



Elektromanyetik Levitasyon ile Çalışan Biyosensör- Mikrorobot Sistemlerinin Geliştirilmesi ve Kontrolü

Program Kodu: 3501

Proje No: 116E168

Proje Yürütücüsü:
Doç. Dr. Günyaz ABLAY

Araştırmacı:
Doç. Dr. Kutay İÇÖZ

Bursiyerler:
Mustafa BÖYÜK
Yakup EROĞLU

HAZİRAN 2020
KAYSERİ



ÖNSÖZ

Bir manyetik mikromanipülatör farklı uygulamalar için gerekli manyetik kuvveti üretme kabiliyetine sahip olarak geliştirilebilir ve mikron boyutlu parçacıkları manipüle edebilir. Bu çalışma etkin ve otomatik mikro-parçacık manipülasyonu için geribeslemeli kontrol yapılarından oluşan ve yatay ekseninde bir ve iki boyutlu manipülasyon imkanı sağlayan bir elektromanyetik aktüatör tabanlı manyetik mikromanipülatör tasarımı ve uygulaması üzerine yapılmıştır. Elektromıknatis tasarımında, uygulanan kontrol akımı ve elektromıknatis konfigürasyonu manyetik kuvvet ve tork değerlerini belirlemektedir ve bundan dolayı en uygun, kuvvetli ve hassas bir tasarım için uygun nüve yapılarıyla beraber geribeslemeli kontrol mekanizmasının geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Manyetik aktüatörlerin, 1 ila 10 μm çaplı süperparamanyetik veya ferromanyetik parçacıklar üzerinde yaklaşık olarak 1 ila 25 pN kuvvet üretmesi amaçlanmıştır. Bunun için 6 ila 8 mm boyundaki koni şekilli uca sahip nikel-demir alaşımlı nüve ve 2000 bakır sarımından yapılmış elektromıknatislerden oluşan bir konfigürasyon elde edildi. Manyetik mikromanipülatör, ilk prensipler yoluyla modellendi ve modeldeki lineer olmayan terimleri doğrusallaştıran uygun ofset akım tabanlı bir kontrolör tasarımı ve integral geriadımılama tabanlı nonlineer bir kontrolör tasarımı ile kontrol edildi. Tasarlanan kontrolörlerin sistemin kapalı çevrimli dinamiğini kararlı hale getirdiği, 1 saniyeden daha hızlı aşısız hızlı geçici rejim yanıtı verdiği ve sıfır kararlı durum hatası verdiği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Tasarlanan elektromanyetik mikromanipülatör özellikle biyolojik ayrıştırma, tıp ve biyosensör geliştirilmesi gibi alanlarda kullanılabilecek geniş bir kuvvet aralığında çalışabilme kapasitesine sahiptir. Proje TÜBİTAK 3501 Araştırma Projeleri Destek Programı kapsamında desteklenmiştir.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. ELEKTROMANYETİK LEVİTASYON İLE ÇALIŞAN BİYOSENSÖR-MİKROROBOT SİSTEMİ TASARIMI	1
1.1. Malzeme ve Metot	2
1.2. Süperparamanyetik Parçacıklar	2
1.3. Sabit Mıknatıslı Tasarımlar	4
1.4. Elektromıknatıslı Tasarımlar	4
1.5. Tasarım Metodu	5
1.6. Tek ve Çift Elektromıknatıslı Mikromanipülatör Tasarım Sonuçları	7
1.7. Dört Elektromıknatıslı Mikromanipülatör Tasarım Sonuçları	9
1.8. Elektromıknatis Tabanlı Mikromanipülatör Sistemlerinin Gerçeklenmesi.....	12
1.9. Biyoçip ve mikrorobot tasarımı	14
1.9.1. PMMA (Polimetil Metakrilat) ve PDMS (Polidimetilsiloksan)	16
1.9.2. PMMA'nın lazer kesimi ve gravürüne ilişkin malzeme bilgileri	17
2. MANYETİK MİKROROBOT SİSTEMİNİN MODELLENMESİ VE ANALİZİ	21
2.1. Manyetik Parçacık (Mikrorobot) Dinamiği	23
2.2. Modellerin deneysel çalışmalarla doğrulanması	26
2.3. Model Analizi	30
2.4. Ofset-Akım Tabanlı Kontrolör Tasarımı	31
2.5. Deneysel Çalışma Sonuçları	32
3. MANYETİK MİKROROBOT SİSTEMİNİN 2-BOYUTTA KONTROLÜ.....	37
3.1. İki-Boyutlu Sistem Tasarımı	38
3.2. İki-Boyutta Modelleme	39
3.3. Ofset-Akım Tabanlı Kontrol Tasarımı.....	41
3.4. Nonlineer Kontrol Tasarımı	42
3.5. Deneysel Kontrol Sonuçları	45
3. PROJE SONUÇLARI VE ÖNERİLER	53



KAYNAKLAR.....	54
EKLER.....	59

GCCRIS

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Süperparamanyetik parçacığın yapısı (Jin et al., 2014).	3
Şekil 2. Süperparamanyetik parçacığın kullanım alanları (Rahman et al., 2015).....	3
Şekil 3. Manyetik akı yoğunluğu değişiminin, (a) nüve uç yarıçapı, (b) nüve boyu, (c) nüve yarıçapı ve (d) selenoid akımı cinsinde grafiksel olarak değerlendirilmesi (oklar değişimin yönünü göstermektedir).....	7
Şekil 4. İki elektromıknatis tabanlı manyetik mikromanipülatör.....	8
Şekil 5. Farklı nüve malzemeleri için manyetik akı yoğunluğu.....	8
Şekil 6. Farklı yarıçaplardaki nüve ucuna bağlı manyetik akı yoğunluğu.....	8
Şekil 7. Nüvenin manyetik akı yoğunluğu.....	8
Şekil 8. Farklı akım değerleri için manyetik akı yoğunluğu.....	9
Şekil 9. Elektromıknatisli mikromanipülatör tasarım konseptleri.....	10
Şekil 10. Nikel-demir alaşımlarına ilişkin manyetik doyum değerleri (Davis, 2001).	10
Şekil 11. Nüvenin manyetik akı yoğunluğu.....	11
Şekil 12. Farklı nüve uç boyutlarında hesaplanan manyetik akı yoğunluğu: a) 2mm, b) 4mm, c) 6mm, d) 8mm, e) 10mm, f) 12mm, g) 14mm, h) 16mm.	11
Şekil 13. Farklı nüve uç boyutları için nüvedeki manyetik akı yoğunluğunun değişimi.	12
Şekil 14. 3D yazıcı ile istenilen şekilde bobin üretimi.....	13
Şekil 15. İki ve dört elektromıknatistan oluşan deney düzeneği.....	13
Şekil 16. Deney düzeneği ve parçacık görüntüleme.....	13
Şekil 17. Mikrorobot olarak kullanılan süperparamanyetik mikro-parçacık.....	14
Şekil 18. Manyetik malzeme karakteristikleri: (a) diyamanyetik, (b) paramanyetik, (c) süperparamanyetik ve (d) ferromanyetik malzeme.....	14
Şekil 19. PMMA malzemesi ve onunla tasarlanan bir biyoçip.....	16
Şekil 20. Biyoçip tasarım adımları.....	17
Şekil 21. Lazer kesici ve havalandırma sistemi.....	18
Şekil 22. Yazılım arayüzü.....	18
Şekil 23. Manyetik alan ve alan gradyanının miknatis boyutuna göre değişimi.....	22
Şekil 24. Yatay elektromıknatislerle oluşturulmuş bir manyetik mikromanipülatör.....	23
Şekil 25. Manyetik monopol yaklaşımı.....	24
Şekil 26. Deneysel kurulum.....	26
Şekil 27. Parçacık tespiti ve takibi için yazılan resim işleme programı adımları.....	27
Şekil 28. Dış manyetik alan altında mikro-parçacıkların topaklanması.....	27
Şekil 29. Adım sinyali ile modelleme ve model doğrulama.....	28
Şekil 30. Akım test sinyalleri.....	28
Şekil 31. Model doğrulama.....	28
Şekil 32. Matlab 'system identification toolbox' ile modelleme ve model doğrulama.....	29
Şekil 33. Manyetik kuvvet ile mesafe ilişkisinin belirlenmesi.....	29
Şekil 34. Termal (Brownian) kuvvetin karakterizasyonu.....	29
Şekil 35. Sistemi lineerleştiren bir kontrolörün blok diyagramı.....	31
Şekil 36. Elektromıknatisin manyetik akı yoğunluğu, B (Tesla).....	33
Şekil 37. Nüve içinde ve dışında manyetik akı yoğunluğunun değişimi.....	33
Şekil 38. Nümerik kontrol çalışma sonuçları.....	34
Şekil 39. Step referans için kontrol sisteminin performansı.....	35
Şekil 40. Pals referans değerleri için deneysel kontrol sonuçları, a) mikroparçacık pozisyonu ve b) kontrol akımlarının değişimi.....	36
Şekil 41. Sinüzoidal referans değerleri için deneysel kontrol sonuçları, a) mikroparçacık pozisyonu ve b) kontrol akımlarının değişimi.....	36
Şekil 42. Dörtlü manyetik mikromanipülatör sistemi ve deneysel kurulum fotoğrafı.....	39
Şekil 43. Modelleme için çizilen dört kutuplu manyetik mikromanipülatör sistemi.....	39
Şekil 44. Ofset akım tabanlı lineer kontrolörün blok diyagramı.....	41

Şekil 45. Nonlineer kontrol sisteminin blok diyagramı.	43
Şekil 46. Adım referans değişimleri için sistem yörüngelerinin x-y durum-uzay diyagramı. Köşeler kararlı hal referans koordinatlarıdır.	46
Şekil 47. Lineer kontrollü sistemde mikroparçacık pozisyonunun zaman yanıtı.	46
Şekil 48. Kontrol akımlarının zamanla değişimi.....	47
Şekil 49. Zamanla değişen sinüzoidal referans sinyalleri altında lineer kontrol sisteminin performansı.	47
Şekil 50. Sinüzoidal yörüngeler için durum uzay diyagramı.	48
Şekil 51. Sinüzoidal referanslar için uygulanan kontrol akımlarının zamanla değişimi.	48
Şekil 52. Sinüzoidal referanslar için referans takip hatasının zamanla değişimi.	48
Şekil 53. Nonlineer kontrol altında sistemin durum uzay diyagramı. Şekildeki köşeler kararlı hal durumlarını gösterir.	49
Şekil 54. Nonlineer kontrol altındaki pozisyonların zamanla değişimi.	50
Şekil 55. Nonlineer kontrol altındaki kontrol akımlarının zaman yanıtı.	50
Şekil 56. Nonlineer kontrolün sinüzoidal referansları takip performansı.	51
Şekil 57. Sinüzoidal referanslar için nonlinear kontrolün durum uzay diyagramı.	51
Şekil 58. Sinüzoidal referanslar için kontrol akımlarının zamanla değişimi.	52
Şekil 59. Nonlineer kontrolörün sinüzoidal referanslar altındaki referans takip hatası.	52



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tek moleköl kuvvet spektroskopı metotları (Neuman and Nagy, 2008).....	2
Tablo 2. Protipleme materyali, gideri ve işlem zamanı.....	17

GCCRIS



ÖZET

Bu araştırma mikron seviyesinde hareket etme yeteneğine sahip manyetik levitasyon ile çalışan biyosensör-mikrorobot tasarımını gerçekleştirmeye çalışmaktadır. Manyetik levitasyon tekniği, mikro/nano manyetik parçacıklar ile kuvvetlendirilmiş veya paramanyetik bir ortama serpilmiş biyolojik varlıkların (tümör hücresi gibi) tespitinde veya analizinde kullanılabilir. Benzer mantıkla, kontrollü manyetik levitasyon ile mikro-manyetik parçacıklar içeren mikrorobotlar geliştirilerek mikron seviyesindeki tekrarlanan çeşitli görevlerin otomatik bir şekilde yapılması sağlanabilir. Manyetik levitasyon tahrik sistemleri biyolojik ortamlarda zararsızdır, nahoş ortam şartlarında çalışabilmektedir ve sürtünmenin etkisini minimize edebilme özelliğine sahiptir. Mikrorobot teknolojisi ile minyatür parçalar belli bir hedef noktaya taşınabilir ve nahoş/tehlikeli ortamlarda kurulabilirler.

Bu proje, etkin ve otomatik mikro-parçacık manipülasyonu için geribeslemeli kontrol yapılarından oluşan ve yatay ekseninde bir ve iki boyutlu manipülasyon imkanı sağlayan bir elektromanyetik aktüatör tabanlı manyetik mikromanipülatör tasarımı ve uygulaması üzerine yapılmıştır. Elektromıknatis tasarımında, uygulanan kontrol akımı ve elektromıknatis konfigürasyonu manyetik kuvvet ve tork değerlerini belirlemektedir ve bundan dolayı en uygun, kuvvetli ve hassas bir tasarım için uygun nüve yapılarıyla beraber geribeslemeli kontrol mekanizmasının geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Manyetik aktüatörlerin, 1 ila 10 μm çaplı süperparamanyetik parçacık üzerinde yaklaşık olarak 1 ila 25 pN kuvvet üretmesi amaçlanmıştır. Bunun için 6-8 mm boyundaki koni şekilli uca sahip nikel-demir alaşımlı nüve ve 2000 bakır sarımından yapılmış bir, iki ve dört elektromıknatıstan oluşan konfigürasyonlar elde edildi. Manyetik mikromanipülatör, ilk prensipler yoluyla modellendi ve bu model yardımıyla iki farklı kontrol metodu önerildi. İlk kontrolör ofset akım tabanlı lineer kontrolör olup modeldeki lineer olmayan terimleri doğrusallaştırabilme özelliğine sahiptir. İkinci kontrolör ise integral geriadım tabanlı nonlineer bir kontrolör olup yumuşak ve etkin kontrol akımları üretebilmektedir. Tasarlanan kontrolörlerin bir boyutta ve 2-boyutta sistemin kapalı çevrimli dinamiğini kararlı hale getirdiği, hızlı geçici rejim yanıtı verdiği ve sıfır kararlı durum hatası verdiği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Tasarlanan elektromanyetik mikromanipülatör özellikle biyolojik ayırıştırma, tıp ve biyosensör geliştirilmesi gibi alanlarda kullanılabilecek geniş bir kuvvet aralığında çalışabilme kapasitesine sahiptir.



ABSTRACT

This research will entail design of magnetically levitated biosensors and microrobots that are capable of micron-level motions. Magnetic levitation method can be used for detection or analysis of biological properties (like tumor cells) that are strengthened with micro/nano magnetic particles or are scattered in a paramagnetic environment. With a similar point of view, microrobots composed of micro-magnetic pieces may be developed to carry out various repeatable micron-level motions with a controlled magnetic levitation. The magnetically levitated actuation systems are harmless in biological environments, can function in harsh environments, and can minimize friction effects and the associated problems of fine particle matter generation. With the microrobot technology, it is possible to move small particles to a certain targeted place and to set up in a dirty/hazardous medium.

This project was carried out on the design and application of an electromagnetic actuator based magnetic micromanipulator which consists of feedback control structures for effective and automatic micro-particle manipulation, and provides one and two-dimensional manipulation on the horizontal axis. In the design of the electromagnet, the applied control current and the magnet configuration determine the magnetic force and torque values, and therefore there is a need to develop the feedback control mechanism with the appropriate core structures for an optimal, strong and precise design. The magnetic actuators are intended to produce approximately 1 to 25 pN of force on the 1 to 10 μm diameter superparamagnetic particle. For this purpose, several configurations with one, two and four electromagnets consisting of nickel-iron alloy core having 6-to-8 mm long cone shaped tip and four electromagnet made from 2000 copper coil have been obtained. The magnetic micromanipulator is modeled by the first principles and two different controllers are proposed with the help of this model. The first controller is an offset current based linear controller which has feature of linearizing nonlinear terms in the model. The second controller is an integral backstepping based nonlinear controller which produces smooth and effective control currents. It is shown by experimental studies that the designed controllers stabilize the closed-loop dynamics of the system, give a fast transient response and a zero steady-state error. The designed electromagnetic micromanipulator has the capacity to operate in a wide range of fields, especially in biological separation, medicine and biosensor development.

1. ELEKTROMANYETİK LEVİTASYON İLE ÇALIŞAN BİYOSENSÖR-MİKROROBOT SİSTEMİ TASARIMI

Mikromanipülatörlerin biyoteknoloji, tıp, elektronik ve alet yapımı gibi pek çok alanda önemli kullanım yeri bulabileceği tahmin edilmektedir. Mikromanipülatör teknolojisinin geliştirilebilmesi tamamen bu işi gerçekleştirebilecek mikro-aktüatör sistemleri üzerine yapılan çalışmalara ve ilerlemelere bağlıdır. Mikro seviyede tahrik yapabilen belli başlı sistemler aşağıdaki gibi sıralanabilir. Mikro-elektro-mekanik sistemleri tahrik edebilmek ve mikro-partikülleri belli bir noktada sabit bir şekilde tutabilmek için elektrostatik kuvvet (elektrik alan kuvveti) kullanılabilir (Donald et al., 2006), (Gauthier et al., 2006). Piezoelektrik malzemeler, örneğin elastik kuyruklarda yürüyen dalgalar üretmek amacıyla, kullanılabilir, ancak ihtiyaç duyulan yüksek gerilim değerini mikro seviyede sağlayabilecek bir teknoloji henüz geliştirilememiştir (Kosa et al., 2007). Termal aktüatörler (örneğin silikon karbon nitrat) biyolojik olmayan ortamlarda kullanılabilir (Cahill et al., 2003; Liew et al., 2002). Manyeto-taktik bakteriler ile bakteriyel manipülasyon mümkündür (yani bazı özel mikro parçacıkları itmek için kullanılabilir) (Martel et al., 2009, 2006). Optik tutucular belli ışık dalgaları kullanarak mikro parçacıkları belli sabit noktalarda tutabilirler (Onda and Arai, 2012), (Huang et al., 2011). Ancak optik sistemlerin ürettiği ışık mikroparçacıklar üzerinde ısınmaya veya foton zararının oluşmasına neden olabilir (Peterman et al., 2003). Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki manyetik kuvvet sisteme herhangi bir zarar vermeksizin mikromanipülasyon amacıyla etkin bir şekilde kullanılabilir (Qiu et al., 2015; Abbott et al., 2009; Belharet et al., 2010; Jing et al., 2011).

Moleküler seviyede manipülasyon DNA ayrışımı gibi pek çok biyolojik süreçte önemli bir yer edinmektedir. Bu amaçla geliştirilmiş veya üzerinde çalışılan metotlar manyetik, optik ve atomik kuvvet mikroskobu üzerine yoğunlaşmaktadır. Diğer olası mikromanipülasyon yaklaşımları mikro-iğne (Aziz et al., 2012), değişken elektrik alan ile manipülasyon (Kodama et al., 2013), akışkan ile germe (Smith et al., 1992) ve biyomembran kuvvet probu (Ju and Zhu, 2017) gibi metotları içerebilmektedir. Tüm bu tek molekül manipülasyon metotları üzerine yapılan çalışmalar henüz daha başlangıç aşamasında olup, farklı disiplinlerde farklı pratik uygulamalar için büyük bir potansiyele sahiptir. Bazı olası uygulamalar almaç bağlanma kuvvetinin ölçümü veya almaç bağlanma konumlandırılması (Rustem I. Litvinov et al., 2002), iki doku bandının yapışma kuvvetinin belirlenmesi (Prass et al., 2006a), nükleik asitlerde esneklik ölçümü ve manipülasyon (Fuller et al., 2006), antikor bağlanma kuvvetinin karakterizasyonu (Li et al., 2013) gibi uygulamaları içermektedir.

Tablo 1’de tek molekül kuvvet spektroskopisi metotlarından en önemli olanları karşılaştırılmalı olarak verilmiştir. Manyetik tahrik ile çalışan manyetik tutucular moleküler seviyede farklı uygulamalar için geniş bir aralıkta kontrollü manyetik kuvvet veya tork üretebilmektedirler (Gosse and Croquette, 2002; Kriegel et al., 2017; Vlaminc and Dekker, 2012). Sabit mıknatıslı tasarımlar herhangi bir geribeslemeli kontrol mekanizması gerektirmediği için daha basittirler ancak bu sabit mıknatıslı tasarımlarla molekül manipülasyonu yapılamamaktadır. Bu nedenle biyoteknolojik uygulamalarda ihtiyaç duyulan mikro-parçaların ayırma, manipüle etme, ölçme ve analiz işlemlerini gerçekleştirebilmek için elektromıknatıslı manyetik manipülatörlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 1. Tek molekül kuvvet spektroskopisi metotları (Neuman and Nagy, 2008)

	Sabit mıknatıslı manyetik aktüatör	Elektromıknatıslı manyetik aktüatör	Optik aktüatör	Atomik kuvvet mikroskobu
Uzaysal çözünürlük (nm)	5–10	2-10	0.1–2	0.5–1
Zamansal çözünürlük (s)	$10^{-1} - 10^{-2}$	10^{-4}	10^{-4}	10^{-3}
Direngenlik ($\text{pN}\cdot\text{nm}^{-1}$)	$10^{-3} - 10^{-6}$	10^{-4}	0.005 – 1	$10 - 10^{-5}$
Kuvvet aralığı (pN)	$10^{-3} - 100$	$0.01 - 10^4$	0.1 - 100	$10 - 10^4$
Yer değişim aralığı (nm)	$5 - 10^4$	$5 - 10^5$	$0.1 - 10^5$	$0.5 - 10^4$
Prob boyutu (μm)	0.5 – 5	0.5 – 5	0.25 – 5	100 - 250
Tipik uygulamalar	Hassas bağlantı DNA topolojisi	Hassas bağlantı DNA topolojisi 3D manipülasyon	3D manipülasyon Hassas bağlantı Hassas etkileşim	Yüksek kuvvet çekme ve hassas etkileşim
Özellikler	Kuvvet kısılacı Döndürme Özel etkileşimler	Kuvvet kısılacı Döndürme Özel etkileşimler	Düşük gürültü ve dambıl geometri	Yüksek çözünürlük görüntüleme Büyük ve çok direngen prob Çok düşük kuvvete inilememe Nonspesifik
Limitler	Manipülasyon özelliği yok	Kuvvet histerezisi	Foton hasarı Örneği ısıtma sorunu Nonspesifik	

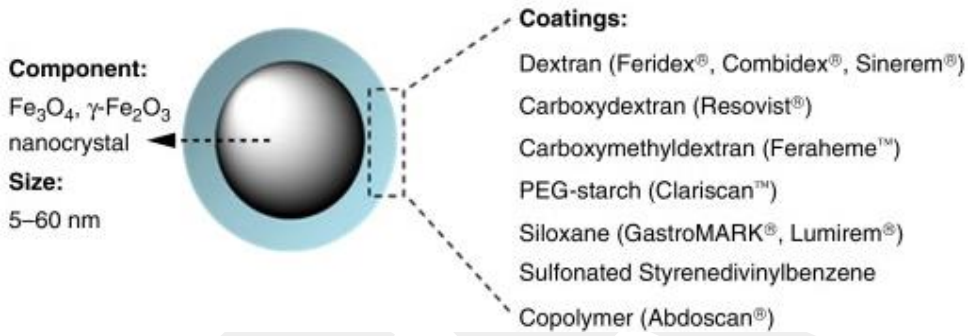
1.1. Malzeme ve Metot

Son yıllarda hücre/molekül manipülasyonu ve kuvvet ölçümü gibi amaçları karşılamak için manyetik mikro-manipülatörler üzerine yapılan çalışmalar oldukça büyük ilgi görmektedir. Manyetik aktüatörün görevi harici kuvvet oluşturarak ayırıştırma, sevk ve ölçme gibi görevleri yerine getirebilen süperparamanyetik parçacıkları yönlendirmektir. Üretilen manyetik kuvvet, manyetik alanın karesinin gradyanı ile orantılıdır. Büyük mıknatıslar kuvvetli manyetik alan üretirken zayıf alan gradyanı ve dolayısıyla büyük bir alanda yavaşça değişen kuvvet üretmektedirler. Diğer yandan küçük mıknatıslar ile büyük manyetik kuvvetler ve keskin alan gradyanı elde edilebilir, ancak manyetik kuvvet uzaklıkla orantılı olarak hızlı bir şekilde düşmektedir. Dolayısıyla, mıknatısların uç bölgelerine yakın yerlerdeki manyetik kuvvet istenilen sonuçları elde edebilmek için süperparamanyetik parçacıklara uygulanmalıdır. İhtiyaç duyulan manyetik kuvvet bir veya birden fazla mıknatıs ile üretilebilirken, dönme gereksinimi için tork üretilecekse birden fazla mıknatıs kullanılmalıdır. Manyetik mikro-manipülatör tasarımında kullanılan mıknatıs tipi ve sayısına bağlı olarak çok farklı konfigürasyonlar mümkündür. Piyasadaki sabit mıknatıslar bu amaçla kullanılabileceği gibi, daha teknolojik elektromıknatıslar tasarlanarak çok farklı uygulamaların gereksinimleri karşılanabilir.

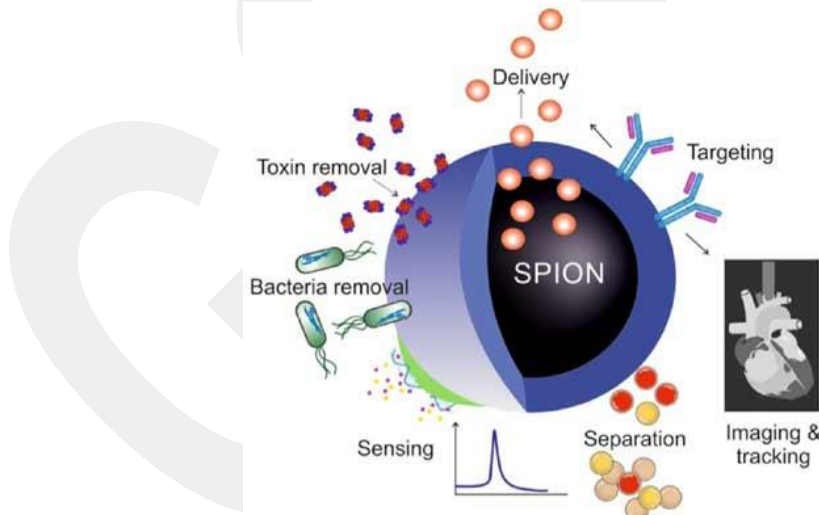
1.2. Süperparamanyetik Parçacıklar

Süperparamanyetik parçacıklar ticari olarak 0.5 μm ile 10 μm boyutlarında olup demir-oksit nanoparçacıklar (SPION) kullanılarak üretilmektedir. Şekil 1'de görüldüğü gibi, bu

nanoparçacıklar tipik olarak Fe_3O_4 veya $\gamma-Fe_2O_3$ moleküllerinden yapılmakta ve üzeri de biyoyumlu polimer ile kaplanmaktadır (Fonnum et al., 2005a). Manyetik malzemeler arasındaki temel fark sıcaklığa bağlı olarak manyetik bölgeler arasındaki geçişler ile alakalıdır, yani ferromanyetik ve ferrimanyetik malzemeler belli bir Curie sıcaklığı (örneğin Fe_2O_3 için 1394 °K) üzerine çıkınca manyetik geçirgenliği bir olan paramanyetik duruma geçerler. Diğer taraftan süperparamanyetiklik özelliği Curie sıcaklığının altında meydana gelir. Süperparamanyetik malzemelerin en önemli özelliği harici manyetik alanla kolayca manyetikleştirilirler ve manyetik alan kesildiğinde manyetik olmayan bir özellik sergilerler, yani kalıcı mıknatıslık veya histerezis olayı bu malzemelerde oluşmaz. Bunun yanında manyetik geçirgenlikleri de ferromanyetik malzemeler kadar güçlüdür. Dolayısıyla, süperparamanyetik parçacıklar hücre manipülasyonu, DNA seçip çıkarılması, immunoserolojik yöntem olarak kullanımı, hedeflenmiş tedavi manyetik rezonans görüntüleme gibi medikal uygulamalarda kendine yer bulabilmektedir (Ruffert, 2016). Şekil 2'de süperparamanyetik parçacıkların tipik uygulama alanları görülmektedir.



Şekil 1. Süperparamanyetik parçacığın yapısı (Jin et al., 2014).



Şekil 2. Süperparamanyetik parçacığın kullanım alanları (Rahman et al., 2015).

Süperparamanyetik parçacıklardaki manyetik moment dizilimi tamamen harici manyetik alana bağlıdır ve dönel harici manyetik alan ile tork oluşturularak manyetik parçacıkların dönmesi sağlanabilir. Uygulanan tork değeri biyolojik tork değerlerinden çok daha büyük olup, bir mikron boyutundaki manyetik parçacığa uygulanan tork değeri tipik olarak 10^3 pN·nm civarındadır (Neuman et al., 2007).

Uygulamalarda üzerinde çalışılan molekülün bir ucu yüzeye diğer ucu da proba (yani süperparamanyetik parçacığa) yapıştırılır veya molekül sadece proba yapıştırılarak farklı işlerin yapılmasına olanak sağlar. Manyetik parçacık ile molekül arasındaki bağlantı, yük değişimlerine (akışkan akış hızı gibi) karşı yeterince kuvvetli olmalı fakat molekülün mekanik/biyolojik özelliklerini de bozmamalıdır. Bu amaçla kovalent yapıştırma ve spesifik olmayan yüzeye tutunma gibi farklı kimyasal yapıştırma teknikleri kullanılmaktadır. Kovalent yapıştırma tekniği, biotin-avidin ve digoxigenin/anti-digoxigenin moleküllerinden faydalanarak antijen-antikor çiftleri oluşturularak molekülü proba veya yüzeye yapıştırmak için kullanılmaktadır (Hermanson, 2013). Günümüzde ticari olarak geliştirilmiş polistiren malzemelerle molekül ile prob bağlantısı doğrudan yapılabilmektedir.

