

ÖZET

KENDİNDEN ENERJİLİ TEK KULLANIMLIK PROTROMBİN ZAMANI (PT) ÖLÇÜM CİHAZI

5

Buluş; taşınabilir, hafif, düşük maliyetli, kendinden enerjili tek kullanımlık protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı ile ilgilidir. Buluş konusu cihaz, dört polimer tabaka, bir cam lamel ve pim ihtiva eden bir efervesan pompa, iki giriş ve bir çıkışa sahip iki kanallı bir test kartuşu, borular ve ızgara içermektedir. Efervesan pompa pimi tetiklendiğinde efervesan pompa içerisinde asit-baz reaksiyonu gerçekleşerek karbondioksit açığa çıkmakta, açığa çıkan gazın itici gücü ile test kartuşunun iki ayrı giriş odasına yerleştirilen liyofilize reaktif ile karıştırılmış kan örneği ve renkli suyun serpantin kanallarda akışı sağlanmaktadır. Bir süre sonra kan pıhtılaşarak akışı durmakta ve kanın aldığı mesafe ızgara kullanılarak cihazdan veya akış sırasında kaydedilen videodan çıplak gözle ölçülmektedir. Buluşa konu PT ölçüm cihazının kullanımı kolay olup, hızlı ölçüm alınabilmekte ve hem laboratuvar hem de evde kullanım için düşük hacimli kandan PT ölçümü için kullanılabilir.

İSTEMLER

1. Kendinden enerjili tek kullanımlık protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup
5 özelliği; dört adet polimer tabaka (2), ince bir cam lamel (3) ve pim (4) ihtiva eden
ve pimin (4) itilmesiyle içerisinde gerçekleşen asit-baz reaksiyonu sonucu açığa
çıkan karbon dioksit gazının (CO_2 (g)) otomatik olarak pompalandığı bir efervesan
pompa (5), Newtonik bir referans sıvı koyulmak üzere bir referans sıvı giriş odası
(12), kan numunesi koyulmak üzere içerisinde liyofilize edilmiş pıhtılaşma
10 kimyasalı bulunan bir kan numunesi giriş odası (13), bir çıkış odası (6), bir
numune kanalı (10) ve bir referans kanalı (11) ihtiva eden bir test kartuşu (7),
borular (8) ve ölçüm çizelgesi (9) içermesidir.
2. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; numune
kanalı (10) ve referans kanalının (11) mikrokanallar olmasıdır.
- 15 3. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; numune
kanalı (10) ve referans kanalının (11) serpantin formunda mikrokanallar
olmasıdır.
4. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; test
kartuşunun (7) şeffaf yapıda bir polimerden mamul olmasıdır.
- 20 5. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; test
kartuşunun (7) polimetil metakrilattan (PMMA) veya polikarbonat (PC) veya
polietilen tereftalat (PET) veya polidimetilsiloksandan (PDMS) mamul olmasıdır.
6. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; test
kartuşunun (7) dikdörtgen şeklinde olmasıdır.
- 25 7. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; referans
sıvının kan renginden ayırt edilebilir bir renkte ile renklendirilmiş su olmasıdır.
8. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; referans sıvı
giriş odası (12) ve kan numunesi giriş odası (13) hacimlerinin sıvıları
taşırmayacak şekilde $85\text{-}150\text{ mm}^3$ aralığında ve çıkış odasının (6) hacminin $5\text{-}20$
30 mm^3 aralığında olmasıdır.

9. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; numune kanalı (10) ve referans kanalının (11) 50-150 µm yüksekliğe ve 100-250 µm genişliğe sahip olmasıdır.
- 5 10. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; test kartuşunun (7) 10-70 mm x 20-200 mm'lik bir dikdörtgen formda olmasıdır.
11. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; polimer tabakaların (2) akrilonitril bütadien stirenden (ABS) mamul olmasıdır.
12. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; efervesan pompanın (5) alttan üste doğru,
- 10 - sulu baz çözeltisinin doldurulmak üzere bir hazne (15) ve diğer tabakaların hizalanması için iki adet direk (16) içeren bir birinci tabaka (14),
- üzerinde birinci tabaka (14) üzerindeki direklerin geçmesi için iki adet boşluk (18) ve ortasında üstüne asit tozu koyulmak üzere bir cam lamel (3) içeren bir ikinci tabaka (17),
- 15 - ikinci tabakanın (17) üstüne üzerindeki boşluklardan (18) direkler (16) vasıtasıyla hizalanan ve ortasında üzerine asit tozu koyulmak üzere bulunan cam lamelin (3) kenarlarına oturduğu bir açıklığa (20) sahip olan bir üçüncü tabaka (19),
- 20 - Üzerine pimin (4) yerleştirilmesi için üzerinde bir merkez delik (22) ve merkez deliğin (22) sağında ve solunda boruların (8) geçmesi için iki özdeş delik (23) içeren bir dördüncü tabaka (21),
- olmak üzere dört adet polimer tabaka (2) içermesidir.
13. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; boruların (8) silikondan mamul olmasıdır.
- 25 14. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; boruların (8) bir uçlarının dördüncü tabaka (21) üzerindeki özdeş deliklere (23) diğer uçları ise test kartuşunun (7) giriş odalarına bağlanarak konumlandırılmış olmasıdır.
15. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; pimin (4) metalden mamul olmasıdır.
- 30 16. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; gaz sızıntısını önlemek için bir conta (24) ile kaplanmasıdır.

17. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; pimin (4) dördüncü tabakanın (21) merkez deliğinden (22) geçirilerek konumlandırılmış olmasıdır.
- 5 18. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; pimin (4) üst ucunda bir tutaç (25) ve alt ucunda cam lamel (3) üzerindeki asit tozunu efervesan pompanın (5) herhangi bir oryantasyon değişikliğinde yaymayacak şekilde korumak amacıyla üçüncü tabakadaki (19) açıklığın (20) tamamını çevreleyecek şekilde konumlandırılmış ve pimin (4) itilmesiyle cam lamelin (3) kırılmasından sonra tüm asit tozunun sulu baz çözeltisine düşmesini sağlayan ters "U" şeklinde bir kap (26) bulunmasıdır.
- 10 19. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; ters "U" şeklindeki kabın (26) polimetil metakrilattan (PMMA) mamul olmasıdır.
20. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; asitin sitrik asit ($H_3C_6H_5O_7$) ve bazın sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) olmasıdır.
- 15 21. İstem 1'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; ölçüm çizelgesinin (9), 18 yatay çizgi ($k, 1 \leq k \leq 18$) ve 39 dikey çizgiden ($n, 1 \leq n \leq 39$) oluşmasıdır.
- 20 22. İstem 20'ye göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı olup özelliği; iki yatay çizgi (k) arasındaki mesafenin 1,5 mm ve iki dikey çizgi (n) arasındaki mesafenin 2,25 mm olmasıdır.
- 25 23. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazının çalışma yöntemi olup özelliği;
- Giriş odalarının ve çıkış odasının (6) üzerindeki bantların kaldırılması,
 - Antikoagüle kan numunesinin liyofilize edilmiş pıhtılaşma kimyasalı ile karıştırılarak kan numunesi giriş odasına (13) koyulması,
 - Kan numunesinin pıhtılaşma işlemini tetiklemek için 4-5 sn boyunca liyofilize reaktif ile karıştırılması,
 - Efervesan pompa (5) ile kan numunesi giriş odasının (13) arasındaki boru bağlantısı için PMMA tabanlı konnektörün (27) kan numunesi giriş odasının (13) üzerine yerleştirilmesi,
- 30

- v. Efervesan pompadan (5) çıkan iki adet borunun kan numunesi giriş odasına (13) ve referans sıvı giriş odasına (12) bağlanması,
- vi. Efervesan pompadaki (5) pimin (4) cam lameli (3) kırmak için yavaşça aşağıya doğru itilerek çalıştırılması,
- 5 vii. Cam lamel (3) üzerindeki asit tozunun sulu baz çözeltisinin içine düşmesi ve asit-baz reaksiyonunun gerçekleşmesi,
- viii. Efervesan pompada (5) gerçekleşen asit-baz reaksiyonu sonucu açığa çıkan karbon dioksit gazının borular (8) aracılığıyla giriş odalarındaki referans sıvı ve kan numunesine eşit sabit basınç uygulayarak sıvıları kanallara pompalaması,
- 10 ix. Bir süre sonra kan numunesinin, kan hücrelerini tutan ve numune kanalı (10) yüzeylerine yapışan kararlı fibrin iplikleri oluşturan koagülasyon nedeniyle numune kanalındaki (10) akışın durması,
- x. (a) Kan numunesi durduğunda efervesan pompa (5) ile referans sıvı giriş odası (12) arasındaki bağlantıyı sağlayan borunun (8) daha fazla gaz aktarımını önlemek için efervesan pompaya (5) bağlandığı özdeş delikten (23) manuel olarak çekilmesi ile referans sıvı akışının durdurulması veya (b) (iv) numaralı işlem adımından itibaren 3 dakika boyunca PT ölçüm cihazının video kaydı alabilen bir cihaz ile videosunun kaydedilerek kan numunesinin akışının durduğu karenin bulunması,
- 15 xi. (a) veya (b) işlemi sonrasında referans sıvının katettiği mesafenin ölçüm çizelgesi (9) ile cihazdan veya videodan çıplak gözle belirlenmesi,
- xii. Belirlenen mesafenin ölçüm çizelgesi (9) kullanılarak referans sıvının durduğu düşey (n) ve yatay çizgiyi (k) belirlenmesi,
- 20 xiii. (a) belirlenen n tek ise, kat edilen mesafenin Eşitlik 5 kullanılarak hesaplanması:

$$L_{nk} = 0.75[10 + 36n + 2k] \text{ mm}$$

(b) belirlenen n çift ise, kat edilen mesafenin Eşitlik 5 kullanılarak hesaplanması:

30 $L_{nk} = 0.75[45 - 36n - 2k] \text{ mm}$

yoluyla protrombin zamanının (PT) belirlenmesi,
işlem adımlarını içermesidir.

24. İstem 23'e göre bir yöntem olup özelliği; (xi) numaralı işlem adımında ölçülen mesafenin protrombin zamanı (PT) değerinin bir ölçüsü olmasıdır.

5 **25.** İstem 23'e göre bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazının çalışma yöntemi olup özelliği; efervesan pompanın (5)

- Pimin (4) itilmesiyle ters "U" şeklindeki kabın (26) cam lameli (3) kırması,
- Cam lamelin (3) kırılmasıyla cam lamel (3) üzerindeki asit tozunun birinci tabakadaki (14) haznede (15) yer alan sulu baz çözeltisine düşmesi,
- 10 - Birinci tabakadaki (14) haznede (15) asit-baz reaksiyonunun gerçekleşmesiyle karbon dioksit gazı (CO₂ (g)) ve tuzun açığa çıkması,
- Açığa çıkan karbon dioksit gazının (CO₂ (g)) borular (8) aracılığıyla test kartuşundaki (7) giriş odalarında bulunan kan numunesi ve referans sıvıyı pompalaması,

15 işlem adımları ile çalışmasıdır.

TARİFNAME

KENDİNDEN ENERJİLİ TEK KULLANIMLIK PROTROMBİN ZAMANI (PT) ÖLÇÜM CİHAZI

5 Teknik Alan

Buluş; taşınabilir, hafif, düşük maliyetli, kendinden enerjili tek kullanımlık protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı ile ilgilidir. Bu cihaz ile kan pıhtılaşma süresi ölçümü etkin ve güvenilir bir şekilde sağlanmaktadır. Buluş konusu cihaz, dört adet polimer tabaka, bir cam lamel ve pim ihtiva eden bir efervesan pompa, iki giriş odası ve bir çıkış odasına sahip iki kanallı bir test kartuşu, iki adet boru ve ölçüm çizelgesi içermektedir. Buluşa konu PT ölçüm cihazının kullanımı kolay olup, herhangi bir harici makineye ihtiyaç duymadan hızlı ölçüm alınabilmekte ve hem laboratuvar hem de evde kullanımı için düşük hacimli kandan PT ölçümü için kullanılabilir.

15 Tekniğin Bilinen Durumu

Kan pıhtılaşması (koagülasyon); kanamayı önlemek için çapraz bağlı fibrin ağlarının oluşumu için çok sayıda plazma proteinlerinin, hücrelerin ve pıhtılaşma faktörlerinin etkileşimini gerektiren dinamik bir hematolojik aktivitedir. Koagülasyon faktörlerinin sırayla aktivasyonu sonucu fibrinojenin fibrine dönüşmesi ve takiben fibrinin polimerizasyonu ile bir fibrin tıkaçının oluşması sürecine koagülasyon (pıhtılaşma) kaskadı denilmektedir. Koagülasyon kaskadı, doku faktörlerinin aktivasyonu ile dışsal ya da yüzey faktörlerinin aktivasyonu ile içsel yollarla tetiklenir ve nihayetinde fibrinojenlerden stabil fibrin ipliklerinin oluştuğu ortak bir yola çıkar. Bu proteinler dolaşımda inaktif öncüller (zimojenler) olarak dolaşır. Gereğinde proteazlar tarafından parçalanarak aktif hale getirilirler. Bir koagülasyon faktörü bir sonraki faktörü bölerek aktive eder ve fibrinojen fibrine yıkılana kadar bu reaksiyon tekrarlanır. Her aktif enzim bir sonraki faktörün birden çok molekülünü aktive ettiği için aktif olmuş faktör moleküllerinin sayısı bir anda geometrik olarak artar.

Protrombin zamanı (PT) testi; pıhtılaşma kaskadının dış ve ortak yollarının değerlendirilmesi için kliniklerde sıklıkla yapılmaktadır. Bu parametrenin hassas ve

periyodik ölçümü; K vitamini antagonisti Coumadin® gibi kan inceltici ilaçlarla pıhtılaşma durumunun düzenlenmesi için ameliyat öncesi, ameliyat sonrası izleme ve antikoagülan tedavi gören hastalar için kritiktir. Pıhtılaşma bozuklukları ile birlikte, atriyal fibrilasyon, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü ve diğer bazı kardiyovasküler hastalıklar ve kalp kapağı protezi olan hastalarda yaşam boyu antikoagülan tedavi gerekmektedir. Gerekli doz bireyler arasında değişiklik göstermektedir. Tedavi için kullanılan ilaçlar ise dar terapötik aralığa sahiptir. Aynı hastada diyet ve genetik geçmişi nedeniyle günlük olarak dalgalanmalar olmaktadır. Gerekli dozların alınamaması kanama veya trombo-emboli ile sonuçlanabilmekte ve hayati tehdit oluşturmaktadır. Tedavi sürecini izlemek için kullanılan geleneksel uygulama, PT ölçümleri için masaüstü cihazlar ile sabit aralıklarla yapılan hastane kontrolleridir. Ancak; bu mevcut uygulama zaman alıcı ve pahalı olup, gecikmeli kontroller talihsiz sonuçlara yol açabilmektedir.

Mevcut teknikte, klinik ortamlarda bu sorunu çözmek için masaüstü ölçüm cihazları geliştirilmiştir. Testin geri dönüş süresini azaltmak için ticari pıhtılaşma süresi ölçüm cihazları piyasaya sürülmüştür [1]. Tekniğin bilinen durumunda elektrokimyasal algılama, bir konsol ile mekanik ölçüm veya kan akışının durduğunun optik olarak tespiti dahil olmak üzere farklı ölçüm prensipleri kullanılmaktadır [2, 3]. Bu pıhtılaşma ölçüm cihazları, ana prensip ve ölçüm prensibine bağlı olarak farklılık gösteren reaktifler, elektrotlar, manyetik partiküller veya MEMS yapılarını içeren tek kullanımlık test kartuşlarından oluşmaktadır. Bu cihazlar acil durumlarda zamanında müdahaleyi kolaylaştıracak bakım noktası testi potansiyeline sahip olsalar da, cihazların maliyetleri çoğu insan için uygun değildir. PT ölçümleri için impedimetrik [4], aptamer bazlı [5], kağıt bazlı [6], kantilever bazlı [7], kuvars kristali mikro dengeleme (QCM) [8], santrifüj [9] ve floresans bazlı [10] yeni yöntemlerin geliştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır.

Pompalar, güç kaynakları ve kontrol devreleri gibi harici bileşenlere duyulan gereksinimi ile birçok biyomedikal cihazın taşınabilirliklerini sınırlandırırken; çip üstü laboratuvar (lab-on-a-chip) platformlarının maliyetini ve karmaşıklığını da artırmaktadır. Bu platformların, bakım noktalarının kullanımına uygun hale getirilmesi için minyatürleştirilmiş entegrasyonu istenmektedir. Sık kullanılan basınç veya şırınga pompalarının yanı sıra, mekanik olmayan (elektrolitik, elektrokinetik, elektrokimyasal) ve mekanik (döner, peristaltik, diyafram) olarak sınıflandırılmış mikropompalar da mevcuttur. Kimyasal pompalar, basit üretim ve entegrasyonları nedeniyle kendinden güç alan platformların yapımı için popüler hale gelmiştir. Örnek olarak, hidrojen peroksit

(H₂O₂) veya hidrazinin (N₂H₄) sırasıyla kendi kendine elektroforez [11] veya elektroozmoz [12] için metal malzemelerin (örneğin Ag, Au, Pt, Pd) varlığında ayrışması ve metanolün, sıvı pompalamak için karbon dioksit (CO₂) üretmek üzere bir mikroakışkan cihazda ayrıştırılması verilebilir [13]. Tıbbi tedavide kullanılan efervesan tabletler bir asit ve bir baz etken maddeden oluşur. Bu tabletler içindeki asit ve baz, su içinde çözünerek tepkimeye girerler ve ürünlerden biri olan CO₂ gazı açığa çıkar. Bu da su içerisinde kabarcıklar halinde görünür.

