yıldır, kağıt tabanlı mikroakışkan cihazlar teşhis konusunda ve özellikle nokta-bakım analizler (Point-Of-Care-POC) uygulamalarında geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Bakım noktası teşhislerin, kolay kullanımlı ve uygun fiyatlı olmaları gerekmektedir. Mikroakışkan kağıt tabanlı analitik cihazlar (μ PADs), POC teşhis cihazlardan birisi olarak kullanılmaya başlamıştır. μ PAD'leri üretmek için çeşitli metodlar geliştirilmiştir. Bunlara örnek olarak örneğin fotolitografi, plotting, plazma aşındırma, serigrafi baskı, fleksografik baskı, mum ve mürekkep püskürtmeli (ink-jet) baskı yöntemler verilebilir. Inkjet baskı tekniği en umut verici yöntem ve çok yönlü tekniklerden biri haline gelmiştir. Bu yöntemin belirgin avantajları çoğaltılabilirliği, birden fazla sayfa yazdırmayı hızlı şekilde yapabilmesi, düşük maliyetli oluşu ve çok küçük mürekkep hacimleri ile (pikolitre) çalışmak yeteneğinin olmasıdır.

Bu tezde inkjet baskı tekniği kullanılarak kağıt tabanlı mikroakışkan cihazlar geliştirilerek yeni bir fabrikasyon metodu ortaya konulmuştur. İşlem adımlarının sayısının az olması, ucuz ve kısa zaman diliminde sonuca varması (~ 10 dk.) bu fabrikasyon yönteminin dikkat çeken

avantajlarındandır. Bu yöntemde, kağıt üzerinde hidrofobik bariyerler oluşturmak için Tetraetilortosilikat (TEOS) ve Hekzametildisilazen (HMDS) kimyasalları kullanılmıştır ve birbiriyle karşılaştırılmıştır. Hidrofobik bariyerlerin oluşturulmasında kaynatma, plazma işlenmesi ve mikrodalga ışınlanma gibi üç farklı metod kullanılmıştır. Ayrıca, hidrofilik kanalları elde etmek için hidrofobikleştirilmiş kağıt üzerinde HCl aşındırması yaklaşımı inkjet yazıcı ile uygulanmıştır. Hazırlanan kağıt tabanlı biyosensörün değerlendirmesi için üre solüsyonu reaktif madde olarak ve fenol kırmızısı indikatör ajanı olarak kendi bölgelerine basılmıştır.

Numunelerin yüzey kimyasal analizleri X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Modifiye filtre kağıtların morfolojisi Çevresel Taramalı Elektron Mikroskobu (ESEM) ile elde edilmiştir. Hidrofilik kanalların su emme performansını incelemek için Washburn testi yapılmıştır. Ayrıca, modifiye kağıt yüzeyinin ıslanabilirliği, temas açısı aleti kullanarak oda sıcaklığında ölçülmüştür.

Üretilen LOP biyosensörü bir yıl boyunca oda sıcaklığında muhafaza edilebilir. Hazırlanan μ PAD'lerin validasyonu algılama bölgelerinde "kahve halka etkisi" olmadan üreaz enziminin başarılı bir şekilde tespiti ile gerçekleştirilmiştir. Böylece, mürekkep püskürtmeli yazıcı az adımlar ile üretim sağlarken kullanımı basit, maliyeti düşük, uzun raf ömrüne sahip ve hızlı üretilebilen biyosensörler elde edilir.

Anahtar Kelimeler: Mikroakışkan sistemi, Mürekkep Püskürtmeli baskı, Kağıt tabanlı biyosensör, Plazma işleme, Mikrodalga ışınlama, Üreaz test kiti

ABSTRACT

DESIGN AND DEVELOPMENT OF PAPER-BASED BIOSENSOR

Soheil MALEKGHASEMI

**Master of Science, Department of Nanotechnology
and**

Nanomedicine

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Memed DUMAN

January 2015, 103 pages

In the last few years biosensors have been used broadly in diagnostics, especially in application of point-of-care (POC). POC diagnostics required to be easy-to-use and affordable. Microfluidic paper-based analytical devices (μ PADs) have been one of the POC diagnostic devices. In order to fabricate μ PADs are developed variety of methods such as photolithography, plotting, plasma etching, screen printing, flexographic printing, wax and ink-jet printing. Inkjet printing technique has become one of the most promising and versatile techniques. The obvious advantages of this technique are reproducibility, printing multiple pages rapidly, inexpensive and ability to work with very small volumes of ink (picolitres).

In this thesis, we presented a novel fabrication method for development of paper-based microfluidic device by using inkjet printing technique. Special positive features of this method are low number of process steps (one step), cost-effectiveness and reaching result at the lowest time span (~ 10 min). In this method, we used and compare two different silylating agents

Tetraethylorthosilicate (TEOS) and Hexamethyldisilazane (HMDS) to create hydrophobic barriers on the filter paper. The silylation was achieved by using three different methods including heating, plasma treatment and microwave irradiation. In order to generate hydrophilic channels on modified paper, HCl etching approach was used by ink-jet printer. Also, urea solution and phenol red were printed into own zones as reactive material and indicator reagent, respectively.

Surface chemical analysis of samples was carried out by using of X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS). Morphology of treated filter papers was obtained by Environmental Scanning Electron Microscope (ESEM). Washburn assay was performed to study the performance of penetration behavior of generated hydrophilic channels. Also, the wettability of treated paper surface was measure by using contact angle instrument at room temperature as well.

This lab-on-a-paper (LOP) biosensor could be kept in room temperature for a year. The validation test of our μ PADs was performed successfully with determination of urease enzyme without “coffee ring effect” in detection zones. Thus, the inkjet printer provides the least fabrication steps and produces biosensors will be simple-to-use, cost-effective and have long shelf life and fabricated fast.

Keywords: Microfluidic system, Inkjet printing, Paper-based biosensor, Plasma treatment, Microwave irradiation, Urease test kit

TEŞEKKÜRLER

Bu tez çalışmasını gerçekleştirmemi sağlayan ve tez çalışmalarım sırasında gösterdiği büyük ilgi ve yardımlarından dolayı danışmanım ve SSS grubun direktörü SAYIN Yrd. Doç. Memed DUMAN' a,

Bu çalışma kapsamında kullanılan tüm olanakları sağlayan BSRG grubun direktörü SAYIN Prof. Dr. Emir Baki Denkbaş' a,

Malzeme ve karakterizasyonu konusunda bilgisini ve emeğini çekinmeden sunan SAYIN Prof. Dr. Zakir Rzayev ve Dr. Deniz Demircan Bozdoğan' a,

Birlikte çalışırken çok şey öğrendiğim, çalıştığımız dönem içerisinde vermiş oldukları desteklerden ve yardımlarından dolayı çalışma arkadaşlarım Dr. Cem Bayram, Ebru Erdal, Dr. Tamer Çırak, Dr. Demet Çatçat, Dr. Murat Demirbilek, Dr. Doğa Kavaz, Zeynep Karahaliloğlu, Tayfun Vural, Eda Yalçın, Betül Bozdoğan Pala, Öznur Akbal, Ekin Çelik, Göknur Kara, Sema Tuncer, Ali Örsve Enver Kahveci' e,

SSS araştırma grubunda birlikte çalıştığımız değerli arkadaşlarım Uğur Aydın, Gülgün Aylaz ve Meltem Okan' a,

Bu tez çalışması kapsamında yapılan Plazma cihaz ölçümlerindeki yardımlarından dolayı SAYIN Ebru Akdoğan' e,

Son olarak tüm hayatım boyunca beni karşılıksız destekleyen güvenen, eğitimime devam etmem için beni cesaretlendiren ve bugünkü bulunduğum noktaya gelmemi sağlayan annem Jila Farahmand, babam Behnam MALEKGHASEMI ve ablam Somayye MALEKGHASEMI' e

en içten teşekkürlerimi sunarım .

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
TEŞEKKÜRLER.....	ix
İÇİNDEKİLER.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xviii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Biyosensörler	4
2.2. Biyosensör Türleri.....	4
2.2.1. Biyoreseptörler.....	5
2.2.1.1. Enzim Esaslı Biyosensörler	5
2.2.1.2. Antikor Esaslı Biyosensörler.....	5
2.2.1.3. Nükleik Asit Esaslı Biyosensörler	6
2.2.2. Dönüştürücüler.....	6
2.2.2.1. Kolorimetrik Biyosensörler	6
2.2.2.2. Rezonant Biyosensörler	6
2.2.2.3. Optik Biyosensörler	7
2.2.2.4. Piezo-elektrik (PZ) Biyosensörler	7
2.2.2.5. Termal Biyosensör	7
2.2.2.6. Elektrokimyasal Biyosensör	8

2.3. Kağıt Tabanlı Biyosensörler	9
2.3.1. Kağıt Seçimleri	9
2.3.2. Fabrikasyon ve Desenlendirme	10
2.3.3. Kağıt Tabanlı Biyosensörlerin Uygulamaları	13
2.4. Karakterizasyon Teknikleri	14
2.4.1. X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS).....	15
2.4.2. Çevresel Taramalı Elektron Mikroskobu (ESEM)	16
2.4.3. Su Temas Açısı	17
2.4.4. Washburn Testi	18
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	19
3.1. Materyal ve yöntemler	19
3.2. Hidrofobik Kağıt Yüzeylerin Hazırlanması	20
3.2.1. Ön Çalışmalar	20
3.2.2. HMDS ile NO.4 Whatman Kağıdının Modifikasyonu	21
3.2.2.1. Isıtma Metodu	22
3.2.2.2. Plazma İşlenme Metodu	23
3.2.2.3. Mikrodalga Işınlama Metodu	23
3.2.3. TEOS ile NO.4 Whatman Kağıdının Modifikasyonu	25
3.2.3.1. Isıtma Metodu	25
3.2.3.2. Plazma İşlenme Metodu	26
3.2.3.3. Mikrodalga Işınlama Metodu	26
3.3. İnkjet Baskıda Kullanılan Kartüşlerin Modifikasyonu	26
3.4. Hidrofilik Kanalların Yazıcı ile Açılması	28
3.4.1. Farklı HCL Konsantrasyon ile Hidrofobik Kağıdın Hidrolizi	29

3.5. Kağıt-Tabanlı Biyosensörün Validasyonu	30
3.5.1. Üreaz Kitinin Fabrikasyonu	30
3.6. Karakterizasyon Yöntemleri	32
3.6.1. XPS	33
3.6.2. ESEM	33
3.6.3. Su Temas Açısı	33
5.6.4. Washburn Deneyi	34
4. SONUÇLAR	35
4.1. Filtre Kağıdın Hidrofobikasyonu	35
4.1.1. Ön Çalışmalar	35
4.1.2. HMDS ile NO.4 Whatman Kağıdının Modifikasyonu ve karakterizasyonu	37
4.1.2.1. Isıtma Yöntemi	37
4.1.2.2. Plazma İşlenme Yöntemi	40
4.1.2.3. Mikrodalga Işınlama Yöntemi	43
4.1.3. TEOS ile NO.4 Whatman Kağıdının Modifikasyonu ve Karakterizasyonu	47
4.1.3.1. Isıtma Yöntemi	47
4.1.3.2. Plazma İşlenme Yöntemi	49
4.1.3.3. Mikrodalga Işınlama Yöntemi	51
4.2. Hidrofilik Kanalların Yazıcı ile Açılması	54
4.2.1. Farklı HCL Konsantrasyon ile Hidrofobik Kağıdın Hidrolizi	62
4.2.2. Hidrofilik kanalların Washburn deneyi	63
4.3. ESEM Görüntüleri	65

4.4. Kağıt-tabanlı Biyosensörün Validasyonu	66
5. DEĞERLENDİRME VE TARTIŞMALAR	69
Kaynaklar	73

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. NO.4 Whatman kağıdını HMDS ile silanlanması.....	22
Çizelge 3.2. NO.4 Whatman kağıdının plazma metodu ile silanlanması	23
Çizelge 3.3. NO.4 Whatman kağıdının mikrodalga ışınlama metodu ile silanlanması.....	24
Çizelge 3.4. Hidrofobik kağıdı farklı HCl derişimleri ile hidroliz etme	29
Çizelge 4.1. NO.4 Whatman kağıdı HMDS ve (HCl ve NH ₃) ile silanlanma sonuçları	37
Çizelge 4.2. NO.4 Whatman kağıdını HMDS ile silanlanması.....	38
Çizelge 4.3. HMDS ile modifiye edilen filtre kağıdın XPS ile yüzey analizi...40	
Çizelge 4.4. NO.4 Whatman kağıdı plazma metod ile silanlanma sonuçları40	
Çizelge 4.5. Plazma metodu ile yapılan su temas açısı ölçümleri.....	41
Çizelge 4.6. HMDS ile modifiye olan filtre kağıdının XPS ile yüzey analizi...42	
Çizelge 4.7. NO.4 Whatman kağıdı mikrodalga ışınlama metodu ile silanlanma sonuçları	43
Çizelge 4.8. Mikrodalga metodunda HMDS ile modifiye olan filtre kağıdının XPS ile yüzey analizi.....	46
Çizelge 4.9. NO.4 Whatman kağıdını TEOS ile silanlanması	47
Çizelge 4.10. TEOS ile modifiye edilen filtre kağıdının XPS ile yüzey analizi	49
Çizelge 4.11. NO.4 Whatman kağıdı plazma metod ile silanlanma sonuçları	49
Çizelge 4.12. TEOS ile modifiye olan filtre kağıdının XPS ile yüzey analizi .51	
Çizelge 4.13. NO.4 Whatman kağıdı mikrodalga ışınlama metodu ile silanlanma sonuçları	51

Çizelge 4.14. Mikrodalga metodunda TEOS ile modifiye olan filtre kağıdının XPS ile yüzey analizi.....	53
Çizelge 4.15. Isıtma metodu ile hidrolize olan örneklerin atomik bileşimlerinde ortaya çıkan değişikliklerin XPS ile analizi.....	57
Çizelge 4.16. Plazma metodu ile hidrolize olan örneklerin atomik bileşimlerinde ortaya çıkan değişikliklerin XPS ile analizi.....	59
Çizelge 4.17. Mikrodalga metodu ile hidrolize olan örneklerin atomik bileşimlerinde ortaya çıkan değişikliklerin XPS ile analizi.....	61
Çizelge 4.18. Hidrofobik kağıdın farklı HCl derişimleri ile hidrolize edilme sonuçları	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 XPS sistemin çalışma prensibi	15
Şekil 2.3 Hidrofobik suyu iten yüzey ve hidrofilik suyu çeken yüzey	17
Şekil 2.3 Hidrofobik suyu iten yüzey ve hidrofilik suyu çeken yüzey	18
Şekil 3.1 No.4 Whatman kağıt yüzeyin hidrofobikleştirilmesi	22
Şekil 3.2. Mikrodalga ışınlama metodu ile filtre kağıdın hidrofobikasyonu..	24
Şekil 3.3 Siyah kartuş ile renkli kartuşun modifikasyonu	27
Şekil 3.4 Hidrofilik kanallar oluşturmak için HP 29 kartuşun kullanması.....	28
Şekil 3.5 Hidrofobik kağıt üzerinde oluşan hidrofilik kanal desenleri	29
Şekil 3.6 Üreaz kitinin fabrikasyon aşamaları	31
Şekil 3.7 Üreaz analizi için temsili cihaz.....	32
Şekil 4.1 Modifiye olmayan kağıdın XPS ve ısıtma metoduyla modifiye olan No.4 Whatman Kağıdın XPS analizi	39
Şekil 4.2 Plazma metodu ile modifiye olan kağıdın XPS analizi sonuçları	42
Şekil 4.3 Mikrodalga metodu ile modifiye olan örneklerin XPS analizi sonuçları	45
Şekil 4.4 Mikrodalga metodunda HMDS+HCl ile filtre kağıdın silanlaması ..	46
Şekil 4.5 Isıtma metoduyla modifiye olan No.4 Whatman Kağıdın XPS analizi	48
Şekil 4.6 Plazma metodu ile modifiye olan kağıdın XPS analizi sonuçları	50
Şekil 4.7 Mikrodalga metodu ile modifiye olan örneklerin XPS analizi sonuçları	53
Şekil 4.8 Mikrodalga metodunda TEOS ile filtre kağıdın silanlaması.....	54
Şekil 4.9 Kaynatma metodu ile hidrolize olan örneklerin XPS analizi sonuçları	56

Şekil 4.10 Plazma metodu ile hidrolize olan örneklerin XPS analizi sonuçları	58
Şekil 4.11 Mikrodalga metodu ile hidrolize olan örneklerin XPS analiz sonuçları	61
Şekil 4.12 Mikrodalga metodunda filtre kağıtların hidrolizi	62
Şekil 4.13 Oluşan hidrofilik kanal ile normal kağıdın penetrasyon hızlarının ölçümü	64
Şekil 4.14 TEOS ile modifiye olan kağıdın üzerinde açılan kanal ile normal No.4 Whatman kağıdının akış hız karşılaştırılması	65
Şekil 4.15 Mikrodalga metodu ile filtre kağıdın silanlamasından ve hidrolize edilmesinden alınan ESEM görüntüler	66
Şekil 4.16 Üre ile Üreaz arasındaki etkileşimden ortaya çıkan renk değişimi sonucu	67
Şekil 4.17 Üreaz ünitelerine göre renk değişimi ve rengin değişmeye başladığı zaman aralıkları	68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

L	Sıvının ilerlediği mesafe
r	Kağıt gözeneğın yarıçapı
γ	Kağıdın yüzey gerilimi
η	Kağıdın yüzey viskozitesi
θ	Temas açısı
t	Zaman

Kısaltmalar

APTES	(3-Aminopropil)triethoksisilan
ESEM	Çevresel Taramalı Elektron Mikroskobu
HCl	Hidroklorik asit
HMDS	Hekzametildisilazen
<i>H. pylori</i>	Helicobacter pylori
LOC	Çip üzerinde Lab (Lab-on-a-chip)
LOP	Kağıt üzerinde Lab (Lab on paper)
MTT	3-(4,5-dimethythiazol- 2-yl)-2,5-diphenyl

	tetrazolium bromide
POC	Nokta-bakım analizi
PZ	Piezo-elektrik
SPR	Yüzey Plazmon Rezonans
TEOS	Tetraetilortosilikat
TMSCL	klorotrimetilsilan
XPS	X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi
μPADs	Kağıt tabanlı Mikro-akışkan analitik cihazlar

1. GİRİŞ

Biyosensörlerin tarihi bilim adamı Leland C. Clark tarafından enzim elektrotların geliştirilmesi ile 1962 yılında başlamıştır. O zamandan beri çeşitli alanlardaki araştırma toplulukları daha gelişmiş, güvenilir ve olgunlaşmış biyoalgı özelliğine sahip cihazları geliştirmek için bir araya gelmişlerdir. Bu biyoalgılama cihazlarının uygulama alanları; tıp, tarım, biyoteknolojinin yanı sıra ordu ve biyoterör algılamasıdır [1].

Son zamanlarda, kağıt çok çeşitli kullanım alanlarına sahip olduğu, yüksek miktarda bulunduğu ve düşük maliyetli olduğu için analitik ve klinik biyokimyada potansiyel bir malzeme olarak sensörler ve cihazlarda kullanılmaktadır [2,3]. Selüloz lifi, kağıdın temel bileşenidir ve aktif bir pompa ya da dış bir kaynağa ihtiyaç duymadan sıvının hidrofilik lif matris içine nüfus etmesini sağlamaktadır [1]. Bu analitik cihazlar esnek, taşınabilir, tek ve kolay bir şekilde entegre edilebilir. 20. yüzyılın başlarında, kağıt kromatografisinin bulunmasının ardından kağıt tabanlı tanı cihazları ortaya çıkmaya başlamıştır [4,5].

1956 yılında, idrar içindeki glukozun yarı-nicel tespiti için ilk kağıt kromatografisi ortaya konmuş ve daha sonra immunokromatografik kağıt test şeritleri (paper test strips) olarak geliştirilmiştir. Gebelik testi kiti bu cihazlardan en iyi bilinen örnektir [6]. Son birkaç yıldır daha doğru ve kantitatif sonuçlar elde etmek için temel tasarım kavramlarından daha gelişmiş üretim ve desenlendirme tekniklerine doğru bir kayma görülmüştür. Whitesides ve arkadaşları 2007 yılında multipleks analit tespiti için, kağıt tabanlı Mikro-akışkan analitik cihazlar (μ PADs) fabrikasyon fikrini tanıtmıştır. [7]. Algılama yöntemi; analitin konsantrasyonuna bağlı olarak, renk yoğunluğunu ölçen kolorimetri metoduna dayanmaktadır.

Kağıt tabanlı mikroakışkan sistemlerdeki gelişmeler ile kağıt; büyük ölçekli ve karmaşık laboratuvar testlerinde kullanılabilir ve LOC cihazlar için de umut

verici bir platform haline gelmiştir. Ayrıca, μ PAD'lerin klinik, gıda ve çevre gibi sektörlerindeki kullanımı taşınabilirlik ve yerinde gerçek zamanlı algılama özelliklerine sahip olmalarından dolayı her geçen gün artmaktadır. Sağlık maliyetlerin artması ile daha hızlı test sonuçları elde etmek için nokta-bakım teşhis (POC) cihazlarına talep artmaktadır ve kağıt tabanlı biyosensörler bu potansiyeli karşılayabilecek bir güce sahiptirler.

Cihazlarda ve özel uygulama alanlarında çeşitli kağıt malzemeleri kullanılmaktadır. Sensörler ve mikroakışkan teknolojilerin gelişiminde, filtre kağıdı içeri sızdırma yeteneği sayesinde son yıllarda kağıt tabanlı biyosensör üretiminde yaygın şekilde kullanılmaktadır [1,8,9]. Özellikle, Whatman® selüloz sınıfı filtreler porozite, partikül tutma ve akış hızı parametrelerindeki avantajlarından dolayı tercih edilmektedir. No.1 Whatman® filtre kağıdı orta tutma ve akış hızı ile standart bir filtre kağıdı olduğu için en çok kullanılanlardan biridir [9-11]. Ancak, sıvı penetrasyonunu arttırmak için no.4 Whatman® filtre kağıdı kullanılır ve Kağıt tabanlı mikroakışkan sistemlerinde hidrofobikleştirici ajanlar ile kaplanılır ve sonra baskılama yöntemleri ile aşındırılarak hidrofilik kanallar oluşturulur [12].

Kağıt cihazların fabrikasyonun'da düşük maliyetli, basit ve verimli bir üretim için kullanılan teknikler ve malzeme seçiminin dikkate alınması gerekmektedir. Literatürde yer alan çalışmalar fotolitografi [7,13], analog çizilmesi [14], plazma işlenmesi [15], kağıt kesme [16], mum baskılama [17], fleksografi baskılama [18], serigrafi [19] ve lazer işlenmesi [20] tekniklerini içerir. Bu tekniklerin belirgin ve ortak dezavantajı ise test sistemin nihai formunda biyolojik ve kimyasal reaktiflerin birikme zorluklarıdır [21]. Mürekkep püskürtmeli baskılama [22] ve aşındırma [23] teknikleri bu dezavantajların üstesinden gelmektedir, ayrıca bu teknikler hidrofobik malzemenin birikmeden sonra seçici olarak ortadan kaldırılması veya modifikasyonuna izin vermektedir.

Fabrikasyon teknikleri, malzeme türü ve gereken modifikasyon işlemlerine bağlı olarak seçilir. Kağıt tabanlı mikroakışkan olarak bilinen araştırmaların bir çoğu, test çözeltisinin kağıt üzerinde algılama bölgelere yönelmesine dayanmaktadır ve mürekkep püskürtmeli baskılama yöntemi aktif olarak bu amaca varmak için sık olarak tercih edilmektedir. Bu teknoloji yüksek desen hassasiyeti ve çözünürlüğü, birden çok sayfanın hızlı basması, ucuz, tekrarlanabilirlik ve çok küçük hacimlerde (pikolitre) mürekkep ile çalışılabilirlik gibi avantajlara sahiptir [24]. Ek olarak, mürekkep püskürtmeli yazıcı protein dizinleri [25], DNA çipleri [26] ve hücre desenleri [27] oluşturulması için biyomoleküllerin yazmasını sağlayacak şekilde modifiye edilebilir.

Bu tez, mikrodalga ve mürekkep püskürtmeli yazıcı ile kimyasal desenleme yöntemine dayanarak en ucuz, en hızlı ve en kolay yeni μ PADs fabrikasyon konsepti sunmaktadır. Kağıt Hidrofobizasyonu; iki farklı kimyasal kullanarak (Hekzametildisilazen (HMDS) ve Tetraetilortosilikat (TEOS)) elde edilmiş ve karşılaştırılmıştır. Ayrıca, aynı kimyasallar kullanarak kağıt silanizasyonu normal ısıtma, plazma işlenmesi ve mikrodalga ışınlama gibi yaygın yöntemler ile test edilmektedir. Hidrofilik kanallar, mürekkep püskürtmeli yazıcı kullanarak farklı HCl konsantrasyonlarda üretilmiş ve karşılaştırılmışlardır. Ayrıca, geliştirilen μ PAD'ın hızlı üreaz testi olarak kullanılması değerlendirilmiştir. Bu yeni üretim yöntemi sayesinde hazırlanan μ PAD'ler az işlem sayısı, ucuz ve kısa zaman aralığı (~ 10 dk) gibi belirgin avantajlara sahiptir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Biyosensörler

Biyosensörler, analiz edilecek madde ile seçimli bir şekilde etkileşime giren biyoaktif bir bileşenin, bu madde ile etkileşimi sonucu ortaya çıkardığı sinyalin, bir algılayıcı sistemle birleştirilmesi ve ölçülmesi olarak tanımlanabilir. Ayrıca, "International Union of Pure and Applied Chemistry" (IUPAC) tarafından, "kimyasal bir bileşiğe karşı verilen biyolojik yanıtı optik, termal ya da elektriksel sinyallere dönüştüren cihazlar" olarak tanımlanmaktadır [28].

Biyosensörler temel olarak biyoaktif tabaka (biyoreseptör), dönüştürücü ve elektronik bölümlerinden oluşmaktadır. Biyoaktif tabaka genel olarak analizlenecek madde (analit) ile seçimli bir şekilde etkileşime giren biyoaktif bir bileşenin bölgesidir. Dönüştürücüler, bu etkileşim sonucu ortaya çıkan biyokimyasal veya fizikokimyasal sinyalleri elektrik sinyallerine dönüştüren ve ileten yapılardır. Elektronik bölümler ise iletilen sinyali, amplifikatör, sinyal işlemcisi, kayıt edici ve görüntüleme sistemlerden geçirip ve sonucu okunabilir bir şekle girmesine öncülük ederler.

2.2. Biyosensör Türleri

Biyosensörlerin sınıfı biyoreseptör ve dönüştürücünün tipine göre belirlenmektedir. Afinite sensörü, biyoreseptör bölgesinde analit molekülü ile algılama elemanının bağlanması gerçekleşen aletlere denilmektedir. Fiziksel veya kimyasal bağlanma yöntemleri analiti tanıyan biyomoleküllerin dönüştürücülere immobilizasyonunda kullanılan stratejilerdir. Fiziksel bağlanma yönteminde biyomolekül, biyoreseptör bölgesine uygun bir reaktif tarafından elektrostatik olarak bağlanırken kimyasal yönteminde kovalent olarak bağlanmaktadır. En yaygın olarak kullanılan biyoreseptörler ve dönüştürücüler, aşağıda tarif edilmiştir.