1.3. Sabit Mıknatıslı Tasarımlar

Sabit mıknatıslı tasarımlar molekül gibi yapıları belli bir noktada sabit tutmak için gerekli kuvveti oluşturmada kullanılabilir, ancak herhangi bir manipülasyona imkan sağlamamaktadır. Neodyimyum ($\text{Nd}_2\text{Fe}_{14}\text{B}$) gibi birkaç mm'den oluşan sabit mıknatıslar yaklaşık olarak 1 mm aralıklarla yerleştirilerek en basit manyetik aktüatörler oluşturulabilir. Sabit mıknatıslı manyetik aktüatörler herhangi bir geribeslemeli kontrole ihtiyaç duymazlar. Bunun yanında eğer elektrik motoru kullanılarak mıknatıslara hareket etme imkanı sağlanırsa, motor kontrolü için uygun bir geribeslemeli kontrole ihtiyaç duyulmaktadır (Vlaminck and Dekker, 2012).

Bu sistemlerin uygulama alanları bir boyutlu uzayda kuvvet ölçümü ve molekül ayrıştırması gibi uygulamalarla sınırlıdır, yaygın örnekler biyosensör geliştirilmesi (İçöz and Mzava, 2016), DNA moleküllerinin topoloji analizi (Strick et al., 1998) ve topoisomerases çalışmalarını (Dekker et al., 2003) içermektedir. Sabit mıknatıslı aktüatörler ile çalışma alanı 100 μm olan bir sistem için 20 pN civarında manyetik kuvvet ve 10^{-6} pN/nm civarında bir direngenlik değeri süperparamanyetik parçacığa uygulanabilir. Görüntü yakalama ve işleme için mikroskop ve CCD kameradan oluşan bir tertibat kullanılmaktadır. Manyetik parçacığa uygulanan kuvvet ters-sarkaç sistemi ile modellenilebilir. Bu durumda, yanal direngenlik $\alpha_x = F_z/L$ ile tanımlanabilir, burada eksenel kuvvet F_z ve bağlantı boyu L direngenliği belirlemektedir. Belli bir pozisyonda tutulan parçacıktaki salınımlar göz önüne alındığında, olasılık terimi içeren $\alpha_x = k_B T / \langle x^2 \rangle$ tanımı direngenlik için kullanılabilir, pozisyonel varyans $\langle x^2 \rangle$, sıcaklık T ve Boltzmann sabitesi k_B (burada $k_B T/2$ terimi termal enerjiyi tanımlar) ile verilmektedir. Varyans metodu kullanıldığında parçacığın tutulduğu denge pozisyonu civarında uygun bir kalibrasyon yapılmalıdır.

Süperparamanyetik parçacığın manyetik momenti, parçacığı kontrol etmek için üretilen maksimum kuvvetin değerini belirlemektedir. Manyetik mikromanipülatörün maksimum pozisyon çözünürlüğü parçacığın termal salınımına ve görüntüleme sisteminin çözünürlüğüne bağlıdır. Dolayısıyla, görüntüleme sisteminin çözünürlüğü artırılarak daha iyi sonuçlar elde edilebilir.

1.4. Elektromıknatıslı Tasarımlar

Elektromıknatıslı tabanlı manyetik mikromanipülatörde ihtiyaç duyulan tahrik kuvveti ve torku, uygulanan akım değeriyle kontrol edilmektedir. Genel olarak ele alındığında, hassas, doğru ve hızlı kontrol ihtiyacını karşılayabilmek için uygun bir geribeslemeli kontrol

sistemine ihtiyaç vardır. Manyetik kuvvetin gücü uygun nüve ve boyunduruk yapılarıyla önemli derecede kuvvetlendirilebilir. Boyunduruk yapımında demir veya çelik kullanılabilirken, nüve yapımında ise manyetik geçirgenliği daha kuvvetli olan yumuşak demir veya Mu-metal malzemeler kullanılır. Tasarımlarda özellikle manyetik doyum ve histerezis (ve yine nüvenin ısınma durumu) etkileri göz önüne alınmalıdır. Manyetik mikromanipülatör sistemi elektromıknatıs, kontrol devresi, kamera, mikroskop ve süperparamanyetik parçacıktan oluşur (de Vries et al., 2005; Fisher et al., 2006; Gosse and Croquette, 2002).

Birden fazla elektromıknatıs uygun bir şekilde dizilerek tek, iki veya üç boyutlu manyetik aktüatör sistemi tasarlanabilir. Sistemin işlevine uygun olarak elektromıknatıslar mikrofabrikasyon yöntemiyle tasarlanabilir. Elektromıknatıs temelli aktüatörlerde sistemin direngenliği geribeslemeli kontrol sistemi ile belirlenmektedir (Eroğlu and Ablay, 2016a). Tablo 1’de özetlendiği gibi, süperparamanyetik parçacık üzerine etki eden kuvvet, tasarımla istenilen değerlere getirilebilir. Genel olarak bakıldığında, elektromıknatıs tabanlı tasarımlar ve kalibrasyon metotları, sabit mıknatıs konfigürasyonları ile benzerdir (Gosse and Croquette, 2002). Teorik olarak bakıldığında, neredeyse sonsuz sayıda farklı konfigürasyon mümkündür. Dolayısıyla, teorik ve deneysel gelişmelerle ilgili olarak elektromıknatıs tabanlı sistemler oldukça büyük bir potansiyele sahiptir.

1.5. Tasarım Metodu

İlk prensipler analiz metodu düşünüldüğünde, manyetik aktüatör tasarımında karşılaşılan manyetostatik problemin çözümünde analitik veya nümerik yaklaşımlar kullanılabilir. Biot-Savart yasası gibi analitik metotlar manyetik problemlerin çözümünde kullanılabilir, ancak karmaşık geometri ve farklı malzemelerin kullanıldığı tasarımların analitik metotlarla çözümü oldukça zordur. Dolayısıyla, sonlu elemanlar metodunu kullanan nümerik çözüm metotlarını kullanmak daha doğru bir yoldur. Bu amaçla mühendislik problemlerinin çözümünde oldukça güçlü bir yazılım olan COMSOL Multiphysics yazılımı kullanılabilir. Bizim çalışmalarımızda hem COMSOL hem de FEMM gibi yazılımlar iki boyutlu ve üç boyutlu çözümler elde etmek için kullanılmaktadır.

Manyetostatik problemi tanımlayan kısmi diferansiyel denklemler Maxwell denklemleri olarak bilinir ve aşağıdaki denklemlerle tanımlanır:

$$B = \nabla \times A, \quad \nabla \times H = J \quad (1)$$

burada manyetik akı yoğunluğu B , manyetik vektör potansiyel A , manyetik alan yoğunluğu H ve akım yoğunluğu J ile gösterilmiştir. Akım yoğunluğu J aşağıdaki gibi tanımlanır,

$$J = \sigma E + J_e, \quad J_e = NI_{coil} / A_{coil} \quad (2)$$

denklemden elektrik alan yoğunluğu E , elektriksel iletkenlik σ , bobindeki sarım sayısı N , bobin akımı I_{coil} , ve bobinin toplam kesit alanı A_{coil} ile tanımlanmıştır. COMSOL yazılımı manyetik vektör potansiyeli A 'nın çözümünden manyetik alan B ve ilgilenilen bölgedeki ilgili parametreleri hesaplamaktadır. Programın ağırlığından dolayı ve yüksek doğrulukta hesaplamalar yapabilmek için nümerik hesaplamalarda kuvvetli bir bilgisayar kullanılmalıdır. Manyetik alan yoğunluğu hesaplandıktan sonra süperparamanyetik parçacık üzerindeki manyetik kuvvet hesaplanmaktadır. Bu kuvvet aşağıdaki denklemlerle hesaplanabilir (Shevkopyas et al., 2007)

$$F = 0.5 \nabla (m(B) \cdot B) \quad (3)$$

denklemden parçacığın manyetik momenti $m(B)$ olup, $m = V_b \chi B / \mu_0$ ile tanımlanmıştır. Dolayısıyla normal çalışma koşullarında parçacık üzerindeki manyetik kuvvet aşağıdaki denklemle hesaplanabilir:

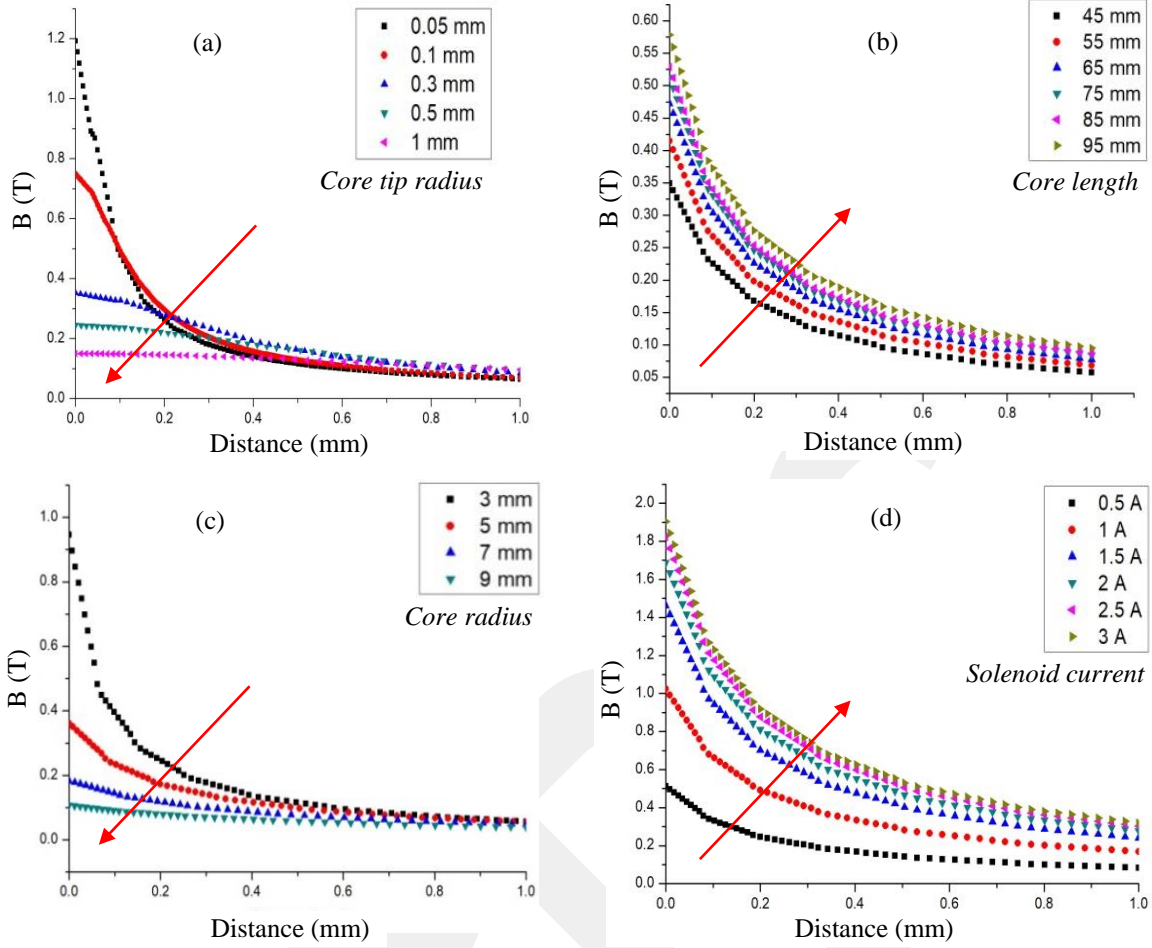
$$F = V_b \chi \nabla |B|^2 / 2\mu_0 \quad (4)$$

burada manyetik alınganlık (suseptibilite) χ ve parçacığın volümü V_b ile verilebilir. Diğer taraftan, manyetik doyum koşullarında, üretilen manyetik kuvvet değeri

$$F = 0.5 \nabla (m_{sat} \cdot B) \quad (5)$$

ile verilebilir. Burada manyetik momentin doyum değeri m_{sat} ile tanımlanmıştır. Sonuç olarak harici manyetik alana maruz kalan süperparamanyetik parçacığı etkileyen kuvvet manyetik alanın karesinin gradyanı ile orantılıdır.

Farklı geometri ve malzemeler kullanıldığından optimum manyetik aktüatör tasarımlarını elde etmek için sayısal çözümler kullanılmalıdır. Comsol tabanlı tasarım sonuçlarından bazıları Şekil 3'te gösterilmektedir. Üretilen manyetik kuvvet büyük ölçüde geometriye ve çekirdek (nüve) malzemelere bağlı olduğundan, tek bir manyetik mikro parçacık üzerinde yeterli manyetik kuvvet uygulamak için, keskin ve silindirik şekilde çekirdek ucu geometrisi tasarlanmıştır. Optimum manyetik alan çözümlerini bulmak için çekirdek yarıçapı, çekirdek uzunluğu, uç yarıçapı, konik uzunluk, selenoid akımı, selenoid pozisyonu ve malzemenin geçirgenliği gibi birçok parametre dikkate alınmıştır. Şekil 3a, çekirdek uç yarıçapı değiştiğinde manyetik akı yoğunluk dağılımını göstermektedir. Şekilde, çekirdek ucunun artan yarıçapı ile manyetik akı yoğunluğunun azaldığı görülmektedir. Daha keskin çekirdek uçları yoğun manyetik alan yoğunluğu ve yüksek alan gradyanı verir; ancak, manyetik kuvvet artan mesafe ile hızla azalır. Manyetik akı yoğunluğunun diyamanyetik ortamda $\sim d^3$ ile verilen mesafeyle azaldığı bilinmelidir. Şekil 3b, çekirdek uzunluğu değiştiğinde manyetik akı dağılımını göstermektedir. Manyetik akı yoğunluğu, artan çekirdek uzunluğu ile artar (yani çekirdek uzunluğu ne kadar uzun olursa, manyetik alan o kadar güçlüdür). Şekil 3c, çekirdek çapının artan çekirdek çapı ile azalan akı yoğunluğu üzerindeki etkisini göstermektedir. Şekil 3d, manyetik alan üretimi üzerindeki selenoid akımının etkisini göstermektedir. Manyetik akı yoğunluğu, malzeme manyetik doygunluğa ulaşıncaya kadar uygulanan akımla artar. Tüm bu özellikler, elektromıknatısların tasarımında optimum tasarım parametrelerinin seçimi için dikkate alınır.



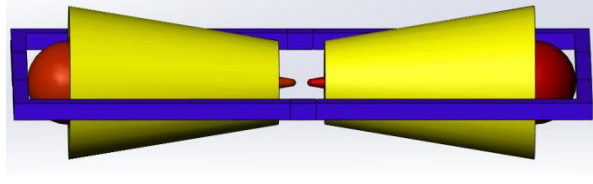
Şekil 3. Manyetik akı yoğunluğu değişiminin, (a) nüve uç yarıçapı, (b) nüve boyu, (c) nüve yarıçapı ve (d) selenoid akımı cinsinde grafiksel olarak değerlendirilmesi (oklar değişimin yönünü göstermektedir).

1.6. Tek ve Çift Elektromıknatıslı Mikromanipülator Tasarım Sonuçları

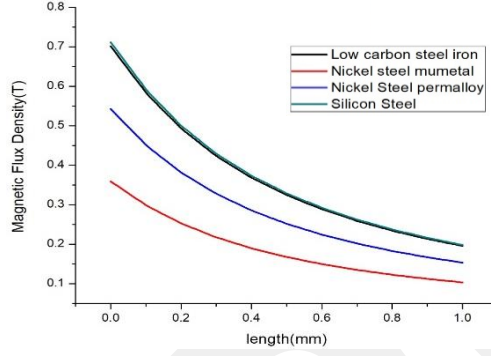
Tek ve iki elektromıknatıs tasarımı ile manyetik tutucu olarak çalışabilen sistemler üzerine çalışma yapıldı. Çok sayıda manyetik mikromanipülator tasarımı düşünüldü ve benzetim yoluyla analiz ve test edildi. İki elektromıknatıslı tasarım örnek bir çalışma olarak Şekil 4'te verilmiştir. Çalışmalarımızda emaye bobin telininin 2400 sarımından oluşan 70 mm boyundaki bir bobin tasarlandı. Nüve malzemesi olarak yüksek manyetik geçirgenliği ve doyum değerlerine sahip olan nikel-demir alaşımları göz önüne alındı (Davis, 2001). Şekil 5'te farklı alaşımların manyetik akı yoğunluğu karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Koni şeklindeki nüve ucu ile $4.5 \mu\text{m}$ çaplı süperparamanyetik parçacık arasındaki mesafe $50 \mu\text{m}$ olarak alınmıştır. Farklı tasarımların analizi ve en iyi sonucu veren dizaynı elde edebilmek için COMSOL yazılımı kullanılmıştır.

Nüve ucunun daha az yer kaplaması ve manyetik parçacığa daha yakın olması için yuvarlak olarak tasarlanmıştır. Şekil 6'da farklı boyutlardaki nüve uçları için manyetik akı yoğunluğu hesapları görülmektedir. En iyi sonucun 1 mm yarıçaplı nüve ucunda olduğu görülmektedir. Bu tasarım için nüvenin manyetik akı yoğunluğu Şekil 7'de verilmiştir. Farklı akım değerleri

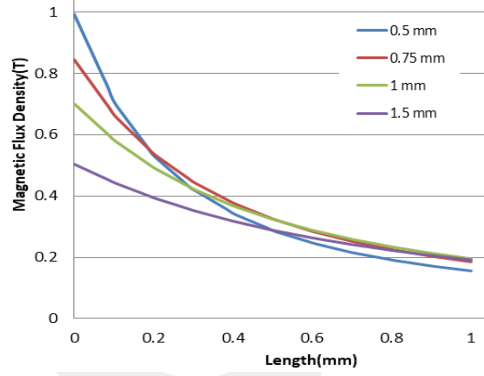
İçin sonuçlar Şekil 8’de verilmiştir. Büyük akımlar daha yüksek manyetik alan oluşturmakta, fakat manyetik alanın değişimi akımın üstel bir fonksiyonudur.



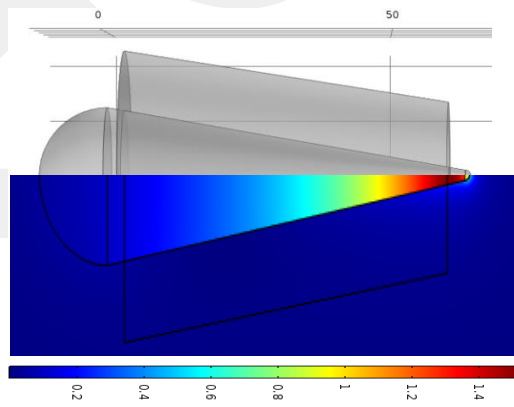
Şekil 4. İki elektromıknatis tabanlı manyetik mikromanipülator.



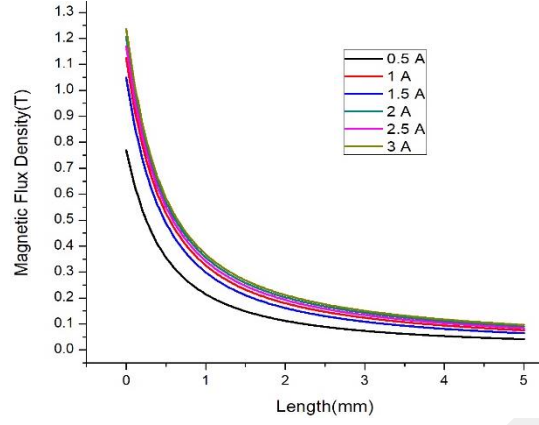
Şekil 5. Farklı nüve malzemeleri için manyetik akı yoğunluğu.



Şekil 6. Farklı yarıçaplardaki nüve ucuna bağlı manyetik akı yoğunluğu.



Şekil 7. Nüvenin manyetik akı yoğunluğu.

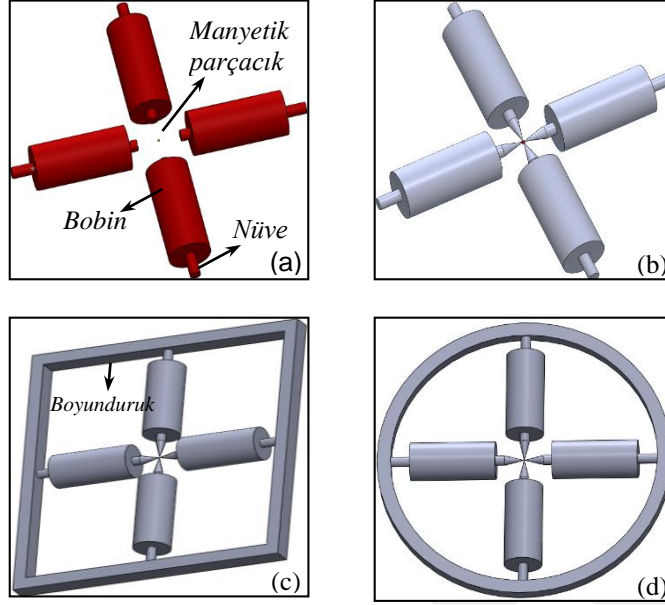


Şekil 8. Farklı akım değerleri için manyetik akı yoğunluğu.

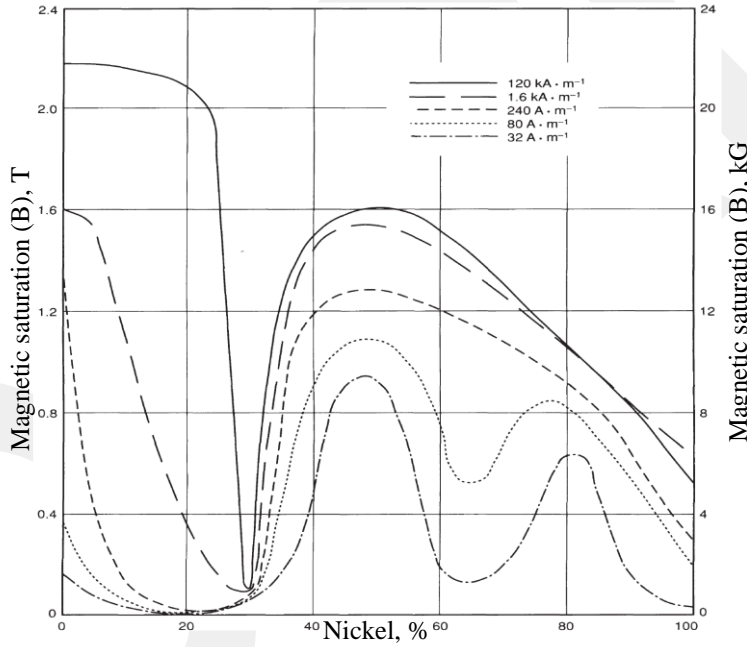
1.7. Dört Elektromıknatıslı Mikromanipülâtör Tasarım Sonuçları

Manyetik mikromanipülâtör tasarımında en önemli element bobin tasarımıdır. Bobin tasarımında en iyi sonuçları elde edebilmek için bobin sarımı, nüve ve boyunduruk tasarımı ve malzemelerin manyetik doyum şartları ve uygulanacak akım gibi diğer özellikler dikkate alınmalıdır. Çok boyutlu tahrik sistemi olarak ele aldığımızda elektromıknatıs tasarımı ve konfigürasyonu bize çok sayıda opsiyon sunmaktadır ve bu durum özellikle optimal tasarımı önemli kılmaktadır. Bu çalışmada iki boyutlu çalışmaya imkan sağlayan dört elektromıknatıs kullanan simetrik bir konfigürasyon oluşturuldu. Burada gerçekleştirilen konfigürasyon için çok sayıda tasarım yapıldı ve simetrik kuvvet üreten ve kontrol ve uygulama koşulları göz önüne alınmıştır.

Şekil 9'da tasarlanan, analiz edilen ve benzetimlerle test edilen dört farklı tasarım örneği görülmektedir. Simetrik olarak tasarlanan bobinlerde 300 sarım kullanılmış ve bobinlerin boyu 70 mm olarak tasarlanmıştır. Nüve ise ucu 2.5 mm yarıçapa sahip Nikel-Demir alaşımı olarak alındı. Uygulanan akım değeri 0.5 A olarak sabitlenmiştir. Süperparamanyetik parçacık ise 2.8 μm yarıçapa sahip olup nüve ucuyla arasındaki mesafe 50 μm olarak alınmıştır. Şekil 9a'da silindirik nüveye sahip dört elektromıknatıslı bir tasarım görülmektedir. Şekil 9b'de nüve uçları koni şeklinde keskinleştirilerek uzatılmıştır. Şekil 9c'de tasarımın dış kısmına boyunduruk eklenerek kuvvetli bir manyetik alan elde edilmesi amaçlanmıştır. Şekil 9d'de ise yuvarlak bir boyunduruk tasarlanarak elde edilen manyetik alanın etkisi incelenmiştir. Bu farklı tasarımlardaki temel amaç iki boyutlu düzlemde süperparamanyetik parçacık manipülasyonunda en iyi sonucu veren tasarımı elde edebilmektir. Analizlerde benzetim metodu kullanıldı ve en doğru ve kapsamlı analiz sonuçlarını elde edebilmek için COMSOL yazılımından faydalanıldı.



Şekil 9. Elektromıknatıslı mikromanipülâtör tasarım konseptleri.

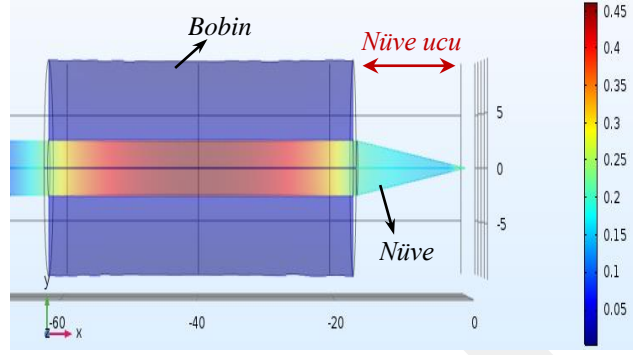


Şekil 10. Nikel-demir alaşımlarına ilişkin manyetik doyum değerleri (Davis, 2001).

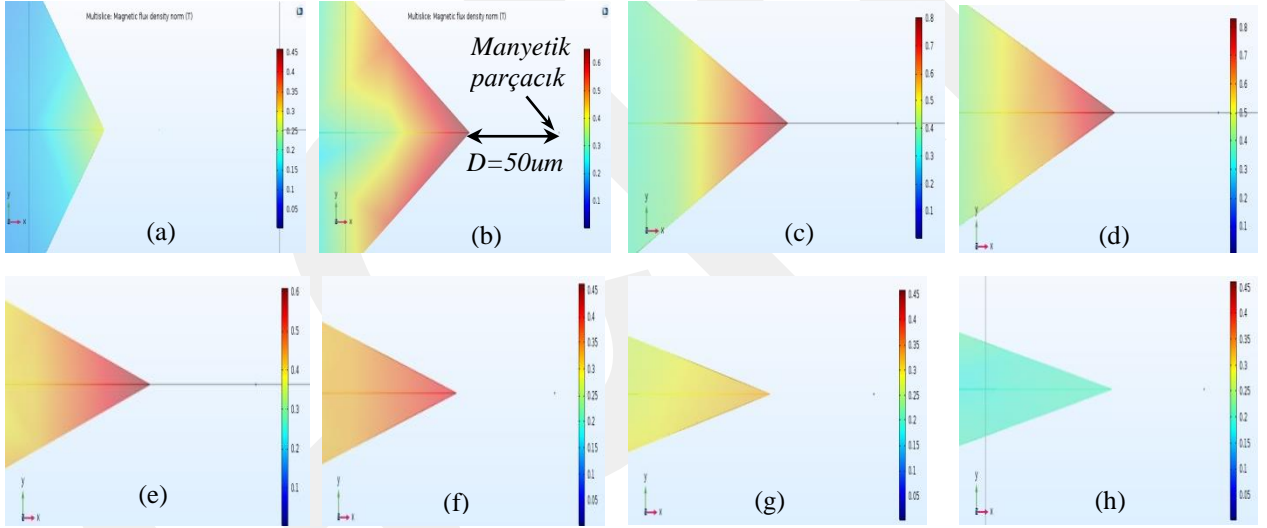
Yapılan birbirinden farklı tasarımların analizleriyle edinilen bulgular şu şekilde sıralanabilir. Şekil 9a'daki tasarım nüve ucunda en zayıf manyetik akıyı üretirken, Şekil 9c ve 9d'deki tasarımlar en kuvvetli manyetik akı yoğunluğunu üretmektedir. Demir boyunduruk ilavesi manyetik alan dolaşımı için uygun yol ortaya çıkarmakta ve dolayısıyla nüve ucunda manyetik alan şiddetini artırmaktadır. Nüve ucunun şekli, yani kare, silindirik veya koni, manyetik alan şiddetini biraz etkilemektedir.

Şekil 10'da nüve malzemesi olarak kullanılan nikel-demir alaşımlarına ilişkin manyetik doyum grafiği verilmiştir. Bu alaşımların tercih edilmesinin en önemli sebebi piyasada yaygın olmaları ve manyetik doyuma ulaşma eşiğinin yüksek olmasındandır.

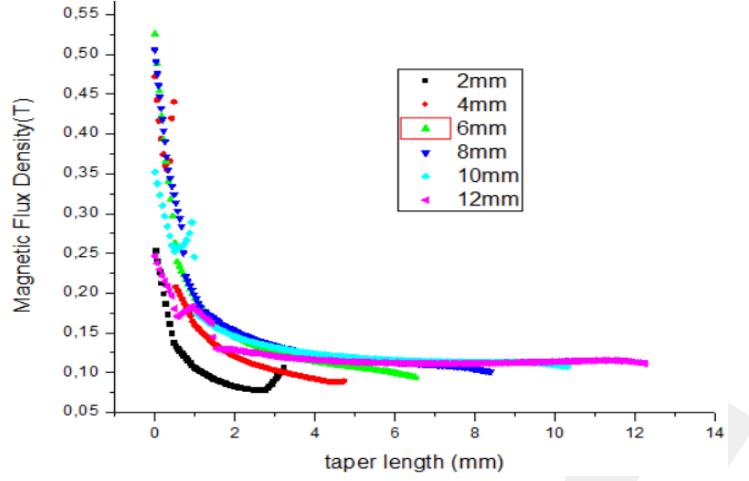
Şekil 11’de bir elektromıknatısın ürettiği manyetik akı yoğunluğunun dağılımı görülmektedir. Analizlerde optimal sonucun elde edilmesi için özellikle nüve ucunun boyu üzerine yapılan çalışma Şekil 12’de verilmiştir. 2mm ile 16 mm arasında değişen nüve uçları tasarlanmış ve yapılan nümerik testlerde en yüksek manyetik akı yoğunluğunun 6 mm boyundaki nüve ucunda elde edildiği görülmüştür. Dolayısıyla bu tasarım optimal tasarım olarak değerlendirildi. Şekil 13’deki grafikte bu sonuç daha iyi okunabilmektedir.