Yukarıda bahsedilen bu PT ölçüm cihazları, hem sürekli izleme hem de acil durumlarda zamanında müdahaleyi kolaylaştıracak hastabaşı testi potansiyeline sahip olsalar da, cihazların maliyetleri oldukça yüksektir. Birçok ülkede sağlık sigortaları bu tür cihazlar için sınırlı bir desteğe sahip olduğundan, hastalar periyodik PT ölçümleri için kliniklere veya antikoagülasyon merkezlerine bağımlıdır. Bu durum gelir düzeyi düşük bölgelerde yaşayan hastalar için, PT ölçümlerini kontrol edebilmeyi daha da erişilmez hale getirmektedir. İmpedimetrik [4], aptamer bazlı [5], kağıt bazlı [6], kantilever bazlı [7], kuvars kristali mikro dengeleme (QCM) [8], santrifüj [9] ve floresans bazlı [10] yeni yöntemler ise; genellikle kompakt olma konusunda uzun bir sürece ihtiyaç duymakta olup, ticarileştirme için gerekli olan klinik doğrulama testlerinden yoksundur.

Sonuç olarak, yukarıda anlatılan olumsuzluklardan dolayı ve mevcut çözümlerin konu hakkındaki yetersizliği nedeniyle ilgili teknik alanda bir geliştirme yapılması gerekli kılınmıştır. Buluş; mevcut teknikte var olan dezavantajları ortadan kaldıran, bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı ile ilgilidir.

Buluşun Kısa Açıklaması ve Amaçları

Mevcut buluş; kendinden enerjili bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazıdır. Bu cihaz; portatif ve tek kullanımlık bir mikroakışkan cihazıdır. Bu kendinden enerjili sistemin kilit elemanı, bir asit-baz nötrleştirme tepkimesinin sonucunda CO₂ gazı üreterek iki kanallı test kartuşunun içindeki sıvı akışları için basınç sağlayan entegre bir efervesan pompadır.

Buluşun bir amacı; acil durumlarda zamanında müdahale için portatif ve hızlı ölçüm alabilen bir PT ölçüm cihazı geliştirilmesidir. Buluşa konu cihaz ile yaklaşık 50 µl kandan 2 dakikadan daha kısa sürede PT ölçümü yapılabilmektedir.

5 Buluşun bir diğer amacı; hastalar tarafından evde kullanım için uygun bir PT ölçüm cihazının geliştirilmesidir. Buluş sayesinde, antikoagülan ilaç alması gereken hastalar belli bir süre ya da sürekli olarak günlük PT değerini gözlemleyebilmektedir.

Buluşun bir diğer amacı; oldukça hafif (~50 g) ve taşınabilir bir PT ölçüm cihazı geliştirilmesidir. Bu cihaz; herhangi bir harici bileşen gerektirmemektedir.

10 Buluşa konu cihazın bir akıllı telefon ile entegrasyonu sağlanarak bir uygulama ile de sonuçlar kontrol edilebilir.

Buluşun bir diğer amacı, PT ölçümü için tamamen entegre ve bağımsız bir sistem geliştirilmesidir. Bu cihaz; efervesan bir pompanın, iki kanallı bir test kartuşunun ve okuma için bir ölçüm çizelgesinin tam entegrasyonundan oluşur.

15 Buluşa konu cihazın, kendinden enerjili olması ve harici bileşenlere veya karmaşık bir sisteme (örneğin elektronik bir okuma ünitesi) gerek duymaması sebebiyle maliyeti oldukça düşüktür.

20 Buluşta, sıvı kontrolü için CO₂ üretmek üzere nötrleştirme reaksiyonu gerçekleştiren efervesan pompanın kullanılması, pompalama ve enerji kaynağı için harici bileşenlere olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca, ölçüm çizelgesi olarak kullanılan özel yapım kağıt grid sistemi çıplak gözle kolay okumaya izin verdiğinden, pahalı bir ölçüm okuma ünitesine gerek kalmamaktadır.

Buluşu Açıklayan Şekillerin Tanımları

25 **Şekil 1:** Efervesan pompa (A) montajsız ve (B) montajlı şematik çizimi.

Şekil 2: PT ölçüm testi yapılırken buluşa konu cihazın ve cihazın içerdiği kanalların şematik gösterimi (A) kan numunesinin kan numunesi giriş odasına koyularak reaktifle karıştırılma aşaması, (B) pimin itilip reaksiyonun başlatılması ile sıvıların harekete geçme aşaması, (C) kanın pıhtılaşması ve ölçüm aşaması.

30 **Şekil 3:** Kantitatif mesafe ölçümü için ölçüm çizelgesi.

Şekil 4: PT ölçüm cihazının genel görünümü.

Şekil 5: PT ölçüm cihazının üstten görünümü.

Şekil 6: PT ölçüm cihazının yandan görünümü.

Şekil 7: PT ölçüm cihazındaki test kartuşunun üstten görünümü.

5 **Şekil 8:** PT ölçüm cihazındaki test kartuşunun alttan görünümü.

Buluşu Oluşturan Unsurların/Kısımların/Parçaların Tanımları

10 Bu buluş ile geliştirilen protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazının daha iyi açıklanabilmesi için şekillerde yer alan parça ve kısımlar numaralandırılmış olup, her bir numaranın karşılığı aşağıda verilmektedir:

1. PT ölçüm cihazı
2. Polimer tabaka
- 15 3. Cam lamel
4. Pim
5. Efervesan pompa
6. Çıkış odası
7. Test kartuşu
- 20 8. Boru
9. Ölçüm çizelgesi
10. Numune kanalı
11. Referans kanalı
12. Referans sıvı giriş odası
- 25 13. Kan numunesi giriş odası
14. Birinci tabaka
15. Hazne
16. Direk
17. İkinci tabaka
- 30 18. Boşluk
19. Üçüncü tabaka
20. Açıklık

- 21.Dördüncü tabaka
- 22.Merkez delik
- 23.Özdeş delik
- 24.Conta
- 5 25.Tutaç
- 26.Ters "U" şeklindeki kap
- 27.PMMA tabanlı konnektör
- 28.Şeffaf bant

10 **Buluşun Ayrıntılı Açıklaması**

Buluş; kendinden enerjili tek kullanımlık bir protrombin zamanı (PT) ölçüm cihazı (1) ile ilgilidir. PT ölçüm cihazı (1); dört adet polimer tabaka (2), kolayca kırılabilir çok ince bir cam lamel (3) ve pim (4) ihtiva eden bir efervesan pompa (5), iki giriş odası ve bir çıkış odasına (6) sahip iki kanallı bir test kartuşu (7), borular (8) ve entegre ölçüm çizelgesi (9) içermektedir.

Test kartuşu (7); biri numune kanalı (10) diğeri referans kanalı (11) olmak üzere iki kanal içermektedir. Numune kanalı (10) ile kan numunesinin, referans kanalı (11) ile ise referans sıvı taşınmaktadır. Her iki kanal da serpantin kanal formunda mikrokanallardır. Test kartuşu (7); iki adet giriş odası içermekte olup, bunlar referans sıvı giriş odası (12) ve kan numunesi giriş odasıdır (13). Her iki giriş odasının hacmi 50 µl örneği taşımayacak şekilde 85-150 mm³ ve çıkış odası (6) hacmi 5-20 mm³ arasındadır. Numune kanalı (10) ve referans kanalı (11) bir tıkanıklığa sebep olmayacak ve kolay üretimi mümkün kılacak şekilde 50-150 µm yüksekliğe ve 100-250 µm genişliğe sahiptir. Referans kanalı (11) ve numune kanalı (10) ortak bir çıkış odasını paylaşmaktadır. Test kartuşu (7); şeffaf bir polimerden ve tercihen polimetil metakrilat (PMMA) veya polikarbonat (PC) veya polietilen tereftalat (PET) veya polidimetilsiloksandan (PDMS) mamul edilmekte olup, şeffaf yapıdadır. Test kartuşu (7), pompa ve kanallara yer olacak büyüklüğe sahiptir. Test kartuşu (7) tercihen 34 mm x 127 mm'lik bir dikdörtgen olmakla birlikte, 10-70 mm x 20-200 mm'lik boyutlarda bir dikdörtgen formundadır.

