

TEKNOFEST

HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI

PROJE DETAY RAPORU

ÜNİVERSİTE VE ÜZERİ SEVİYESİ PROJE KATEGORİSİ

TAKIM ADI

BIOTEKNO

PROJE ADI

Çip Üstü Kavitasyon Yaklaşımıyla Dolaşan Tümör Hücrelerinin

Tespiti

BAŞVURU ID

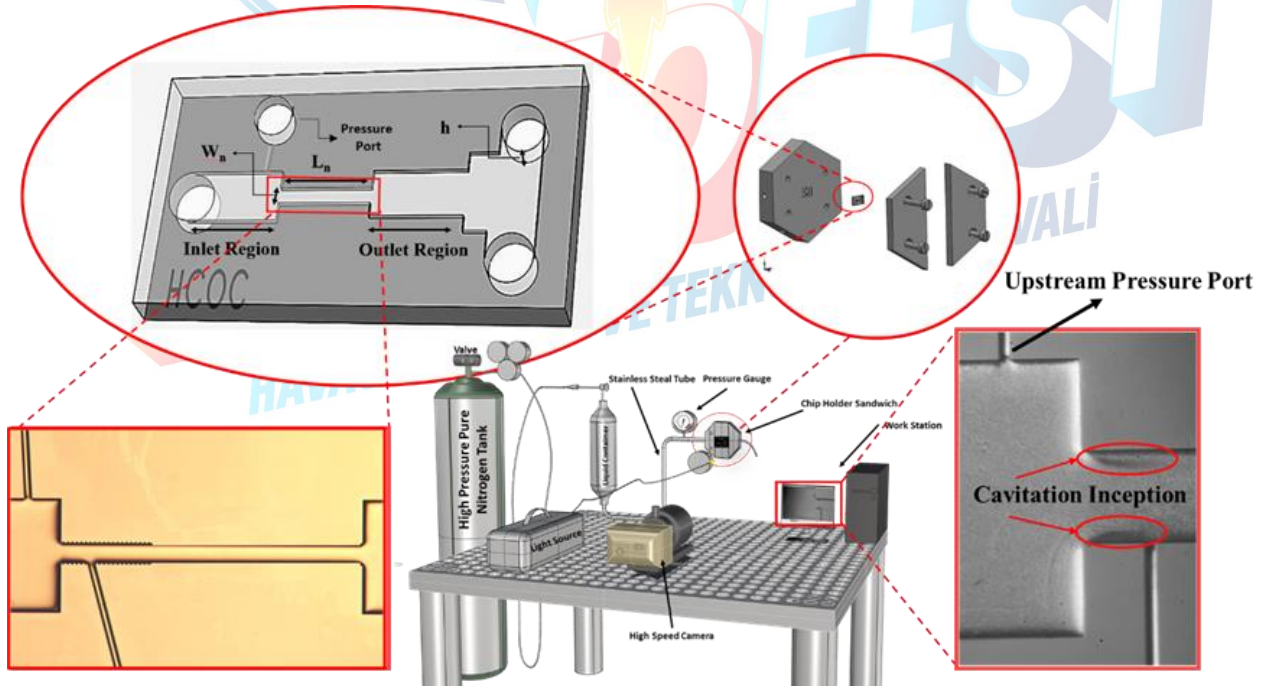
427628

İçindekiler

1. Proje Özeti (Proje Tanımı) (5 puan)

Teknolojik ilerlemelere rağmen kanser küresel olarak önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Kanser ölüm oranının yüksek olmasının en önemli nedenlerinden biri tanıdaki gecikmedir [1]. Bu nedenle kanserin erken teşhisi sadece genel prognoz için değil, kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi gibi tedavi stratejilerinin seçimi için de hayati önem taşımaktadır. Dolaşan Tümör Hücrelerinin (DTH) düşük sayısı ve sağlıklı hücrelerden ayırt edilmesinin zor olması nedeniyle DTH tespiti son derece karmaşık olmasına rağmen, DTH tespiti farklı malignite türlerinde prognostik bir biyobelirteç olarak doğrulanmıştır ve hasta izlemesine izin vermektedir [1, 2].

Önerilen tanı aracı ile biyolojik sıvılarda kanser hücrelerinin kolay ve hızlı tespiti amaçlanmıştır. Sunulan projedeki tanı mekanizması çip-üstü-kavitasyon ilkesine dayanmaktadır. Kaviteasyon, buhar veya gazla dolu kabarcıkların çekirdeklenmesini, büyümesini ve patlamasını içeren bir süreci tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Kaviteasyon kabarcıkları, çalışma sıcaklığındaki bir sıvı içerisinde, statik basınç sıvının buhar doyma basıncının altına düştüğünde oluşturulur [3]. Ani basınç düşüşü, mikro akışı kısıtlayıcı bir eleman barındıran bir mikroakışkan cihaz (çip) içinde gerçekleştirilecektir. Bu projede, mikroakışkan çip içerisindeki hidrodinamik kaviteasyon başlangıcı, biyolojik sıvı içindeki DTH içeriği ile daha erken gerçekleşecek ve kaviteasyon başlangıcı basınç sensörü ile tespit edilecektir. Kaviteasyon başlangıcındaki (DTH içeren biyolojik sıvı ile erken başlangıç) farklılığa bağlı olarak, bir çip-üstü tanı cihazı ile DTH varlığının tespiti hedeflenmektedir. Sırasıyla, DTH içeren ve içermeyen biyolojik sıvılar hazırlanıp hidrodinamik kaviteasyonun uygulanacağı sistemden geçirilecek, biyolojik sıvıların kaviteasyon başlangıçları biyolojik sıvılarda DTH hücrelerinin varlığı hakkında bilgi verecektir.



Şekil 1: Deneysel kurulum ve mikroakışkan çip ayrıntıları.

