ISSN(print) 1226-5012
J. Korean Oph. Opt. Soc. Vol. 18, No. 2, pp. 93-99, June 2013

# 종이-미세유체공학을 이용한 건성안 검사 용지 개발

서영태, 노혜란*
서울과학기술대학교 안경광학과, 서울 139-743
투고일(2013년 4월 22일), 수정일(2013년 5월 30일), 게재확정일(2013년 6월 15일)

**목적**: 본 연구는 현장현시 건성안 진단 테스트 중에 현재 사용되고 있으나 부정확한 결과로 신뢰도가 떨어지는 쉬르머 용지를 대체 할 수 있는 차세대 건성안 진단 테스트 용지를 미세유체공학을 이용하여 개발하고자 하였다. **방법**: 왁스로 패턴을 제조한 친수성 크로마토그래피 용지를 pH에 따른 색 변화가 나타나도록 안토시안으로 염색을 하였다. 인공 누액의 젖음 속도를 인공 누액과 32명의 참가자의 눈물을 이용하여 임상 측정하였다. **결과**: 인공 누액을 이용하였을 경우 쉬르머 용지에서는 소량의 용액은(0.5 ml이하) 흡수거리가 도출되지 않았으나 새로 개발된 용지는 시간에 따른 인공 누액의 흡수거리가 확연히 나타났다. 임상실험에서도 새로 개발된 검사 용지는 TBUT (tear break-up time)결과와 부합하는 건성안 진단 결과를 보였다. **결론:** 개발된 건성안 진단 용지는 간편하게 사용될 수 있을 뿐만 아니라 기존 쉬르머 용지와 같은 현장현시 건성안 진단 매체와 비교 했을 경우 건성안 판별의 정확성이 높았다.

**주제어**: 건성안 검사, 쉬르머 용지, 미세유체역학, 모세관 현상

## 서 론

국내외 건성안의 유병률은 점차 증가 하는 추세이며 건성안 환자 중 30% 이상이 중등도 이상의 증상을 겪는 것으로 알려져 있다.[1,2] 지금까지 알려진 건성안 유발의 주된 원인만도 눈물의 삼투압, 안구표면 손상 및 염증 등 다양하며 최근에는 마이봄샘의 오일 결핍도 하나의 주원인으로 인식되고 있다. 건성안에 대한 연구는 꾸준히 행해지고 있으나, 아직도 정확한 건성안의 치료법이나 발병원인은 밝혀지지 않은 실정이다.

세계 건성안 연구자들은 건성안을 크게 눈물 결핍형 건성안(ADDE, aqueous deficiency dry eye)과 증발형 건성안(EDE, evaporative dry eye)로 분류하고 있다.[2] 분류되는 종류에 상관없이 일반적으로 쉬르머 용지, 페놀 붉은 실 검사(phenol red test, PRT)등이 현장현시 초기 진단방법으로 이용된다. 그러나 이들 초기 진단법은 신뢰도가 낮은 것으로 알려져 있으며 검사기간 동안 환자들이 이물감, 불편함을 호소하기도 하여 사용방법 또한 편하지 않다.[3-5] 이를 보완/대체하기 위해 장비를 이용하는 추가 테스트를 하여 진단의 정확성을 높이는데 주로 NIBUT (non-invasive tear break-up time, 비침입성 눈물막 파괴시간),[6] TBUT (tear break-up time, 눈물막 파괴시간),[6] 세극등 현미경 검사(slit-lamp examination)[7], McMonnies 설문,[8] 진단적 염색법(rose bengal staining)[9]등이 이용된다. 이 중 TBUT는 사용의 간편함과 결과의 상대적인 정확성 때문에 건성안의 객관적인 실험중 하나로 종종 이용된다. 그러나 TBUT도 건성안의 복잡한 요인 때문에 독립적인 진단으로는 사용되지는 못하는 실정이다. 본 연구에서는 TBUT의 건성안 진단 결과와 쉬르머 용지와 개발된 검사 용지의 결과와 비교 실험 하고자 하였다.