Şekil 11. Nüvenin manyetik akı yoğunluğu.



Şekil 12. Farklı nüve uç boyutlarında hesaplanan manyetik akı yoğunluğu: a) 2mm, b) 4mm, c) 6mm, d) 8mm, e) 10mm, f) 12mm, g) 14mm, h) 16mm.

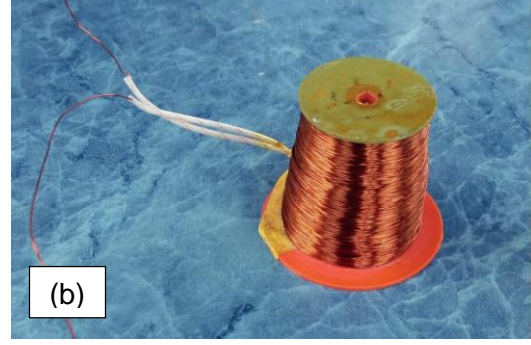
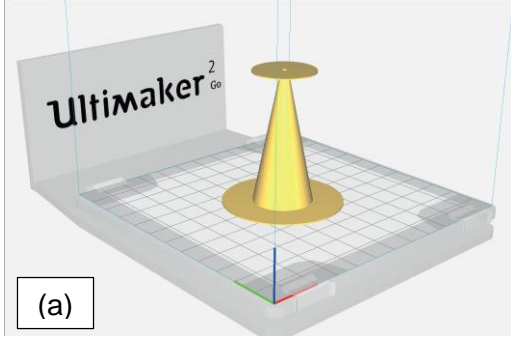


Şekil 13. Farklı nüve uç boyutları için nüvedeki manyetik akı yoğunluğunun değişimi.

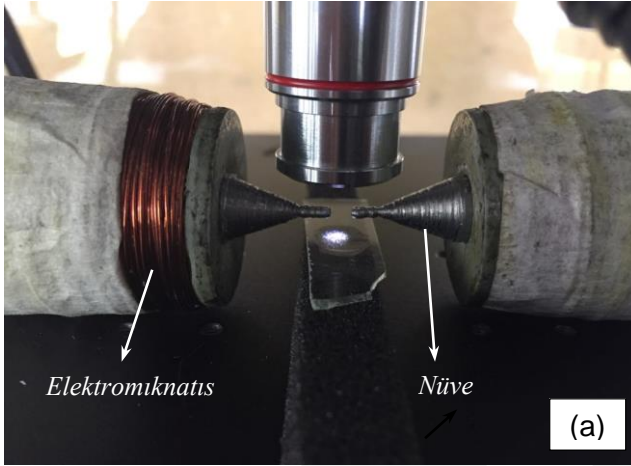
1.8. Elektromıknatis Tabanlı Mikromanipülatör Sistemlerinin Gerçeklenmesi

Kullanılan materyaller şu şekildedir; bir, iki veya dört adet elektromıknatis, bu elektromıknatislere güç sağlayan bir güç devresi, bu elektromıknatislere gelecek olan akım ve gerilimin ayarlanmasında kullanılan bir kontrol devresi, mikro parçacıkların hareketini gözlemlemek için kullanılacak mikroskop ve kamera, mikroskoptan alınan görüntüyü göstermek için kullanılacak bir bilgisayar ve içinde mikro parçacıklardan (bağlanacağı moleküle ya da hücreye göre dışlarında farklı polimer yapı bulunur ve merkezinde bulunan çekirdeğin özelliğine göre ferromanyetik ya da süperparamanyetik olabilirler) bulunan bir solüsyon. Bu proje ile yapılması amaçlanan şey ise bu manyetik mikro parçacıkları kullanarak ve oluşturulan manyetik alan ile bunları kontrol ederek vücut dışındaki (ve gelecekteki çalışmalarla birlikte vücut içindeki) ilaç moleküllerin taşınması, kanserli hücrelerin normal hücrelerden ayrılması sağlanarak kanser tespitinin yapılması, doku yenilenmesi için hücre iskeletinin desteklenmesi gibi biyomedikal alanında ki birçok konuda uygulama alanı bulabilen bir sistem gerçekleştirmektir.

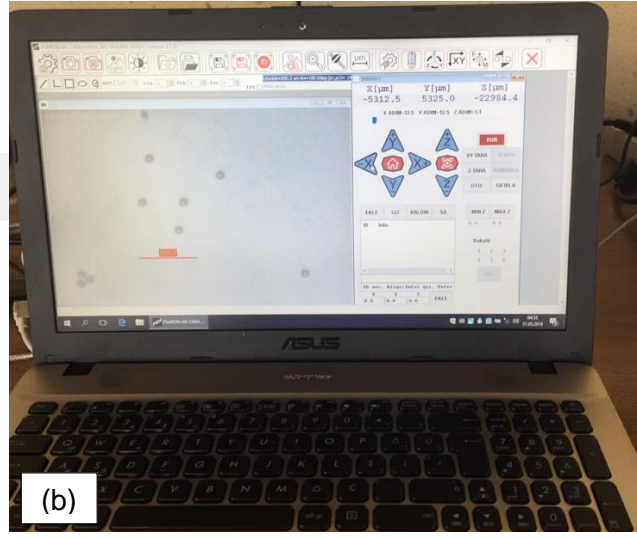
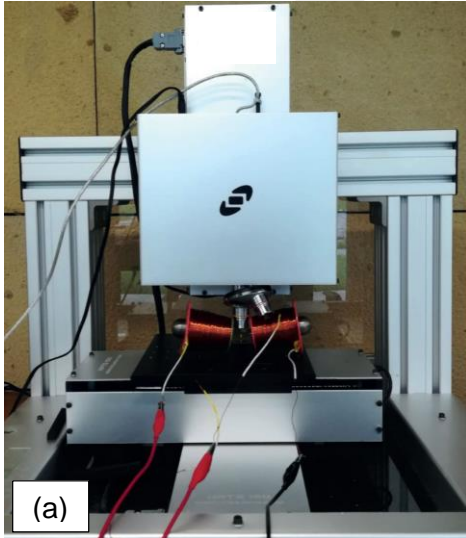
Manyetik mikromanipülatör tasarımında en önemli elementlerden biri bobin tasarımıdır. Bobin tasarımında en iyi sonucu elde edebilmek için FEMM, COMSOL gibi yazılım paketlerinden faydalanılmıştır. Çok sayıda simülasyon sonucunda elde edilen tasarımlar için genellikle 300 ila 2700 arası sarım kullanılarak en uygun sonuçları veren bobinler üretilmiştir. Şekil 14'te görüldüğü gibi 3D yazıcı ile oluşturulan plastik düzenek üzerine 25 AWG numaralı emaye telinden 2700 sarımlı bobinler oluşturulmuştur. Manyetik akı yoğunluğunu kuvvetlendirmek ve mikro-parçacık üzerine yoğunlaştırmak için tasarlanan nüveler çelikten yapılmıştır.



Şekil 14. 3D yazıcı ile istenilen şekilde bobin üretimi.



Şekil 15. İki ve dört elektromıknatıstan oluşan deney düzeneği.



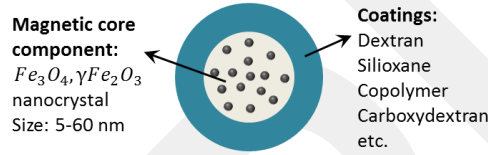
Şekil 16. Deney düzeneği ve parçacık görüntüleme.

Şekil 15 ve 16'da iki ve dört elektromıknatıstan oluşan deney düzeneği ve parçacık görüntüleme sistemi görülmektedir. Tasarlanan elektromıknatısların çalışıp çalışmadığı mikroskop-kamera sistemi yardımıyla test edildi ve 0.1 A ila 1 A arası akım değerleri

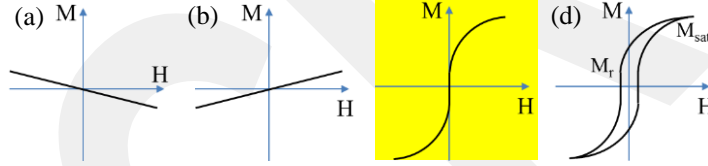
uygulanarak parçacıkların hareketi gözlemlendi. Sonuç olarak, tasarımların uygun sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir.

1.9. Biyoçip ve mikrorobot tasarımı

Bu iş paketinde özellikle biyoçip tasarımı üzerinde duruldu ve mikrorobot olarak küre şeklindeki 4-10 μm boyutlarındaki süperparamanyetik ve ferromanyetik parçacıklar düşünüldü. Mikrorobot olarak düşünülen parçacık ticari olarak satılmakta ve Şekil 17’de görüldüğü gibi iç kısmı manyetik nano-parçacıklardan yapılmakta ve dış kısmı ise uygulamaya özel polimer kaplamadan oluşmaktadır (Fonnum et al., 2005a). Dış kısım kaplaması sadece dekstran gibi polimerlerle olabildiği gibi, farklı antikorlar ve floresan maddelerle de oluşturulabilmektedir. Bu nedenle, proje çalışmalarında bu parçacıkları mikrorobot olarak kullanılabilir. Bu nedenle, proje çalışmalarında bu parçacıkları mikrorobot olarak kullanılabilir.



Şekil 17. Mikrorobot olarak kullanılan süperparamanyetik mikro-parçacık.



Şekil 18. Manyetik malzeme karakteristikleri: (a) diyamanyetik, (b) paramanyetik, (c) süperparamanyetik ve (d) ferromanyetik malzeme.

Bizim çalışmalarımızda daha çok süperparamanyetik parçacıklar kontrol edilen mikrorobot olarak kullanılmaktadır. Süperparamanyetizma ile ferromanyetizma benzer özellikler göstermekle beraber, Şekil 18’de görüldüğü gibi, süperparamanyetik malzemede herhangi bir kalıcı mıknatıstık veya histerezis fenomeni görülmemektedir. Böyle malzemelerin manyetik karakteristiği Langevin fonksiyonu ile verilmektedir (Majetich et al., 1997):

$$M = M_{sat} \left[\coth \left(\frac{mH}{k_B T} \right) - \frac{k_B T}{mH} \right] \quad (6)$$

Burada, M_{sat} doyma mıknatıslanması, m nano-boyutlu manyetik parçacıkların manyetik momenti, H dış manyetik alan, k_B Boltzmann sabiti, and T sıcaklık ($^{\circ}\text{K}$) parametrelerini göstermektedir. Manyetik materyallerin mıknatıslanma eğrileri Şekil 18’de kıyaslama maksadıyla verildi.

Biyoçip teknolojisi elektronik endüstrisinde yıllardır kullanılan çiplerden esinlenerek geliştirilmiştir. Dolayısıyla hazırlanmasında kullanılan malzemeler ve teknikler benzerlik göstermektedir. Biyoçip teknolojisinin ilk ticari ürünü GeneChip ticari adlı Affymetrix

firmasının bir DNA çipidir. Bugün yalnız Kuzey Amerika'da hem DNA hem de protein çipi üreten 20'nin üzerinde firma vardır. Çip malzemesi olarak genellikle, elektronik çiplerde uzun yıllardır kullanılan silikon, cam, kuartz ve plastik (polimetilmetakrilat (PMMA), polidimetilsiloksan (PDMS), naylon, polpropilen, vb.) kullanılmaktadır. Çip yüzeyinde fonksiyonel grupların (OH, COOH, NH₂, SH, vb.) üzerinden prob moleküller yüzeye kovalent bağlarla sağlam olarak bağlanır. Bunların yaratılması için kimyasal (kimyasal ajanlarla etkileştirme) veya fiziksel (fonksiyonel gruplar taşıyan polimerik filmle kaplama veya örneğin plazma da kimyasal grup biriktirme) yöntemler kullanılmaktadır. Biyoçipin oluşturulması için, ikinci adım "prob" moleküllerin (DNA çiplerinde farklı dizilimlerde oligonükleotidler "oligolar", protein çiplerinde farklı yapılar da polipeptidler, genellikle antibadiler, antibadi fragmanları veya farklı dizilimlerde oligopeptidler, peptidler) yüzeye yerleştirilmesidir. Bunun için çeşitli kimyasal ajanlar kullanılarak yüzeydeki fonksiyonel gruplar aktive edilir ve prob moleküllerinin kimyasal tepkimeyle yüzeye kovalent bağlanması sağlanır. Örneğin yüzeyde karboksilik asit (COOH) grupları varsa amino-oligolar (NH₂ takılmış) veya proteinler (NH₂ grupları taşıyor) yüzeye kovalent bağlarla bağlanabilir. Tiyol (SH)-oligoları alkilleme ajanları (örneğin iyodo asetamid veya maleimid kullanarak) yüzey amin gruplarına (NH₂) bağlamak mümkün dür. Burada dikkat edilecek en önemli husus, oligonükleotidleri yüzeye bir uçlarından bağlamaktır, yani yüzeyde dikey olarak durmalarındır. Bu şekilde yüzeyde beklenen hibridizasyon olur.

Çip yüzeyinde yüzlerce bölge ("spot") vardır. Herbir spotda binlerce aynı tür prob oligo yerleşmiştir. Oligo türü yalnızca spottan spota değişmektedir. Bir DNA çipinde böyle bir yapıyı oluşturmak üzere başlıca üç teknik kullanılır. Birinci yöntem fotolitografi olup, elektronik mikroçiplerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. İkincisi mikrosptlama ve üçüncüsü ise ink jet yöntemidir.

Prob oligoları taşıyan çipler hazırlandıktan sonra sıra ölçüm yapmaya gelir. Bunun için tanısı yapılacak olan DNA moleküllerini önce tek sarmal zincirler haline getirmek ve işaretlemek gerekir. Lazere duyarlı fluorasan etiketler (maddeler) kullanmak en yaygın uygulanan yaklaşımdır. Tanısı yapılacak olan etiketli DNA karışımını çip üzerine koyup hibridizasyon olmasını sağlayacak koşullar yaratılır. Bu DNA yüzeyde eşleniğini bulursa tam hibridizasyon olur.

DNA çipleri ile "Genomics" kapsamındaki çalışmaların hemen hemen hepsini yapmak mümkündür. DNA'da genleri ve bunların dizilimleri bulunabilir. Özellikle kriminolojik çalışmalarda çok hızlı olarak DNA testi ile suçlu belirlemesi yapılabilir. Hastalık durumunda ortaya çıkabilecek mutasyonları izleyip, hastalık tanısını koyup, gen ekspresyon profili zamanla nasıl değiştiğini bakıp hastalığın gelişmesi/gerilemesi izlenebilir. Yeni ilaç adaylarının olası toksik etkilerini çok hızlı bir şekilde izleyip eliminasyonu çok kolaylıkla yapılabilir. Potansiyel ilaçların farmakolojik etkilerin çip üzerinde bulunabilir.

"Proteomics" kapsamındaki araştırmalarda kullanılmak üzere protein çipleri geliştirilmekte. Bu çipleri oluştururken prob ("ligand") olarak yüzeye yerleştirilen proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulmamalıdır ve aktif yüzeyi dışa gelecek şekilde bağlanmalıdır. Ayrıca artık proteinin tamamının ligand olarak kullanılması yerine bunun aktif bölgelerinin, yani oligopeptidlerin sentetik olarak yapılması (protein sentezleyici cihazlar kullanılarak), peptid kütüphanelerinin oluşturulması ve protein çiplerinde kullanılması söz konusudur. Peptid kütüphaneleri "faj display tekniği" ile virüs-bakteri sistemlerini kullanarak da

sentezlenebilmektedir. “Protoemics” çalışmaları için peptidleri dahi prob olarak değerlendirmek mümkündür.

Biyoçip teknolojisi ile binlerce gen analizi paralel olarak, etkin yüzey alanı yaklaşık birkaç cm^2 olan bir kredi kartı boyutlarında çip üzerinde yapılabilmektedir.

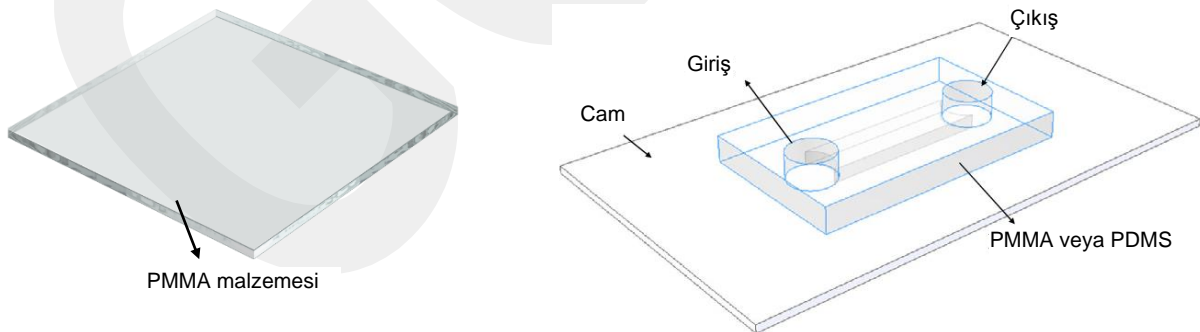
1.9.1. PMMA (Polimetil Metakrilat) ve PDMS (Polidimetilsiloksan)

PMMA malzemesi aynı zamanda Akril veya Plexiglass olarak da bilinir. PMMA, renkli ve renksiz çeşidi bulunan bir plastik cam olup, saydam ve yarı saydam olabilir. Kolay işlenebilen, kesilebilen delinebilen, hafif bir plastik yapısı vardır. Piyasada genellikle 1.5 – 2.5 mm kalınlığında düz levhalar halinde bulunur.

PMMA, yüksek saydamlıkta termoplastik bir polimer olup metilmetakrilat monomer’in polimerizasyonu ile elde edilir. Saydamlığı, estetik ve çizilme dayanıklılığından dolayı, PMMA, cama göre hafif bir alternatiftir. Bazen akrilik cam olarak da adlandırılmaktadır. PMMA’nın temel özellikleri şunlardır:

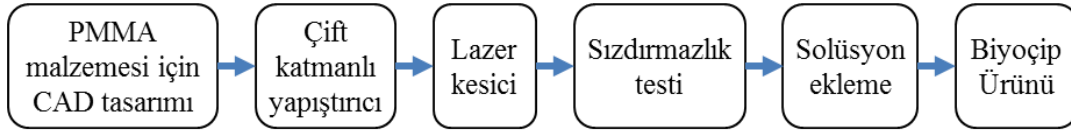
- Olağanüstü optik özellikler, cam şeffaflığına yakın olup ışığın %92 sini geçirir.
- Saydamlık ve parlak görünüm.
- Rijitlik ve boyutsal sağlamlık.
- Sertlik ve çizilmeye karşı dayanıklılık.
- Güneş ışınlarına (ultraviyole radyasyonu) ve hava etkisiyle aşınmaya karşı mükemmel direnç.

Ayrıca, su absorpsiyonu yüksektir fakat gaz geçirgenliği oldukça düşüktür. Bu nedenle, eğer hem su absorpsiyonu hem de gaz geçirgenliği oldukça yüksek olan bir malzemeye ihtiyaç varsa, PDMS (Polidimetilsiloksan) malzemesi kullanılmalıdır. Şekil 19’da tipik bir PMMA malzemesi ve bizim çalışma alanı olarak kullandığımız cam ve PMMA malzemeden oluşturduğumuz biyoçip görülmektedir. Genel anlamda biyoçip tanımına göre daha basit bir tasarım gerçekleştirdik. Bunun temel nedeni, bizim amacımız olan sıvı içerisinde manyetik parçacık kontrolü yapabilmektir. Bütün kontrol tasarımları tamamlandıktan sonra, biyoçip uygun hücre ve antikorlarla donatarak daha fonksiyonel bir hale getirilebilir.



Şekil 19. PMMA malzemesi ve onunla tasarlanan bir biyoçip.

Şekil 20’de biyoçip tasarım adımları blok diyagramlarla gösterilmiştir. Bu adımlar CAD yazılımı ile tasarım, PMMA malzemesine yapıştırıcıların eklenmesi, lazer kesiciye yerleştirme ve kesim işlemini yapılması, kesilen biyoçip katmanlarının birbirine eklenmesi, sızdırmazlık testleri ve son biyoçip ürününün elde edilmesi olarak verilebilir.



Şekil 20. Biyoçip tasarım adımları.

1.9.2. PMMA'nın lazer kesimi ve gravürüne ilişkin malzeme bilgileri

PMMA sıcak şekillendirebilir sentetik, cama benzer termoplastik bir plastiktir. Bu plastik, CO₂-Lazerler ile lazer kesim ve gravür için uygundur. En sık kullanım alanları reklam sanayisi ve levhalandırma ve markalama sektörüdür. Hem ekstrüzyon (XT) hem döküm (GS) PMMA lazer ile işlenebilir. Dökülmüş PMMA'da optimum kesim kenarları ve özellikle kontrast açısından zengin gravürler elde edilebilir. Lazer kesimde oluşan PMMA buharları sorunsuz bir şekilde emilir ve kolaylıkla filtrelenebilir.

Tablo 2'de biyoçip prototipleme için gerekli olan materyaller ve masrafları ve işlem zamanı görülmektedir. Başlangıç kurulumu oldukça masraflı olmasına rağmen, sonraki aşamalarda giderler oldukça makul ve işlem zamanının da oldukça hızlı olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo 2. Protipleme materyali, gideri ve işlem zamanı

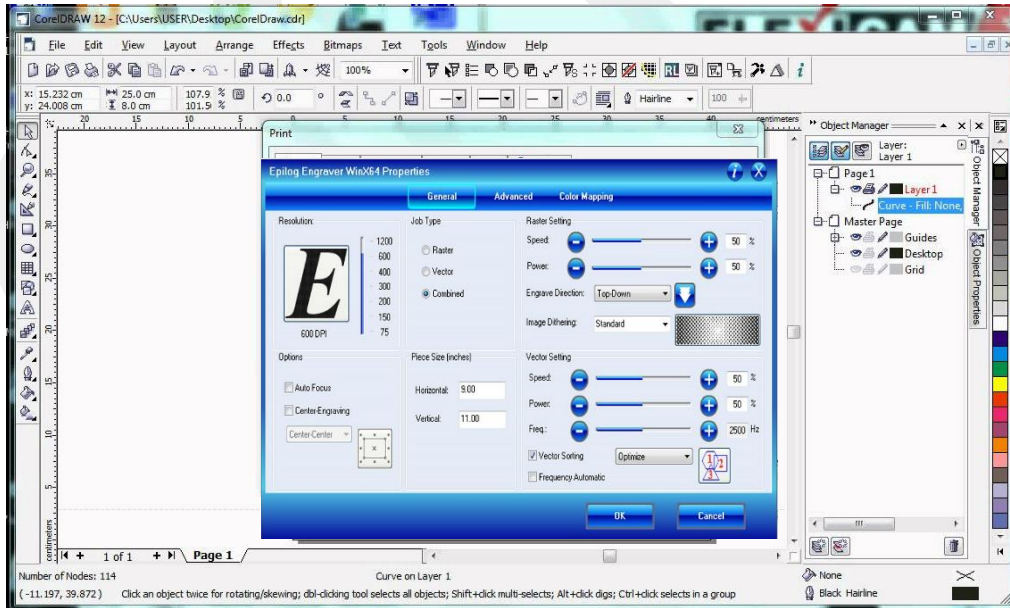
Kurulum giderleri	Lazer kesici, bilgisayar ve Laboratuvar havalandırma sistemi	200.000 TL
Biyoçip yapım gideri	Malzeme, etanol, elektrik ve yıllık bakım	15 TL
İşlem zamanı	Biyoçip fabrikasyonu (makine kurulumu, malzeme hazırlanması ve lazer kesim)	15 - 30 dakika

Epilog Zing 16 Model Lazer Kesici (Şekil 21): Lazer kesici sistemi, lazer başlığı, kılavuz rayı, yüksek doğruluklu optik sistem, elektronik kontrol ünitesi ve CAD yazılımı bölümlerinden oluşmaktadır. Lazer kesicini çalışma alanı 406 x 305 mm civarında olup, malzemeleri çalışma yüzeyinden biraz yukarıda tutan vektör kesme ızgarası kullanılarak kaliteli köşeler elde edilebilmektedir. Kılavuz rayları yüksek hızlı step motorları ile kontrol edilmektedir. Lazer başlığı görünür kırmızı lazer ışını kullanarak kesilen veya gravürlenmiş (oyulan) bölgeyi göstermektedir. Bu özellik oluşabilecek hataları önceden görmemize olanak sağlamaktadır. Lazer kaynağı olarak CO₂ lazer sistemi kullanılmaktadır, bunun için 40 Watt güç tüketimine ihtiyaç duyulmakta ve hava ile soğutma yapılmaktadır. Sistem 100 ile 1000 dpi arasında kullanıcı kontrollü çözünürlüğe olanak sağlamaktadır. Bu lazer yazıcı kağıt, cam, akrilik, tahta gibi malzemelere şekil vermek için kullanılabilir, ancak PVC ve metal malzemeler kesinlikle kullanılmamalıdır.



Şekil 21. Lazer kesici ve havalandırma sistemi.

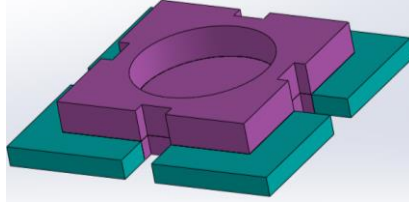
Lazer kesim için kullanılan CAD yazılımı, CorelDraw, AutoCAD veya LaserWork olarak adlandırılan bağımsız yazılım temelli olabilmektedir. Bizim kullandığımız sistemde şekilde görülen CorelDraw tabanlı yazılım bulunmaktadır (Şekil 22). Bu yazılım oldukça basit olup, kullanımı kolaydır. Uygun boyutlarda şekil çizimi yapıldıktan sonra çıkış resmi lazer yazıcıya gönderilerek istenilen kesim şeklinin elde edilmesi sağlanmaktadır. Zing 16 model lazer kesici kolay kullanımlı bir yazılım arayüzüne ve fotoğrafları güçlü bir şekilde işlemeye olanak sağlayan PhotoLaser Plus adlı bir yazılım kullanmaktadır.



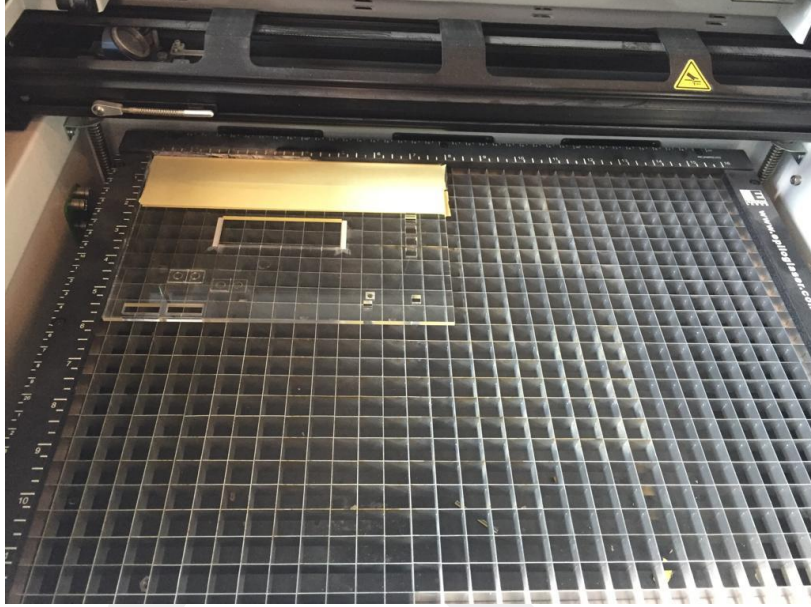
Şekil 22. Yazılım arayüzü.

Bizim tasarımlarımızda, SolidCAM yazılımı kullanılarak uygun 3D şekiller elde edildikten sonra, son şekil dosyaları CorelDraw yazılımına aktarıldı. Aşağıda, biyoçip üretiminde kullanılan önemli aşamalar adım adım gösterilmiştir:

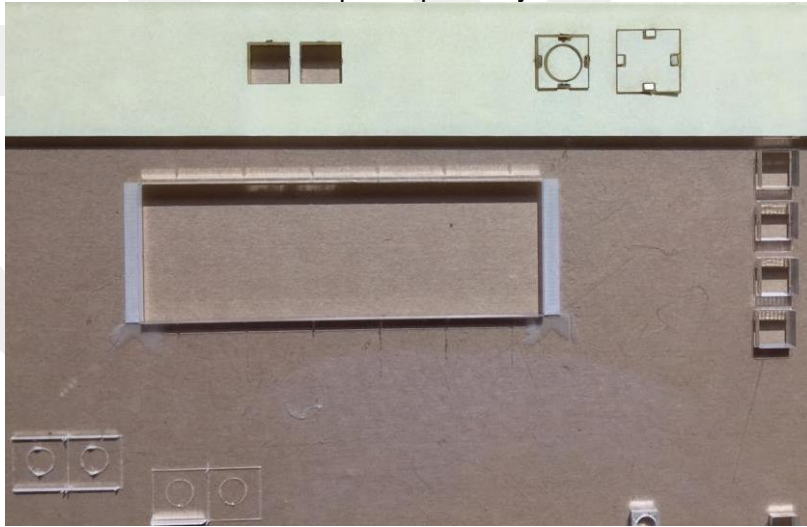
1- Solid CAM ile tasarım



2- PMMA'nin lazer kesiciye yerleştirilmesi



3- Kesilen prototiplerin ayrılması



4- Prototiplerden kesilen parçaların ve yapıştırıcıların ayrılması



5- Farklı tasarımlar için ön ve arka katmanların birbirine yapıştırılması ve sızdırmazlık testleri



Yukarıdaki örneklerde görüldüğü gibi birkaç farklı modelden oluşan çok sayıda biyoçip prototipi üretildi ve deneysel çalışmalarda kullanıldı. PMMA malzemesi ucuz olduğundan ve hızlı bir üretim yapabildiğinden, ihtiyaca ve elektromıknatısların yerleştirilmesine göre uygun prototipleri her zaman yapılabilir.