2.2.1. Biyoreseptörler

Biyoreseptörler, enzim, antikor, nükleik asit, mikroorganizma, doku ve organel gibi biyomoleküller içermektedir. Bu biyomoleküllerden en çok kullanılanı enzimler, antikorlar ve nükleik asitlerdir.

2.2.1.1. Enzim Esaslı Biyosensörler

Biyoreseptör moleküllerinin en çok bilineni enzimlerdir. Enzimler hedef moleküllere karşı oldukça özgündür. Binlerce farklı analit içinden hedef analiti seçip reaksiyon oluşturabilen bu biyokatalizatörlerin dönüştürücülere bir şekilde immobilize edilmesi gerekmektedir. Tüm diğer reaksiyonlarda olduğu gibi enzimatik reaksiyonlarda da ortamın sıcaklığı, pH'sı, iyonik kuvveti ve diğer çevre şartları önemli rol oynamaktadır. Bir çok enzim 60 °C üzerindeki sıcaklıklara maruz kaldığında aktivitelerini kaybederler. Biyosensör üretiminde kullanılan enzimlerin çoğu oksidazlardır, çünkü bunlar çözünmüş oksijen tüketmekte ve hidrojen peroksit üretmektedirler. Enzimler genellikle elektrokimyasal ve fiber optik dönüştürücüler ile birleşmektedirler. [29].

2.2.1.2. Antikor Esaslı Biyosensörler

Antikorlar bir glikoproteindir ve üstün seçicilik özelliğine sahiptir. Bunlar antijenik yapılara yanıt olarak B-lenfositler tarafından üretilmektedir. Y şeklinde olup iki adet antijen tanıma bölgesi ihtiva ederler. Bağışıklık sisteminde antikorlar tarafından tanınan ve bağışıklık sisteminde cevap oluşumuna sebep olan yabancı moleküllere antijen adı verilir. Antikor molekülleri yaklaşık 10 KDa'luk büyüklüğüne ve bağışıklık tepkisini uyandırabilme yeteneğine sahiptirler. Antikorları genelde birbirlerinden ayıran farklılık antijen tanıma bölgeleridir. Her farklı antikor kendine özgün olan antijeni tanımakta ve ona geçici olarak bağlanmaktadır. Antikor tabanlı biyosensörler, immunosensörler olarak da adlandırılırlar. Antikorlar

genellikle amino, karboksil, aldehit veya sülfhidril gruplarının konjügasyonu ile dönüştürücü yüzey üzerine kovalent bağlanma ile tutturulurlar. [30].

2.2.1.3. Nükleik Asit Esaslı Biyosensörler

Nükleik asit biyosensörü, bir sinyal dönüştürücü ile bir oligonükleotidinin entegre olduğu analitik cihazdır. Nükleik asit probu transdüser üzerinde immobilize edilmiş ve DNA/RNA fragmanlarını tespit etmek için biyo-tanım molekülü olarak davranır [31].

2.2.2. Dönüştürücüler

Dönüştürücüler, biyoreseptör-analit etkileşmesi sonucu ortamda oluşan fiziksel veya kimyasal değişimi elektrik sinyaline dönüştüren cihazlardır.

2.2.2.1. Kolorimetrik Biyosensörler

Kolorimetrik biyosensörler yaygın olarak biyomolekülleri, metal iyonlarını algılayarak çalışmaktadırlar [32,33]. Onların yanıt sinyalleri görülebilir olduğundan, sonuçlar doğrudan gözle görülmektedir. Klorometrik biyosensörler’de sonuç elde etmek için özel ekipmana ihtiyaç yoktur ve bu şekilde biyosensörlerin ve dolayısı ile testlerin maliyeti önemli ölçüde azaltılabilir [34,35]. MTT analizi ve nötr kırmızı alım analizi gibi konvansiyonel kolorimetrik biyoanaliz boyaları indikatör olarak kullanıp ve hücrelerin canlı veya ölü olduklarını göstermektedir [36].

2.2.2.2. Rezonant Biyosensörler

Bu tür biyosensörler, akustik dalga dönüştürücü üzerine tutturulmuş antikor biyoreseptörlerinden oluşmaktadırlar. Analit molekül (veya antijen) membran ile birleştiğinde membran kütesini değiştirir ve dönüştürücüde bir rezonans frekans farkı oluşturur ve böylece elektronik sistemler bu frekans değişimini okunabilir bir halde göstermektedirler [37].

2.2.2.3. Optik Biyosensörler

Optik biyosensörlerde dönüştürücüden çıkan sonuç türü ışıktır. Optik kırılma veya elektro kemiluminesansa dayanarak bu çeşit biyosensörler yapılmaktadır. Bu biyosensörler, dönüştürücü yüzeyinde olan reseptörlerle hücrelerin (analit) etkileşimi sonucunda ortaya çıkan kırılma indeks veya ufak kalınlık değişimleri tespit edebilmektedir. Işık özellikleri konsantrasyon, kütle veya moleküllerin sayısının değişmesi ile bağlantılıdır. Tek modlu dielektrik dalga kılavuzları, yüzey plazmon rezonans (SPR), elipsometri, rezonans aynası ve interferometresi gibi algılama yöntemleri patojenik moleküllerin tespiti için kullanılmaktadır [31]. Yüzey Plazmon Rezonans (SPR) biyosensörler, optik tabanlı biyosensörlerden biridir. SPR biyosensörler genel olarak bir ışık kaynağı, prizma, ince altın film ve foto-detektör parçalarından oluşmaktadır. Altın yüzey üzerinde tutturulmuş biyoreseptörler ile üzerinden akan analit etkileşimi, foto-detektörde minimum yansıma yoluyla algılanmaktadır. SPR yaygın olarak bağışıklık sistemi tepkileri ile patojen bakterilerin tespitinde kullanılmaktadır [38].

2.2.2.4. Piezo-elektrik (PZ) Biyosensörler

PZ biyosensörler, gerçek zamanlı çıkışa, kullanım kolaylığına sahip ve az maliyetlidirler. Genel olarak PZ biyosensörlerin prensibi, dönüştürücü yüzeyini antikorlar gibi seçici bir bağlama maddesi ile kaplanmasına ve sonra antijenler gibi analit içeren bir solüsyonun yerleştirilmesine dayanmaktadır. PZ biyosensörler, yüzeyde biriken veya adsorblanan analitlerin piezoelektrik kristalinin rezonans frekansındaki farkın ölçmesiyle sonuca ulaşmaktadırlar [39].

2.2.2.5. Termal Biyosensör

Bu tür biyosensörler, enzimatik reaksiyonların ekzotermik doğasından veya absorpsiyon, ısı üretim gibi temel biyolojik reaksiyonlardan faydalanarak

sonuca ulaşılır. Bunlar sıcaklık sensörleri ile immobilize enzim moleküllerinin birleştirilmesi yoluyla oluşturulmaktadır. Analit, enzim ile temas ettiğinde enzimin ısı reaksiyonu ölçülür ve analit konsantrasyonuna karşı kalibre edilir. Termal biyosensörler pestisitler ve patojenik bakterilerin tespitinde de yaygın bir şekilde kullanılırlar[31].

2.2.2.6. Elektrokimyasal Biyosensör

Elektrokimyasal biyosensörler esas olarak hibridleşen DNA, DNA-bağlama ilaçlar, glukoz konsantrasyonu gibi analitlerin tespiti için kullanılır. Bu biyosensörler kondüktometrik, amperometrik ve potansiyometrik elektrik parametrelerin ölçmesine göre sınıflandırılabilir. Optik yöntemleriyle karşılaştırıldığında, elektrokimyasal yöntemde analistin bulanık örnekleri ile çalışmasını sağlar ve ekipmanın maliyeti daha düşüktür. Diğer taraftan, elektrokimyasal yöntemin optik muadillerine göre biraz daha sınırlı seçiciliği ve duyarlılığı vardır. [40,41]. Üç farklı elektrokimyasal biyosensörler bulunmaktadır, bunlar Kondüktometrik, Amperometrik ve Potansiyometrik Biyosensörlerdir. Kondüktometrik biyosensörde ölçülen parametre çözeltinin elektrik iletkenliğidir. Elektrokimyasal reaksiyonların iyon veya elektron üretmesi ile çözeltinin toplam iletkenliği veya dirençliliği değişmektedir. Bu değişiklik, ölçülmüş ve uygun bir ölçek için kalibre edilir [39]. Amperometrik biyosensörler kullanılan en yaygın elektrokimyasal algılama yöntemidir. Bu tür biyosensörler tespit için maddenin konsantrasyonu ile orantılı bir akım üretmekte ve biyolojik test örneklerinde mevcut elektroaktif türleri algılayabilmektedir [31,39]. Potansiyometrik biyosensörler, en az kullanılan biyosensörlerden biri olmasına rağmen bu tip sensörler elektro-kimyasal reaksiyonunun oksidasyon veya indirgeme potansiyel parametre ölçümlerinde kullanılabilir [31,42].

2.3. Kağıt Tabanlı Biyosensörler

Selüloz liflerinden yapılan kağıt, doğal olarak hidrofildir ve fiber matrisi içine sıvının nüfuz etmesini sağlar. Bu özellik, mikroakışkan sistemlerin fabrikasyonunda kağıt kullanımı için bir temel oluşturmaktadır [43]. Kağıt tabanlı mikroakışkan cihazlar, hidrofobik polimerlerin duvarları ile hidrofilik kanallardan oluştuğu bilinmektedir [7]. μ PAD'ler klinik tanıda, gıda kalite kontrolünde ve çevre izlemede dahil birçok uygulama alanlarda kullanılmaktadır. Bir hastalığın önlenmesi ve tedavisinde ilk adım doğru teşhistir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, gelişmekte olan ülkeler için teşhis cihazları ASSURED olmalıdır, yani uygun fiyatlı, hassas, spesifik, kullanımı kolay, hızlı ve dayanıklı, ekipmansız, son kullanıcılara dağıtılabılır olmalıdır [44]. Kağıt tabanlı Mikro-akışkan analitik cihazlar ' μ PADs' denilen desenli kağıtlardan yapılır ve ASSURED teşhis testleri için tasarlanmış yeni bir platform sağlamaktadır. Bu sistemler, teşhis strip testlerinin sadeliği ile konvansiyonel microakışkan cihazların özelliklerini birleştirmektedir [3,11,13,45]. μ PADs'ler de sıvının büyük ölçüde hareketi kapilarite ve buharlaşma yolu ile kontrol edilmesinden dolayı hiçbir dış destek ekipman veya güce ihtiyaç duymadan küçük bir miktarlarda sıvı ile çalışmaktadır.

2.3.1. Kağıt Seçimleri

Kullanıcı için kullanılabilir kağıt malzemelerin çeşitli türlerde bulunmasına rağmen seçimi, bir cihaz geliştirilmesinde gerekli fabrikasyon aşamalarına ve spesifik uygulama alanına dayanmaktadır. Filtre kağıdı, fitilleme (içeri sızdırma) yeteneğinden dolayı kağıt tabanlı biyosensörler üretmek için son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır [46]. Özellikle Whatman® filtre kağıdı kağıt tabanlı biyosensörlerin fabrikasyonunda en çok kullanılan kağıt türüdür. No.1 ve No.4 Whatman® filtre kağıtları bir çok araştırma grubu tarafından hidrofobik bariyerler ve hidrofilik kanallar oluşturmak için seçilmektedirler [10,11,47].

Filtre kağıtları yaygın olarak kullanılmasına rağmen, her zaman istenen fiziksel özelliklere sahip değildir ve bu yüzden diğer kağıt türleri veya modifiye olmuş kağıtlar araştırılmaktadır. Örneğin, hidrofobik nitroselüloz membranları biyomoleküllere yüksek dereceli spesifik olmayan bağlanmayı göstermekte ve enzimler [9], proteinler [48] ve DNA'ların [11] immobilizasyonu için kullanılmaktadırlar. Lu ve arkadaşları kağıt tabanlı biyosensör fabrikasyonu için nitroselüloz membranı kullanmışlar ve bunun için ilk olarak baskılama ve ısıtma yöntemleri ile membran üzerinde mum (WAX) bariyerleri oluşturulmakta ve sonrası istenilen yerlere enzim biriktirmesi ile kolorimetrik olarak test edilmektedir [49,50]. Nitroselüloz membranları düzgün ve makul bir şekilde düzgün gözenek boyutuna (0.45 µm) sahip olmasına rağmen mum (WAX) penetrasyonu filtre kağıdına göre yavaştır. Araştırma için başka bir yol, kimyasal olarak modifiye edilmiş selüloz liflerin kullanılmasıdır. Ayrıca, selüloz ve poliesterden oluşan iyon-değiştirici selüloz kağıtlar ve bileşik kağıtlar ticari olarak mevcuttur.

µPAD'leri oluşturmak için ana malzeme olarak filtre kağıdı kullanması yerine parlak kağıt sensör teknolojilerinde uygun bir platform olarak bildirilmiştir. Parlak kağıt, bir inorganik dolgu maddesi ile selüloz fiber karışımından yapılmış esnek bir alt-tabakadır. Arena ve arkadaşları toz kalay oksit nanopartikülünü sensör malzeme olarak, çok duvarlı karbon nanotüpleri elektrod olarak ve parlak kağıdı alt tabaka olarak kağıt tabanlı biyosensör çalışmasında etanol algılaması için kullanmışlardır [51].

2.3.2. Fabrikasyon ve Desenlendirme

Kağıt tabanlı cihazların fabrikasyonunda düşük maliyetli olması, basitliği ve verimli üretim süreci gibi kriterler, teknikler ve malzemelerin seçilmesinde dikkate alınmaları gerekmektedir. Kimyasal modifikasyon ve/veya fiziksel çökeltilme gibi çeşitli teknikler ve yöntemler kağıt özelliklerinin ayarlaması için kullanılmaktadır [52]. µPAD'ler fotolitografi, analog çizilmesi, plazma

işlenmesi, kağıt kesme, Mum baskılama, fleksografi baskılama, serigrafi, lazer işlenmesi ve mürekkep püskürtmeli baskılama ve aşındırma teknikleri ile üretilmektedirler. Bu teknikler seçilen malzemeler ve modifikasyon türlerine göre kullanılmaktadırlar.

2007 yılında Martinez ve arkadaşları fotolitografi tekniğini kullanarak hidrofobik fotodirenç SU-8 polimerini, mikroakışkan kanalların oluşturulmasında kullanmışlar [7]. Bu teknikte hidrofobik duvarlar içinde hidrofilik kanallar, sıvı penetrasyonu için kullanılmıştır. Kapiler akış etkisi, sıvıyı hidrofilik kanala verdiğimizde onun kağıt matrisi boyunca hareket etmesini sağlamaktadır. Litografi yöntemini kullanarak üç dallı ağaç deseni tasarlayarak glikoz ve protein analizleri için çeşitli reaktifler reaksiyon bölgelerine konulmuştur. Bu teknoloji basit ve nispeten ucuz bir tekniktir. Sonradan diğer araştırmacılar tarafından bir hidrofobik bariyer içinde sınırlanmış bir hidrofilik kanal oluşturmak için alternatif yaklaşımlar geliştirilmiştir. Mum [53,54], polidimetilsiloksan [14] ve polistiren [18] gibi hidrofobik ajanları fiziksel biriktirme yöntemler ile kağıt tabanlı cihazlar oluşturmak için bir çok araştırma grubu tarafından kullanılmıştır. Mikroakışkan kanal oluşturmak için fotolitografi kullanımıyla ilişkili en önemli sorun fotodirenç malzemenin bükülme ve katlama sırasında hasar görmesidir. Bu problemin üstesinden gelmek için, Bruzewicz ve çalışma grubu tarafından bir işaretleyici kullanarak kağıt üzerine elastomerik polidimetilsiloksan baskılaması gösterildi [14]. Bu tekniği kullanarak kanal bozulmadan kağıt tabanlı cihazının katlanmasına izin verildi. Ayrıca, bu teknik yüksek oranda tekrarlanabilir ve ucuz malzemeler kullanıldığı için en temel araştırma laboratuvarlarında ve yaklaşık 1 mm hassasiyet gereken kağıt tabanlı cihazlarda uygulanmaktadır.

Alternatif olarak Carrilho [55] ve Lu [50,56] tarafından mikroakışkan kanal oluşturmak için mum baskılama tekniği geliştirilmiştir. Bu teknikte katı mum yazıcı ile kağıt yüzeyine basılır ve sonra fırın, sıcak plaka veya ısı tabancası

kullanarak mumların erimesi sağlanmaktadır. Isıtma işlemi, mumun kağıt matrisine dikey ve yatay olarak nüfuz etmesini sağlar ve oluşan desenlerin düşük bir çözünürlüğe sahip olmalarına neden olur. Mum çizgisinin genişliği ve ısıtma sıcaklığı büyük ölçüde yukarıdaki fabrikasyon tekniğin tekrarlanabilirliğini etkilemektedir.

Kağıt üzerine mum baskılama tekniğinin yerine Songjaroen ve arkadaşları μ PAD üretmek için mum daldırma tekniği kullanmışlardır [53]. Bu teknikte ilk olarak kağıt cam bir slayt üzerine konur ve sonra mıknaş ile kalıba tutturuldu. Daha sonra kağıt ile kalıp bir saniye boyunca erimiş mum içine yerleştirildikten sonra kağıt soğutulduktan sonra kalıp uzaklaştırılır ve kalıptaki desen elde edilir.

Bir diğer metod serigrafik tekniği Dungchai ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Bu teknikte katı mum, desenlenmiş ekran yardımı ile kağıt üzerine yayılmıştır ve sonra mumun eritilmesi ile hidrofobik bariyerler ve hidrofilik kanallar oluşturulmuştur [19].

Hidrofobik hale gelen kağıt üzerinde hidrofobik malzemenin seçici olarak ortadan kaldırılması veya modifikasyonu mürekkep püskürterek baskılama, aşındırma ve plazma işlemi gibi yaklaşımlar ile geliştirilmiştir. Abe ve arkadaşları kağıdı polistiren içeren bir toluen çözeltisinde ıslatarak hidrofobik hale dönüştürmüşlerdir. Hidrofilik bölge, mürekkep püskürtücü yazıcı kullanılarak istenilen bölgelere toluen biriktirmesi ile oluşturulmaktadır [23]. Diğer yandan Li ve arkadaşları [15,57] kimyasal olarak kağıt yüzeyini modifiye etmek için plazma işlemini kullanmışlardır. İlk olarak filtre kağıt alkil keten dimer (AKD) gibi hidrofobik özellikteki ajan içine daldırılır, sonradan hidrofobik olan kağıt iki metal maske arasında konularak hidrofilik kanallar plazma işlemi ile işlem görmüş kağıt üzerinde oluşturulmaktadır.

Hossain ve ark. kağıt üzerinde farklı kimyasal maddelerin üç kat biriktirilmesi için mürekkep püskürtme ile baskı kullanılmasını uygun

görmüştür. Üç farklı poli(vinilamin), silika-sol ve enzim asetilkolinesteraz ile Tris tamponu içinde kromojenik madde dithiobisnitrobenzoate içeren katmanın üst üste kağıt üzerinde oluşturulmaktadır. Hazırlanan μ PAD nörotoksinlerin tespiti için kullanılmaktadır ve bir enzimatik reaksiyon sonucundan renk değişimi ortaya çıkmaktadır [58].

2.3.3. Kağıt Tabanlı Biyosensörlerin Uygulamaları

Kağıt algılama cihazları sağlık teşhisi [59,60], teletıp [11], çevresel izleme [61,62] ve gıda kalite kontrolü [63,64] gibi uygulama alanlarında umut verici bir platform oluşturarak uygulanabilmektedir. Kağıt tek kullanımlık, bol miktarda, taşınması kolay ve düşük maliyetli olduğu için plastik ve cam yüzeylere göre daha avantajlıdır. Bugüne kadar araştırmacılar daha basit üretim tekniklerine sahip olan μ PAD'lerin geliştirilmesi üzerine odaklanmışlardır. Bu cihazlar basit ve kullanımı kolay oldukları için gelişmekte olan ülkelerde son derece önemsenmektedir. μ PAD'ler bir çok uygulama alanına sahiptir, ama onların içinde sağlık teşhisi, teletıp ve gıda kalite kontrolü alanları önem taşımaktadır.

Sağlık teşhisinde μ PAD'ler, lab-on-a-chip (LOC) cihazları gibi ilgi çekmektedir. LOC fikri, laboratuvar testlerinin ölçeğini en aza indirmek için ve teşhis konusunda POC olmasına dayanmaktadır [3]. Geçerli LOC ürünler kullanıcı için gelişmekte olan ülkelerde nispeten pahalıdır. Çünkü kanal, pompa ve vanayı plastik veya cam üzerinde üretmek için karmaşık üretim yöntemleri ve uygun oda şartları gerekmektedir [53]. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için araştırmacılar kağıt tabanlı mikroakışkan cihazların gelişimine dikkat çekmektedirler. Bugüne kadar, kağıt tabanlı biyosensörleri kapsayan çeşitli çalışmalar klinik teşhis alanlarında idrar, tükürük ve kan gibi gerçek örnekler kullanılarak çeşitli analitlerin algılanması için yapılmıştır. Örneğin glikoz, ürik asit, protein, laktat, nitrat, keton, kolesterol ve nükleik asit gibi analitler incelenmiştir.

Teletıp alanında μ PAD'ler gelişmiş ülkelerde, uzaktan sağlık hizmetlerinden yararlanmasına izin verdiği için tercih edilen alternatif bir sistem olarak kullanılmaktadır. Teletıp, sağlık çalışanlarının kısa sürede verimli çalışma imkanı sağlamaktadır ve uzmanlara uzaktan hizmetlerini sunmak için fırsat vermektedir. George M. Whitesides ve arkadaşları bu amaç doğrultusunda cep telefonlarında olan kamera ile μ PAD'leri entegre etmişlerdir [65,66]. Geliştirilen sistemlerde, hasta tarafından kullanılan μ PAD'in sonuç fotoğrafı direkt merkez laboratuvarına gönderilir ve resim bir uzman tarafından analiz edilip ve telefon görüşmesi veya bir kısa mesaj ile yanıt verilir [2].

Gıda sektöründe, ambalajlama aşaması dahil olmak üzere üretim sürecinde ve ürünün pazara sunumu sırasında gıda kalite kontrolü çok önemlidir. Ayrıca, bir ürünün kullanım süresinin görüntülenmesi aynı derecede önemlidir. μ PAD'ler, gıda sektöründe bir çok kullanım alanına sahiptirler. Örnek olarak elektrokimyasal μ PAD'lerle gıda ürünlerinde etanol analizinin yapılması verilebilir [62]. Ayrıca, gıda analiz çalışmalarından biri de içecek ve gıda örneklerinde pestisit varlığının tespit edilmesidir [64].

2.4. Karakterizasyon Teknikleri

Karakterizasyon teknikleri, malzemelerin özelliklerini ve davranışlarını belirlemek için kullanılmaktadır. Tez kapsamı boyunca yapılan çalışmalarda elde edilen modifiye edilmiş kağıdın yüzey kimyasal analizi X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS) ile, yüzey morfolojisi Çevresel Taramalı Elektron Mikroskopu (ESEM) ile, yüzey hidrofobikliği su temas açısı ile ve üretilen hidrofilik kanalların penetrasyon davranışını incelemek için Washburn testi gibi dört farklı karakterizasyon tekniği kullanılmıştır.

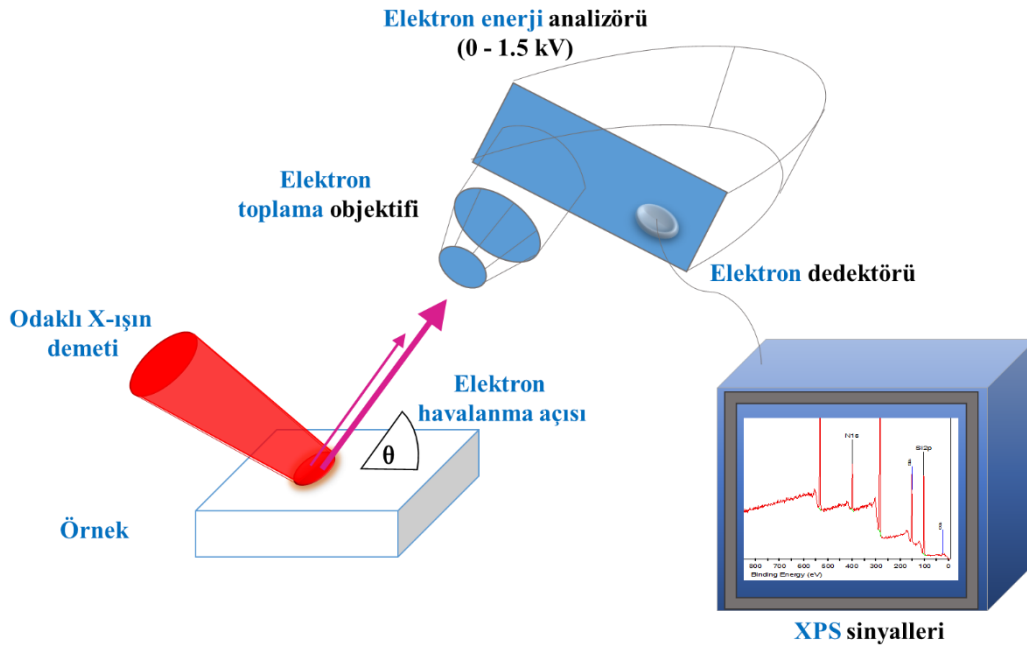
2.4.1. X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS)

X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) bir yüzey analiz yöntemi olarak incelenen elementin bulunduğu molekül yapısı ve yükseltgenme basamağı hakkında bilgi vermektedir. Bu bilgi, yüzeydeki atomların kabuklarında bulunan elektronların X-ışını ile uyarılmasına ve fotoelektrik olayına dayanmaktadır. Uyarılan elektronlar aşağıdaki denklem ile kinetik enerjisi ölçülmektedir.



Burada, A molekül, iyon veya bir atomu, A^{+*} elektronik olarak uyarılmış atomu, h Planck sabitini ve ν ise frekansı temsil etmektedir. Alet örnek bölümü, X ışın kaynağı, manyetik perdeleme, analizatör, dedektör ve vakum (10^{-9} torr) parçalarından oluşmaktadır.

XPS, örnek yüzeyinin element bileşimini H ve He dışında 10 nm' ye kadar ölçmek için kullanılmaktadır. Ayrıca, XPS miktar analizi için uygun bir yöntemdir ve bu sistem Şekil 2.1 'de gösterilmektedir.