30 Kan Newtonik olmayan bir sıvıdır ve kan viskozitesi hematokrit, plazma proteinlerinin konsantrasyonu, eritrosit toplanması ve sıcaklık gibi çeşitli hematolojik ve harici parametrelere bağlı olarak herkes için değişkenlik göstermektedir. İki farklı kan

numunesi aynı PT değerine sahip olabilir, ancak bu numunelerin aynı viskoziteye sahip olduğu anlamına gelmez. Başka bir deyişle, bir kan numunesinin hareket mesafesinin tek başına ölçülmesi, PT ölçümü için doğru bir yöntem değildir. Bu nedenle, viskozitesi sabit olan bir referans Newtonik sıvı, PT ölçümü için kan örneği ile birlikte kullanılmaktadır. Bu sayede, PT ölçümü sonuçları kan viskozitesi değişiminin etkisini ortadan kaldırmaktadır. Bu sebeple, buluşta referans sıvı olarak saf su kullanılmakta ve katettiği mesafenin gözlenebilmesi için renklendirilmektedir. Renklendirme kan ile karşılaştırıldığında ayırt edilebilir bir renkte gıda boyası ile yapılmaktadır.

Buluşta konu PT ölçüm cihazının (1) çalışma prensibi; kan numunesinin test kartuşundaki (6) numune kanalındaki (9) pıhtılaşma işleminden hemen sonra referans sıvısının test kartuşundaki (6) referans kanalında (10) katettiği mesafenin entegre ızgara (8) yardımıyla ölçülmesine dayanmaktadır. PT ölçüm cihazının (1) güvenilir ve kantitatif PT ölçümleri için potansiyeli geleneksel masaüstü PT ölçüm cihazlarıyla karşılaştırılmıştır. Test sonuçları incelendiğinde, konvansiyonel olarak ölçülen PT ile PT ölçüm cihazında (1) alınan ölçüm yüksek korelasyon göstermektedir.

Newtonik sıvılarda kararlı ve laminer bir akış için Hagen-Poiseuille yasası Eşitlik 1 ile gösterilmektedir.

$$\Delta P = QR \quad (\text{Eşitlik 1})$$

Burada; ΔP = basınç farkı, Q = hacimsel akış hızı ve R = kanal direncidir. Dikdörtgen kanallarda, $0 < h / w < 1$ için kanal direnci (hidrodinamik direnç) Eşitlik 2 ile hesaplanmaktadır.

$$R = \frac{12\eta L}{wh^3} \left[1 - 0.63 \frac{h}{w} \right]^{-1} \quad (\text{Eşitlik 2})$$

Burada; η = dinamik viskozite, L = kanal uzunluğu, w = kanal genişliği ve h = kanal yüksekliğidir. Hacimsel akış da Eşitlik 3 kullanılarak hesaplanmaktadır.

$$Q = \frac{wh\Delta L}{\Delta t} \quad (\text{Eşitlik 3})$$

Burada; t= zamanı belirtmektedir. Eşitlik 2 ve 3 kullanılarak hesaplanan değerler, Eşitlik 1'de yerine yazıldığında Eşitlik 4 elde edilmektedir.

$$L = \sqrt{\frac{m^2 \Delta P}{12\eta} \left[1 - 0.63 \frac{\dot{\gamma}}{w} \right]} \quad (\text{Eşitlik 4})$$

- 5 Saf suyun dinamik viskozitesi (η) kanın viskozitesinden daha düşük olması sebebiyle, saf su kanallardan daha hızlı akmaktadır. Bunun için buluşta, test kartuşundaki (7) serpantin kanalların uzunluğu, su akışı dikkate alınarak belirlenmiştir. Bir kan numunesi için pıhtılaşma süresi yaklaşık yüksek 110 saniyedir. Kanal uzunluğu, suyun 110 sn içerisinde çıkış odasına (6) ulaşmaması için yeterince uzun olmalıdır. Efervesan pompa
- 10 (5) tarafından üretilen gazın basıncı 195 mbar'dır ve bu da kanal girişi ile çıkışı arasında $\Delta P=192-196$ mbar'lık basınç farkı oluşmasına sebep olur. Kanal boyutları ve referans sıvının viskozitesi gözönünde bulundurularak serpantin kanal boyutları 1000-1500 mm arasında olmalıdır. Eşitlik 4, akışkan viskozitesi, kanal boyutları ve uygulanan basınç
- 15 ölçülebildiğini göstermektedir. Buluş ile bu prensibe dayalı olarak bir mikroakışkan kanal içerisinde dolaşan bir kan numunesinin protrombin zamanı ölçülmektedir.

- Efervesan pompa (5); dört adet polimer tabaka (2), bir cam lamel (3) ve pim (4) içermektedir. Polimer tabakalar; termoplastik bir polimerden, tercihen akrilonitril bütadien stirenden (ABS) mamul edilmektedir. En altta bulunan birinci tabaka (14), sulu
- 20 baz çözeltisinin doldurulduğu bir hazne (15) ve diğer tabakaların hizalanması için iki adet direk (16) içermektedir. Sulu baz çözeltisi, 1-2 ml saf su ve çözünmüş bir bazdan oluşmaktadır. Baz olarak tercihen sodyum bikarbonat kullanılmaktadır. Sulu baz çözeltisi birinci tabakaya (14) doldurulduktan sonra, birinci tabaka (14) üzerindeki direklerin geçmesi için iki adet boşluk (18) içeren ikinci tabaka (17) birinci tabakanın (14)
- 25 üstüne direkler (16) vasıtasıyla hizalanmaktadır. İkinci tabakanın (17) ortasında bir cam lamel (3) bulunmaktadır. 200-400 μm kalınlığa sahip cam lamel (3), ikinci tabakadaki (17) yuvasına oturtulmadan önce buraya sıvı conta sürülür. Sürülen bu sıvı conta cihaz taşınımı sırasında olası oryantasyon değişimlerinde alttaki suyun sızmasını engellemektedir. Cam lamel (3) üzerinde bir miktar asit tozu bulunmaktadır. Ardından,
- 30 üçüncü tabaka (19) ikinci tabakanın (17) üstüne üzerindeki boşluklardan (18) direkler (16) vasıtasıyla hizalanmaktadır. Üçüncü tabaka (19) üzerinde asit tozu bulunan cam lamelin (3) kenarlarına oturduğu bir açıklık (20) içermekte olup, açıklık (20) tercihen

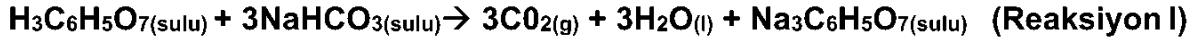
dikdörtgen şeklindedir. Pimin (4) yerleştirilmesi için üzerinde bir merkez delik (22) ve merkez deliğin (22) sağında ve solunda boruların (8) geçmesi için iki özdeş delik (23) içeren dördüncü tabaka (21) üçüncü tabakanın (19) üzerine kapatılmaktadır. Boruların (8) bir uçları dördüncü tabaka (21) üzerindeki özdeş deliklere (23) diğer uçları ise test kartuşunun (7) giriş odalarına yerleştirilmektedir. Bütün tabakalar hava ve su sızdırmaması için birbirlerine yapıştırılmaktadır. Buluşta kullanılan borular (8) silikondan imal edilmektedir. Pim (4) tercihen metalden imal edilmekte olup, gaz sızıntısını önlemek için bir conta (24) ile kaplanmaktadır. Conta (24) yumuşak silikon borudan mamul edilmektedir. Pim (4), dördüncü tabakanın (21) merkez deliğine (22) yerleştirilmektedir. Pimin (4) üst ucunda bir tutaç (25) ve alt ucunda ters "U" şeklinde bir kap (26) bulunmaktadır. Bu ters "U" şeklindeki kabın (26) iki ucu üçüncü tabakadaki (19) açıklığın (20) tamamını çevreleyerek cam lamel (3) üzerindeki asit tozunu pompanın herhangi bir oryantasyon değişikliğinde yaymayacak şekilde korumakta ve ayrıca pimin (4) itilmesiyle cam lamelin (3) kırılmasından sonra tüm asit tozunun sulu baz çözeltisine düşmesini sağlamaktadır. Ters "U" şeklindeki kap (26) polimetil metakrilattan (PMMA) imal edilmektedir. Tüm polimer tabakaların (2) hizalanmasından sonra, potansiyel sızıntıyı önlemek için katmanlar birbirine epoksi yapıştırıcıyla yapıştırılmakta ve efervesan pompa (5) elde edilmektedir. Efervesan pompa, buluş için 250 mbar'a kadar gaz kaçağı olup olmadığı test edilmiş olup, herhangi bir gaz kaçağı gözlenmemiştir.