Düzenekte, yüksek basınçlı saf nitrojen tankı kaba bağlanır ve kabın içindeki sıvının borudan cihaza doğru hareket etmesine izin verir. Mikroakışkan cihaz, alüminyum mikro-işlenmiş bir alt tabakaya ve çipi alt tabakaya Şekil 1'de gösterilen vidalar vasıtasıyla iten iki şeffaf pleksiglas kapağa sahip bir sandviç tutucu vasıtasıyla basınçlı boruya bağlanmıştır. Sandviç tutucunun bir giriş portu, bir

çıkış portu ve bir basınç göstergesi portu vardır. Yapılan bazı ön testlerde, hücre kültürü besi yeri, sağlıklı bir bireyin kanını simüle eden besi yeri ve DTH içeren kanı simüle eden besi yeri mikroakışkan cihazdan geçirilerek kavite başlangıç basınçları ölçülmüştür. Kavite başlangıç basıncının, kandaki DTH varlığı hakkında bilgi verdiği görülmüştür. Jurkat hücreleri, hücre kültürü ortamında lökositleri taklit etmek için kullanıldı. DTH içeren kan numunesini taklit amacıyla MDA-MB-231 hücre hattı kullanıldı. Farklı hidrolik çapa sahip mikroakışkan cihazlar üzerinde yaptığımız pilot çalışma, DTH pozitif simüle edilmiş kan numunesi için en düşük kavite başlangıç basıncı elde edilmiştir. Bu ön sonuçlar, bu projenin motivasyonunu oluşturan erken kavite başlangıcı ile kanser teşhisinde çip kavramı üzerinde hidrodinamik kavite başlangıcının umut verici potansiyelini ortaya koymaktadır. Cihazın boyutlarına göre başlangıç basıncının değişebileceği unutulmamalıdır. Bu projede, CTC içeren biyolojik sıvıda kavite başlangıcının erken tespiti, herhangi bir pahalı biyobelirteç bazlı tespit yöntemi kullanılmadan yeni ve orijinal bir erken teşhis aracı olarak kullanılacaktır.

2. Problem/Sorun (5 puan)

Doku biyopsileri geleneksel olarak kanser tanısını doğrulamak veya kanserin yayıldığı birincil bölgeyi belirtmek için kullanılmasına rağmen; zahmetli numune hazırlama ve yüksek prosedür maliyetleri ve invaziv teknik olması gibi birçok dezavantajları vardır [4]. Kanser için mevcut ön tanı teknolojileri, yüksek sermaye ve işletme giderleri nedeniyle birinci basamak sağlık tesislerinde mevcut değildir. Ayrıca santrifüjler, özel biyokimyasal reaktörler/katalizörler ve mikroskopik tarama/tanımlama gibi klasik laboratuvar ekipmanlarıyla kanser ön teşhisi uzun işlem süreleri gerektirmektedir. Ayrıca, spesifik biyobelirteçler kullanılarak gerçekleştirilen tanı sistemleri, hücrelerdeki Epitelyal-Mezenkimal Geçiş potansiyelinden ötürü yetersiz kalmaktadır [5]. Ayrıca, EpCAM gibi genel bir epitelyal belirleyici ile hücreleri ayırma çalışmalarında benign olan epitelyal hücreleri de tespit edildiği için biyobelirteçli tespit yöntemleri kanser hücrelerinin saflaştırılması için yeterli görülmemektedir. Dolayısıyla, biyobelirteç kullanmayan DTH saflaştırma yöntemleri daha net sonuçlar sunmaktadır [6]. Ayrıca, yüksek maliyetli kurulumlar içeren ekipmanlar ve tanı cihazları her sağlık ve tanı merkezinde bulunmamaktadır ve bazı kırsal bölgelerden bu ekipman ve tanı cihazlarına ulaşım bir sorundur. Bu yüzden, her türlü sağlık ve tanı merkezinde kullanılacak yüksek potansiyelli görüntüleme cihazlarını bir ihtiyaç haline gelmiştir. Ayrıca, hastadan numune toplama, bu numunelerin işlenmesi, sonuçların analiz edilmesi ve açıklanması uzun bir süreçtir ve bu süreçte hastalık metastatik bir aşamada çok hızlı bir şekilde yayılabilir ve hastalık ciddi bir evreye ulaşabilir. Kısa zamanda görüntüleme sistemleri ya da araçları ile hastalığın potansiyel olduğuna dair verileri çok kısa sürede sunabilecek tanı araçlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yüzden, uygun maliyetli, hızlı sonuçlar verebilen ve her türlü sağlık kuruluşunda bulundurulması uygun olan “Çip Üstü Kavite Yaklaşımıyla Dolaşan Tümör Hücrelerinin Tespiti” mümkündür.

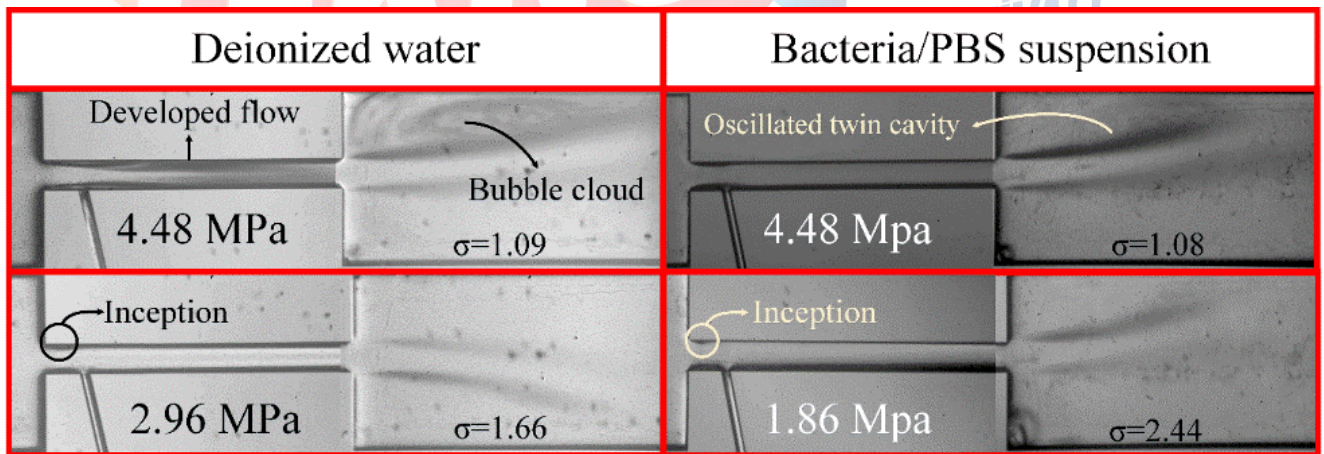
3. Çözüm (20 puan)