Özetle, bu kısımda manyetik mikromanipülasyon ve mikroparçacık ile ilgili ayrıntılı bir tarama yaptıktan sonra, nümerik ve deneysel tasarımlar farklı açılardan ele alınarak tamamlanmıştır. Bundan sonra yapılan modelleme ve kontrol çalışmaları buradaki tasarımların üzerine kurulmuştur.

2. MANYETİK MİKROROBOT SİSTEMİNİN MODELLENMESİ VE ANALİZİ

İlk prensipler analiz metodu düşünüldüğünde, manyetik aktüatör tasarımında karşılaşılan manyetostatik problemin çözümünde analitik veya nümerik yaklaşımlar kullanılabilir. Biot-Savart yasası gibi analitik metotlar manyetik problemlerin çözümünde kullanılabilir, ancak karmaşık geometri ve farklı malzemelerin kullanıldığı tasarımların analitik metotlarla çözümü oldukça zordur. Dolayısıyla, sonlu elemanlar metodunu kullanan nümerik çözüm metotlarını kullanmak daha doğru bir yoldur. Bu amaçla mühendislik problemlerinin çözümünde oldukça güçlü bir yazılım olan *COMSOL Multiphysics* yazılımı kullanılabilir. Bizim çalışmalarımızda hem COMSOL hem de FEMM gibi yazılımlar iki boyutlu ve üç boyutlu çözümler elde etmek için kullanılmaktadır. Yazılım tabanlı nümerik çalışmalarda, manyetostatik problemi tanımlayan kısmi diferansiyel denklemler, yani Maxwell denklemleri, aşağıdaki eşitliklerle tanımlanır:

$$\begin{aligned} B &= \nabla \times A \\ \nabla \times H &= J \end{aligned} \quad (7)$$

burada manyetik akı yoğunluğu B , manyetik vektör potansiyel A , manyetik alan yoğunluğu H ve akım yoğunluğu J ile gösterilmiştir. Akım yoğunluğu J aşağıdaki gibi tanımlanır,

$$\begin{aligned} J &= \sigma E + J_e \\ J_e &= NI_{coil} / A_{coil} \end{aligned} \quad (8)$$

denklemlerde elektrik alan yoğunluğu E , elektriksel iletkenlik σ , bobindeki sarım sayısı N , bobin akımı I_{coil} , ve bobinin toplam kesit alanı A_{coil} ile tanımlanmıştır. COMSOL yazılımı manyetik vektör potansiyeli A 'nın çözümünden manyetik alan B ve ilgilenilen bölgedeki ilgili parametreleri hesaplamaktadır. Programın ağırlığından dolayı ve yüksek doğrulukta hesaplamalar yapabilmek için nümerik hesaplamalarda kuvvetli bir bilgisayar kullanılmalıdır. Manyetik alan yoğunluğu hesaplandıktan sonra süperparamanyetik parçacık üzerindeki manyetik kuvvet hesaplanmaktadır. Bu kuvvet aşağıdaki denklemlerle hesaplanabilir (Shevkopyas et al., 2007),

$$F = \frac{1}{2} \nabla (m(B) \cdot B) \quad (9)$$

denklemlerde parçacığın manyetik momenti $m(B)$ olup, $m = V_b \chi B / \mu_0$ ile tanımlanmıştır. Dolayısıyla normal çalışma koşullarında parçacık üzerindeki manyetik kuvvet aşağıdaki denklemlerle hesaplanabilir:

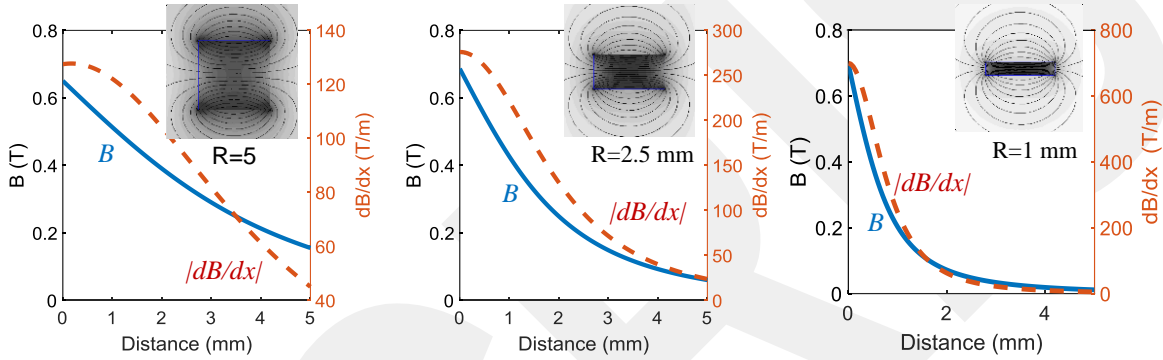
$$F = \frac{V_b \chi}{2\mu_0} \nabla |B|^2 \quad (10)$$

burada manyetik alınganlık (suseptibilite) χ ve parçacığın volümü V_b ile verilebilir. Diğer taraftan, manyetik doyum koşullarında, üretilen manyetik kuvvet değeri

$$F = \frac{1}{2} \nabla (m_{sat} \cdot B) \quad (11)$$

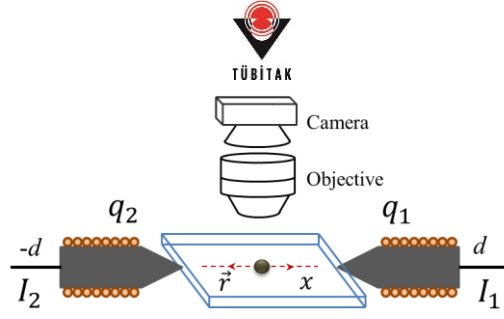
ile verilebilir. Burada manyetik momentin doyum değeri m_{sat} ile tanımlanmıştır.

Yukarıdaki denklemde görüldüğü gibi, harici manyetik alana maruz kalan bir süperparamanyetik parçacığı etkileyen kuvvet manyetik alanın karesinin gradyanı ile orantılıdır. Bu kuvveti üretebilmek için uygun bir manyetik bir mikromanipülatör tasarlanmalıdır. Büyük mıknatıslar güçlü manyetik alanlar üretir, ancak zayıf alan gradyanı oluşturur ve böylece geniş bir alanda yavaşça değişen kuvvetler oluşturur. Küçük mıknatıslarla güçlü mıknatıs kuvvetleri ve net alan gradyanları üretmek mümkündür, ancak manyetik kuvvet mesafeye bağlı olarak hızlı bir şekilde azalır. Şekil 23'te, N52 dereceli neodimyum mıknatısının (R'nin yarıçap olduğu) farklı boyutları için bu özellikler gösterilmiştir ve bu sonuçlar elektromıknatıslarla da uyumludur. Bu nedenle, mıknatıslara yakın bölgelerde manyetik kuvvet üretmek istenilen bir durum olarak ortaya çıkmaktadır. Manyetik kuvvet tek veya çoklu mıknatıslar tarafından üretilebilir. Ancak, uzaysal (çok boyutlu) kontrol ve tork üretimi gibi farklı uygulama gereksinimlerini karşılamak için, elektromıknatısların çoklu elektromıknatısların uygun bir geometri ile yapılandırılması gerekmektedir.



Şekil 23. Manyetik alan ve alan gradyanının mıknatıs boyutuna göre değişimi.

Yatay manyetik kısaç temelli çift bir elektromıknatıs tasarımı Şekil 24'de gösterildiği gibidir. Tasarımlarda, biz manyetik parçacık davranışına ilişkin kaydadeğer faktörleri hesaba katıyoruz. Manyetik parçacık veya mikrorobotun sıvı bir ortamda çalıştığını göz önüne aldığımızda, manyetik parçacıkların davranışını etkileyen bazı temel faktörler mevcuttur. Akışkanın viskozitesi, sürüklenme kuvveti ve manyetik kuvvet üretimi ile direk bir şekilde ilgilidir. Parçacığın büyüklüğü ve manyetik içeriği kuvvet dengesi üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Sıcaklık ve iyonik kuvvet sıvı solüsyonun kararlılığını etkilemektedir. Elektromıknatısların kutup ucu, parçacığı çekmeye yeterli manyetik kuvvet üretmek için manyetik parçacığa yeteri kadar yakın olmalıdır. Üretilen manyetik kuvvet uygun nüve tasarımlarıyla güçlendirilmelidir. Örneğin, bizim çalışmalarımızda, güçlü manyetik kuvvet üretimleri için nüveyi çelik bir malzemeyle tasarladık. Bunların yanında, tasarımlarda malzemenin manyetik doyumluğu ve histerezis etkileri sağlıklı işleyişlerde dikkate alınmaktadır. Yine, manyetik parçacıkların konumunu ölçmek için kullanılan kamera-mikroskop sistemi biyoçipe yeterince yakın olmalıdır ve bundan dolayı elektromıknatısların geometrik yerleşimi sınırlı olabilmektedir.



Şekil 24. Yatay elektromıknatıslarla oluşturulmuş bir manyetik mikromanipülator.

2.1. Manyetik Parçacık (Mikrorobot) Dinamiği

Şekil 24'deki şema göz önüne alındığında, Newton'un ikinci hareket yasasını ve x-doğrultusundaki bağımsız hareketini düşünerek, sıvı ortamdaki manyetik parçacık dinamiği, takip edilen eşitlik gibi verilir

$$m\ddot{x} + \sigma\dot{x} = F_m + F_t + F_g + F_o \quad (12)$$

Burada, m (kg) parçacığın kütlesini, σ (Ns/m) sıvı çözeltilerde parçacığın sürüklenme katsayısını, F_m , F_t , F_g ve F_o (N) sırasıyla manyetik kuvveti, termal kuvveti, yer çekimi kuvveti ve diğer kuvvetleri ifade etmektedir.

Stokes'un yasasına göre (Happel and Brenner, 1983) viskoz bir akışkanda küresel bir nesne için sürüklenme katsayısı takip edildiği gibi verilir

$$\sigma = 6\pi\eta\beta R \quad (13)$$

Burada, η akışkanın dinamik viskozunu, β ise $1 \leq \beta \leq 3$ olarak değişen doğrulama faktörünü, ve R küresel parçacığın yarıçapını ifade eder.

Parçacık üzerindeki sıvı moleküllerin etkileri sebebiyle F_t (N) rasgele termal kuvveti ifade eder (aynı zamanda *Brownian kuvveti* olarak da bilinir). Termal kuvveti güç spektrum yoğunluğu $PSD(F_t) = 4k_B T \sigma$ olan beyaz gürültü ile tarif edilir, burada $k_B = 1.38 \times 10^{-23}$ (J/K) Boltzmann sabitidir, T (K) ise mutlak sıcaklıktır (Gittes and Schmidt, 1998). Rastgele özellikli termal kuvvet takip edildiği gibi modellenenabilir (Kim and Zydney, 2004)

$$F_t = \delta(2\sigma k_B T / T_s)^{1/2} \quad (14)$$

burada, δ sıfır ortalama ve birim varyansı ile beyaz gürültüdür ve T_s örnekleme zamanıdır. Tek taraflı PSD'ler düşünülür yani parçacık sadece termal kuvvet tarafından uyarıldığında sıvı (örneğin su) içinde serbest difüzyona uğrayacaktır ($F_x = 0$).

Parçacığın suya batmaması yönünde etki eden yer çekimi kuvveti takip edildiği gibi verilebilir (Hejazian et al., 2015)

$$F_g = -V_p(\rho_p - \rho_f)g \quad (15)$$

burada, V_p , ρ_p , ρ_f ve g sırasıyla parçacığın hacmini, parçacık yoğunluğunu, sıvı yoğunluğunu ve yerçekim ivmesini ifade eder.

Bir manyetik parçacık üzerine davranan manyetik kuvvet, manyetik momente m (Am^2) ve manyetik akı yoğunluğunun B (T) gradyanına bağlıdır. Manyetik moment (veya bir nokta benzeri manyetik dipol üzerinde etkili olan manyetik kuvvet), denklem (9)'teki gibi manyetik enerjinin türevi olarak yazılabilir,

$$F_m = \nabla(m \cdot B)/2 \quad (16)$$

Bu tarif uzaysal koordinatların güçlü bir fonksiyonudur. Denklem (16) kuvvet hesaplamasında kullanılabilir de miroparçacık üzerinde indüklenen manyetizasyonun etkisi de dikkate alınmalıdır. Yani, micro-parçacık dış manyetik alan ile manyetize edildiğinde, bu dış manyetik alana ters yönde etki eden bir öz-alan meydana gelmektedir. Bu öz-alana, de-manyetizasyon alan etkisi de denir ve aşağıdaki gibi tanımlanabilir

$$\vec{H}_{in} = \vec{H} + \vec{H}_d \quad (17)$$

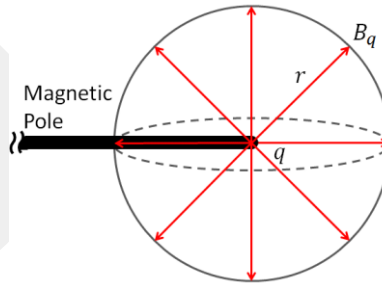
Burada, de-manyetizasyon alanı $\vec{H}_d = -N\vec{M}$ ile tanımlanır ve küresel bir parçacık için de-manyetizasyon faktörü $N = 1/3$ 'tür. Küresel malzemenin manyetizasyonu $\vec{M} = \chi\vec{H}_{in}$ ve $\chi = (\mu - \mu_0)/\mu_0$ ile tanımlarsak, manyetik bir parçacığın manyetik momenti aşağıdaki gibi olur,

$$m = \frac{3V_b}{\mu_0} \frac{\mu - \mu_0}{\mu + 2\mu_0} B \quad (18)$$

Burada, μ manyetik parçacığın geçirgenliğini ve V_b parçacığın hacmini ifade eder. Bu nedenle, manyetik kuvvet aşağıdaki gibi yazılabilir

$$F_m = \frac{3V_b}{\mu_0} \frac{\mu - \mu_0}{\mu + 2\mu_0} (B \cdot \nabla)B \quad (19)$$

Manyetik kuvveti hesaplamak için, manyetik alan vektörünün bileşenleri bilinmeye ihtiyaç duyulmaktadır. Aksi takdirde, manyetik kuvvet hesaplamaları, bazı varsayımlar kullanarak, yani deneysel sonuçlar ve nokta manyetik yük yaklaşımı kullanarak belirlenebilir ve basitleştirilebilir. Manyetik parçacıkların manyetizasyonu veya manyetik momenti bazı çalışmalarda deneysel olarak da verilmiştir. Bizim çalışmalarımızda ise manyetik alan B , manyetik kuvveti hesaplamak için analitik yollarla belirlenecektir. Bunun için ilk olarak bir nokta manyetik kutup düşünelim (nüvenin ucunun yeterince ince olduğunu varsayarak böyle bir yaklaşımda bulunabiliriz). Manyetik monopol yaklaşımı Şekil 25'te görülüyor.



Şekil 25. Manyetik monopol yaklaşımı.

Bu durumda manyetik yük q tarafından r konumunda üretilen manyetik alan, takip edildiği gibi yazılabilir

$$B = k_m \frac{q}{r^2} \hat{u} \quad (20)$$

Burada, r (m) manyetik yükün yerleşkesinden manyetik parçacığa çıkan vektördür, q (Am) manyetik yüküdür, \hat{u} birim yönlü vektördür, ve $k_m = \mu_0/4\pi$. Böylelikle, üretilen manyetik kuvvet takip edildiği gibi olur

$$F_m = \frac{4k_Q k_m^2}{d^5} q^2 \hat{u} \quad (21)$$

Burada, $k_Q = 3V_b(\mu - \mu_0)/(2\mu_0(\mu + 2\mu_0))$, ve $r = d$ (m) çalışma bölgesinin yarıçapıdır. Şimdi, biz manyetik yük q 'yü tanımlamaya ihtiyaç duyuyoruz. Manyetik yük q ve manyetik akı ϕ arasındaki ilişki aşağıdaki gibi verilir

$$q = \phi/\mu_0 \quad (22)$$

Manyetik kuvvet modellememizdeki ikinci yaklaşım olarak manyetik devre yaklaşımını kullanacağız. Manyetik devreyi aynı elektromıknatıslar gibi düşünerek Ampere'nin döngü yasasının manyetik devreye uygulanması takip edildiği gibi sonuçlanır

$$\phi = N_c I / R_a \quad (23)$$

Burada, N_c bobinlerin sarmal sayısını, $R_a = g_a/(\mu_0 A_a)$ olarak verilen, R_a hava boşluğunun manyetik direncini, $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ (Tm/A) olarak verilen havanın geçirgenliğini, g_a (m) hava boşluğunu ve A_a (m²) kesit alanını ifade eder. Denklem (22) ve (23)'ü denklem (21)'de yerine koyarak, çalışma bölgesinin merkezi ($x = 0$)'da yatay elektromıknatıslar için manyetik kuvvet modeli, takip edildiği gibi elde edilir

$$F_m = \left(\frac{k_Q k_m^2}{d^5} \right) \left(\frac{2N_c}{\mu_0 R_a} \right)^2 (I_1^2 - I_2^2) \quad (24)$$

Bu eşitlik, çalışma bölgesi etrafında yatay manyetik mikromanipülatörün ürettiği manyetik alanın akım ile olan ilişkisini sunmaktadır.

Bazı diğer kuvvetler de, kaldırma kuvveti, parçacık-parçacık etkileşim kuvveti, manyetik etkileşim kuvveti, van der Waals çekim kuvveti, termoforetik kuvveti ve parçacıklar arasındaki elektrostatik etkileşim kuvveti de dahil olmak üzere mikro-parçacık üzerinde bir etkiye sahip olabilir. Uygulamaya bağlı olarak, bu kuvvetlerin bir kısmı kuvvet denge denkleminde eklenebilir. Diğer taraftan, parçacık büyüklüğüne, çalışma ortamına ve manyetik kuvvet seviyesine bağlı olarak bu kuvvetlerin çoğunu ihmal etmek mümkündür. Elektromıknatıslar nispeten yüksek bir manyetik alan ürettiklerinden, manyetik kuvvet ve sürüklenme kuvveti en baskın kuvvetlerdir ve bu nedenle tüm diğer kuvvetler sistem tasarımı ve analizinde ihmal edilebilir. Özellikle, manyetik kuvvet istenen kontrol eylemlerini karşılamak için yeterli bir şekilde üretilmelidir.

Bir diğer modellenmesi gereken kısım da elektromıknatıslardır, KVL yasası uygulayarak aşağıdaki model elde edilebilir,

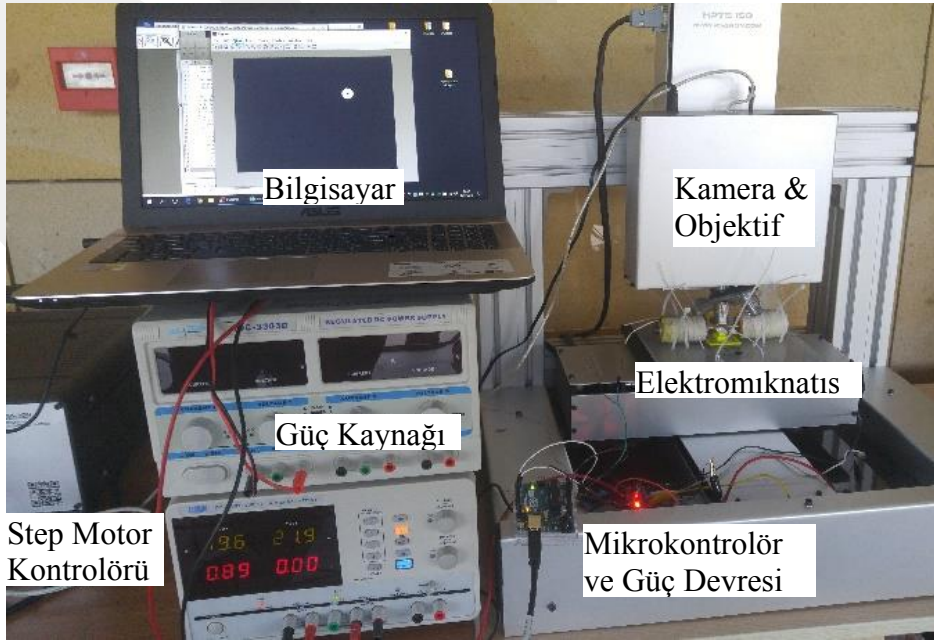
$$L \frac{dI_i}{dt} + RI_i = V_i \Rightarrow \frac{I_i(s)}{V_i(s)} = \frac{K_e}{\tau_e s + 1} \quad (25)$$

Burada L bobin indüktansını, R bobin rezistansını ve V_i 'de uygulanan kontrol voltajını göstermektedir. Yaptığımız analizlerde, elektrik sistemin oldukça hızlı ve karalı bir dinamiğe sahip olduğunu gözlemledik. Yani elektrik modeli (25)'in zaman sabitesi $\tau_e = L/R \approx 5 \times 10^{-3}$ s olarak tespit edildi. Bu nedenle, mikromanipülatör sisteminin tasarım ve analizlerinde elektriksel dinamiğin etkisi ihmal edilecektir.

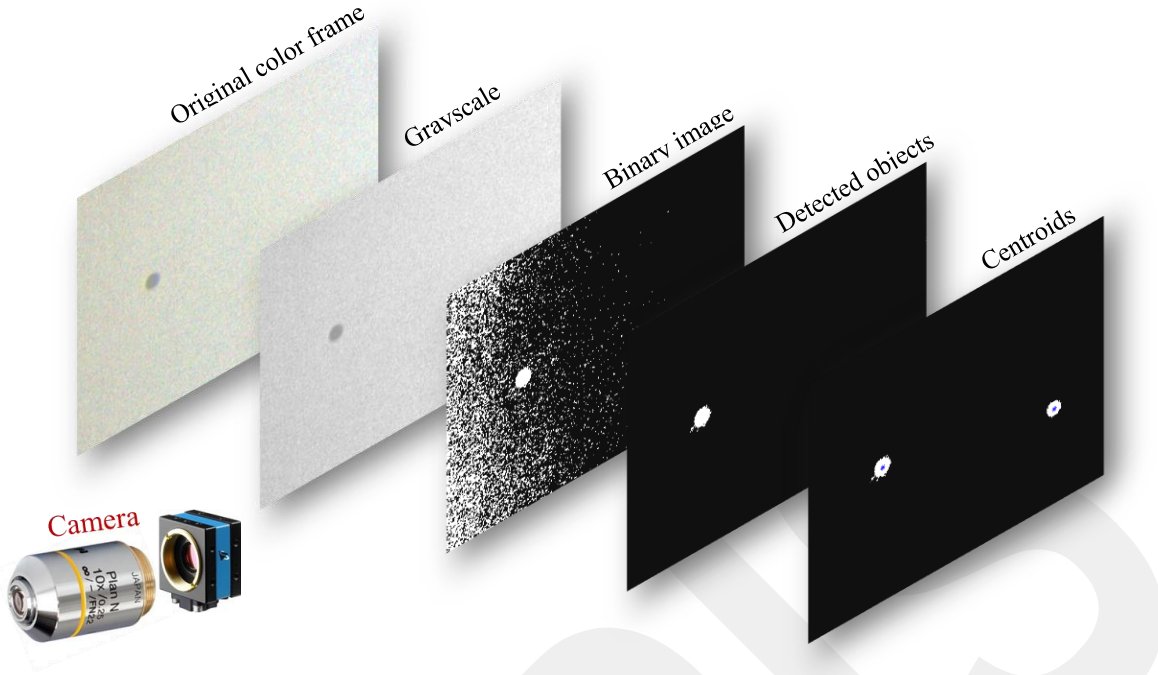
2.2. Modellerin deneysel çalışmalarla doğrulanması

Genel olarak, hassas ve hızlı kontrol olayları için geri beslemeli bir kontrol mekanizmasına ihtiyaç duyulur. Manyetik manipülatörlerin etkili sertliği geri beslemeli kontrol sistemi tarafından belirlenir (Eroğlu and Ablaş, 2016a). Analiz, ayarlama ve kontrol tasarım amaçları için, ilk prensip yaklaşımı sistem modelini elde etmek için kullanıldı. Bu sistem modeli aynı zamanda kuvvet ve akım ihtiyaçlarını hesaplamak ve kontrol parametrelerini tahmin etmek için de kullanılacaktır.

Elde edilen modelin doğrulanması için Şekil 26'da verilen deneysel kurulum yapıldı. Deneysel kurulum görüldüğü gibi, elektromıknatıslar, biyoçip, kamera ve objektif sistemi, bilgisayar, dc güç kaynakları, mikrokontrolör ve güç devresi, ve Kartezyen robot sisteminden oluşmaktadır. İhtiyaç duyulan programların çoğu Matlab yazılımı kullanılarak yapıldı. Biyoçip, daha önce anlatıldığı gibi, olarak pleksiglas olarak bilinen Polimetil metakrilat (PMMA) malzemeden yapıldı ve akışkan haznesi olarak kullanılmaktadır. Kartezyen robot sistemi (veya kartezyen manipülatör), xyz yönlerinde çalışabilen ve step motorlarla kontrol edilen bir mikro-manipülatör olup ve kamera sisteminin konumunu ayarlamak için kullanılmaktadır. Bu kartezyen robot sayesinde birkaç mikrometre civarında olan ince motor çözünürlüğü ile farklı boyutlardaki mikro-parçacıklara odaklanabilmekteyiz. Veri toplama ve işleme için, yüksek performanslı CPU ve Matlab yazılımı ile donatılmış bir bilgisayar terminali kullanıldı. Parçacığı tespit etme ve izleme için Matlab-temelli bir görüntü işleme programı geliştirildi. Bir küresel parçacığın merkezini bulma ve izleme algoritması oluşturulurken Şekil 27'deki adımlar kullanıldı. Bu programdaki ana bileşenlerden biri parçacık ile arka plan arasındaki parlaklık farkını ayırabilen bir eşik filtresinin tasarımını içermektedir. Elektromıknatısları çalıştırmak ve kontrol etmek için, Arduino mikrokontrolör ve MOSFET kontrollü akım kaynakları tasarlandı ve kullanıldı.



Şekil 26. Deneysel kurulum.



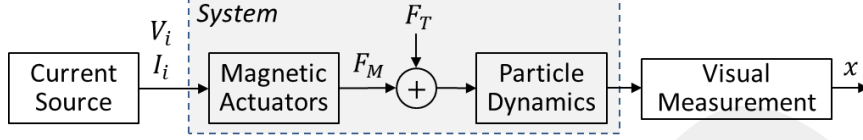
Şekil 27. Parçacık tespiti ve takibi için yazılan resim işleme programı adımları.

Şekil 26'da bir fotoğrafı görülen deneysel kurulum kullanılarak gerekli deneysel çalışmalar yapıldı. Geri beslemede kullanılan veriler örnekleme frekansı 640x480 piksel için 53 fps (frame/s) olan bir endüstriyel kamera ve 10X büyütme yapan bir lens kullanılarak başarıldı. Elektromıknatısları kontrol edebilmek için 0-30 V ve 0-3 A çıkışları olan dc güç kaynakları kullanıldı. Atmega mikrokontrolörünün PWM çıkışları bir güç arayüz devresi ile beraber kullanarak elektromıknatısların ihtiyaç duyduğu akım değerleri sağlandı. Deneyler yapılırken ilk olarak çok sayıda süperparamanyetik mikro-parçacığı çalışma alanına ekledik ve gördük ki dış manyetik alan etkisinde kalan bu mikro-parçacıklar topaklanmaktadır, Şekil 28'de görüldüğü gibi. Bu durumda tasarlanan mikromanipülatörün bu topaklanan ve hizalanan parçacıkları kontrol etmesi mümkün olmamaktadır. Sonuç olarak, uygun bir seyrekleştirme işlemi uygulayarak, tek bir süperparamanyetik parçacığı kontrol etmek için yoğunlaştık.

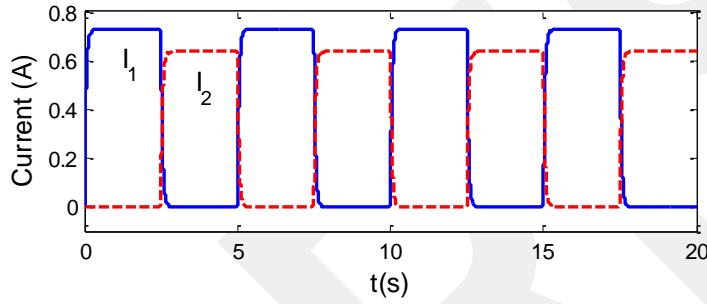


Şekil 28. Dış manyetik alan altında mikro-parçacıkların topaklanması.