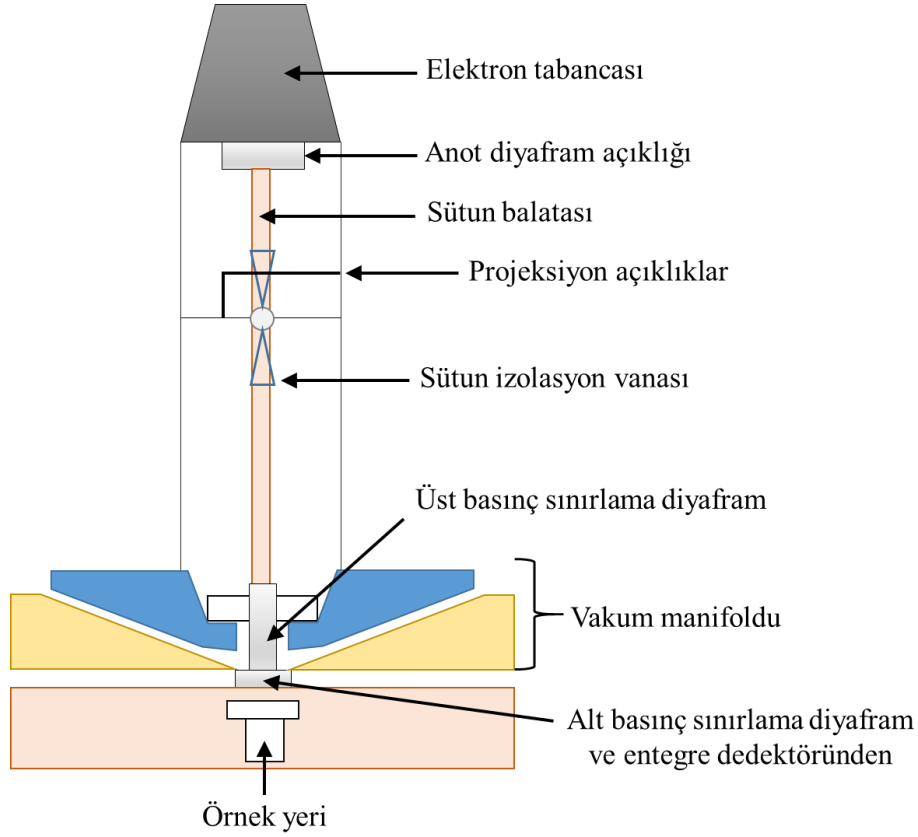


Şekil 2.1 XPS sistemin çalışma prensibi

2.4.2. Çevresel Taramalı Elektron Mikroskobu (ESEM)

Çevresel taramalı elektron mikroskobu bir SEM cihazı olarak numune haznesinde gaz ortamın oluşmasına izin vererek ıslak, kaplanmamış ya da her ikisinden oluşan örneklerin elektron mikrografları toplama imkanı sağlar. SEM ile yüzeylerin topografi, morfoloji, kimyasal kompozisyon, kristalografik ve kristalit yönelimi gibi özellikleri incelenebilir. ESEM, biyoloji, tıp ve sağlık, arkeoloji, sanayi, in situ çalışmalar ve genel malzeme bilimi alanlarında uygulanabilir. Şekil 2.2'de gösterildiği gibi ESEM cihazı elektron tabancası, anot diyafram açıklığı, sütun balatası, projeksiyon açıklıklar, sütun izolasyon vanası, üst basınç sınırlama diyaframı, vakum manifoldu, alt basınç sınırlama diyafram ve entegre dedektöründen oluşmaktadır.

Temel olarak Taramalı elektron mikroskobu, elektron tabancasın'dan ortaya çıkan elektronların kullanımı incelenecek malzeme yüzeyine gönderilmesi sonucu oluşan etkileşmelerden yararlanılması esasına dayanır. Bu amaçla, yoğunlaştırıcı elektromanyetik mercekle toplanan, objektif mercekle odaklanan elektron demeti, yine elektromanyetik saptırıcı bobinlerle örnek yüzeyinde tarama işlemini gerçekleştirir. Bir taramalı elektron mikroskobunda görüntü oluşumu temel olarak; elektron demetinin incelenen örneğin yüzeyi ile yaptığı fiziksel etkileşmelerin (geri-saçılmalı elektronlar ve ikincil elektronlar) sonucunda ortaya çıkan sinyallerin toplanması ve incelenmesi prensibine dayanır. Genelde istenilen örneğin gram ya da mikrogram seviyesinde az bir miktarı kullanılarak analiz yapılır. Sıvı örneklerde ise mikrolitre seviyesinde kullanılır. Cihazın çözünürlüğü yüksek vakum modunda 0,8 ila 3,0 nm arasında değişir, çevresel vakum modunda ise 1,4 ila 3,0 nm arasındadır.

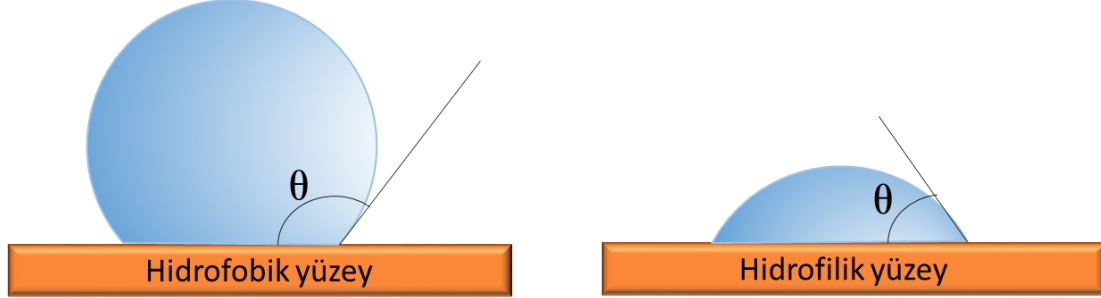


Şekil 2.2 Çevre taramalı elektron mikroskopunu oluşturan parçalar

2.4.3. Su Temas Açısı

Bir yüzeyin hidrofobik veya hidrofilik özelliklerini belirlemek için su temas açısı tekniği kullanılır. Hidrofilik yüzeylerde su damlası yüzeye yayılma eğilimi gösterirken hidrofobik yüzeylerde damla, yayılmak yerine küresel şekilde durma eğilimi göstermektedir. Suyu ıslanan yüzeyler (temas açısı 90 dereceden küçükse) susever (hidrofilik) olarak adlandırılırken, suyla ıslanmayan yüzeyler (temas açısı 90 dereceden büyükse) susevmez (hidrofobik) olarak adlandırılmaktadır. Suyu karşı hiç ıslanmayan yüzeyler ise süperhidrofobik olarak adlandırılır, ve temas açısı 150 derece veya

üstüdür. Su damlasının hidrofobik ve hidrofilik yüzeylerde olan konumu Şekil 2.3 'te gösterilmektedir.



Şekil 2.3 Hidrofobik (suyu iten) yüzey ve hidrofilik (suyu çeken) yüzey

2.4.4. Washburn Testi

Hidrofilik yüzeylerin emme performansını incelemek için önerilen bir metoddur. Washburn denklemi aşağıdaki şekilde açıklanır [67] :

$$L^2 = \frac{\gamma r t \cos \theta}{2\eta}$$

Yukarıdaki denklemde L sıvının ilerlediği mesafe, r kağıt gözenegin yarıçapı, γ ve η değişkenleri kağıdın yüzey gerilimi ve viskozitesi, θ kağıdın temas açısı ve t zaman olarak tanımlanmıştır.

Washburn denklemi, sıvının kapillerlerdeki kapiler etkisinden dolayı gözenekli ortamlara göre daha iyi penetrasyon olduğunu tahmin etmek için kullanılmaktadır. Böylece, bir μ PAD tasarımında test solüsyonunun modifiye edilmiş kağıt üzerinde açılan kanallarda sabit bir hız ile ilerlemesini tahmin edebilmektedir.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Çalışmanın bu kısmında, kullanılan yazıcının modifikasyonundan, filtre kağıdına hidrofobik özellikler sunan yöntemlerden, hidrofobik kağıdın üzerinde hidrofilik kanalların oluşturulmasından, modifiye kağıdın karakterizasyonundan ve geliştirilen μ PAD sisteminin validasyonundan bahsedilmiştir.

3.1. Materyal ve yöntemler

Tez çalışması kapsamında kullanılan HP inkjet 760C yazıcı biyomoleküllerin basılabilmesi için modifiye edilmiştir. Bu amaç doğrultusunda kartuşa hasar vermeden içindeki mürekkep, biyolojik molekül veya kimyasal ile değiştirilmiştir. Ayrıca, biyolojik molekülleri daha yoğun bir şekilde kağıt üzerine yazdırmak için yazıcıya ait yeni bir yazılım geliştirilmiştir.

205 mikron kalınlığına ve 20-24 mikron gözenek boyutuna sahip olan NO.4 Whatman® kağıdı, üretilen kağıt tabanlı biyosensörün substratı olarak kullanılmıştır. Çalışmalarda kullanılan kimyasallardan Tetraetilortosilikat (TEOS, 99%) ve Hidroklorik asit (HCl, 37%) MERCK (Almanya) firmasından temin edilmiştir. (3-Aminopropil)triethoksisilan (APTES) Alfa Aesar firmasından alınmıştır. Hekzametildisilazen (HMDS 98+%), üre, üreaz (4000 units/g, Jack Bean), sodyum fosfat, sitrik asit, etanol (EtOH) ve amonyak (NH₃) Sigma-Aldrich (ABD) firmasından temin edilmiştir. fenolsülfonftalein (PSP) indikatör olarak Acros Organics N.V. firmasından temin edilmiştir.

50 ml test solüsyonu (pH 5.5) hazırlamak için 1.5 g üre, 6.5 mg PSP, 20 mg sitrik asit ve 30 mg sodyum fosfat, 50 ml distile su içinde çözülmüştür. Ayrıca, 1 mg/ml (pH 6.0) üreaz çözeltisi, 1M potasyum fosfat tamponu içerisinde hazırlanmıştır.

Modifiye edilmiş kağıdın yüzey kimya analizi XPS (Termo-K-Alpha-monokrome yüksek performanslı XPS Spektrometre) cihazında yapılmıştır ve Al K-Alfa, X-ışın kaynak tabancası olarak 1.4 kV odak geriliminde, 6 mA ışın akımında ve 400 mikron spot büyüklüğünde çalıştırılmıştır. Yüzey morfolojisi ESEM (FEI Quanta 200 FEG) cihazı ile görüntülenmiştir. Yüzey hidrofobikliği ise yüzey temas (DSA100, Krüss GmbH) ölçümleri ile oda sıcaklığında yapılmıştır.

3.2. Hidrofobik Kağıt Yüzeylerin Hazırlanması

Tez çalışması sırasında, kağıt yüzeyini hidrofobik hale getirmek üzere kalın filtre kağıdı, kahve filtre kağıdı, NO.3 Whatman® kağıdı ve NO.4 Whatman® kağıdı kullanılmıştır. APTES, HMDS ve TEOS kimyasallar hidrofobik reaktifler olarak ve HCl, etanol ve amonyak çözeltileri katalizör olarak kullanılmıştır. Tezde geliştirilen μ PAD'ın kağıt modifikasyonu ısıtma, plazma işlemi ve mikrodalga ışınlama gibi üç farklı metot ile yapılmıştır.

3.2.1. Ön Çalışmalar

Tez çalışmasında öncelikle kalın filtre kağıdı, kahve filtre kağıdı, NO.3 Whatman® kağıdı kullanılıp su temas açısının ölçümü ile karakterizasyon işlemi yapılmıştır. Tez boyunca kullanılan HMDS/HCl mol oranı 9:1 olarak ve sıcaklık 80 °C olarak sabit tutulmuştur.

Ön çalışmanın birinci kısmında, kalın filtre kağıdı kullanılmıştır. HMDS, TEOS ve APTES kimyasalları silanlama ajanı olarak ve HCl, EtoH ve NH₃ solüsyonları katalizör olarak kullanılmıştır. Ayrıca, deney su banyosunda 80 °C 'de ısıtarak 2 saatlik bir sürede yapılmıştır.

Ön çalışmanın ikinci kısmında, kahve filtre kağıdı ve HMDS, TEOS ve APTES silasyon ajanı olarak kullanılmıştır. Ayrıca, HCl, EtoH ve NH₃ katalizör olarak kağıt hidrofobik yapı oluşumunu hızlandırmak için kullanılmıştır. Bu kısımda

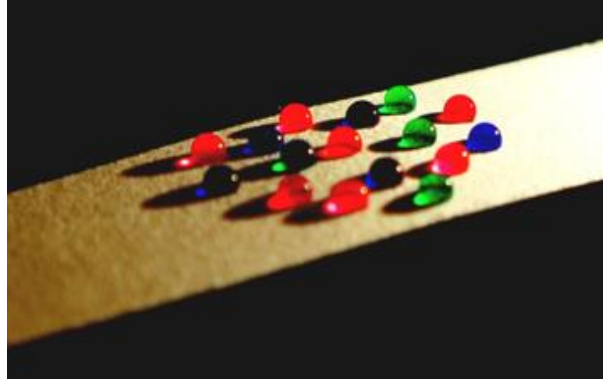
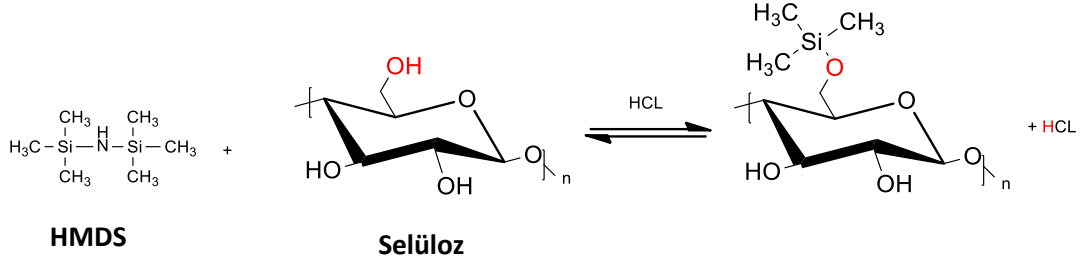
yapılan tüm deneyler ısıtma metodu ile 80 °C sıcaklığında ve farklı sürelerde yapılmıştır.

Ön çalışmanın üçüncü kısmında, NO.3 Whatman® kağıdı kullanılmıştır. HMDS, TEOS ve APTES kimyasalları ve HCl, EtoH ve NH₃ katalizörleri ısıtma işlemi için kullanılmıştır. Tüm deneyler 80 °C sıcaklığında ve farklı sürelerde yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara dayanarak NO.3 Whatman kağıdı diğer kağıtlara göre µPAD çalışmalarında başarılı olduğu gözlenmiştir

No.4 Whatman® kağıdın geç temin edilmesinden dolayı kalın, kahve ve NO.3 Whatman® filtre kağıtlarından sonra dördüncü filter kağıt olarak modifikasyon deneylerinde kullanılmıştır. Bu deneylerden çıkan sonuçlara dayanarak No.4 Whatman kağıdının, No.3 Whatman kağıdına göre daha yüksek emme hızına sahip olması ve µPAD çalışmalarında en çok tercih edilen filte kağıt olması sebebi ile bu çalışmada kullanılmasına karar verilmiştir.

3.2.2. HMDS ile NO.4 Whatman Kağıdının Modifikasyonu

Çalışmanın bu kısmında modifiye kağıtların hazırlaması için HMDS silanlama ajanı olarak ve iki farklı katalizör (HCl ve NH₃) kullanılmıştır. Kullanılan HMDS ile 1M HCl 'in mol oranı 9:1 olarak belirlenmiştir. HMDS, HCl ile karışımında klorotrimetilsilan (TMSCL) ajanları ortaya çıkmaktadır ve bu ajanlar HMDS 'den daha reaktiftir. Daha sonra TMSCL, selülozun yapısındaki hidroksil gruplar ile etkileşime girip filtre kağıdına hidrofobik özelliği kazandırmaktadır. Bu reaksiyon sonucu NH₃ ve HCl iki yan ürün olarak reaksiyonu terk etmektedir. Filtre kağıdının selülozu ile HMDS 'nin arasındaki kimyasal reaksiyon Şekil 3.1 'de gösterilmektedir. Bu reaksiyon üç farklı metot (ısıtma, plazma işlenmesi ve mikrodalga ışınlama) ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. No.4 Whatman kağıt yüzeyin hidrofobikleştirilmesi

3.2.2.1. Isıtma Metodu

Isıtma metodu ile yapılan deneyde iki farklı katalizör (HCL ve NH₃) kullanılmıştır. Bu deney, 2, 4, 8, 16 ve 24 saat bazlarında ve 80 °C sıcaklığında gerçekleşmiştir. Yapılan deney Çizelge 3.1’de gösterilmektedir.

Çizelge 3.1. NO.4 Whatman kağıdını HMDS ile silanlanması

Prosedür	Solüsyon	Süre (saat)
Isıtma (80°C)	HMDS+NH ₃	2-4-8-16-24
	HMDS+HCL	2-4-8-16-24

3.2.2.2. Plazma İşlenme Metodu

Soğuk plazma işleme metodu ikinci yaygın yöntem olarak organosilisyum bileşiklerinin birikmesi için kullanılmaktadır. Plazma serbest enerjik elektronlar kullanarak iyonları, serbest radikaller ve diğer reaktif türleri oluşturmaktadır. Enerjik elektronlar, HMDS kimyasalını Si-N-Si bağlar ve Si-(CH₃)_x (X=1,2,3) öncül moleküllere ayrılmasını sağlamaktadır. Bu deney 50 ve 100 V gerilimlerinde yapılmıştır ve deney aşamaları Çizelge 3.2 'de açıklanmaktadır.

Çizelge 3.2. NO.4 Whatman kağıdının plazma metodu ile silanlanması

Prosedür	Sarj gücü (W)	Solüsyon	Süre (dk.)
Plazma İşlenmesi	50	HMDS+HCl	10-15-30
	100	HMDS+HCl	10-15-30

3.2.2.3. Mikrodalga Işınlama Metodu

Mikrodalga ışınlama metodunda, HMDS farklı elektromanyetik dalga güçlerinde (350, 500 ve 650-700 W) filtre kağıt üzerine biriktirildi. Mikrodalga ışınlama ile hava, HMDS' nı trimetilsilil gruplarına bölmektedir. Bu gruplar selülozdaki -OH gruplar ile etkileşime girip selüloz-O-Si(CH₃) gruplarını ve NH₃ yan ürününü oluşturmaktadır.

Çalışmanın bu kısmında farklı bir yöntem geliştirilerek inkjet yazıcı ile 1M HCl solüsyon kağıt üzerine basılmıştır. Daha sonra HMDS içine daldırılıp mikrodalga ortamına bırakılmıştır (Şekil 3.2). İşlem bittikten sonra yazdırılan bölgeler hidrofobik özelliği gösterirken yazdırılmayan bölgeler hidrofilik özelliği göstermektedir. Ayrıca, HMDS ile silanlanan kağıtların

minimum modifiye zamanını bulmak için başka bir deney yapılmıştır. Bu deneyde HMDS 30 saniye sıklıkla 5 dakikaya kadar 350 W' da kağıt silanlaması için kullanılmıştır. Bir diğer deneyde ise kağıtların modifikasyonu için üç farklı güç (350, 500 ve 650 W) ve farklı zaman (5, 10 ve 15 dakika) aralıkları kullanılmıştır (çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. NO.4 Whatman kağıdının mikrodalga ışınlama metodu ile silanlanması

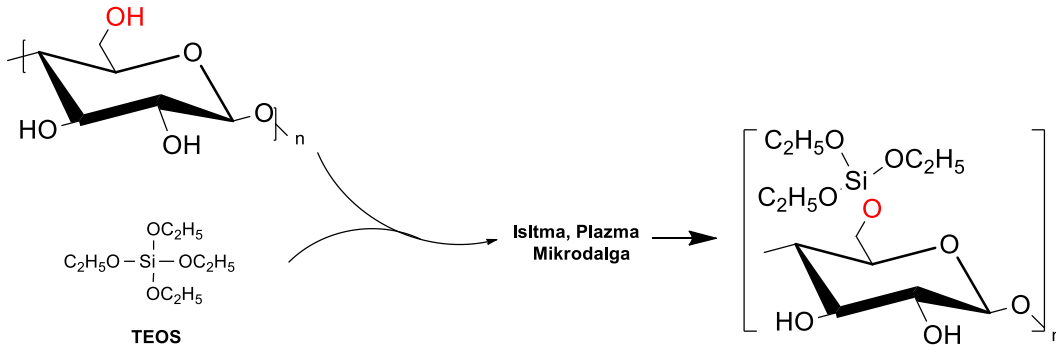
Prosedür	EM. gücü (W)	Solüsyon	Süre (dk.)
Mikrodalga ışınlama	350	HMDS+HCl	5-10-15
	500	HMDS+HCl	5-10-15
	650-700	HMDS+HCl	5-10-15



Şekil 3.2. Mikrodalga ışınlama metodu ile filtre kağıdın hidrofobikasyonu

3.2.3. TEOS ile NO.4 Whatman Kağıdının Modifikasyonu

TEOS diğer organosilanlara göre düşük toksisiteye sahip olduğu için farklı substratlarda biriktirmek amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca, TEOS 'da bulunan silicon atomu zaten okside olduğu için oksijen olmayan ortamlarda kaplama potansiyeline sahiptir. Filtre kağıdı, üç farklı metot (Isıtma, Plazma işlenmesi ve Mikrodalga ışınlama) ile modifiye edilmektedir. Bu modifikasyon TEOS 'da bulunan etoksi gruplarının selülozdaki -OH gruplarına bağlanmasına dayanmaktadır. Bu bağlanma filtre kağıdın polaritesini hidrofiliten hidrofobiğe değiştirmektedir.



3.2.3.1. Isıtma Metodu

Isıtma metodu sol-jel işlemiyle düşük sıcaklıkta filtre kağıdın hidrofobikhale getirilmesinde kullanılmıştır. Ortamdaki nem, alkoksilan (TEOS) kimyasalını etoksi gruplarına ayrıştırmaktadır ve daha sonra reaksiyon alkoksilanlarla kondensasyonu yoluyla gerçekleşmektedir ve Si-O-Si yapılar selüloz üzerinde oluşmaktadır. Isıtma metodu ile yapılan deneyde filtre kağıdı 2, 4, 8, 16 ve 24 saat bazlarında su banyo ortamında (80 °C) TEOS kimyasalı ile muamele edilmiştir.

3.2.3.2. Plazma İşlenme Metodu

TEOS yaygın reaktif olarak soğuk plazma ile film kaplama işlenmesinde kullanılmaktadır. TEOS parçalanması, oksijensiz ortamda ve yüksek miktarda enerjik elektronların etkisiyle gerçekleşmektedir. Bu reaksiyon sonucu TEOS molekülü etoksisilan parçalarına bölünmekte ve selüloz yapısındaki oksijen atomlarla kuvvetli bir afinite göstermektedir. Böylece, etoksisilan parçaları filtre kağıt üzerindeki -OH gruplar tarafından adsorbe olmasıyla Si-O-Si yapıları oluşmaktadır. Bu deney iki farklı RF güçlerinde (50 ve 100 W), %99 derişimde olan TEOS kimyasalı, 10, 15 ve 30 dakika bazlarında yapılmıştır.

3.2.3.3. Mikrodalga Işınlama Metodu

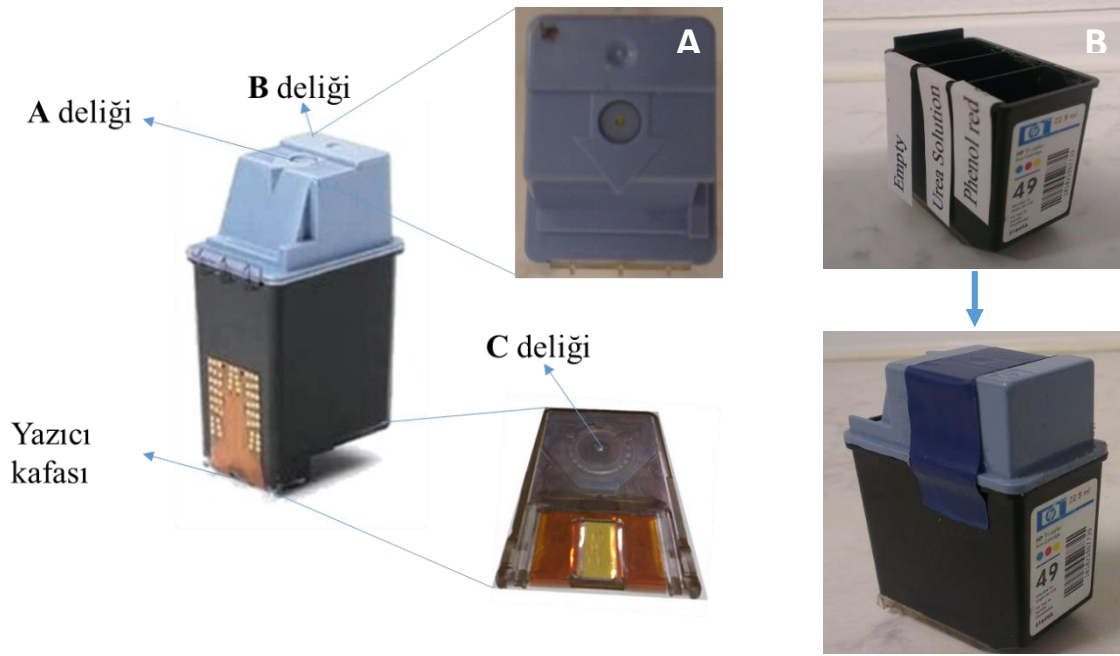
TEOS termal ayrışma, mikrodalga ışınlanması ile hidrofilik kağıt üzerine hidrofobik film tabakasının kaplanmasına dayanmaktadır. Filtre kağıdı yüzey topografisi 0,65-0,7 kW elektromanyetik dalgada TEOS moleküllerine maruz kaldığında değiştirilmektedir. Reaksiyon sırasında tri-etoksisiloksan ve dietoksisiloksan'lar ve Si-O-Si ağlar üretilmiştir ve selülozda olan hidroksil gruplarıyla etkileşime girmesiyle filtre kağıt üzerinde hidrofobik film oluşmaktadır.

3.3. İnkjet Baskıda Kullanılan Kartuşlerin Modifikasyonu

Deneysel çalışmalarda HP inkjet 760C yazıcısı kullanılmıştır. Biyolojik molekülleri kağıt üzerine rahatlıkla basmak için yazıcı üzerindeki kapak çıkartılıp ve bilgisayara bağlanmıştır. Yazıcının iki farklı kartuşu vardır. Birisi siyah mürekkep için, diğeri ise renkli (sarı, mavi ve kırmızı) mürekkepler için kullanılmaktadır. Siyah mürekkep kartuşun modifikasyonu için aşağıdaki basamakların yapılması gerekmektedir. Kartuşun içindeki hava basıncı bir havalandırıcı (C deliği) tarafından düzenlenir ve dolun boyunca sızıntının önlenmesi için kapalı tutulması gerekmektedir. Bu deliği kapatmak için bir

bant kullanılır. Matkap ucu kullanarak 3mm çapında bir delik Şekil 3.3 (a)'da gösterilen konumda açılmış olmalıdır (B deliği). Kartuşun üst merkezinde bulunan diyaframın (A deliği) delinmemesine dikkat edilmelidir. B deliğinden şırınga ile kartuşta olan mürekkep alınır, kartuş yıkanır ve sonrasında seyretilmiş HCl doldurulur.

Renkli mürekkep içeren kartuşun dolgu delikleri üst kapağının altında yer almaktadır ve doldurmadan önce çıkarılması gerekmektedir. Kapağı çıkarıldıktan sonra rezervuarlarda bulunan süngerler alınır ve etanol ile iyice yıkanır. Sonrasında biyolojik moleküllerle dolgu yapılır. Siyah mürekkep içeren (HP 29) kartuşun modifikasyonu Şekil 3.3 (a)'da ve renkli mürekkep içeren (HP 49) kartuşun modifikasyonu Şekil 3.3 (b)'de görülmektedir.