Bu yöntem, DTH'lerin dakikalar içinde hızlı bir şekilde tespit edilmesini sağlıyor. DTH'lerin çoğu, dolaşımında, akışın kesme gerilimi, anoikis ve ekstrasvazasyon gibi çeşitli nedenlerden dolayı çok kısa bir hayatta kalma süresine sahiptir [7]. Bu yöntemin hızlı tanı özelliği, daha maliyetli ve zahmetli olan spesifik etiketli tespit yöntemlerinden farklı olarak, damar içi kanser hücrelerini yok olma zamanından önce tespit edebilmektedir ve bu yöntemlerin nadir ve heterojenliğe sahip DTH'ler için kullanılması herhangi bir yüksek risk sağlamamaktadır. Bu projede geliştirilecek olan tanı aracı, herhangi bir aktif yöntem, kontrast madde, biyobelirteç ve biyosensör görevi gören pahalı ince filmler içermeyecektir. Sonuç olarak, kanser için ucuz ve pratik bir teşhis aracı sunacak. Hücrelerin farklı morfolojik özellikleri, hücrelerin immünolojik profilinden etkilenmeden kavite başlangıç davranışındaki değişime katkıda bulunur. Bu nedenle, bu cihaz, epitelyal-mezenkimal geçişten

kaynaklanan heterojen hücre dağılımından etkilenmeden DTH'leri yakalar. Kolay bir operasyon prosedürüne sahip bu ucuz mikroakışkan yaklaşımı ile yüksek sermaye ve işletme giderleri olan ekipmana sahip olmayan birinci basamak sağlık tesislerinde bile daha fazla hastanın CTC tespitinden faydalanmasını umuyoruz. Yani, sağlık kuruluşuna gelen hastadan numune alınır ve dakikalar içinde analiz edilebilir ve sonuç alınabilir. Alınan bu hızlı sonuca göre gerekli görülürse hasta daha ileri ve detaylı tetkikler için başka sağlık kuruluşlarına yönlendirilebilir. Böylelikle, yılda daha fazla kişi kanser taramasından geçirilerek metastatik olan bu hastalığa karşı etkili bir önlem alınmış olur. Potansiyel hastalar erken teşhis edilebilir ve ikincil tümör oluşturmadan ya da kanser vücuda yayılmadan önlem alınabilir. Buna göre, çip içindeki mikrokanalın hidrolik çap üzerinden uzunluk, L/d oranı ve yüzey veya yan duvar pürüzlülük özellikleri optimize edilebilir. Mikroakışkan cihazlara monte edilen nanoçim pürüzlülük elemanları kavitasyonun erken başlangıcı için bir hızlandırıcı sistem görevi görür. Böylece mikroakışkan çiplere entegre nanoyapılar ile kavitasyon başlangıcı daha kolay olacaktır ve bu da tespitte ana etken olarak hareket edecektir.

4. Yöntem (20 puan)

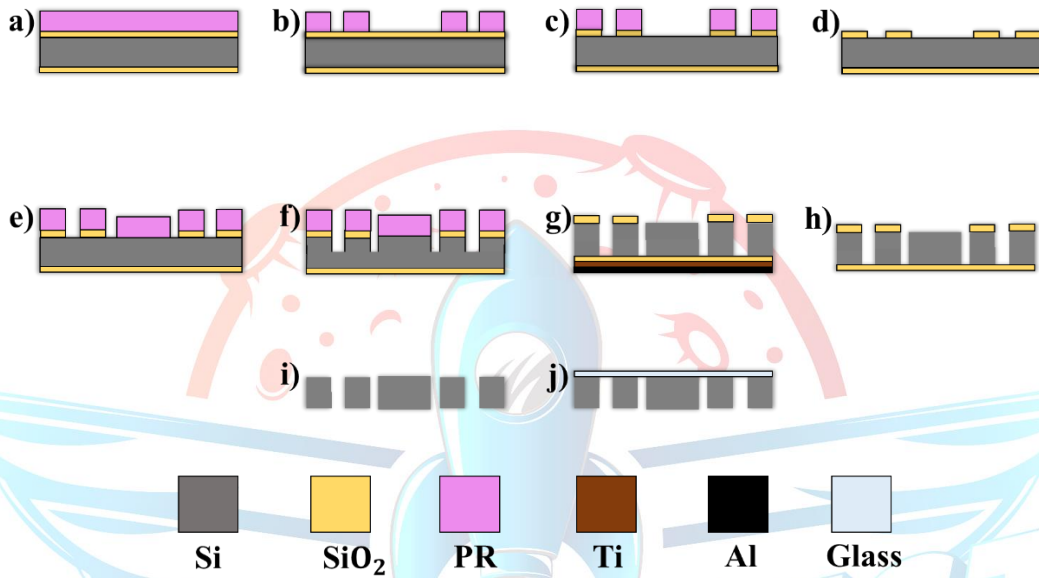
DTH tespiti için hastadan alınan kan numunesi teşhis amaçlı dizayn edilen ve üretilen spesifik bir çip içerisinden geçirilerek kavitasyon başlangıç basıncına bağlı olarak kanın içeriğinde DTH varlığı tespit edilecektir. Kavitasyon ani basınç düşüşünde gerçekleşen faz değişim fenomenidir. Farklı karakterlere sahip sıvılarda farklı kavitasyon başlangıç basınçları görülmektedir. DTH bulunan kan numunelerinde sıvının karakteristik özellikleri değiştiği için sağlıklı bir kan numunelerinde elde edilen kavitasyon başlangıç değerinden farklı bir değer vermektedir. Bu deneyleri gerçekleştirebilmek için bir protatip oluşturulmuştur (Şekil 1). Daha önceki yapılan çalışmalarımız bu konsept için kanıtı niteliğindedir. Bir çalışmada [8], çalışma sıvısında *S. thyphimurium* bakterisinin varlığının kavitasyonlu akış patenleri üzerindeki etkisini araştırılmıştır. Çalışma sıvısındaki bakterilerin düzensiz şekli, heterojen çekirdeklenme bölgelerini artırarak kavitasyonun başlamasını destekleyen katı bir arayüz görevi görüldü. Kavitasyon akışının başlangıcı, ikinci mikroakışkan cihaz için 1.86 MPa'da kaydedilirken, su için 2.96 MPa'da aynı akış modeli elde edildi (Şekil 2). Kavitasyon akışının başlangıcı, bir başka kavram kanıtı olarak hizmet eden bakteri süspansiyon grubunda daha önce gerçekleşti.



