

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**3 BOYUTLU YAZICI İLE BASILMIŞ, ODAK AYARLI KOLAJEN KATKILI
ZARLI MİKRO AKIŞKAN MERCEK**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esat Can ŞENEL

Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı

Biyomedikal Mühendisliği Programı

TEMMUZ 2021

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**3 BOYUTLU YAZICI İLE BASILMIŞ, ODAĞI DEĞİŞTİRİLEBİLİR KOLAJEN
KATKILI ZARLI MİKRO AKIŞKAN MERCEK**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Esat Can ŞENEL
(504191407)**

Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı

Biyomedikal Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Onur FERHANOĞLU

TEMMUZ 2021

İTÜ, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün 504191407 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Esat Can Şenel, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “3 BOYUTLU YAZICI İLE BASILMIŞ, ODAĞI DEĞİŞTİRİLEBİLİR KOLAJEN KATKILI ZARLI MİKRO AKIŞKAN MERCEK” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Onur FERHANOĞLU**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Doç. Dr. Mustafa Berke YELTEN**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Ömer POLAT
Bahçeşehir Üniversitesi

Teslim Tarihi : **30 Temmuz 2021**
Savunma Tarihi : **12 Temmuz 2021**





Desteklerini Benden Esirgenemeyen Aileme,



ÖNSÖZ

Bana tecrübeleri ve bilgileriyle yardımcı olup deneysel çalışma şevkimi arttıran ve araştırma yapma imkanı sunan danışmanım Doç. Dr. Onur Ferhanoğlu'ya, fikirleri ve yorumlarıyla çalışmalarımıza farklı bir bakış açısı getiren Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Can Erten'e, biyolojik zar üretiminde yaptığı katkılardan dolayı İrem Deniz Derman'a, cihaz tasarımında bulunduğu yardımlardan dolayı Serkan Şatak'a bizimle değerli zamanını ayırıp her konuda desteklerini eksik etmeyen, deslerinde bize çok büyük katkıları olan kazanımlar kazandıran ve tartışma grupları oluşturup her hafta yeni fikirler ile tanışmamızı sağlayan Prof. Dr İnci Çilesiz'e, disiplinler arası çalışmamızı sağlayan ve bizden desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Murat Kazancı'ya teşekkürlerimi borç bilirim. Ayrıca 116F142 ve 117E235 numaralı projelerden aldığım proje bursları için TÜBİTAK kurumuna teşekkürlerimi sunarım. Son olarak değerli vakitlerini ve bilgilerini ayırarak yapıcı eleştirilerde bulunan tez jüri üyelerine, Doç. Dr. Mustafa Berke Yelten'e, Dr. Öğr. Üyesi Ömer Polat'a ve Doç.Dr. Onur Ferhanoğlu'ya teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

Temmuz 2021

Esat Can Şenel



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
SEMBOLLER	xiii
ÇİZELGE LİSTESİ	xv
ŞEKİL LİSTESİ	xvii
ÖZET	xxi
SUMMARY	xxiii
1.GİRİŞ	1
1.1 Tezin Amacı.....	2
1.2 Literatür Araştırması	3
1.2.1 Sıvı Kristal Tabanlı OAL'ler	4
1.1.2 Elastik Zarlı Hidrolik OAL'ler.....	7
1.2.3 Dielektrik Elastomerli OAL'ler	10
1.2.4 Elektro-İslatma Tekniği ile Çalışan OAL'ler.....	12
1.3 Kolajen ile Zenginleştirilmiş Aljinat Tabanlı Biyolojik Zar.....	19
1.4 3-Boyutlu basım teknolojileri	19
2. CİHAZ TASARIMI	21
2.1 Cihaz Üretimi.....	21
2.2 Biyolojik Zar Üretimi	22
3. DENEY DÜZENEKLERİ	23
4. DENEY SONUÇLARI	25
5. TARTIŞMA	31
6. GELECEKTEKİ ÇALIŞMALAR	37
7. SONUÇ	39
KAYNAKLAR	41
EKLER	47
ÖZGEÇMİŞ	49



KISALTMALAR

OAL	: Odak Ayarlı Lens
PDMS	: Polidimetilsiloksan
3B	: 3 Boyutlu
SLA	: Stereolitografi
OCT	: Optical coherence tomography (Işıksal Bağdaşımli Tomografi)
FDM	: Fused Deposition Modelling
USAF	: United States Air Force
LED	: Light Emitting Diode (Işık Yayan Diyot)



SEMBOLLER

%(w/v)	: Ağırlık-Hacimce Yüzde
V	: Zarların Altındaki Su Hacmi
h	: Zarların İlk Durumuna Göre Merkezden Yükselme Uzaklığı
a	: Çember Kesitinin Yarı Çapı
R	: Zar Yüzeyine Karşılık Gelen Çember Çapı
n_{lens}	: Cihaza aktarılan Sıvının Kırılma İndisi
n_{su}	: Suyun Kırılma İndisi
d	: Lensin Optik Eksen Boyunca Oluşturduğu Kalınlık
k	: Yay Sabiti
E	: Young Modülü
W	: Genişlik
L	: Uzunluk
lp/mm	: Milimetre başına düşen çizgi (line per mm)



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1.2.1 : Literatürdeki odak ayarlı lensler ve özellikleri.....16





ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

- Şekil 1.2.1.1** : Literatürde genel olarak kullanılan sıvı kristal lens yapıları. (a) Tepede ortası boşluk bir elektrot yerleştirilerek kenardaki moleküllerin yer değiştirmesi sağlanmaktadır. (b) Elektrot yapısı kavisli şekilde tepeye yerleştirilerek kenardaki moleküllerin daha fazla etkilenmesi sağlanmaktadır. 4
- Şekil 1.2.1.2** : Alan derinliğinin arttırılması için tasarlanmış sıvı kristal tabanlı OAL. (a) Cihazın elemanları ve (b) voltaj girdilerinin ayarlanmasıyla lensin davranışının kontrol edilme mekanizması.(c) (d) (e) Cihazın alan derinliği 3 farklı alan için ayarlanabilmektedir (Chen & Lin, 2013). 5
- Şekil 1.2.1.3**: Voltaj beslemelerinin farklı değerleri ve farklı uzaklıklar için elde edilen görüntülerin kontrast değerleri (Chen & Lin, 2013). 6
- Şekil 1.2.2.1** : Hidrolik olarak kontrol edilebilen tasarımları. (a) Çözünürlük kalitesini arttırmak için üretilen yüzeyi kavisli odağı ayarlanabilir lens (Yu vd., 2010). (b) Zarın altındaki hazneye sıvı gönderilerek lensin iç bükey ve dış bükey olarak değiştirildiği odak ayarlı lens tasarımı (Zhao vd., 2015). 8
- Şekil 1.2.2.2** : Pompaya gereksinim duymayan, mekanik kuvvet ile çalışan OAL tasarımı (Liang vd., 2015). 9
- Şekil 1.2.2.3** : Manyetik tetik mekanizmasıyla çalışan elastik zarlı hidrolik OAL tasarımı (Yu vd., 2011). 9
- Şekil 1.2.2.4** : Sıvı damlacığının yüzeye yapışarak kontrollü şekilde dağılması mekanizmasını kullanarak tasarlanan lens. (a) Cihazın bölümleri ve (b) cihazın monte edilmiş çizimi (Yang vd., 2019).10
- Şekil 1.2.3.1** : Elektroaktif polimer ile üretilen odağı ayarlanabilir lens ve göz merceği odaklama mekanizması. (a) Sistem elektrik verilmediği zaman sıvı, zara içinde düz bir profil oluşturacak şekilde durur. (a') Sisteme elektrik verildiğinde elektroaktif polimer kasılarak sıvıyı iter, zarın oval şeklini alması sağlanır. (b) İnsan gözünde bulunan silier kası gevşeyip zonüler yapısını gergin tutar ve lensin düz bir profilde kalmasını sağlar. (b') Silier kası kasıldığında zonüller yapısı gevşek bırakılır ve lens şekil değiştirerek ovalleşir (Carpi, Frediani, Turco, & De, 2011).11
- Şekil 1.2.3.2** : Altın elektrot kaplama ile elastik zarın kontrol edildiği OAL tasarımı (Huang vd., 2014).12
- Şekil 1.2.4.1** : Elektro-ıslatma yöntemini kullanarak odağın ayarlanabildiği lens tasarımı (Krogmann vd., 2006).13
- Şekil 1.2.4.2** : Elektro ıslatma mekanizması ile çalışan Varoptik marka OAL'ler. ...13
- Şekil 1.4** : SLA basım metodu çalışma mekanizması (*Introduction to SLA 3D Printing*, t.y.). Işık ile katılan reçine ultraviyole lazer ışını ile katılaştırılarak model katman katman üretilir.20

- Şekil 2.1 :** 3B basım teknolojisi ile üretilmiş biyolojik zarlı odapı ayarlanabilir lens cihazı. (a) Cihazın katmanlarını oluşturan elemanlar: (1) Sıvı çıkışı ve girişi için kanalları bulunan hazne (Sıvı çıkışı kanalı hava kabarcıklarını haznedan uzaklaştırmak için tasarlanmıştır), (2) kapaklar, (3) biyolojik zar, (4) çift taraflı yapışkan bant. (b) Cihazın bilgisayarda montaj edilmiş görüntüsü. (c) Cihazın üretilmiş halinin görüntüsü..... **21**
- Şekil 2.2 :** Biyolojik zarın üretim aşamaları: Kolajen tendonları Wistar sıçan kuyruğundan elde edilmiş daha sonra asetik asitte çözünmeye bırakılmıştır. Asit içerisinde çözülmüş tendonlar sodyum aljinat çözeltisi içerisinde konulmuş ve petri kabının içerisinde kurutulmuştur. **22**
- Şekil 3.1 :** Odağı ayarlanabilir lens cihazının performans değerlendirmesi için kullanılan deney düzenekleri. (a) Odak ayarı ve tekrar hesaplarının yapıldığı düzenek. (b) Görüntüleme deneyleri için kullanılan düzenek. **23**
- Şekil 3.2 :** Deneysel odak mesafesi-hacim grafiği. (a) 5 ayrı deneyin sonuçları ve (b) bu deneylerin ortalamaları. **24**
- Şekil 4.1 :** (a) Cihazın zarındaki değişimi modellemek için kullanılan küre modeli ve hesaplama için gerekli olan değişkenler. (b) 3 farklı odak noktasındaki değişim için kuvvetin içine yansıyan lazer profili verilmiştir. **25**
- Şekil 4.2 :** (a) 18, 30 ve 45 mm için ayarlanan odak uzaklıklarının zamana göre değişim grafiği. (b) Odak değişiminin deneysel ve analitik karşılaştırılması. Hata çubukları 5 ayrı deneyin standart sapma değerini temsil etmektedir..... **27**
- Şekil 4.3 :** Çözünürlük hedefi deneylerinin çıktıları. (a) USAF çözünürlük hedefi. (b), (c) farklı odaklar için elde edilen görüntüler. (d) USAF çözünürlük hedefinde yer alan 3. gruptaki 3. elementin kameraya yansıyan görüntüsü (Lens-kamera ve lens-çözünürlük hedefi mesafesi $2f = 30, 35, 40$ mm olarak ayarlanmıştır). (e) Bir önceki figür gösterilen kesitin yoğunluk grafiği. (f) Bir önceki figürdeki dikdörtgen alanın büyütülmüş hali (türevi ile beraber verilmiştir). **29**
- Şekil 4.4 :** Zarın yük altında esnemesi. (a) Zarın yüzeye dik şekilde kuvvet uygulandığında verdiği cevabı gözlemlemek için COMSOL'da gerçekleştirilen simülasyon. (b) Zarın kenarlarına kuvvet uygulanması sonucu COMSOL simülasyonunda görülen değişim. (c) Zarın 0.8, 2.31 ve 2.91 g ağırlıkları altındaki esneme payları. (d) Bir önceki kare olan (c)'deki resmin yakınlaştırılmış hali. **30**
- Şekil 5.1 :** (a) Jelatin-aljinat ve (b) Jelatin-agar karışımları ile üretilmiş biyolojik filmler. **31**
- Şekil 5.2 :** (a) Aljinat-kolajen filminin mikroskop altındaki görüntüsü (100x). Kırmızı ile işaretlenen bölgeler, homojen olmayan birikintileri göstermektedir. Görüntüde zarın içine hapsolmuş hava kabarcıkları gözükmemektedir. (b) Zarın çıplak gözle görünüşü..... **32**
- Şekil 6.1 :** 3B basım ile üretilmiş odağı ayarlanabilir lens cihazının 3B basım ile üretilmiş lazer endoskop tarayıcı (Savaş vd., 2020) ile kullanımını gösteren modelleme. (1) Fiber çıkışı ve girişi için kullanılan iletim kanalı, (2) akışkan kontrolünü sağlayan tüp, (3) lazer taramasını sağlayacak olan basım ile üretilmiş elektromagnetik eyleyici, (4) sisteme enerji yüklemek ve çeşitli frekanslardaki salınımı tetiklemek

için kullanılan bobin, (5) bu çalışmada bahsi geçen 3B basım ile üretilmiş şeffaf biyolojik zarlı odağı ayarlanabilir lens.....	37
Şekil A.1 : Maksimum yarısının tam genişliği (Full width half maksimum) değeri dalganın genliğinin yarıya düştüğü değerin genişliğidir.	48





3 BOYUTLU YAZICI İLE BASILMIŞ, ODAĞI DEĞİŞTİRİLEBİLİR KOLAJEN KATKILI ZARLI MİKRO AKIŞKAN MERCEK

ÖZET

Mevcut tez çalışmasının amacı, medikal alan başta olmak üzere farklı optik alanlarda kullanılabilecek, biyolojik zarlı, 3 boyutlu yazıcı ile basılmış, odak ayarlı lens (OAL) cihazı tasarımı ve testlerini ortaya koymaktır. Adaptif optik eleman olan OAL'ler, elektriksel, mekanik, pnömatik ve hidrolik kuvvet ile odak mesafelerini değiştirebilen lenslerdir. Hareketli lens sistemlerine göre daha az yer kaplamaları sebebiyle endüstride çok çeşitli alanda kullanılmaktadır. Medikal sektörde ise endoskop ve mikroskopi alanları başta olmak üzere farklı optik sistemlerde yer almaktadır. Medikal alanda aktif elektrik sistemleri ile çalışan lensler vücut içinde tehlike oluşturabildiklerinden dolayı literatürde biyo-uyumlu hidrolik lensler araştırılmakta ve çeşitli çözümler ortaya konulmaktadır.

3 boyutlu yazıcı sistemlerinin yaygınlaşması ve ucuzlaması cihaz tasarımlarının geliştirilmesini hızlandırmakta ve temiz odalarda kullanılan pahalı üretim yöntemleri be göre çok daha ekonomik olmaktadır. Cihazın kapak ve gövde kısımları SLA basım tekniği kullanılarak yüksek kalitede üretilmiştir. Buna ek olarak şeffaf zar olarak kolajen, aljinat, agar ve jelatin gibi malzemeler kullanılarak biyoyumlu filmler kullanılmıştır. Bunların içerisinde kolajen ile zenginleştirilmiş aljinat filmleri ile deneyler çözünürlük ve odak deneyleri yapılmıştır. Kolajen insanda bulunan en yaygın protein olarak biyo-uyumluluk sağlaması, insan gözünün modelini oluşturması ve karışım içerisindeki miktarı ayarlanarak zarın mekanik özelliklerinin ayarlanabilmesi gibi faydalar sağlaması için kullanılmıştır.

Çalışma kapsamında geliştirilen odak ayarlı lens cihazı SLA baskı teknolojisi ile üretilmiş bir gövde ve 2 adet kapaktan oluşmaktadır. Bu kapaklar tip-1 kolajen ile zenginleştirilmiş aljinat ve agar jel tabanlı biyolojik şeffaf zarları alt ve üst kısımlardan gövdeye sabitlemek için kullanılmaktadır. Lens cihazı, sıvı akışının sağlanması için tek ve çift çıkış kanallı modeller olarak üretilmiştir. Şırınga pompası ile cihaz içerisindeki sıvı hacmi ayarlanarak zarların yüzeyindeki kavis kontrol edilebilmekte ve odak ayarı yapılabilmektedir. Cihaz boyutları daha önce geliştirilen 3 boyutlu lazer tarayıcılar ile kullanılması için 15 X 10 X 7 mm³ (uzunluk X genişlik X yükseklik) boyutlarında üretilmiştir. Odağı değiştirilebilen, şeffaf ve biyolojik zarlı cihazın görüntü çözünürlüğü ve odak ayarlama performansları 2 farklı düzenek ile test edilmiştir. İlk düzenekte lens, 18, 30 ve 45 mm odak uzaklıkları için ayarlanmış ve 60 dakikanın sonunda odaktaki sapmalar sırasıyla 2, 1 ve 0.5 mm olarak gözlemlenmiştir. Bu kaymaların sebebinin şırınga pompası ve hortum gibi deney elemanlarının uygulanan basıncı sönmemesi olduğu düşünülmektedir. Odak değişimlerinin azaltılması üretilen zarda iyileştirmeler yapılması ve geri bildirimli kapalı devre sistemi kullanımı önerilmiştir. İkinci düzenekte ise cihaz odaklığı sonsuz-13 mm arasında 5 kere değiştirilmiş ve hacim-odak mesafesi deneysel olarak elde

edilmiştir. Bununla paralel olarak, lensin odaklanma davranışı ve biyolojik zar esnekliği yarıçapı değişen kürenin kesiti olarak modellenmiş, odak uzaklığı-sıvı hacmi grafiği deneysel ve analitik olarak karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucu olarak odak-hacim değişim katsayısının analitik ölçümlerde daha fazla olduğu görülmüş, bunun nedeninin zarda meydana gelebilecek kırışıklıklar dolayısı ile oluşan yansımalar v deneysel düzenekteki tüp, cihaz ve şırınga gibi elemanlardaki güç kaybı olduğu tahmin edilmiştir. İkinci deney düzeneğinde lens-kamera-çözünürlük hedefi elemanları arasındaki mesafe 30, 35 ve 40 mm ayarlanarak kameradan elde edilen görüntüler analiz edilmiştir. Görüntülerden cihazın yanal çözünürlüğü 15 µm olarak hesaplanmıştır. Bu tezde sunulan biyolojik zarlı odağı ayarlanabilir mikro-akışkan cihaz diğer üretilen lensler arasında ucuza üretilebilir olması ve zar olarak yeni bir malzeme kullanılması açısından farklılık yaratmaktadır. Literatürdeki ve piyasadaki diğer cihazlarla karşılaştırıldığında boyut, odak mesafe aralığı ve mekanik özellikleri gibi parametrelerin karşılanabildiği ancak çözünürlük açısından diğer ürünlerden eksik kaldığı görülmektedir. Üretimde yapılan iyileştirmelerle biyolojik zarın iyileştirilmesi ile birlikte bu cihazın göz lensinin biyo-taklidi ve endoskopik görüntüleme gibi alanlarda kullanılabileceği öngörülmektedir. Sonraki iş olarak zarın hava kabarcıkları olmadan homojen şekilde üretilerek görüntü yeteneğinin iyileştirilmesi ve elastin gibi farklı biyo malzemelerle farklı mekanik özelliklerdeki zarlarla lensin endoskop cihazlardaki performansını test etmektir.