본 연구는 기존 쉬르머 용지를 보완/대체할 수 있는 정확성이 향상된 신속한 차세대 건성안 검사 용지를 종이-미세유체공학을 이용하여 개발하고자 종이-미세유체공학을 도입하여 종이에 다양한 패턴을 제조하였다. 종이-미세유체공학으로 Whatman 종이에 눈물 및 용액이 흡수할 수 있는 친수성 부분의 폭을 작게는 수백 마이크로미터 크기까지 제조가 가능하다.[10-14] 이는 Whatman 용지를 수백 마이크로미터 너비로 임의대로 잘라서 쉬르머 용지처럼 사용하는 것과 같은 결과를 얻을 수 있으나 수백 마이크로미터 너비의 종이는 사용이 불편하며 눈물을 흡수시켜 흡수거리를 판단해야하는 현실적인 적용이 불가능하다. 종이에 마이크로미터 크기의 패턴은 감광성 고분자 또는 왁스로 제조가 가능하다. 감광성 고분자를 이용하는 경우 종이를 고분자 용액에 흡수시킨 후 원하는 패턴이 그려진 포토마스크

*Corresponding author: Hyeran Noh, TEL: +82-2-970-6231, E-mail: hrnoh@seoultech.ac.kr

(photomask)를 종이위에 올려놓은 후 UV광에 노출시키게 된다. 일정 시간 뒤에 UV광에 노출된 부분의 고분자는 가교되고 마스크에 가려 노출되지 않은 부분은 알코올과 아세톤으로 세척되어 원래의 종이 재질이 된다. 이에 따라 세척된 부분은 친수성 채널이 되고 고분자가 가교된 부분은 소수성 패턴을 나타내게 된다. 왁스를 이용하는 경우 상업적으로 이용되는 왁스프린터를 이용해 제조가 용이하며 대량생산도 가능하다. 왁스프린터로 종이에 패턴을 디자인한 뒤 왁스가 용융될 수 있도록 일정 온도로 종이를 가열하면 왁스가 종이의 반대 면까지 흡수하여 패턴이 있는 부분은 소수성 채널이 되고 패턴이 없는 부분은 친수성이 된다. 이 종이-미세유체공학은 수 백 마이크로미터 이내의 너비/부피에서 용액의 흐름을 조절할 수 있으며 전 세계적으로 활발히 연구되어지고 있다.[10-14] 특히 왁스로 종이에 소수성 패턴을 디자인할 수 있는 방법이 발표된 후에 당뇨, 콜레스테롤, HIV등 혈액, 소변을 이용한 각종 질병의 초기 진단 매체로 연구되어지고 있다.[14,15] 본 연구는 종이-유체미세공학을 이용하여 종이에 다양한 너비의 패턴을 디자인하고 개발된 종이 매체의 효용성을 임상 테스트해 보았다.

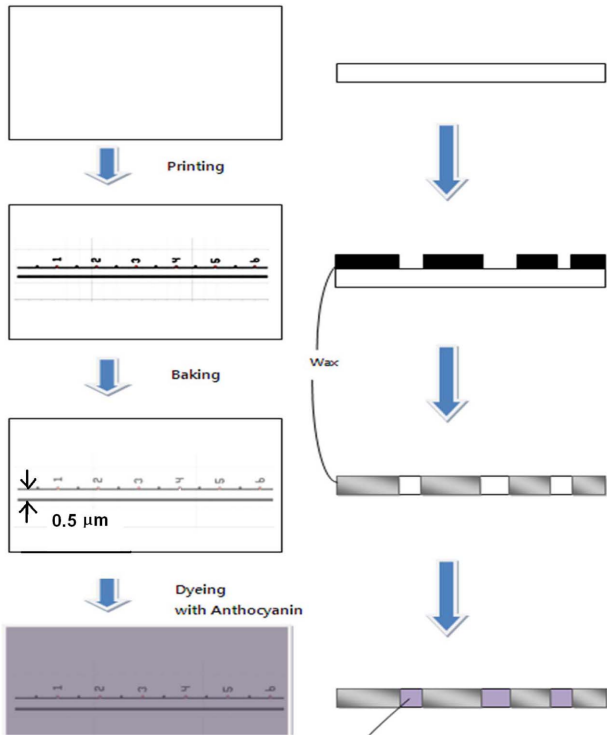


Fig. 1. Schematic illustration of the processes to produce hydrophobic patterned paper.

## 실험방법

### 1. 실험 재료

크로마토그래피 종이(Whatman chromatography paper no.1)를 이용하였다. 왁스프린터를 이용하여 다양한 패턴을 종이에 디자인한 후 wax printer(Xerox Color 8570 Solid Wax Printer)로 프린트하였다. 프린트된 종이를 150°C이상의 핫 플래이트에 약 2분간 종이를 올려놓은 후 왁스가 녹아 종이의 반대 면까지 흡수되도록 하였다. 마이크로미터 폭의 친수성 채널은 소수성 왁스가 흡수되고 종이가 약 10초간 쿨링(cooling)시킨 후 생성되었다(Fig. 1). Wax의 성분은 소수성 carbamates, hydrocarbons, 그리고 염색물질의 혼합물로 100°C 이하의 녹는점을 가지고 있다.