Şekil 3.3. (a) Siyah mürekkep içeren kartuşun ve (b) renkli mürekkep içeren kartuşun modifikasyonu

3.4. Hidrofilik Kanalların Yazıcı ile Açılması

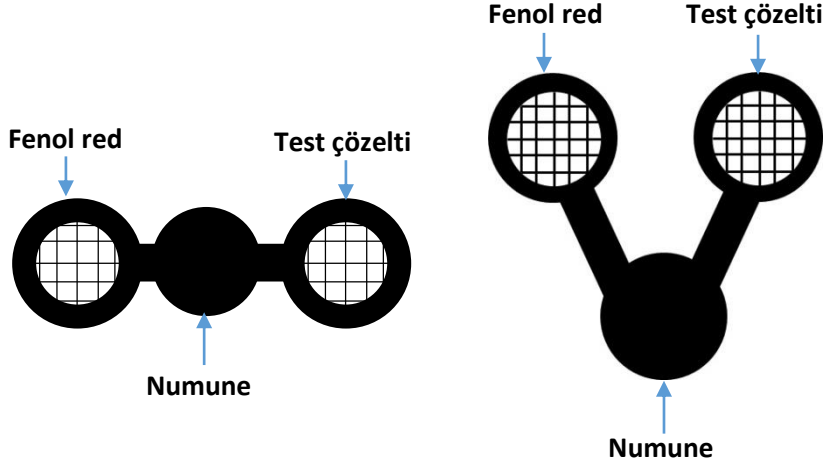
1M HCl çözeltisi, yukarıda bahsedilen üç farklı metot ile modifiye edilmiş kağıt üzerinde hidrofilik kanalların oluşturulmasında kullanılmıştır. Bu işlem için siyah kartuş 1M HCl ile dolgu yapılmış ve yazıcıya ilave edilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Hidrofilik kanallar oluşturmak için HP 29 kartuşun kullanması

Kanalları tasarlamak için Microsoft PowerPoint program kullanılarak istenilen desen hidrofobik kağıt üzerine aktarılmıştır. Farklı kanal desenleri Şekil 3.5 'te gösterilmektedir. Mevcut desenlerde üç farklı bölge bulunmaktadır. Orta bölge numune için, yan taraflarda bulunan bölgeler ise fenol kırmızısı ve test çözeltisi için tasarlanmıştır. Kareli desenlerin nedeni, numune test

bölgelerine absorblandığında biyomoleküllerin üst kısma doğru toplanmalarını önlemektir.



Şekil 3.5. Hidrofobik kağıt üzerinde oluşan hidrofilitik kanal desenleri

3.4.1. Farklı HCl Konsantrasyon ile Hidrofobik Kağıdın Hidrolizi

Hidrofobikleştirilmiş filtre kağıt, yazıcı kullanarak farklı derişimlerde hazırlanan HCl ile hidrolize edilmiştir. Basılı filtre kağıdın Penetrasyon davranışı temas açı ölçümü ile incelenmiştir. Ayrıntılar çizelge 3.4 'te açıklanmaktadır.

çizelge 3.4. Hidrofobik kağıdı farklı HCl derişimleri ile hidroliz etme

Prosedür	Örnek	HCl derişimleri (Molar)
İnkjet yazıcı ile basmak	Hidrofobikleştirilmiş Kağıt	1
		0.5
		0.1
		0.01
		0.001

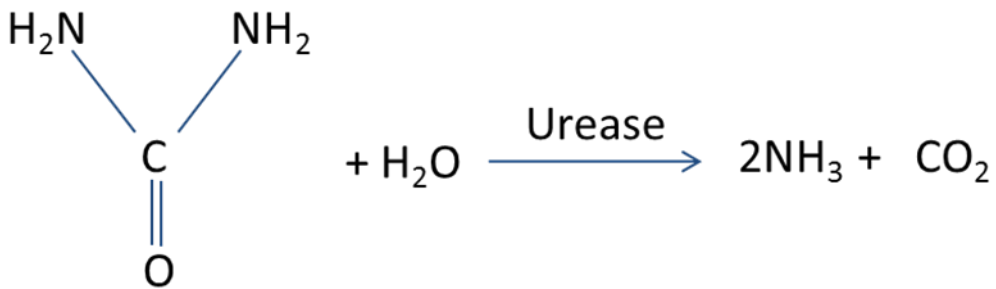
3.5. Kağıt-Tabanlı Biyosensörün Validasyonu

Kolorimetrik tayin yöntemi ile yapılan validasyon çalışmaları, tayin edilmesi düşünülen analit molekülü ile etkileşecek uygun biyolojik ligand molekülü ve bu etkileşme sonucunda meydana gelecek kimyasal tepkimeyi renklendirecek uygun renk indikatörün bulunmasına dayanmaktadır. Ayrıca, inkjet yazıcı bu indikatörü sensörün tayin bölgesine yerleştirilmektedir.

Bu çalışmada üretilen μ PAD 'in doğrulamak için üreaz enzimine dayalı kolorimetrik test kullanılmıştır. Test çözeltisinde bulunan fenol kırmızısı indikatör olarak numunede üreazın varlığını belirlemek için tanımlanmıştır.

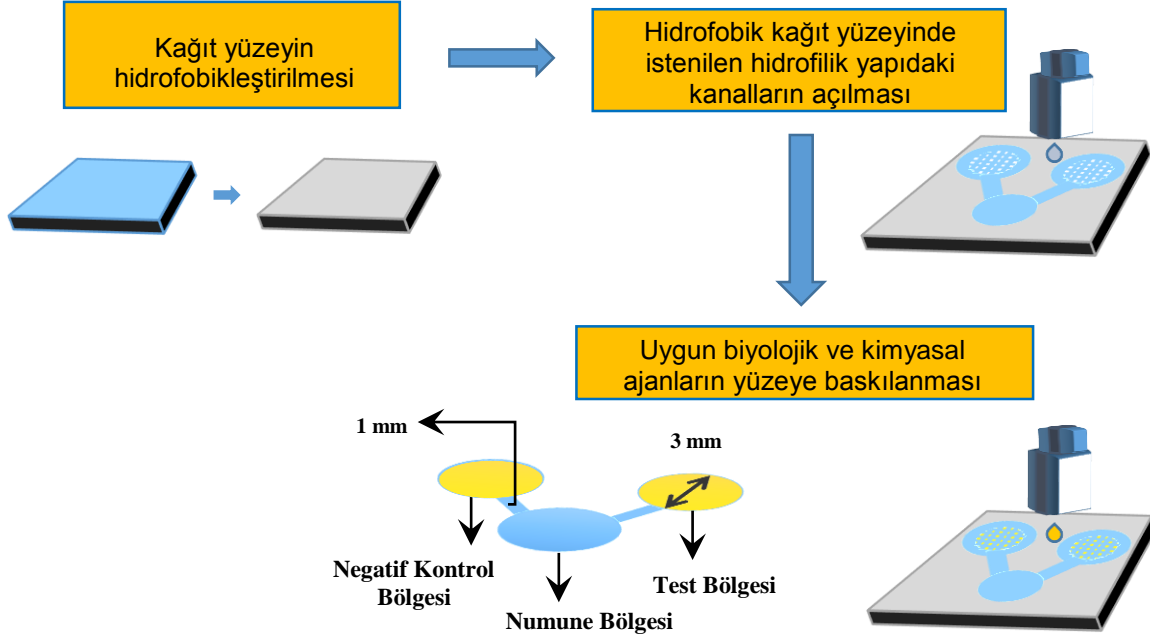
3.5.1. Üreaz Kitinin Fabrikasyonu

Hızlı üreaz kiti, *H. pylori* tespiti için enzimatik reaksiyona dayanmaktadır. *H. Pylori* mide ortamında üreaz üretmesi ile üreyi karbon dioksit ve amonyağa parçalamaktadır. Amonyak bazik olduğu için mide asidini nötralize etmektedir. Mideden alınan pozitif biyopsi örnek hazırlanan üreaz kitin numune bölgesine konulur ve örnekte bulunan amonyak ortamın pH'sını arttırarak, indikatör fenol kırmızısının rengini sarıdan kırmızıya değiştirir.



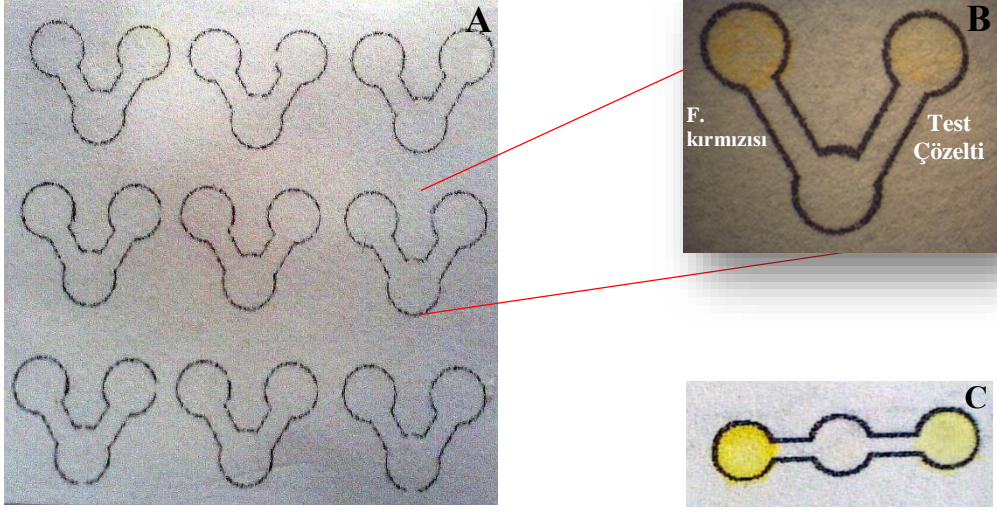
Üreaz kitin fabrikasyonunda No.4 Whatman kağıdı diğer kağıtlara göre ve mikrodalga ışınlama metodu diğer metodlara göre uygun görünmüştür. Modifiye kağıt elde edildikten sonra yazıcı kullanarak hidrofilik kanallar oluşmaktadır. Üretilen üreaz kitin kanal çapı 1 mm olarak ve algılama

bölgeleri ise 3 mm olarak tasarlanmıştır. Bu prosedür şema olarak Şekil 3.6 'da açıklanmıştır.



Şekil 3.6. Üreaz kitinin fabrikasyon aşamaları

Hidrofobik kağıt üzerinde hidrofilik kanallar oluştuktan sonra yazıcının renkli kartuşu biyolojik (Test solüsyonu) ve kimyasal (Fenol kırmızısı) ajanların baskılanmasında kullanılmıştır. Test solüsyonu, test bölgesine basılırken Fenol kırmızısı da negatif bölgeye basılmaktadır. Üreaz analizi için temsili kit şekil 3.7 'de gösterilmektedir. Şekil 3.7 (a) modifiye kağıt ile hidrofilik kanalları, Şekil 3.7 (b) test çözeltisi ile fenol kırmızısı ajanlarının baskılanmasını göstermektedir. Şekil 5.10 (c) ise üreaz analiz kitini farklı bir desenlemede sunmaktadır.



Şekil 3.7. Yazıcı ile (a) modifiye kağıt üzerinde hidrofilik kanalların açılması, (b) test çözeltisi ve fenol kırmızısının yazdırılması ve (c) üreaz analiz kitinin farklı desende hazırlanması

Çalışmanın bu aşamasında üre ile üreaz reaksiyonundan ortaya çıkan renk değişimi, zaman bazında ölçüldü. μ PAD'in iki farklı desende fabrikasyonu gerçekleştirildi ve renk değişimi gözlemlendi. Üretilen μ PAD 'in tayin limitini belirlemek için gram başına 5 farklı aktivitede üreaz kullanıldı ve bu aktivitelere bağlı renk değişimi gözlemlendi.

3.6. Karakterizasyon Yöntemleri

Tez boyunca gerçekleştirilen μ PAD sistemin karakterizasyonu dört farklı yöntem ile gerçekleştirilmiştir. Bu sistemde modifiye kağıdın üzerinde oluşan kanalların elementel yüzey analizi XPS ve yüzey topografisi ESEM ile gerçekleştirilmiştir. Oluşan kanalların emme hızını normal No.4 Whatman kağıt ile kıyaslamak için Washburn deneyi yapılmıştır. Ayrıca, modifiye kağıt

yüzeyinin ıslanabilirliği, temas açısı aleti kullanarak oda sıcaklığında ölçülmüştür.

3.6.1. XPS

Seçilen No.4 whatman filtre kağıdının modifikasyonu üç metot (ısıtma, plazma ve mikrodalga ışınlama) ile gerçekleştirildi. HMDS ve TEOS ile modifiye edilmiş kağıtların yüzey kimyasal analizi için XPS yöntemi kullanıldı. Bu karakterizasyon yöntemin yapılmasının amacı, modifiye kağıt yüzeyinde Si ve N elementlerini ve Si-C ve Si-O bağlarını belirlemektir. Ayrıca, HCl ile açılan kanalların kimyasal analizleride bu yöntemle yapılmıştır. Yine burdaki amaç kanal yüzeyinde Si elementinin yok olmasını veya azalmasını ve Si-C bağının yok olmasını ve Si-O bağının yerine Si-OH bağının oluşmasını belirlemektir.

3.6.2. ESEM

Filtre kağıdı, 20-25 µm gözenek boyutunda olan gözenekli selüloz liflerini sunmaktadır. İnkjet yazıcı, HCl solüsyonunu hidrofilik kanalları açmak için modifiye kağıt üzerine yazdırmaktadır. Modifiye edilmiş filtre kağıdın ve açılan kanalların karakterizasyonu ESEM ile gerçekleştirilmiştir.

3.6.3. Su Temas Açısı

Modifiye filtre kağıdının sililasyonunu kanıtlamak için su temas açısı ölçümleri yapılmaktadır. Üç farklı modifikasyon metodu ile elde edilen kağıtların temas açısı ölçümleri yapılarak elde edilen değerlere göre hangi kimyasal (HMDS ve TEOS) hangi metodla iyi sililasyon derecesine sahip olduğu belirlenmiştir.

5.6.4. Washburn Deneyi

Çalışmanın bu aşamasında Washburn analizi , oluşan hidrofilik kanalın performansını incelemek için yapılmıştır. Hidrofilik kanalın sıvı penetrasyon davranışı, kronometre ve video kamera kullanılarak incelenmiştir. Bu amac için 1 mm çapında oluşturulan kanal ile aynı çapta kesilen modifikasyonu olmayan kağıt su içine daldırılmış ve zamana karşı penetrasyon mesafeleri ölçülmüştür.

4. SONUÇLAR

Tez çalışmasında yapılan deneyler ve karakterizasyon sonucunda No.4 whatman kağıdı μ PAD fabrikasyonu için uygun görülmüştür. Ayrıca, farklı organosilan kimyasallar arasından HMDS ve TEOS seçilirken birçok katalizör arasından HCl solüsyonu uygun olarak seçilmiştir.

Tez çalışmalarında, filtre kağıdının modifikasyonu için üç farklı yöntem (ısıtma, plazma işlenmesi ve mikrodalga ışınlama) kullanılmıştır. Modifiye edilen filtre kağıdının üzerinde hidrofilik kanallar oluşturmak için NH_3 , EtoH, HCl ve H_2O solüsyonları kullanılırken HCl ile modifiye edilen kağıdın hidrolize etme kapasitesi arttırılmıştır. Üretilen μ PAD'ın validasyonu işlemi ise üre-üreez etkileşimden yararlanıp kolorimetrik yöntem kullanarak 10 dakika içerisinde tespit edilmiştir.

4.1. Filtre Kağıdının Hidrofobikasyonu

Tez çalışmasının bu kısmında μ PAD fabrikasyonu için yapılan deneylerin ve modifikasyonların sonuçları değerlendirilerek seçilen filtre kağıt, hidrofobik ajanlar ve metot açıklanmıştır.

4.1.1. Ön Çalışmalar

Ön çalışmanın kağıt modifikasyonunda kalın filtre kağıdı, kahve filtre kağıdı ve No.3 Whatman kağıdı kullanılmıştır. Bu bölümde tüm deneyler 2, 4, 8, 16 ve 24 saatlerinde yapılarak elde edilen modifiye kağıtlar 5 μl su damlası ile karakterize edilmiştir. Ayrıca, başarılı bir şekilde modifiye edilen kağıtların su temas açısı ölçümleri yapılmıştır.

Ön çalışmanın birinci kısmında kalın filtre kağıt HMDS, HMDS+HCl, HMDS+ H_2O , HMDS+ NH_3 , HMDS+EtoH solüsyonları ile modifiye edilmiş ve elde edilen sonuçlara göre HMDS+HCl solüsyonu ile modifiye edilen filtre kağıdı (4 saatte), $120 \pm 1^\circ$ temas açısıyla en iyi hidrofobik özelliğe ulaşmıştır.

Aynı kağıt APTES, APTES+HCl, HMDS+H₂O, HMDS+NH₃, HMDS+EtoH solüsyonlar ile modifiye edilmiş ve sonuç olarak modifiye edilen filtre kağıtların hidrofilik özelliklerini korudukları gözlenmiştir.

Ön çalışmanın ikinci kısmında kahve filtre kağıdı HMDS, HMDS+HCl, HMDS+H₂O, HMDS+NH₃, HMDS+EtoH solüsyonları ile modifiye edilmiş ve elde edilen sonuçlara göre HMDS+HCl ve HMDS+NH₃ solüsyonları ile modifiye edilen filtre kağıtlarının (2 saatte), $119.3 \pm 1^\circ$ ve $113.93 \pm 1^\circ$ temas açıları ile en iyi hidrofobik özelliğe ulaştıkları tespit edilmiştir. Aynı kağıt APTES, APTES+HCl, HMDS+H₂O, HMDS+NH₃, HMDS+EtoH solüsyonlar ile modifiye edilmiş ve sonuç olarak APTES+HCl solüsyonu ile modifiye edilen filtre kağıdının (4 saatte), $118 \pm 1^\circ$ temas açısıyla en iyi hidrofobik özelliği gösterdiği gözlemlenmiştir. Ayrıca kahve filtre kağıdı TEOS ile modifiye edildiği zaman (2 saat) ve elde edilen sonuçlara göre $125 \pm 1^\circ$ su temas açısı ile modifikasyon başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Ön çalışmanın üçüncü kısmında No.3 Whatman filtre kağıdı HMDS, HMDS+HCl, HMDS+H₂O, HMDS+NH₃, HMDS+EtoH solüsyonları ile modifiye edilmiş ve elde edilen sonuçlara göre HMDS+HCl ve HMDS+NH₃ solüsyonları ile modifiye edilen filtre kağıtlarının (4 saatte), $118 \pm 2^\circ$ ve $109.93 \pm 4^\circ$ temas açıları ile en iyi hidrofobik özelliğe sahip oldukları gözlenmiştir. Aynı kağıt APTES, APTES+HCl, HMDS+H₂O, HMDS+NH₃, HMDS+EtoH solüsyonları ile modifiye edilmiş ve sonuç olarak modifiye edilen filtre kağıtlarının hidrofilik özelliklerini korudukları gözlenmiştir. Ayrıca, No.3 Whatman filtre kağıdı TEOS ile modifiye edilmiş (4 saat) ve elde edilen sonuçlara göre modifikasyon $126.13 \pm 3^\circ$ su temas açısı ile başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Bu bölümde yapılan deneyler sonucu HMDS ve TEOS hidrofobik ajanı olarak, HCl solüsyonu katalizör olarak ve No.3 Whatman filtre kağıdı modifikasyon için uygun görülmüştür. No.3 Whatman filtre kağıdını No.4 Whatman filtre

kağıdıyla karşılaştırdığında No.4 Whatman kağıdın daha büyük gözenek boyutlarına ve daha hızlı emme kapasitesine sahip olduğu için μ PAD 'lerde kullanılmasının uygun olduğuna karar verilmiştir.

4.1.2. HMDS ile NO.4 Whatman Kağıdının Modifikasyonu ve karakterizasyonu

No.4 Whatman kağıdı üç farklı metot ile (ısıtma, plazma işlenmesi ve mikrodalga ışınlama) silanlanmıştır. Yapılan modifikasyonlar XPS, ESEM, su temas açısı ve Washburn deney ile karakterize edilmiştir.

4.1.2.1. Isıtma Yöntemi

Isıtma metodunda [68-70], HMDS+HCl kimyasalı 2, 4, 8, 16 ve 24 saatlik sürelerle No.4 Whatman kağıdının modifikasyonu için kullanılmış ve elde edilen modifiye kağıdın hidrofobitesini 5 μ l su damlası ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme detaylı bir şekilde Çizelge 4.1 'de açıklanmaktadır, bu açıklamada 2 saatlik süre ile yapılan modifikasyonların başarısız olduğu gösterilmiştir. Fakat 4 saatte HMDS+HCl ile yapılan silanlama işlemi ile 8, 16 ve 24 saatte yapılan kağıt modifikasyonları tamamen başarıyla sonuçlandırılmıştır.

Çizelge 4.1. NO.4 Whatman kağıdı HMDS ve (HCl ve NH₃) ile silanlanma sonuçları

Solüsyon	Sonuç (2 saat)	Sonuç (4 saat)	Sonuç (8 saat)
HMDS+NH ₃	-	-	+
HMDS+HCl	-	+	+

Solüsyon	Sonuç (16 saat)	Sonuç (24 saat)
HMDS+NH ₃	+	+
HMDS+HCl	+	+

+ : **Hidrofobik** özelliği gösterdi
- : **Hidrofilik** özelliğini korur

Ayrıca, bu deneyde elde edilen modifiye kağıtlar su temas açısıyla da değerlendirilmiş ve değerlendirme Çizelge 4.2 'de açıklanmıştır, ayrıca bu açıklamanın Çizelge 4.1 'de elde edilen verileri desteklediği görülmektedir. Su temas açısından alınan sonuçlara göre en iyi modifikasyon HMDS+HCl solüsyonu ile 16 saatte 133.35 ° açıyla elde edilmiştir.

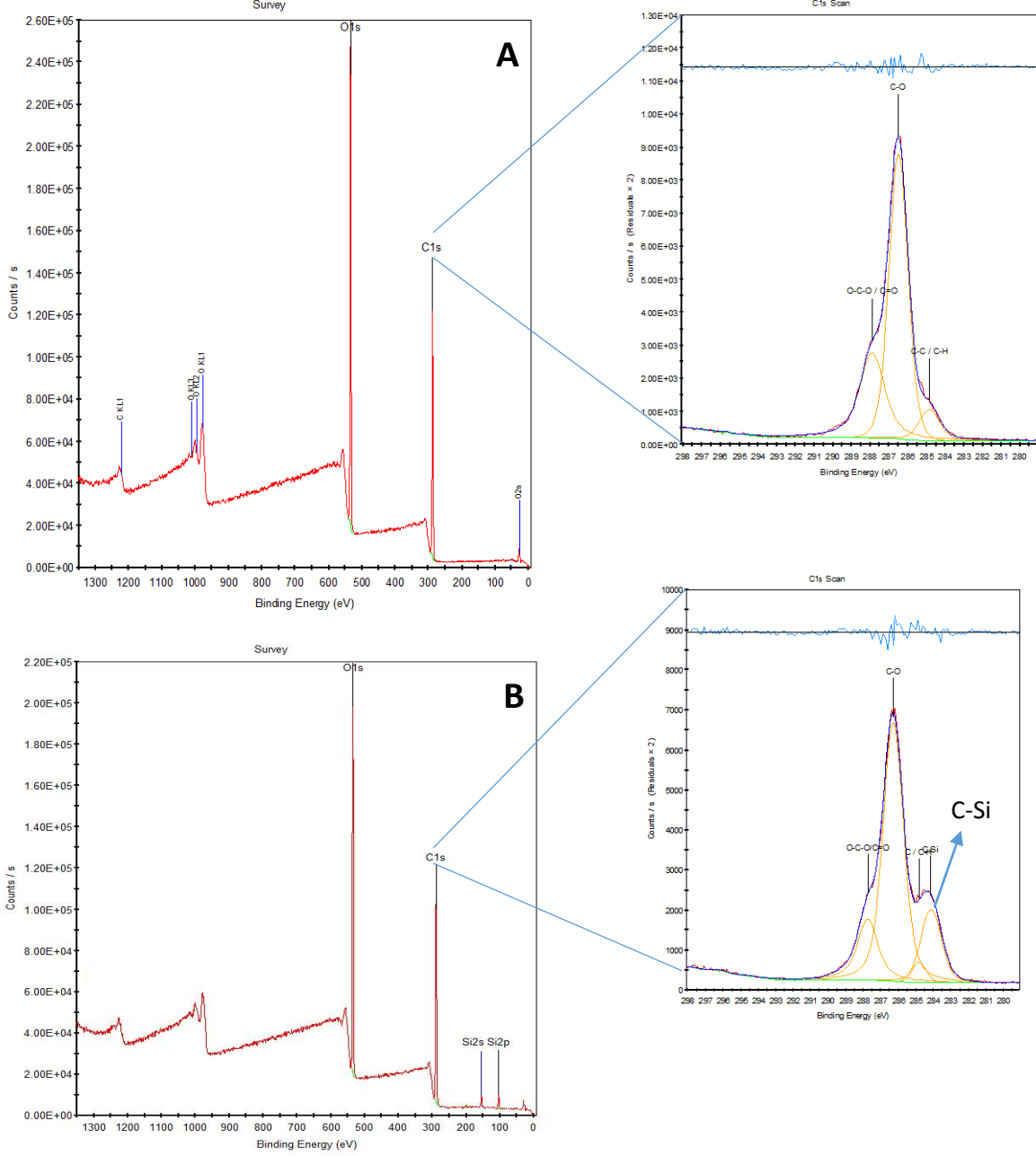
Çizelge 4.2. NO.4 Whatman kağıdını HMDS ile silanlanması

Solüsvo	2 saat	4 saat	8 saat	16 saat	24 saat
HMDS+NH ₃	-	-	126.65±1	117.9±2	127.6±1
HMDS+HCl	-	127.46±2	120.51±3	133.35±1	131.05±1

Isıtma metodunda HMDS+HCl ile yapılan kağıt modifikasyonları, yüzey element analizi için XPS yöntemi ile karakterize edilmiştir. Modifiye olan kağıdın XPS analizleri ile modifiye olmayan kağıdın XPS analizlerini karşılaştırmak için No.4 Whatman filtre kağıdının XPS 'i çekilmiş ve resim olarak Şekil 4.1 (a) 'da gösterilmiştir.

HMDS+HCl solüsyonu ile modifiye edilmiş kağıdın survey ve karbon diyagramları Şekil 4.1 'de gösterilmiştir. Gösterilen diyagramlara göre Si2p ve Si2s pikleri HMDS 'den gelen silicon atomlarının modifiye kağıt üzerinde olduklarını kanıtlamaktadır. Survey diyagramında bulunan karbon piki sabitlendikten sonra C-H/C-C, C-Si, C-O, C=O/O-C-O bileşenlerinden oluşturulması gösterilmiştir. Bu bileşenlere ait olan atomik konsantrasyonlar Çizelge 4.3 'de yüzde olarak açıklanmıştır. Bu açıklamalara göre C-Si

bileşeni yüzde 16.88 'e yükselmiş ve bu yükselme $-\text{Si}(\text{CH}_3)_X$ ($X=1,2,3$) bağların yüzeyde olduklarını kanıtlamıştır [71].