A 3D-PRINTED TUNABLE FLUIDIC LENS WITH COLLAGEN-ENRICHED MEMBRANE

SUMMARY

In this thesis, the aim is to develop a 3D printed, biocompatible, hydraulic tunable lens to be used in various optic fields especially in the medical field. The device developed in this work consists of a 3D printed body and two lids sandwiching biological membranes from top and bottom. When the system is fetched with water, the transparent biological membranes change their curvature hence, adjusting the volume change the focal point of the lens. The presented device was tested for tunability and imaging resolution.

Three-dimensional (3D) printing techniques have been involved in the manufacturing of microfluidic and microsystem devices towards several clinical and biochemical applications such as particle sorting, bio-sensing, and laser scanning. While conventional micro-fabrication techniques offer high manufacturing resolution, 3D printing has showcased great potential enabling rapid manufacturing capability (specifically for the iterations required in the design stage) at a low cost. With a growing number of 3D-printing services, the technique is highly accessible as opposed to micro-fabrication foundries that consist of high-cost, bulky equipment often necessitating frequent maintenance. Moreover, 3D printing is capable of manufacturing planes at any desired angle, while micro-fabrication is typically restricted to producing features that are perpendicular or parallel to the substrate. In this study, utilized 3D printing technology was utilized in manufacturing a tunable lens that is targeted for miniaturized optical imaging applications. The accommodation of the crystalline eye lens occurs via ciliary muscles through axial contraction and retraction. An electrically tunable dielectric elastomer-based lens was showcased previously in an effort to mimic the functioning of the crystalline lens and the ciliary muscle of the human eye. On the other hand, a great number of tunable lens designs exploit hydraulic and pneumatic actuation, in an effort to eliminate the use of electrical signals for biomedical applications, where one or multiple membranes deform in response to the pumped in fluid volumes filling inside the chamber or in the case of liquid-core liquid-cladding (L2) lenses with multiple fluids having different refractive indexes pumped in between two membranes (core fluid) and outside of each membrane (cladding fluids), where the pressure of each fluid can be tuned for focus control, as well as for achieving either of a meniscus, bi- or plano-convex shapes.

In the production process, stereolithography (SLA) with standard Formlabs grey resin (RS-F2-GPGR-04) was utilized for the main body and the lids, offering sealing of the liquid within the channels and the membranes without the need for a post-processing routine (i.e. application of extra curable layers within the channels to seal the liquid). The proposed device comprises a chamber that is liquid-driven from the side port with the pumped in liquid resulting in a pressure increase on the membranes at the top and bottom of the device. The proposed device has similar features with microfluidic

counterparts summarized above in terms of geometry while exploiting the benefits of 3D printing in rapid manufacturing and cost reduction.

Collagen-I is the most abundant protein found in human tissue possessing superior mechanical properties in terms of tensile strength and can be found in cornea and lens along with a plethora of other tissue types, providing structural support. The bio-inspired membrane that is fabricated through a mixture of extracted Collagen-I with sodium alginate sandwiched between the 3D-printed device body and lids offers low-cost and rapidly producible tunable lenses for use in disposable imaging probes. The study offers a new area for biological films to be used in optical applications as an alternative to excessively used membranes such as PDMS and PMMA and PU.

The dimensions of the device are chosen as 15 x 10 x 7 mm³ (length x width x height), towards integration with previously developed miniaturized 3D-printed laser scanning imagers, offering focus adjustment capability. To test the device's focus capability, the focused beam profile was observed in a cuvette filled with water and a small amount of milk. As the LASER beam scatters with the particles that the milk contains, a sharp and observable projection of the LASER beam was formed. The tunable lens was fed with liquid to adjust the focus by a syringe pump. During which cuvette was recorded by a camera. To test the stability of the system, the focuses were recorded for focal lengths of 18, 30, 45 mm for 60 min. Results showed that the focal length is stable over time exception for 18 mm focal length resulting in a focus change of 2 mm after 60 min. Although the test duration is extremely long with respect to what would be required for biomedical imaging applications, using a closed-loop operation system with a position sensor feedback can minimize the change of focal length over long periods of time and would add stability to the system. In the next test, the tunable lens device was pumped fluid in and out 5 times to investigate the relation between the volume of the pumped liquid and the focal length change. Using a spherical cap model to simulate and calculate the curvature of the membrane, theoretical focusing behavior for different amounts of volume was calculated. Then, the experimental results were compared with the analytically calculated focal distances. Calculated focal length response for pumped fluid was found to be more responsive, changing faster, compared to the experimental results. It could be that the expansions of the tubing between the syringe and the device could cause such behavior. Another reason could be the deviations of the membrane from an ideal spherical profile.

In the second setup, LED light was used for the acquisition of images from the resolution target by a camera. The distance of the tunable lens for the resolution target and the camera kept equal ($2f = 30, 35, 40$ mm respectively). From the acquired images, the lateral resolution was estimated as 15 μm which is quadruple of the diffraction-limited spot size for the numerical aperture of $NA = 0.08$. The source of aberrations and warped images could result from the deviations of the membrane profile from an ideal spherical lens profile. The optical performance of the device could potentially be enhanced upon using a non-uniform thickness membrane, through casting the collagen-enriched membrane, in the liquid form, onto a non-uniform depth mold that is formed in accordance with optical simulations to optimize the membrane profile.

When compared with other designs in the literature, the presented tunable lens has similar properties such as aperture size, overall device size, and focal length interval. The resolution properties, however, seem to be lacking due to air bubbles embedded inside the biological membrane, causing aberrations in the image. By designing, these

membranes in a more controlled environment and utilizing equipment such as a vacuum oven, centrifuge the image quality can be enhanced. With further developments, the presented tunable lens device could function within a clinical tool for cellular-level imaging of the body's hollow cavities, such as the gastrointestinal tract. In future work, the biological membrane will be produced from different biomaterials such as elastin, collagen, alginate, and agar with better equipment and will be further tested for medical endoscopes.





1. GİRİŞ

Odak ayarlı lensler (OAL'ler) dışarıdan uygulanan bir kuvvete tepki olarak odak mesafelerini değiştirebilen aktif optik elemanlardır. Günümüzde OAL'ler elektronik, robotik sistemler gibi birçok alanda kullanılmaktadırlar (Dorrnsoro vd., 2019). Medikal alanda ise mikroskopi ve endoskopi alanlarında fayda sağlamaktadırlar. Geneleksi hareketli lens sistemleri ile karşılaştırıldığında OAL'ler çok daha az yer kaplarlar ve daha az karmaşık ve düşük maliyetli olabilmektedirler (Hasan vd., 2016; Zhang vd., 2003). OAL'lerin birçok alanda kullanılması farklı tetik mekanizmaları ile ihtiyaca uygun farklı teknolojilerin kullanılmasını sağlamıştır (Pawlowski vd., 2015; Volpi vd., 2017; Zou vd., 2015a). Odak kontrolünü sağlamak için lense uygulanan kuvvet, elektriksel, pnömatik, hidrolik ya da mekanik olabilmektedir. Elektrik akım uygulamayı gerektirmeyen hidrolik tetik mekanizmaları daha güvenli olmalarından dolayı medikal ortamda kullanımları daha uygundur.

OAL'lerin medikal alanda bir başka kullanım alanı ise gözün biyo-taklit ile üretilmesidir. İnsan gözünün odaklanma mekanizması incelendiğinde bu yapının da bir OAL olduğu görülür. Kristal göz merceğini tutan silier kaslarının kasılıp gevşemesi sonucu göz merceği kalınlığını değiştirerek odak uzunluğunun ayarlanması sağlanır. Bu mekanizmadan ilham alarak üretilen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Carpi, Frediani, Turco, & De Rossi, 2011; Lee vd., 2017). Yapılan literatür araştırmalarında gözün taklit edildiği çalışmalarda genel olarak belli sentetik malzemelerin kullanıldığı görülmektedir. Özellikle PDMS'nin mekanik özelliklerinin istenildiği gibi hazırlanabilmesi, dayanıklı ve aynı zamanda yüksek elastisiteye sahip olması gibi nedenlerden dolayı zar üretimi için tercih edilmektedir. Yalnızca OAL üretimi aşamasında değil, günümüzde oldukça yaygın olan mikro-akışkan çip teknolojisinde de PDMS, PU, PMMA gibi malzemeler ağırlıklı olarak kullanılmaktadır. Ancak PDMS'in diğer yüzeylerle yapıştırılması için yüzeylerin plazma ile gecici olarak hidrofilik hale getirilmesi gerekmekte bu da cihazın üretiminin maliyetini ve iş gücünü arttırmaktadır. Bununla birlikte PDMS yerine başka malzemelerin kullanılması farklı alanlarda bazı yönlerde daha başarılı çözümler getirebilir. Bu amaç doğrultusunda

mevcut çalışmada gözün yapısında bulunan oluşturan tip-I kolajen kullanılarak aljinat ve agar jel tabanlı şeffaf zarlarla OAL üretimi gerçekleştirilmiştir.

3-boyutlu (3B) yazıcı teknikleri mikro-akışkan ve mikro-sistem cihazlarının üretiminde dahil edilip, klinik ve biyokimyasal alanlara yönelik çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır. Bu uygulamalara örnek olarak, partikül ayıklama, biyosensör ve lazer tarama sistemleri verilebilir. Geleneksel mikro-üretim yöntemleri, yüksek detayda üretim yapma avantajı sağlamalarına karşın, yüksek maliyetli düşük üretim hacmine sahip olmaktadır. Buna karşın 3B yazıcı yöntemleri, hızlı üretim ve düşük maliyet avantajları sayesinde yeni ürün geliştirmek için daha makul bir yöntem olarak kullanılabilirler. 3B baskı hizmetinin yaygınlaşması, geleneksel metodlarda kullanılan pahalı ve hacimli cihazlara gereksinim duyulmaması bu hizmetin erişilebilirliğini de arttırmaktadır. Bu bağlamda cihazın gövde ve kapak kısımları maliyeti düşük seviyede tutmak için 3B yazıcı teknolojisi olan SLA ile üretilmiştir. Biyolojik zarlı OAL 2 farklı düzenekte odak ve çözünürlük deneyleri için test edilmiş ve ağırlığı bilinen yüklerle manivela yöntemi kullanılarak elastik modülüsü hesaplanmıştır. Daha sonrasında bu sonuç COMSOL yazılımıyla ilişkilendirilerek açıklanmaya çalışılmıştır. Bu çerçevede 3B yazıcı ile üretilen odağı ayarlanabilir biyo-uyumlu bir lens tasarımı, medikal alanda ve klinik çalışmalarda kullanıcılara katkı sağlayabilir.

Giriş bölümünün devamında sırasıyla tezin amacından, literatürde yer alan OAL'ler ve bu tasarımlarda kullanılan teknolojilerden, 3 boyutlu yazıcı teknolojisi olan SLA basım yönteminden ve son olarak olarak biyolojik zarın cihaza katması beklenen faydalardan söz edilecektir.

1.1 Tezin Amacı

Bu tezin amacı, üretim teknolojisi olarak 3B yazıcı tekniği kullanılarak odağı ayarlanabilir biyolojik zarlı lens tasarımı yapmaktır. Bu lens, üretim yöntemi dolayısı ile uygun fiyatlı olarak üretilmekte ve kolajen katkılı aljinat tabanlı şeffaf zar kullanılması nedeniyle biyo-uyumlu olmaktadır. Üretilen lens cihazı, ortasında 5 mm açıklık bulunduran SLA basım tekniğiyle üretilmiş 1 adet gövdeden ve 2 adet kapaktan oluşmaktadır. Kolajen ile zenginleştirilmiş aljinat tabanlı şeffaf zarlar kapaklar ile gövde arasına sıkıştırılmıştır. Cihazın içerisindeki sıvı hacmi kontrol edilerek zarın kavisi ayarlanmakta ve odak değiştirilebilmektedir. Sıvı hacmini ayarlayabilmek için şırınga pompası kullanılmış, cihazın performansını ölçmek için 2 farklı düzenek

kurulmuştur. Bu düzeneklerden ilkinde 18, 30 ve 45 mm odak uzaklıkları için cihaza sıvı basılmış ve zamana göre odak değişimine bakılmıştır. İkinci deney düzeneğinde ise cihaza sıvı verilip çekilmiş ve bu işlem 5 kere tekrarlanmıştır. Diğer bir ifadeyle lens, sonsuz-13 mm odak uzaklıkları için 5 kere art arda test edilmiştir. Hacim ve odak uzaklığı ilişkisi deneysel ve teorik olarak hesaplanmış, deneysel sonuçlarda lens odağının sıvı hacmine göre beklenilenden fazla olduğu görülmüştür. Bu davranışın şırınga ve hortum gibi elemanlardaki esnemedi kaynaklanan güç kaybından olduğu tahmin edilmektedir. Lensten alınan görüntü çözünürlük hedefi ile test edilmiş ve ImageJ programı üzerinden analizler yapılmıştır. Son olarak biyolojik tabanlı zarın yük altında yer değiştirme ve stres simülasyonu COMSOL yazılımıyla yapılmış ve deneysel sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Böylece zar için elastik modülü (Young modülü) hesaplanmıştır.

Bu çalışmalar sonucu cihazda iyileştirmeler yapıldığı takdirde geliştirilen lens endoskopi cihazlarına entegre edilebilir bunun yanı sıra çalışmada bahsi geçen metodlarla göz lensinin biyo-taklit uygulamaları için yarar sağlanabilir. Biyolojik zarın optik çözünürlüğünün iyileştirilmesiyle bu malzeme literatürde yaygın olarak kullanılan PDMS malzemesine alternatif olarak kullanılabilir. Odağı ayarlanabilir lens, daha önce geliştirilen konfokal cihaz ile birlikte kullanılabilir. Bu tez çalışması 2020 yılında Microsystem Technologies dergisinde yayınlanmıştır.

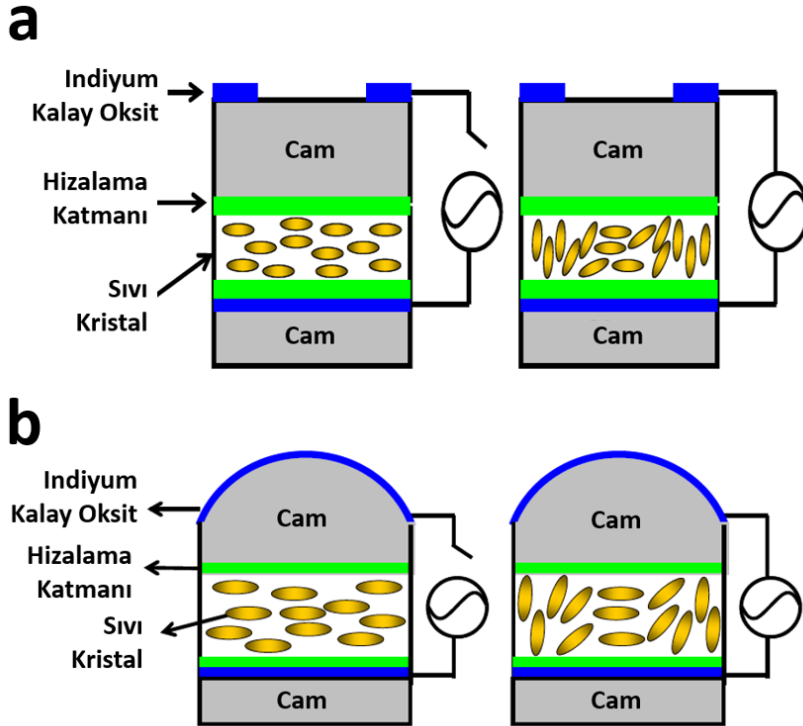
1.2 Literatür Araştırması

OAL'ler tetik mekanizmaları bakımından literatürde farklı odaklar için çeşitlilik göstermektedir. Genel olarak kullanılan literatürde bulunan tasarımlar arasında sıvı kristal tabanlı, elastik zarlı hidrolik, dielektrik elastomerli ve elektro ıslatma tekniği ile çalışan lensler bulunmaktadır. Bu bölümde odak ayarı için kullanılan farklı teknolojilere ve tasarımlara yer verilecek ve bu yöntemlerin artıları, eksileri ele alınacaktır. Bu özelliklerin kolay şekilde karşılaştırılabilmesi amacıyla cihazların özelliklerinin yer aldığı bir tablo hazırlanacaktır. Cihazların sahip olduğu özellikler arasında odak mesafesi, tetik mekanizması, maliyet, zar malzemesi, kullanılacağı alan, üretim teknolojisi, elastik modülü, lens kalınlığı ve yana çözünürlük parametreleri bulunmaktadır. Literatürde bulunan OAL tasarımları farklı amaçlara göre üretildiği ve farklı şekillerde test edildikleri için bazı parametreler eksik olabilmektedir. Literatürün dışında piyasada OAL çeşitleri bulunmaktadır. Bu ürünler aynı şekilde farklı tetik

mekanizmalarıyla çalışmaktadırlar ve bu bölüm içerisinde piyasadaki bazı ürünler de dahil edilecektir.

1.2.1 Sıvı Kristal Tabanlı OAL'ler

Sıvı kristaller hem katı hem de sıvı haldeki maddelerdeki özellikleri taşıyabilen durumlarda bulunabilirler. Çoğu sıvılar soğutuldukları zaman tek bir faz geçişinin ardından akışkan olmadan kristal katılara dönüşürler. Sıvı kristallerde ise birden fazla faz geçişi olabilmekte ve bu faz geçişlerinde optik özelliklerde farklılaşabilmektedir. Sıvı kristal molekülleri tek bir yönde dizilerek kristal maddeler gibi simetrik özellik gösterip aynı zamanda akışkan olabilmektedir. Bu nedenler isimleri sıvı kristaller olarak adlandırılmaktadır. Bu malzemeler yaygın olarak LCD (Liquid crystal display) ekranlarda kullanılmaktadır. Buna ek olarak 3 boyutlu gözlüklerde ve optik cımbız çalışmalarında kullanılmaktadır. Sıvı kristallerinin voltaj uygulanmasıyla elektrik alanına paralel olarak oryantasyonlarının değiştirilmesi ile kırılma indisi ve dolayısı ile

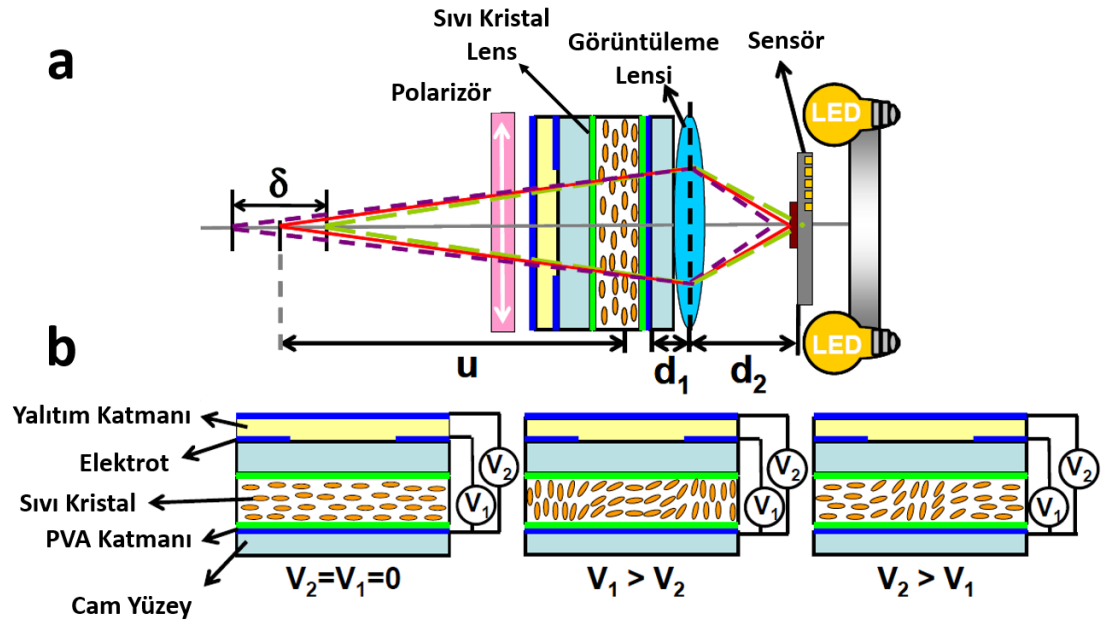


Şekil 1.2.1.1 : Literatürde genel olarak kullanılan sıvı kristal lens yapıları. (a) Tepede ortası boşluk bir elektrot yerleştirilerek kenardaki moleküllerin yer değiştirmesi sağlanmaktadır. (b) Elektrot yapısı kavisli şekilde tepeye yerleştirilerek kenardaki moleküllerin daha fazla etkilenmesi sağlanmaktadır.

odak mesafesi ayarlanabilmektedir. Sıvı lenslerle karşılaştırıldıklarında sıvı kristal ile çalışan lensler farklı sıvı ara yüzeylerinden kaynaklanan yansıma sorununu ortadan

kaldırılmış olur. Ayrıca yansımayı en aza indirmek için cam yüzey, yansımaya önleyici bir kaplama ile kaplanabilir. Sıvı kristal lensler genel olarak sıvı kristal hücrede tutulurlar. Bu hücre, iki adet indiyum kalay oksit (ITO) cam katmanı ve hizalama katmanından oluşur. Elektrot katmanı farklı şekillerde yerleştirilebilir. Ancak yaygın olarak ortası delik bir elektrot sıvı kristal moleküllerinin merkezde tetiklenmesi sağlanabilir (Şekil 1.2.1.1a) (Lin vd., 2011). Bir başka yöntem ise elektrot katmanının kavisli olarak yerleştirilmesidir (Şekil 1.2.1.1b).