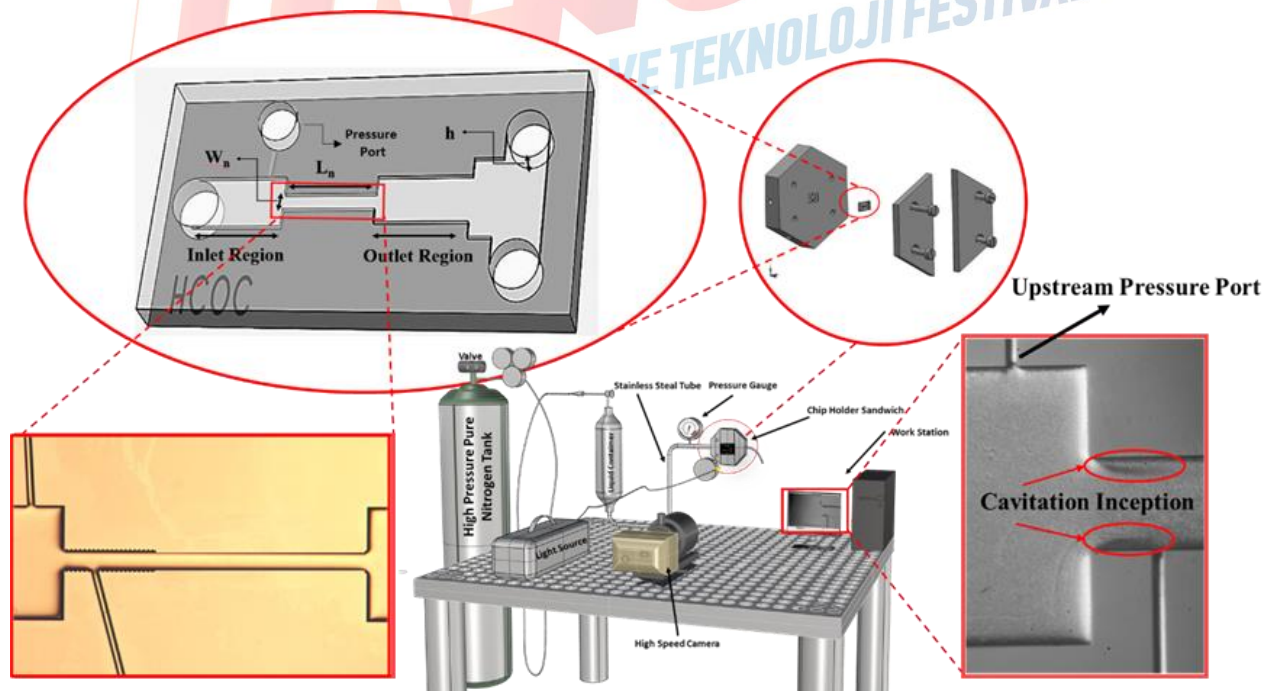
Şekil 2: Su ve bakteri süspansiyonu ile ikinci cihazın akış düzeni (yüksek hızlı kameradan birleştirilmiş görüntüler).

Bu prototipte kullanılmak üzere olan çipleri imal etmek için proses akışı bu bölümde özetlenmiş ve şekil 3'te gösterilmiştir. Mikroakışkan cihaz, görselleştirme amacıyla bir cam kapakla bağlanmış desenli bir silikon gofret substratından oluşur. Fotolitografide kullanılan AZ-ECI fotorezistin kalınlığı 2 µm idi ve fotolitografide bu kalınlık için gereken enerji 320 mJ/cm² idi. Bu adımdan

sonra, yüzeyde kalan fotorezist, bir direnç sıyırma adımı ile çıkarıldı. İkinci litografi işleminde, 2 μm kalınlığında bir fotorezist uygulandı ve giriş, çıkış ve kanalı açmak için SiO_2 tabakasını ikinci bir fotomaske ile aşındırmak için kuru aşındırma yapıldı. Daha sonra, substratı 330 μm 'ye kadar bir mesafe boyunca aşındırmak için derin reaktif iyon aşındırma (D-RIE) prosedürü uygulandı. Kaplanmış rezistör bu adımda tamamen çıkarıldı. Ardından, aşındırma işlemi alt tabakanın alt tarafı ile devam etti. Bununla birlikte, ikinci D-RIE'den önce, silikon substrat, alt tarafta 2 μm Ti ve Al katmanları ile kaplandı, böylece numune göfret, aşındırma sırasında uygulanan strese dayanabilirdi. Daha sonra ıslak aşındırma işlemi ile kalıntı SiO_2 ve Al, Ti katmanları elimine edilmiştir. Son aşamada, silikon substrat, anodik bağlama ile Borofloat-33 camına bağlandı.