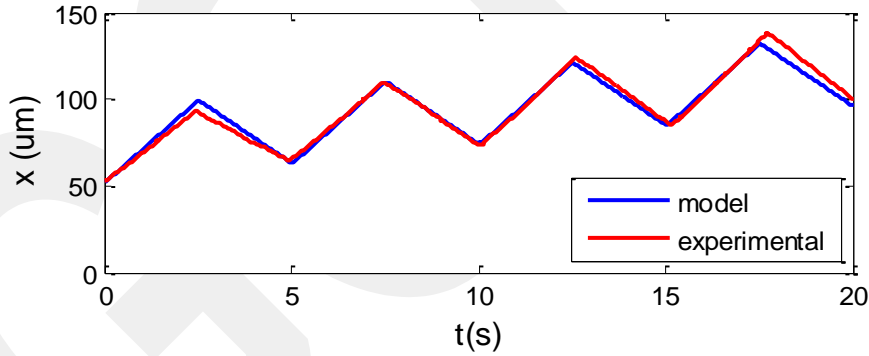
Elde edilen modelleri doğrulayabilmek için, Şekil 29'da blok diyagramlarla verilen adım test metodunu uyguladık. Elektromıknatlara Şekil 30'daki pals şeklindeki akımları uygulayarak sistemi açık çevrimde çalıştırdık ve görüntüleme sistemi ile mikro-parçacığın pozisyonunu ölçtük. Daha sonra modelimizin parametrelerini ayarlayarak deneysel olarak elde ettiğimiz data ile eşleştirmeye çalıştık. Bunun sonucunda Şekil 31'de görülen yüksek doğrulukta çalışan bir model elde ettik.



Şekil 29. Adım sinyali ile modelleme ve model doğrulama.

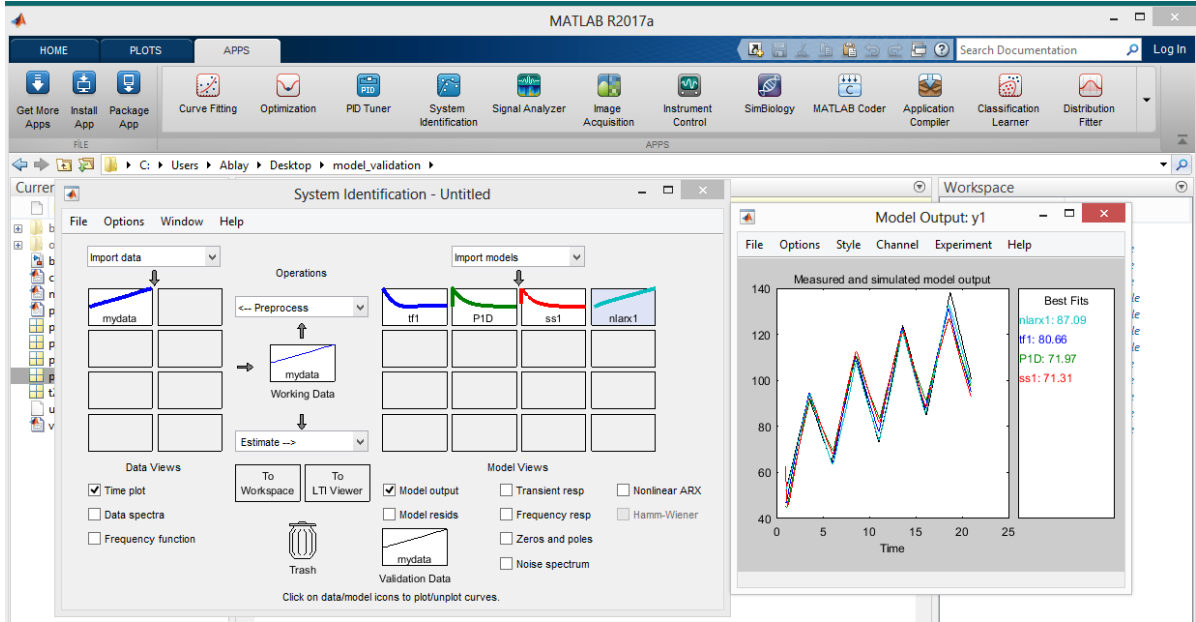


Şekil 30. Akım test sinyalleri.

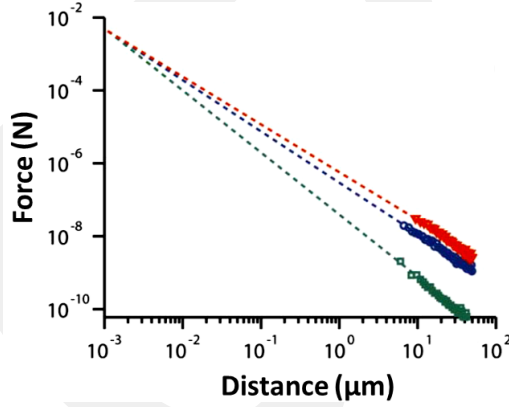


Şekil 31. Model doğrulama.

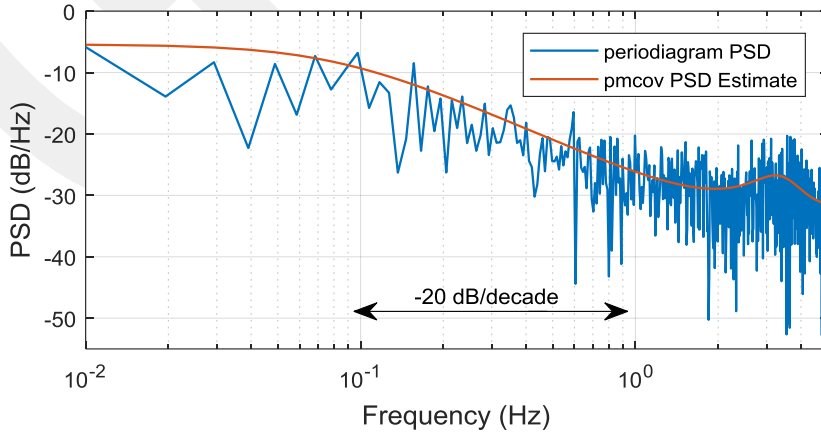
MATLAB'ın sunduğu "system identification toolbox" da kullanılarak model tanımlama ve doğrulama işlemlerini de yaptık. Şekil 32'de görüldüğü gibi transfer fonksiyonu, durum-uzay modelleri, proses modeli ve non-linear ARX modelleri analizlerde kullanıldı. Sonuç olarak, bizim ilk prensipler temelinde elde ettiğimiz modelin parametreleri uygun seçilerek elde edilen model tasarım ve analizlerde kullanılmasına karar verdik. Bunun temel nedeni ilk prensiplere göre elde edilen modelin gerçek fiziksel sisteme ait tüm özellikleri yansıtmasıdır, diğer yandan MATLAB'ın sunduğu modeller de doğru sonuç veriyor fakat modellerdeki parametreleri tam olarak fiziksel sistemle bağdaştırmak mümkün olmamakta.



Şekil 32. Matlab 'system identification toolbox' ile modelleme ve model doğrulama.



Şekil 33. Manyetik kuvvet ile mesafe ilişkisinin belirlenmesi.



Şekil 34. Termal (Brownian) kuvvetin karakterizasyonu.

Deneyisel çalışmalarda 0.1s'lik nispeten büyük örnekleme süresine verileri topladık. Örnekleme zamanını belirleyen etmenler kameradan alınan görüntünün 50 frame/s olması ve görüntü işleme süresidir. Daha küçük örnekleme zamanı için siyah-beyaz kamera kullanımı ve arka plan gürültüsü daha az olan bir çalışma alanı (biyoçip) olması gerekmektedir. Manyetik doyum şartları göz önüne alındığında, akım değerlerini 1 A ile sınırlandırdık. Uygulanan 0.5 ile 1 A civarındaki akım değerleri için üretilen manyetik kuvvetin mesafe ile değişimini model doğrulamadan sonra Şekil 33'teki gibi hesapladık. Görüldüğü gibi manyetik kuvvet mesafeye bağlı olarak logaritmik olarak azalmaktadır. Bu durum çok geniş alanlarda mikro-parçacık kontrolünü zorlaştırmaktadır. Modeli etkileyen bir diğer önemli kuvvet ise termal gürültüdür. Termal gürültü kuvvetini Şekil 34'teki gibi karakterize edebildik. Görüldüğü gibi özellikle düşük frekanslarda termal kuvvet oldukça yüksek değerler almakta ve frekansa bağlı olarak $1/f^2$ ile değişmektedir, bu durum -20 dB/decade ile gösterilen değişimle belirlenmektedir. Sistemin düşük frekanslarda çalıştırılacağı düşünüldüğünde, termal kuvvetin kontrol doğruluğu üzerine önemli etkileri olacağını düşünmekteyiz.

2.3. Model Analizi

Mikromanipulatör sistemindeki elektromıknatıslar aynı parametre değerleriyle eşdeğer olarak tasarlandı ve süperparamenyetik mikroparçacığı x-yönünde her iki yönde çekebilmesi için simetrik olarak yerleştirildi. Çalışma alanının merkezinin elektromıknatıs nüve ucundan d mm mesafede olduğu düşünülürse, mikroparçacığın pozisyonu x- yönünde $x \in [-d, d]$ olarak tanımlandı. Model (12)'deki parametreler göz önüne alındığında, parçacığın kütlesinin yaklaşık olarak $m \sim 10^{-15}$ kg, ve sürtünme katsayısının da $\sigma \sim 10^{-7}$ Ns/m olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, basit bir karşılaştırma ile atalet terimi ile ilgili kuvvet $m\ddot{x}$, aslında sürtünmeden kaynaklanan kuvvet $\sigma\dot{x}$ karşısında oldukça küçük bir değere sahip olmaktadır. Yani, atalet kuvveti, analizleri kolaylaştırmak için ihmal edilebilir. Bu durumda, manyetik mikroparçacığın modeli biraz daha basitleştirilerek aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$\sigma\dot{x} = F_x + F_T \quad (26)$$

burada manyetik kuvvet dışındaki diğer kuvvetler F_T (N cinsinde) olarak tanımlanmıştır. Dolayısıyla, sistemin tip-1 sistem veya integral sistem olduğu görülür, yani açık çevrimli sistem verilen herhangi bir çalışma noktasına yerleşmeyecektir. İntegral sistemleri kontrol etmek genellikle sorunlu olmakla birlikte, kontrolün amacı uygun bir giriş değeri bularak sistem çıkışını zorlayarak belli bir referans değerine eşleştirmek olduğundan muhtemelen oransal bir kontrol türü istenilen sonucu verebilir.

Sistemin dinamik davranışını etkileyen bir diğer etken de elektrik model olarak da tanımladığımız elektromıknatısların dinamiğidir. Elektrik model elektromıknatısların eşdeğer olduğu düşünülürse aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$L \frac{dI_i}{dt} + RI_i = V_i \quad (27)$$

burada sistemin model parametreleri eşit alındı ve indüktans değeri L (Henry), bobinin direnci R (Ohm) ve uygulanan gerilim değeri de V_i (Volt) olarak tanımlandı. Burada not

edilmesi gereken önemli bir nokta, elektrik modelinin hızlı, kararlı ve lineer olduğu ve zaman sabitesinin de $\tau_e = L/R \approx 5 \times 10^{-3}$ s, olduğudur. Bu nedenle, elektrik model, parçacık dinamiğinden çok daha hızlı olduğu için sistem analizi ve kontrolünde elektrik modelin etkisi ihmal edilebilir.

2.4. Ofset-Akım Tabanlı Kontrolör Tasarımı

Kontrolör tasarımı için, denklem (24)'te görüldüğü gibi kontrol akımları nonlineer bir yapıya sahip olduğundan, ilk olarak bu nonlineerliklerin etkisini ortadan kaldıracak bir kontrol yapısı düşünüldü. Uygun bir kontrol yaklaşımı olarak ofset akımı ile doğrusallaştırma yapılabilir. Bunun için ilk olarak denklem (24)'teki manyetik kuvvet ile akım arasındaki bağlantıdaki akımlar için iki adet değişken tanımlayalım, i_0 ve i_c , ve aşağıdaki eşitlikleri yazalım,

$$\begin{aligned} I_1 &= (i_0 + i_c) / 2 \\ I_2 &= (i_0 - i_c) / 2 \end{aligned} \quad (28)$$

Denklem (28)'i denklem (24)'te yerine yazarsak, manyetik kuvvet ifadesi aşağıdaki gibi olur

$$F_x = k_{ii} i_0 i_c \quad (29)$$

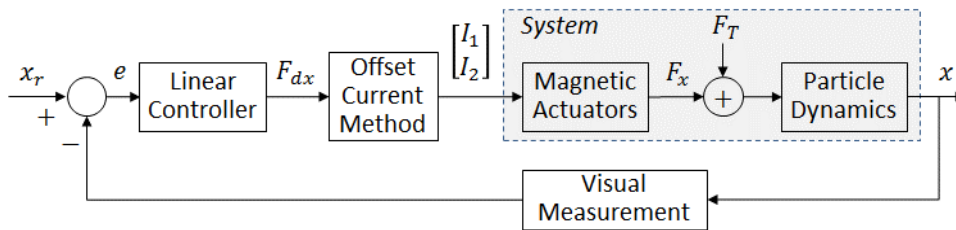
Eğer bu denklemde, i_0 değişkenin genliği sabit tutulursa (örneğin $i_0 = 1$ A gibi) ve sadece i_c değişkeni manyetik kuvvetle değişen bir fonksiyon olarak tanımlanırsa, herhangi bir kuvvet değeri gerçekleştirilebilir. Denklem (29)'den i_c değişkenini çekerek ve denklem (28)'de yerine koyarsak, elektromıknatis akımlarını aşağıdaki gibi yazabiliriz (Abalay et al., 2019),

$$\begin{aligned} I_1 &= (i_0 + F_{dx} / (k_{ii} i_0)) / 2 \\ I_2 &= (i_0 - F_{dx} / (k_{ii} i_0)) / 2 \end{aligned} \quad (30)$$

burada F_{dx} istenilen manyetik kuvvet değeridir. Dolayısıyla, ofset akımı yardımıyla kontrol akımları lineerleştirmekte ve istenilen bir manyetik kuvvet değeriyle ilişkilendirilmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, ofset akımının uygun seçilerek kuvvetlendiricinin doyuma ulaşmasını engellemek ve olası kararsızlıklardan kaçınmaktır. İstenilen manyetik kuvvet değeri de mikroparçacığın pozisyonuna bağlı bir fonksiyona aşağıdaki kontrolörle dönüştürülebilir,

$$F_{dx} = k_p (x_r - x) \quad (31)$$

burada k_p oransal bir kontrol kazancını, x_r referans pozisyon değerini ve x de ölçülen pozisyonu ifade etmektedir. Önerilen kontrolörün blok diyagramı Şekil 35'te görülmektedir.



Şekil 35. Sistemi lineerleştiren bir kontrolörün blok diyagramı.

Önerilen kontrolör sistemi doğal bir şekilde lineerleştirdiğinden, lineer analiz metotları ile kapalı-çevrimli sistemin kararlılığı incelenebilir. Denklem (30)'u denklem (26)'da yerine koyarsak, kapalı-çevrimli sistem dinamiği aşağıdaki gibi olur

$$m\ddot{x} + \sigma\dot{x} = F_{dx} + F_T \quad (32)$$

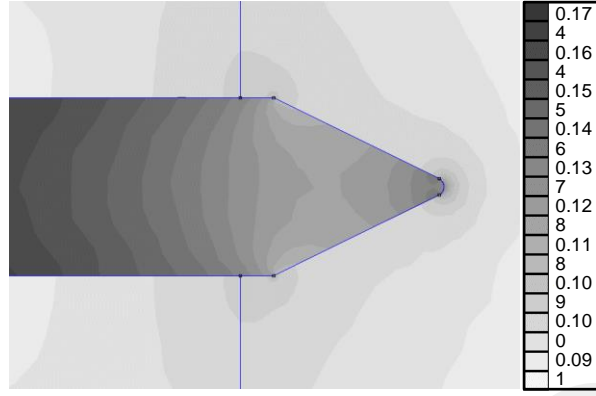
Denklem (31)'deki ifade denklem (32)'de yerine konursa ve Laplace transformu alınırsa aşağıdaki kapalı çevrimli sisteme ait transfer fonksiyonu bulunur,

$$X(s) = \frac{1}{ms^2 + \sigma s + k_p} [k_p X_r(s) + F_T(s)] \quad (33)$$

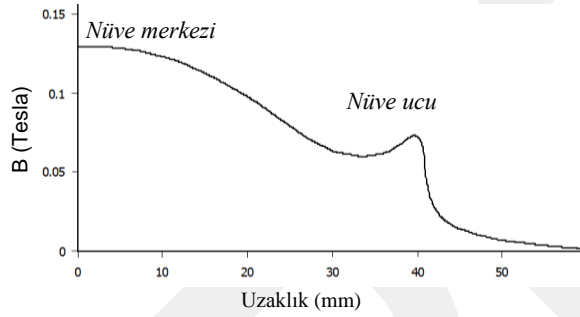
Denklem (33)'te görüldüğü gibi eğer kontrol kazancı $k_p > 0$ ise kapalı çevrimli sistem kararlı olur. Burada şunu da not etmek gerekir, bozucu olarak düşünülen F_T terimi yukarıda manyetik parçacık modellenmesinde açıklandığı ve deneysel çalışmalarla doğrulandığı gibi, rastgele özellikli termal gürültüden ibarettir ve dolayısıyla sistem kararlılığına etki etmemektedir. Ancak kontrol performansı üzerine etkisi vardır. Şunu da not etmek gerekir, basitleştirilmiş model (26) ele alındığında, kontrol kazancının hesabının doğrudan istenilen zaman sabitesi ile hesaplanabildiği görülür, yani istenilen zaman sabitesi τ_d (s cinsinde) ise kontrol kazancı $k_p = \sigma/\tau_d$ olarak hesaplanabilir.

2.5. Deneysel Çalışma Sonuçları

Deneysel çalışmalara geçmeden önce, ileri sonlu elemanlar yöntemi çözücüsü olan Comsol yazılımı kullanılarak uygun elektromıknatıs tasarımları yapıldı. Deneysel çalışmalar için tasarladığımız elektromıknatıslar 2000 bakır teli sarımından ve 75 mm uzunluklu bir nüveden oluşturuldu. Nüve malzemesi olarak Nikel-Demir alaşımı sanayiden temin edilerek şekillendirildi ve kullanıldı. Bu malzeme özellikle yüksek manyetik doyum değerlerine sahip olduğu (Davis, 2001) için ve düşük fiyatı ve teminin kolaylığı gibi nedenlerle tercih edildi. Tasarlanan bir elektromıknatısın manyetik akı yoğunluğu Şekil 36 ve 37'de görülmektedir. Şekil 36'da görüldüğü gibi nüvenin uç kısmı inceltilecek dairesel bir hale getirildi ve böylece Şekil 37'de görüldüğü gibi nüve ucunda yüksek manyetik akı yoğunluğu elde edildi. Ancak nüve ucu incelidikçe akı yoğunluğu artmasına rağmen nüve dışında akı yoğunluğu mesafeyle yaklaşık olarak $\sim d^3$ gibi bir fonksiyonla azalmaktadır. Nüve dışındaki ortamın diamanyetik olduğu durumlarda bu sonuçlar elde edilmiştir. Deneysel çalışmalarda kullanılan süperparamanyetik mikroparçacık 5 μ m yarıçaplı olup, elektromıknatıs ucundan yaklaşık 10mm mesafesi olan bir sıvı çalışma alanında kontrol edildi.

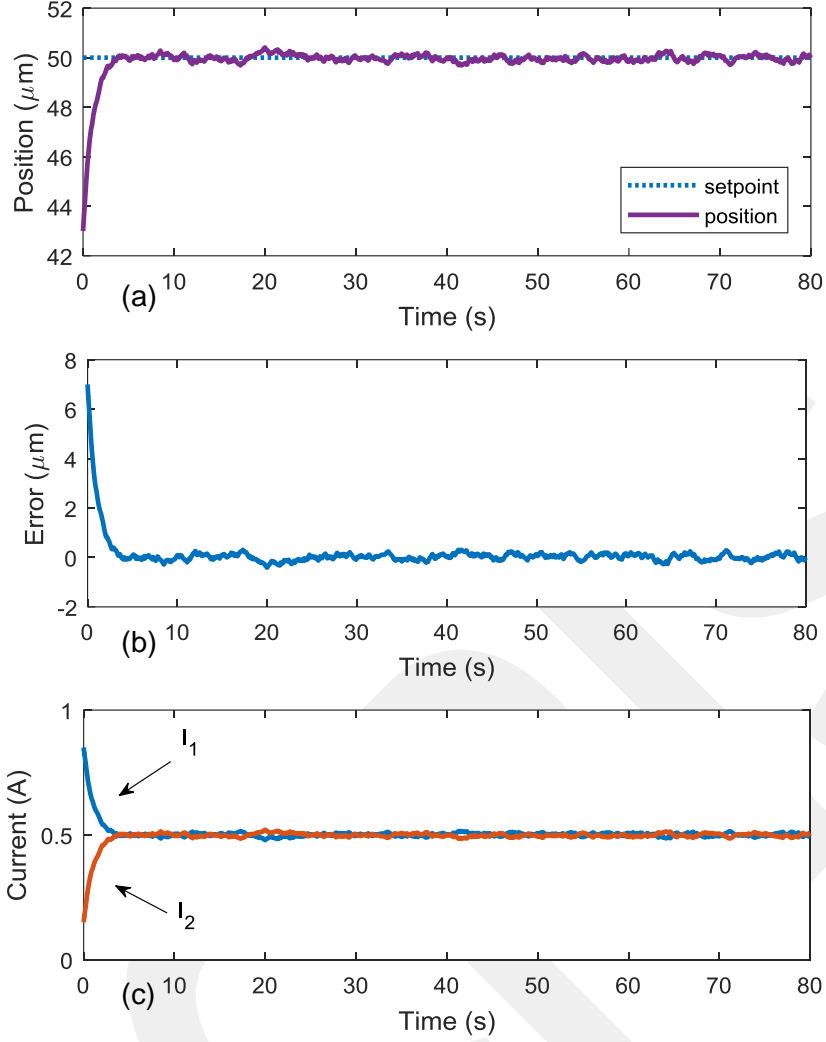


Şekil 36. Elektromıknatısın manyetik akı yoğunluğu, B (Tesla).



Şekil 37. Nüve içinde ve dışında manyetik akı yoğunluğunun değişimi.

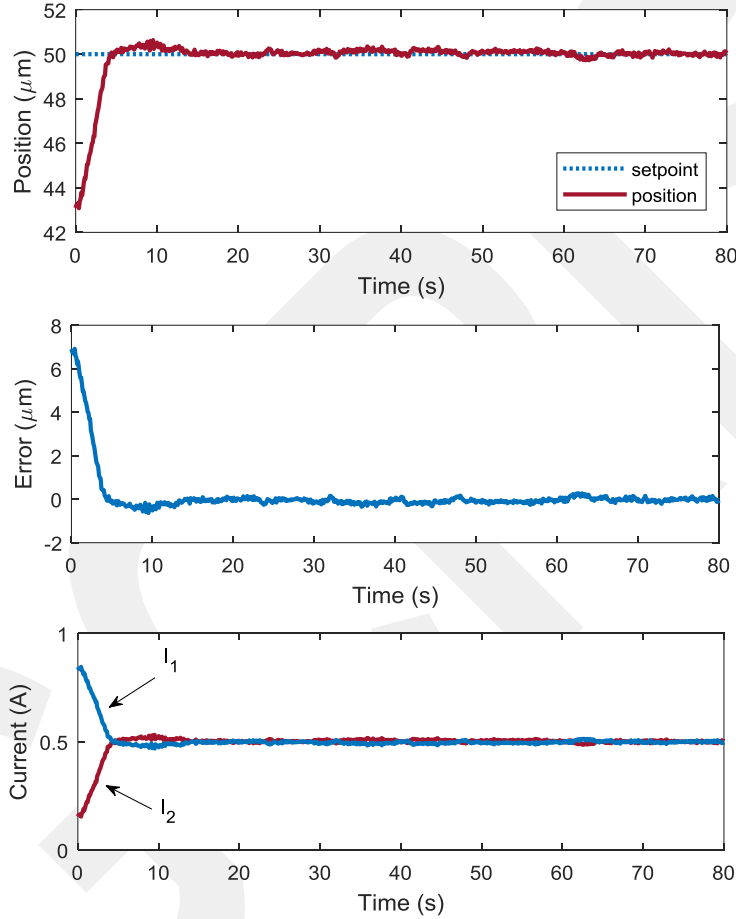
Nümerik kontrol çalışmaları step referans sinyalleri için yapıldı. Model parametreleri model doğrulama çalışmaları sonucunda bulunan model parametreleri kullanılarak yapıldı. Kontrol kazancı $k_p = 0.2 \times 10^{-6}$ N/m için numerik referans takibi sonuçları Şekil 38'de görülmektedir. Nümerik çalışmaların gerçeğe yakın olabilmesi için deneysel çalışmalarla tespit edilen termal gürültünün genliğine yakın bir değerde bir gürültü sistem modeline eklendi. Uygulanan kontrol akımlarının değeri 1 A ile sınırlandırılarak olası manyetik doyum etkisinden kaçınıldı. Şekil 38a'da parçacığın pozisyon takibi, Şekil 38b'de referans takip hatası ve Şekil 38c'de de kontrol sinyali verilmiştir. Görüldüğü gibi nümerik kontrol sonuçları oldukça başarılı bir şekilde referansı takip etmektedir. Yaklaşık 4 saniyelik bir yerleşme zamanı olduğu ve neredeyse sıfır kararlı hal hatasının olduğu şekillerden görülmektedir. Kontrol sinyalinin ise oldukça yumuşak olduğu ve kararlı halde 0.5 A değerine sabitlendiği görülmektedir. Dolayısıyla kontrolörün iyi bir sonuç verdiğini söyleyebiliriz. Kontrol kazancı artırılarak daha hızlı bir yerleşme zamanı elde edilebilir, ancak kontrol kazancı arttıkça geribeslemenin sertliği de artmakta ve kontrol akımları agresifleşmektedir. Bu durum aşağıdaki deneysel çalışma sonuçlarında görülmektedir.



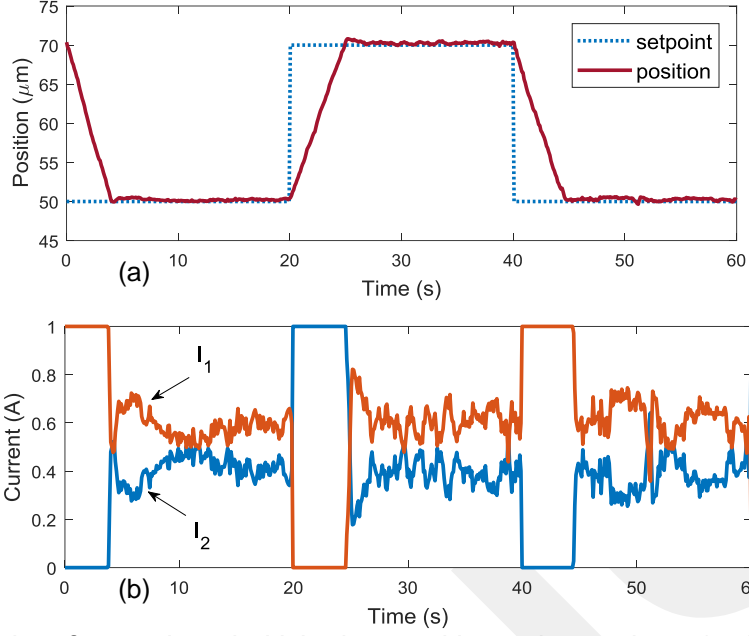
Şekil 38. Nümerik kontrol çalışma sonuçları.

Kontrol çalışmaları hem step hem de sinüzoidal referans sinyalleri için yapıldı. Model parametreleri model doğrulama çalışmaları sonucunda $k_{ii} = 2.42 \times 10^{-13} \text{ N/A}^2$ ve $\sigma = 2 \times 10^{-7} \text{ Ns/m}$ olarak bulundu. Dolayısıyla zaman sabitesi $\tau_d = 0.25$ saniye olan bir yanıt için kontrol kazancının $k_p = 0.8 \times 10^{-6} \text{ N/m}$ civarında olması gerektiği hesaplandı. Uygulanan kontrol akımlarının değeri 1 A ile sınırlandırılarak olası manyetik doyum etkisinden kaçınıldı. Şekil 39 ve 40'te step veya pals bir referans değeri için kontrol sistemini performansı görülmektedir. Şekil 38'de kontrol kazancının $k_p = 0.2 \times 10^{-6} \text{ N/m}$ olduğu durum için sonuçlar görülmektedir. Şekil 40'ta ise kontrol kazancı $k_p = 0.8 \times 10^{-6} \text{ N/m}$ değerine çıkarılarak hatanın azaltılması amaçlanmıştır. Şekillerden görüldüğü gibi manyetik mikroparçacık istenilen referans değerini sıfır neredeyse hatayla takip etmektedir. Kontrolör 1 saniyelik bir yerleşme zamanına sahip olup aşısız bir geçici rejim yanıtı vermektedir. Termal gürültü ve ölçüm hatalarından kaynaklanan salınımlar yaklaşık olarak $\pm 0.25 \mu\text{m}$ civarındadır. Rastgele termal gürültü kuvveti, sıvı moleküllerinin parçacık üzerindeki etkileri nedeniyle meydana gelmektedir ve etkisi sıcaklıkla artmaktadır. Deneysel çalışmalarda oda sıcaklığı 25 °C civarında ve elektromıknatısların sıcaklığı da 35-40 °C civarında tutuldu. Dolayısıyla belki bir soğutma mekanizması ile bu gürültü oranı az da olsa azaltılabilir. Bunun yanında uygun bir filtreleme ile de muhtemelen gürültünün etkisi düşürülebilir. Şekil 40b'de

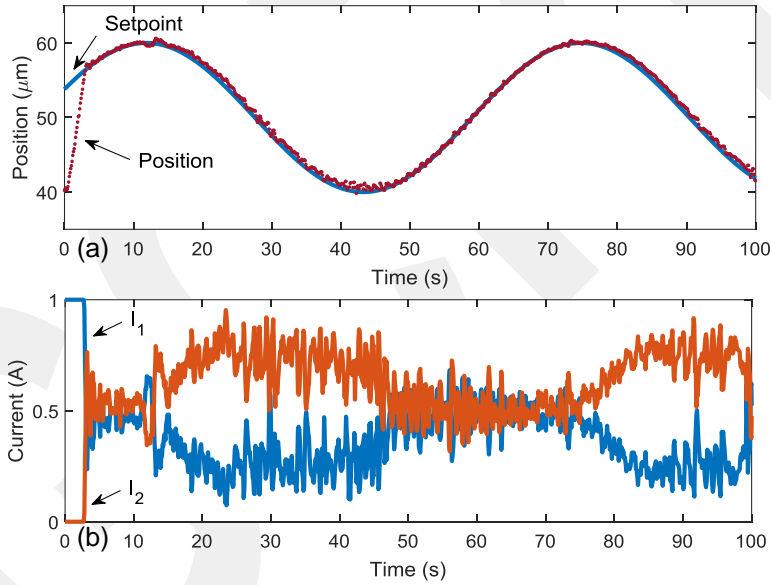
kontrol akımlarının değışimi görölmektedir. Akımlar 0 ila 1 A aralığında değışmekte olup, kararlı-halde 0.5 A değeriine yaklaşmaktadır. Bu değeri ofset akımının değeriidir. Mikroparçacık referans değeriinden çok uzakta olduğunda, yani step değışimlerinde, maksimum akım çekilmekte ve mikroparçacığa 24 pN manyetik kuvvet uygulanmakta ve mikroparçacık yaklaşık 5 $\mu\text{m}/\text{s}$ civarında bir hızla hareket ederek referans değeriine yaklaşmaktadır. Şekil 41'de ise sinüzoidal bir referans değışimi durumunda tasarlanan kontrolörün yanıtı görölmektedir. Referans zamanla değışmesine rağmen, görüldüğü gibi mikroparçacık yüksek doğrulukla referansı takip etmekte ve yine kontrol akımının değeri 0.5 A civarında kalmaktadır. Dolayısıyla, tasarlanan kontrolör oldukça yüksek bir performans göstermektedir.