### 2. 안토시아닌 용액 추출

천연 재료(양배추 또는 블루베리)를 이용하여 100°C 이상의 물에 15분간 끓이고 난 뒤 필터(DOMO filters)를 이용하여 부유물이 없도록 거른 다음 용액을 식혔다. 천연소재의 안토시아닌을 이용하여 화학물질 사용에 의한 안 검사 시 유래될 수 있는 이물감이나 불편함을 감소시키고자 하였다. 종이 매체의 친수성 채널에 추출된 안토시아닌 용액을 흡수시키고 충분히 건조시킨 후 실험에 사용하였다. 안토시아닌은 샘플의 pH에 따른 색변화를 나타내는 물질로 인공누액이나 눈물(pH 7.0-7.6)에 반응하여 푸른색으로 변했다. 이 색변화로 샘플의 젖음 길이를 용이하게 파악하고자 하였으며 재료의 선택(양배추 또는 블루베리)에 따른 흡수길이 및 속도의 차이는 없어 따로 구별하지 않았다.

### 3. 인공 누액 제조

인공 누액은 Ratner등을 따라 눈물 단백질 알부민을 함유하여 제조하였다(0.01 M sodium citrate, 0.01 M sodium phosphate, 0.12 M NaCl, 그리고 0.02% sodium azide; pH 7.4).[16]

### 4. 임상 실험

TBUT을 측정하여 건성안 11안, 정상안 21안을 선정한 후, 쉬르머 용지와 새로 개발된 검사 용지를 이용하여 건성안 진단을 시행하고 비교하였다. 실험은 쉬르머 용지와 개발된 검사 용지를 하안검에 삽입 후 5분간 진행하였으며, 자극성 눈물량을 줄이기 위해 동일하게 눈을 감은 상태로 실시하였다. 정상안군과 건성안군은 TBUT(tear break up time) 측정으로 구별하였다. TBUT측정은 케라토미터를 이용해 눈물막 깨짐 현상이 10초 이하일 시 건성안으로 판별하였다. TBUT측정으로 구별된 정상안과 건성안 결과와 쉬르머 용지와 개발된 검사 용지에 의한 건성안 진단과 비교하였다.

### 5. 통계처리

수집된 수치는 SPSS 프로그램을 이용하여 신뢰도 분석

을 하였으며, 통계적 유의성은 t-test로 확인하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 모세관 현상을 이용한 흡수현상의 이해

친수성 채널의 폭은 200 mm이상 다양한 너비로 제작이 가능하다. 소수성 왁스에 의해 생성된 평행한 선에 의해 만들어지는 친수성 채널의 폭은 다음 공식에 따라 계산하였다.[17]

$$W_C = W_G - 2L \quad (1)$$

여기서 $W_C$는 친수성 채널의 폭이며 $W_G$는 왁스패턴으로 만들어진 직선의 거리이며 L은 종이로 흡수된 왁스의 폭이다.

샘플 용액의 젖음 현상은 Lucas-Washburn에 의해 모세관 즉 친수성 종이채널 속으로 흡수한 거리의 제곱근은 시간에 비례하다고 알려져 있다.[17-19]

$$h^2 = \frac{r\gamma\cos\theta}{2\eta}t = Kt \quad (2)$$

$$R \equiv \frac{1}{K} \quad (3)$$

여기서 h는 흡수거리이고 r은 기공의 반지름, cosθ: 액체의 표면장력, $\eta$: 액체의 점성, t: 시간, K: 모세관의 곡률, R: 반지름이다. 이 공식에 따르면 본 연구에 쓰인 종이 재질, 샘플 용액을 동일하게 유지할 때 흡수거리는 곡률 즉 친수성채널의 넓이와 시간에 따른 일차방정식의 상관관계가 있음을 알 수 있다.