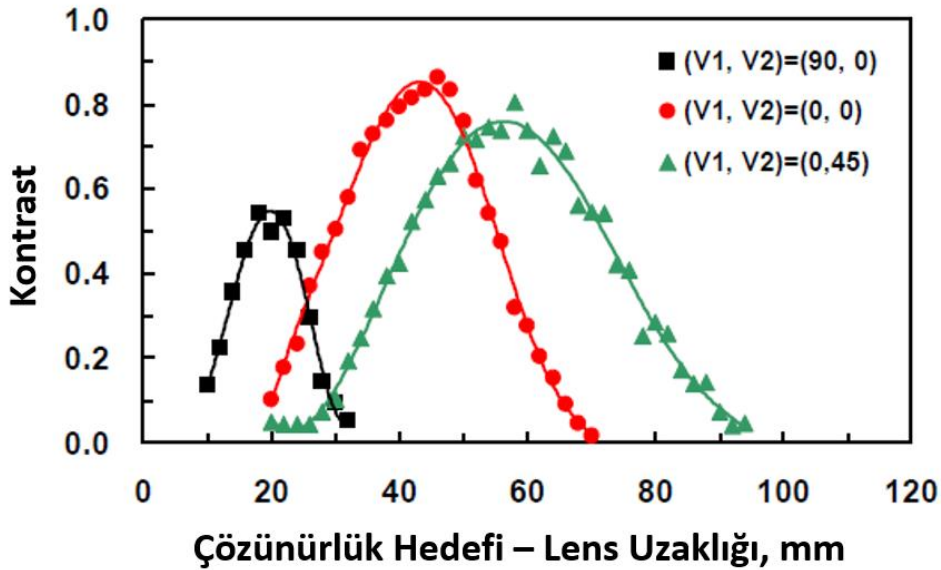
Geleneksel endoskoplarda alan derinliği sabit olmakta ve bundan dolayı daha net görüntüler almak için doktorların endoskopu hareket ettirmeleri hastaya rahatsızlık verebilmektedir. Bu sorunun çözümü için (Chen & Lin, 2013) tarafından geniş alan derinliğini arttıran, iç bükey ve dış bükey lens olarak iki farklı biçimde çalışabilen sıvı kristal lens sistemi tasarımı yapılmıştır. Bu sistem ortası delik bir ITO katmanına ek olarak, merkez dışındaki molekülleri tetiklemek için düz ve devamlı bir ITO katmanından oluşmaktadır. Sisteme verilen iki farklı voltaj girişi sayesinde odak mesafesi 12.4 – 76.4 mm aralığında tüm ara mesafeler için değiştirilebilmektedir (Şekil 1.2.1.2a).



Şekil 1.2.1.2 : Alan derinliğinin arttırılması için tasarlanmış sıvı kristal tabanlı OAL. (a) Cihazın elemanları ve (b) voltaj girdilerinin ayarlanmasıyla lensin davranışının kontrol edilme mekanizması.(c) (d) (e) Cihazın alan derinliği 3 farklı alan için ayarlanabilmektedir (Chen & Lin, 2013).

Lens sistemi sırasıyla; polarizör, sıvı-kristal lens, görüntüleme lensi, görüntü sensörü ve LED ışıktan oluşmaktadır (Şekil 1.2.1.2b). Sıvı-kristal lens, iki adet cam yüzey

arasına sabitlenmiştir ve oryantasyon değişimi için iki farklı voltaj beslemesi kullanılmaktadır. Bu beslemelerden ilkinin ikincisinden büyük olması durumunda lens açıklığının çevresindeki sıvı-kristal molekülleri elektrik alandan daha fazla etkilendiği için lens dışbükey olarak çalışmaktadır. İlk voltaj beslemesinin ikincisinden küçük olması durumunda ise lens açıklığının bulunduğu bölgedeki moleküller daha fazla etkilendiğinden lens iç bükey olarak davranmaktadır. Sistemin görüntü kalitesini test edebilmek için lensin önüne farklı uzaklık mesafelerinde çözünürlük hedefi konulmuş ve alınan resimlerden kontrast değerlerine bakılmıştır (Şekil 1.2.1.3). Bu deneyler yapılırken lens 3 farklı biçimde çalıştırılmış, V1 ve V2 voltaj beslemeleri sırasıyla 90-0, 0-0, 0-45 VRMS değerlerinde ayarlanmıştır. Şekil 1.2.1.3'teki grafikten lensin iç bükey pozisyonda 55 mm uzaklık için daha net sonuçlar aldığı gözlemlenmektedir. Dış bükey biçimde ise en net sonuçlar 18 mm civarında alınmaktadır ancak kontrast iç bükey biçimin tepe noktası ile karşılaştırıldığında daha az netlikte görüntüler alabilmektedir.



Şekil 1.2.1.3: Voltaj beslemelerinin farklı değerleri ve farklı uzaklıklar için elde edilen görüntülerin kontrast değerleri (Chen & Lin, 2013).

Sistem 280 lp/mm'den (line per milimeter, milimetre başına seçilebilen adet aydınlık ve karanlık çizgi seti değeri) küçük çözünürlükte görüntüler alabilmektedir. İnsan gözünün çözünürlük değerinin ise 60 lp/mm'den küçük olduğu bilinmektedir (Lin & Lin, 2010). Lens yaklaşık 30 mm alan derinliğine sahip olan lens tasarımı endoskop uygulamaları ve diğer görüntüleme alanları için fayda sağlayabilir. Cihaz yaklaşık 4 μ W güç tüketimiyle verimli şekilde çalışabilmektedir.

Sıvı kristal lensler ile 10 mm'ye kadar lens açıklığı için yüksek çözünürlüklerde görüntü alınabilmelerinden dolayı mikroskopi ve endoskopi uygulamaları için kullanılabilirler (Lin vd., 2011). Ancak bu sistemlerin polarizöre ihtiyaç duyması ve polarizörün de görüntü kalitesini kısıtlaması, üretim aşamasında soft litografi tekniklerini gerektirmesi ve dolayısı ile maliyeti ve iş gücünü arttırması sıvı kristal lenslerin en büyük kısıtlarındandır (Algorri vd., 2020). Buna ek olarak kırılma indisinin arttırılması ışık geçişini engelleyebilmektedir.

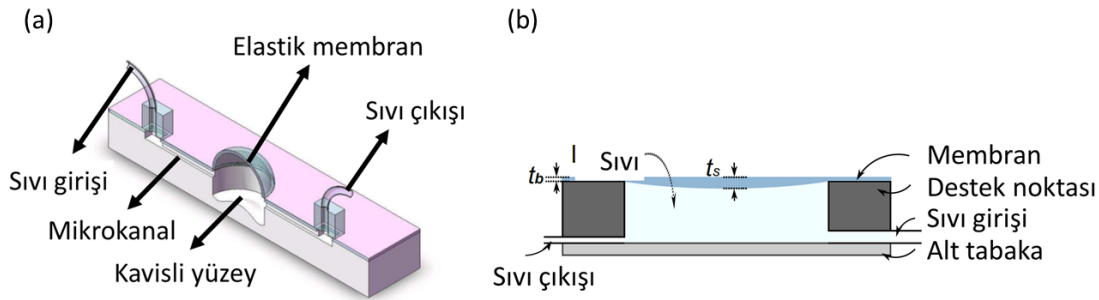
1.1.2 Elastik Zarlı Hidrolik OAL'ler

Elastik zarın sıvı hacminin değişmesi ile kontrol edilmesi mekanizması kolay uygulanabilir ve ölçeklendirilebilir olması bakımından kolaylıklar sağlamaktadır. Lens açıklığının büyümesi yüzey gerilim kuvvetlerini zayıflattığından dolayı lens yerçekiminden etkilenebilir, lens hareket ettirildiğinde sıvının yer değiştirmesi ve zara baskı yapması sonucu görüntüde hareketli bozulmalar meydana gelebilir. Ancak elastik zarlı hidrolik sistemler elektro ıslatma tekniği ile çalışan lensler ile karşılaştırıldığında endoskop ve mikroskopi uygulamalarında kullanıma uygun lens açıklığı ile üretilebilirler. Ayrıca bu tür tasarımlarda buharlaşma ve akma sorunları ortaya çıkabilmektedir. Elastik zarlı hidrolik lensler genellikle dışarıdan sıvının kontrol edilmesi için bir pompaya ihtiyaç duyar. Cihazın içerisindeki sıvı miktarı ve sıvı haznesinin şekli ile elastik zara uygulanacak kuvvet ayarlanabilir.

Elastik zarlı hidrolik OAL'lerin çoğunda elastik zar olarak PDMS malzemesi kullanılır. Bu malzemenin dayanıklı ve esnek olması, kalıplama metoduyla şeklinin kolayca üretilebilmesi, oldukça homojen olması gibi sebeplerden dolayı mikro akışkan çalışmalarında ve lens çalışmalarında oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna ek olarak PDMS zinciri bulunan kimyasalın bağlayıcı kimyasal ile farklı oranlarda karıştırılması sonucunda PDMS zarın mekanik özellikleri ayarlanabilir. Ancak PDMS'in aşırı hidrofobik olması onun herhangi bir yüzey ile bağ yapmasını engellemektedir. Bunun için PDMS yüzeyi plazmaya tabi tutularak yüzeydeki -OH moleküllerin artmasını ve yüzeyin geçici olarak hidrofilik olması sağlanır. Bu işlemden hemen sonra PDMS cama yapıştırıldığında iki yüzey arasında güçlü bir kovalent bağ yapısı kurulmuş olur.

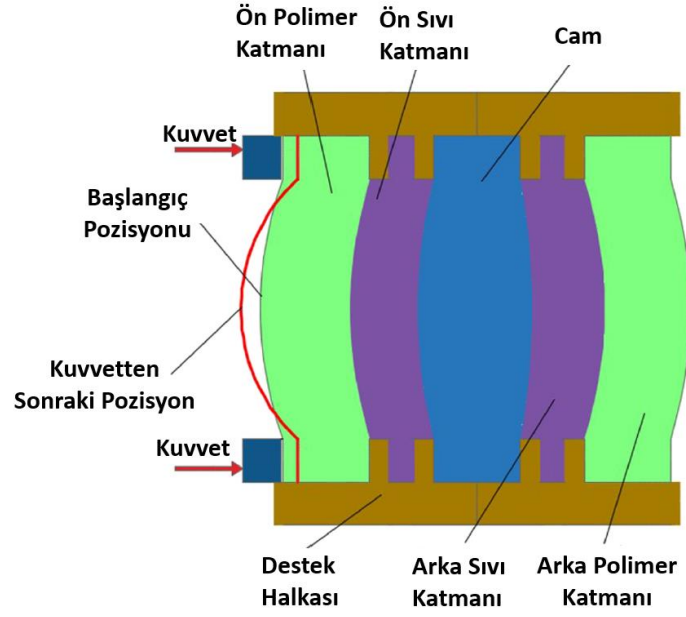
Elastik zarların sıvı ile itildiğinde tepe noktalarının yuvarlak olduğu varsayılsa da bu bölgede bulunan düzlükler ışığın yanlış şekilde kırılmasına yol açarak görüntüyü

bozabilmektedir. Elastik zarın tepe noktasındaki kırılmaları azaltmak ve görüntü kalitesini arttırmak için bir çalışmada yüksek kalitede odak uzaklığı ayarı yapılabilmesi için cihazın gövdesi düz bir yüzey yerine küresel bir kavis şeklinde üretilmiştir (Şekil 1.2.2.1a) (Yu vd., 2010). Gövdedeki kavis fazladan bir lens olarak çalışarak odak performansını arttırmayı başarmıştır. Çalışmada cihazın optik performansının tayini için atomik kuvvet mikroskobu kullanılmış ve yapılan deneyde dairesel yansımanın olmadığı gözlemlenmiştir. Bir başka çalışmada ise zarın tepe noktasındaki kırılmalarını azaltmak için elastik zar menisküs yapacak şekilde tasarlanmıştır. Böylece tüm tasarım ve kontrol mekanizmaları sabit tutulurken cihazın görüntüleme yeteneği artırılmıştır. Sıvı hacmi ayarlanarak cihaz iç bükü ve dış bükü olarak davranabilmektedir (Şekil 1.2.2.1b) (Zhao vd., 2015). Böylece odak değişimi daha hassas yapılarak ışık sapmaları minimize edilebilir.

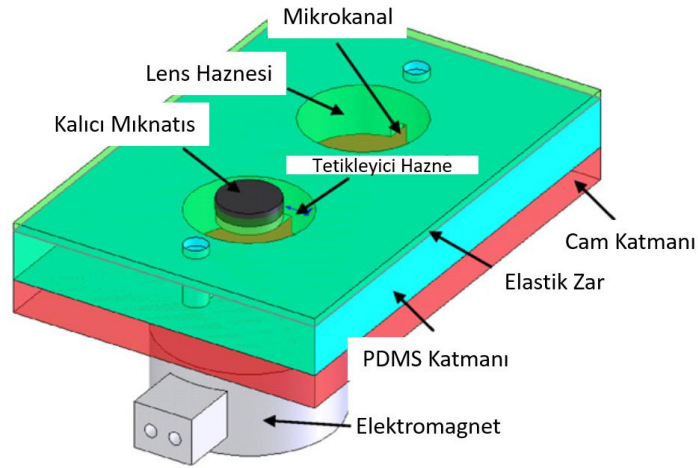


Şekil 1.2.2.1 : Hidrolik olarak kontrol edilebilen tasarımları. (a) Çözünürlük kalitesini arttırmak için üretilen yüzeyi kavisli odağı ayarlanabilir lens (Yu vd., 2010). (b) Zarın altındaki hazneye sıvı gönderilerek lensin iç bükü ve dış bükü olarak değiştirildiği odak ayarlı lens tasarımı (Zhao vd., 2015).

Cihazların pompaya ve iletim elemanlarına bağlı olması çoğu durumlarda gerekli olsa da mekanik kuvvet uygulayarak zarın şeklini değiştirmek akma ve buharlaşma sorunlarının önüne geçebilir ve farklı uygulamalar için daha kompakt bir çözüm olarak kullanılabilir. Bu amaç doğrultusunda lensin kenarlarına uygulanan mekanik kuvvet ile odak mesafesini değiştiren bir OAL tasarlanmıştır (Liang vd., 2015). Cihaz, PDMS katmanı, sıvı ve cam katmanlarından oluşmakta, lensin kenarındaki yüzük yapının sabit destek halkasından içeriye doğru itilmesiyle PDMS zarın ovalliğini değiştirmektedir (Şekil 1.2.2.2). Odak ayarının kontrol edilebilmesi için elektrikli motor ile kontrol elemanı tasarımı yapılmıştır.



Şekil 1.2.2.2 : Pompaya gereksinim duymayan, mekanik kuvvet ile çalışan OAL tasarımı (Liang vd., 2015).

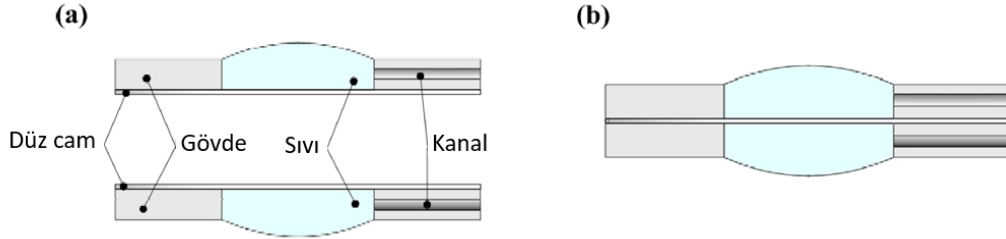


Şekil 1.2.2.3 : Manyetik tetik mekanizmasıyla çalışan elastik zarlı hidrolik OAL tasarımı (Yu vd., 2011).

Şırınga pompasının ve iletim elemanlarının kullanılmadığı bir başka çalışmada ise odak mesafesi miknatıs kullanılarak ayarlanmaktadır (Yu vd., 2011). Cihazda odağın ayarlandığı lens haznesi ve tetiğin gerçekleştiği tetik haznesi yer almaktadır. Elastik zara bağlı olan miknatıs elektro miknatıs ile itilip çekilerek sıvının lens haznesine doğru iletilmesine yardımcı olmaktadır (Şekil 1.2.2.3). Lens ile $-\infty$, -130 mm ve 45 , $+\infty$ mm arası odak uzaklıkları ayarlanabilmektedir.

Elastik polimerle çalışan sistemler zarların bükülmesi için belli bir miktar su kullanmak zorunda olduklarından sıvı haznelerinin varlığı lenslerin boyutunu

büyütmektedir. Daha küçük boyutlarda lens üretimi yapabilmek için tasarlanan bir OAL tasarımı suyun adezyon özelliğini kullanarak su damlacığının yüzeye yapışma mekanizmasını kullanarak odak kontrolünü sağlayan bir lens üretmiştir (Yang vd., 2019). Kalınlığı 2.15 mm olan cihaz, cam yüzey, sıvı kanalı ve ince filmden oluşmaktadır (Şekil 1.2.2.4). Kanaldaki sıvının yüzeye verilmesiyle damlacık büyüyecek ya da küçülerek odağın değiştirilmesini sağlamaktadır.