20 Efervesan pompanın (5) çalışma yöntemi;

- Pimin (4) itilmesiyle ters "U" şeklindeki kabın (26) cam lameli (3) kırması,
- Cam lamelin (3) kırılmasıyla cam lamel (3) üzerindeki asit tozunun birinci tabakadaki (14) haznede (15) yer alan sulu baz çözeltisine düşmesi,
- Birinci tabakadaki (14) haznede (15) asit-baz reaksiyonunun gerçekleşmesiyle karbon dioksit gazı ($\text{CO}_2(g)$) ve tuzun açığa çıkması,
- Açığa çıkan karbon dioksit gazının ($\text{CO}_2(g)$) borular (8) aracılığıyla test kartuşundaki (7) giriş odalarında bulunan kan numunesi ve referans sıvıyı pompalaması,

işlem adımlarını içermektedir.

Buluşta, nötrleşme reaksiyonu ile karbondioksit gazı (CO_2 (g)) açığa çıkartacak asit ve bazlar kullanılmaktadır. Buluşun bir uygulamasında tercihen, asit tozu olarak sitrik asit ($\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) ve sulu baz çözelti içerisindeki baz olarak sodyum bikarbonat (NaHCO_3) kullanılmaktadır. Sulu çözelti içerisinde sitrik asit ($\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) ve sodyum bikarbonat (NaHCO_3) arasındaki nötrleştirme tepkimesi sonucunda karbon dioksit gazı (CO_2 (g)) ve tuz açığa çıkmaktadır.



Reaksiyon I'de görüleceği üzere; sitrik asit-sodyum bikarbonat nötrleşme tepkimesinde asidin baza oranı 1:3 olup, burada sınırlayıcı reaktant asittir. Bu nedenle; dengede, asidin n/3 molü, n mol baz ile reaksiyona girmektedir. Ancak reaksiyonun bir an evvel gerçekleşip gaz çıkışının maksimum basınca ulaşabilmesi için kullanılan asidin 20-30 katı kadar bazın suda çözülerek hazneye konulması gerekir. Oluşan basınç, pompanın ve basınç aktarma hortumlarının hacmiyle orantılı olduğundan istenilen basınca göre reaktant miktarı ideal gaz denkleminde hesaplanarak pompaya konulabilir.

Toz halindeki asit ve baz karıştırılıp hazneye konulabilir ve bu şekilde bozulmadan bekleyebilir. İstenildiğinde, pimin itilmesiyle suya düşürülüp tepkimeye sokularak da gaz çıkışı elde edilebilir ancak bazın suda çözünmesi zaman aldığı için maksimum basıncına ulaşması daha uzun sürmektedir. Bu yüzden bazın önceden su içinde çözülmüş olduğu yöntem hızlı bir şekilde maksimum basınca ulaşılması için daha uygundur. $0,1-10 \times 10^{-4}$ mol asit pompanın üst kısmında camın üstüne toz olarak konulur ve bunun 20-30 katı kadar baz da suda çözülerek pompanın cam ile ayrılan alt kısmına konulur. Pim itilerek cam kırıldığında asit suya dökülerek hızlıca çözünecek, baz ile tepkimeye girecek, akabinde de CO_2 gazı açığa çıkarak basınç üretecektir.

Buluşta konu cihazda; efervesan pompa (5), test kartuşunun (7) üzerine entegre edilmiş olup, dördüncü tabaka (21) üzerindeki özdeş deliklere (23) boruların (8) bir uçları takılmakta, diğer uçların biri ise test kartuşu (7) üzerindeki referans sıvı giriş odasına (12) diğer uç kan numunesi giriş odasına (13) bağlanmaktadır. Yumuşak silikon malzemeden yapılan borular (8) hem kolayca takılmakta hem de yumuşak olduğundan kendinden contalama yapıp gaz sızıntısına mani olmaktadır. Referans sıvısı ve kan numunesi haznelerinin giriş odası tam olarak bu boruların gireceği şekilde dairesel formdadır. Bu sayede yumuşak borular (8) giriş odalarına tam olarak oturmakta ve

sızdırma yapmadan basınç kaybını önlemektedir. Kan numunesi ve referans sıvı giriş odaları alttan kanallara bağlıdır. Üzerinden etki eden basınçla beraber sıvılar bu kanalda ilerlemektedir. Lazer kesim, plastik enjeksiyon, hot embosing ya da CNC işleme ile şeffaf plastik üzerine oyulmuş olan bu mikrokanallar şeffaf bant (28) ile kapatılır ve bu sayede içinde akan sıvı dışarı sızmaz.

Ölçümden önce cihazın taşınması sırasında referans sıvısının olduğu hazne, kanın konulacağı hazne ve çıkış deliği bant ile kapatılmıştır. Bu sayede kan haznesinde bulunan pıhtılaşma kimyasalı dışarı dökülmez, referans sıvısı da ne dışarı dökülebilir ne de kanal içinde kendi kendine ilerleyebilir. Test yapılmadan hemen önce haznelerin üstündeki bantlar sökülür. Referans sıvı giriş odasının (12) efervesan pompa (5) bağlantısı yapılır. Parmaktan, içi antikoagülan ile kaplanmış tek kullanımlık pastör pipeti vasıtasıyla kan alınır ve kan numunesi giriş odasına (13) koyulur. Kan numunesi giriş odasının (13) bağlantısı yapıldıktan sonra efervesan pompa (5) çalıştırılır ve sıvılar kanalda ilerler.

Referans sıvı giriş odasında (12) renklendirilmiş referans sıvı bulunmaktadır. Çıkış odası (6) kapalı olduğundan referans kanalı (11) içinde kendi kendine ilerlememektedir. Kan numunesi giriş odasında (13) ise liyofilize edilmiş dışsal kaskadı tetikleyecek bir pıhtılaşma kimyasalı bulunmaktadır. Kan alma işleminde, parmak lanset yardımıyla delinir ve önceden duvarları antikoagülan ile kaplanmış pastör pipeti ile kan alınır. Kan parmakten pipete geçer geçmez pıhtılaşması pipet içerisindeki antikoagülan sayesinde durmaktadır. Kanın parmakten alınıp cihaza konulması sırasında geçen süre kullanıcıya bağlı olduğundan dolayı pıhtılaşma süresi (protrombin zamanı) testi sonuçlarına ciddi etkilerde bulunabilir. Bu etkiyi en aza indirmek için pipetin içerisi antikoagülan kaplıdır ve parmakten alınan kan pipetin içerisinde pıhtılaşma faktörleri bloke edildiğinden dolayı pıhtılaşmaz. Kan ancak pıhtılaşma kimyasalı ile karışmaya başladığı andan itibaren pıhtılaşmaya başlayacağından dolayı pıhtılaşma süresi doğru bir şekilde ölçülebilir. Pipet, sabit hacimde kan aldığı için pıhtılaşma kimyasalı da tam alınacak kana göre önceden ayarlanmış bir şekilde kan numunesi giriş odasına (13) önceden koyulup liyofilize edilmektedir. Bu sayede kanın pıhtılaşma kimyasalına olan oranı sabit tutulur. Aksi takdirde pıhtılaşma kimyasalına göre farklı miktarlarda kan koyulması halinde kanın pıhtılaşma süresi de bu orana göre değişecektir.

PT ölçüm cihazının çalışma yöntemi;

- i. Giriş odalarının ve çıkış odasının (6) üzerindeki bantların kaldırılması,
- ii. Antikoagüle kan numunesinin liyofilize edilmiş pıhtılaşma kimyasalı karıştırılarak kan numunesi giriş odasına (13) koyulması,
- iii. Kan numunesinin pıhtılaşma işlemini tetiklemek için 4-5 sn boyunca liyofilize reaktif ile karıştırılması,
- iv. Efervesan pompa (5) ile kan numunesi giriş odasının (13) arasındaki boru bağlantısı için PMMA tabanlı konnektör (27) kan numunesi giriş odasının (13) üzerine yerleştirilmesi,
- v. Efervesan pompadan (5) çıkan iki adet borunun kan numunesi giriş odasına (13) ve referans sıvı giriş odasına (12) bağlanması,
- vi. Efervesan pompadaki (5) pimin (4) cam lameli (3) kırmak için yavaşça aşağıya doğru itilmesi,
- vii. Cam lamel (3) üzerindeki asit tozunun sulu baz çözeltisinin içine düşmesi ve asit-baz reaksiyonunun gerçekleşmesi,
- viii. Efervesan pompada (5) gerçekleşen asit-baz reaksiyonu sonucu açığa çıkan karbon dioksit gazının borular (8) aracılığıyla giriş odalarındaki referans sıvı ve kan numunesine eşit sabit basınç uygulayarak sıvıları kanallara pompalaması,
- ix. Bir süre sonra kan numunesinin, kan hücrelerini tutan ve numune kanalı (10) yüzeylerine yapışan kararlı fibrin iplikleri oluşturan koagülasyon nedeniyle numune kanalındaki (10) akışın durması,
- x. (a) Kan numunesi durduğunda efervesan pompa (5) ile referans sıvı giriş odası (12) arasındaki bağlantıyı sağlayan borunun (8) daha fazla gaz aktarımını önlemek için efervesan pompaya (5) bağlandığı özdeş delikten (23) manuel olarak çekilmesi ile referans sıvı akışının durdurulması veya (b) (iv) numaralı işlem adımından itibaren 3 dakika boyunca PT ölçüm cihazının video kaydı alabilen bir cihaz ile videosunun kaydedilerek kan numunesinin akışının durduğu karenin bulunması,

- xi. (a) veya (b) işlemi sonrasında referans sıvının katettiği mesafenin entegre ızgara (9) ile cihazdan veya videodan çıplak gözle belirlenmesi,
- xii. Belirlenen mesafenin ölçüm çizelgesi (9) kullanılarak referans sıvının durduğu düşey (n) ve yatay çizgiyi (k) belirlenerek ölçümün tamamlanması,

5 işlem adımlarını içermektedir.