Fig. 2는 친수성 채널의 넓이와 흡수시간에 따른 인공 누액의 흡수거리를 나타낸 그래프이다. 친수성 채널의 폭을 0.5~5.0 mm로 제작한 후 인공 누액 용액의 시간당 흡수거리를 나타낸 결과 친수성 채널의 폭이 좁아질 수 록 흡수거리는 증가하는 양상을 나타냈다. 또한 시간이 경과함에 따라 흡수거리도 일정하게 증가하였다. 이는 공식 2의 예측에 부합하여 흡수거리(h)$^2$은 시간(t)과 곡률(K)에 비례함을 알 수 있다. 또한, 친수성 채널의 폭이 줄어듦에 따라 기울기 K값이 증가하는데 이는 폭이 작아질수록 곡률의 반지름(R)도 작아져 곡률(K)값이 커지기 때문으로 해석된다.[17-19]

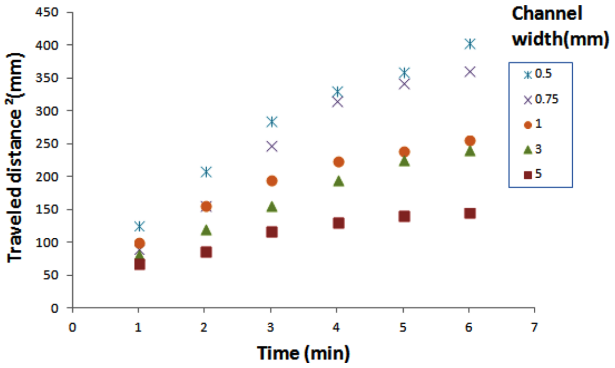


Fig. 2. Changes in liquid traveling distance as increasing hydrophilic channel width.

### 2. 추출된 안토시아닌의 농도에 따른 흡수거리 변화

인공 누액(pH 7.6)이 용지에 흡수되는 거리를 육안으로 편리하고 정확하게 파악하기 위해 안토시아닌을 입힌 용지를 이용하였다. 이 때, 안토시아닌의 농도가 인공 누액의 종이로의 젖음 속도에 영향을 미치는지 알아보기 위하여 안토시아닌 추출액의 wt%농도에 따른 샘플의 흡수거리 차이

Table 1. Distance traveled by samples as increasing extracted anthocyanin concentration and hydrophilic channel width

| Concentration (wt%) | Time (min) / Channel width (mm) | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 8.8 | 5 | 10.0 | 11.0 | 12.0 | 13.1 | 13.0 |
| | 1 | 9.5 | 12.5 | 15.8 | 17.8 | 18.8 |
| | 0.75 | 11.3 | 14.5 | 16.9 | 19.0 | 20.1 |
| 35 | 5 | 9.5 | 10.5 | 12.1 | 12.8 | 13.0 |
| | 1 | 8.5 | 13.0 | 16.0 | 18.0 | 19.1 |
| | 0.75 | 10.5 | 14.2 | 18.1 | 19.2 | 19.7 |
| 12.5 | 5 | 11.1 | 12.0 | 13.0 | 13.7 | 14.0 |
| | 1 | 10.0 | 12.1 | 15.1 | 17.0 | 18.5 |
| | 0.75 | 10.3 | 13.3 | 16.5 | 17.5 | 19.3 |
| 50 | 5 | 10.1 | 11.0 | 12.7 | 13.0 | 13.5 |
| | 1 | 8.5 | 13.1 | 15.2 | 17.5 | 18.5 |
| | 0.75 | 11.2 | 14.5 | 17.0 | 19.1 | 20.0 |

Table 2. Colorimetric displays of samples with varying pH

| | |
|---|---|
| HCl pH 2 | |
| Artificial tears pH 7.4 | |
| Tears pH 7.6 | |
| NaOH pH 9 | |

를 비교하였다(Table 1). 그 결과 안토시아닌 추출액의 농도가 50 wt%인 경우와 안토시아닌이 없는 친수성 종이 자체(0 wt%)의 경우의 흡수거리 차이가 오차범위 내에 있어 그 차이가 미미한 것으로 나타났다. 따라서 본 연구에 사용된 안토시아닌의 농도(8~50 wt%)는 인공 누액의 흡수거리에 미치지 않음을 알 수 있었다.

### 3. pH 변화에 따른 검사 용지의 색변화

Table 2는 샘플용액(산성, 중성, 염기성)의 pH에 따른 개발된 용지의 색변화를 나타내었다. 강산과 강염기뿐만 아니라 약염기인 눈물이 흡수되자 종이의 색변화가 육안으로 구분되었다. 따라서 개발된 검사 용지로 눈물을 이용하여 흡수 길이가 육안으로 구별되는 건성안 진단이 가능함을 확인했다. 본 연구에 사용된 안토시아닌 추출액은 용액의 산성도를 구분하기 위함이 아니고 종이의 젖음 현상과 젖음 길이를 구분하기 위한 것이므로 안토시아닌 재료의 종류(양배추, 블루베리)나 농도, 그리고 순도는 고려되지 않았다.