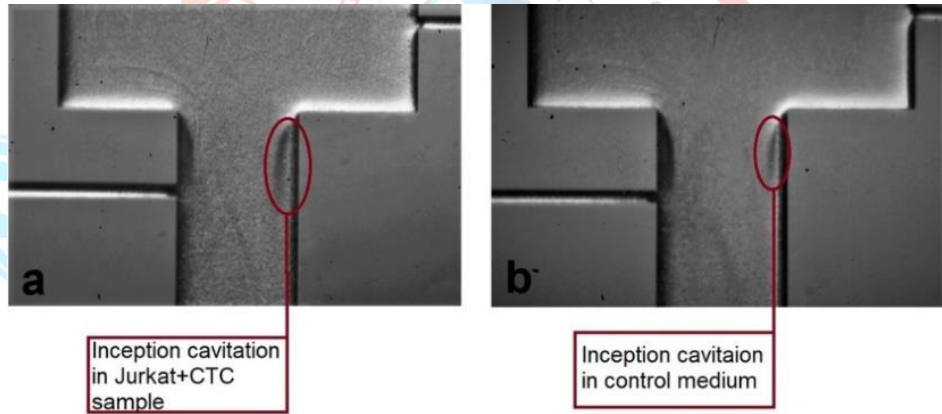


Şekil 3: a) Silikon dioksit kaplı bir levha üzerine fotorezist döküm. b) Kanal tasarımı için fotorezist kaplamalı litografi. c) SiO_2 aşındırma, d) fotorezist çıkarma, e) Giriş-çıkış ve basınç portları için litografi. f) Si'nin giriş-çıkış ve basınç portlarını açması için DRIE. g) Sıyırma ve Ti, Al kaplama ayrıca göfretten aşındırma için DRIE'ye karşı dayanıklıdır h) Al ve Ti'nin ıslak aşındırılması. i) SiO_2 'nin ıslak dağlanması. j) Silikon levhanın cama anodik bağlanması.

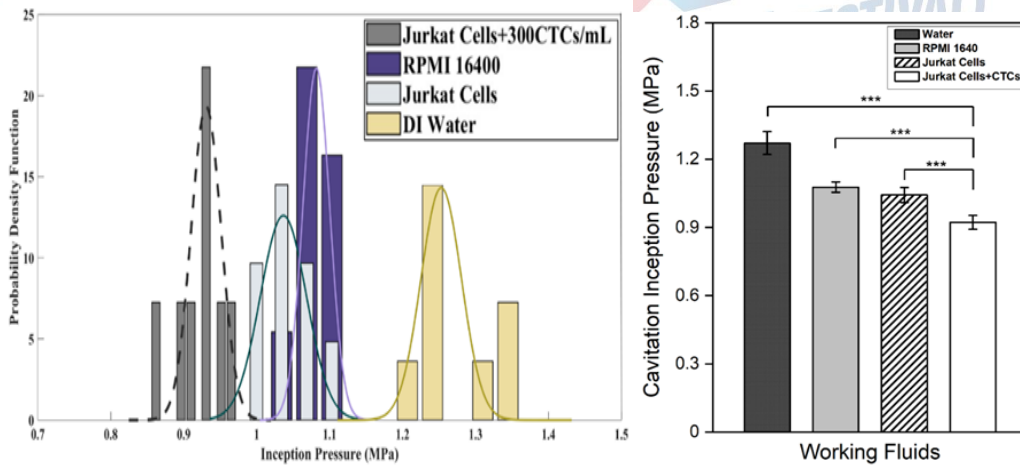


Şekil 4: Deneysel kurulum ve mikroakışkan çip ayrıntıları.

Şekil 4’te gösterildiği gibi sıvıların hareketini sağlamak için yüksek basınçlı saf nitrojen gazı kullanılmaktadır. Konteynıra doldurulan numune basınçlı gaz yardımıyla borulardan geçerek çipe ulaşmaktadır. Burada çipi sabit tutabilmek ve basınca karşı koruyabilmek için bir tutucuya ihtiyaç vardır. Çip bu tutucuya yerleştirilir. Tutucuya gelen sıvı çipin giriş kısmından geçerek mikrokanala geçer. Şekil 4’te de görüldüğü gibi çip giriş kısmı, mikrokanal kısmı ve çıkış kısmından oluşmaktadır. Hidrodinamik kaviteasyon mikrokanalın başladığı bölgede daralan alanda oluşmaktadır. Mikrokanala gelen sıvıda kaviteasyon başlar ve çıkış kısmından sıvılar toplanır. Prototip için yapılan deneylerde, hücre kültüründen yararlanılmıştır. Sağlıklı kanı taklit etmek için hücre kültürü besiyerisinin içine beyaz kan hücrelerini taklit eden Jurkat hücreleri eklenmiştir. Kanserli bir grubu taklit için ise besiyeri içine DTH eklenmiştir (MDA-MB-231, meme kanseri hücresi). Sıvıların davranışını gözlemlenmede kontrol grubu olarak hiçbir hücre içermeyen besiyeri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, DTH içeren grup her zaman daha erken kaviteasyon göstermiştir yani daha düşük basınçlarda kaviteasyon gerçekleşmiştir. Bunun sebebi Jurkat hücrelerine göre DTH hücrelerinin daha büyük olmasının yanında hücrelerin elastikiyet gibi biyofiziksel özelliklerinin olabileceği düşünülmektedir. Buradan anlaşıldığı gibi DTH hücrelerinin varlığı hidrodinamik kaviteasyon sistemiyle kompleks olmayan bir yöntem ile teşhis edilebilmektedir.