Şekil 39. Step referans için kontrol sisteminin performansı.



Şekil 40. Pals referans değerleri için deneysel kontrol sonuçları, a) mikroparçacık pozisyonu ve b) kontrol akımlarının değişimi.



Şekil 41. Sinüzoidal referans değerleri için deneysel kontrol sonuçları, a) mikroparçacık pozisyonu ve b) kontrol akımlarının değişimi.

Kısaca özetlemek gerekirse, bu kısımda tam otomatik bir manyetik mikromanipülator sistemi tasarlandı, modellendi, modeli doğrulandı ve kontrol tasarımı yapıldı. Kontrol çalışmaları önce ayrıntılı teorik ve nümerik çalışmalarla incelendi ve daha sonra, deneysel sonuçlarla test edildi ve doğrulandı.

3. MANYETİK MİKROROBOT SİSTEMİNİN 2-BOYUTTA KONTROLÜ

Manyetik mikro-parçacıkların manipülasyonu, biyoloji ve tıptaki geniş uygulama yelpazesi nedeniyle son yıllarda büyük ilgi görmektedir (Ablay et al., 2019; Achtsnicht et al., 2019; Elena et al., 2017; Long et al., 2016; Park et al., 2016; Vlaminck and Dekker, 2012; Yesin et al., 2006). En yaygın kullanılan mikroparçacıklar, süperparamanyetik veya ferromanyetik çekirdek malzemesinden yapılmıştır. Bu parçacıklar, ticari olarak 0.2 ila 100 um arasında değişen boyutlarda mevcuttur ve çeşitli uygulamalar için işlevsel hale getirmek üzere spesifik antikorlar veya kimyasallarla birleştirilmiştir (Fonnum et al., 2005b; Kuznetsov, 2019; Rahman et al., 2015). Harici manyetik alan altında manyetik mikroparçacıklar, hücre manipülasyonu (Guttula et al., 2019), DNA-RNA ayırma (Zhang et al., 2019), bağışıklık proteini tespit işlemi (Peterson et al., 2015), hedefe ilaç dağıtımı (Alexiou et al., 2003; Shapiro et al., 2015; Wang et al., 2019), manyetik rezonans görüntüleme (Agostini et al., 2016), hipertermi tedavileri (Obaidat et al., 2015; Tietze et al., 2015) ve sinyal kuvvetlendirme (Mzava et al., 2016) için invazif olmayan bir araç olarak uzaktan manipüle edilebilir. Manyetik kontrollü ilaç dağıtımı, hedeflenen tedavi sistemleri arasındaki önemli yöntemlerden biridir (Farah, 2016). Manyetik parçacıklarla birleştirilmiş ilaçların hedeflenen bölgeye doğru bir şekilde ulaştırılması ve ilacı kanserli veya hastalıklı bölgeye uygulamak için kullanılır (Lu and Hui, 1996; Nemati et al., 2017; Yukimatsu et al., 1994). Manyetik mikroparçacıkları içeren bir başka uygulama, manyetik olarak etiketlenmiş varlıkların manyetik olmayan ortamdaki çıkarıldığı manyetik ayırmadır. Bu yaklaşımla tümör hücrelerinin ve spesifik enzimlerin ayrılması sağlanmıştır (Plouffe et al., 2015). Manyetik parçacıklar tedavi edici amaç için de kullanılmıştır. Son zamanlarda, küçük veya derindeki tümörlerin tedavisi, hipertermi olarak bilinen yaklaşımla hedef bölgelerin ısıtılmasıyla başarılmıştır (Farzin et al., 2019; Obaidat et al., 2015).

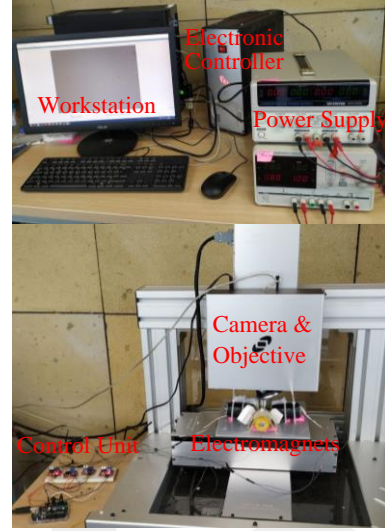
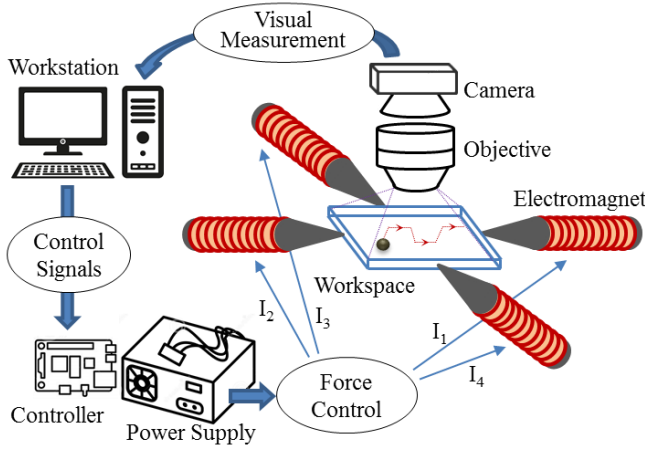
Manyetik parçacıkların manipülasyonu için, gerekli harici manyetik alan genellikle sabit mıknatıslar veya elektromıknatıslar tarafından oluşturulur (Jiang et al., 2016; Neuman and Nagy, 2008; Plouffe et al., 2015). Diğer mikromanipülasyon yöntemleriyle karşılaştırıldığında örneğin optik tutucu (Xie et al., 2019) ve atomik kuvvet mikroskobu (Bhatt and Bhattacharya, 2019), manyetik manipülatörler çok daha geniş bir uygulama alanına sahiptir, biyolojik varlıklara zarar vermezler ve kullanımları kolaydır (Gosse and Croquette, 2002; Kriegel et al., 2017; Vlaminck and Dekker, 2012). Elektromanyetik ve kalıcı mıknatıs tabanlı manyetik manipülatörler, bazı deneysel kalibrasyonlarla tasarlanmıştır ve DNA molekül topolojisinin analizi ve topoizomeraz çalışmaları gibi temel manyetik tutucu uygulamaları için yararlıdır (Dekker et al., 2003; Fountain et al., 2010; Strick et al., 1998; Vlaminck and Dekker, 2012). Elektromıknatıs tabanlı tasarımlar, manyetik kuvvetin genliğini ve yönünü kontrol eden çeşitli tasarım alternatifleri sunar (Ablay et al., 2019). Bazı uygulamalar, yapışma mukavemeti ölçümü (Prass et al., 2006b), reseptör bağlanma sıklığının araştırılması (R. I. Litvinov et al., 2002), tork üretimi (Hosu et al., 2003), manyetik tahrikli mikro-robotik sistemler (Chen et al., 2017; Lee et al., 2018; Lucarini et al., 2015) ve bazı endüstriyel uygulamaları (Eroğlu and Ablay, 2016b) içermektedir.

Bu proje kapsamında, akışkan bir ortamda mikroparçacıkları kontrol etmek için elektromıknatıs tabanlı bir manyetik mikromanipülatör sistemi tasarlanmakta, modellenmekte ve kontrol edilmektedir. Optimum manyetik kuvvet üretimi için sonlu elemanlar tabanlı sayısal çözümler kullanılarak mikromanipülatörler tasarlanmıştır.

Literatürde, araştırmacılar çoğunlukla 0.1 ila 10 mm büyüklüğünde manyetik parçacıkların harekete geçirilmesine odaklanmışlardır; manyetik çalıştırma sistemlerinin modelleme yöntemleri genel manyetik kuvvet modellerine dayanmaktadır; dolayısıyla sistematik bir kontrol yaklaşımı yoktur. Bu projede, 1 ila 10 um çapındaki manyetik mikroparçacıkların manipüle edilmesi için bir dört kutuplu manyetik mikromanipülatör sistemi geliştirilmiştir. Kontrol ve analiz için, manyetik monopol ve manyetik devre tekniklerinin dahil edildiği ilk prensiplere dayalı modellemeyen türetilen akım-kuvvet ilişkisine dayalı bir model manyetik mikromanipülatör sistemi için geliştirilmiştir. Manyetik mikromanipülatörün otomatik kontrolü için düzgün kontrol çıkışlarına sahip integral geri-adımlama yaklaşımına dayanan sistematik doğrusal olmayan bir kontrolör önerilmektedir. Doğrusal olmayan kontrolörün performansı, bir önceki bölümde geliştirilen ofset-akım tabanlı doğrusal kontrolörün performansı ile deneysel olarak karşılaştırılmıştır.

3.1. İki-Boyutlu Sistem Tasarımı

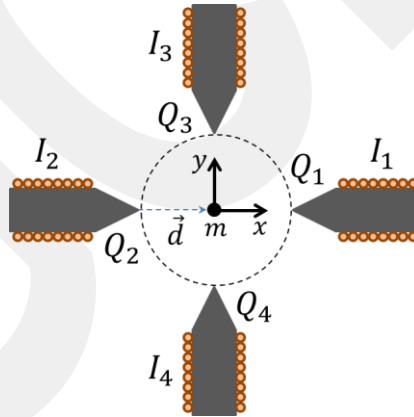
Bu bölümde, bir dört kutuplu manyetik mikromanipülatör sistemi deneysel olarak gerçekleştirildi, matematiksel olarak modellendi, analiz edildi ve otomatik olarak kontrol sistemleri tasarlandı. Sistem konfigürasyonu Şekil 42'de gösterilmektedir. Manyetik mikromanipülatör sistemi, çoklu elektromanyetik aktüatörler, akışkanı tutan bir çalışma alanı, bir kamera ve bir lensten oluşan bir görüntüleme sistemi, bir iş istasyonu, bir mikrodenetleyici, bir güç arayüz devresi, çok kanallı bir dc güç kaynağı ve bir Kartezyen manipülatörden oluşmaktadır. Comsol Multiphysics yazılımı kullanılarak, elektromıknatıslar uzunluğu 76 mm olan bir nikel-demir alaşımlı çekirdek üzerinde 2000 bakır sargıdan oluşacak şekilde tasarlandı. Ni-Fe alaşımı, iyi manyetik geçirgenlik özellikleri, yüksek manyetik doygunluk rakamı ve düşük maliyeti nedeniyle çekirdek malzemesi olarak tercih edilmiştir. Elektromıknatıslar plastik kelepçelerle bir yüzeye sabitlenerek manyetik çekme kuvvetinin etkisiyle yer değiştirmeleri minimize edildi. Şekil 42'de dört elektromıknatısın mikro parçacığı x-y yönlerinde manipüle etmek için simetrik olarak tasarlandığı ve yerleştirildiği görülmektedir. Çalışma alanı (veya sıvı haznesi) 10 mm çapında PMMA'dan (pleksiglas) yapılarak elektromıknatısların merkezinde yerleştirilmiştir. PMMA malzemesi hem şeffaf olduğu için hem de lazer kesici kullanılarak kolayca şekillendirilebildiği için tercih edilmiştir. Akışkan rezervuarındaki manyetik mikroparçacığı tespit etmek için kullanılan kamera-lens sistemi, 640x480 piksel çözünürlükle saniyede 53 kare çekebilen endüstriyel USB 2.0 CMOS kamera ve haznedeki parçacıkları büyütme için 10X özellikli lens sisteminden oluşmaktadır. Kartezyen manipülatör, x-y-z yönlerinde kamera sisteminin konumunu ayarlamak için kullanıldı. Elektromıknatısların akım ihtiyaçları, 0-30V ayarlanabilir voltaj çıkışları ve 0-3A ayarlanabilir akım çıkışları olan çok kanallı bir dc güç kaynağı ile çözüldü. Bir Arduino mikrokontrolörünün PWM çıkışları güç MOSFET sürücü devreleri ile birlikte kullanılarak elektromıknatısların kontrolü sağlandı. MATLAB yazılımı ile donatılmış güçlü bir iş istasyonu, gerçek zamanlı veri toplama ve video işleme için kullanılmıştır. Video görüntülerine dayanarak mikroparçacığın pozisyonunu tespit etmek ve geribesleme kontrol algoritmalarında kullanmak için MATLAB tabanlı bir çevrimiçi parçacık tanımlama ve izleme algoritması yazılmıştır.



Şekil 42. Dörtlü manyetik mikromanipülör sistemi ve deneysel kurulum fotoğrafı.

3.2. İki-Boyutta Modelleme

Bir önceki bölümde anlatıldığı gibi, sistem dinamiği, parçacık ve elektrik dinamiği olmak üzere ikiye ayrılabilir ve ilk prensipler yaklaşımı ile modellenebilir. Şekil 43'te gösterildiği gibi bir 4 kutuplu elektromanyetik aktüatörü düşünelim, kütlesi m olan mikroparçacığın dinamiği Newton'un ikinci yasası ile ve elektromıknatıslar da Kirchhoff'un voltaj yasası ile modellenebilir. Daha sonra modellemeyi tamamlamak için bu modeller arasındaki etkileşimi sağlayan manyetik kuvvet modeli ile birleştirilebilir.



Şekil 43. Modelleme için çizilen dört kutuplu manyetik mikromanipülör sistemi.

Sıvı bir ortamdaki manyetik mikro-parçacık dinamiği, Newton'un ikinci hareket yasası uygulanarak elde edilir. Mikroparçacık boyutuna ve çalışma çevresine maruz kalan çeşitli kuvvetlerin mikro-parçacıkların hareketi üzerinde etkisi vardır. Yarıçapı yaklaşık 0.5 ila 10 μm olan manyetik mikroparçacıklar için en baskın kuvvetler manyetik kuvvet, sürtünme kuvveti ve sürüklenme kuvvetidir (Hejazian et al., 2015). Böylece, manyetik mikroparçacığın x ve y yönündeki hareket dinamiği şöyle yazılabilir:

$$\begin{aligned} m\ddot{x} + F_{vx} &= F_{mx} + F_d \\ m\ddot{y} + F_{vy} &= F_{my} + F_d \end{aligned} \quad (34)$$

Modeldeki m (kg) mikroparçacığın kütesini, F_{vx} ve F_{vy} sürtünme kuvvetlerini, F_{mx} ve F_{my} uygulanan manyetik kuvvetleri, ve F_d (N) mikroparçacığı etkileyen rastgele gürültüyü göstermektedir. Sürtünme kuvvetleri, F_{vx} ve F_{vy} , aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$F_{vx} = \rho\dot{x} \quad , \quad F_{vy} = \rho\dot{y} \quad (35)$$

Stokes yasasına göre (Happel and Brenner, 1983), sürüklenme katsayısı $\rho = 6\pi\theta\alpha h$ (Ns/m) olup, θ , α ve h sırasıyla are akışkan viskozitesi, düzeltme katsayısı ve parçacık yarıçapını ifade eder.

Mikroparçacık, elektromıknatısın ürettiği manyetik kuvvetler F_{mx} ve F_{my} ile kontrol edilmektedir. Manyetik kuvvetler de manyetik akı B (T) ve manyetik moment m (Am²) ile doğrudan ilişkilidir ve şöyle tanımlanır (Nguyen, 2012),

$$\vec{F}_m = \nabla(\vec{m} \cdot \vec{B})/2 \quad (36)$$

Zayıf bir manyetik mikroparçacık için manyetik dipol momentini şu şekilde tanımlanır: (Shevkopyas et al., 2007)

$$\vec{m} = \frac{3V_b (\mu - \mu_0)}{\mu_0 (\mu + 2\mu_0)} \vec{B} \quad (37)$$

Burada V_b parçacığın hacmini, μ parçacığın manyetik geçirgenliğini ve μ_0 da havanın manyetik geçirgenliğini ifade eder. Denklem (37)'yi (36)'te yerine yazarsak, manyetik kuvvet aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$\vec{F}_m = k_f \nabla(\vec{B} \cdot \vec{B}) \quad (38)$$

Burada $k_f = 3V_b(\mu - \mu_0)/(2\mu_0(\mu + 2\mu_0))$ olarak verilmiştir. Manyetik kuvvet denkleminin bu şekli tamamen mekânsal koordinatlara bağlıdır. Diğer yandan uygun bir kontrol algoritmasının üretilmesi için manyetik alan (B) belirlendikten sonra manyetik kuvvet hesaplanabilir. Kutup veya nüve ucu bir nokta manyetik yük olarak kabul edilirse, \vec{d} koordinat konumunda üretilen manyetik alan şu şekilde yazılabilir:

$$\vec{B} = k_m \frac{Q}{d^2} \hat{r} \quad (39)$$

Burada $\hat{r} = \vec{d}/d$ birim yön vektörünü, \vec{d} (m) mikroparçacığın pozisyonunu, Q (Am) manyetik yükü ve $k_m = \mu_0/4\pi$ de manyetik alan sabitesinin tanımlar. Manyetik kuvveti hesaplayabilmek için Q belirlenmelidir. Manyetik yük Q aslında manyetik akı ϕ 'nin bir fonksiyonu olarak tanımlanabilir, $Q = \phi/\mu_0$. Ampere yasası kullanılarak manyetik akı $\phi = N_c I/R_a$ ile tanımlanır. Burada N_c sarım sayısını, R_a manyetik relüktansı ifade eder. Manyetik relüktans ise $R_a = g_a/(\mu_0 A_a)$ olup $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ (Tm/A), kutup ile parçacık arasındaki boşluk g_a (m) ve kesit alanı A_a (m²) ile tanımlanmıştır. Sonuç olarak, denklem (39)'u denklem (38)'de yerine koyarsak, çalışma alanının ortasındaki ($x = 0, y = 0$) manyetik kuvvet şu şekilde olur (Ablay et al., 2019)

$$F_{mx} = k_{fm}(I_1^2 - I_2^2) \quad (40)$$

$$F_{my} = k_{fm}(I_3^2 - I_4^2)$$

Burada

$$k_{fm} = (4N_c^2 k_f k_m^2) / (\mu_0^2 R_a^2 d^5) \quad (41)$$

olup d (m) çalışma alanının yarıçapını ifade eder. Şimdi üretilen manyetik kuvvetler, manyetik kuvvet hesaplamalarının uzaysal bağımlılığını ortadan kaldıran kontrol akımları ile temsil edilmektedir.

Yine, sistem dinamiğindeki bozucu kuvvet F_d , rastgele termal gürültü kuvveti ve parçacık etkileşimi, termoforetik, manyetik etkileşim ve elektrostatik etkileşim kuvvetleri gibi diğer kuvvetlerden oluşur. Ancak, üzerinde çalışılan 1 ila 10 um çaplı parçacıklar için asıl bozucu kuvvet termal gürültü kuvveti olup aşağıdaki gibi yazılabilir: (Kim and Zydney, 2004)

$$F_d = \delta(2\rho k_b T / T_s)^{1/2} \quad (42)$$

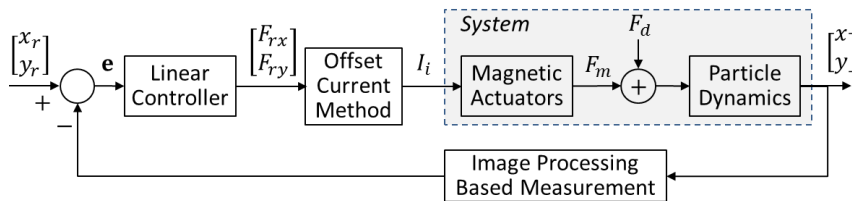
Sistem dinamiğini oluşturan diğer kısım da elektromıknatısların elektriksel dinamiği olup her bir elektromıknatis için ($i = 1,2,3,4$)

$$dI_i/dt = -R_e I_i / L_e + V_i / L_e \quad (43)$$

olarak verilir. Burada, L_e (H) sarımın indüktansını, R_e (Ω) sarımın direncini ve V_i (V) de kaynak gerilimini gösterir. Elektromıknatıslar birbirleri ile eşdeğer olacak şekilde tasarlanmıştır, bu nedenle elektriksel model parametreleri hemen hemen aynıdır. Elektriksel dinamiğin, manyetik mikroparçacık model dinamiğinden çok daha hızlı olması nedeniyle elektromıknatis dinamiğinin kontrol tasarımında ve analizinde göz ardı edilebilir. Bu durum aslında elektriksel zaman sabitesinin $\tau_e = L_i / R_i \approx 0.005$ s hesaplanmasıyla birlikte sistemin baskın dinamiğinden yaklaşık olarak 20 kez daha hızlı olmasıyla açıklanabilir.

3.3. Ofset-Akım Tabanlı Kontrol Tasarımı

Sistem girişi doğrusal olmadığından, ilk eylem bir akım değişkeni yoluyla giriş akımlarının doğrusallaştırılmasını içerebilir. Şekil 44'te gösterildiği gibi, ofset akımı yaklaşımı kontrol değişkenlerini bire indirgemek için kullanılabilir ve daha sonra manyetik mikromanipülator sistemini stabilize etmek için doğrusal bir kontrolör tasarlanabilir.



Şekil 44. Ofset akım tabanlı lineer kontrolörün blok diyagramı.

Denklem (40) göz önüne alındığında, bir ofset değişkeni I_0 ve kontrol değişkenleri I_{c1}, I_{c2} kullanılarak, kontrol akımları aşağıdaki gibi tanımlanabilir

$$\begin{aligned} I_1 &= (I_0 + I_{c1})/2 , \quad I_2 = (I_0 - I_{c1})/2 \\ I_3 &= (I_0 + I_{c2})/2 , \quad I_4 = (I_0 - I_{c2})/2 \end{aligned} \quad (44)$$

Denklem (44)'ü denklem (40)'da yerine yazarsak, manyetik kuvvetler lineer hale gelir,

$$F_{mx} = k_{fm}I_0I_{c1} , \quad F_{my} = k_{fm}I_0I_{c2} \quad (45)$$

Eğer I_0 bir sabit akım değeri olarak tanımlanırsa ve I_{c1}, I_{c2} de yardımcı kontrol değişkenleri olursa, o zaman manyetik kuvvet pratik olarak uygulanabilir. Dolayısıyla, referans manyetik kuvvet değerleri F_{rx} ve F_{ry} için, kontrol akımları aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$\begin{aligned} I_1 &= (I_0 + F_{rx}/(k_{fm}I_0))/2 , \quad I_2 = (I_0 - F_{rx}/(k_{fm}I_0))/2 \\ I_3 &= (I_0 + F_{ry}/(k_{fm}I_0))/2 , \quad I_4 = (I_0 - F_{ry}/(k_{fm}I_0))/2 \end{aligned} \quad (46)$$

Denklem (46)'i denklem (34)'te yerine yazarsak, mikroparçacık dinamikleri şöyle olur,

$$\begin{aligned} m\ddot{x} + \rho\dot{x} &= F_{rx} + F_d \\ m\ddot{y} + \rho\dot{y} &= F_{ry} + F_d \end{aligned} \quad (47)$$

Görüldüğü gibi sistemin kapalı-çevrimini veren denklem (47) şimdi lineer bir yapıya sahiptir ve yeni kontrol değişkenleri de referans manyetik kuvvetler, F_{rx} ve F_{ry} ile tanımlanır. Bu noktadan sonra, farklı lineer kontrol metotları tasarlanarak denklem (47)'nin istenilen bir yanıtı vermesi sağlanabilir. Denklem (47)'de görülen sistem dinamiği bir integratör içerdiğinden, ilk akla gelen kontrol metodu oransal türde bir kontrolör olup aşağıdaki gibi verilebilir:

$$F_{rx} = k_{px}(x_r - x) , \quad F_{ry} = k_{py}(y_r - y) \quad (48)$$

Burada k_{px} ve k_{py} kontrol kazançlarını, x_r ve y_r pozisyon referanslarını ve x ve y de pozisyon ölçümlerini ifade eder. Denklem (47)'yi denklem (48)'de yerine koyarsak ve Laplace dönüşümünü uygularsak, aşağıdaki transfer fonksiyonu elde edilir,

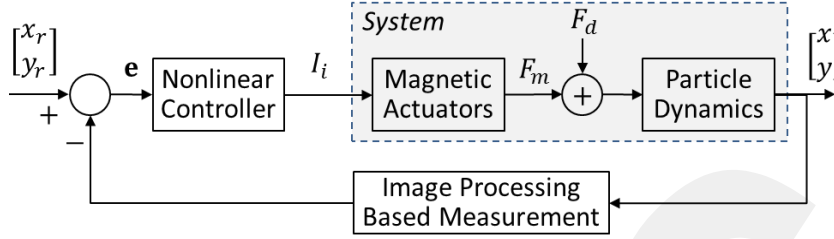
$$\begin{aligned} X(s) &= \frac{1}{ms^2 + \rho s + k_{px}} [k_{px}X_r(s) + F_d(s)] \\ Y(s) &= \frac{1}{ms^2 + \rho s + k_{py}} [k_{py}Y_r(s) + F_d(s)] \end{aligned} \quad (49)$$

Denklem (49)'den görüldüğü gibi, kapalı çevrimli sistem $k_{px}, k_{py} > 0$ için karalıdır. Önerilen ofset akım tabanlı lineer kontrol yaklaşımı yalnızca kontrol kazançları k_{px}, k_{py} ve ofset akımı I_0 ile tanımlanır. Ofset akımı uygun seçilerek nüvelerin manyetik doygunluğa ulaşması engellenmelidir. Kontrol kazançları da uygun seçilerek güç kaynağının çalışma sınırları aşılmamalıdır.

3.4. Nonlinear Kontrol Tasarımı

Amaç, asimptotik olarak kararlı bir referans izleme performansını garanti eden uygun bir doğrusal olmayan durum geribeslemeli bir kontrolörü tasarlamaktır. Ofset akımına sahip

doğrusal kontrolör basit bir kontrol yapısı sunarken, doğrusal olmayan kontrolör kontrol performansını artırmak ve alternatif bir yaklaşım sunmak üzere tasarlanabilir. Şekil 45'te doğrusal olmayan kontrol sisteminin blok diyagramı görülmektedir. İntegral geriadımlamalı kontrol tabanlı bir nonlinear kontrolör, akım girişlerini stabilize ederek manyetik kuvveti kontrol etmek için tasarlanacaktır.



Şekil 45. Nonlinear kontrol sisteminin blok diyagramı.

Denklem (34) ve (40) kullanılarak, Sistem modeli durum-uzay formunda aşağıdaki gibi yazılabilir,

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= x_2 \\ m\dot{x}_2 &= -\rho x_2 + k_{fm}(I_1^2 - I_2^2) + F_d \\ \dot{y}_1 &= y_2 \\ m\dot{y}_2 &= -\rho y_2 + k_{fm}(I_3^2 - I_4^2) + F_d \end{aligned} \quad (50)$$

Daha önce de belirtildiği gibi her bir elektromıknatis için elektriksel dinamikler, $G(s) = K_e/(\tau_e s + 1)$ (burada $\tau_e = L_i/R_i \approx 0.005$ s), mikroparçacık dinamiğine göre çok daha hızlıdır. Bu yüzden, elektromıknatis dinamiklerinin sistem performansı üzerindeki olası dinamik etkisi ihmal edilebilir.

Teorem 1: Denklem (50)'deki sistem için aşağıdaki kontrolörü tanımlayalım,

$$\begin{aligned} I_1^2 &= k_c \phi_1(u_1) / k_{fm} , \quad I_2^2 = k_c \phi_2(u_1) / k_{fm} \\ I_3^2 &= k_c \phi_3(u_2) / k_{fm} , \quad I_4^2 = k_c \phi_4(u_2) / k_{fm} \end{aligned} \quad (51)$$

burada $k_c > 0$, $\phi_1, \phi_2 \geq 0$ ve $\phi_3, \phi_4 \geq 0$ uygun seçilerek $\phi_1(u_1) - \phi_2(u_1) = u_1$ ve $\phi_3(u_2) - \phi_4(u_2) = u_2$ fonksiyonlarını denklem (59)'de tanımlanan bütün u_1, u_2 için sağlamalıdır. O zaman, sistemin çalışma noktası (x_r, y_r) kararlı olur.