### 4. 인공 누액의 흡수속도 비교

#### 1) 샘플 용액 종류에 따른 흡수속도

눈물을 대체하기 위해 인공 누액을 샘플 용액으로 사용하였는데 기존 논문들에는 인공 누액의 제조방법에 따라 단백질 및 전해질의 함유량이 다르게 알려져 있다.[16,20,21] 단백질과 같은 용매의 내용물 함유량의 차이에 따른 종이로의 흡수거리에 차이가 있는지 알아보기 위해 제조된 인공 누액과 증류수의 개발된 검사 용지로의 흡수 속도를 비교하였다(Fig. 3). 증류수와 인공 누액의 시간별 흡수거리 차이를 측정한 결과 샘플 용액에 따른 흡수거리는 큰 차이를 나타내지 않았다. 흡수 속도에 영향을 미치는 인자로 용액의 특성에 의한 것은 Washburn 공식 1에 의하면 용액의 점도인데 실험에 사용된 인공 누액과 증류수의 점도는 측정결과 동일하였으며 소량의 단백질 함유 유무로 용액의 점도에는 영향을 크게 미치지 않는 것으로 파악된다.[22]

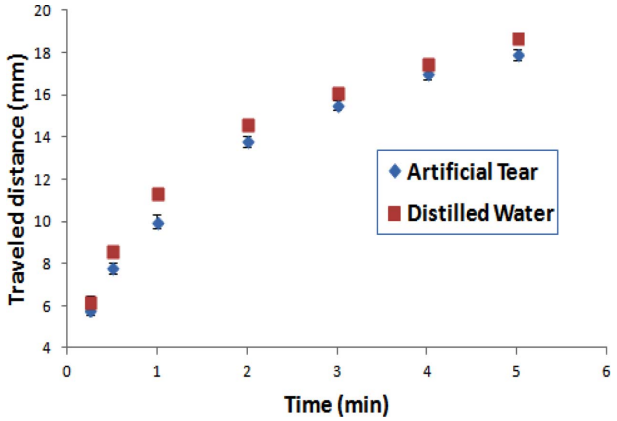


Fig. 3. Distances traveled by artificial tear or distilled water as a function of time.

#### 2) 한정된 양의 인공 누액의 흡수속도 변화

쉬르머 용지와 개발된 용지에 동일 눈물량을(5 μl) 떨어뜨렸을 경우 시간별 흡수거리 차이를 알아보았다(Fig. 4). 그 결과 쉬르머 용지의 경우 초기 30 초 내에 용액이 거의 흡수되었으며 그 후 흡수량이 일정하게 유지 되었지만, 개발된 용지는 7분 동안 계속적으로 인공 누액의 흡수거리가 증가되는 양상을 나타내었다. 특히 쉬르머 용지를 이용한 경우 용액을 떨어뜨림과 동시에 대부분의 용액이 흡수되어 초기시간이후 흡수거리 변화가 미미하게 나타나 흡수속도를 판별하기가 어려웠다. 그러나 개발된 검사 용지의 경우 15초 이후부터 2분 내에 증류수의 흡수거리가 급격하게 증가하여 일정한 속도의 흡수율을 나타내었다. 또한 5회 이상 반복 측정한 결과 쉬르머 용지의 경우 개발된 검사 용지에 비해 2배 이상 큰 오차율을 나타내어 동일양의 인공 누액 용액으로 측정한 실험에서 정확도가 떨어졌다. 쉬르머 용지의 부정확성은 기존 임상실험에서도 연구되었는데[7,9,23] 이는 쉬르머 용지의 상대적으로 넓은 흡수 폭(개발된 검사 용지의 최대 10배)으로 인해 눈물 또는 인공 누액의 공기 접

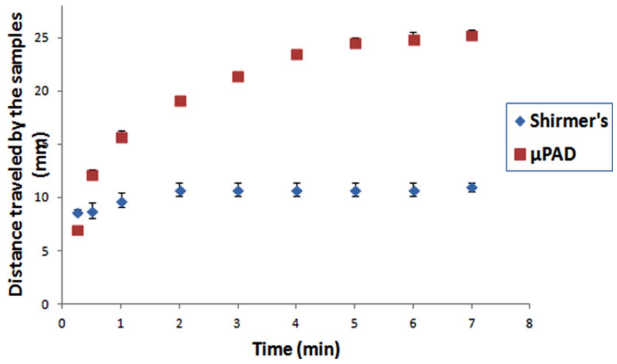


Fig. 4. Comparison of fluid distribution rates through a Shirmer's or a paper microfluidic device with finite sample volume (5 μl).