Şekil 4.1. (a) Modifiye olmayan kağıdın ve (b) ısıtma metoduyla modifiye olan No.4 Whatman Kağıdın XPS analizleri

Çizelge 4.3. HMDS ile modifiye edilen filtre kağıdın XPS ile yüzey analizi

Prosedür	Örnek	Atomik konsantrasyonu (%)			Atomik konsantrasyonunun Bileşimi (%)			
		Si	O	C	C-H,C-C	C-Si	C-O	O-C-O,C=O
No.4 Whatman filtre kağıdı		-	43.83	56.17	7.81	-	62.52	29.67
Isıtma	HMDS+HCL	3.99	37.19	58.28	3.07	16.88	62.64	17.41

4.1.2.2. Plazma İşlenme Yöntemi

Plazma metodunda [72], HMDS+HCl hidrofobik ajanı olarak 10, 15 ve 30 dakikalık sürelerde ve iki farklı RF güçlerinde (50 ve 100 W) No.4 Whatman kağıdın modifikasyonu için kullanılmıştır. Elde edilen modifiye kağıdın hidrofobitesi 5 µl su damlası ile değerlendirilmiş ve bu değerlendirme detaylı bir şekilde Çizelge 4.4 'te açıklanmıştır, bu açıklamalara göre 15 ve 30 dakika süresince HMDS+HCl ile yapılan silanlama işlemi başarıyla tamamlanmıştır.

Çizelge 4.4. NO.4 Whatman kağıdı plazma metod ile silanlanma sonuçları

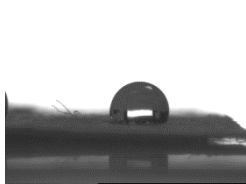
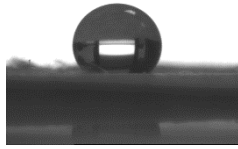
Sarj gücü (W)	Solüsyon	Süre (10 dk.)	Süre (15 dk.)	Süre (30 dk.)
50	HMDS+HCl	-	+	+
		Süre (10 dk.)	Süre (15 dk.)	Süre (30 dk.)
100	HMDS+HCl	-	+	+

+ : **Hidrofobik** özelliği gösterdi

- : **Hidrofilik** özelliğini korur

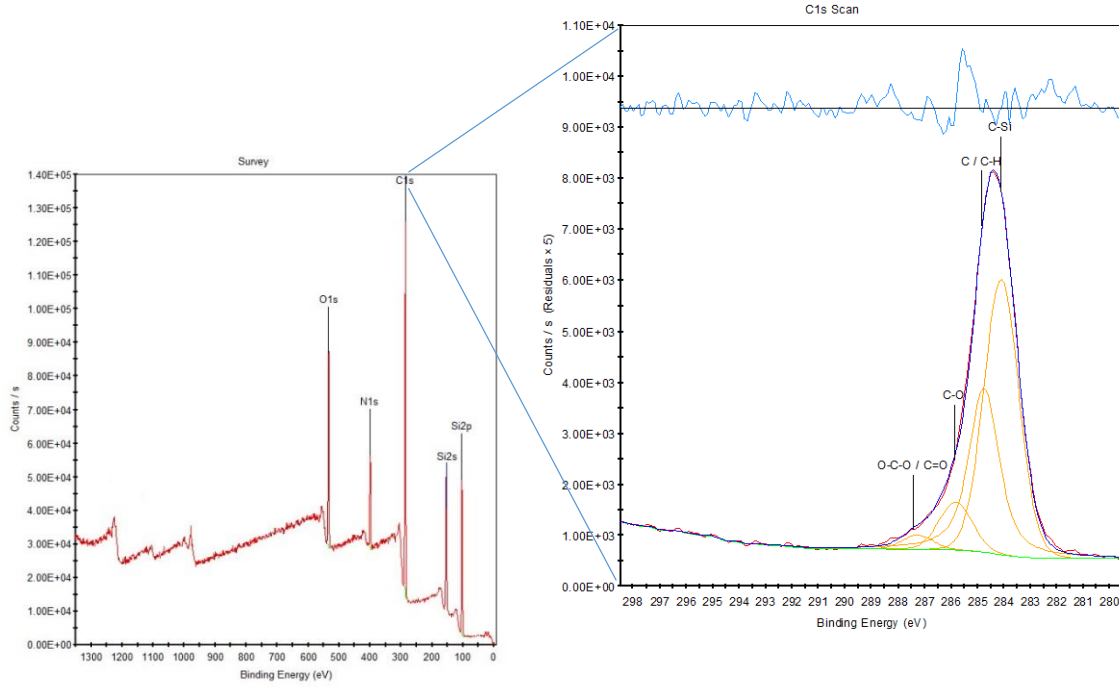
Ayrıca, bu deneyde elde edilen modifiye kağıt su temas açısıyla da değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme Çizelge 4.5 'te açıklanmıştır ve bu açıklanma sonucu elde edilen modifiye kağıdın başarılı bir şekilde 130.62° açıyla hidrofobikleştirilmesi gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 4.5. Plazma metodu ile yapılan su temas açısı ölçümleri

Solüsyon	Resim	100 W
TEOS (30 dk.)		115.23
HMDS+HCl (15 dk.)		130.62

Plazma metodunda HMDS+HCl ile yapılan kağıt modifikasyonları, yüzey element analizi için XPS yöntemi ile karakterize edilmiştir. HMDS+HCl solüsyonu ile modifiye edilmiş kağıdın survey ve karbon diyagramları Şekil 4.2 'de gösterilmektedir. Gösterilen diyagramlara göre Si2p ve Si2s pikleri HMDS 'den gelen silikon atomlarının modifiye kağıt üzerinde olmalarını kanıtlamaktadır. Survey diyagramında bulunan karbon pikinin sabitlenmesinden sonra C-H/C-C, C-Si, C-O, C=O/O-C-O bileşenlerinden oluşturulması gösterilmiştir. Bu bileşenlere ait olan atomik konsantrasyonlar Çizelge 4.6 'da yüzde olarak açıklanmaktadır. Bu açıklamalara göre C-Si bileşeni yüzde 59.9 'a yükselmiştir. Bu yükselme ısıtma metoduna göre

yaklaşık 3.5 kat fazladır ve bu daha çok miktarda $-\text{Si}(\text{CH}_3)_X$ ($X=1,2,3$) fragmentlerinin yüzeyde olduklarını kanıtlamaktadır. Böylece, modifiye kağıdın daha yüksek hidrofobisite derecesine sahip olduğu anlaşılmakta ve su temas açısı ölçümlerinde bu sonucu desteklemektedir. Atomik konsantrasyon açıklamalarına göre N atomlarının varlığı modifiye kağıt üzerinde Si-N-Si bağlarının olduğunu göstermektedir [71].



Şekil 4.2. Plazma metodu ile modifiye olan kağıdın XPS analizi sonuçları

Çizelge 4.6. HMDS ile modifiye olan filtre kağıdının XPS ile yüzey analizi

Prosedür	Örnek	Atomik konsantrasyonu (%)				Atomik konsantrasyonunun Bileşimi (%)			
		Si	O	C	N	C-H,C-C	C-Si	C-O	O-C-O,C=O
Plazma işlenmesi	HMDS+HCL	21.56	12.19	56.95	9.31	27.28	59.9	10.42	2.4

4.1.2.3. Mikrodalga Işınlama Yöntemi

Mikrodalga ışınlama metodunda [73,74], HMDS+HCl hidrofobik ajanı olarak 5, 10 ve 15 dakikalık sürelerde ve üç farklı EM (elektromanyetik) güçlerinde (350,500 ve 650 W) No.4 Whatman kağıdının modifikasyonu için kullanılmıştır. HMDS+HCl solüsyonunun filtre kağıt üzerinde ne kadar etkili olduğunu ölçmek için 30 saniyeden 5 dakikaya kadar 30'ar saniye aralıklarla, 350 W gücünde filtre kağıt, HMDS+HCl solüsyonuna maruz bırakılmış ve elde edilen sonuçlara göre 5 dakikada modifikasyonun gerçekleşmediği gözlenmiştir. Elde edilen modifiye kağıdın hidrofobisitesi 5 µl su damlası ile değerlendirilerek detaylı bir şekilde Çizelge 4.7 'de açıklanmaktadır. Bu açıklamalara göre 15 dakika süresince HMDS+HCl ile yapılan silanlama işlemi üç farklı EM güçlerinde başarıyla tamamlanmıştır.

Çizelge 4.7. NO.4 Whatman kağıdı mikrodalga ışınlama metodu ile silanlanma sonuçları

Prosedür	EM. gücü (W)	Solüsyon	Süre (5dk.)	Süre (10dk.)	Süre (12-15dk.)
Mikrodalga ışınlanma	350	HMDS+HCl	-	-	+
	500		-	-	+
	650-700		-	-	+

+ : **Hidrofobik** özelliği gösterdi

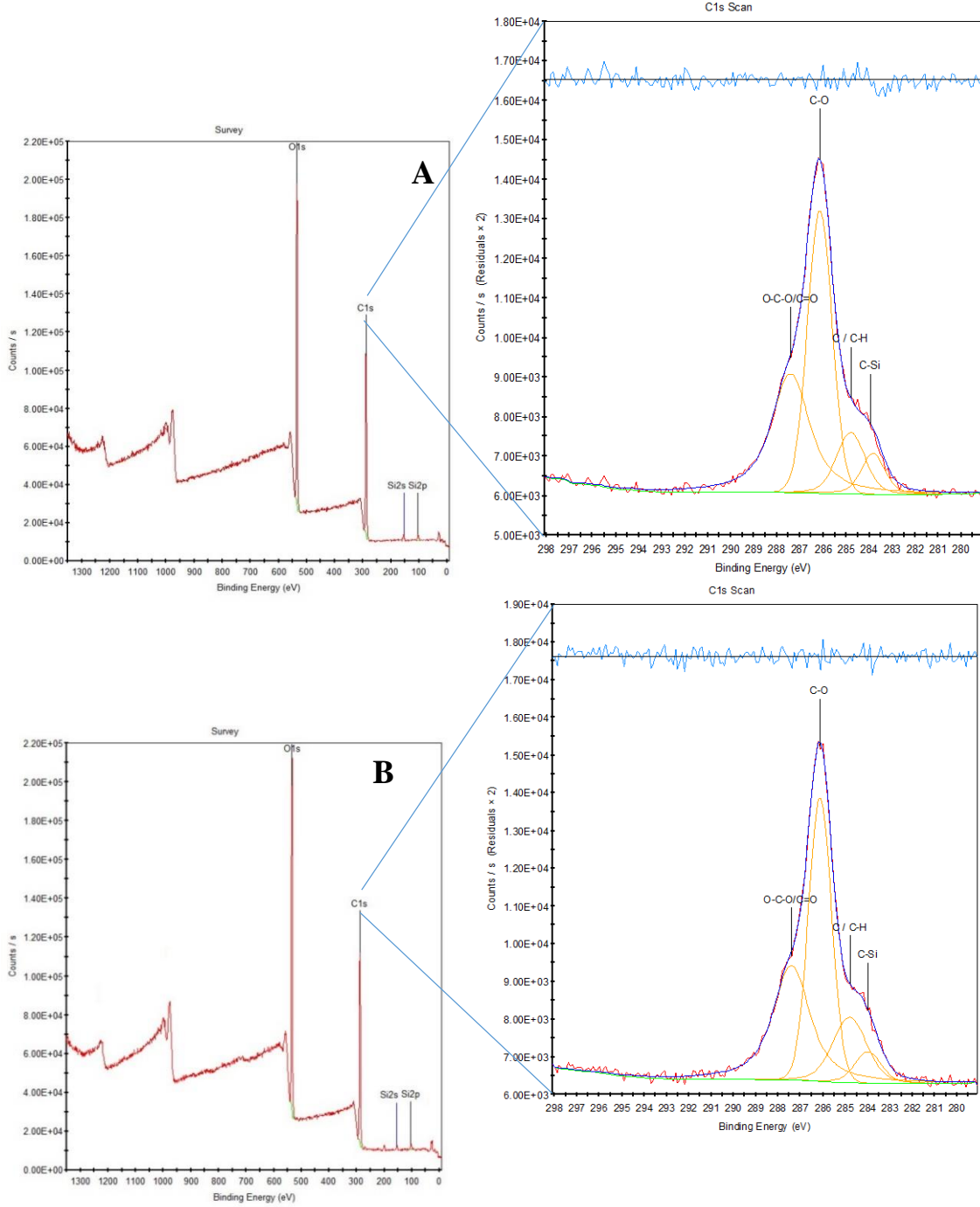
- : **Hidrofilik** özelliğini korur

Mikrodalga ışınlama metodunda iki farklı yöntemle filtre kağıtlar modifiye edilmişlerdir. Birinci yöntemde filtre kağıt farklı zamanlar ve EM güçlerinde HMDS+HCl içeren petri kabına daldırılıp ve mikrodalga ortamına maruz bırakılmış, ikinci yöntemde ise yazıcı kullanarak ilk başta HCl kağıt üzerine

basılmış ve hemen sonra sadece HMDS solüsyonuna daldırılıp ve mikrodalga ortamına maruz bırakılmıştır. Bu yöntemde HCl basılan bölgeler modifikasyondan sonra hidrofobik özelliği ve basılmayan bölgeler hidrofilik özelliği göstermiştir.

Ayrıca, bu iki yöntem ile elde edilen modifiye kağıtlar su temas açısıyla da değerlendirilmiş ve Bu değerlendirme sonucu birinci yöntem ile modifiye olan kağıt, 114.43° su temas açıyla ve ikinci yöntem ile modifiye olan kağıt, 105.2° su temas açıyla hidrofobikleştirilmeleri gerçekleştirilmiştir.

Mikrodalga ışınlama metodunda HMDS+HCl ile yapılan kağıt modifikasyonlar, yüzey element analizi için XPS yöntemi ile karakterize edilmiştir. Birinci yöntem ile modifiye edilmiş kağıdın survey ve karbon diyagramları Şekil 4.3 (a)'da ve ikinci yöntem ile modifiye edilmiş kağıdın survey ve karbon diyagramları Şekil 4.3 (b)'da gösterilmektedir. Gösterilen diyagramlara göre Si2p ve Si2s pikleri HMDS 'den gelen silikon atomların modifiye kağıt üzerinde olmalarını kanıtlamaktadır. Survey diyagramında bulunan karbon pik sabitlendikten sonra C-H/C-C, C-Si, C-O, C=O/O-C-O bileşenlerinden oluşturulması gösterilmiştir. Bu bileşenlere ait olan atomik konsantrasyonlar Çizelge 4.8 'de yüzde olarak açıklanmaktadır. Bu açıklamalara göre birinci yöntemle ait olan C-Si bileşen yüzde 12.25 'e yükselirken ikinci yöntemle ait olan C-Si bileşeni yüzde 8.52 'e yükselmiştir. Bu değerler ve silikon atomik konsantrasyon miktarları (1.yöntem 2.47%, 2.yöntem 2.1%) birinci yöntemin modifikasyon konusunda ikinci yöntemle göre daha başarılı olduğunu kanıtlamaktadır ve bu sonuçlar su temas açıdan alınan sonuçlarla uyum sağlamaktadır.

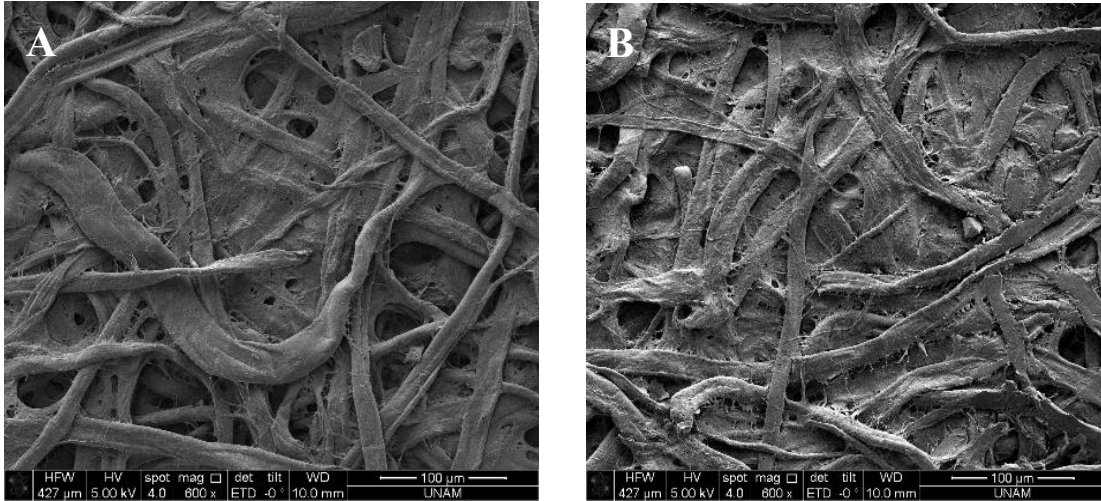


Şekil 4.3. Mikrodalga metodunda (a) birinci yöntem ile modifiye olan kağıdın ve (b) ikinci yöntem ile modifiye olan kağıdın XPS analiz sonuçları

Çizelge 4.8. Mikrodalga metodunda HMDS ile modifiye olan filtre kağıdının XPS ile yüzey analizi

Prosedür	Örnek	Atomik konsantrasyonu (%)			Atomik konsantrasyonunun bileşimi (%)			
		Si	O	C	C-H,C-C	C-Si	C-O	O-C-O,C=O
Mikrodalga ışınlama	1. HMDS+HCl	2.42	40.62	56.96	3.51	12.25	60	24.24
	2. Basılı HCl+ HMDS	2.1	40.9	57	3.13	8.52	64.63	23.72

Çalışmanın bu kısmında iki farklı yöntem ile yapılan modifiye edilen kağıtların yüzey topografileri ESEM cihazıyla tespit edilmiştir. Birinci yöntem ile elde edilen görüntüler Şekil 4.4 (a)'da ve ikinci yöntem görüntüleri ise Şekil 4.4 (b)'de gösterilmiştir. Bu görüntüler kağıt yapısını oluşturan selüloz liflerinin arasındaki boşluklar, -Si-O-Si- filmler ve -Si(CH₃)X gruplarla kaplanmasını göstermiştir.



Şekil 4.4. Mikrodalga metodunda HMDS+HCl ile (a) birinci yöntemle göre modifiye olan filtre kağıdının ve (b) ikinci yöntemle göre modifiye olan filtre kağıdının ESEM görüntüleri

4.1.3. TEOS ile NO.4 Whatman Kağıdının Modifikasyonu ve Karakterizasyonu

No.4 Whatman kağıdı üç farklı metot ile (ısıtma, plazma işlenmesi ve mikrodalga ışınlama) silanlanmıştır Yapılan modifikasyonlar XPS, ESEM, su temas açısı ve Washburn deney ile karakterize edilmiştir.

4.1.3.1. Isıtma Yöntemi

Isıtma metodunda [75], TEOS kimyasalı 2, 4, 8, 16 ve 24 saatlik sürelerde No.4 Whatman kağıdının modifikasyonu için kullanılmış ve elde edilen modifiye kağıdın hidrofobitesini 5 µl su damlası ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucu TEOS başarıyla 2, 4, 8, 16 ve 24 saatte filtre kağıdını hidrofobik hale dönüştürmüştür.

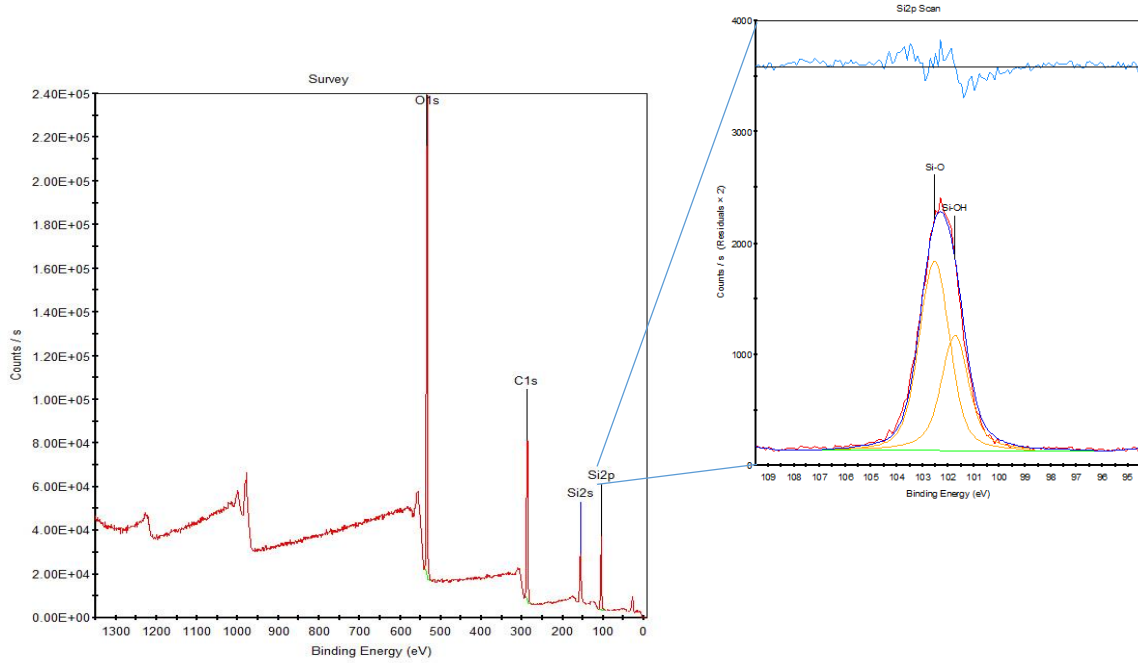
Ayrıca, bu deneyde elde edilen modifiye kağıtlar su temas açısıyla da değerlendirilmiş ve bu değerlendirme Çizelge 4.9 'de açıklanmıştır. Su temas açıdan alınan sonuçlara göre en iyi modifikasyon TEOS solüsyonu ile 4 saatte 140.5 ° açıyla elde edilmiştir.

Çizelge 4.9. NO.4 Whatman kağıdını TEOS ile silanlanması

Solüsyon	2 saat	4 saat	8 saat	16 saat	24 saat
TEOS	127.15	140.5	121.5	119.1	127.25

Isıtma metodunda TEOS ile yapılan kağıt modifikasyonlar, yüzey element analizi için XPS yöntemi ile karakterize edilmiştir. Bu solüsyonu ile modifiye edilmiş kağıdın survey ve silikon diyagramları Şekil 4.5 'te gösterilmektedir. Gösterilen diyagramlara göre Si2p ve Si2s pikleri TEOS 'tan gelen silikon

atomlarının modifiye kağıt üzerinde olduklarını kanıtlamaktadır. Survey diyagramında bulunan silikon pikin sabitlenmesinden sonra Si-O ve Si-OH bileşenlerinden oluşturulması gösterilmiştir. Si-O bağı hidrofobik bağ olarak tanımlanmaktadır ve Si-O-C₂H₅ gruplarını temsil etmektedir. Si-OH bağı ise hidroksil gruplarını içerdiği için hidrofilik bağ olarak tanımlanmaktadır. Bu bileşenlere ait olan atomik konsantrasyonlar Çizelge 4.10 'de yüzde olarak açıklanmaktadır. Bu açıklamalara göre Si-O bileşeni yüzde 62.41 'e yükselmiş ve bu yükselme eteki gruplarının kağıt yüzeyinde olduklarını kanıtlamaktadır.



Şekil 4.5. Isıtma metoduyla modifiye olan No.4 Whatman Kağıdın XPS analizi

Çizelge 4.10. TEOS ile modifiye edilen filtre kağıdının XPS ile yüzey analizi

Prosedür	Örnek	Atomik konsantrasyonu (%)			Atomik konsantrasyonunun Bileşimi (%)	
		Si	O	C	Si-O	Si-OH
No.4 Whatman filtre kağıdı		-	43.83	56.17	-	-
Isıtma	TEOS	15.3	40.27	44.44	62.41	37.59

4.1.3.2. Plazma İşlenme Yöntemi

Plazma metodunda [76,77], TEOS hidrofobik ajanı olarak 10, 15 ve 30 dakikalık sürelerde ve iki farklı RF gücünde (50 ve 100 W) No.4 Whatman kağıdının modifikasyonu için kullanılmıştır. Elde edilen modifiye kağıdın hidrofobisitesi 5 µl su damlası ile değerlendirilmiştir ve bu değerlendirme detaylı bir şekilde Çizelge 4.11 'de açıklanmıştır. Bu açıklamalara göre 99%'luk TEOS, 30 dakikalık kullanımı ile kağıt modifikasyonunda başarılı olduğu saptanmıştır.

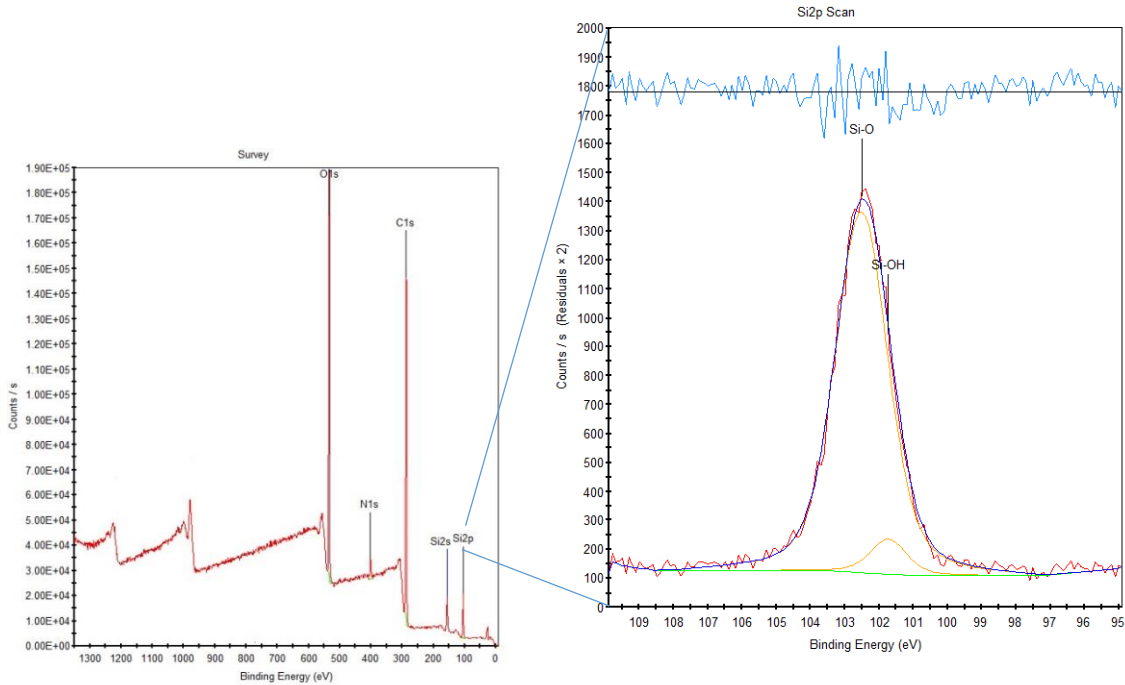
Çizelge 4.11. NO.4 Whatman kağıdı plazma metod ile silanlanma sonuçları

Sarj gücü (W)	Solüsyon	Süre (10 dk.)	Süre (15 dk.)	Süre (30 dk.)
50	TEOS	-	-	-
		Süre (10 dk.)	Süre (15 dk.)	Süre (30 dk.)
100	TEOS	-	-	-

- + : **Hidrofobik** özelliği gösterdi
- : **Hidrofilik** özelliğini korur

Ayrıca bu deneyde elde edilen modifiye kağıt, su temas açıyla da değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucu elde edilen modifiye kağıdın başarılı bir şekilde 115.23° temas açıyla (Çizelge 4.5) hidrofobikleştirilmesi gerçekleşmiştir.