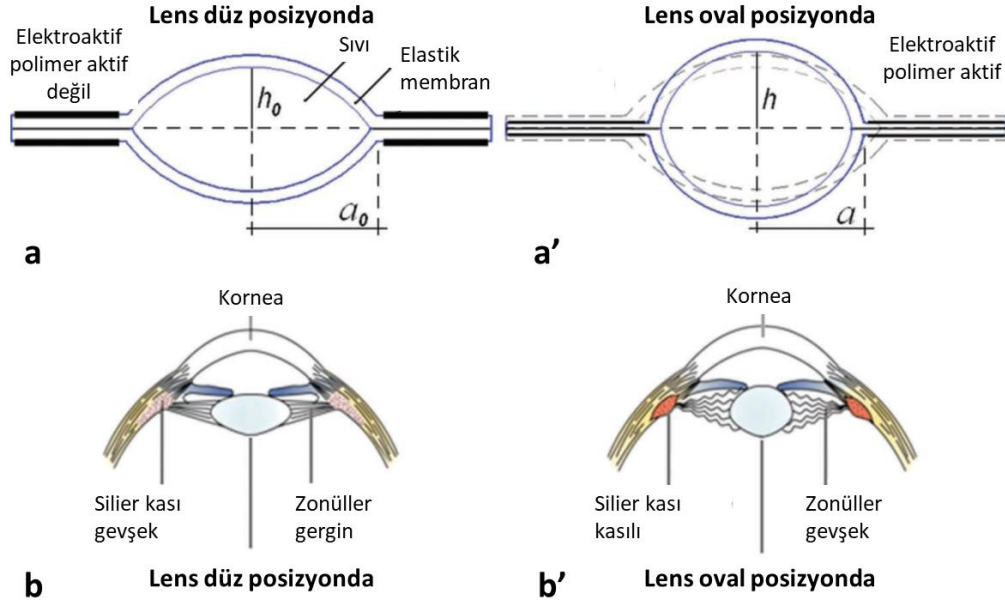
Şekil 1.2.2.4 : Sıvı damlacığının yüzeye yapışarak kontrollü şekilde dağılması mekanizmasını kullanarak tasarlanan lens. (a) Cihazın bölümleri ve (b) cihazın monte edilmiş çizimi (Yang vd., 2019).

1.2.3 Dielektrik Elastomerli OAL'ler

Gözün yapısının da OAL olarak davrandığı, lesni tutan silier kasının hareketiyle lensin şeklinin değişerek odağın ihtiyaca göre ayarlandığı bilinmektedir. Dielektrik elastomerler kas gibi davranarak uygulanan elektrik alan ile şekillerini değiştirebilir. Bu yönleriyle bu malzemeler yumuşak robot tasarımı, kas dokusunun taklidi çalışmalarında kullanılmaktadır. OAL olarak sıvının kontrolü ya da zarın şekli bu malzemelerle kontrol edilebilir. Bu cihazlar elastik zarlı hidrolik lens tasarımlarına benzese de odak kontrolü için tetikleyici olarak elektrik kullanılmasının artıları ve eksileri olmaktadır. Çoğu çalışmada cihazlar kV mertebesinde kontrol edilmeleri gerekmektedir. Ancak kullandıkları akım çok düşük olduğundan çalışma sırasında zarar verme olasılıklar düşük olmaktadır (Carpi vd., 2008). Ayrıca çoklu üretime uygun olmamaları nedeniyle ürün olarak piyasada kullanılamamaktadırlar. Dielektrik elastomer malzemelerin farklı sistemlerle birleştirilmeleri ile çok farklı hibrit OAL tasarımları oluşturulabilir.

Federico vd. tarafından yapılan bir çalışmada insan gözündeki odaklama mekanizmasından ilham alınarak elektroaktif polimer malzeme ile odağı ayarlanabilir lens cihazı geliştirilmiştir (Carpi, Frediani, Turco, & De, 2011). Cihaz, silier kası işlevini gören ve elektrik uygulandığında kasılma özelliği bulunduran elektro-aktif polimer malzeme ve onun ortasında sıvı dolu, esnek polimer malzemedir.

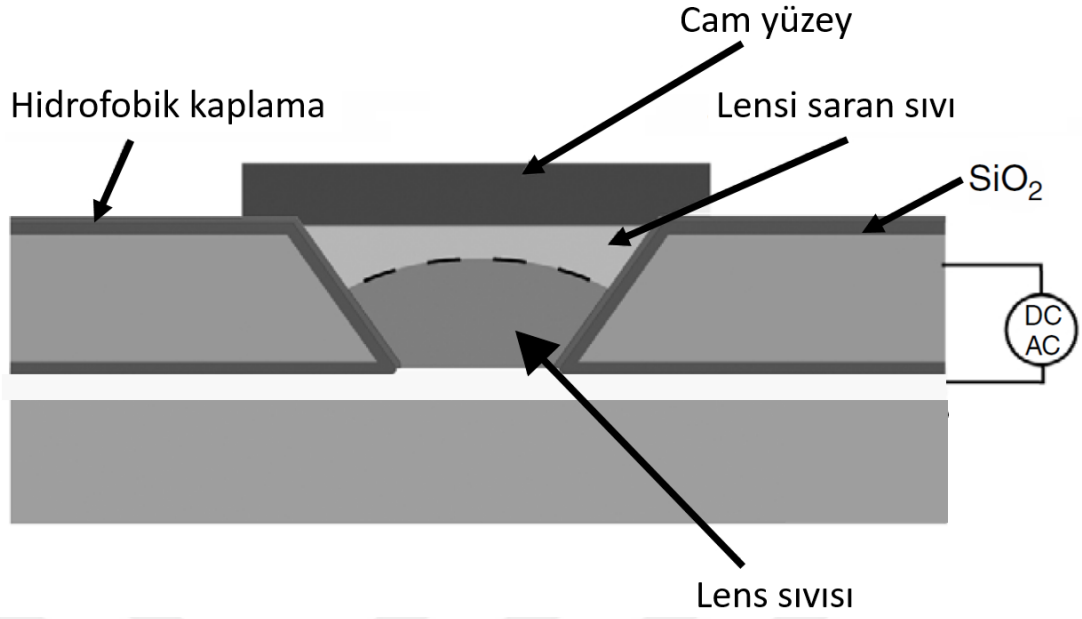
oluşmaktadır (Şekil 1.2.3.1). Su dolu şeffaf zarın üst ve alt kısımlarına orta tarafı boş şekilde yerleştirilen elektro-aktif polimer katmanları elektrik uygulandığında sıvıyı orta kısma doğru iterek esnek zarın esnemesine ve kalınlığının artmasına neden olur. Uygulanan voltaj değiştirilerek ortada biriken su miktarı ve dolayısı ile şeffaf zarın ovalliği ayarlanarak odak değiştirilmektedir. Cihaz 0-3.5 kV aralığında gerilim ile yaklaşık 16-22 mm aralığında odak uzaklığını değiştirebilmektedir. İnsan gözü ile



Şekil 1.2.3.1 : Elektroaktif polimer ile üretilen odağı ayarlanabilir lens ve göz merceği odaklama mekanizması. (a) Sistem elektrik verilmediği zaman sıvı, zara içinde düz bir profil oluşturacak şekilde durur. (a') Sisteme elektrik verildiğinde elektroaktif polimer kasılarak sıvıyı iter, zarın oval şeklini alması sağlanır. (b) İnsan gözünde bulunan silier kası gevşeyip zonüller yapısını gergin tutar ve lensin düz bir profilde kalmasını sağlar. (b') Silier kası kasıldığında zonüller yapısı gevşek bırakılır ve lens şekil değiştirerek ovalleşir (Carpı, Frediani, Turco, & De, 2011).

karşılaştırıldığında odak uzaklığı 43.52-61.34 mm aralığında verilmektedir. Çalışmada elastik lens malzeme için akrilik polimer malzemesi tercih edilmiştir. Bunun nedeni bu malzemenin dielektrik dayanımının yüksek olması elektrik alandan çok az etkilenmesidir.

Elektrik ile kontrol edilen başka bir dielektrik OAL çalışmasında PDMS zar altın elektrot ile NaCl solüsyonu arasına yerleştirilmiştir (Şekil 1.2.3.2) (Huang vd., 2014). Cihazın gövdesi için akrilik polimer kullanılmıştır. Zara yanlardan elektriksel gerilim uygulandığında elektrot PDMS tabanını bükmektedir. NaCl solüsyonu lensin içerisindeki iyon konsantrasyonunu artırarak direnci düşürmektedir. Cihazın kenarında bulunan su kanalları lensin altındaki sıvının yer değiştirmesinde görev



Şekil 1.2.4.1 : Elektro-ıslatma yöntemini kullanarak odağın ayarlanabildiği lens tasarımı (Krogmann vd., 2006).

Piyasada faaliyet gösteren Fransa merkezli Varioptik şirketinin ürettiği lensler elektro-ıslatma teknolojisi ile çalışmaktadır. Birbirilerine oldukça yakın olan Arctic 416 ve Baltic 617 ürünleri sırasıyla 2.3 ve 2.5 mm lens açıklığına sahip olup -200 ve +77 mm arasında odak mesafesine sahiplerdir (Şekil 1.2.4.2).



Şekil 1.2.4.2 : Elektro ıslatma mekanizması ile çalışan Varioptik marka OAL'ler.

Çizelge 1.2.1 : Literatürdeki odak ayarlı lensler ve özellikleri.

Referanslar	Odak Mesafesi (mm)	Lens Açıklığı (mm)	Tetik Mekanizması	Maliyet	Zar malzemesi	Kullanıldığı Alan	Elastik Modülü	Zar Kalınlığı (µm)	Çözünürlük
Mevcut Çalışma	14 – +∞	5	Akışkan	Düşük	Kolajen Katkılı Biyolojik Zar	Endoskopik görüntüleme	-	80	3.125 µm
(Torres-Sepúlveda vd., 2020)	-	12	Akustik Tetikleme	Orta	-	-	-	-	2.5 µm
(Youn vd., 2019)	180-230	35-45	Elektrikli Tetikleme (Hafızalı yay mekanizması)	Düşük	PDMS	Optik Gözlük	-	-	1.25 µm
(Zhao vd., 2014)	1.47	1	Akışkan çip	Orta	PDMS	Endoskopik görüntüleme	1.365 MPa	45	0.357142857 µm
(Liang vd., 2015)	14.8 – 30	6	Akışkan çip	Orta	PDMS	Endoskopik görüntüleme, tarayıcılar	50 KPa	2000	-
(Wei vd., 2016)	2.5-33	6	Akışkan çip	Yüksek	PDMS (10:1)	Çok amaçlı	1.8 Mpa	Ortaya yaklaştıkça kalınlık artıyor	2.5-33 µm
(Zhao vd., 2016)	7.2 – 8.8	3	Akışkan çip	Orta	PDMS (10:1)	-	3.4, 6.2, 8.8 Kpa	60, 150, 200	7.2-8.8 µm
(L. Li vd., 2011)	-15.1, -12.5, 140, 12.5	7	Akışkan çip	Orta	PDMS	Çok amaçlı	-	-	50 lp/mm

Çizelge 1.2.1 (devam) : Literatürdeki odak ayarlı lensler ve özellikleri.

Referanslar	Odak Mesafesi (mm)	Lens Açıklığı (mm)	Tetik Mekanizması	Maliyet	Zar malzemesi	Kullanıldığı Alan	Elastik Modülü	Zar Kalınlığı (µm)	Çözünürlük
(Nam vd., 2018)	14.3 – 23.7	3	Elektroaktif Elastik Tetikleme	Orta	PDMS (3:2)	Dron, robotik amaçlı	-	500	-
(Park vd., 2020)	87 – 120	-	Elektroaktif Elastik Tetikleme	-	Elektroaktif polimer	Çok amaçlı	390 Kpa	200	-
(Jabbour vd., 2014)	-127 – 44.3	-	Elektrikli Tetikleme	Yüksek	Hazır	Konfokal Mikroskopi	-	-	1-2 µm
(Yu vd., 2011)	$-\infty - (-130)$ ve $45 - +\infty$	-	Elektromagnetik Tetikleme	Orta	PDMS (10:1)	Çok amaçlı	-	50	-
(Philipp vd., 2016)	-	-	Elektrikli Tetikleme	Yüksek	Hazır	Konfokal Mikroskopi	-	-	< 2 µm
(Yang vd., 2019)	-63 – 40	5	Sınırsal Gerilim Etkisi	Orta	İnce polimer film	Çok amaçlı	-	-	-
(Hasan vd., 2016)	40 mm	34	Yaylı Mekanizma	Orta	PDMS (10:1)	Çok amaçlı	-	840	28 lp/mm
(Yu vd., 2010)	20.5 – 265	6	Akışkan çip	Orta	PDMS (10:1)	Çok amaçlı	-	-	-
(Zhao vd., 2014)	12.4 – 76.4	-	Sıvı Kristal	Yüksek	Sıvı Kristal	Endoskopik mikroskop	-	-	-
(Zou vd., 2015b)	0 – 100	1.2	Piezoelektrik Tetikleme	Orta	PDMS	Endoskopik görüntüleme	-	-	-

Çizelge 1.2.1 (devam) : Literatürdeki odak ayarlı lensler ve özellikleri.

Referanslar	Odak Mesafesi (mm)	Lens Açıklığı (mm)	Tetik Mekanizması	Maliyet	Zar malzemesi	Kullanıldığı Alan	Elastik Modülü	Zar Kalınlığı (µm)	Çözünürlük
(Zhao vd., 2015)	6.0 – 3.0	3	Akışkan çip	Orta	PDMS	Çok amaçlı	1.37 Mpa	18, 38, 58 µm (Orta kısma doğru daha kalın)	-
(Yu vd., 2010)	18 – 40	10	Akışkan çip	Orta	PDMS	Çok amaçlı	-	50	-
(Mishra vd., 2014)	8.0 – 20.0	1	Elektrikli ve Akışkan ile Tetikleme	Orta	-	Çok amaçlı	-	-	-
(Huang vd., 2014)	16.72 – 22.73	7.6	Elektroaktif Elastik Tetikleme	Orta	PDMS (10:1) Altın Kaplama	Biyo-taklit	-	-	-
Varioptic Arctic 416	-200 – +77	2.3	Elektro-ısıtma	Orta	Elastik Polimer	Mikroskopi	-	-	-
Varioptic Baltic 617	-200 – +67	2.5	Elektro-ısıtma	Orta	Elastik Polimer	Mikroskopi	-	-	-
Holochip APL-1050	1000 – 30	14.2	Mekanik	Orta	Elastik Polimer	Çok amaçlı	-	-	-
Optotune EL-10-30	120 – 15	10	Elektrik İle kontrol	Orta	Elastik Polimer	Çok amaçlı	-	-	-
Optotune EL-20-35	-40 – 40	20	Mekanik	Orta	Elastik Polimer	Çok amaçlı	-	-	-
Optotune EL-25-50	-sonsuz – 23	25	Mekanik	Orta	Elastik Polimer	Çok amaçlı	-	-	-

1.3 Kolajen ile Zenginleştirilmiş Aljinat Tabanlı Biyolojik Zar

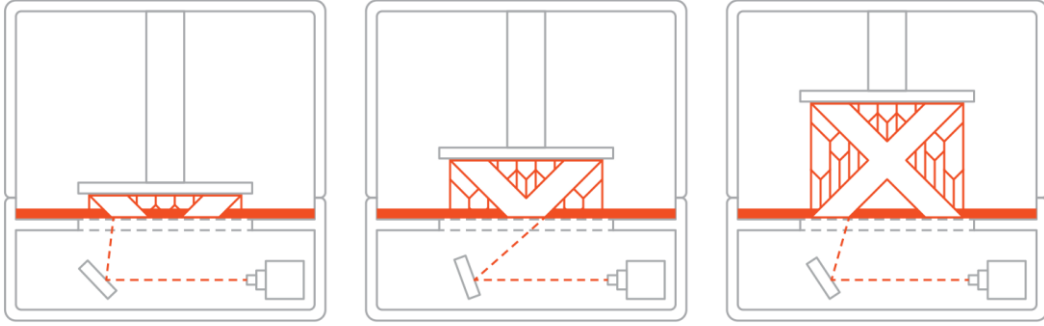
Sodyum aljinat kahverengi alglerin hücre duvarında salgılanan hidrofilik bir polisakkarit türüdür. Biyomalzeme ve biyotıp alanlarında son yıllarda birçok çalışmada kullanılmaktadırlar. Örneğin doku mühendisliğinde iskelet yapısı olarak, biyokimyada ilaç iletim malzemesi olarak katkı sağlamaktadır. Ayrıca aljinattan üretilen doğada çözünebilir poşetler üretilmektedir. Aljinat tek başına zayıf mekanik kuvvete sahip olmasına karşın farklı malzemelerle ile karıştırılarak istenen özellikte yapılar üretilebilir. Kolajen vücutta en çok bulunan protein olmakla beraber aynı zamanda dayanımı çok kuvvetli olan bir malzemedir. Aljinat ve kolajenin biyoy uyumlu olması, istenilen oranlarda karıştırılarak mekanik özelliklerin ayarlanabilmesi ve göze yakın bir yapının modellenmesi seçilen malzemenin avantajlarıdır. Literatürde bilindiği kadarıyla biyolojik malzemelerle üretilen OAL zar malzemesi bulunmamaktadır. Bu yönüyle mevcut çalışma ağırlıklı olarak kullanılan PDMS malzemesine alternatif bir ürün olarak kullanılabilir ya da başka çalışmalara fikir verebilir. Daha gelişmiş üretim teknikleriyle kontrol geliştirilerek optik performans ve mekanik özellikler iyileştirilebilir. Bu tür biyolojik malzemelerin farklı alanlarda kullanılması ile ihtiyaca göre daha zengin malzeme seçimi yapılabilir.

Çalışma kapsamında sodyum aljinattan başka olarak agar-jelatin ve aljinat-jelatin filmleri de üretilmiş ancak bu malzemelerin mekanik özelliklerinin yetersiz olmasından dolayı deneyler tamamlanamamıştır.

1.4 3-Boyutlu basım teknolojileri

3B basım teknolojileri bilgisayarda hazırlanan modellerin uygun fiyatlı bir şekilde hızlıca üretilmesini sağlamakta ve prototip üretim sürecini oldukça hızlandırmaktadır. Bu durum 3B basım teknolojisinin birçok alanda kullanılmasını ve 3B baskı desteği veren firmaların artmasıyla daha erişilebilir olmasını sağlamıştır. Ekonomik ve yüksek detaylı üretime imkan veren 3B basım yöntemleri temiz odalarda yapılan üretime alternatif olarak yaygınca kullanılmaktadır. Bu teknolojilerin en başında gelen FDM yöntemi, plastik filamentin bir hazne içerisinde eritilip ince bir alandan dışarı itilerek 3 boyutlu modelin basılması yöntemiyle çalışmaktadır. Bu metot pratik ve ucuz olmasına karşın, düşük hassasiyette olmakta ve küçük kanallar basılmak istendiğinde yetersiz sonuçlar vermektedir (F. Li vd., 2017). Öte yandan SLA yönteminde ışığa

duyarlı sıvı reçine lazerle katılaştırılarak çok daha hassas yapılar basabilmektedir (Şekil 1.4).