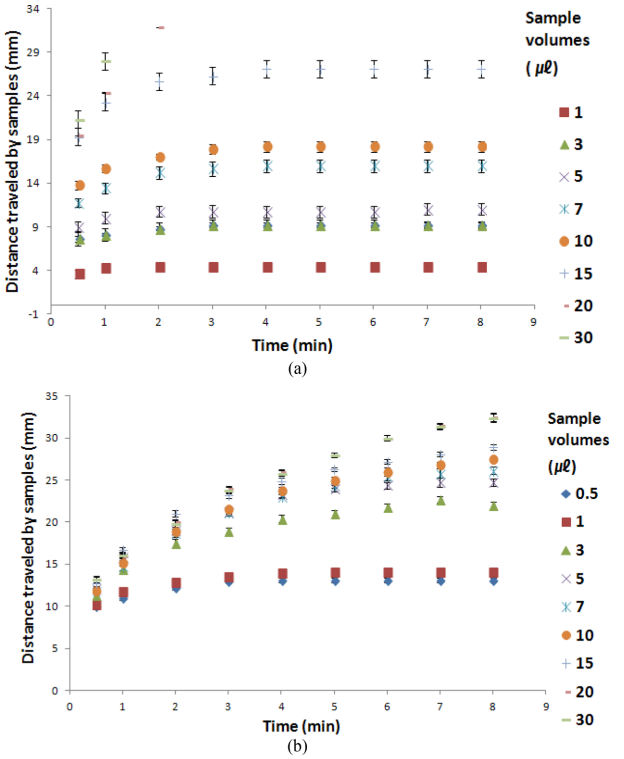


Fig. 5. Comparison of fluid distribution rates through a Shirmer's or a paper microfluidic device with varying sample volumes. (a) Shirmer's and (b) paper microfluidic device.

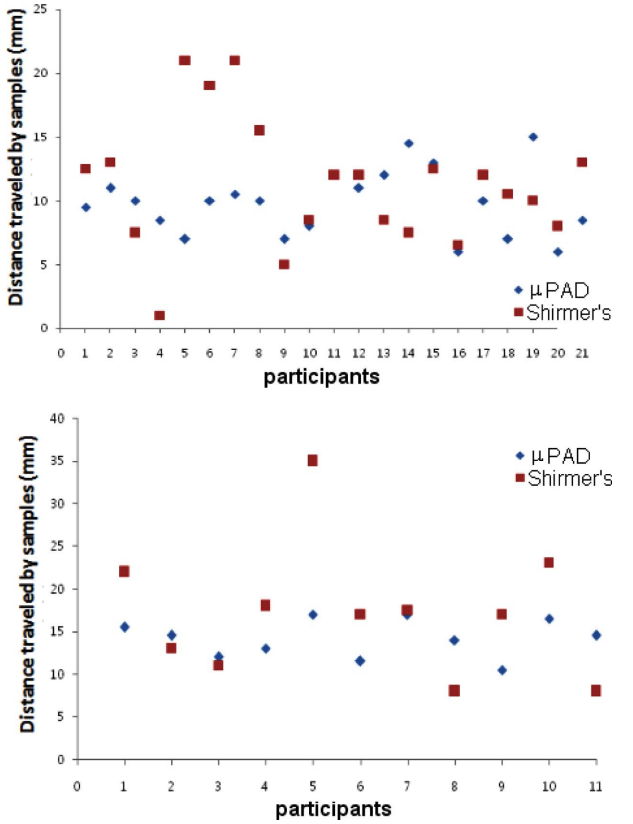


Fig. 6. Distance traveled by tear samples from participants. Top: Dry eyes evaluated using TBUT. Bottom: Normal eyes evaluated using TBUT.

촉 면적이 늘어남에 따라 인공 누액의 공기 중으로의 증발양이 많아지기 때문으로 이해된다.

### 3) 인공 누액의 양에 따른 흡수거리 변화

Fig. 5는 인공 누액의 양에 따른 시간별 쉬르머 용지와 개발된 검사 용지내의 흡수거리를 나타내었다. 쉬르머 용지의 경우 1 μl~15 μl의 인공 누액은 흡수거리가 시간 관계없이 동일하게 나타났으며 20 μl~30 μl와 같이 상대적으로 많은 양의 경우 초기 흡수거리의 변동 폭이 크게 나타났다. 1 μl 이하의 소량의 인공 누액에는 흡수거리는 육안으로 파악되지 않았다. 개발된 용지는 0.5 μl~3 μl의 소량으로도 10 mm이상 흡수되어 뚜렷한 거리 변화가 나타났다. 또한, 5 μl~30 μl의 인공 누액을 이용하였을 때에는 시간별 흡수거리가 상승 곡선으로 일정하게 나타났다. 따라서 쉬르머 용지는 극소량의 용액으로는 흡수거리를 파악하기가 어려웠으나 새로 개발된 검사 용지는 실험에 사용된 극소량 및 소량의 용액으로 확연한 흡수거리 변화 차이를 보였다.