Plazma metodunda TEOS ile yapılan kağıt modifikasyonları, yüzey element analizi için XPS yöntemi ile karakterize edilmiş ve bu solüsyon ile modifiye edilmiş kağıdın survey ve silikon diyagramları Şekil 4.6 'da gösterilmiştir. Gösterilen diyagramlara göre Si2p ve Si2s pikleri TEOS 'tan gelen silicon atomların modifiye kağıt üzerinde olduklarını kanıtlamaktadır. Survey diyagramında bulunan karbon pikinin sabitlenmesinden sonra Si-O ve Si-OH bileşenlerinden oluşturulması gösterilmiştir. Bu bileşenlere ait olan atomik konsantrasyonlar Çizelge 4.12 'de yüzde olarak açıklanmıştır. Bu açıklamalara göre Si-O bileşeni yüzde 93.72 'e yükselmiştir ve bu yükselme Si-O-Si filmlerin ve etoksi grupların yüzeye bağlanmalarını kanıtlamaktadır [71].



Şekil 4.6. Plazma metodu ile modifiye olan kağıdın XPS analizi sonuçları

Çizelge 4.12. TEOS ile modifiye olan filtre kağıdının XPS ile yüzey analizi

Prosedür	Örnek	Atomik konsantrasyonu (%)			Atomik konsantrasyonunun Bileşimi (%)	
		Si	O	C	Si-O	Si-OH
Plazma işlenmesi	TEOS	7.49	25.63	63.41	93.72	6.28

4.1.3.3. Mikrodalga Işınlama Yöntemi

Mikrodalga ışınlama metodunda [78-80], TEOS hidrofobik ajanı olarak 5, 10 ve 15 dakikalık sürelerde ve üç farklı EM güçlerinde (350,500 ve 650 W) No.4 Whatman kağıdın modifikasyonu için kullanılmıştır. TEOS solüsyonunun filtre kağıt üzerinde ne kadar etkili olduğunu ölçmek için 30 saniyeden 5 dakikaya kadar 30'ar saniye aralıklarla filtre kağıt, 350 W gücünde TEOS solüsyonuna maruz bırakılmış ve elde edilen sonuçlara göre 5 dakika sonunda modifikasyon gerçekleşmediği gözlenmiştir. Elde edilen modifiye kağıdın hidrofobitesi 5 µl su damlası ile değerlendirilerek detaylı bir şekilde Çizelge 4.13 'te açıklanmıştır. Bu açıklamalara göre TEOS, 5 dakikada ve 650 (W) EM gücünde filtre kağıtlarını başarıyla modifiye ettiği gözlenmiştir.

Çizelge 4.13. NO.4 Whatman kağıdı mikrodalga ışınlama metodu ile silanlanma sonuçları

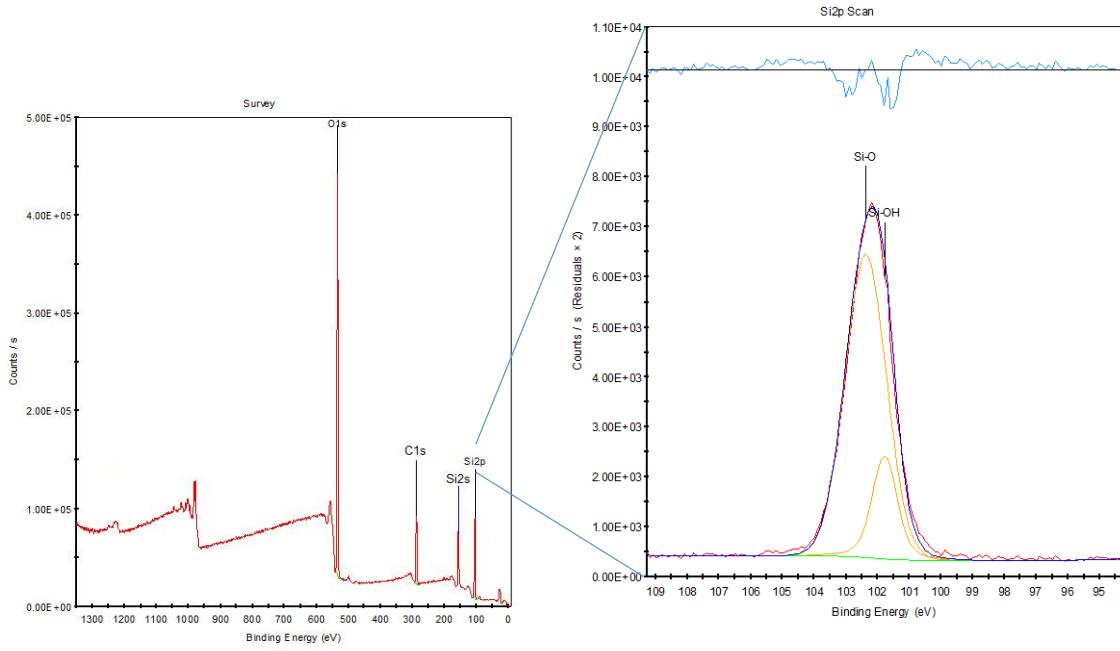
Prosedür	EM. gücü (W)	Solüsyon	Süre (5dk.)	Süre (10dk.)	Süre (12-15dk.)
Mikrodalga ışınlanma	350	TEOS	-	-	+
	500		-	+	+
	650-700		+	+	+

+ : **Hidrofobik** özelliği gösterdi

- : **Hidrofilik** özelliğini korur

Ayrıca, bu deneyde elde edilen modifiye kağıtlar su temas açısıyla da değerlendirilmiş ve bu değerlendirme sonucu modifiye olan kağıdın, 128.86° su temas açıyla hidrofobikleştirilmesi gerçekleştirilmiştir.

Mikrodalga ışınlama metodunda TEOS ile yapılan kağıt modifikasyonları, yüzey element analizi için XPS yöntemi ile karakterize edilmiştir. Bu metot ile modifiye edilmiş kağıdın survey ve silikon diyagramları Şekil 4.7 'de gösterilmiştir. Gösterilen diyagramlara göre Si2p ve Si2s pikleri TEOS 'tan gelen silikon atomların modifiye kağıt üzerinde olduklarını kanıtlamıştır. Survey diyagramında bulunan silikon pik sabitlendikten sonra Si-O ve Si-OH bileşenlerinden oluşturulması gösterilmiştir. Bu bileşenlere ait olan atomik konsantrasyonlar Çizelge 4.14 'de yüzde olarak açıklanmıştır. Bu açıklamalara göre Si-O bağların yüzdesi 81.55 iken Si-OH bağlarının yüzdesi 18.45 'tir. Bu yüzdeler kağıt yapısında bulunan selülozlar ile TEOS dekompozisyonundan oluşan Si-O-Si bağları ve -Si-OC₂H₅ fragmentleri ile etkileşime girdiklerini ispatlamıştır [79,80].



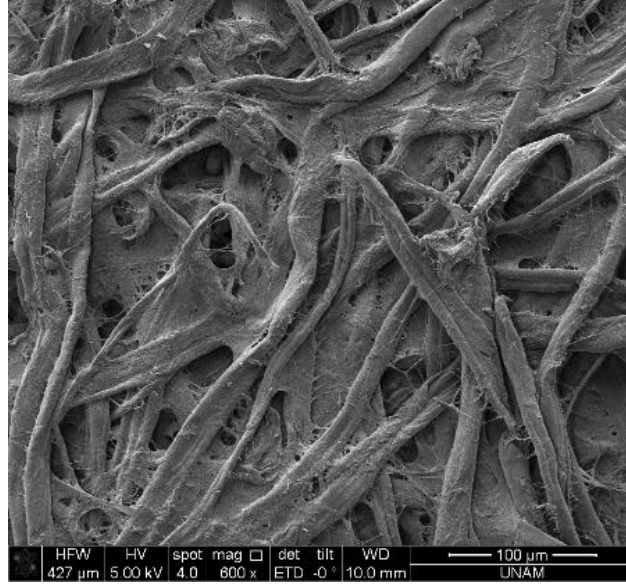
Şekil 4.7. Mikrodalga metodu ile modifiye olan örneklerin XPS analizi sonuçları

Çizelge 4.14. Mikrodalga metodunda TEOS ile modifiye olan filtre kağıdının XPS ile yüzey analizi

Prosedür	Örnek	Atomik konsantrasyonu (%)			Atomik konsantrasyonunun bileşimi (%)	
		Si	O	C	Si-O	Si-OH
Mikrodalga ışınlama	TEOS	23	49.95	27.05	81.55	18.45

Tezin bu kısmında TEOS kimyasalı ile yapılan modifiye kağıtların yüzey topografileri ESEM cihazıyla tespit edilmiş ve elde edilen görüntü Şekil 4.8

'de gösterilmiştir. Bu görüntü kağıt yapısını oluşturan selüloz liflerinin arasındaki boşlukların, -Si-O-Si- filmler ve -Si(OC₂H₅) gruplarla kaplanmasını göstermiştir.



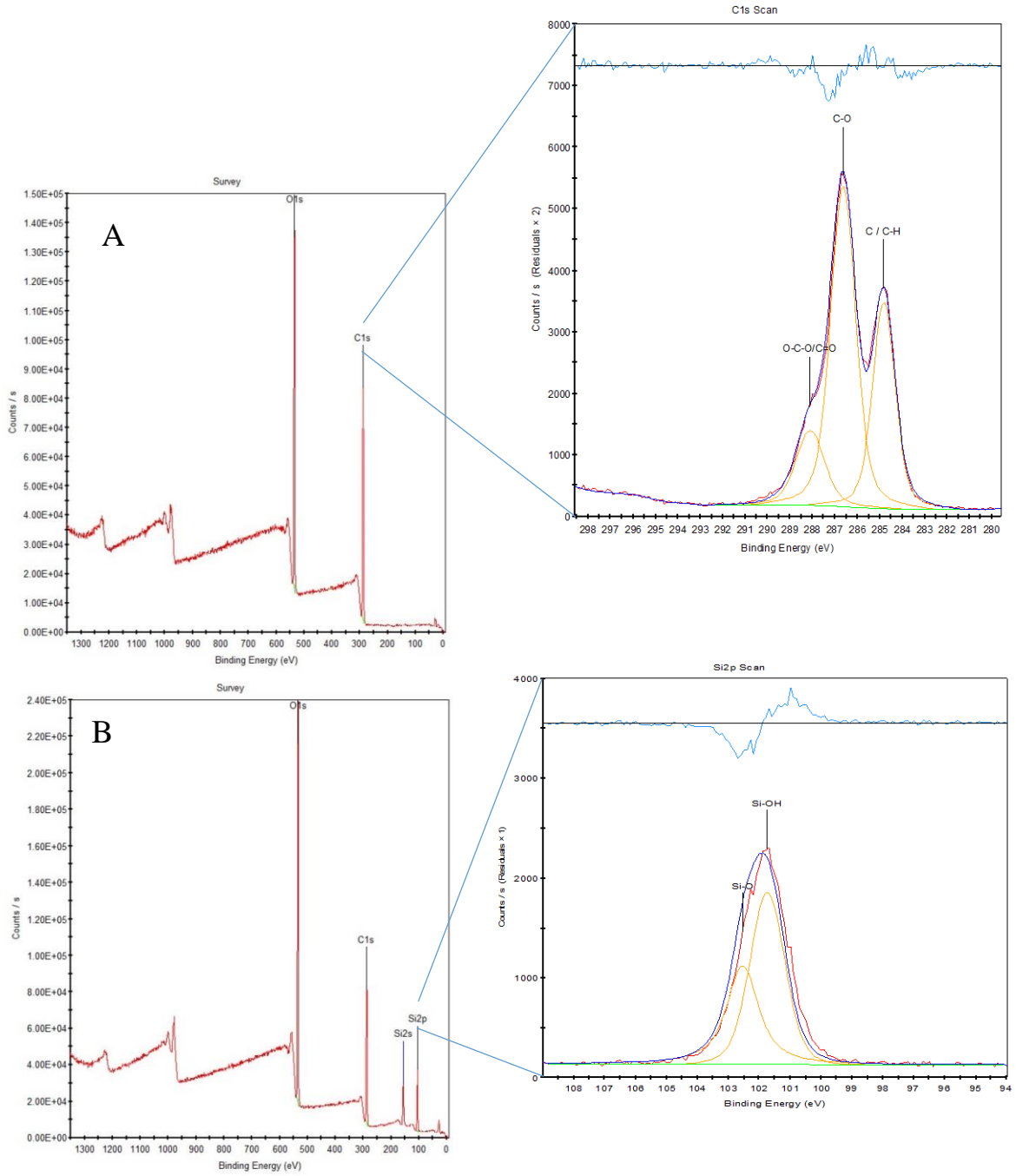
Şekil 4.8. Mikrodalga metodunda TEOS ile filtre kağıdın silanlaması

4.2. Hidrofilik Kanalların Yazıcı ile Açılması

Tezin bu kısmında hazırlanan hidrofobik kağıdın üzerinde hidrofilik kanalların açılması için inkjet yazıcısı kullanılmıştır. Bu amaca varmak için 1M HCl, yazıcı kartuşuna doldurularak ve üç methodla üretilen modifiye kağıt üzerine basılarak hidrofilik kanallar oluşturulmuştur.

Isıtma metodunda HMDS+HCL ve TEOS ile modifiye olan kağıtların hidrolizi XPS analiz yöntemi ile karakterize edilmiştir. Bu metot ile hidrolize edilmiş kağıdın survey ve karbon diyagramları Şekil 4.9 (a) 'da ve survey ve silikon

diyagramları Şekil 4.9 (b) 'de gösterilmiştir. Isıtma metodula modifiye edilen kağıtlar HCl ile hidrolize edilmiş ve hidrolize olan bölgelerde atomik konsantrasyon değişiklikleri ortaya çıkmıştır. Bu değişiklikler Çizelge 4.15 'te açıklanmıştır ve bu açıklamalara göre HMDS+HCl ile modifiye olan kağıtlar hidroliz olduktan sonra C-Si bağlarını tamamen kaybettikleri tespit edilmiştir. Yani HCl, hidrofobik özelliği kazandıran metil (CH₃) grupların silikondan ve ayrıca selülozda bulunan O-Si(CH₃)_x bağların kırılmasına neden olmaktadır. TEOS ile modifiye olan kağıtlar, hidroliz olduktan sonra Si-O bağların yüzdesi azalmakta ve Si-OH bağların yüzdesi artmaktadır. Yani HCl, hidrofobik özelliği kazandıran etoksi (C₂H₅) grupların silikon atomlardan ayrışmalarına neden olmaktadır.

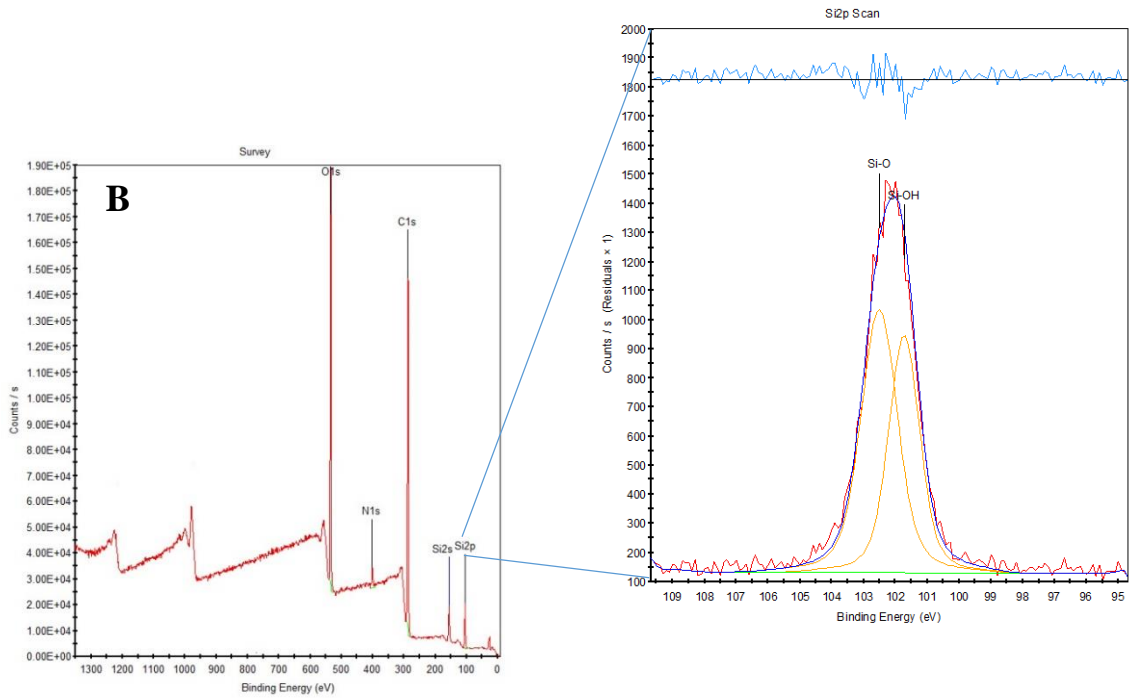
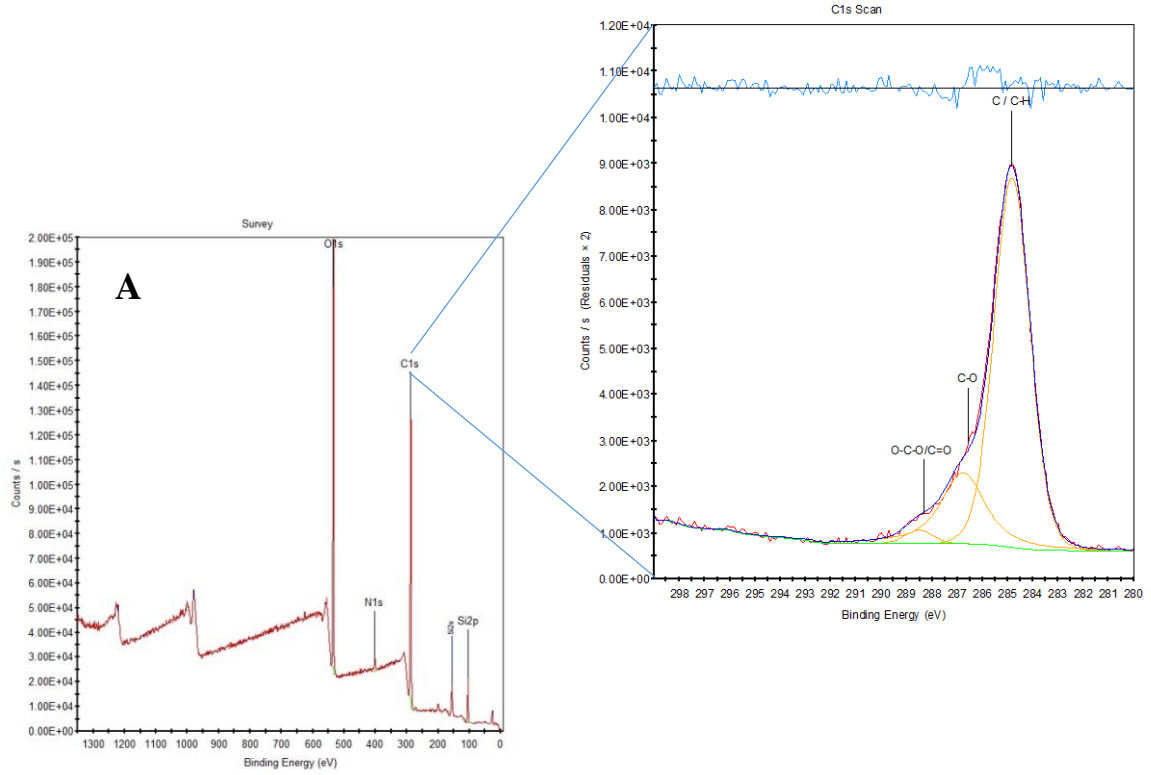


Şekil 4.9. Isıtma metodunda (a) HMDS+HCl ile modifiye olan kağıdın ve (b) TEOS ile modifiye olan kağıdın hidrolizinin XPS analizi

Çizelge 4.15. Isıtma metodu ile hidrolize olan örneklerin atomik bileşimlerinde ortaya çıkan değişikliklerin XPS ile analizi

Prosedür	Örnek	Atomik konsantrasyonunun Bileşimi (%)							
		C-H _x		C-Si		Si-O		Si-OH	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Isıtma	HMDS+HCl	3.07	31.36	16.88	-	-	-	-	-
	TEOS	-	-	-	-	62.41	34.36	37.59	65.64

Plazma işleme metodunda HMDS+HCL ve TEOS ile modifiye edilen kağıtların hidrolizi XPS analiz yöntemi ile karakterize edilmiştir. Bu metot ile hidrolize edilmiş kağıdın survey ve karbon diyagramları Şekil 4.10 (a) 'da ve survey ve silikon diyagramları Şekil 4.10 (b) 'de gösterilmektedir. Plazma metoduyla modifiye edilen kağıtlar HCl ile hidrolize edilmiş ve hidrolize olan bölgelerde atomik konsantrasyon değişiklikleri ortaya çıkmıştır. Bu değişiklikler Çizelge 4.16 'te açıklanmıştır. Bu açıklamalara göre HMDS+HCL ile modifiye olan kağıtlar, hidroliz olduktan sonra C-Si bağ yüzdeleri 59.9 'dan 0 'a inmektedir ve bu inme karbon atomlar ile silikon atomların arasındaki bağların kırılmasıyla orantılıdır. C-Si bağların azalmasına C-H bağların yüzdesi artmaktadır ve bu modifiye olmuş kağıdın eski selüloz yapısına dönmesini kanıtlamaktadır. TEOS ile modifiye olan kağıtlar, hidroliz olduktan sonra Si-O bağları 93.72 'den 56.52 'e azalmaktadır ve bu etoksi grupların modifiye kağıdın yapısından koparılmasını göstermektedir. Si-OH bağlar ise 6.28 'den 43.48 'e artmaktadır ve bu artmak modifiye edilen kağıdın hidrofilik hale gelmesini ispatlamaktadır.

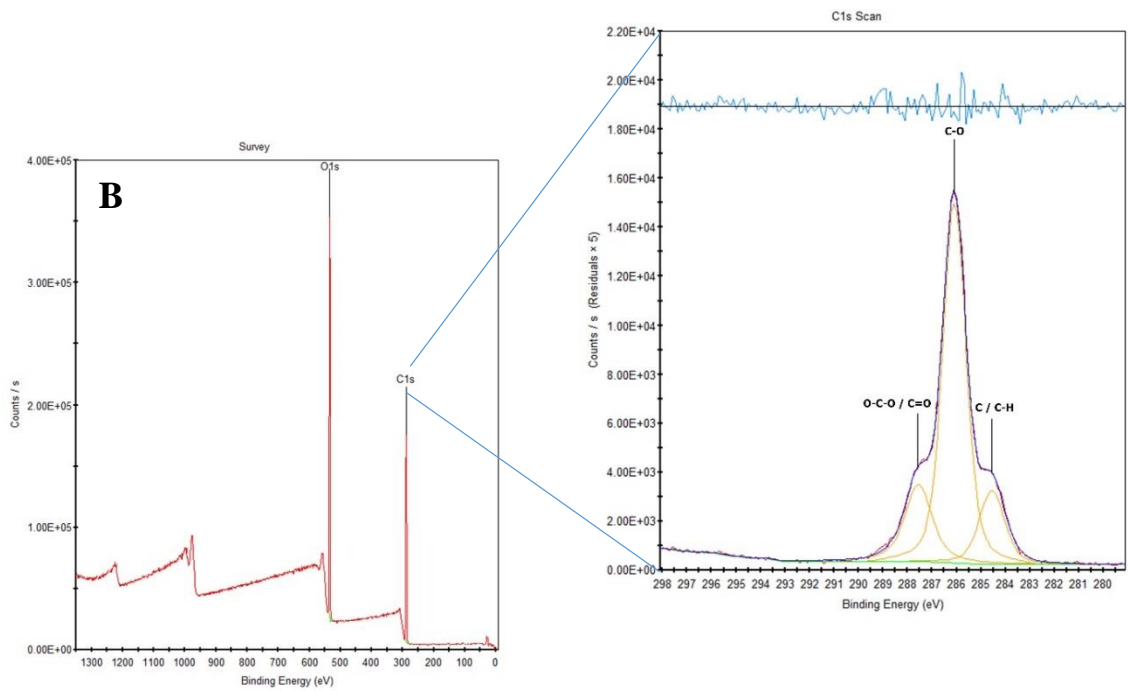
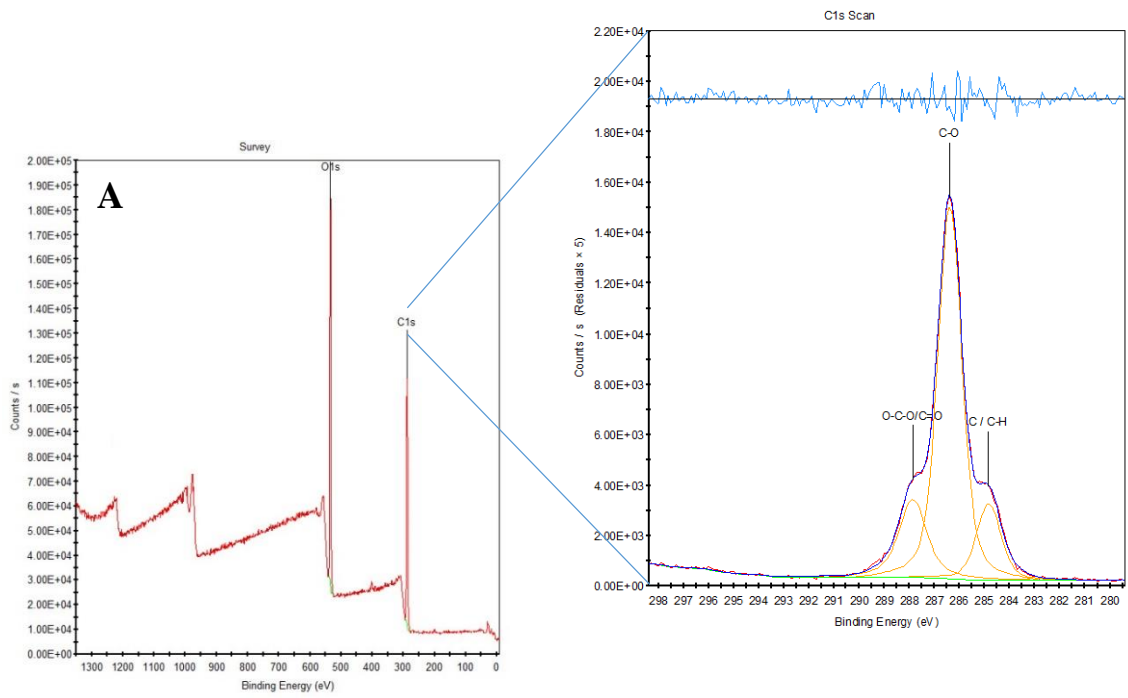


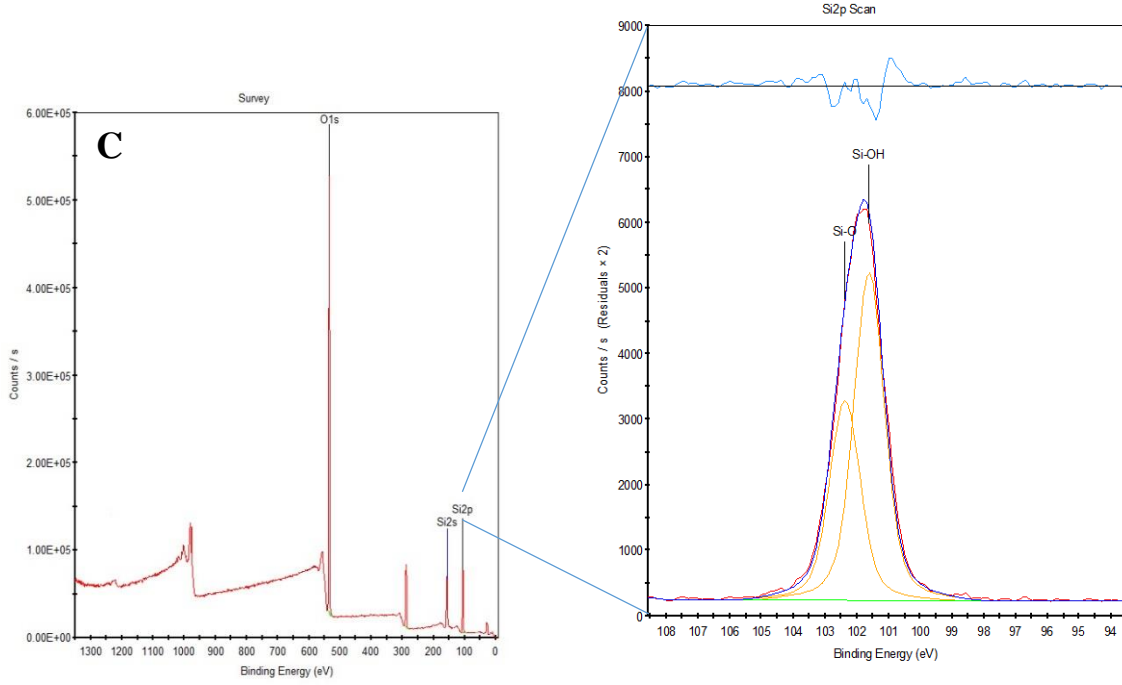
Şekil 4.10. Plazma metodunda (a) HMDS+HCl ile modifiye olan kağıdın ve (b) TEOS ile modifiye olan kağıdın hidrolizinin XPS analizi

Çizelge 4.16. Plazma metodu ile hidrolize olan örneklerin atomik bileşimlerinde ortaya çıkan değişikliklerin XPS ile analizi

Prosedür	Örnek	Atomik konsantrasyonunun Bileşimi (%)							
		C-H _x		C-Si		Si-O		Si-OH	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Plazma islenmesi	HMDS+HCl	27.28	75.52	59.9	-	-	-	-	-
	TEOS	-	-	-	-	93.72	56.52	6.28	43.48

Mikrodalga ışınlama metodunda HMDS+HCL ve TEOS ile modifiye olan kağıtların hidrolizi XPS analiz yöntemi ile karakterize edilmiştir. Bu metotta HMDS+HCl ile iki farklı yöntem kullanarak filtre kağıtlar modifiye edilmiştir. Birinci yöntem ile modifiye edilen kağıdın hidrolizi diyagram olarak Şekil 4.11 (a) 'da ve ikinci yöntem ile modifiye edilen kağıdın hidrolizi diyagram olarak Şekil 4.11 (b) 'de gösterilmektedir. Ayrıca, TEOS ile modifiye edilen kağıdın hidroliz diyagramı Şekil 4.11 (c) 'de gösterilmektedir. Bu metolla modifiye olan kağıtlar HCl ile hidrolize edildikten sonra hidroliz bölgelerinde atomik konsantrasyon değişiklikleri ortaya çıkmaktadır ve bu değişiklikler Çizelge 4.17 'de açıklanmaktadır. bu açıklanmalar sonucu aynı ısıtma ve plazma metodları gibi C-Si bağların ortadan kaybolmasıyla HMDS+HCl ile modifiye olan kağıtların hidrolizi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, Si-O bağların azalması ve Si-OH bağların artmasıyla TEOS ile modifiye olan kağıtların hidrolizi başarıyla yapılmıştır.