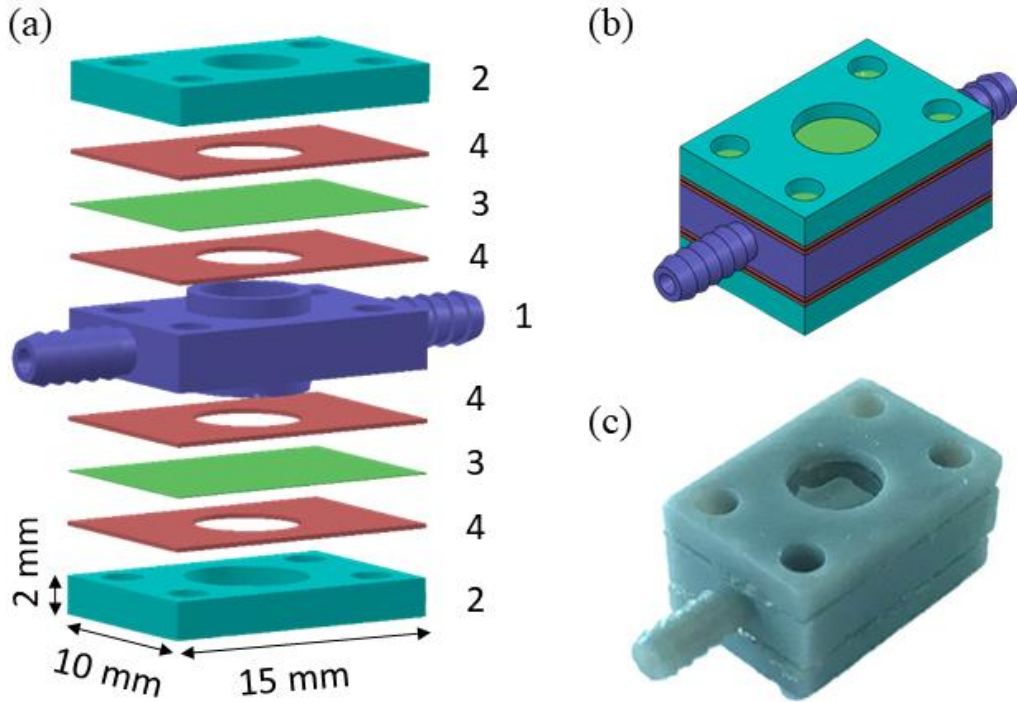


Şekil 1.4 : SLA basım metodu çalışma mekanizması (*Introduction to SLA 3D Printing*, t.y.). Işık ile katılaştıran reçine ultraviyole lazer ışını ile katılaştırılarak model katman katman üretilir.

2. CİHAZ TASARIMI

2.1 Cihaz Üretimi

Tez kapsamında geliştirilen cihaz 10 x 15 mm boyutlarında bir gövde ve 2 kapaktan oluşmaktadır (Şekil 2.1). Gövdenin ve kapakların kalınlıkları sırasıyla 3 mm ve 1.3 mm'dir. Bu yapıların ortasında ışığın geçmesi için 5 mm çapında bir açıklık bulunmaktadır. Kapaklar biyolojik şeffaf zarı gövdeye alt ve üst kısımlardan sabitlemek için tasarlanmıştır. Sistemi kapatmak için çift taraflı yapışkan bant kullanılmıştır. Gövdeyi hortuma bağlayan kanallar daha sağlam bir bağlantı için çentikli şekilde üretilmiştir. Suyun girişi için kanal çapı 1.2 mm olarak üretilmiştir.

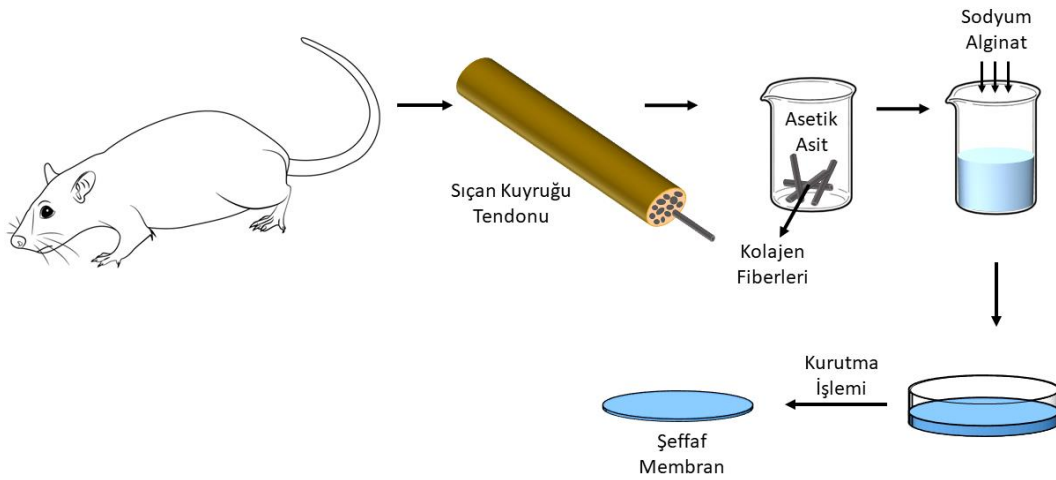


Şekil 2.1 : 3B basım teknolojisi ile üretilmiş biyolojik zarlı odapı ayarlanabilir lens cihazı. (a) Cihazın katmanlarını oluşturan elemanlar: (1) Sıvı çıkışı ve girişi için kanalları bulunan hazne (Sıvı çıkışı kanalı hava kabarcıklarını haznedeki uzaklaştırmak için tasarlanmıştır), (2) kapaklar, (3) biyolojik zar, (4) çift taraflı yapışkan bant. (b) Cihazın bilgisayarda montaj edilmiş görüntüsü. (c) Cihazın üretilmiş halinin görüntüsü.

Gövde ve kapak parçaları lisanslı SOLIDWORKS programıyla bilgisayarda modellendikten sonra 3B baskı hizmeti verilen firmadan SLA baskı teknolojisi kullanılarak üretilmiştir. Sızdırmazlığı sağlamak ve üretim sonrası parça işleme adımını ortadan kaldırmak için RS-F2GPGR-04 kodlu Formlabs gray reçine malzemesi kullanılmıştır.

2.2 Biyolojik Zar Üretimi

Biyolojik lens dokusunun taklidi için üretilen biyolojik zarlar sodyum aljinat ve kolajen malzemelerinin karışımı ile elde edilmiştir. Üretim işleminde ağırlık-hacimce %3 sodyum aljinat stok solüsyonu hazırlanmıştır. Bu stok çözeltisi için aljinat deiyonize su içerisinde çözdürülmüştür. İkinci adım için sıçan kuyruklarından elde edilen fiberler %0.3 (w/v) asetik asit içerisinde çözdürülmüş, sonrasında 4 °C’de sodyum hidroksit ile pH dengelenmiştir. Nihai Tip-1 kolajen solüsyonu %0.5 (w/v) sodyum aljinat çözeltisi ve %0.2 (w/v) kolajen çözeltilerinin karışımı ile üretilmiştir (Isaacson vd., 2018). Biyolojik film üretimi için karışım petri kaplarına dökülerek oda sıcaklığında kurutulmaya bırakılmışlardır (Şekil 2.2).

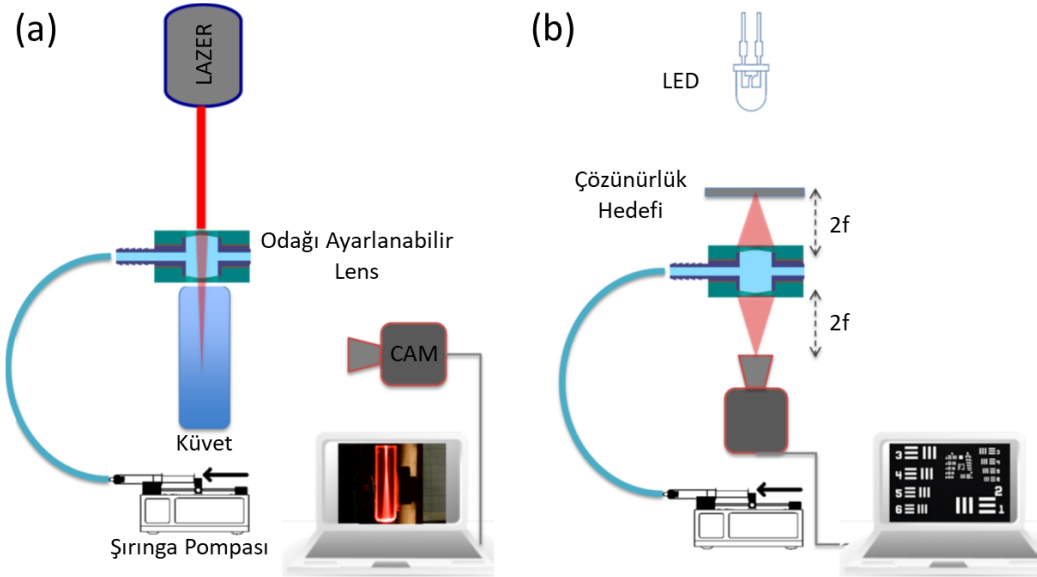


Şekil 2.2 : Biyolojik zarın üretim aşamaları: Kolajen tendonları Wistar sıçan kuyruğundan elde edilmiş daha sonra asetik asitte çözülmeye bırakılmıştır. Asit içerisinde çözülmüş tendonlar sodyum aljinat çözeltisi içerisine konulmuş ve petri kabının içerisinde kurutulmuştur.

Kolajen ile zenginleştirilmiş aljinat tabanlı zara ek olarak agar-jelatin ve aljinat-jelatin filmleri farklı konsantrasyonlarda karıştırılarak üretilmiştir. Ancak bu zarlar kolay yırtıldıklarından üretilen zarlardan hiçbiri ile başarılı şekilde deney yapılamamıştır.

3. DENEY DÜZENEKLERİ

Cihazın performansı 2 farklı düzenek ile yapılmıştır. İlk düzenek cihazın odak davranışının incelenmesi için kurulmuştur. Genel hatlarıyla bu düzenek bir lazer diyotu ($\lambda = 635$ nm dalga boyu, 5 mW gücünde), odağı ayarlanabilir lens cihazı, şırınga pompası, 3.5 mL cam küvet ve kameradan oluşmaktadır (Şekil 3.1a). Odağı ayarlanabilir lensin üzerine düşen lazer ışını lensten geçerek küvetin üzerine düşmekte ve lazer profili küvetin içerisinde kamera ile görüntülenmektedir. Küvetin içerisine çok az miktarda süt katılmış su bulunmaktadır. Böylece lazerin profili karşıdan bakıldığında net olarak görülebilmektedir. Aljinat malzemesinin hidrofilik olmasından dolayı cihazın içerisine su verilmesi zarın erimesiyle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle şırınga pompasıyla lensin içerisine sıvı yağ basılarak odak kontrolü sağlanmıştır.

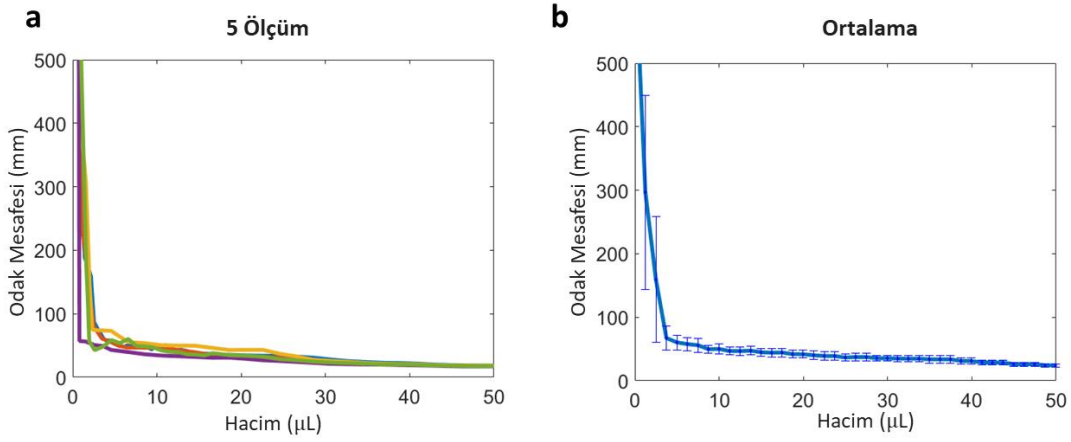


Şekil 3.1 : Odağı ayarlanabilir lens cihazının performans değerlendirilmesi için kullanılan deney düzenekleri. (a) Odak ayarı ve tekrar hesaplarının yapıldığı düzenek. (b) Görüntüleme deneyleri için kullanılan düzenek.

Cihazın ayarlanan odakta kalması ve uzun süre bu odağı muhafaza edebilmesi görüntüleme uygulamaları açısından büyük önem arz etmektedir. İlk düzenekteki deneylerin ilkinde lensin içerisine sıvı basılıp geri çekilmiş ve bu işlem 5 kere tekrar

edilmiştir (Şekil 3.2). İkinci düzenekte ise lensin içerisine 18, 30, 45 mm odak uzaklıkları için sıvı basılmış ve sonrasında 60 dakika boyunca odak değişimleri gözlemlenmiştir.

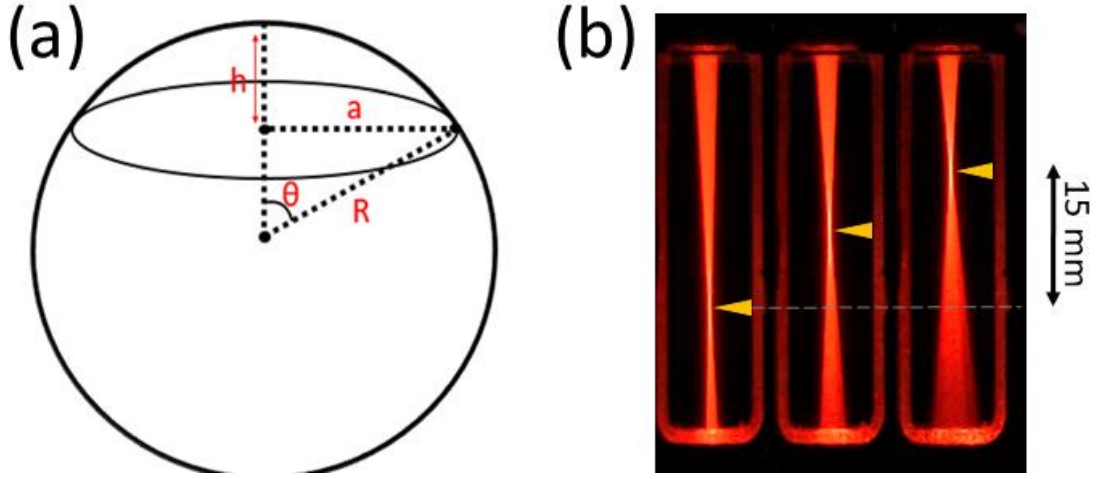
İkinci deney düzeneği görüntü testi için kurulmuş olan LED ışık kaynağı, USAF çözünürlük hedefi, odağı ayarlanabilir lens, şırınga pompası ve CMOS kameradan (Thorlabs DCC1545 M) oluşmaktadır (Şekil 3.1b). Işık, lensin üzerine çözünürlük hedefini düşürmekte, bu görüntü lens tarafından odaklanarak CMOS kameraya ulaştırılmaktadır.



Şekil 3.2 : Deneysel odak mesafesi-hacim grafiği. (a) 5 ayrı deneyin sonuçları ve (b) bu deneylerin ortalamaları.

4. DENEY SONUÇLARI

Cihazın odak davranışı zar deformasyonunun dairesel şekilde olacağı ve cihaza pompalanan sıvı iki zarın kavisi altına eşit dağılacağı öngörülerek deneylerden önce modellenmiştir. Zarların dairesel esneyeceği varsayımı odak noktası hesaplamalarının kolaylaşmasını sağlamaktadır (Hasan vd., 2017). Buna karşın cihazın performansındaki sapmaların öngörülmesi için ek dairesel tanımlamalar yapmak gerekmektedir (Jirásek vd., 2020).



Şekil 4.1 : (a) Cihazın zarındaki değişimi modellemek için kullanılan küre modeli ve hesaplama için gerekli olan değişkenler. (b) 3 farklı odak noktasındaki değişim için kuvvetin içine yansıyan lazer profili verilmiştir.

Şekil 4.1a’da belirtildiği üzere her bir zarın altında kalan dairesel alanın hacmi, cihaza pompalanan sıvı hacminin yarısı kadardır. Bu hesaba göre (4.1) denklemi elde edilir (Jr, 2010).

$$\frac{V}{2} = \frac{1}{6}\pi h(3a^2 + h^2) \quad (4.1)$$

Bu denklemde; $V/2$ her bir zarın altındaki su hacmini, h zarın ilk durumuna göre merkezden yükselme uzaklığı, a çember kesitinin yarı çapını ifade etmektedir (Şekil 12). Burada a 2.5 mm, h değeri ise 1 mm’den küçük olduğu için $h^2 \ll 3a^2$ ifadesi kabul edilebilir. Böylece (4.1) denklemi (4.2) şeklinde sadeleştirilebilir.

$$\frac{V}{2} \approx \frac{1}{2} \pi h a^2 \quad (4.2)$$

Buradan h yalnız bırakılırsa (4.3) denklemi elde edilir.

$$h \approx \frac{V}{\pi a^2} \quad (4.3)$$

Pisagor teoremi yardımıyla zarın merkez yüksekliği olan h değeri ve çember kesitinin yarıçapı (a) kullanılarak zar yüzeyine karşılık gelen çember çapı (R) hesaplanabilir (4.4).

$$R^2 = a^2 + (R - h)^2 \quad (4.4)$$

Elde edilen denklemde R ifadesi yalnız bırakılırsa denklem (4.5) elde edilir.