İspat: Varsayalım ki x_r ve y_r sabit değerli referanslar olsun. O zaman, referans takip hata fonksiyonları şöyle tanımlanabilir,

$$\begin{aligned} e_1 &= x_1 - x_r \Rightarrow \dot{e}_1 = \dot{x}_1 = x_2 \\ e_3 &= y_1 - y_r \Rightarrow \dot{e}_3 = \dot{y}_1 = y_2 \end{aligned} \quad (52)$$

Eğer x_2 ve y_2 hata dinamikleri \dot{e}_1 ve \dot{e}_3 fonksiyonlarını kararlı yapabilen girişler olarak görülürse, o durumda bunları $x_2 = -k_1 e_1$ ve $y_2 = -k_2 e_3$ olarak seçebiliriz. Buradaki x_2 ve y_2 gerçek girişler olmadığından, aşağıdaki fonksiyonları tanımlayabiliriz,

$$e_2 = x_2 + k_1 e_1 , \quad e_4 = y_2 + k_2 e_3 \quad (53)$$

İlk olarak e_2 'nin türevi alınır,

$$\begin{aligned}
\dot{e}_2 &= \dot{x}_2 + k_1 \dot{e}_1 \\
&= [-\rho x_2 + k_{fm}(I_1^2 - I_2^2) + F_d]/m + k_1 \dot{e}_1 \\
&= u_1 + k_1 \dot{e}_1 - \rho x_2/m + F_d/m
\end{aligned} \tag{54}$$

ve benzer şekilde e_4 'ün türevi alınarak aşağıdaki denklem bulunur,

$$\begin{aligned}
\dot{e}_4 &= \dot{y}_2 + k_2 \dot{e}_3 \\
&= [-\rho y_2 + k_{fm}(I_3^2 - I_4^2) + F_d]/m + k_2 \dot{e}_3 \\
&= u_2 + k_2 \dot{e}_3 - \rho y_2/m + F_d/m
\end{aligned} \tag{55}$$

Burada tanımlanan u_1 ve u_2 yardımcı nonlinear kontrol terimleri olup birazdan tanımlanacaktır. Şimdi, sistem modeli aşağıdaki hata dinamiklerine dönüştürüldü:

$$\begin{aligned}
\dot{e}_1 &= e_2 - k_1 e_1 \\
\dot{e}_2 &= u_1 + k_1 \dot{e}_1 - \rho \dot{e}_1/m + F_d/m \\
\dot{e}_3 &= e_4 - k_2 e_3 \\
\dot{e}_4 &= u_2 + k_2 \dot{e}_3 - \rho \dot{e}_3/m + F_d/m
\end{aligned} \tag{56}$$

Hata dinamiklerinin kararlılığını incelemek için aşağıdaki Lyapunov fonksiyonunu tanımlayalım,

$$V = 0.5(e_1^2 + e_2^2 + e_3^2 + e_4^2) \tag{57}$$

O durumda, denklem (57)'nin zamana bağlı türevi alınır,

$$\begin{aligned}
\dot{V} &= e_1 \dot{e}_1 + e_2 \dot{e}_2 + e_3 \dot{e}_3 + e_4 \dot{e}_4 \\
&= e_1(e_2 - k_1 e_1) + e_2(u_1 + k_1 \dot{e}_1 - \rho x_2/m + F_d/m) \\
&\quad + e_3(e_4 - k_2 e_3) + e_4(u_2 + k_2 \dot{e}_3 - \rho \dot{e}_3/m + F_d/m)
\end{aligned} \tag{58}$$

ve yardımcı kontrol terimleri aşağıdaki gibi seçilirse

$$\begin{aligned}
u_1 &= k_{fm}(I_1^2 - I_2^2)/m = -(1 + k_1 \rho/m + k_1^2) e_1 \\
u_2 &= k_{fm}(I_3^2 - I_4^2)/m = -(1 + k_2 \rho/m + k_2^2) e_3
\end{aligned} \tag{59}$$

Lyapunov fonksiyonunun türevi şöyle olur,

$$\dot{V} = -k_1 e_1^2 - (\rho/m - k_1) e_2^2 + e_2 F_d/m - k_2 e_3^2 - (\rho/m - k_2) e_4^2 + e_4 F_d/m \tag{60}$$

Burada F_d ortalaması sıfır beyaz gürültü olarak tanımlandığından ($E\{F_d\} = 0$), onun kararlılık üzerine etkisi ihmal edilebilir ve eğer $0 < k_1 = k_2 = k < \rho/m$ olarak tanımlanırsa aşağıdaki kararlılık eşitsizliğine ulaşırız:

$$\dot{V} < 0 \tag{61}$$

Dolayısıyla, kontrollü sistem asimptotik olarak kararlı bir çalışma noktasına sahiptir. ■

Bu sonuç aslında kontrol akımlarının aşağıdaki gibi tanımlanmasıyla elde edildi,

$$\begin{aligned}
I_1^2 - I_2^2 &= k_c [\phi_1(u_1) - \phi_2(u_1)] / k_{fm} \\
I_3^2 - I_4^2 &= k_c [\phi_3(u_2) - \phi_4(u_2)] / k_{fm}
\end{aligned} \tag{62}$$

burada $k_c > 0$, ilgili fonksiyonlar ϕ_1, ϕ_2, ϕ_3 ve ϕ_4 uygun seçilerek $\phi_1(u_1) - \phi_2(u_1) = u_1$ ve $\phi_3(u_2) - \phi_4(u_2) = u_2$ denklemlerini sağlamalıdır. Yumuşak (türevlenebilir) bir kontrolör elde edebilmek için uygun kontrol fonksiyonları şu şekilde olabilir,

$$\begin{aligned}\phi_1(u_1) &= 0.5(u_1 + \sqrt{u_1^2 + \varepsilon}) , \quad \phi_2(u_1) = 0.5(-u_1 + \sqrt{u_1^2 + \varepsilon}) \\ \phi_3(u_2) &= 0.5(u_2 + \sqrt{u_2^2 + \varepsilon}) , \quad \phi_4(u_2) = 0.5(-u_2 + \sqrt{u_2^2 + \varepsilon})\end{aligned}\quad (63)$$

burada ε küçük bir pozitif reel sayıdır ve

$$\begin{aligned}u_1 &= -(1 + k_1\rho / m + k_1^2)e_1 \\ u_2 &= -(1 + k_2\rho / m + k_2^2)e_3\end{aligned}\quad (64)$$

olarak tanımlanmıştır. Kontrol kazançları $k = k_1 = k_2$ olup $0 < k < \rho/m$ şartını sağlamaktadır. Kontrol kazançları $k = k_0 m/\rho$ olarak seçilebilir, ve böylece denklem (64) aşağıdaki gibi sadeleştirilebilir çünkü 1 ile 10 um çaplı mikroparçacıklar için $\rho \gg m$ (Ablay et al., 2019) gerçeği mevcuttur,

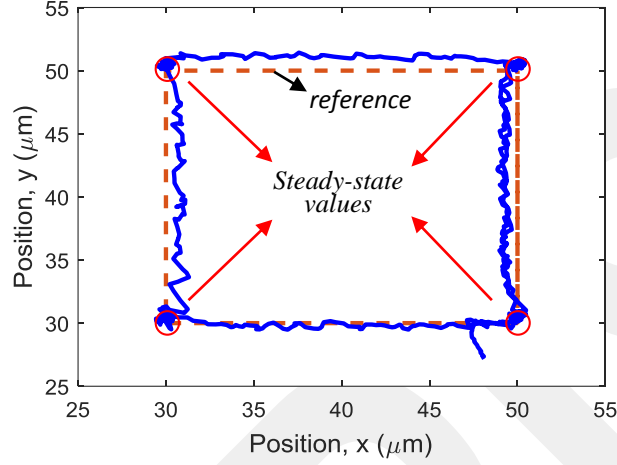
$$u_1 = -(1 + k_0)(x_1 - x_r) , \quad u_2 = -(1 + k_0)(y_1 - y_r)\quad (65)$$

burada k_0 pozitif bir reel sayıdır. Sonuç olarak önerilen nonlinear kontrolör denklem (62), (63) ve (65)'ten oluşmaktadır.

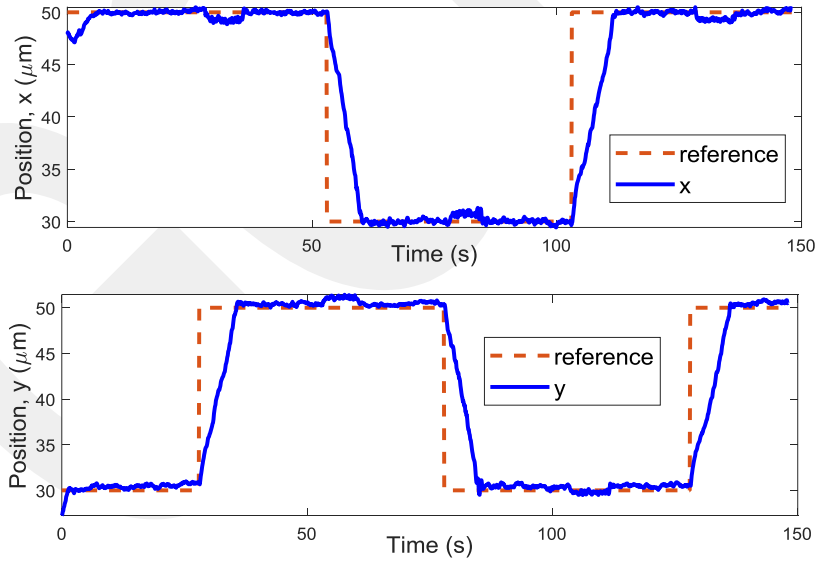
3.5. Deneysel Kontrol Sonuçları

Pratik deneylerde, manyetik doygunluk, akışkan viskozitesi, elektromıknatısların konumu, yakalanan görüntülerin arka plan gürültüsü ile mikroparçacık ve kutup uçları arasındaki mesafe gibi birçok eleman kontrol performansını etkilemektedir. Yaptığımız deneysel çalışmalarda laboratuvar sıcaklığı 21 °C civarında tutulurken, elektromıknatısların ise 35-40 °C sıcaklığını geçmemesine özen gösterilmiştir. İlk olarak, First, model parametreleri deneysel çalışmalarla $k_{fm} = 2.41 \times 10^{-13}$ N/A² ve $\rho = 2.1 \times 10^{-7}$ Ns/m olarak bulundu. Daha sonra tasarlanan lineer ve nonlinear kontrol yaklaşımları sisteme uygulandı ve elde edilen deneysel sonuçlar Şekil 46-52 aralığında sunuldu. Denklem (49)'da kapalı çevrimli sistemin karakteristik denklemi $ms^2 + \rho s + k_{px} = 0$ olarak verildi ve burada $\rho \gg m$ olduğundan, sistemin baskın kutbu yaklaşık olarak $-k_{px}/\rho$ olarak bulunur. Bunun anlamı, istenilen zaman sabitesi $\tau_d = 0.25$ saniye için kontrol kazançları $k_{px} = k_{py} = \rho/\tau_d = 0.8 \times 10^{-6}$ N/m olarak hesaplanır. Elektromıknatıslara uygulanan kontrol akımları 1 A ile sınırlandırılarak olası manyetik doyum şartlarından kaçınılmıştır. Ancak bu sınırlama üretilen manyetik kuvvetin maksimum 25 pN civarında olmasına ve parçacık hızının da çalışma alanının ortasında 5 $\mu\text{m/s}$ ile sınırlandırılmasına neden olmaktadır. Şekil 6 sistemin durum uzay diyagramını durum değişkenleri x_1 ve y_1 için göstermektedir. Kare şekilli harekette, karenin köşeleri sabit referans değerleridir (yani mikrometre cinsinde (50,30), (50,50), (30,50) ve (30,30) asıl referans değerleridir). Şekil 47, lineer kontrolörlerin zaman cevabını göstermektedir. Kontrollü sistem, tasarım gereksinimleri nedeniyle beklendiği gibi yaklaşık bir saniyede karalı hale ulaşmakta ve herhangi bir aşım göstermemektedir. Şekil 46 ve 47'den görüldüğü gibi, sistem yörüngeleri verilen referansları tatminkar bir şekilde izlemekte ve karalı haldeki hata sıfır civarında kalmaktadır. Hatanın sıfırlanamamasının asıl nedeni termal gürültü kuvveti olup pozisyon değerinin ± 0.25 um civarında dalgalanmasına neden olmaktadır. Bunun yanında ölçüm gürültüsünün etkisini de unutmamak gerekmektedir. Şekil 48'de kontrol akımları gösterilmiştir. Akımlar, adım referansı değişimleri sırasında bir değerden diğerine giderken maksimum değerlere ulaşır,

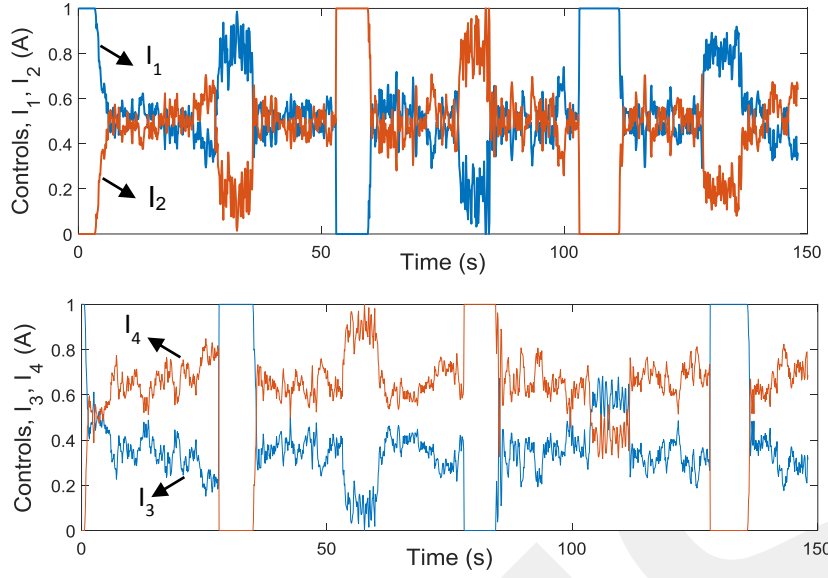
ancak kararlı hal koşullarında akımların 0.5 A değerine sabitlendiği görülür. Referans sinyallerindeki adım değişiklikleri sırasında ± 0.5 μm civarında pozisyon hataları görülmektedir. Bunun en büyük nedeni, elektromıknatısların manyetik alanları arasındaki etkileşimlerin elektromıknatısların hafif bir hareketiyle sonuçlanmasıdır. Bu etki, çalışma alanındaki elektromıknatısların sabitlenmesi ile azaltılabilir. Şekil 49-52, zamanla değişen (sinüzoidal) referans girişleri altında lineer kontrolörün performansını gösterir ve yine dayanıklı bir referans takibinin olduğu görülür.



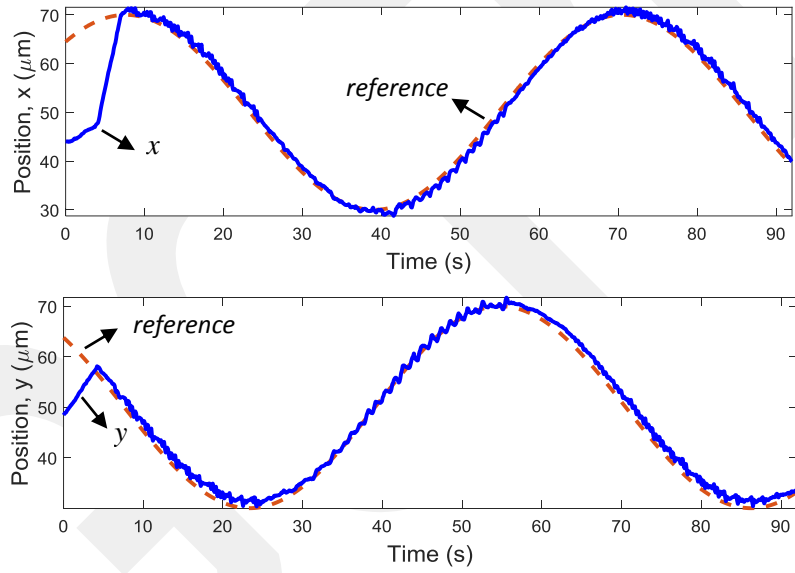
Şekil 46. Adım referans değişimleri için sistem yörüngelerinin x-y durum-uzay diyagramı. Köşeler kararlı hal referans koordinatlarıdır.



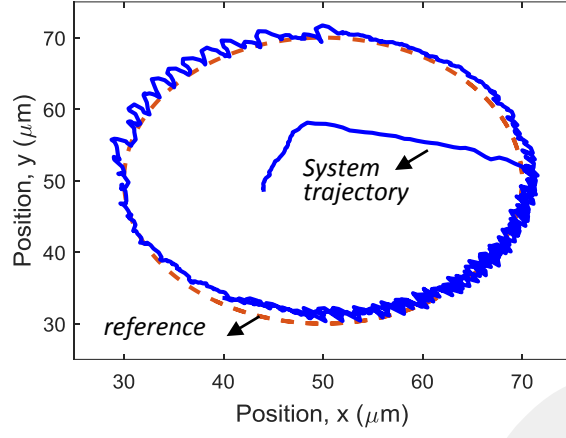
Şekil 47. Lineer kontrollü sistemde mikroparçacık pozisyonunun zaman yanıtı.



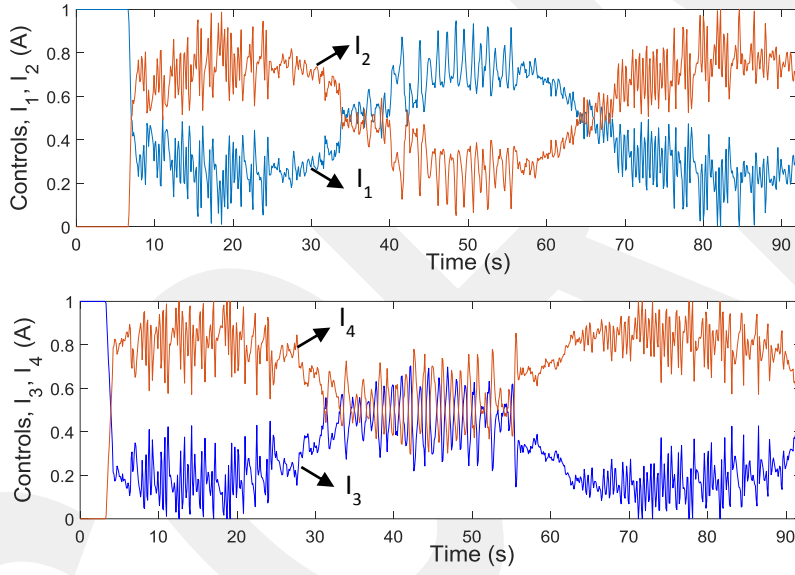
Şekil 48. Kontrol akımlarının zamanla değişimi.



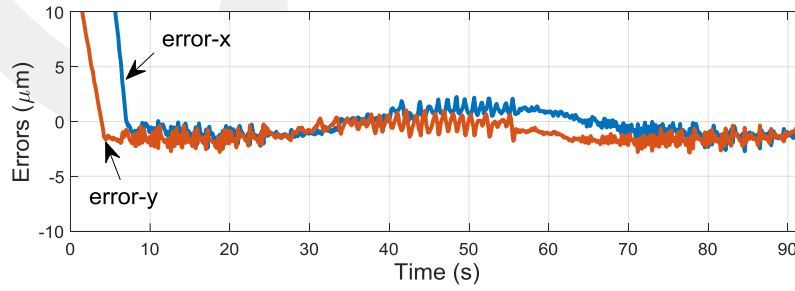
Şekil 49. Zamanla değişen sinüzoidal referans sinyalleri altında lineer kontrol sisteminin performansı.



Şekil 50. Sinüzoidal yörüngeler için durum uzay diyagramı.

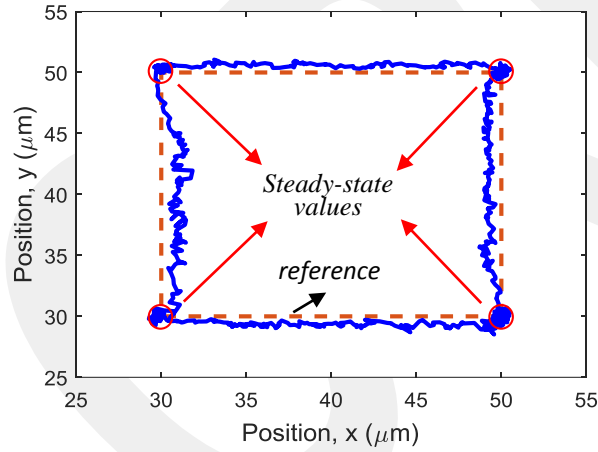


Şekil 51. Sinüzoidal referanslar için uygulanan kontrol akımlarının zamanla değişimi.

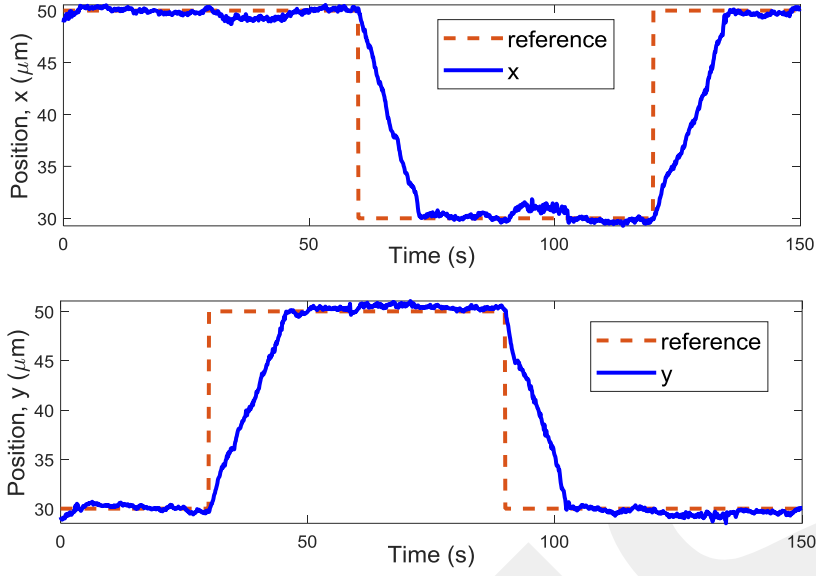


Şekil 52. Sinüzoidal referanslar için referans takip hatasının zamanla değişimi.

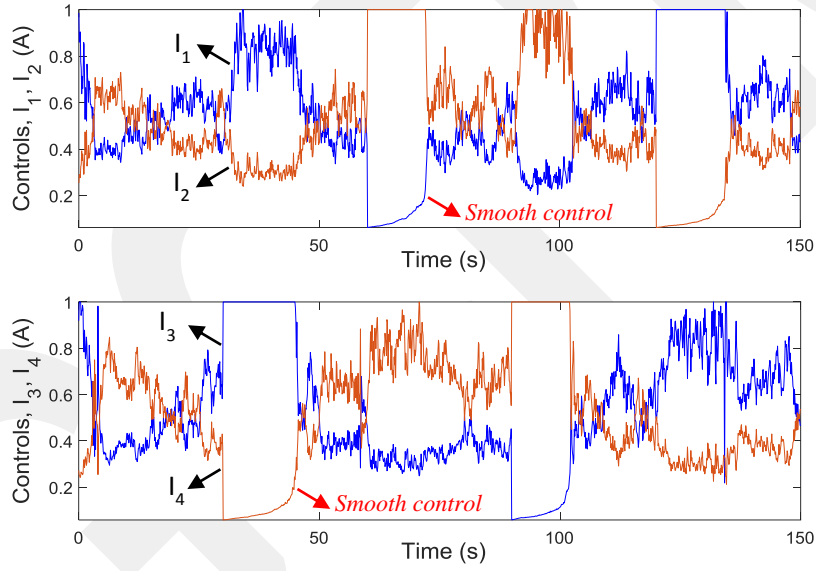
Tasarlanan nonlinear kontrol uygulamasına ilişkin deneysel sonuçlar Şekil 53-55 aralığında gösterilmiştir. Denklem (51)'i denklem (50)'de yerine koyarsak nonlinear kontrollü sistemin karakteristik denklemi $ms^2 + \rho s + k_c(1 + k_0) = 0$ olarak bulunur. Burada $\rho \gg m$ olduğundan kapalı çevrimli sistemin baskın $-k_c(1 + k_0)/\rho$ olarak bulunabilir. Bunun anlamı istenilen zaman sabitesi $\tau_d = 0.25$ saniye için kontrol kazancı $k_c(1 + k_0) = \rho/\tau_d = 0.8 \times 10^{-6}$ N/m olarak bulunur. Bu durumda $k_0 = 0.15$, $k_c = 0.7 \times 10^{-6}$ ve $\varepsilon = 0.25$ olarak alınır. Kararlı hal akımları da 0.5 A olur. Şekil 53 sistemin durum uzay diyagramını durum değişkenleri x_1 ve y_1 için göstermektedir. Şekildeki köşeler, um cinsinde (50,30), (50,50), (30,50) ve (30,30), sistemin referans değerleridir. Şekil 54'te görüldüğü gibi nonlinear kontrolör yerleşme zamanı 1 saniye olan aşırı ve sıfır kararlı hal hatası veren bir yanıt sunmaktadır. Daha önce de açıldığı gibi, termal gürültü ve ölçüm gürültüsü pozisyon sinyallerinin ± 0.2 um civarında salınmasına neden olmaktadır. Referans sinyallerindeki anlık adım pozisyon üzerinde ± 0.4 um civarında hataya neden olmakta çünkü elektromıknatıslar arasındaki manyetik alan etkileşimleri ortaya çıkmaktadır. Şekil 55'ten görüldüğü gibi, kontrol akımları da 0.5 A civarında kararlı hal değerine sahiptir. Linear kontrolörle karşılaştırıldığında kontrol akımları hiçbir zaman sıfır olmamaktadır ve çok daha yumuşak kontrol sinyalleri ve pozisyon değişim sinyalleri görülmektedir.



Şekil 53. Nonlinear kontrol altında sistemin durum uzay diyagramı. Şekildeki köşeler kararlı hal durumlarını gösterir.



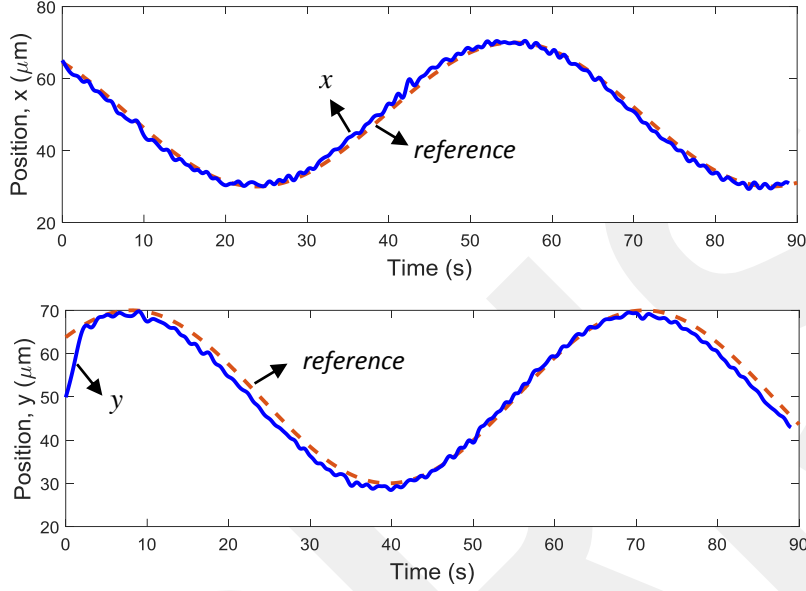
Şekil 54. Nonlineer kontrol altındaki pozisyonların zamanla değişimi.



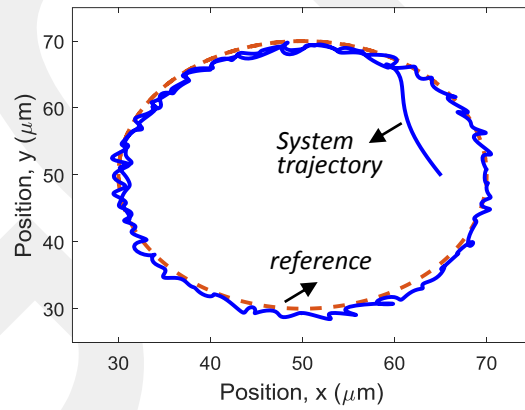
Şekil 55. Nonlineer kontrol altındaki kontrol akımlarının zaman yanıtı.

Her ne kadar referans sinyalleri doğrusal olmayan kontrolörün tasarımı sırasında sabit olarak görülse de kontrolörün dayanıklılık performansı zamanla değişen referans değerleri altında test edildi. Şekil 56-59, sinüzoidal referanslar altında doğrusal olmayan kontrolörün performansını değerlendirmek için verilmiştir. Önerilen doğrusal olmayan kontrolör, Şekil 59'da görüldüğü gibi çok küçük bir takip hatası ile zamanla değişen referans değerlerini izleyebilmektedir. Lineer kontrolör ± 2.5 μm hata verirken doğrusal olmayan kontrolör ± 2 μm hata vermektedir, bu yüzden nonlinear kontrolörün lineer kontrolörden biraz daha iyi

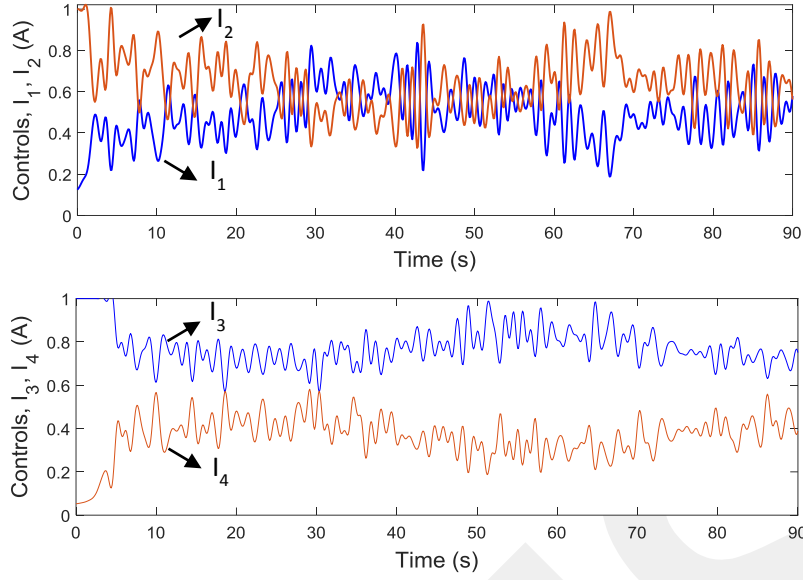
olduğunu söyleyebiliriz. Ek olarak, doğrusal olmayan kontrolörün kontrol akımları doğrusal kontrolörden daha yumuşaktır (örneğin, Şekil 51 ve 58 arasındaki karşılaştırma). Kontrolörün bu zamanla değişen referanslara verdiği iyi takip sonuçları, önerilen doğrusal olmayan kontrolörün tatmin edici performans ve dayanıklılığa sahip olduğunu gösterir.