Çıplak gözle okunarak belirlenen n tek ise, kat edilen mesafe aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanmaktadır:

$$10 \quad L_{nk} = 0.75[10 + 36n + 2k] \text{ mm} \quad (\text{Eşitlik 5})$$

n çiftse, katedilen mesafe aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanmaktadır:

$$L_{nk} = 0.75[45 - 36n - 2k] \text{ mm} \quad (\text{Eşitlik 6})$$

15

Referans sıvının iki n veya iki k değeri arasında durması da mümkündür. Bu durumda, kullanıcı hangi değeri seçeceğine karar verebilir. Buradaki hata 1,5 mm'den azdır, bu da PT değerinde 0,1 sn hataya karşılık gelmektedir.

(iii) numaralı işlem adımında kapılar kuvveti veya PMMA tabanlı konnektör (27) kan numunesi giriş odasının (13) üzerine yerleştirilmesiyle oluşturulan basınç, kanal hidrofobikliği nedeniyle kan numunesini bu aşamada serpantin mikrok kanalında ilerletmemektedir.

(xi) numaralı işlem adımında ölçülen mesafe protrombin zamanı (PT) değerinin bir ölçüsüdür.

25 Şekil 3, sadece referans kanalını (11) gösteren test kartuşunun (7) şematik çizimidir. Ölçüm çizelgesi (9), 18 yatay çizgi (k, $1 \leq k \leq 18$) ve 39 dikey çizgiden (n, $1 \leq n \leq 39$) oluşmaktadır. İki yatay çizgi arasındaki mesafe kanal boyutlarıyla değişim göstermekle birlikte tercihen 1,5 mm'dir. Dikey çizgiler (n) iki gruba ayrılır: tek ve çift. İki tek dikey çizgi arasındaki ve iki çift dikey çizgi arasındaki mesafe kanal boyutlarıyla değişim

göstermekle birlikte tercihen 2,25 mm'dir. Test kartuşu (7), ölçüm çizelgesi (9) üzerine kartuş sınırları içinde kalacak şekilde yerleştirilmekte ve ölçüm yapılmaktadır.

5

10

15

20

25

REFERANSLAR

- [1] V. Gubala, L.F. Harris, A.J. Ricco, M.X. Tan, D.E. Williams, Point of care diagnostics: status and future, *Analytical chemistry*, 84(2011) 487-515.
- [2] L.F. Harris, V. Castro-López, A.J. Killard, Coagulation monitoring devices: Past, present, and future at the point of care, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 50(2013) 85-95.
- [3] C.M. Lehman, Instrumentation for the coagulation laboratory, *Laboratory Hemostasis*, Springer2015, pp. 33-43.
- [4] B. Ramaswamy, Y.-T.T. Yeh, S.-Y. Zheng, Microfluidic device and system for point-of-care blood coagulation measurement based on electrical impedance sensing, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 180(2013) 21-7.
- [5] T. Gronewold, S. Glass, E. Quandt, M. Famulok, Monitoring complex formation in the blood-coagulation cascade using aptamer-coated SAW sensors, *Biosensors and bioelectronics*, 20(2005) 2044-52.
- [6] H. Li, D. Han, G. Pauletti, A. Steckl, Blood coagulation screening using a paper-based microfluidic lateral flow device, *Lab on a Chip*, 14(2014) 4035-41.
- [7] O. Cakmak, E. Ermek, N. Kilinc, S. Bulut, I. Baris, I. Kavakli, et al., A cartridge based sensor array platform for multiple coagulation measurements from plasma, *Lab on a Chip*, 15(2015) 113-20.
- [8] M. Andersson, J. Andersson, A. Sellborn, M. Berglin, B. Nilsson, H. Elwing, Quartz crystal microbalance-with dissipation monitoring (QCM-D) for real time measurements of blood coagulation density and immune complement activation on artificial surfaces, *Biosensors and Bioelectronics*, 21(2005) 79-86.

[9] C.-H. Lin, C.-Y. Liu, C.-H. Shih, C.-H. Lu, A sample-to-result system for blood coagulation tests on a microfluidic disk analyzer, *Biomicrofluidics*, 8(2014) 052105.

[10] M.M. Dudek, N. Kent, K.M. Gustafsson, T.L. Lindahl, A.J. Killard, Fluorescence-Based Blood Coagulation Assay Device for Measuring Activated Partial Thromboplastin Time, *Analytical Chemistry*, 83(2011) 319-28.

[11] T.R. Kline, W.F. Paxton, Y. Wang, D. Velegol, T.E. Mallouk, A. Sen, Catalytic micropumps: microscopic convective fluid flow and pattern formation, *Journal of the American Chemical Society*, 127(2005) 17150-1.

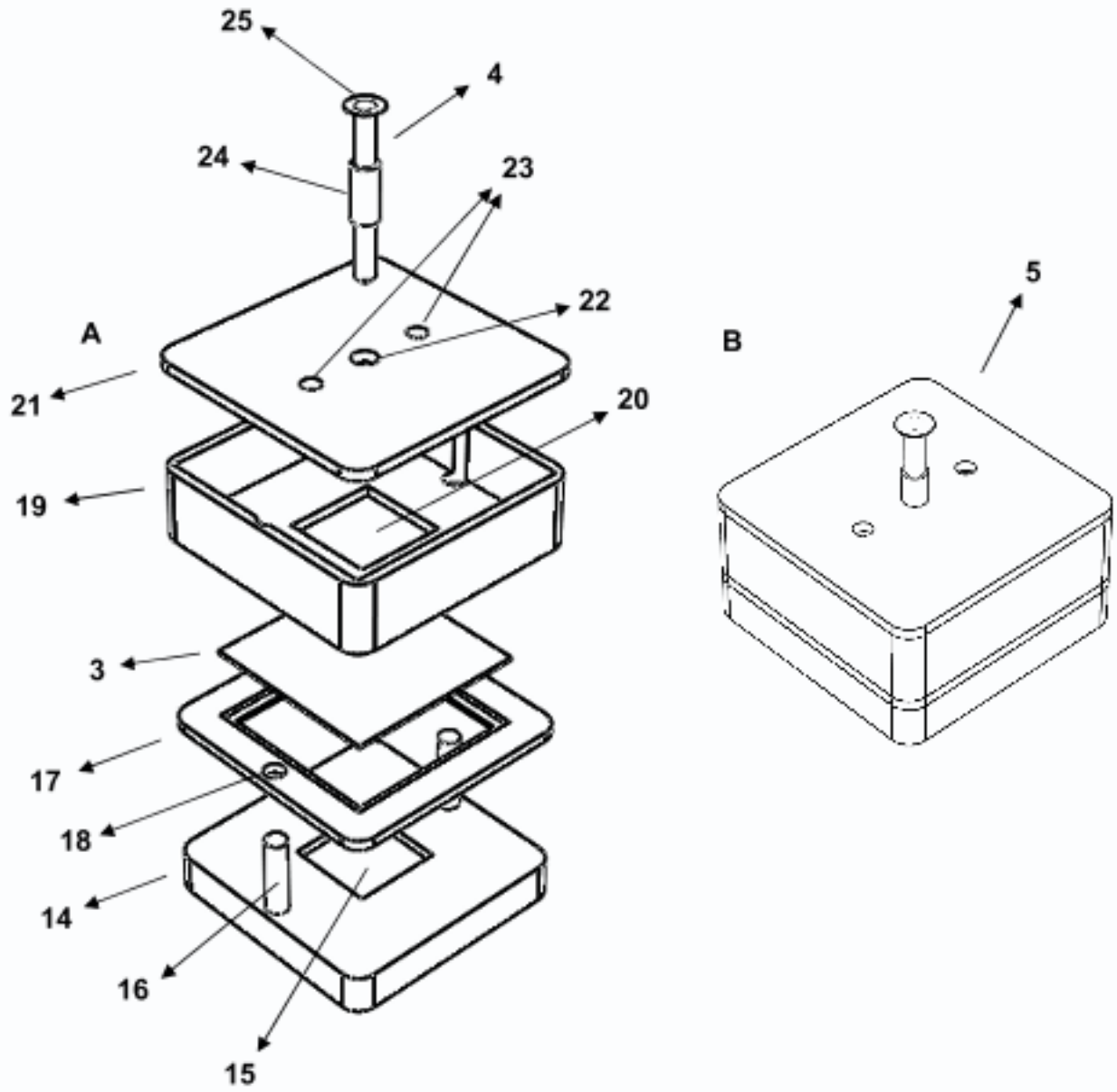
[12] A.A. Farniya, M.J. Esplandiu, D. Reguera, A. Bachtold, Imaging the proton concentration and mapping the spatial distribution of the electric field of catalytic micropumps, *Physical review letters*, 111(2013) 168301.