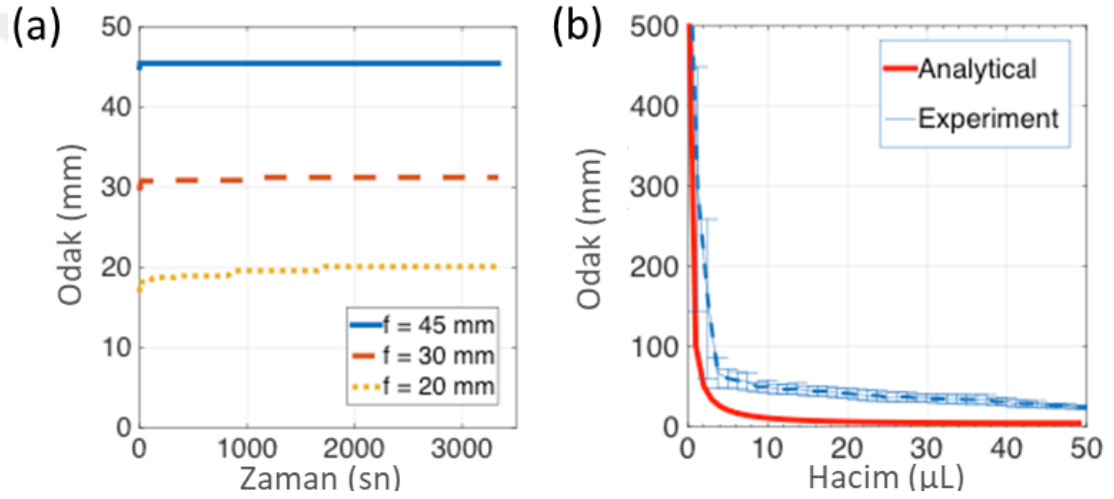
$$R = \frac{a^2 + h^2}{2h} \quad (4.5)$$

3. ve 5. denklemler kullanılarak odak mesafesi kürenin yarıçapının fonksiyonu olarak denklem (4.6) gibi hesaplanabilir (Hecht, 2001).

$$\frac{1}{f} = \frac{n_{lens} - 1}{R} + \frac{n_{lens} - n_{su}}{R} - \frac{(n_{lens} - 1)(n_{lens} - n_{su})d}{n_{lens}R^2} \quad (4.6)$$

Bu kalın lens denklemde n_{lens} cihaza aktarılan sıvının kırılma indisini (Sıvı ayçiçek yağı için $n_{lens} = 1.47$ olarak verilmektedir (Manral vd., 2008)), n_{su} suyun kırılma indisini ($n_{su} = 1.33$ (Schiebener vd., 1990)), d lensin optik eksen boyunca olan kalınlığını ifade etmektedir. Şekil 4.1b cihazın odak değişim kabiliyetini göstermektedir. Odak değişim testleri şekil 9'daki düzenek ile gerçekleştirilmiştir. Bu testlerin ilkinde lens cihazı 3 farklı odak noktasına sabitlenip zamana göre odak değişikliği gözlenmiştir. 18, 30 ve 45 mm odak uzaklıkları için yapılan deneyin sonucu şekil 4.2a'da verilmiştir. Bu grafikten de görüldüğü üzere cihazın odağı ayarlanan mesafede başarılı bir şekilde muhafaza edilebilmektedir. 18 mm odak uzaklığındaki değişim 1 saatin sonunda 2 mm oynayarak 20 mm'ye ulaşmaktadır. Genel olarak endoskop işleminin 15-60 dakika aralığında sürdüğü göze alınırca bu değişim görüntülerde kalite performansını etkileyebilir. Bu sorunun çözümü için basitçe uygulanabilecek kapalı döngü sistemleri ve sensör geri bildirimleriyle daha stabil

sonuçlar alınabilir. Son olarak şekil 4.2b’de odak uzaklıklarının sıvı hacmine göre değişimlerinin analitik ve deneysel karşılaştırmaları verilmiştir. Bu grafikten yola çıkılarak analitik yöntemde cihaza verilen sıvı için odak mesafesinin daha kısa olduğu görülmektedir. Deneysel odak hacim davranışında ise Bunun nedeni deney düzeneğinde bulunan şırınga ve tüp gibi elemanların genişlemesi ve buna bağlı olarak sistemde güç kabı oluşması olarak tahmin edilmektedir. Burada şekil 4.2b’deki grafikte yer alan deneysel sonuçlar art arda yapılan 5 farklı deney sonucu ile elde edilmiş, deneylerde cihaza şırınga pompasıyla 5 defa olmak üzere 50 μL su pompalanmış ve geri çekilmiştir. Hata çubukları bu 5 deneydeki standart sapma bilgisini vermektedir.



Şekil 4.2 : (a) 18, 30 ve 45 mm için ayarlanan odak uzaklıklarının zamana göre değişim grafiği. (b) Odak değişiminin deneysel ve analitik karşılaştırılması. Hata çubukları 5 ayrı deneyin standart sapma değerini temsil etmektedir.

İkinci düzeneğin kullanılmasıyla görüntü çözünürlük deneyleri yapılmış (Şekil 3.1b), led ışık kullanılarak çözünürlük hedefinin şekli lensin üzerine, oradan da kameraya düşürülmüştür. Şekil 4.3’teki resimler lensin ve kamera arasındaki farklı uzaklıklar için çözünürlük hedefinin kamerayla düşen görüntülerini vermektedir. Düzenekteki deneyler lens ile çözünürlük hedefi arasındaki mesafe, lens ile kamera arasındaki mesafeye eşit olacak şekilde tutularak yapılmıştır. Bunun nedeni LED kaynağından çıkan ışık demetlerinin birbirine paralel olmaması ve her bir eleman arasındaki mesafenin odak uzunluğunun iki katı kadar mesafeye ihtiyacı olmasıdır. Bu bağlamda odak uzaklığı f olarak ifade edildiğinde kamera-lens-çözünürlük hedefi arasındaki mesafe $2f$ olmalıdır. Bu nedenle deneyler sırasıyla $2f = 30, 35, 40$ mm uzaklıkları ile gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.3b’de elde edilen görüntü çözünürlük odağında bulunan 3.

gruptaki şekillerin netleştirilmiş halidir. Şekil 4.3c'deki görüntüde ise ortadaki gruba odaklanılmıştır. Görüntülerde belirtilen kesitler 3. grubun 3. elemanıdır ve çizgiler 50 μm genişliğindedir. Bu grup üzerindeki kesitin yoğunluk grafiği çıkarılıp türev grafiği çıkarılarak maksimum yarısındaki tam genişlik değerine bakılmıştır (EK A). Bu değer cihazın yanal çözünürlüğünü vermektedir ve yapılan hesaplamada 15 μm olarak bulunmuştur (Rivera vd., 2011). Bir lensin teorik sayısal açıklığını (Numerical aperture) bulmak için yarıçap odak mesafesine bölünür (denklem (4.7)).

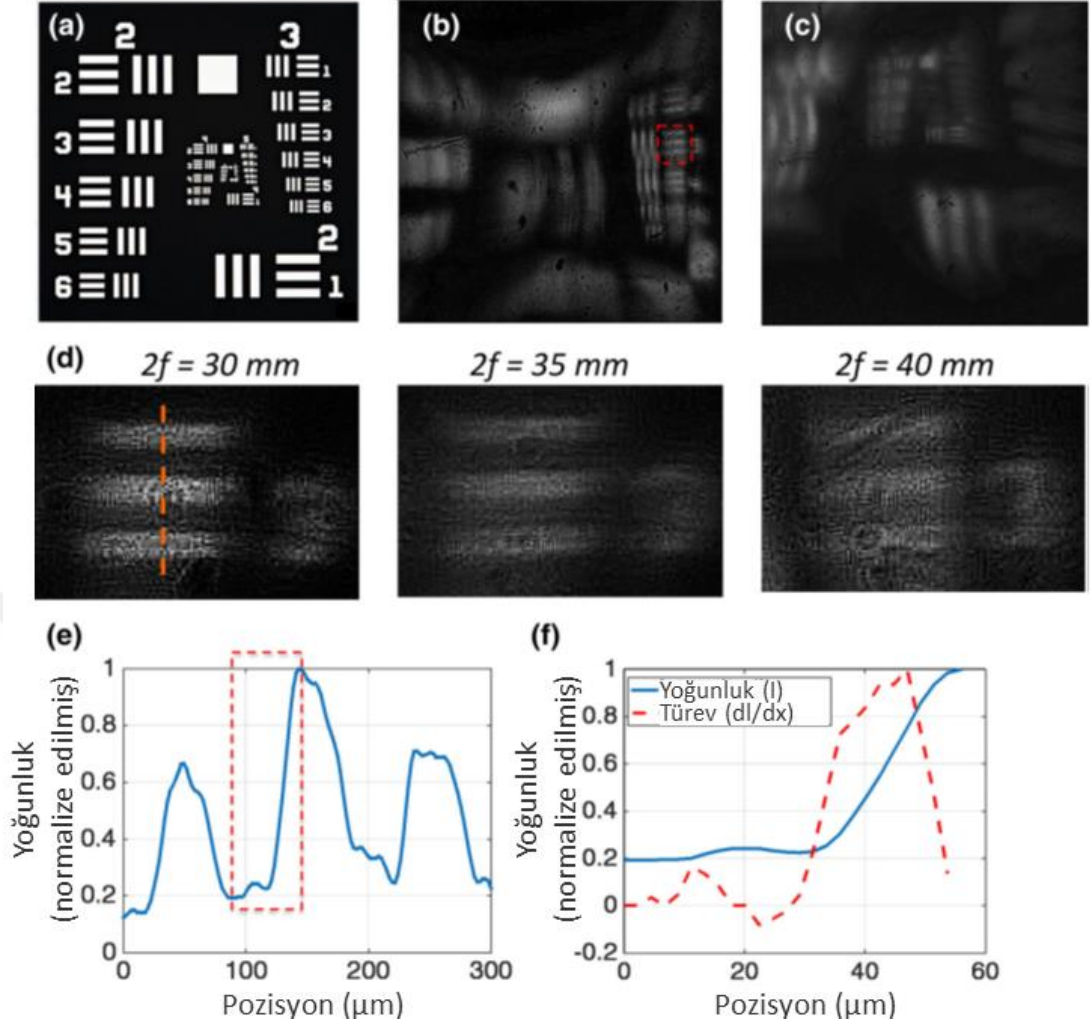
$$NA = \frac{r}{f} = \frac{2.5}{30} = 0.08 \quad (4.7)$$

Teorik yanal açıklık ise dalga boyunun sayısal açıklığın iki katına bölünmesiyle hesaplanır (4.8).

$$\text{Yanal Çözünürlük} = \frac{\lambda}{2 NA} \approx 3.5 \mu\text{m} \quad (4.8)$$

Buna göre lensin teorik yanal çözünürlüğü yaklaşık 3.5 μm olarak bulunmaktadır. Bu da deneysel çözünürlük değerinin teorik değerden 4 kat daha düşük olduğu görülmektedir. Resim kaynağındaki çarpık ve sapmaların zar profilindeki farklılıklardan meydana geldiği tahmin edilmektedir. Cihazın optik performansı kalıp kullanımı ile eşit kalınlıkta lens profili üretilerek ve optik simülasyonlarla profilin tasarımı optimize edilerek artırılabilir (Zhao vd., 2015). Görüntüdeki diğer sapmalar kolajenin zarda homojen şekilde dağılması ve dehidrasyon süreci esnasında küçük yığınlara neden olmasına bağlı olabilir. Bu durum zarda buruşukluklara neden olabilmektedir.

Zarın mekanik özellikleri zar karışımındaki kolajen derişimi değiştirilerek ayarlanabilir. Kolajen içeriğinin zarın mekanik özelliklerine yaptığı etkiyi gözlemek için iki tarafından sabitlenmiş 80 μm kalınlığında olan ve 25 mm x 5 mm boyutlarında kesilen zarın üzerine ağırlığı bilinen yükler yerleştirilmiş ve kamerayla lensin esneme payına bakılmıştır (Resim 6). İki tarafından sabitlenmiş zar kesitinin yay sabiti (k) denklem 4.9 gibi verilmiştir (Senturia, 2001).

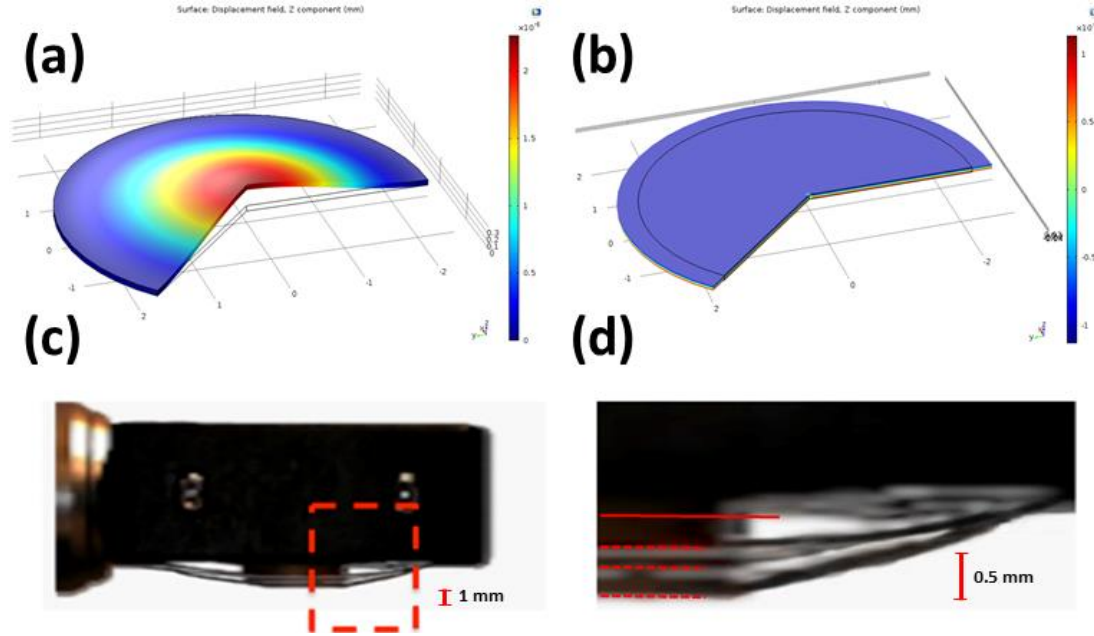


Şekil 4.3 : Çözünürlük hedefi deneylerinin çıktıları. (a) USAF çözünürlük hedefi. (b), (c) farklı odaklar için elde edilen görüntüler. (d) USAF çözünürlük hedefinde yer alan 3. gruptaki 3. elementin kamera ya yansıyan görüntüsü (Lens-kamera ve lens-çözünürlük hedefi mesafesi $2f = 30, 35, 40$ mm olarak ayarlanmıştır). (e) Bir önceki figür gösterilen kesitin yoğunluk grafiği. (f) Bir önceki figürdeki dikdörtgen alanın büyütülmüş hali (türevi ile beraber verilmiştir).

$$k = \frac{16EWh^3}{L^3} \quad (4.9)$$

Bu denklemde E Young modülünü, W zarın genişliğini, L zarın uzunluğunu, d zarın kalınlığını ifade etmektedir. Deneylerde yay sabiti gözlemlendikten sonra (yüklenen ağırlık ve esneme ilişkisine bakılarak) denklem 7 kullanılarak üretilen zar için Young modülü hesaplaması yapılmıştır ve sonuç olarak 1.5 MPa olarak bulunmuştur. Bununla birlikte göz içindeki kristal lensin Young modülü değeri yaşa bağlı olarak $1-3$ kPa arasında değişmektedir (Fisher, 1971). Burada, tez kapsamında üretilen zarın göz içerisindeki lense kıyasla çok daha yüksek Young modülüne sahip olduğu sonucu

çıkılmaktadır. Bu değerin fazla olması üretilen biyolojik zarın gözdeki lensten çok daha sert olduğunu göstermektedir. Göz içerisindeki lens ile kıyaslandığında uygulanan yükün zara bindirme koşulları farklılık gösterebilmekte ve bu da Young modülünün fazla olarak hesaplanmasına neden olmuş olabilir. Silier kasları gözdeki lense kenarlardan kuvvet uygularken zara yapılan teste yük yüzeye dik olarak uygulanmaktadır.



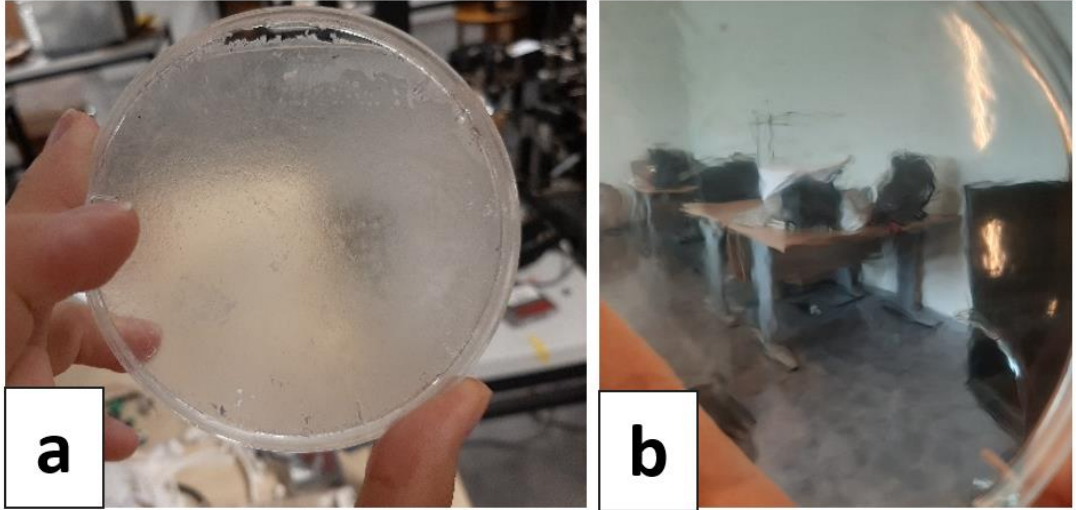
Şekil 4.4 : Zarın yük altında esnemesi. (a) Zarın yüzeye dik şekilde kuvvet uygulandığında verdiği cevabı gözlemek için COMSOL’da gerçekleştirilen simülasyon. (b) Zarın kenarlarına kuvvet uygulanması sonucu COMSOL simülasyonunda görülen değişim. (c) Zarın 0.8, 2.31 ve 2.91 g ağırlıkları altındaki esneme payları. (d) Bir önceki kare olan (c)’deki resmin yakınlaştırılmış hali.

Şekil 4.4a ve şekil 4.4b, cisme uygulanan yanal ve dikey kuvvetlerin yay sabitinde oluşturduğu farkı göstermektedir. Bu da yüzeye dikey uygulanan kuvvet yay sabitinin daha fazla ölçüleceğini kanıtlar niteliktedir. Simülasyon lisanslı COMSOL yazılımı üzerinde yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

3B yazıcı ile basılmış biyolojik zarlı OAL tasarımının en zorlayıcı yanı biyolojik zarların üretilmesi ve denenmesi süreci olmuştur. Lenste odağı ayarlamak için kullanılmak üzere aljinat-kolajen, agar-jelatin ve aljinat-jelatin filmleri üretilmiştir. Ancak farklı oranlarla karıştırılarak yapılan deneylerin sonunda agar ve jelatin malzemelerinin film yapılarının oldukça zayıflattığı gözlemlenmiştir.

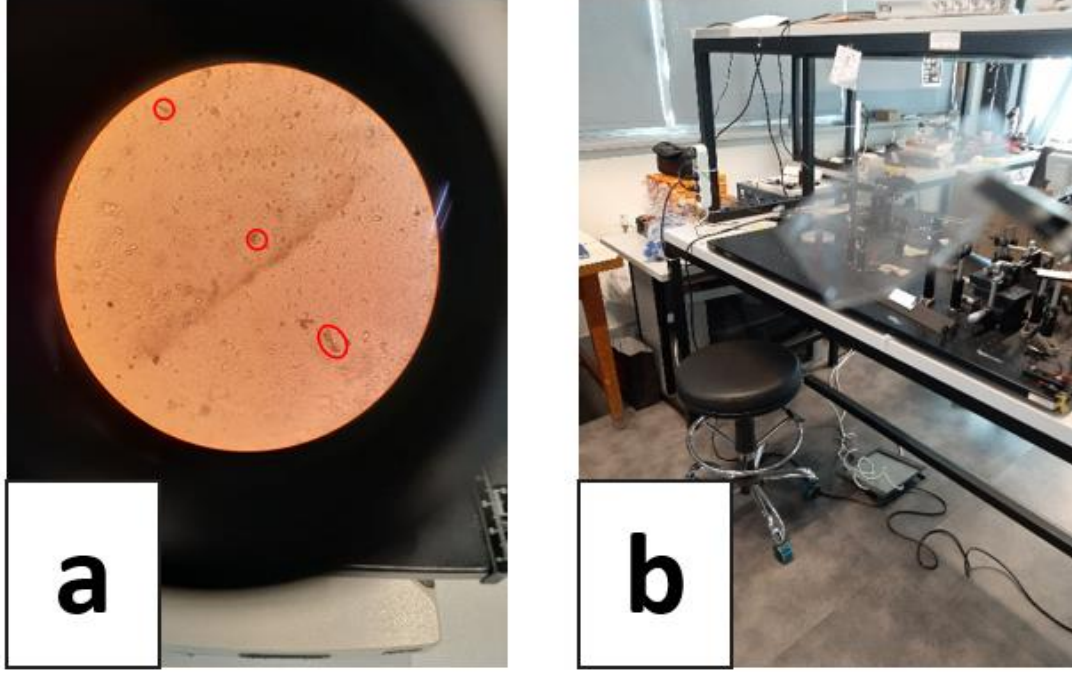
Jelatin, kolajenin yapısında bulunan 3'lü çapraz heliks yapısının bozulması (hidroliz olması) ile meydana gelmektedir. Jelatin filmlerin tek başlarına kullanıldıkları zaman kırılkan oldukları ve diğer moleküllerle bağ yapma yöneliminde oldukları bilinmektedir (Gomez-Guillen vd., 2011). Bunun önüne geçmek ve filmin kararlılığını arttırmak için gliserol, kitosan, mısır zeini gibi malzemeler kullanılan çalışmalar bulunmaktadır. Jelatinin düşük yoğunlukta olması ve alginat filmlerinin tek başına



Şekil 5.1 : (a) Jelatin-aljinat ve (b) Jelatin-agar karışımları ile üretilmiş biyolojik filmler.