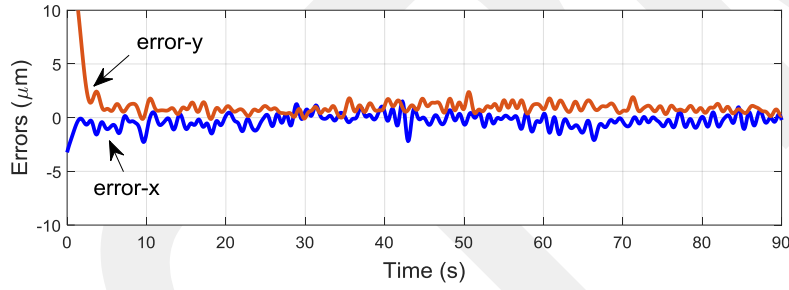
Şekil 56. Nonlineer kontrolün sinüzoidal referansları takip performansı.



Şekil 57. Sinüzoidal referanslar için nonlinear kontrolün durum uzay diyagramı.



Şekil 58. Sinüzoidal referanslar için kontrol akımlarının zamanla değişimi.



Şekil 59. Nonlinear kontrolörün sinüzoidal referanslar altındaki referans takip hatası.

Kısaca özetlemek gerekirse, bu bölümde bir manyetik mikroparçacığın 2-boyutlu kontrolü için ofset akım tabanlı lineer kontrolör ve integral geriadımlama tabanlı nonlinear kontrolör tasarımları yapıldı ve kontrol performansları karşılaştırmalı olarak verildi.

3. PROJE SONUÇLARI VE ÖNERİLER

Mobil, kablosuz ve kontroledilebilir mikro-manipülasyon sistemleri ile biyolojik, tehlikeli, radyoaktif ve nahoş ortamlarda mikron seviyesinde işlerin yapılması, çözülmesi gereken oldukça önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu problemin çözümü için elektromanyetik mikromanipülatör tabanlı mikrorobot sistemleri geliştirerek mikron seviyesindeki işlerin temassız ve otomatik kontrollü yapılmasına bu proje ile katkı sağlanmıştır.

Bu projede çalışmada, sıvı çözeltilerde 1 ila 10 μm aralığında manyetik mikroparçacıkların manipüle edilmesi için tek ve çok kutuplu manyetik mikromanipülatörlerin tasarımını, analizini ve kontrolünü sunduk. Manyetik mikromanipülatör sistemleri, kontrol zorlukları oluşturan doğrusal olmayan dinamiklere, kararlılık sorunlarına ve modelleme zorluklarına sahiptir. İlk olarak teorik ve nümerik çalışmalar ile hedeflenen boyuttaki mikroparçacıkların kontrolünün yapılabileceği uygun tasarımlar yapıldı. Daha sonra tasarlanan mikromanipülatör için literatürden farklı olarak kuvvet-akım modeli tabanlı bir modelleme yapıldı. Geribeslemeli kontrol sistemleri geliştirebilmek için görüntü işleme tabanlı bir parçacık tanıma ve izleme algoritması geliştirildi. Son olarak da tek bir mikroparçacığı etkili bir şekilde manipüle etmek için alternatif kontrol çözümleri üzerine çalışıldı ve literatürde olmayan doğrusal ve doğrusal olmayan kontrolörler önerildi. Doğrusal bir kontrolör, sistemin giriş nonlinearliklerini etkili bir şekilde doğrusallaştıran ofset akımı yaklaşımı kullanılarak tasarlanmıştır. Yine, bu proje çalışmasında kontrol sinyallerini yumuşatmak ve kontrol performansını artırmak için doğrusal olmayan bir kontrolör de önerilmiş ve uygulanmıştır. Sunulan kontrolörlerin manyetik mikromanipülatör sisteminin çalışma alanı sınırlarında küresel kararlılığını sağladıkları ve kontrolörlerin dayanıklı oldukları deneysel çalışmalarla gösterildi. Bu proje çalışmasının deneysel sonuçları, kontrol sisteminin manyetik mikroparçacıkları aşimsız geçici hal yanıtı ve sıfır kararlı hal hatası ile geniş bir çalışma alanında kontrol edebildiğini göstermektedir. Nüve malzemesinin manyetik doyuma ulaşmasını engellemek için uygulanan akım değerleri 1 A ile sınırlandırıldı ve bundan dolayı 1 ile 10 μm çapındaki manyetik parçacıkların üzerinde yaklaşık olarak 25 pN kuvvet üretildi ve çalışma alanının merkezinde mikroparçacık 5 mm/s hızla hareket edilerek istenilen pozisyona getirildi. Geliştirilen tam otomatik kontrollü mikromanipülatör, tek hücreli veya mikroparçacık manipülasyon tabanlı uygulamalarda kullanılabilir.

Bunların yanında, projenin bir diğer katkısı da yüksek kaliteli eğitim ve yeni bilgi aktivitelerinin geliştirilmesi ve yayılmasını içermektedir. Bu kapsamda, araştırma projesi yardımıyla 2 lisansüstü öğrencisinin tez çalışmaları yapmasına ve 3 lisans öğrencisinin bitirme projesi yapmasına katkı sağlanmıştır.

Öneriler:

Projede ulaşılmak istenen hedeflere ulaşılmakla beraber, geliştirilen metotlara farklı lineer ve nonlinear kontrolörler tasarlanabilir. Proje kapsamında yapılan mikroparçacık kontrolü yapılmış ve bu küresel manyetik parçacıklar mikrorobot görevi görebilmektedir. Ancak uygulama alanlarının özellikle canlı içi ilaç taşıma, örnek alma ve cerrahi işlemler olacağı yönünde baskın bir eğilim vardır, bu nedenle özelleştirilmiş mikrorobot tasarımları üzerine ve bu mikrorobotların vücut içinde tespiti üzerine çalışılabilir.

KAYNAKLAR

- Abbott, J.J., Lagomarsino, M.C., Zhang, L., Dong, L., Nelson, B.J., 2009. How Should Microrobots Swim? *The International Journal of Robotics Research* 28, 1434–1447.
- Ablay, G., Büyük, M., İçöz, K., 2019. Design, modeling, and control of a horizontal magnetic micromanipulator. *Transactions of the Institute of Measurement and Control* 41, 3190–3198.
- Achtsnicht, S., Schönenborn, K., Offenhäusser, A., Krause, H.-J., 2019. Measurement of the magnetophoretic velocity of different superparamagnetic beads. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 477, 244–248.
- Agostini, A., Kircher, M., Do, R., Borgheresi, A., Monti, S., Giovagnoni, A., Mannelli, L., 2016. MR imaging of the liver (including biliary contrast agents). *Semin Roentgenol* 51, 308–316.
- Alexiou, C., Jurgons, R., Schmid, R.J., Bergemann, C., Henke, J., Erhardt, W., Huenges, E., Parak, F., 2003. Magnetic drug targeting--biodistribution of the magnetic carrier and the chemotherapeutic agent mitoxantrone after locoregional cancer treatment. *J Drug Target* 11, 139–149.
- Aziz, M.S., Jalil, M.A., Suwanpayak, N., Ali, J., Yupapin, P.P., 2012. Optical manipulation of nano-micro needle array for large volume molecular diagnosis. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 40, 266–270.
- Belharet, K., Folio, D., Ferreira, A., 2010. MRI-based microrobotic system for the propulsion and navigation of ferromagnetic microcapsules. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 19, 157–169.
- Bhatt, G., Bhattacharya, S., 2019. Biosensors on chip: A critical review from an aspect of micro/nanoscales. *Journal of Micromanufacturing* 2516598419847913.
- Cahill, D.G., Ford, W.K., Goodson, K.E., Mahan, G.D., Majumdar, A., Maris, H.J., Merlin, R., Phillpot, S.R., 2003. Nanoscale thermal transport. *Journal of Applied Physics* 93, 793–818.
- Chen, X.-Z., Hoop, M., Mushtaq, F., Siringil, E., Hu, C., Nelson, B.J., Pané, S., 2017. Recent developments in magnetically driven micro- and nanorobots. *Applied Materials Today* 9, 37–48.
- Davis, J.R., 2001. *ASM Specialty Handbook: Nickel, Cobalt, and Their Alloys*. ASM International, IL, USA.
- de Vries, A.H.B., Krenn, B.E., van Driel, R., Kanger, J.S., 2005. Micro Magnetic Tweezers for Nanomanipulation Inside Live Cells. *Biophys J* 88, 2137–2144.
- Dekker, N.H., Viard, T., de La Tour, C.B., Duguet, M., Bensimon, D., Croquette, V., 2003. Thermophilic topoisomerase I on a single DNA molecule. *J. Mol. Biol.* 329, 271–282.
- Donald, B.R., Levey, C.G., McGray, C.D., Paprotny, I., Rus, D., 2006. An untethered, electrostatic, globally controllable MEMS micro-robot. *Journal of Microelectromechanical Systems* 15, 1–15.
- Elena, Y.F., Mircea, I., Ioan, A., 2017. A Bionic Study of the Magnetic Bacteria with Applications to the Mecano-magnetic Micromanipulators. *Procedia Engineering* 174, 1128–1139.
- Eroğlu, Y., Ablay, G., 2016a. Cascade sliding mode-based robust tracking control of a magnetic levitation system. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part I: Journal of Systems and Control Engineering* 230, 851–860.
- Eroğlu, Y., Ablay, G., 2016b. Cascade sliding mode-based robust tracking control of a magnetic levitation system. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part I: Journal of Systems and Control Engineering* 230, 851–860.
- Farah, F.H., 2016. Magnetic Microspheres: A Novel Drug Delivery System. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research* 3, 1–10.

- Farzin, A., Hassan, S., Emadi, R., Etesami, S.A., Ai, J., 2019. Comparative evaluation of magnetic hyperthermia performance and biocompatibility of magnetite and novel Fe-doped hardystonite nanoparticles for potential bone cancer therapy. *Materials Science and Engineering: C* 98, 930–938.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.038>
- Fisher, J.K., Cribb, J., Desai, K.V., Vicci, L., Wilde, B., Keller, K., Taylor, R.M., Haase, J., Bloom, K., O'Brien, E.T., Superfine, R., 2006. Thin-foil magnetic force system for high-numerical-aperture microscopy. *Rev Sci Instrum* 77, 023702-1-023702–9.
- Fonnum, G., Johansson, C., Molteberg, A., Mørup, S., Aksnes, E., 2005a. Characterisation of Dynabeads by magnetization measurements and Mössbauer spectroscopy. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 293, 41–47.
- Fonnum, G., Johansson, C., Molteberg, A., Mørup, S., Aksnes, E., 2005b. Characterisation of Dynabeads by magnetization measurements and Mössbauer spectroscopy. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 293, 41–47.
- Fountain, T.W.R., Kailat, P.V., Abbott, J.J., 2010. Wireless control of magnetic helical microrobots using a rotating-permanent-magnet manipulator, in: 2010 IEEE International Conference on Robotics and Automation. Presented at the 2010 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA 2010), IEEE, Anchorage, AK, pp. 576–581.
- Fuller, D.N., Gemmen, G.J., Rickgauer, J.P., Dupont, A., Millin, R., Recouvreux, P., Smith, D.E., 2006. A general method for manipulating DNA sequences from any organism with optical tweezers. *Nucleic Acids Res* 34, e15.
- Gauthier, M., Régnier, S., Rougeot, P., Chaillet, N., 2006. Analysis of forces for micromanipulations in dry and liquid media. *Journal of Micromechatronics* 3, 389–413.
- Gittes, F., Schmidt, C.F., 1998. Thermal noise limitations on micromechanical experiments. *Eur Biophys J* 27, 75–81.
- Gosse, C., Croquette, V., 2002. Magnetic tweezers: micromanipulation and force measurement at the molecular level. *Biophys J* 82, 3314–3329.
- Guttula, D., Yao, M., Baker, K., Yang, L., Goult, B.T., Doyle, P.S., Yan, J., 2019. Calcium-mediated Protein Folding and Stabilization of Salmonella Biofilm-associated Protein A. *Journal of Molecular Biology* 431, 433–443.
- Happel, J., Brenner, H., 1983. Low Reynolds number hydrodynamics: with special applications to particulate media, *Mechanics of Fluids and Transport Processes*. Springer Netherlands.
- Hejazian, M., Li, W., Nguyen, N.-T., 2015. Lab on a chip for continuous-flow magnetic cell separation. *Lab Chip* 15, 959–970.
- Hermanson, G.T., 2013. *Bioconjugate Techniques*, Third Edition, 3 edition. ed. Academic Press, London ; Waltham, MA.
- Hosu, B.G., Jakab, K., Bánki, P., Tóth, F.I., Forgacs, G., 2003. Magnetic tweezers for intracellular applications. *Res Sci Instrum* 74, 4158–4163.
<https://doi.org/10.1063/1.1599066>
- Huang, Y., Cheng, P., Menq, C.H., 2011. Dynamic Force Sensing Using an Optically Trapped Probing System. *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics* 16, 1145–1154.
- İçöz, K., Mzava, O., 2016. Detection of Proteins Using Nano Magnetic Particle Accumulation-Based Signal Amplification. *Applied Sciences* 6, 394–404.
- Jiang, C., Lionberger, T.A., Wiener, D.M., Meyhofer, E., 2016. Electromagnetic tweezers with independent force and torque control. *Rev Sci Instrum* 87, 084304.
- Jin, R., Lin, B., Li, D., Ai, H., 2014. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MR imaging and therapy: design considerations and clinical applications. *Curr Opin Pharmacol* 18, 18–27.
- Jing, W., Chen, X., Lyttle, S., Fu, Z., Shi, Y., Cappelleri, D.J., 2011. A magnetic thin film microrobot with two operating modes, in: 2011 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA), pp. 96–101.

- Ju, L., Zhu, C., 2017. Benchmarks of Biomembrane Force Probe Spring Constant Models. *Biophysical Journal* 113, 2842–2845.
- Kim, M., Zydney, A.L., 2004. Effect of electrostatic, hydrodynamic, and Brownian forces on particle trajectories and sieving in normal flow filtration. *Journal of Colloid and Interface Science* 269, 425–431.
- Kodama, T., Osaki, T., Kawano, R., Kamiya, K., Miki, N., Takeuchi, S., 2013. Round-tip dielectrophoresis-based tweezers for single micro-object manipulation. *Biosensors and Bioelectronics* 47, 206–212.
- Kosa, G., Shoham, M., Zaaroor, M., 2007. Propulsion Method for Swimming Microrobots. *IEEE Transactions on Robotics* 23, 137–150.
- Kriegel, F., Ermann, N., Lipfert, J., 2017. Probing the mechanical properties, conformational changes, and interactions of nucleic acids with magnetic tweezers. *Journal of Structural Biology* 197, 26–36.
- Kuznetsov, A.A., 2019. Force acting on a cluster of magnetic nanoparticles in a gradient field: A Langevin dynamics study. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 475, 415–420.
- Lee, S., Kim, Soyeun, Kim, Sangwon, Kim, J.-Y., Moon, C., Nelson, B.J., Choi, H., 2018. A Capsule-Type Microrobot with Pick-and-Drop Motion for Targeted Drug and Cell Delivery. *Advanced Healthcare Materials* 7, e1700985–e1700985.
- Li, M., Xiao, X., Liu, L., Xi, N., Wang, Y., Dong, Z., Zhang, W., 2013. Atomic force microscopy study of the antigen-antibody binding force on patient cancer cells based on ROR1 fluorescence recognition. *J. Mol. Recognit.* 26, 432–438.
- Liew, L.-A., Bright, V.M., Dunn, M.L., Daily, J.W., Raj, R., 2002. Development of SiCN ceramic thermal actuators, in: *The Fifteenth IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems*, pp. 590–593.
- Litvinov, Rustem I., Shuman, H., Bennett, J.S., Weisel, J.W., 2002. Binding strength and activation state of single fibrinogen-integrin pairs on living cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 7426–7431.
- Litvinov, R. I., Shuman, H., Bennett, J.S., Weisel, J.W., 2002. Binding strength and activation state of single fibrinogen-integrin pairs on living cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99, 7426–7431.
- Long, F., Matsuura, D., Menq, C.H., 2016. Actively Controlled Hexapole Electromagnetic Actuating System Enabling 3-D Force Manipulation in Aqueous Solutions. *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics* 21, 1540–1551.
- Lu, M., Hui, H., 1996. Delivery of renin inhibitor through mouth mucosa. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 22, 1167–1171.
- Lucarini, G., Iacovacci, V., Ricotti, L., Comisso, N., Dario, P., Menciassi, A., 2015. Magnetically driven microrobotic system for cancer cell manipulation, in: *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Milan, pp. 3631–3634.
- Majetich, S.A., Scott, J.H., Kirkpatrick, E.M., Chowdary, K., Gallagher, K., McHenry, M.E., 1997. Magnetic nanoparticles and magnetocrystalline anisotropy. *Nanostructured Materials* 9, 291–300.
- Martel, S., Mohammadi, M., Felfoul, O., Lu, Z., Pouponneau, P., 2009. Flagellated Magnetotactic Bacteria as Controlled MRI-trackable Propulsion and Steering Systems for Medical Nanorobots Operating in the Human Microvasculature. *Int J Rob Res* 28, 571–582.
- Martel, S., Tremblay, C.C., Ngakeng, S., Langlois, G., 2006. Controlled manipulation and actuation of micro-objects with magnetotactic bacteria. *Applied Physics Letters* 89, 233904.
- Mzava, O., Taş, Z., İçöz, K., 2016. Magnetic micro/nanoparticle flocculation-based signal amplification for biosensing. *Int J Nanomedicine* 11, 2619–2631.
- Nemati, Z., Salili, S.M., Alonso, J., Ataie, A., Das, R., Phan, M.H., Srikanth, H., 2017. Superparamagnetic iron oxide nanodiscs for hyperthermia therapy: Does size matter? *Journal of Alloys and Compounds* 714, 709–714.



TUBITAK

- Neuman, K.C., Lionnet, T., Allemand, J.F., 2007. Single-Molecule Micromanipulation Techniques. *Annual Review of Materials Research* 37, 33–67.
- Neuman, K.C., Nagy, A., 2008. Single-molecule force spectroscopy: optical tweezers, magnetic tweezers and atomic force microscopy. *Nature Methods* 5, 491–505.
- Nguyen, N.-T., 2012. Micro-magnetofluidics: interactions between magnetism and fluid flow on the microscale. *Microfluid Nanofluid* 12, 1–16.
- Obaidat, I.M., Issa, B., Haik, Y., 2015. Magnetic Properties of Magnetic Nanoparticles for Efficient Hyperthermia. *Nanomaterials (Basel)* 5, 63–89.
- Onda, K., Arai, F., 2012. Parallel teleoperation of holographic optical tweezers using multi-touch user interface, in: 2012 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA), pp. 1069–1074.
- Park, I.S., Shin, J.H., Lee, Y.R., Chung, S.K., 2016. On-chip micromanipulation using a magnetically driven micromanipulator with an acoustically oscillating bubble. *Sensors and Actuators A: Physical* 248, 214–222.
- Peterman, E.J.G., Gittes, F., Schmidt, C.F., 2003. Laser-induced heating in optical traps. *Biophys. J.* 84, 1308–1316.
- Peterson, R.D., Chen, W., Cunningham, B.T., Andrade, J.E., 2015. Enhanced sandwich immunoassay using antibody-functionalized magnetic iron-oxide nanoparticles for extraction and detection of soluble transferrin receptor on a photonic crystal biosensor. *Biosensors and Bioelectronics* 74, 815–822.
- Plouffe, B.D., Murthy, S.K., Lewis, L.H., 2015. Fundamentals and Application of Magnetic Particles in Cell Isolation and Enrichment. *Rep Prog Phys* 78, 016601.
- Prass, M., Jacobson, K., Mogilner, A., Radmacher, M., 2006a. Direct measurement of the lamellipodial protrusive force in a migrating cell. *J. Cell Biol.* 174, 767–772.
- Prass, M., Jacobson, K., Mogilner, A., Radmacher, M., 2006b. Direct measurement of the lamellipodial protrusive force in a migrating cell. *The Journal of Cell Biology* 174, 767–772.
- Qiu, F., Fujita, S., Mhanna, R., Zhang, L., Simona, B.R., Nelson, B.J., 2015. Magnetic Helical Microswimmers Functionalized with Lipoplexes for Targeted Gene Delivery. *Adv. Funct. Mater.* 25, 1666–1671.
- Rahman, M., Saei, A.A., Amiri, H., Mahmoudi, M., 2015. Biomedical Applications of Superparamagnetic Nanoparticles in Molecular Scale. *Current Organic Chemistry* 19, 982–990.
- Ruffert, C., 2016. Magnetic Bead—Magic Bullet. *Micromachines* 7, 21.
- Shapiro, B., Kulkarni, S., Nacev, A., Muro, S., Stepanov, P.Y., Weinberg, I.N., 2015. Open challenges in magnetic drug targeting. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 7, 446–457.
- Shevkopyas, S.S., Siegel, A.C., Westervelt, R.M., Prentiss, M.G., Whitesides, G.M., 2007. The force acting on a superparamagnetic bead due to an applied magnetic field. *Lab Chip* 7, 1294–1302.
- Smith, S.B., Finzi, L., Bustamante, C., 1992. Direct mechanical measurements of the elasticity of single DNA molecules by using magnetic beads. *Science* 258, 1122–1126.
- Strick, T.R., Allemand, J.F., Bensimon, D., Croquette, V., 1998. Behavior of supercoiled DNA. *Biophys J* 74, 2016–2028.
- Tietze, R., Zaloga, J., Unterweger, H., Lyer, S., Friedrich, R.P., Janko, C., Pöttler, M., Dürr, S., Alexiou, C., 2015. Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy. *Biochemical and Biophysical Research Communications, Nanomedicine* 468, 463–470.
- Vlaminck, I.D., Dekker, C., 2012. Recent Advances in Magnetic Tweezers. *Annual Review of Biophysics* 41, 453–472.
- Wang, X., Chen, X.-Z., Alcântara, C.C.J., Sevim, S., Hoop, M., Terzopoulou, A., Marco, C. de, Hu, C., Mello, A.J. de, Falcaro, P., Furukawa, S., Nelson, B.J., Puigmartí-Luis, J., Pané, S., 2019. MOFBOTS: Metal–Organic-Framework-Based Biomedical Microrobots. *Advanced Materials* 31, 1901592.



- Xie, M., Shakoor, A., Shen, Y., Mills, J.K., Sun, D., 2019. Out-of-Plane Rotation Control of Biological Cells With a Robot-Tweezers Manipulation System for Orientation-Based Cell Surgery. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 66, 199–207.
- Yesin, K.B., Vollmers, K., Nelson, B.J., 2006. Modeling and Control of Untethered Biomicrobots in a Fluidic Environment Using Electromagnetic Fields. *The International Journal of Robotics Research* 25, 527–536.
- Yukimatsu, K., Nozaki, Y., Kakumoto, M., Ohta, M., 1994. Development of a Trans-Mucosal Controlled-Release Device for Systemic Delivery of Antianginal Drugs Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 20, 503–534.
- Zhang, C., Fu, H., Yang, Y., Zhou, E., Tan, Z., You, H., Zhang, X., 2019. The Mechanical Properties of RNA-DNA Hybrid Duplex Stretched by Magnetic Tweezers. *Biophysical Journal* 116, 196–204.

GCRIIS

EKLER

Yapmış olduğumuz deneysel çalışmalarla ilgili bazı videolara aşağıdaki Youtube kanalından ulaşabilirsiniz:

<https://www.youtube.com/watch?v=Qq0Ru7pUgJg>

GCCRIS

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Doç. Dr. GÜNYAZ ABLAY
Proje No:	116E168
Proje Başlığı:	Elektromanyetik Levitasyon İle Çalışan Biyosensör-Mikrorobot Sistemlerinin Geliştirilmesi Ve Kontrolü
Proje Türü:	3501 - Kariyer
Proje Süresi:	36
Araştırmacılar:	KUTAY İÇÖZ
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	ABDULLAH GÜL Ü.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/05/2017 - 01/05/2020
Onaylanan Bütçe:	398250.0
Harcanan Bütçe:	180298.37
Öz:	<p>Bu araştırma mikron seviyesinde hareket etme yeteneğine sahip manyetik levitasyon ile çalışan biyosensör-mikrorobot tasarımını gerçekleştirmeye çalışmaktadır. Manyetik levitasyon tekniği, mikro/nano manyetik parçacıklar ile kuvvetlendirilmiş veya paramanyetik bir ortama serpilmiş biyolojik varlıkların (tümör hücresi gibi) tespitinde veya analizinde kullanılabilir. Benzer mantıkla, kontrollü manyetik levitasyon ile mikro-manyetik parçacıklar içeren mikrorobotlar geliştirilerek mikron seviyesindeki tekrarlanan çeşitli görevlerin otomatik bir şekilde yapılması sağlanabilir. Manyetik levitasyon tahrik sistemleri biyolojik ortamlarda zararsızdır, nahoş ortam şartlarında çalışabilmektedir ve sürtünmenin etkisini minimize edebilme özelliğine sahiptir. Mikrorobot teknolojisi ile minyatür parçalar belli bir hedef noktaya taşınabilir ve nahoş/tehlikeli ortamlarda kurulabilirler.</p> <p>Bu proje, etkin ve otomatik mikro-parçacık manipülasyonu için geribeslemeli kontrol yapılarından oluşan ve yatay ekseninde bir ve iki boyutlu manipülasyon imkanı sağlayan bir elektromanyetik aktüatör tabanlı manyetik mikromanipülator tasarımı ve uygulaması üzerine yapılmıştır. Elektromıknatis tasarımında, uygulanan kontrol akımı ve elektromıknatis konfigürasyonu manyetik kuvvet ve tork değerlerini belirlemektedir ve bundan dolayı en uygun, kuvvetli ve hassas bir tasarım için uygun nüve yapılarıyla beraber geribeslemeli kontrol mekanizmasının geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Manyetik aktüatörlerin, 1 ila 10 ?m çaplı süperparamanyetik parçacık üzerinde yaklaşık olarak 1 ila 25 pN kuvvet üretmesi amaçlanmıştır. Bunun için 6-8 mm boyundaki koni şekilli uca sahip nikel-demir alaşım nüve ve 2000 bakır sarımından yapılmış bir, iki ve dört elektromıknatıstan oluşan konfigürasyonlar elde edildi. Manyetik mikromanipülator, ilk prensipler yoluyla modellendi ve bu model yardımıyla iki farklı kontrol metodu önerildi. İlk kontrolör ofset akım tabanlı lineer kontrolör olup modeldeki lineer olmayan terimleri doğrusallaştırılabilir özelliğine sahiptir. İkinci kontrolör ise integral geriadım tabanlı nonlineer bir kontrolör olup yumuşak ve etkin kontrol akımları üretebilmektedir. Tasarlanan kontrolörlerin bir boyutta ve 2-boyutta sistemin kapalı çevrimli dinamiğini kararlı hale getirdiği, hızlı geçici rejim yanıtı verdiği ve sıfır kararlı durum hatası verdiği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Tasarlanan elektromanyetik mikromanipülator özellikle biyolojik ayırıştırma, tıp ve biyosensör geliştirilmesi gibi alanlarda kullanılabilecek geniş bir kuvvet aralığında çalışabilme kapasitesine sahiptir.</p>
Anahtar Kelimeler:	mikromanipülator, mikrorobot, manyetik levitasyon, biyosensör, lineer kontrol, nonlineer kontrol.
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır

Proje Yapılan Yayınlar:	<ol style="list-style-type: none">1- Feedback controller designs for an electromagnetic micromanipulator (Makale - Diğer Hakemli Makale),2- Design, modeling, and control of a horizontal magnetic micromanipulator (Makale - Diğer Hakemli Makale),3- Active control of magnetic particles with a horizontal magnetic tweezer (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Sözlü Sunum),4- On the Magnetic Tweezer Design and Modeling (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Sözlü Sunum),5- A backstepping based contactless manipulation of a magnetic microparticle (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Sözlü Sunum),6- A Magnetic Micromanipulator and its Control (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Sözlü Sunum),7- A horizontal magnetic tweezer for single molecule micromanipulations (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Sözlü Sunum),8- Design of a magnetic actuator based microsensors system (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Sözlü Sunum),9- Design of Magnetic Tweezers for Single Molecule Manipulation (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Sözlü Sunum),10- Electromagnetic Micromanipulator Designs for Biological Species (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Sözlü Sunum),11- A horizontal magnetic tweezer for single molecule micromanipulations (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Sözlü Sunum),12- Geri adım lamalı Yaklaşım ile Bir Manyetik Mikromanipülörün Kontrolü (Bildiri - Ulusal Bildiri - Sözlü Sunum),13- Design, analysis and control of electromagnetic micromanipulators (Bildiri - Uluslararası Konferans - Davetli Konuşmacı),14- Design A System to Manipulate Micro-Magnetic Beads and Cells (Tez (Araştırmacı Yetiştirilmesi) - Yüksek Lisans Tezi),
-------------------------	--