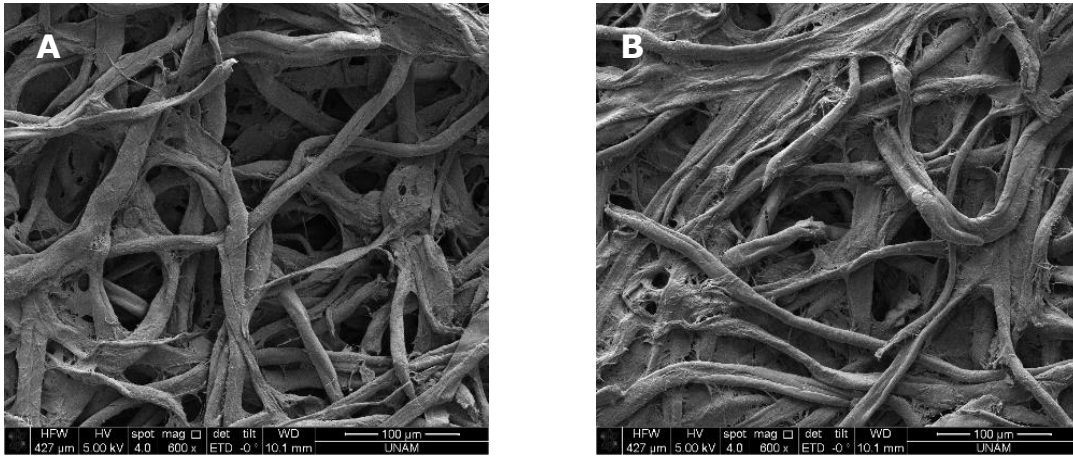


Şekil 4.11. Mikrodalga metodunda (a) HMDS+HCl ile modifiye olan kağıdın birinci yönteme göre, (b) HMDS+HCl ile modifiye olan kağıdın ikinci yönteme göre ve (c) TEOS ile modifiye olan kağıdın hidrolizinin XPS analizi

Çizelge 4.17. Mikrodalga metodu ile hidrolize olan örneklerin atomik bileşimlerinde ortaya çıkan değişikliklerin XPS ile analizi

Prosedür	Örnek	Atomik konsantrasyonunun Bilesimi (%)							
		C-H _x		C-Si		Si-O		Si-OH	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Mikrodalga ışınlatma	1. HMDS+HCl	3.51	14.24	12.25	-	-	-	-	-
	2. Basılı HCl+HMDS	3.13	15.08	8.52	-	-	-	-	-
	TEOS	-	-	-	-	81.55	37.94	18.45	62.06

Çalışmanın bu kısmında mikrodalga ışınlama metodu ile elde edilen modifiye kağıtların hidrolizi ESEM cihazıyla karakterize edilmiştir. HMDS+HCl modifikasyonunda elde edilen hidroliz edilmiş kağıtların yüzey topografisi Şekil 4.12 (a)'da ve TEOS modifikasyonu ile elde edilen hidrolize kağıtlar ise 4.12 (b)'de gösterilmiştir. Bu görüntüler kağıt yapısını oluşturan selüloz liflerinin arasındaki boşlukların tekrardan oluşmasını göstermiştir. 1M HCl, HMDS+HCl ile modifiye olan kağıdın yapısındaki selülozlara bağlanan -Si(CH₃)X gruplar ve -Si-O-Si- filmlerin kopmalarına neden olmuştur. TEOS ile modifiye olan kağıtlar ise sadece selülozlara bağlı olan -Si(OC₂H₅) gruplar, 1M HCl tarafından koparılmıştır.




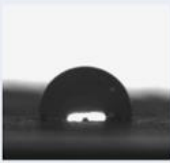

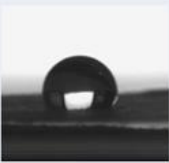

Şekil 4.12. Mikrodalga metodunda (a) HMDS+HCl ile modifiye olan kağıdın ve (b) TEOS ile modifiye olan kağıdın hidrolizinin ESEM görüntüleri

4.2.1. Farklı HCL Konsantrasyonları ile Hidrofobik Kağıdın Hidrolizi

Farklı derişimlerde hazırlanan HCl solüsyonu modifiye kağıt üzerine yazıcı ile basılmıştır HCl solüsyonunun hidrofobik kağıt üzerinde olan etkisi su temas

açısıyla ölçülmüş ve elde edilen sonuçlar Çizelge 4.18 'de açıklanmıştır. Bu açıklanmalar sonucu HCl derişimi arttıkça modifiye kağıt üzerindeki su temas açısı azalmıştır. Çalışmanın bu kısımdan elde edilen bilgiler, modifiye kağıdın hidrofobisite derecesine bağlı olarak farklı uygulama alanlarında nasıl kullanılacağına dair fikir vermektedir. Örneğin, 3D μ PAD 'lerin fabrikasyonunda 0.5M HCL veya 0.1M HCL ile hidrolize olan kağıtlar kullanılabilir.

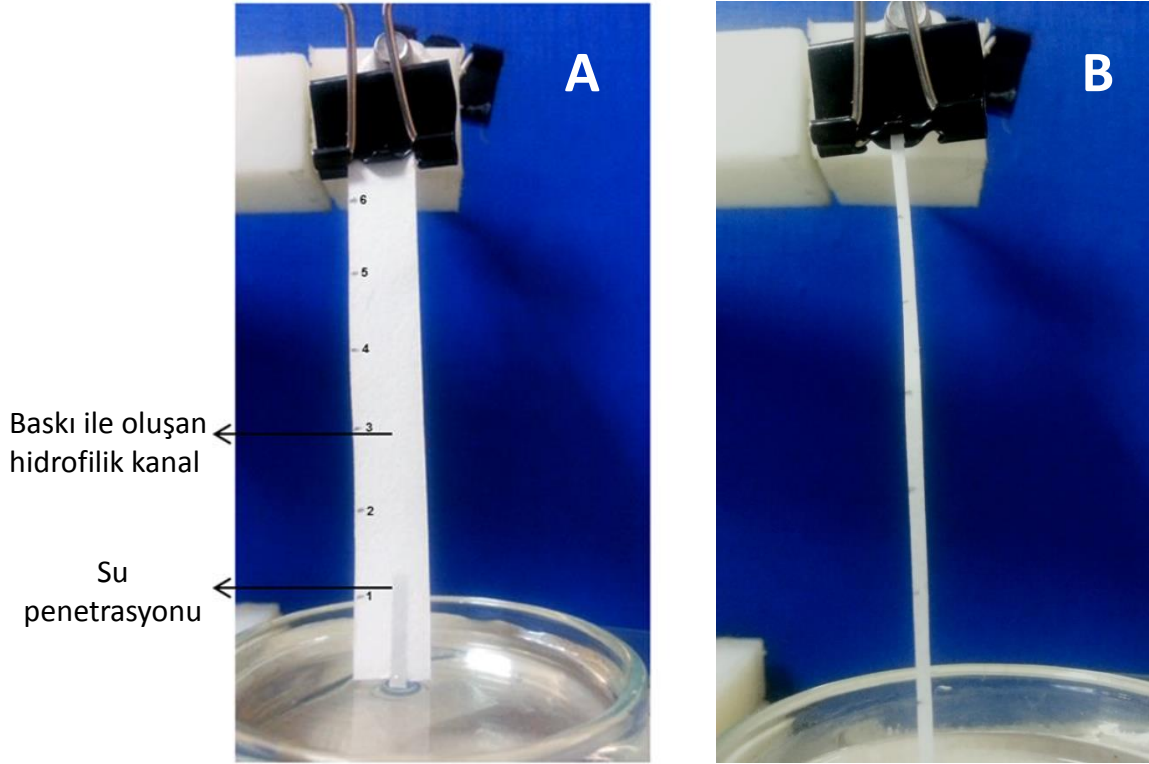
Çizelge 4.18. Hidrofobik kağıdın farklı HCl derişimleri ile hidrolize edilme sonuçları

1M HCL	0.5M HCL	0.1M HCL	0.01M HCL	0.001M HCL
38.4°	107.6°	123.9°	126.2°	128.9°
				

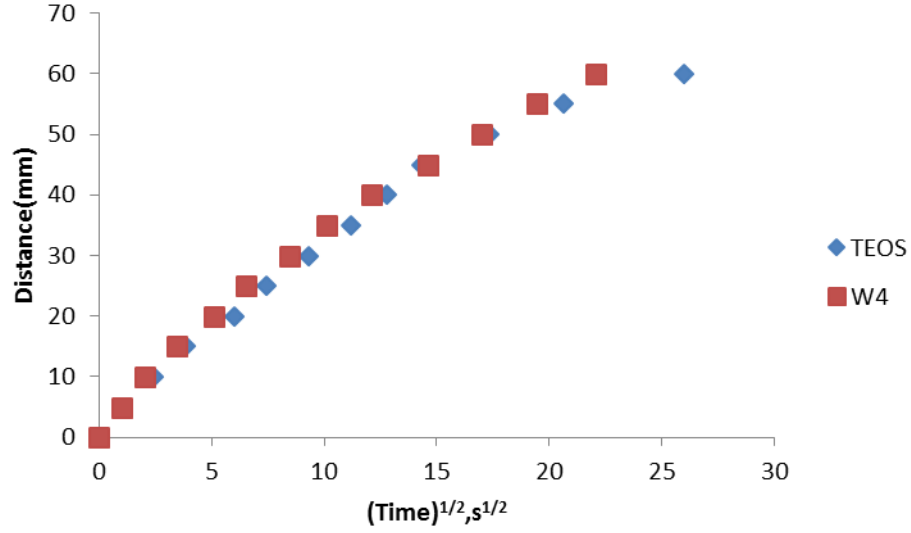
4.2.2. Hidrofilik kanalların Washburn deneyi

Yazıcıyla açılan kanalların emme performansını incelemek için Washburn deneyi yapılmıştır. Bu deneyde iki farklı kanal kullanılmaktadır. Birisi modifiye kağıt üzerinde yazıcı ile açılan kanal (Şekil 4.13 (a)) ve diğeri ise modifiye olmayan kağıttan yapılan kanal (Şekil 4.13 (b))dır. Her iki kanal 1 mm çapında hazırlan ve sıvı olarak su kullanılmıştır. Ayrıca, yapılan deneyin verilerini elde etmek için bir kamera ve kronometre kullanılıp Elde edilen veriler Washburn denkleminde kullanılmış ve her iki kanala ait eğri şekil 4.14 'te gösterilmiştir. Bu grafik, kanalların mesafe-zaman özelliklerini açıklamaktadır ve bu açıklama sonucunda modifiye kağıttan oluşan kanal ile

modifiye olmayan kağıttan oluşan kanal arasındaki emme hızının aynı olduğunu göstermektedir.



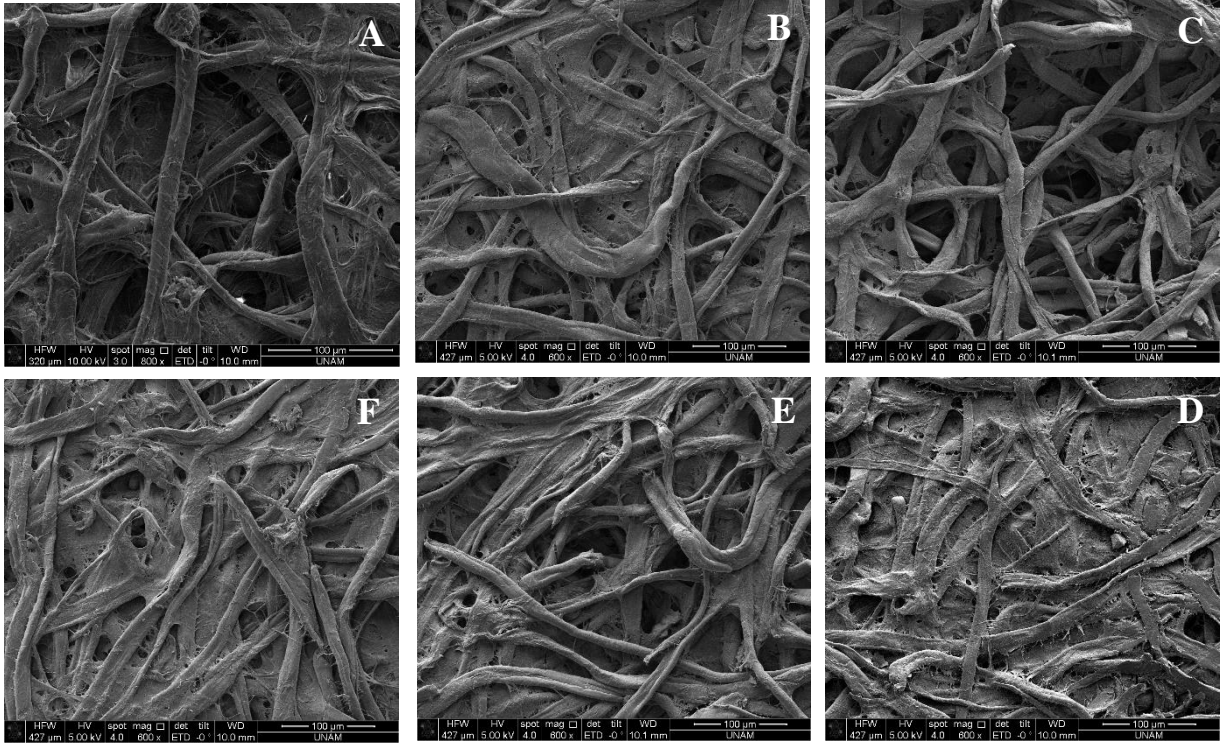
Şekil 4.13. (a) Yazıcı ile açılan hidrofilik kanalın ve (b) No.4 Whatman kağıdından oluşan kanalın Washburn deneyi



Şekil 4.14. TEOS ile modifiye olan kağıdın üzerinde açılan kanal ile normal No.4 Whatman kağıdının akış hız karşılaştırılması

4.3. ESEM Görüntüleri

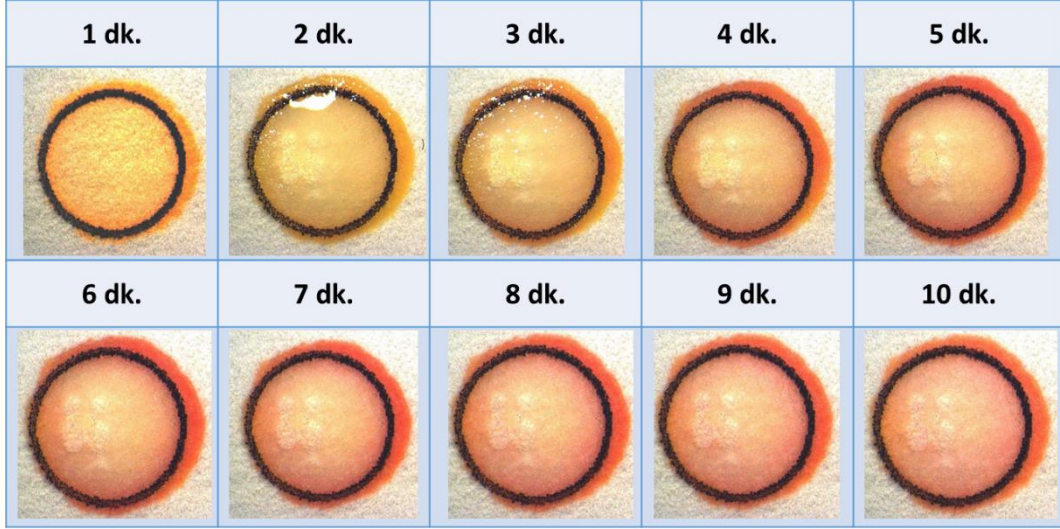
Çalışma boyunca elde edilen ESEM görüntüleri karşılaştırma amacıyla bir araya getirilmiştir. Yapılan modifikasyonların ve daha sonra onların hidrolizleştirilmelerinin yüzey topografileri Şekil 6.9 'da gösterilmiştir. İlk olarak boş kağıt görüntüsü alınmıştır (4.15 A). İkinci olarak HMDS+HCl ile modifiye olan kağıdın görüntüsü (4.15 B) ve HCl ile yıkanmış halinden görüntü (4.15 C) alınmıştır. Üçüncü olarak TEOS ile modifiye olan kağıdın görüntüsü (4.15 D) ve HCl ile yıkanmış halinin (4.15 E) görüntü ve en son olarak da basılı HCl-HMDS ile modifiye olan kağıdın görüntüsü (4.15 F) alınmıştır.



Şekil 4.15. (a) No.4 Whatman filtre kağıdın ve Mikrodalga metodunda (b) HMDS+HCl ile modifiye olan kağıdın ve (C) HCl ile hidrolize edilmiş halinin, (d) TEOS ile modifiye olan kağıdın ve (E) HCl ile hidrolize edilmiş halinin, (F) basılı HCl-HMDS ile modifiye olan kağıdın ESEM görüntüleri

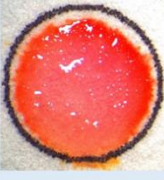

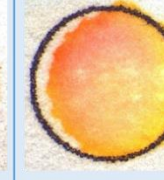
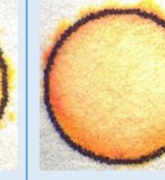
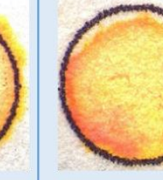
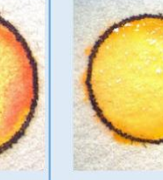
4.4. Kağıt-tabanlı Biosensörün Validasyonu

Tez çalışmasında gerçekleştirilen μ PAD, enzimatik bir reaksiyon kullanarak validasyonu yapılmıştır. Üretilen hızlı üreaz test kitinin denemesi yapılmış ve ortaya çıkan renk değişiklikleri optik mikroskop aracılığıyla görüntülenmiştir. Alınan kayıtlar resim olarak Şekil 4.16 'de gösterilmektedir.



Şekil 4.16. Üre ile Üreaz arasındaki etkileşimden ortaya çıkan renk değişimi sonucu

Tezde gerçekleşen üreaz test kitinin tayin limitini belirlemek için gram başı 5 farklı aktivitede üreaz kullanılmış ve elde edilen sonuçlar şekil 4.17 'de gösterilmiştir. Ayrıca şekilde, üreaz aktivitelerine bağlı test bölgesinde ortaya çıkan renk değişiminin zaman zaman ile değişimi gösterilmiştir. Aktivitesi 20 olan test çözeltilisinin renk değişimi 1.dakikadan başlarken aktivitesi 1 olan test çözeltilisinin renk değişimi 6.dakikadan itibaren başlamıştır. Bu deneyden elde edilen sonuçlara göre üreaz aktivitesi arttıkça pozitif cevap alma zamanı azalmaktadır.

20 Ü	10 Ü	5 Ü	2.5 Ü	1 Ü	Tampon
					
1. dk.	2. dk.	3. dk.	5. dk.	6. dk.	-

Şekil 4.17. Üreaz ünitelerine göre renk değişimi ve rengin değişmeye başladığı zaman aralıkları

5. DEĞERLENDİRME VE TARTIŞMALAR

Tez dahilinde yapılan çalışmalar temel olarak 3 basamakta incelendiği zaman; birinci aşamada, hazırlanan biyosensör için uygun bir alt tabaka seçilmiş ve seçilen kağıdın uygun bir organosilan malzemesi ile silanlaması yapılmış; ikinci aşamada, hidrofobik hale getirilen kağıt hidrofilik kanallar oluşturmak için uygun bir solüsyon ile hidrolize edilmiş ve seçilen solüsyon kullanılarak istenilen desen modifiye kağıt üzerine inkjet yazıcı ile aktarılmış ve son olarak üçüncü aşamada ise elde edilen μ PAD 'in değerlendirilmesi için algılanması istenen analite karşı biyolojik moleküller biyosensör test bölgelerine yazıcı ile yerleştirilmiştir.

Bu tez çalışmasının temel amacı olan biyomedikal tanı kullanımına uygun, fabrikasyonu kolay, ekonomik ve ölçümleri tekrarlanabilir kağıt-tabanlı bir biyosensör geliştirilmesi başarıyla tamamlanmıştır. Tez kapsamında geliştirilen μ PAD sisteminin desen geometrisi belirlenerek bu desenlerin uygun kağıt yüzeylerde oluşturulması, modifiye edilen inkjet yazıcı ile yapılmıştır.

Yapılan çalışmada 4 farklı filtre kağıdı (kalın, kahve, No.3 ve No.4 Whatman filtre kağıdı) farklı organosilan ajanları ile denenmiş ve elde edilen sonuçlara göre No.4 Whatman filtre kağıdı ve HMDS+HCl ile TEOS kimyasalları modifikasyon işlemleri için kullanımları tercih edilmiştir.

HMDS+HCl ile No.4 Whatman kağıdın modifikasyonu üç farklı metotla (ısıtma, plazma işlenmesi ve mikrodalga işleme) gerçekleştirildi. Literatürde ısıtma metodunda HMDS ile yapılan deneyler, 150 ° 'den büyük temas açısıyla 80-500 °C 'de silika filmler ve alüminyum oksit yüzeylere yapılmıştır [68,81]. Tez çalışmaları sırasında yapılan deneyler 120° 'den büyük temas açısıyla 80 °C 'de yapılmıştır. Literatürde plazma işlenmesi metodunda yapılan deneyler, 50 ve 100 (W) RF güçlerinde 91 ile 105° arasında temas açısıyla yapılmıştır. Ayrıca, XPS analizinden çıkan N

atomları, Si-N-Si filmlerinin yüzeye bağlanmalarını göstermiştir [72]. Tez çalışması sırasında yapılan deneyler, 50 ve 100 (W) RF güçlerinde 127 ile 130° arasında temas açısıyla yapılmış ve XPS sonuçlarına göre Si-N-Si filmlerinin modifiye kağıt üzerine bağlanması tespit edilmiştir. Literatürde mikrodalga ışınlama metodunda HMDS ile yapılan deneyler, 0.7 kW gücünde 2 ile 10 dakika aralığında alüminyum oksit yüzeylerde yapılmıştır ve elde edilen örnekler FTIR spektroskopi ve FE-SEM cihazıyla karakterize edilmiştir. Karakterizasyon sonuçlarına göre Si-CH₃ bağlarına, -Si-O-Si- filmlerine ve -SiCH₃ gruplarına ait pikler saptanmıştır [73,74]. Tez çalışmaları sırasında yapılan deneyler, 0.35, 0.5 ve 0.7 kW güçlerinde 5 ile 15 dakika aralığında filtre kağıt yüzeyinde yapılmış ve elde edilen örnekler XPS ve ESEM ile karakterize edilmiştir. Karakterizasyon sonuçlarına göre -Si-O-Si- bağları, -Si(CH₃) grupları tespit edilmiştir.

TEOS ile No.4 Whatman filtre kağıdının modifikasyonu üç farklı metotla (ısıtma, plazma işlenmesi ve mikrodalga ışınlama) gerçekleştirilmiştir. Literatürde ısıtma metodunda TEOS ile yapılan deneyler, düşük sıcaklıkta yapılmış ve elde edilen sonuçlara göre -Si-O-Si- filmler ve alkil ve alkoksi grupların yüzeye bağlandıkları ispatlanmıştır [75]. Çalışma sırasında deneyler 80 °C sıcaklığında gerçekleştirilerek karakterizasyon sonuçlarına göre -Si(C₂H₅) grupların kağıt yüzeyine bağlanmaları tespit edilmiştir. Literatürde plazma metodunda yapılan deneyler; 100, 200, 300 ve 400 RF güçlerinde 15 dakikada boyunca %99 TEOS ile modifikasyon işlemleri yapılmıştır ve FTIR ve AFM ile karakterize edilmiştir [76]. Elde edilen karakterizasyon sonuçlarına göre alkoksi fragmentler ve Si-O-Si bağlar gözlenmiştir. Tez boyunca yapılan deneyler ise 50-100 RF güçlerinde ve 10, 15 ve 30 dakika aralıklarında %99 TEOS ile yapılmıştır ve modifiye edilmiş kağıtlar XPS, ESEM ve su temas açısıyla karakterize edilmiştir. Bu karakterizasyon sonuçlarına göre %99 TEOS 'ta -Si-O-(C₂H₅)_x (X=1,2,3) gruplarının filtre kağıt yüzeyini 115° temas açısıyla bağlandığı gözlenmiştir.