OAL için kararlı olmaması jelatin-alginat ikilisini başarısız yapmaktadır. Bu filmler literatürde ağırlıklı olarak kontrollü ilaç salınımı yapan malzeme çalışmalarında fayda sağlamaktadırlar (Dong vd., 2006). Bu çalışma kapsamında yapılan deneylerde aljinat-jelatin filmlerinin jelimsi ve opak bir yapıda olduğu ve mekanik açıdan OAL cihazında

kullanmak için yetersiz olduğu görülmüştür (Şekil 5.1a). Öte yandan agar ve jelatin karışımından üretilen filmler hidrojel yapısında kalmıştır (Şekil 5.1b). Filmler şeffaf renkte üretilse de görüntüyü çarpıklaştırmaları ve mekanik dayanımlarının düşük olması nedeniyle deneylerde kullanılamamışlardır (Şekil 5.2). Çarpık görüntünün sebebi, jelatin yapısındaki 3'lü zincir yapılarının tamamen hidroliz olmaması ve bu yapıların ışığın saçılmasına neden olması olabilir.



Şekil 5.2 : (a) Aljinat-kolajen filminin mikroskop altındaki görüntüsü (100x). Kırmızı ile işaretlenen bölgeler, homojen olmayan birikintileri göstermektedir. Görüntüde zarın içine hapsolmuş hava kabarcıkları gözükmektedir. (b) Zarın çıplak gözle görünüşü.

Aljinat-kolajen ile üretilen film ile deneyler yapılmış ve açıklanan sonuçlar bu zarın kullanıldığı cihazdan elde edilmiştir. Her ne kadar film uygulama için uygun mekanik özelliklere sahip olsa da görüntüleme kalitesinde yaşanan ciddi sıkıntılar ve çarpık görüntüler zarın görüntüleme uygulamalarında kullanılabilmesi için üzerinde iyileştirmeler yapılmasını gerektirmektedir. Görüntülerdeki kalite bozukluğunun kaynağı elastik zarlı akışkan çiplerde yaygın olarak görülen ışık yansımaları olabilir. Zarın profilinin, özellikle tepe noktasında, tam olarak dairesel olarak esnememesi durumunda bu yansımalar oluşmaktadır. Cihazdaki kırışıklıklar ışığı dağıtarak görüntülerin çarpıklaşmasına ve görüntüdeki nesnelerin iç içe geçmesine neden olmaktadır. Bu çarpıklaşma, zarın yapısında bulunan hava kabarcıkları sebebiyle de oluşabilir. Bu hava kabarcıkları üretilen alginat-kolajen filmde mevcuttur (Şekil

5.2a). Çıplak gözle bakıldığında zarın tamamen saydam olmadığı görülmektedir (Şekil 5.2b). Kabarcıklar bu opaklığa neden oluyor olabilir. Buna ek olarak kolajenin zar içerisinde homojen olarak dağılmaması, büyük yapıların filmin belli alanda topaklanması hem kırışıklıklara hem de ışık yansımalarına sebebiyet verebilir. Zarda hava kabarcıklarının oluşması, kurutma sürecinde kaybedilen suyun yerini havanın doldurması ile açıklanabilir. Bunun önüne geçmek için santrifüj cihazı, diyaliz torbası ya da vakumlu fırın kullanılabilir ve üretim daha kontrol edilebilir şekilde yapılabilir. Petri kaplarında solüsyonların kurutulması ile sıvı yüksekliğini ayarlamak zorlu olabilmektedir. Biyolojik zar üretiminde kurutma ortamının tamamen kontrol edilememesi işlemin tekrar edilebilirliğini azaltabilmekte ve çıktıyı değiştirebilmektedir. Bunun önüne geçmek için fazla sayıda solüsyon kurutulmuş ve ilerinde kullanmaya uygun olanlar seçilmiştir. İmkanlar ve sahip olunan zaman doğrultusunda malzemeler en verimli şekilde kullanılmaya çalışılmış ve solüsyon karışımlarından en iyi olanlar seçilmiştir.

Biyolojik zar üretiminde kolajen, gözün yapısında bulunması ve farklı çalışmalarda dayanıklılığı arttırmak için kullanılması sebebiyle seçilmiştir. Bu bağlamda literatürde aljinat ile kullanılan başka malzemeler bulunmaktadır (Deepa vd., 2016; Ionita vd., 2013; Xiao vd., 2015). Sonraki aşama olarak piyasada OAL çalışmalarında kullanılan elastik malzemelere daha yakın özelliklerde bir biyolojik zar üzerimi yapılabilir. Cihazın elastik modülü 1.5 MPa olarak hesaplanmıştır. Çizelge 1.2.1'e bakıldığında bu değerin farklı PDMS kullanılan bazı makalelere benzer olduğu görülmektedir. Elastik modülünün biyolojik göze göre fazla olması zarın uzun vadede dayanıklı olabileceğine işaret edebilir. Öte yandan PDMS malzemesinin tercih edilmesinin en önemli nedenlerinden birisi çeşitli uygulamalar için kullanılabilir dayanıklı ve sağlam bir malzeme oluşudur.

Çizelge 1.2.1'deki tasarımlara bakıldığında cihazların amaca yönelik çok farklı özelliklerde olduğu görülür. Endoskopi alanı için geliştirilen cihazlarla karşılaştırıldığında mevcut çalışmadaki lens uygun aralıkta odak mesafesine sahiptir. Bu bağlamda bu çalışmada geliştirilen cihazın diğer çalışmalara göre en büyük eksikinin çözünürlük olduğu görülmektedir. Hava kabarcıklarının ve malzeme yığılmalarının olmadığı esnek biyolojik tabanlı bir zar ileride PDMS malzemesinin yerine kullanılabilir.

Cihazın odak deneylerinde lens 18, 30 ve 45 mm odak uzunlukları için ayarlanmış ve 1 saatin sonunda sırasıyla 2, 1 ve 0.5 mm odak değişimleri gözlemlenmiştir. Bu deneyler sırasında gözle yapılan tetkiklerde cihazda akma, buharlaşma gibi sorunlar görülmemiştir. Genel bir endoskopi görüntüleme süresinin 15-60 dakika arasında sürdüğü kabul edilirse bu odak değişimleri operasyon sırasında sıkıntılara neden olsa da bu sorun farklı metotlarla çözülebilir. Cihazın odak kayma hatasının azaltılması için öncelikle bu kaymalara neden olabilecek sorunlar ortaya konmalıdır. Hacim arttıkça odak küçüldüğünden zara uygulanan baskı daha ileri düzeye çıkmaktadır. Sıvı akışı kesilince zarın elastik cevap olarak sıvıyı geri itmesi söz konusu olabilir. Olası diğer bir neden ise yine sıvı basıncının fazla olmasından dolayı deney ekipmanlarının esnemesi veya hareket ederek basıncı sönmemesi olabilir. Step motor ile çalışam şırınga pompalarının hassas oldukları bilinmektedir ancak esnek plastik hortumlar güç kayıplarına müsait olmaktadır (Kůrečka vd., 2019). Son olarak sıcaklık değişimleri görüntüyü bozabilmektedir. Bu sorunun çözümü için deneyde kullanılan elemanlar güç kaybını azaltacak şekilde seçilebilir, basınç sensörü ile geri bildirim alınarak kapalı döngü sistemi yardımıyla odak mesafesi sabit tutulabilir. Literatürde OAL'ler için odak mesafesinin ölçülmesi ve geri bildirim olarak kullanılması için çeşitli yöntemler mevcuttur (Annibale vd., 2016; Bathe-Peters vd., 2018; Casutt vd., 2014). Otomatik odak ayarlaması birçok sistemde kullanılmakta ve görüntü iyileştirmede kullanılabilir. Görüntünün netliğinin analiz edilerek bu verinin geri bildirim ile düzeltilmesi mümkündür. Bu sistemlerin alınıp mevcut çalışmaya dahil edilmesiyle sıvı hacminin en verimli şekilde cihaza aktarılması sağlanabilir.

Odak-hacim deneylerinde biyolojik zar, yarıçapı değişen daire kesiti modeli ile karşılaştırılmıştır. Daire kesiti modeli farklı makalelerde de kullanılan modellemesi basit ve etkili olan bir modeldir (Nam vd., 2018). Sonuçlarda basılan hacim için odağın hesaplanandan daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu farkın en bariz nedeni biyolojik zar profilinin tam olarak daire kesiti şeklinde olmaması olarak gösterilebilir. Zarın içerisinde yer alan hava kabarcıkları ve homojen şekilde dağılmamış kolajen yapılarının kırıklığı arttırarak görüntüyü bozması muhtemel sebeplerdendir. İyileştirilmiş zar yapıları ile OAL, hesaplanan odak-hacim ilişkisine yakın bir davranış sergileyebilir. Buna ek olarak düzenekte kullanılan şırınga pompası, şırınga, elastik hortum gibi elemanların sıvı basıncını bir şekilde sönmelerini odağın verilen sıvı hacmine göre neden az olduğunu açıklayabilir. Mikro akışkan çalışmalarda özellikle

de küçük çaplı hortumlarda bu etki gözlenmektedir(Hebert vd., 2020; Kůrečka vd., 2019).

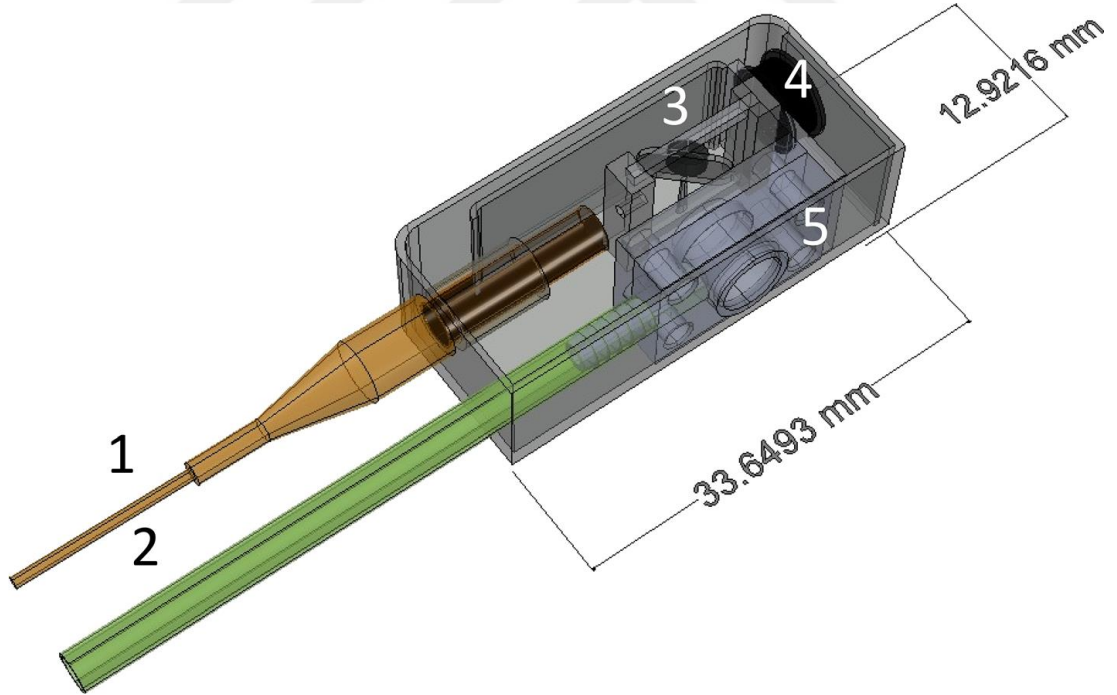
Literatürde sıvı ile şekil değiştiren elastik zarlar için kullanılan ve gerçek sonuca yakın modeller bulunmaktadır (Jirásek vd., 2020; Pokorný vd., 2017a, 2017b). Ancak bu hesaplamalar genel olarak sık kullanılan sentetik polimerler göz önüne bulunarak yapılmaktadır. Mevcut çalışma için yapılan modelleme makul başarıda sonuçlar vermesinden ve basit olmasından dolayı tercih edilmiştir.





6. GELECEKTEKİ ÇALIŞMALAR

3 boyutlu yazıcı teknolojisi ile üretilen biyolojik alginat tabanlı zarlı OAL'nin deneylerde akma ya da buharlaşma yapmadığı görülmüştür. Cihaz görüntü kalitesi ve odaktaki ufak sapmalar dışındaki ölçütleri karşılamıştır. Bu sorunların çözümü için ileride üretimi daha kontrollü ve tekrarlanabilir biyolojik zar üretimi yapılacaktır. Hava kabarcıklarının zardan uzaklaştırılması için santrifüj ve vakumlu fırın kullanılabilir. Zardaki homojenliği sağlamak için malzemeler daha uzun sürelerde manyetik karıştırıcılarda karıştırılabilir. Ayrıca mekanik özelliklerin kontrol edilebildiği biyolojik zarlar üretilecektir. Biyolojik zarın esnekliğinin ayarlanabilmesi için elastin eldesi yapılacak, alginat ve kolajen ile üretilen zar daha geniş mekanik ve optik analizlerle incelenecektir (Mecham, 2008).



Şekil 6.1 : 3B basım ile üretilmiş odağı ayarlanabilir lens cihazının 3B basım ile üretilmiş lazer endoskop tarayıcı (Savaş vd., 2020) ile kullanımını gösteren modelleme. (1) Fiber çıkışı ve girişi için kullanılan iletim kanalı, (2) akışkan kontrolünü sağlayan tüp, (3) lazer taramasını sağlayacak olan basım ile üretilmiş elektromagnetik eyleyici, (4) sisteme enerji yüklemek ve çeşitli frekanslardaki salınımı tetiklemek için kullanılan bobin, (5) bu çalışmada bahsi geçen 3B basım ile üretilmiş şeffaf biyolojik zarlı odağı ayarlanabilir lens.

Şekil 6.1’de tez kapsamında geliştirilen odağı ayarlanabilir lensin daha önce tasarlanmış 3B basım ile üretilmiş konfokal cihaz ile birlikte kullanılacağı potansiyel senaryo gösterilmiştir. Genel hatlarıyla cihaz; fiber optik giriş, 3B yazıcı ile basılmış yanıl lazer tarayıcısı ve odağı ayarlanabilir hidrolik lens elemanlarından oluşmaktadır. Yanıl lazer tarayıcısı dışarıdan bir bobin ile çalışmakta, bobinin frekansıyla salınıp yaparak lazeri yanıl alanda hareket ettirmektedir. Bu cihazın boyutları literatürdeki diğer konfokal cihazlar ile benzer boyutta olup (Hoy vd., 2011; Piyawattanametha vd., 2009), toplam boyutu 12.9 x 10 x 33.6 mm³ olarak düşünülmüştür. Şekil 7’deki cihazın fikri daha önce geliştirilen (Savaş vd., 2020) konfokal lazer tarayıcı fikrinin modifikasyonu ile odağı ayarlanabilir lens ile birleştirilmesi ile ortaya çıkmıştır.

7. SONUÇ

Bu tezde biyolojik lens taklidi ve medikal görüntüleme alanlarında kullanılabilir ucuza maledilebilir 3B yazıcı ile üretilmiş odağı değiştirilebilir biyolojik zarlı bir cihaz geliştirilmiştir. Cihaz 1 adet gövdeden ve biyolojik şeffaf zarı gövdeye sıkıştırmak için kullanılan 2 adet kapaktan oluşmaktadır. Cihazın boyutları literatürde geliştirilen konfokal mikroskoplarla entegre edilebilecek şekilde tasarlanmıştır. Sızdırmazlığı sağlamak ve aynı zamanda cihazı sağlam şekilde üretmek için 3B basım teknolojisi olarak SLA tekniği tercih edilmiştir. SLA basım tekniği diğer tekniklere göre yüksek çözünürlükte çıktı sağladığından cihazdaki küçük detayları başarıyla üretebilmiştir. Şeffaf ve tamamen biyo-uyumlu malzemelerden üretilen kolajen ile zenginleştirilmiş zar cihaza çift taraflı bant kullanılarak yapıştırılmıştır.

Odağı ayarlanabilir cihazın performans testi için yapılan deneylerde, cihazın ayarlanan odaklarda 60 dakika sonunda maksimum 2 mm değişim olduğu gözlemlenmiştir. Cihazın medikal görüntüleme için kullanılması durumunda odak değişiminin daha güvenilir olması için sensörlü ve geribildirimli kapalı bir sistem kullanılabilir. Cihazda tip-1 kolajen ile zenginleştirilmiş alginat tabanlı şeffaf zarın kullanılması göz yapısının bir modelinin oluşturulmasını sağlaması, biyouyumlu olması ve kolajen oranının ayarlanarak mekanik özelliklerinin değiştirilmesine katkı sağlaması bakımından katma değer yaratmaktadır. Öte yandan bilindiği kadarıyla literatürde biyolojik zarlı OAL bulunmamaktadır. Cihazın odak mesafesi deneylerinde yapılan 5 tekrar sonucunda odak hacim ayarınının 14-sonsuz mm arasında başarı ile yapılabildiği görülmüş, ancak teorik ölçümlerle kıyaslandığında cihaza verilen hacim için cihazın odak mesafesinin beklenenden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu farkın sebebinin zardaki kırışıklıklar olabileceği tahmin edilmektedir. Bu sorunun çözümü için sonraki çalışmalarda biyolojik zar daha kontrollü ve gelişmiş ekipmanlarla üretilen, sürecek ve daha detaylı deneyler yapılacaktır. Çözünürlük hedefi ile yapılan testlerde cihazın sayısal açıklık değerinin 0.17'ye kadar çıktığı görülmektedir. İleri geliştirmelerle birlikte bu tezde sunulan cihaz klinik ortamlarda hücrese seviyede görüntü elde

edecek bir araç olarak endoskopi gibi uygulamalarda kullanılabilir, biyolojik filmlerin optik cihazlarda kullanılması için yardımcı bilgiler içerebilir.