Şekil 5: Yüksek hızlı kamera ile yakalanan kaviteasyon başlangıç görüntüsü.



Şekil 6: Sistemden geçirilen biyolojik sıvıların kaviteasyon başlangıç değerlerinin grafikleri.

Jurkat hücreli sıvı ile Jurkat hücre+DTH’li sıvının başlangıç basınçları karşılaştırıldığında, DTH’li grubun başlangıç basıncı istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş sergilemektedir. Farklı deney gruplarının kaviteasyon başlangıç basınçları analiz edildiğinde (Şekil 6), sadece ortam içeren grup ile

Jurkat hücreleri+DTH içeren grup arasında önemli bir fark olduğu açıktır. Bu sonuçlar, hücre ortamına DTH'ler eklendiğinde, kavitasyon başlangıç basıncının önemli ölçüde azaldığını kanıtlamaktadır. Böylece kanser hücrelerini içeren grup kolayca tanımlanabilir. Çipte Kavitasyon cihazları mikro kabarcıklar, fonksiyonel yüzeyler ile geliştirilip test edildiği için proje TRL 3'te başlamaktadır. Konsept, DTH'larla yapılan ön testlerde de kanıtlanmıştır. Konsept, hücre kültüründen bir sonraki aşama olarak kan ile de test edilecektir. Sistemin sağlıklı kan numesi ve içerisine DTH eklenmiş kan numunesi arasındaki farkı algılaması beklenmektedir. Konseptin DTH'lar ile değerlendirilebilmesi ve proje sonunda bir çalışma prototipinin hazırlanması amaçlanarak elde edilen mevcut datalardan yola çıkarak proje sonunda TRL 5 seviyesinde kombine edilmiş teşhis amaçlı bir cihaza ulaşılması hedeflenmektedir.

5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü (15 puan)

Proje, hidrodinamik kavitasyonu DTH tespiti için kullanan ilk yaklaşımdır. Hidrodinamik kavitasyon ilk olarak 2005 yılında Mishra ve Peles'in çalışmasında görüldü [9,10]. Bahsedilen çalışmalar, çoğunlukla kavitasyon baloncuklarının üretilmesine yönelik mikro ölçekte hidrodinamik kavitasyon ile ilgiliydi [9]. Yapılan bu çalışma çeşitli kanallarda farklı akış modelleri oluşturabilen yeni nesil cihazlar ile tümör hücrelerinin tespitini sunan literatürdeki ilk çalışmadır. Çipü-üstü-kavitasyon sistemlerinin bu yönünün son teknolojinin ötesinde olduğuna ve yeni nesil kanser tespit teknolojilerine yeni koridorlar açacağına inanılmaktadır. Ayrıca, literatürdeki biyobelirteç ile tespit yöntemlerinin aksine daha hızlı sonuç vermektedir. Sistem optimize edildiği halde taşınabilir hale getirilebilir ve ulaşımı zor ve kısıtlı alanlara ulaştırılarak her türlü sağlık kuruluşlarında teşhis aracı olarak kullanılabilir. Piyasada bulunan biyokimyasal ya da biyolojik analiz gerektiren teşhis işlemlerinin aksine, bu kompleks olmayan yaklaşımı kullanabilmek için herhangi bir yetkinlik beklenmemektedir. Belli doğrultulara uyulduğu takdirde kullanıcılar kolay bir şekilde işlemi gerçekleştirebilirler.

6. Uygulanabilirlik (10 puan)

Çipte Kavitasyon cihazları mikro kabarcıklar, fonksiyonel yüzeyler ile geliştirilip test edildiği için proje TRL 3'te başlamaktadır. Konsept, DTH'larla yapılan ön testlerde de kanıtlanmıştır. Konsept, hücre kültüründen bir sonraki aşama olarak kan ile de test edilecektir. Sistemin, sağlıklı kan numesi ve içerisine DTH eklenmiş kan numunesi arasındaki farkı algılaması beklenmektedir. Konseptin DTH'lar ile değerlendirilebilmesi ve proje sonunda bir çalışma prototipinin hazırlanması amaçlanarak elde edilen mevcut datalardan yola çıkarak proje sonunda TRL 5 seviyesinde kombine edilmiş teşhis amaçlı bir cihaza ulaşılması hedeflenmektedir. Projede elde edilecek sonuçlar biyomedikal mühendisliği gibi farklı bilim dalları için önem taşımaktadır. Bu bakımdan sonuçların potansiyel olarak çalışma ileride klinik denemelerin yapılacağı projelerin oluşturulmasına önemli bir altyapı oluşturabilecektir. 2020 yılında 19,3 milyon kişiye kanser teşhisi konulmuştur ve kansere bağlı ölümler 10,0 milyona yükselmiştir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, proje kapsamında geliştirilecek kanser teşhis aracı medikal alanda önemli bir ürün olarak yer bulacağı kanaatindeyiz. Çalışma kapsamında yapılacak in vitro ve in vivo denemelerin başarılı sonuçlar vermesi durumunda klinik denemeler ile ürünün ticari bir iskele modeli haline getirilmesine yönelik çalışmalar gerçekleştirilecektir. Böylelikle, hem ülke ekonomisine katkıda bulunulacak hem de DTH'lerinin HC ile kanda hızlı ve uygun maliyetli teşhisi üzerine medikal sektöründe uluslararası fark yaratabilecek bir ürün geliştirilmiş olacaktır. Ayrıca araştırma grubu, araştırma çıktılarını prestijli dergilerde açık erişim olarak yayınlamayı da amaçlamaktadır. Bunun için açık erişim etkisi yüksek üç dergi makalesinin (ACS Applied Materials and Interfaces gibi Etki Faktörü yaklaşık 10 olan Q1 dergilerinde) proje çıktısı olarak yayınlaması

hedeflenmektedir. Proje ekibi tarafından tanısal mikroakışkan cihazlar hakkında bir inceleme makalesi de (Lab-on a Chip gibi önde gelen dergilerde) hazırlanacaktır.