[13] J.P. Esquivel, M. Castellarnau, T. Senn, B. Löchel, J. Samitier, N. Sabaté, Fuel cell-powered microfluidic platform for lab-on-a-chip applications, *Lab on a Chip*, 12(2012) 74-9.

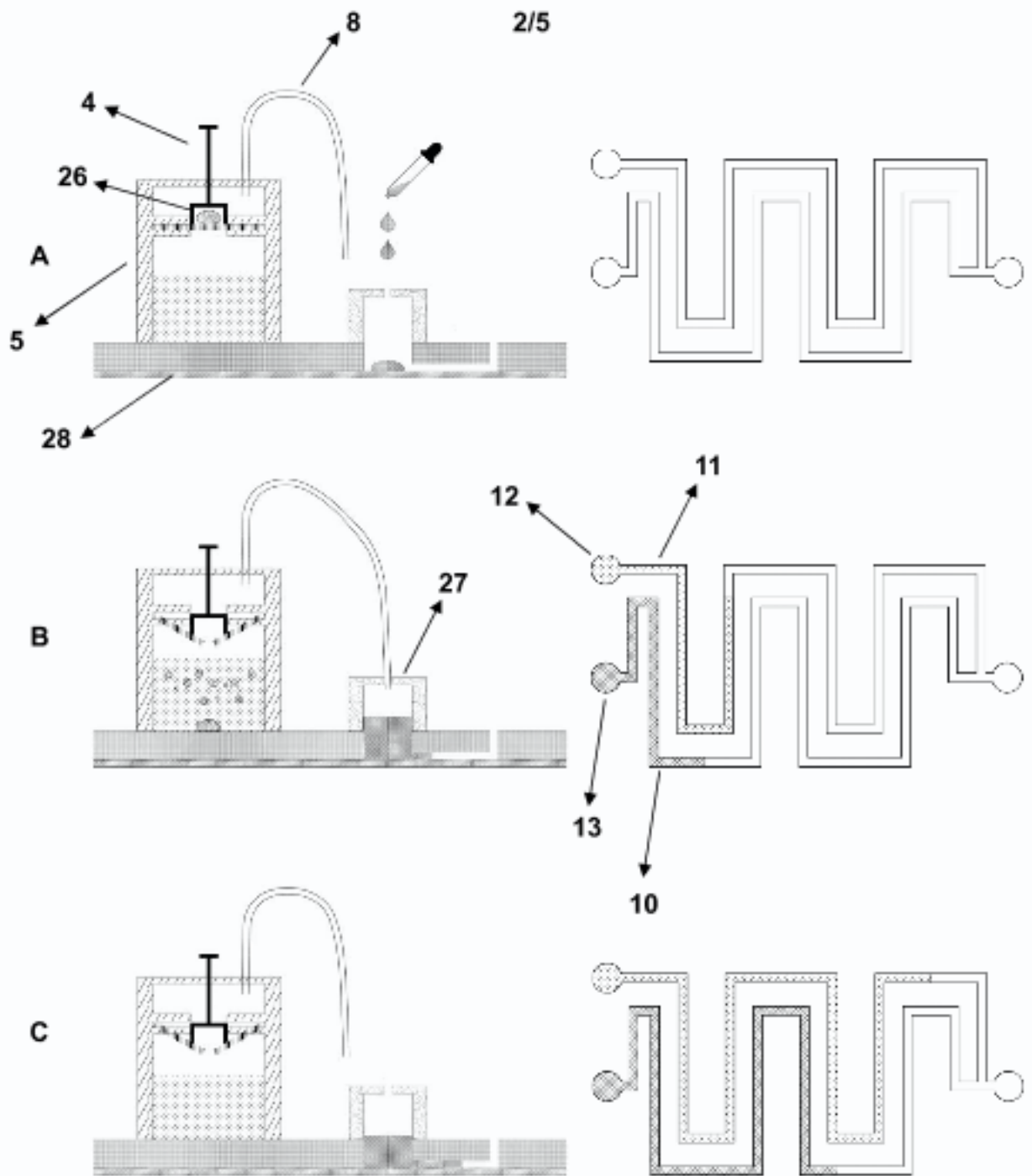
20

25

30



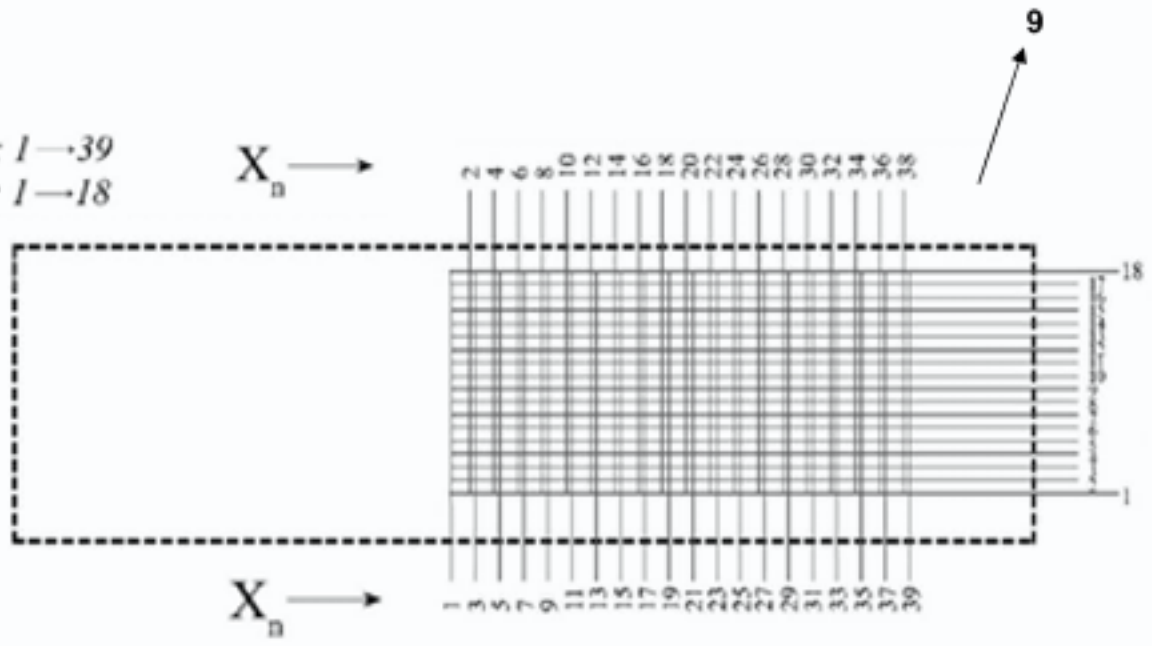
Şekil 1