### 5. 눈물 흡수거리 변화

정상안 11안과 건성안 21안을 대상으로 쉬르머 용지와 개발된 검사 용지의 눈물 흡수거리 변화를 측정하였다(Fig. 6). 그 결과 쉬르머 검사의 경우 TBUT 측정으로 구별된 건성안, 정상안과 차이를 보여 건성안을 구분하기에 어려움이 있었다. 일반적으로 쉬르머 용지의 흡수거리 10 mm를 전후하여 건성안 판단을 하는데 TBUT측정으로 정상안으로 분류된 경우에도 쉬르머 용지로는 2 mm 흡수거리를 나타내기도 하고 건성안으로 분류된 경우에 15 mm 이상 흡수되기도 하였다. 종이-미세 유체공학을 이용한 건성안 검사 용지를 이용한 임상 실험 결과 정상안의 경우 5분 경과 후 눈물의 흡수거리가 9.5 ± 0.5 mm 이고 건성안의 경우 14.4 ± 0.7 mm로 나타났으며 각각의 수치의 t값은 0.009로 통계적으로 유의하게 다른 것으로 나타났다. 따라서 개발된 용지로 인한 건성안 판단 결과는 TBUT측정으로 구별한 결과와 크게 다르지 않게 건성안과 정상안의 구분이 되는 것을 알 수 있었다.

## 결 론

본 연구는 눈에 직접적인 약물투여 없이 손쉽게 사용할 수 있는 건성안 진단 방법을 연구하였다. 약물투여 없이 가능한 기존의 건성안 진단 방법으로는 쉬르머 용지 검사와 페놀 붉은 실 검사가 대표적이다. 쉬르머 용지 검사는 사용이 간편하고 저렴한 비용의 이점이 있어 흔히 사용되고 있

으나 진단결과가 부정확하며 재현성이 낮은 것으로 알려져 있다.[7,9,23,24] 페놀 붉은 실 검사는 일반적으로 쉬르머 용지보다 정확하고 신속한 검사가 가능하나 페놀 붉은 실 검사는 쉬르머 용지보다 상대적으로 높은 비용과 사용의 불편함 뿐 아니라 사용자에 따른 오류가 많은 것으로 알려져 있어 사용이 제한된다.[24] 본 연구에서 개발된 진단용지는 마이크로미터크기의 친수성 패턴을 만들어 기존의 쉬르머 용지보다 10배 이상 좁은 흡수 폭으로 소량 눈물의 흡수거리를 극대화하였다. 인공 누액의 흡수속도를 비교한 결과 일정시간(2~3분)이후 용지 내 흡수거리가 일정하게 증가하였다. 인공 누액의 양에 따른 흡수거리를 측정한 결과 쉬르머 용지로는 1 μL 이하의 소량의 용액으로는 흡수거리를 육안으로 파악하기가 어려웠다. 그러나 개발된 용지는 소량으로도(0.5 μL~3 μL) 흡수속도 변화를 관찰할 수 있었다. 정상안과 건성안을 포함하는 32안의 임상 실험의 결과는 TBUT 측정 결과와 부합하는 건성안 구분이 가능하였다. 따라서 개발된 검사지로 정확성이 보다 향상된 건성안 검사가 가능해짐을 알게 되었다.

## 감사의 글

본 연구는 연구재단 과제 2012002809와 2013년도 서울과학기술대학교 교내 학술연구비로 연구되었습니다.

## REFERENCES

[1] Lemp M, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks G, Kinshita S, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. Ocul Surf. 2007;5(2):75-92.

[2] Nichols KK, Foulks GN, Schaumberg DA, Smith JA. The changing times in dry eye research. Optom Vis Sci. 2008;85(8):613-614.

[3] Lee BJ, Hong JH, Jung DI Park MJ. A study on the confidence of dry eye diagnosis methods. J Korean Oph Opt Soc. 2008;13(1)15-20.

[4] Kim SA, Seo ES, Lee YH, JM Kim JM. A comparative study of contact lens wearer with dry-eye patient on tear function tests. J Korean Oph Opt Soc. 2004;9(2):301-312.

[5] Ryu CH, Park HJ, Kim JM, Lee SA Ra, MS. A study on distribution of dry eye and diagnosis methods. J Korean Oph Opt Soc. 2000;5(2):91-98.