7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması (5 puan)

	IP Adı	IP Tanımı	Başlama Zamanı (t0+z ay)	Süre (ay)	İş paketi süresinde gerekli malzemeler	Malzeme Maaliyeti
1	Kavitasyon mikroakışkan cihazı fabrikasyonu ve deney düzeneğinin hazırlanması	Bu iş paketinde silikon tabanlı çipler dizayn edilecek ve temiz oda koşullarında üretilecektir. Akışkanlar için gerekli basıncın sağlanması, sıvının iletilmesi, sıvı haznesi, gibi ekipmanlar bir araya getirilerek deney düzeneğini hazırlanacaktır.	1	2	<ul style="list-style-type: none"> Silikon Wafer Cam Wafer AZ 5214 Fotoresist Fotoresist Developer Yüksek basınç Nitrojen Tank Çip tutucu Bağlantı elemanları 	30.000 TL
2	Zenginleştirilmiş biyolojik sıvının mikroakışkan çiplerinden geçirilmesi	Hücre kültüründe hazırlanan sadece RPMI 1640besiyeri, RPMI 1640 içine eklenen Jurkat hücreleri, RPMI 1640 içine eklenen Jurkat+DTH hücreleri hazırlanan deney düzeneğinden geçirilerek aralarındaki ilişki değerlendirilecek.	2	4	Hücre kültürü besiyeri Fetal Bovine Serum (FBS) L glutamine Tripsin Antibiyotik	7.000 TL
3	Çip optimizasyonu	Elde edilen sonuçlara göre çip yüzeyi ya da çipin yan yüzeyleri roughness elementleriyle anlamlı bir şekilde modifiye edilecek. Böylelikle daha düşük basınçlarda ve çok daha az numune kullanılarak teşhis işlemleri gerçekleştirilebilecek.	7	2	-	-
4	Numune toplama, hazırlama, validasyon ve optimizasyon çalışmaları	Bu aşamada sağlıklı bireylerden yeterli miktarda kan toplanacak, kırmızı kan hücreleri santrifüjleme ile çöktürülecek ve numuneler	8	2	Ficoll Solüsyonu EDTA tüpü	700 TL

		kullanıma hazır hale getirilecek.				
5	Kan numunelerinin teşhis amaçlı dizayn edilmiş mikroakışkan çiplerinden geçirilmesi	Elde edilen kan numuneleri, mikroakışkan çip içerisinde geçirilerek hastanın kanında DTH varlığının tespit edilmesi gerçekleşecek.	9	5	-	-

Projenin tahmini bütçesi 40.000 TL'dir. Bu projenin gerçekleşmesi için gerekli olan bir tutardır. Tüm sistem optimize edildikten sonra sadece çip fabrikasyonu için kimyasallara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun haricinde teşhis için herhangi bir gider görülmemektedir. Projenin en az maliyetle uygulanabilir olma durumunda çip üretimi için gerekli kimyasallar ve prototip için gerekli ekipmanların tutarı 10.000 TL'dir. Hali hazırda deney düzeneği kurulu durumdadır. Bu durumda gerekli ekipmanlar için ayrılan bütçe indirgenebilir. Primer tümör için geleneksel teşhis stratejileri, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Radyografi (X-ray), ultrasonografi ve mikroskop altında doku biyopsisi incelemesi gibi görüntüleme tekniklerine dayanır. Örneğin, MRI cihazının kurulumu için gereken en optimistik tutar 150.000\$'dir. Biokimyasal ya da biyolojik analiz gerektiren teşhis yöntemleri ise cihazlara göre daha ekonomik olmasına rağmen hızlı sonuçlar verememektedir.

8. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar) (5 puan)

2020 yılında 19,3 milyon kişiye kanser teşhisi konulmuştur ve kansere bağlı ölümler 10,0 milyona yükselmiştir [11]. Dünya genelinde kanser hastalarının yaklaşık %80'i DTH'lerin metastatik yayılımı nedeniyle ölmektedir [12]. Bu nedenle, DTH'lar için izolasyon veya tespit yöntemlerinin geliştirilmesi, kanserin erken teşhisinde önemli bir rol oynayacak ve nihayetinde etkili tedavi stratejilerini geliştirecektir. Bu proje, kanser olma potansiyeli olan bireylerin rutin taramalarını yapabilmeleri için geliştirilmiştir. Özellikle, genetik yatkınlığı olan, daha önce kanser teşhisi konulan ya da bazı semptomları kansere işaret eden bireylere hitap etmektedir. Hatta, hiçbir kanser belirtisi olmayan, ya da genetik yatkınlığı olmayan bireylerde rutin, kolay ve ekonomik tarama ile kanser potansiyeline karşı erken önlem almış olabileceklerdir.