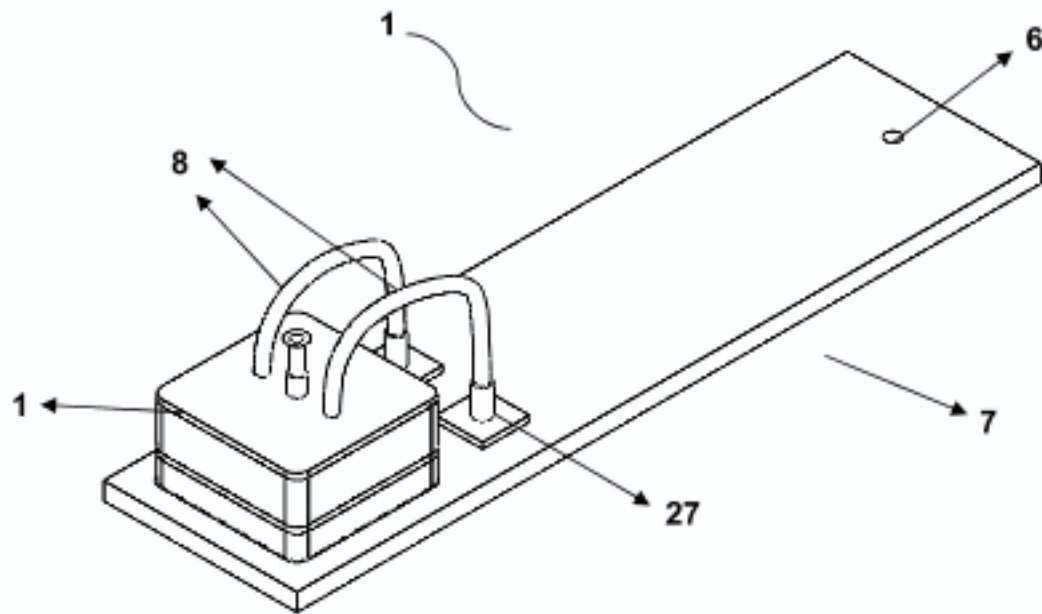
Şekil 2

3/5

$n: 1 \rightarrow 39$
 $k: 1 \rightarrow 18$

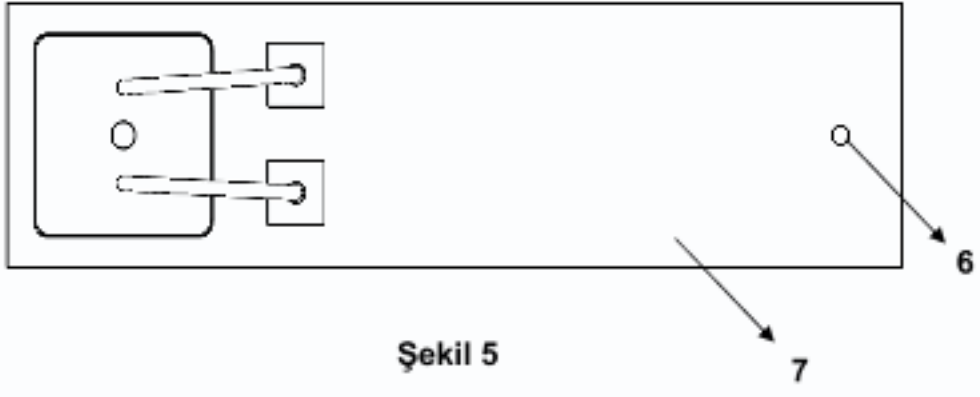


Şekil 3

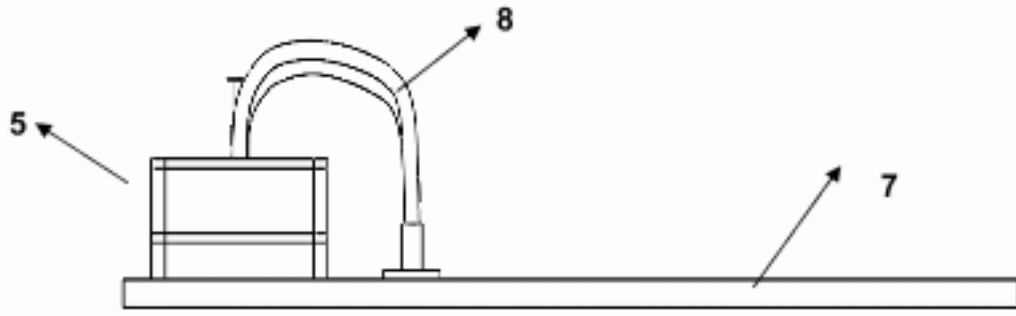


Şekil 4

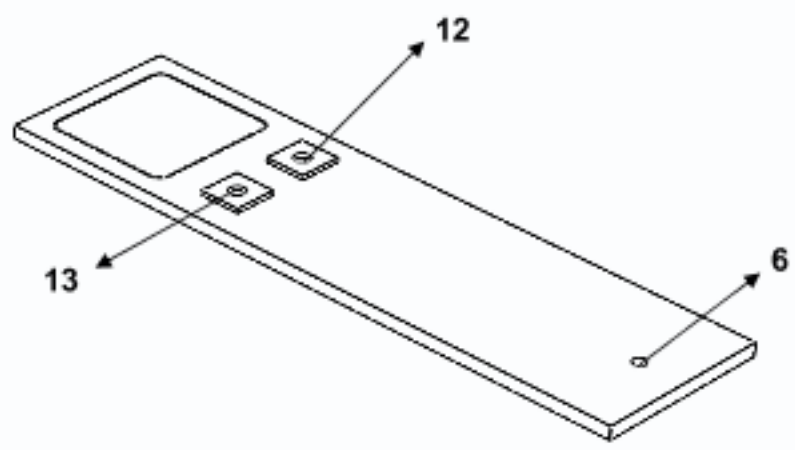
4/5



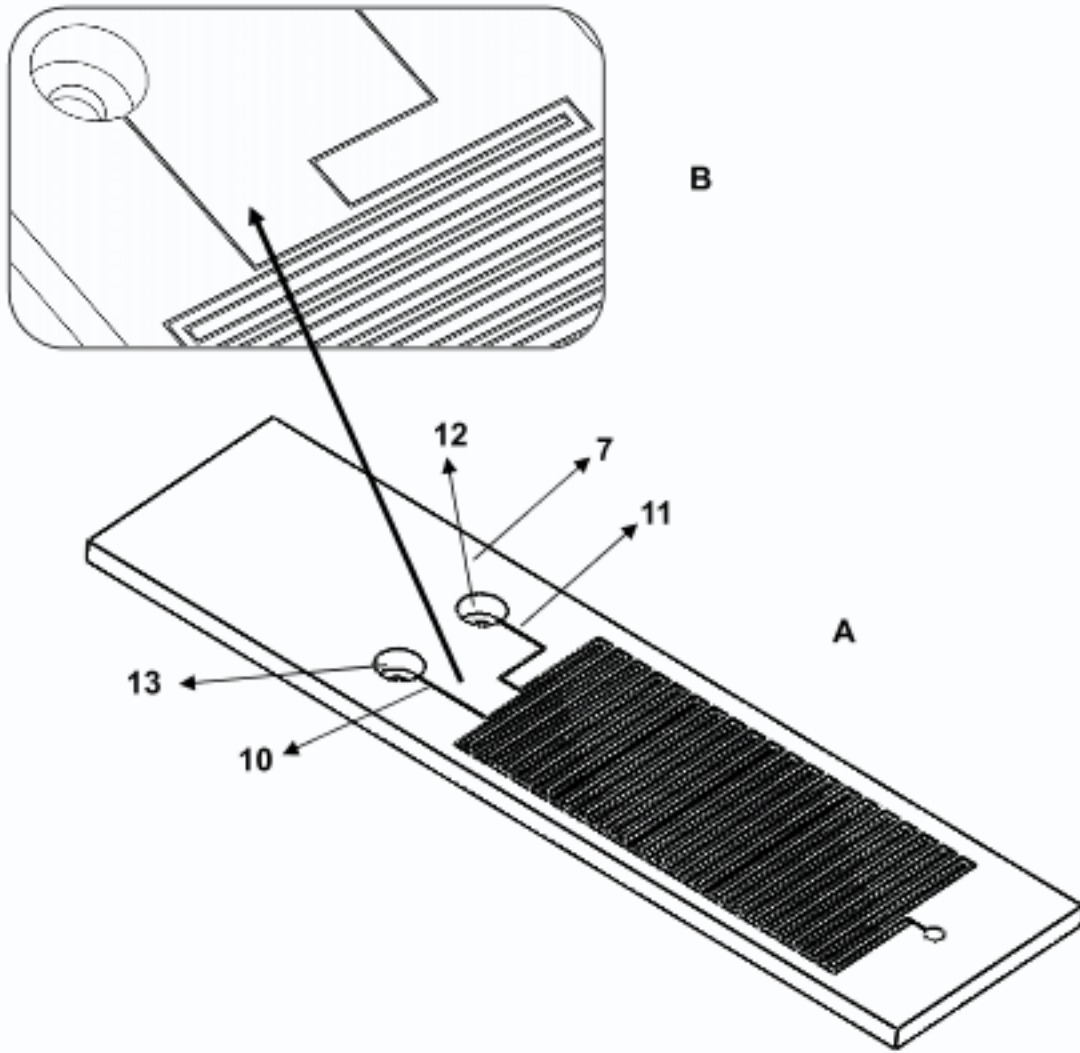
Şekil 5



Şekil 6



Şekil 7



Şekil 8