KAYNAKLAR

- Algorri, F., Morawiak, P., Bennis, N., Zografopoulos, D., Urruchi, V., Rodriguez-Cobo, L., Jaroszewicz, L., Sánchez-Pena, J., & López-Higuera, J. M. (2020). Positive-negative tunable liquid crystal lenses based on a microstructured transmission line. *Scientific Reports*, *10*. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67141-z>
- Annibale, P., Dvornikov, A., & Gratton, E. (2016). Optical measurement of focal offset in tunable lenses. *Optics Express*, *24*, 1031. <https://doi.org/10.1364/OE.24.001031>
- Bathe-Peters, M., Annibale, P., & Lohse, M. (2018). All-optical microscope autofocus based on an electrically tunable lens and a totally internally reflected IR laser. *Optics Express*, *26*, 2359. <https://doi.org/10.1364/OE.26.002359>
- Blum, M., Büeler, M., Grätzel, C., & Aschwanden, M. (2011). Compact optical design solutions using focus tunable lenses. *Optical Design and Engineering IV*, 8167, 81670W. <https://doi.org/10.1117/12.897608>
- Carpi, F., de rossi, D., Kornbluh, R., Pelrine, R., & Sommer-Larsen, P. (2008). *Dielectric Elastomers as Electromechanical Transducers: Fundamentals, Materials, Devices, Models and Applications of an Emerging Electroactive Polymer Technology*.
- Carpi, F., Frediani, G., Turco, S., & De, R. D. (2011). Bioinspired tunable lens with muscle-like electroactive elastomers. *Advanced Functional Materials*, *21*(21), 4152-4158. <https://doi.org/10.1002/adfm.201101253>
- Carpi, F., Frediani, G., Turco, S., & De Rossi, D. (2011). Bioinspired Tunable Lens with Muscle-Like Electroactive Elastomers. *Advanced Functional Materials*, *21*(21), 4152-4158. <https://doi.org/10.1002/adfm.201101253>
- Casutt, S., Bueeler, M., Blum, M., & Aschwanden, M. (2014). Fast and precise continuous focusing with focus tunable lenses. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 8982. <https://doi.org/10.1117/12.2037516>
- Chen, H.-S., & Lin, Y.-H. (2013). An endoscopic system adopting a liquid crystal lens with an electrically tunable depth-of-field. *Optics Express*, *21*(15), 18079-18088. <https://doi.org/10.1364/OE.21.018079>
- Deepa, B., Abraham, E., Pothan, L. A., Cordeiro, N., Faria, M., & Thomas, S. (2016). Biodegradable Nanocomposite Films Based on Sodium Alginate and Cellulose Nanofibrils. *Materials (Basel, Switzerland)*, *9*(1), E50. <https://doi.org/10.3390/ma9010050>
- Dong, Z., Wang, Q., & Du, Y. (2006). Alginate/gelatin blend films and their properties for drug controlled release. *Journal of Membrane Science*, *280*, 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2006.01.002>
- Fisher, R. F. (1971). The elastic constants of the human lens. *The Journal of Physiology*, *212*(1), 147-180. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1971.sp009315>

- Gomez-Guillen, M., Gimenez, B., López-Caballero, M. E., & Montero, P. (2011). Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. *Food Hydrocolloids - FOOD HYDROCOLLOID*, 25, 1813-1827. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.02.007>
- Hasan, N., Banerjee, A., Kim, H., & Mastrangelo, C. H. (2017). Tunable-focus lens for adaptive eyeglasses. *Optics Express*, 25(2), 1221. <https://doi.org/10.1364/oe.25.001221>
- Hasan, N., Kim, H., & Mastrangelo, C. H. (2016). Large aperture tunable-focus liquid lens using shape memory alloy spring. *Optics Express*, 24, 13334. <https://doi.org/10.1364/OE.24.013334>
- Hebert, M., Baxter, W., Huissoon, J., & Ren, C. (2020). A Quantitative study of the dynamic response of soft tubing for pressure-driven flow in a microfluidics context. *Microfluidics and Nanofluidics*, 24. <https://doi.org/10.1007/s10404-020-02396-6>
- Hecht, E. (2001). Optics. İçinde *The Physics Teacher* (4. bs, C. 48, Sayı 1). Addison-Wesley.
- Hoy, C. L., Ferhanoğlu, O., Yildirim, M., Piyawattanametha, W., Ra, H., Solgaard, O., & Ben-Yakar, A. (2011). Optical design and imaging performance testing of a 96-mm diameter femtosecond laser microsurgery probe. *Opt. Express*, 19(11), 10536. <https://doi.org/10.1364/OE.19.010536>
- Huang, C.-C., Liang, D., Wen-Pin, S., & Lin, Z.-F. (2014). Tunable lens driven by dielectric elastomer actuator with ionic electrodes. *Micro & Nano Letters*, 9, 869-873. <https://doi.org/10.1049/mnl.2014.0401>
- Introduction to SLA 3D printing*. (t.y.). Hubs. Geliş tarihi 30 Temmuz 2021, gönderen <https://www.hubs.com/knowledge-base/introduction-sla-3d-printing/>
- Ionita, M., Pandele, A., & Iovu, H. (2013). Sodium alginate/graphene oxide composite films with enhanced thermal and mechanical properties. *Carbohydrate polymers*, 94, 339-344. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.01.065>
- Isaacson, A., Swioklo, S., & Connon, C. J. (2018). {3D} bioprinting of a corneal stroma equivalent. *Experimental Eye Research*, 173, 188-193. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.05.010>
- Jabbour, J., Malik, B., Olsovsky, C., Cuenca, R., Cheng, S., Jo, J., Cheng, Y.-S., Wright, J., & Maitland, K. (2014). Optical axial scanning in confocal microscopy using an electrically tunable lens. *Biomedical optics express*, 5, 645-652. <https://doi.org/10.1364/BOE.5.000645>
- Jirásek, M., Šmejkal, F., & Horák, M. (2020). Pressurized axisymmetric membrane deforming into a prescribed shape. *International Journal of Solids and Structures*, 198, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijsolstr.2020.04.021>
- Jr, G. B. T. (2010). *Thomas' Calculus* (17th bs).
- Krogmann, F., Mönch, W., & Zappe, H. (2006). A MEMS-based variable micro-lens system. *Journal of Optics A: Pure and Applied Optics*, 8(7). <https://doi.org/10.1088/1464-4258/8/7/S06>
- Kůrečka, J., Šedivý, D., Fialová, S., & Habán, V. (2019). Experimental and computational investigation of fluid structure interaction of flexible tube's dynamic properties. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 405, 012009. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/405/1/012009>

- Lee, G., Choi, C., Kim, D.-H., & Song, Y. (2017). Bioinspired Artificial Eyes: Optic Components, Digital Cameras, and Visual Prostheses. *Advanced Functional Materials*, 28, 1705202. <https://doi.org/10.1002/adfm.201705202>
- Li, F., Macdonald, N. P., Guijt, R. M., & Breadmore, M. C. (2017). Using Printing Orientation for Tuning Fluidic Behavior in Microfluidic Chips Made by Fused Deposition Modeling 3D Printing. *Analytical Chemistry*, 89(23), 12805-12811. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b03228>
- Li, L., Wang, Q.-H., & Jiang, W. (2011). Liquid lens with double tunable surfaces for large power tunability and improved optical performance. *Journal of Optics*, 13, 115503. <https://doi.org/10.1088/2040-8978/13/11/115503>
- Liang, D., Wang, X.-Y., & Du, J.-W. (2015). Bioinspired solid–liquid mixed tunable lens with multilayered structure. *Optical Engineering*, 54(6), 065104. <https://doi.org/10.1117/1.OE.54.6.065104>
- Lin, H.-C., Chen, M.-S., & Lin, Y.-H. (2011). A Review of Electrically Tunable Focusing Liquid Crystal Lenses. *Transactions on Electrical and Electronic Materials*, 12. <https://doi.org/10.4313/TEEM.2011.12.6.234>
- Lin, H.-C., & Lin, Y.-H. (2010). An Electrically Tunable Focusing Pico-Projector Adopting a Liquid Crystal Lens. *Japanese Journal of Applied Physics*, 49. <https://doi.org/10.1143/JJAP.49.102502>
- Manral, M., Pandey, M. C., Jayathilakan, K., Radhakrishna, K., & Bawa, A. S. (2008). Effect of fish (*Catla catla*) frying on the quality characteristics of sunflower oil. *Food Chemistry*, 106(2), 634-639. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.06.023>
- Mecham, R. P. (2008). Methods in elastic tissue biology: Elastin isolation and purification. *Methods (San Diego, Calif.)*, 45(1), 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2008.01.007>
- Mishra, K., Murade, C., Carreel, B., Roghair, I., Oh, J. M., Manukyan, G., van den Ende, D., & Mugele, F. (2014). Optofluidic lens with tunable focal length and asphericity. *Scientific Reports*, 4(1), 6378. <https://doi.org/10.1038/srep06378>
- Nam, S., Yun, S., Yoon, J. W., Park, S., Park, S. K., Mun, S., Park, B., & Kyung, K.-U. (2018). A Robust Soft Lens for Tunable Camera Application Using Dielectric Elastomer Actuators. *Soft Robotics*, 5(6), 777-782. <https://doi.org/10.1089/soro.2017.0146>
- Park, B. J., Park, S., Choi, M., Park, S. K., Yun, S., Shin, E., & Yoon, J. W. (2020). Monolithic focus-tunable lens technology enabled by disk-type dielectric-elastomer actuators. *Scientific Reports*, 10(1), 16937. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73666-0>
- Pawlowski, M. E., Shrestha, S., Park, J., Applegate, B. E., Oghalai, J. S., & Tkaczyk, T. S. (2015). Miniature, minimally invasive, tunable endoscope for investigation of the middle ear. *Biomedical Optics Express*, 6(6), 2246. <https://doi.org/10.1364/boe.6.002246>
- Philipp, K., Smolarski, A., Koukourakis, N., Fischer, A., Stürmer, M., Wallrabe, U., & Czarske, J. W. (2016). Volumetric HiLo microscopy employing an electrically tunable lens. *Optics Express*, 24(13), 15029-15041. <https://doi.org/10.1364/OE.24.015029>
- Piyawattanametha, W., Cocker, E. D., Burns, L. D., Barretto, R. P. J., Jung, J. C., Ra, H., Solgaard, O., & Schnitzer, M. J. (2009). In vivo brain imaging using a portable 29 g two-photon microscope based on a microelectromechanical systems scanning mirror. *Opt. Lett.*, 34(15), 2309. <https://doi.org/10.1364/OL.34.002309>

- Pokorný, P., Šmejkal, F., Kulmon, P., Novák, P., Novák, J., Mikš, A., Horák, M., & Jirásek, M. (2017a). Calculation of nonlinearly deformed membrane shape of liquid lens caused by uniform pressure. *Applied Optics*, *56*(21), 5939-5947. <https://doi.org/10.1364/AO.56.005939>
- Pokorný, P., Šmejkal, F., Kulmon, P., Novák, P., Novák, J., Mikš, A., Horák, M., & Jirásek, M. (2017b). Deformation of a prestressed liquid lens membrane. *Applied Optics*, *56*(34), 9368-9376. <https://doi.org/10.1364/AO.56.009368>
- Rivera, D. R., Brown, C. M., Ouzounov, D. G., Pavlova, I., Kobat, D., Webb, W. W., & Xu, C. (2011). Compact and flexible raster scanning multiphoton endoscope capable of imaging unstained tissue. *PNAS*, *108*(43), 17598-17603. <https://doi.org/10.1073/pnas.1114746108/-/DCSupplemental.www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1114746108>
- Savaş, J., Altınsoy, M., Gökdal, Y. D., Ferhanoglu, O., & Çivitci, F. (2020). A 45° tilted {3D}-printed scanner for compact side-view laser scanning endoscopy. *Microsyst Technol*, *26*(4), 1093-1099. <https://doi.org/10.1007/s00542-019-04635-5>
- Schiebener, P., Straub, J., Levelt Sengers, J. M. H., & Gallagher, J. S. (1990). Refractive index of water and steam as function of wavelength, temperature and density. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, *19*(3), 677-717. <https://doi.org/10.1063/1.555859>
- Senturia, S. D. (2001). Microsystem Design. İçinde *Annals of Physics* (C. 49, Sayı 0). <https://doi.org/10.1007/0-306-47601>
- Torres-Sepúlveda, W. A., Escobar, J. D. H., Marín, J. A. M., Mira-Agudelo, A., & Muñoz, E. A. R. (2020). Hysteresis characterization of an electrically focus-tunable lens. *Optical Engineering*, *59*(4), 044103. <https://doi.org/10.1117/1.OE.59.4.044103>
- Volpi, D., Tullis, I. D. C., Barber, P. R., Augustyniak, E. M., Smart, S. C., Vallis, K. A., & Vojnovic, B. (2017). Electrically tunable fluidic lens imaging system for laparoscopic fluorescence-guided surgery. *Biomedical Optics Express*, *8*(7), 3232. <https://doi.org/10.1364/boe.8.003232>
- Wei, K., Huang, H., Wang, Q., & Zhao, Y. (2016). Focus-tunable liquid lens with an aspherical membrane for improved central and peripheral resolutions at high diopters. *Optics Express*, *24*, 3929. <https://doi.org/10.1364/OE.24.003929>
- Xiao, Q., Tong, Q., Zhou, Y., & Deng, F. (2015). Rheological properties of pullulan-sodium alginate based solutions during film formation. *Carbohydrate Polymers*, *130*. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.04.069>
- Yang, A., Cao, J., Zhang, F., Cheng, Y., & Hao, Q. (2019). Ultrathin Tunable Lens Based on Boundary Tension Effect. *Sensors (Basel, Switzerland)*, *19*(18), 4018. <https://doi.org/10.3390/s19184018>
- Youn, J.-H., Hyeon, K., Ma, J. H., & Kyung, K.-U. (2019). A piecewise controllable tunable lens with large aperture for eyewear application. *Smart Materials and Structures*, *28*(12), 124001. <https://doi.org/10.1088/1361-665X/ab5165>
- Yu, H., Zhou, G., Chau, F., & Sinha, S. (2011). Tunable electromagnetically actuated liquid-filled lens. *Sensors and Actuators A-physical - SENSOR ACTUATOR A-PHYS*, *167*, 602-607. <https://doi.org/10.1016/j.sna.2011.03.005>
- Yu, H., Zhou, G., Leung, H. M., & Chau, F. S. (2010). Tunable liquid-filled lens integrated with aspherical surface for spherical aberration compensation. *Optics Express*, *18*(10), 9945. <https://doi.org/10.1364/oe.18.009945>

- Zhang, D. Y., Lien, V., Berdichevsky, Y., Choi, J., & Lo, Y. H. (2003). Fluidic adaptive lens with high focal length tunability. *Applied Physics Letters*, 82(19), 3171-3172. <https://doi.org/10.1063/1.1573337>
- Zhao, P., Ataman, C., & Zappe, H. (2016). Gravity-immune liquid-filled tunable lens with reduced spherical aberration. *Applied Optics*, 55, 7816-7823. <https://doi.org/10.1364/AO.55.007816>
- Zhao, P., Ataman, C., & Zappe, H. (2014). *An Endoscopic Microscope with Liquid-Tunable Aspheric Lenses for Continuous Zoom Capability*. 9130, 913004. <https://doi.org/10.1117/12.2053559>
- Zhao, P., Ataman, C., & Zappe, H. (2015). Spherical aberration free liquid-filled tunable lens with variable thickness membrane. *Opt. Express*, 23(16), 21264. <https://doi.org/10.1364/OE.23.021264>
- Zou, Y., Zhang, W., Chau, F. S., & Zhou, G. (2015a). Miniature adjustable-focus endoscope with a solid electrically tunable lens. *Optics Express*, 23(16), 20582. <https://doi.org/10.1364/oe.23.020582>
- Zou, Y., Zhang, W., Chau, F., & Zhou, G. (2015b). Miniature adjustable-focus endoscope with a solid electrically tunable lens. *Optics express*, 23, 20582-20592. <https://doi.org/10.1364/OE.23.020582>

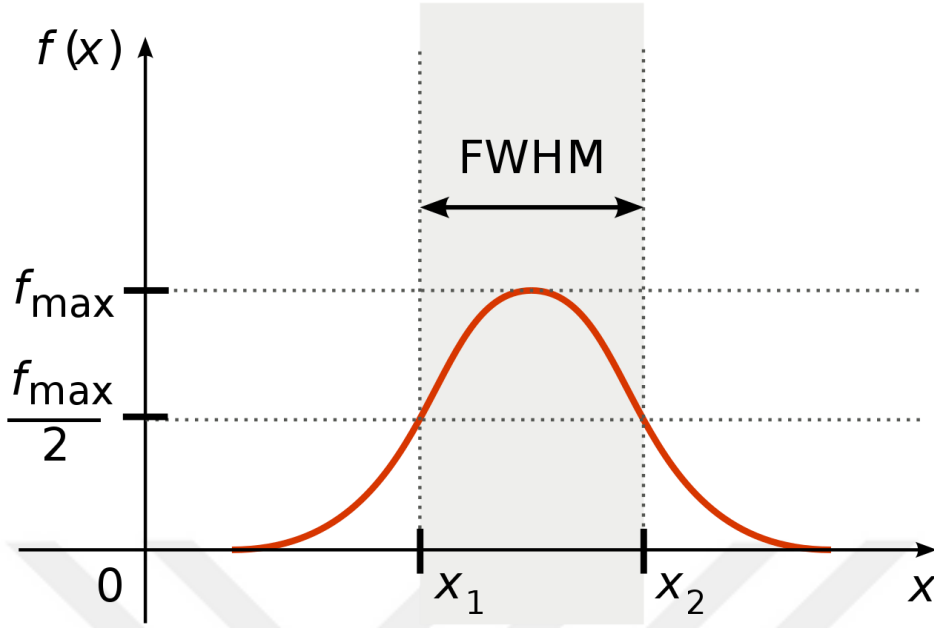


EKLER

EK A: Maksimumun yarısının tam genişliği (Full width half maximum (FWHM))



EK A



Şekil A.1 : Maksimum yarısının tam genişliği (Full width half maksimum) değeri dalganın genliğinin yarıya düştüğü değerin genişliğidir.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad :Esat Can Şenel

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2018, Bahçeşehir Üniversitesi, Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği.
- **Önlisans** : 2018, İstanbul Üniversitesi, Açık ve Uzaktan Eğitim Fakültesi, Sağlık Kurumları İşletmeciliği.
- **Yükseklisans** : Devam Ediyor, İstanbul Teknik Üniversitesi, Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı, Biyomedikal Mühendisliği Programı.

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2016 yılının Ağustos ayı boyunca LİV Hospital Hastanesi'nin Ulus şubesindeki biyomedikal biriminde staj yaptı.
- 2017 yılının Temmuz ayı boyunca VSY Biyomedikal şirketinde kalite kontrol ve AR-GE departmanlarında staj yaptı.
- Proje Bursiyeri olarak Temmuz 2019- Ekim 2019 tarihleri arasında 116F142 numaralı TÜBİTAK projesinde çalıştı.
- Proje Bursiyeri olarak Kasım 2019- Ağustos 2020 tarihleri arasında 117E235 numaralı TÜBİTAK projesinde çalıştı.
- 2018-2021 yılları arasında İstanbul Teknik Üniversitesi'ndeki Elektronik Donanımlar Laboratuvarında ve Medeniyet Üniversitesi'ndeki Nanobilim Laboratuvarında çalıştı.

YÜKSEK LİSANS TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- Şenel, E. C., Derman, I. D., Şatak, S., Erten, A. C., ve Ferhanoglu, O. (2020). A 3D-printed tunable fluidic lens with collagen-enriched membrane. *Microsystem Technologies*, ss. 1–8. Springer.

DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- Derman, D., Şenel, E. C., Opar, E., Ferhanoglu, O., ve Polat, Ö. (2021). Optical characterization of olive and sun flower oils via mueller matrix polarimetry in combination with principal component analysis. *Journal of Food Measurement and Characterization*, ss. 1–9. Springer..
- Derman, İ. D., Şenel, E. C., Ferhanoglu, O., Çilesiz, İ., ve Kazanci, M. (2021). Effect of Heat Level and Expose Time on Denaturation of Collagen Tissues. *Cellular and Molecular Bioengineering*, 14(1), ss. 113–119. Springer.