[6] Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. Curr Eye Res. 1985;4(1):1-7.

[7] Sahai A, Malik P. Dry eye: prevalence and attributable risk factors in a hospital-based population. Indian J Ophthalmol. 2005;53(2):87-91.

[8] McMonnies CW, Ho A. Patient history in screening for dry eye conditions. J Am Optom Assoc. 1987;58(4):296-301.

[9] Paschides CA, Kitsios G, Karakostas KX, Psillas C, Moutsopoulos HM. Evaluation of tear break-up time, Schirmer's-I test and rose bengal staining as confirmatory tests for keratoconjunctivitis sicca. Clin Exp Rheumatol. 1989;7(2):155-157.

[10] Ali MM, Aguirre SD, Xu Y, Filipe CD, Pelton R, Li Y. Detection of DNA using bioactive paper strips. Chem Commun. 2007;21(43):6640-6642.

[11] Martinez AW, Phillips ST, Wiley BJ, Gupta, M, Whitesides GM. FLASH: A rapid method for prototyping paper-based microfluidic devices. Lab Chip. 2008;8(12):2146-2150.

[12] Noh N, Phillips ST. Fluidic Timers for Time-Dependent, Point-of-Care Assays on Paper. Anal Chem. 2010;82(19): 8071-8078.

[13] Noh H, Phillips ST. Metering the capillary-driven flow of fluids in paper-based microfluidic devices. Anal Chem. 2010;82(10):4181-4187.

[14] Kim HS, Noh H. Quantifying the Fluid Volumes in Paper Microfluidic Devices for Dry Eye Test. Macromol Res. 2013;21(7):788-792

[15] Carrilho E, Martinez AW, Whitesides GM. Understanding Wax Printing: A Simple Micropatterning Process for Paper-Based Microfluidics. Anal Chem. 2009;81(16):7091-7095.

[16] Bohnert JL, Horbett TA, Ratner BD, Royce FH. Adsorption of proteins from artificial tear solutions to contact lens materials. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988;29(3): 362-373.

[17] Washburn, E. The dynamics of capillary flow. Phys Rev. 1923;17(3):273-283.

[18] Washburn, EW. Note on a method of determining the distribution of pore sizes in a porous material. Proc Natl Acad Sci U.S.A, 1921;7(4):115-116.

[19] Kissa, E. Wetting and Wicking. Tex Res J. 1996;66(10): 660-668.

[20] Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. Am J Ophthalmol. 1989;107(4):348-355.

[21] McCann LC, Tomlinson A, Pearce EI, Papa V. Effectiveness of artificial tears in the management of evaporative dry eye. Clin. Sci. 2012;31(1):1-5.

[22] Frensdorff HK, Watson MT, Kauzmann W. The Kinetics of Protein Denaturation. IV. The Viscosity and Gelation of Urea Solutions of Ovalbumin 1. J Am Chem Soc. 1953; 75(21):5157-5166.

[23] Saleh TA, McDermott B, Bates AK, Ewings P. Phenol red thread test vs Schirmer's test: a comparative study. Eye(Lond). 2006;20(8):913-915.

[24] Tomlinson A, Blades, KJ, Pearce EI. What does the Phenol Red Thread Test Actually Measure?. Optom Vis Sci. 2001;78(3):142-146.

# Development of Paper-based Microfluidic Device for Dry Eye Test

Young Tae Seo and Hyeran Noh*

Dept. of Optometry, Seoul National University of Science & Technology, Seoul, 139-743, Korea
(Received April 22, 2013: Revised May 30, 2013: Accepted June 15, 2013)

**Purpose**: The aim of this study was to develop a dry eye test method using a paper based microfluidic device that improves inaccuracy caused by using one of current point-of-care dry eye tests such as Shirmer's. **Methods**: Wax printed hydrophilic chromatography papers were dyed with anthocyanin extracts to detect colorimetric display of liquid samples with varying pH. Fluid distribution rates were measured using artificial tears and human tears directly from 32 subjects. **Results**: With Shirmer's, fluid distribution rates with small amount of samples (less than 0.5 μl) were not displayed. However, with paper based microfluidic device, fluid imbibition distances over time were clearly showed. Also clinical results of dry eye from newly developed paper based microfluidic device showed correlation with the results from tear break up time tests. **Conclusions**: The newly developed paper based microfluidic devices were easy to use and exhibited more accurate clinical results than current dry eye point of care tests such as Shirmer's.

**Key words:** Dry eye test, Shirmer's test, Microfluidics, Capillary action