Literatürde mikrodalga ışınlama metodu ile 196-576 °C sıcaklıklarda yapılan deneyler [79,80], 5 dakika sürede yapılmış ve modifiye örnekler XPS ile analiz edilmiştir. Si2p pikinin, -OC₂H₅ bağlarının ve -Si-O-Si(OC₂H₅) bağlarının yüzeyde bağlandıkları saptanmıştır. Tez çalışmaları sırasında yapılan deneyler, 0.35-0.7 kW güçlerinde 5-15 dakika aralıklarında yapılmıştır. Elde edilen modifiye kağıtlar XPS, ESEM ve su temas açısıyla karakterize edilmiştir ve etoksi gruplarının ve -Si-O-Si- gruplarının modifiye kağıt üzerinde bağlanmaları 128° su temas açısıyla tespit edilmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında hazırlanan modifiye kağıdın tekrar hidrofilik hale getirilmesi için 1M HCL kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre HCL solüsyonu en uygun hidrolize ajanı olarak belirlenmiştir. XPS analizleri ve ESEM görüntüleri HCL solüsyonunun hidrofilik kanalların açılmasında başarılı olduğunu göstermiştir. Daha sonra inkjet yazıcının siyah kartuşuna 1M HCL solüsyonu ile dolgu yapılarak kanal desenleri modifiye kağıt üzerine aktarılmıştır. Bu aşamada elde edilen kanallar XPS ve ESEM ile karakterize edildikten sonra TEOS ile modifiye olan kağıdın kanal kısmında etoksi grupların ve HMDS ile modifiye olan kağıdın kanal üzerinde metyl gruplarının yok oldukları gözlenmiştir.

Çalışmanın son aşamasında ise üretilen μ PAD 'in *H. Pyroli* tespit edebilmek için üre ile üreaz etkileşimini sağlanmıştır. Bu işlemde indikatör olarak fenol kırmızısı kullanılmıştır. Test ve fenol kırmızısı solüsyonunu algılama bölgelerine yerleştirmek için yazıcının renkli kartuşu kullanılmıştır. Üretilen μ PAD'in validasyon deneyi yapılmıştır ve elde edilen sonuçlara göre 3 dakika içinde renk değişimi görüntülenmiştir. Ayrıca, μ PAD 'lerin tayin limiti çeşitli aktivitelerde üreaz kullanarak gerçekleştirilmiş ve alınan sonuçlara göre 3 dakika süresinde aktivitesi 5 olan üreaz solüsyonu renk değişimi ile algılanmıştır.

Literatürde yapılan çalışmalarda, algılama zamanı 0.5-24 saat olarak üretim maliyeti 72 Euro veya 96 USD olarak belirlenmiştir [82]. Bu çalışma sonunda hedeflenen kriterler yerine getirerek μ PAD 'lerin fabrikasyonu en fazla 10 dakika sürmüş üretim maliyeti en fazla 30 kuruş olarak hesaplanmış ve algılama zamanı en fazla 3 dakika olarak belirlenmiştir. Elde edilen μ PAD ticari örnekleri ile karşılaştırıldığı zaman üretilen μ PAD' in daha az maliyetli olduğu, daha kısa sürede üretilebildiği ve daha verimli hale geldiğini kanıtlayabilmekteyiz.

Kaynaklar

- [1] B. D. Malhotra, R. Singhal, A. Chaubey, S. K. Sharma, and A. Kumar, "Recent trends in biosensors," *Curr. Appl. Phys.*, vol. 5, no. 2, pp. 92–97, **2005**.
- [2] A. W. Martinez, S. T. Phillips, G. M. Whitesides, and E. Carrilho, "Diagnostics for the developing world: Microfluidic paper-based analytical devices," *Anal. Chem.*, vol. 82, no. 1, pp. 3–10, **2010**.
- [3] W. Zhao and A. van der Berg, "Lab on paper.," *Lab Chip*, vol. 8, no. 12, pp. 1988–1991, **2008**.
- [4] J. Yu, L. Ge, J. Huang, S. Wang, and S. Ge, "Microfluidic paper-based chemiluminescence biosensor for simultaneous determination of glucose and uric acid.," *Lab Chip*, vol. 11, no. 7, pp. 1286–1291, **2011**.
- [5] J. P. Comer, "Semiquantitative Specific Test Paper for Glucose in Urine," *Anal. Chem.*, vol. 28, no. 11, pp. 1748–1750, Nov. **1956**.
- [6] P. Von Lode, "Point-of-care immunotesting: Approaching the analytical performance of central laboratory methods," *Clinical Biochemistry*, vol. 38, no. 7. pp. 591–606, **2005**.
- [7] A. W. Martinez, S. T. Phillips, M. J. Butte, and G. M. Whitesides, "Patterned paper as a platform for inexpensive, low-volume, portable bioassays," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 46, no. 8, pp. 1318–1320, **2007**.
- [8] E. M. Fenton, M. R. Mascarenas, G. P. López, and S. S. Sibbett, "Multiplex lateral-flow test strips fabricated by two-dimensional shaping," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 1, no. 1, pp. 124–129, **2009**.
- [9] A. Apilux, W. Dungchai, W. Siangproh, N. Praphairaksit, C. S. Henry, and O. Chailapakul, "Lab-on-paper with dual electrochemical/colorimetric detection for simultaneous

- determination of gold and iron.," *Anal. Chem.*, vol. 82, no. 5, pp. 1727–32, Mar. **2010**.
- [10] R. F. Carvalhal, M. S. Kfoury, M. H. O. De Piazetta, A. L. Gobbi, and L. T. Kubota, "Electrochemical detection in a paper-based separation device," *Anal. Chem.*, vol. 82, no. 3, pp. 1162–1165, **2010**.
- [11] A. W. Martinez, S. T. Phillips, E. Carrilho, S. W. Thomas, H. Sindi, and G. M. Whitesides, "Simple telemedicine for developing regions: Camera phones and paper-based microfluidic devices for real-time, off-site diagnosis," *Anal. Chem.*, vol. 80, no. 10, pp. 3699–3707, **2008**.
- [12] X. Li, J. Tian, G. Garnier, and W. Shen, "Fabrication of paper-based microfluidic sensors by printing," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 76, no. 2, pp. 564–570, **2010**.
- [13] A. W. Martinez, S. T. Phillips, and G. M. Whitesides, "Three-dimensional microfluidic devices fabricated in layered paper and tape.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, no. 50, pp. 19606–19611, **2008**.
- [14] D. A. Bruzewicz, M. Reches, and G. M. Whitesides, "Low-cost printing of poly(dimethylsiloxane) barriers to define microchannels in paper," *Anal. Chem.*, vol. 80, no. 9, pp. 3387–3392, **2008**.
- [15] X. Li, J. Tian, T. Nguyen, and W. Shen, "Paper-based microfluidic devices by plasma treatment," *Anal. Chem.*, vol. 80, no. 23, pp. 9131–9134, **2008**.
- [16] W. Wang, W. Y. Wu, and J. J. Zhu, "Tree-shaped paper strip for semiquantitative colorimetric detection of protein with self-calibration," *J. Chromatogr. A*, vol. 1217, no. 24, pp. 3896–3899, **2010**.
- [17] Z. W. Zhong, Z. P. Wang, and G. X. D. Huang, "Investigation of wax and paper materials for the fabrication of paper-based microfluidic devices," *Microsyst. Technol.*, vol. 18, no. 5, pp. 649–659, Mar. **2012**.

- [18] J. Olkkonen, K. Lehtinen, and T. Erho, "Flexographically printed fluidic structures in paper," *Anal. Chem.*, vol. 82, no. 24, pp. 10246–10250, **2010**.
- [19] W. Dungchai, O. Chailapakul, and C. S. Henry, "A low-cost, simple, and rapid fabrication method for paper-based microfluidics using wax screen-printing.," *Analyst*, vol. 136, no. 1, pp. 77–82, Jan. **2011**.
- [20] G. Chitnis, Z. Ding, C.-L. Chang, C. A. Savran, and B. Ziaie, "Laser-treated hydrophobic paper: an inexpensive microfluidic platform.," *Lab Chip*, vol. 11, no. 6, pp. 1161–1165, **2011**.
- [21] K. Maejima, S. Tomikawa, K. Suzuki, and D. Citterio, "Inkjet printing: an integrated and green chemical approach to microfluidic paper-based analytical devices," *RSC Adv.*, vol. 3, no. 24, p. 9258, **2013**.
- [22] M. S. Khan, D. Fon, X. Li, J. Tian, J. Forsythe, G. Garnier, and W. Shen, "Biosurface engineering through ink jet printing," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 75, no. 2, pp. 441–447, **2010**.
- [23] K. Abe, K. Suzuki, and D. Citterio, "Inkjet-printed microfluidic multianalyte chemical sensing paper," *Anal. Chem.*, vol. 80, no. 18, pp. 6928–6934, **2008**.
- [24] L. Setti, A. Fraleoni-Morgera, B. Ballarin, A. Filippini, D. Frascaro, and C. Piana, "An amperometric glucose biosensor prototype fabricated by thermal inkjet printing," in *Biosensors and Bioelectronics*, **2005**, vol. 20, no. 10 SPEC. ISS., pp. 2019–2026.
- [25] A. Roda, M. Guardigli, C. Russo, P. Pasini, and M. Baraldini, "Protein microdeposition using a conventional ink-jet printer," *Biotechniques*, vol. 28, no. 3, pp. 492–496, **2000**.
- [26] T. Okamoto, T. Suzuki, and N. Yamamoto, "Microarray fabrication with covalent attachment of DNA using bubble jet technology.," *Nat. Biotechnol.*, vol. 18, no. 4, pp. 438–41, Apr. **2000**.

- [27] E. A. Roth, T. Xu, M. Das, C. Gregory, J. J. Hickman, and T. Boland, "Inkjet printing for high-throughput cell patterning," *Biomaterials*, vol. 25, no. 17, pp. 3707–3715, **2004**.
- [28] A. Rasooly, "Biosensor technologies.," *Methods*, vol. 37, no. 1, pp. 1–3, Sep. **2005**.
- [29] S. Cosnier, "Biomolecule immobilization on electrode surfaces by entrapment or attachment to electrochemically polymerized films. A review.," *Biosens. Bioelectron.*, vol. 14, no. 5, pp. 443–56, May **1999**.
- [30] Hermanson, G.T. *Bioconjugate Techniques*; Academic Press: San Diego, **1996**.
- [31] R. Syam, K. J. Davis, M. D. Pratheesh, R. Anoopraj, and B. S. Joseph, "Biosensors : A Novel Approach for Pathogen Detection," vol. 7, no. 1, pp. 14–18, **2012**.
- [32] J. Yuan, N. Gaponik, and A. Eychmüller, "Application of polymer quantum dot-enzyme hybrids in the biosensor development and test paper fabrication.," *Anal. Chem.*, vol. 84, no. 11, pp. 5047–52, Jun. **2012**.
- [33] J. F. Zhang, Y. Zhou, J. Yoon, and J. S. Kim, "Recent progress in fluorescent and colorimetric chemosensors for detection of precious metal ions (silver, gold and platinum ions).," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 40, no. 7, pp. 3416–29, Jul. **2011**.
- [34] H. D. P. Ali, P. E. Kruger, and T. Gunnlaugsson, "Colorimetric 'naked-eye' and fluorescent sensors for anions based on amidourea functionalised 1,8-naphthalimide structures: anion recognition via either deprotonation or hydrogen bonding in DMSO," *New J. Chem.*, vol. 32, no. 7, p. 1153, Jul. **2008**.
- [35] D. A. Jose, P. Kar, D. Koley, B. Ganguly, W. Thiel, H. N. Ghosh, and A. Das, "Phenol- and catechol-based ruthenium(II) polypyridyl complexes as colorimetric sensors for fluoride ions.," *Inorg. Chem.*, vol. 46, no. 14, pp. 5576–84, Jul. **2007**.
- [36] K. Chiba, K. Kawakami, and K. Tohyama, "Simultaneous evaluation of cell viability by neutral red, MTT and crystal violet staining assays of the same cells," *Toxicol. Vitro.*, vol. 12, no. 3, pp. 251–258, Jun. **1998**.

- [37] S. P. J. Higson and P. M. Vadgama, "Biosensors: A viable monitoring technology?," *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 32, no. 6. Peter Peregrinus Ltd, pp. 601–609, **1994**.
- [38] J. Homola, S. S. Yee, and G. Gauglitz, "Surface plasmon resonance sensors: review," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 54, no. 1–2. pp. 3–15, **1999**.
- [39] O. Lazcka, F. J. Del Campo, and F. X. Muñoz, "Pathogen detection: A perspective of traditional methods and biosensors," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 22, no. 7. pp. 1205–1217, **2007**.
- [40] H. J. Watts, C. R. Lowe, and D. V Pollard-Knight, "Optical biosensor for monitoring microbial cells.," *Anal. Chem.*, vol. 66, no. 15, pp. 2465–2470, **1994**.
- [41] J. Wang, G. Rivas, X. Cai, E. Palecek, P. Nielsen, H. Shiraishi, N. Dontha, D. Luo, C. Parrado, M. Chicharro, P. A. M. Farias, F. S. Valera, D. H. Grant, M. Ozsoz, and M. N. Flair, "DNA electrochemical biosensors for environmental monitoring. A review," *Analytica Chimica Acta*, vol. 347, no. 1–2. pp. 1–8, **1997**.
- [42] S. F. D'Souza, "Microbial biosensors," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 16, no. 6. pp. 337–353, **2001**.
- [43] "Integrated Approach to Analytical Separation Methods," *Anal. Chem.*, vol. 47, no. 9, p. 845A–847A, Aug. **1975**.
- [44] R. W. Peeling, K. K. Holmes, D. Mabey, and A. Ronald, "Rapid tests for sexually transmitted infections (STIs): the way forward," *Sex Transm Infect*, vol. 82, pp. V1–V6, **2006**.
- [45] A. W. Martinez, S. T. Phillips, B. J. Wiley, M. Gupta, and G. M. Whitesides, "FLASH: a rapid method for prototyping paper-based microfluidic devices.," *Lab Chip*, vol. 8, no. 12, pp. 2146–50, Dec. **2008**.
- [46] A. Apilux, W. Dungchai, W. Siangproh, N. Praphairaksit, C. S. Henry, and O. Chailapakul, "Lab-on-paper with dual electrochemical/colorimetric detection for simultaneous determination of gold and iron.," *Anal. Chem.*, vol. 82, no. 5, pp. 1727–32, Mar. **2010**.

- [47] A. K. Ellerbee, S. T. Phillips, A. C. Siegel, K. A. Mirica, A. W. Martinez, P. Striehl, N. Jain, M. Prentiss, and G. M. Whitesides, "Quantifying colorimetric assays in paper-based microfluidic devices by measuring the transmission of light through paper.," *Anal. Chem.*, vol. 81, no. 20, pp. 8447–52, Oct. **2009**.
- [48] M. Cretich, V. Segini, F. Damin, M. Pelliccia, L. Sola, and M. Chiari, "Coating of nitrocellulose for colorimetric DNA microarrays," *Anal. Biochem.*, vol. 397, no. 1, pp. 84–88, **2010**.
- [49] Y. Lu, W. Shi, J. Qin, and B. Lin, "Fabrication and characterization of paper-based microfluidics prepared in nitrocellulose membrane by wax printing.," *Anal. Chem.*, vol. 82, no. 1, pp. 329–35, Jan. **2010**.
- [50] Y. Lu, B. Lin, and J. Qin, "Patterned paper as a low-cost, flexible substrate for rapid prototyping of PDMS microdevices via liquid molding," *Anal. Chem.*, vol. 83, no. 5, pp. 1830–1835, **2011**.
- [51] A. Arena, N. Donato, G. Saitta, A. Bonavita, G. Rizzo, and G. Neri, "Flexible ethanol sensors on glossy paper substrates operating at room temperature," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 145, no. 1, pp. 488–494, **2010**.
- [52] X. Li, D. R. Ballerini, and W. Shen, "A perspective on paper-based microfluidics: Current status and future trends.," *Biomicrofluidics*, vol. 6, no. 1, pp. 11301–1130113, Mar. **2012**.
- [53] W. Dungchai, O. Chailapakul, and C. S. Henry, "A low-cost, simple, and rapid fabrication method for paper-based microfluidics using wax screen-printing.," *Analyst*, vol. 136, no. 1, pp. 77–82, Jan. **2011**.
- [54] T. Songjaroen, W. Dungchai, O. Chailapakul, and W. Laiwattanapaisal, "Novel, simple and low-cost alternative method for fabrication of paper-based microfluidics by wax dipping," *Talanta*, vol. 85, no. 5, pp. 2587–2593, **2011**.
- [55] E. Carrilho, A. W. Martinez, and G. M. Whitesides, "Understanding wax printing: A simple micropatterning process for paper-based microfluidics," *Anal. Chem.*, vol. 81, no. 16, pp. 7091–7095, **2009**.

- [56] R. Lu, W. Shi, L. Jiang, J. Qin, and B. Lin, "Rapid prototyping of paper-based microfluidics with wax for low-cost, portable bioassay," *Electrophoresis*, vol. 30, no. 9, pp. 1497–1500, **2009**.
- [57] X. Li, J. Tian, and W. Shen, "Progress in patterned paper sizing for fabrication of paper-based microfluidic sensors," *Cellulose*, vol. 17, no. 3, pp. 649–659, Jan. **2010**.
- [58] S. M. Z. Hossain, R. E. Luckham, A. M. Smith, J. M. Lebert, L. M. Davies, R. H. Pelton, C. D. M. Filipe, and J. D. Brennan, "Development of a bioactive paper sensor for detection of neurotoxins using piezoelectric inkjet printing of sol-gel-derived bioinks.," *Anal. Chem.*, vol. 81, no. 13, pp. 5474–83, Jul. **2009**.
- [59] J. Lankelma, Z. Nie, E. Carrilho, and G. M. Whitesides, "Paper-based analytical device for electrochemical flow-injection analysis of glucose in urine," *Anal. Chem.*, vol. 84, no. 9, pp. 4147–4152, **2012**.
- [60] B. A. Rohrman and R. R. Richards-Kortum, "A paper and plastic device for performing recombinase polymerase amplification of HIV DNA," *Lab on a Chip*, vol. 12, no. 17. p. 3082, **2012**.
- [61] P. J. Bracher, M. Gupta, E. T. Mack, and G. M. Whitesides, "Heterogeneous films of ionotropic hydrogels fabricated from delivery templates of patterned paper," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 1, no. 8, pp. 1807–1812, **2009**.
- [62] L. Wang, W. Chen, D. Xu, B. S. Shim, Y. Zhu, F. Sun, L. Liu, C. Peng, Z. Jin, C. Xu, and N. A. Kotov, "Simple, rapid, sensitive, and versatile SWNT-paper sensor for environmental toxin detection competitive with ELISA," *Nano Lett.*, vol. 9, no. 12, pp. 4147–4152, **2009**.
- [63] Z. Nie, F. Deiss, X. Liu, O. Akbulut, and G. M. Whitesides, "Integration of paper-based microfluidic devices with commercial electrochemical readers.," *Lab Chip*, vol. 10, no. 22, pp. 3163–3169, **2010**.
- [64] S. M. Z. Hossain, R. E. Luckham, M. J. McFadden, and J. D. Brennan, "Reagentless bidirectional lateral flow bioactive paper sensors for detection of pesticides in beverage and food samples," *Anal. Chem.*, vol. 81, no. 21, pp. 9055–9064, **2009**.

- [65] M. Dziadzio, S. Hamdulay, V. Reddy, S. Boyce, A. Keat, and J. Andrews, "A still image of a transient rash captured by a mobile phone," *Clin. Rheumatol.*, vol. 26, no. 6, pp. 979–980, **2007**.
- [66] R. P. Braun, J. L. Vecchietti, L. Thomas, C. Prins, L. E. French, A. J. Gewirtzman, J. H. Saurat, and D. Salomon, "Telemedical wound care using a new generation of mobile telephones: a feasibility study," *Arch Dermatol*, vol. 141, no. 2, pp. 254–258, **2005**.
- [67] K. T. Hodgson and J. C. Berg, "The effect of surfactants on wicking flow in fiber networks," *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 121, no. 1, pp. 22–31, Jan. **1988**.
- [68] N. Tasaltin, D. Sanli, A. Jonáš, A. Kiraz, and C. Erkey, "Preparation and characterization of superhydrophobic surfaces based on hexamethyldisilazane-modified nanoporous alumina.," *Nanoscale Res. Lett.*, vol. 6, p. 487, **2011**.
- [69] C. P. Tripp and M. L. Hair, "Low-Frequency Infrared Study," no. 2, pp. 3–5, **1991**.
- [70] C. Nouvel, P. Dubois, E. Dellacherie, and J. L. Six, "Silylation reaction of dextran: Effect of experimental conditions on silylation yield, regioselectivity, and chemical stability of silylated dextrans," *Biomacromolecules*, vol. 4, pp. 1443–1450, **2003**.
- [71] I. H. Tan, M. L. P. da Silva, and N. R. Demarquette, "Paper surface modification by plasma deposition of double layers of organic silicon compounds," *J. Mater. Chem.*, vol. 11, pp. 1019–1025, **2001**.
- [72] M. L. P. Da Silva, I. H. Tan, a. P. Nascimento Filho, E. Galeazzo, and D. P. Jesus, "Use of plasma polymerized highly hydrophobic hexamethyldissilazane (HMDS) films for sensor development," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 91, pp. 362–369, **2003**.
- [73] S. D. Bhagat, Y. H. Kim, G. Yi, Y. S. Ahn, J. G. Yeo, and Y. T. Choi, "Mesoporous SiO₂ powders with high specific surface area by microwave drying of hydrogels: A facile synthesis," *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 108, pp. 333–339, **2008**.

- [74] C. Technology, S. Chemistry, and C. Technology, "Atomically controlled preparation of silica on alumina," no. Cvd, pp. 817–826, **1998**.
- [75] P. C. a Jerónimo, A. N. Araújo, and M. Conceição B S M Montenegro, "Optical sensors and biosensors based on sol-gel films," *Talanta*, vol. 72, pp. 13–27, **2007**.
- [76] M. Abbasi-Firouzjah, S. I. Hosseini, M. Shariat, and B. Shokri, "The effect of TEOS plasma parameters on the silicon dioxide deposition mechanisms," *J. Non. Cryst. Solids*, vol. 368, pp. 86–92, **2013**.
- [77] M. T. Kim, "Deposition kinetics of silicon dioxide from hexamethyldisilazane and oxygen by PECVD," *Thin Solid Films*, vol. 347, pp. 99–105, **1999**.
- [78] N. Primeau, C. Vautey, and M. Langlet, "The effect of thermal annealing on aerosol-gel deposited SiO₂ films: a FTIR deconvolution study," *Thin Solid Films*, vol. 310, pp. 47–56, **1997**.
- [79] R. a Wolf, R. J. Trocino, W. R. Rozich, I. C. Sabeta, and R. J. Ordway, "Thermal Decomposition of," vol. 3263, pp. 3814–3820, **1998**.
- [80] J. Spitzmüller, J. Braun, H. Rauscher, and R. J. Behm, "Dissociative adsorption and site specificity in the initial stages of tetraethoxysilane (TEOS) interaction with Si(111)-(7×7)," *Surf. Sci.*, vol. 400, pp. 356–366, **1998**.
- [81] J. T. Luo, W. F. Wu, H. C. Wen, B. Z. Wan, Y. M. Chang, C. P. Chou, J. M. Chen, and W. N. Chen, "The roles of hydrophobic group on the surface of ultra low dielectric constant porous silica film during thermal treatment," *Thin Solid Films*, vol. 515, pp. 7275–7280, **2007**.
- [82] A. Koumi, T. Filippidis, V. Leontara, L. Makri, and M. Z. Panos, "Detection of *Helicobacter pylori*: A faster urease test can save resources," *World J. Gastroenterol.*, vol. 17, no. 3, pp. 349–353, **2011**.

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Soheil MALEKGHASEMI

Doğum Yeri : TEBRİZ

Medeni Hali : Bekar

E-posta : soheil.mgh@gmail.com

Adresi : Akıllı ve Basit Sensörler Araştırma Grubu, Hacettepe Üniversitesi, Nanoteknoloji ve Nanotıp Anabilim Dalı, Beytepe Kampüsü, 06800, Ankara, Türkiye

Eğitim

Lisans : İslami AZAD Üniversitesi, İşlevsel Matematik, İran

Yüksek Lisans : Hacettepe Üniversitesi, Nanoteknoloji ve NanoTıp A. D., Ankara

Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce : Orta seviye

Türkçe : İyi Seviyede

Farsça : İyi Seviyede

Azerice : İyi Seviyede

İş Deneyimi

2013 – 2014 : TÜBİTAK 1003 Ar-Ge Projesi (Araştırmacı)

Deneyim Alanları

Kağıt Tabanlı Biyosensörler : Klorometrik yöntem ile çalışan kağıt tabanlı biyosensörlerin tasarımı ve geliştirilmesi.

Kontrollü İlaç Taşıyıcı Sistemler : İlaç taşıyıcı sistemler için kontrol edilebilir özelliklere sahip polimerik matris yapıların hazırlanması ve karakterizasyonu. İlaç salım çalışmaları.

Katı Yüzey Modifikasyonları : Hidrofobik ve hidrofilik yüzeylerin oluşturulması için selülozik yapıli kağıt malzemenin hazırlanması ve modifikasyonu.

Atomik Kuvvet Mikroskopu : Sıvı ve katı örneklerin yüzey topografi görüntülerinin AFM ile belirlenmesi.

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi

" Gaitada Gizli Kan Tanısı İçin Hasta Başı (Point of care) Test Kiti Geliştirilmesi ve Üretilmesi " 113S076 Nolu 1003 TÜBİTAK Projesi. Proje bütçesi 292.155 TL `dir.

Tezden Üretilmiş Yayınlar

-

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar

- Memed Duman
"Novel preparation method for paper-based rapid urease test"
I.ULUSAL BİYOSENSÖR KONGRESİ
22-26 Haziran 2014-Tekirdağ, TÜRKİYE
- Soheil Malekghasemi, Enver Kahveci, Uğur Aydın, Memed Duman
"Fabrication of Paper Based Lateral Flow Test Strip by Using Inkjet Printing Techniques"
INTERNATIONAL WORKSHOP ON FLEXIBLE BIO- AND ORGANIC PRINTED ELECTRONICS
May 1-3, 2014 Konya/TURKEY
- Soheil Malekghasemi, Enver Kahveci, Uğur Aydın, Memed Duman
"Novel and rapid fabrication method for paper-based microfluidics"
INTERNATIONAL BIOPRINTING CONGRESS
24-25 July, 2014 Biopolis, SINGAPORE