9. Riskler (10 puan)

Risk Tanımı	Seviyesi Düşük/Orta/Yüksek	B Planı
Kavitasyon mikroakışkan cihazı fabrikasyonu	Düşük	Örnek mikroakışkan çiplerde konsept testlerinin kanıtlarına zaten sahibiz. Akışkanları geçmekte zorluk çektiğimiz taktirde,giriş ve çıkış bölgelerini daha da sadeleştireceğiz. Kanalların genişletilmesi (acil durum planı) da bu zorluğun çözülmesine katkıda bulunacaktır.
Anormal DTH'lerin	Orta	Kavitasyon başlangıç giriş basıncı

mevcudiyetinde beklenen kavitasyon başlangıç giriş basıncının beklenen davranışı, doğrusal olmayan ve daha az öngörülebilir bir özelliğe sahiptir (örneğin, hücre ve/veya DTH konsantrasyon seviyelerine bağlı olarak DTH'ler ile giriş basıncı düşüşü).		arama algoritması parametreleri (ilk arama noktası ve artış adımları), herhangi bir doğrusal olmayan veya özelliğe bağlı özelliği işlemek için uyarlanacaktır.
Kanı taklit etmede kullanılan numunede erken kavitasyonun tespit edilmemesi durumu		Optimum koşullar elde edilene kadar kanser hücresi tipi, kanser hücresi konsantrasyonu ve hücrelerin içinde bulunduğu tampon değişecektir. Son kaynak olarak, hastalardan toplanan kanser hücreleri araştırılarak hücre dizileri ile birincil hücreler arasındaki olası farklar ortadan kaldırılacaktır.
Daha uzun kan örneği saklama için daha iyi bir formülasyon bulunamaması durumu.		7 güne kadar depolama sağlayan ticari olarak mevcut sistemler kullanılacaktır.
Validasyon çalışmaları için yeterli sayıda numune toplanamama olasılığı vardır.		Bu küçük bir ihtimal olsa da, beklenmedik durumlarda kohort sayısı azaltılabilir ve/veya çalışmaya ek merkezler eklenebilir.

10. Kaynaklar (5 puan)

- [1] Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Parkin, D. M.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Bray, F. Cancer Statistics for the Year 2020: An Overview. *Int. J. cancer* **2021**. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>.
- [2] Vanharanta, S.; Massagué, J. Origins of Metastatic Traits. *Cancer Cell*. 2013.
- [3] Rood, E. P. Mechanisms of Cavitation Inception. **1991**.
- [4] Ogle, L. F.; Orr, J. G.; Willoughby, C. E.; Hutton, C.; McPherson, S.; Plummer, R.; Boddy, A. V; Curtin, N. J.; Jamieson, D.; Reeves, H. L. Imagestream Detection and Characterisation of Circulating Tumour Cells—A Liquid Biopsy for Hepatocellular Carcinoma? *J. Hepatol.* **2016**, 65 (2), 305–313.
- [5] Poudineh, M.; Sargent, E. H.; Pantel, K.; Kelley, S. O. Profiling Circulating Tumour Cells and Other Biomarkers of Invasive Cancers. *Nat. Biomed. Eng.* **2018**, 2 (2), 72–84.
- [6] Kulaç, İ. Sıvı Biyopsi: Dolaşımdaki Tümör Hücreleri Kavramı ve Prostat Kanseri Hastalarının Takip/Tedavisindeki Önemi. *Bull. Urooncology* **2014**, 13, 196–200.
- [7] Xu, L.; Shamash, J.; Lu, Y.-J. Circulating Tumor Cells: A Window to Understand Cancer Metastasis, Monitor and Fight against Cancers. *J. Can. Res. Updates* **2015**, 4 (1), 13–29.
- [8] Gevari, M. T., Parlar, A., Torabfam, M., Koşar, A., Yüce, M., & Ghorbani, M. (2020). Influence of fluid properties on intensity of hydrodynamic cavitation and deactivation of Salmonella typhimurium. *Processes*, 8(3), 326.
- [9] Mishra, C.; Peles, Y. Flow Visualization of Cavitating Flows through a Rectangular Slot Micro-Orifice Ingrained in a microchannel. *Phys. Fluids* 2005, 17 (11), 113602.
- [10] Medrano, M.; Pellone, C.; Zermatten, P. J.; Ayela, F. Hydrodynamic Cavitation in Microsystems. II. Simulations and Optical Observations. *Phys. Fluids* 2012, 24 (4), 47101.
- [11] J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, D.M. Parkin, M. Piñeros, A. Znaor, F. Bray, Cancer statistics for the year 2020: An overview., *Int. J. Cancer*. (2021).

- [12] A. Özbey, M. Karimzadehkhoei, S. Akgönül, D. Gozuacik, A. Koşar, Inertial focusing of microparticles in curvilinear microchannels, Sci. Rep. 6 (2016) 38809.

RAPOR TASLAKLARI İLE İLGİLİ NOT:

- Yukarıda yer alan 10 madde en fazla 16 (on altı) sayfada anlatılacaktır.
- Kapak ve içerik olmak üzere en fazla 17 sayfa olacaktır.
- Tüm raporlar akademik rapor standartlarına uygun olarak yazılmalıdır.
- Her rapor bir kapak sayfası içermelidir.
- Yazı tipi: Times New Roman, Punto: 12, Satır Aralıkları: 1,15, iki tarafa yaslı, sayfa kenar boşlukları üst-alt-sağ-sol 2,5 cm olmalıdır. Cilt payı bırakılması gerekmemektedir.
- Rapor içindeki cümleler birbirinin aynı ve tekrarı niteliğinde olmamalıdır.
- Kaynaklardan alınan cümleler ve ifadeler proje rapor yazarının uyarlamalarına sahip olmalı kopyala – yapıştır ile doğrudan alınan cümlelere yer verilmemelidir.
- Raporunda, Web sitemizde yer alan Geçmiş yıl Raporlarından yararlanmış olan takımlarımız alıntı yaptığını ilgili sayfada belirtmesi gerekmektedir. Açıklamayı alıntı yapılan cümlenin ardından belirtmeniz gerekmektedir. ALINTI FORMATI: "Alıntı yapılan Cümle/ler" (Yıl, Yarışma Adı, Kategori, Takım Adı) ÖRNEK ALINTI: "Enkazda depremzedenin nerede olduğunu tespit edilememesi, enkaz kaldırma ve depremzede arama çalışmalarını yavaşlatan en önemli sorundur." (2020, İnsanlık Yararına Teknoloji Yarışması, Afet Yönetimi, X Takımı)