



طراحی، شبیه‌سازی و ساخت حسگر موج سطحی به همراه عملگر دی‌الکتروفورز جهت اندازه‌گیری میزان تجمع سلول‌های هدف روی تراشه

رضا غیور¹، یوسف حجت^{2*}

1- دانشجوی دکتری، مهندسی مکانیک، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

2- دانشیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

* تهران، صندوق پستی 14115-111، yhojjat@modares.ac.ir

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: 30 شهریور 1396

پذیرش: 02 بهمن 1396

ارائه در سایت: 21 بهمن 1396

کلید واژگان:

SAW

دی‌الکتروفورز

سلول

نانوییوم

چکیده

در حسگرهای موج صوتی سطحی، سلول‌های هدف توسط لایه فداشونده شامل آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی به دام انداخته می‌شوند. در این ایده جدید، لایه فدا شونده با عملگر دی‌الکتروفورز جایگزین می‌شود که عملکرد سریع‌تری دارد، یک بار مصرف نیست و برای سلول‌های متفاوت نیز قابل استفاده است. مقادیر بهینه پارامترهای اثرگذار بر این حسگر به دست آمده است. رفتار موج صوتی سطحی که از نوع "لاو" است، برای زیر لایه لیتیوم نیوبات با لایه هدایت موج ZnO شبیه‌سازی شده است. آنالیز حساسیت و ارتباط آن با جایجایی حسگر برای ساختار الکتروود متمرکز و غیرمتمرکز انجام شده است. نتایج آزمایش‌های عملی نشان می‌دهد که برای تعداد ذرات هدف یکسان، ساختار متمرکز دایره‌ای، حساسیت بیشتری دارد. حسگر با سلول‌های سالم و سرطانی و برای سلول‌های مغز و روده در فرکانس 142 MHz مورد آزمایش قرار گرفت. به دام انداختن سلول‌های هدف توسط عملگر دی‌الکتروفورز انجام پذیرفت و اندازه‌گیری میزان تجمع آن توسط حسگر موج سطحی با موفقیت انجام شد. افت انرژی موج از پورت فرستنده به گیرنده و نیز شیفت فرکانس، دو مشخصه تمایزی بین سلول‌های سالم و سرطانی است. کاهش 90، 80 کیلوهرتز در پیک فرکانس 4.99 و 6.69 دسی بل افت کمتر برای سلول‌های سرطانی در مقابل سلول‌های سالم به ترتیب برای دو نوع سلول روده و مغز انسان مشاهده گردید. زمان به دام انداختن و اندازه‌گیری میزان تجمع سلول هدف حدود 5-10 ثانیه گزارش می‌گردد، که در مقایسه با روش‌های متعارف (10-15 دقیقه) کاهش چشمگیری را نشان می‌دهد.

Design, fabrication and performance of DEP-SAW sensor for aggregation measurement of cells on a lab on chip

Reza Ghayour, Yousef Hojjat*

Department of Mechanical Engineering, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

* P.O.B. 14115-111 Tehran, Iran, yhojjat@modares.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 21 September 2017
Accepted 22 January 2018
Available Online 10 February 2018

Keywords:

SAW
Dielectrophoresis
Cell
Nanowire

ABSTRACT

In surface acoustic wave sensors, target cells are trapped by sacrificial layer, containing antigens and antibodies. In this new idea, sacrificial layer is replaced by dielectrophoresis electrodes. Fast response and not being disposable and usability for various types of cells are its advantages. In order to design and fabricate the sensor, the optimized values of effective parameters have been investigated. The behavior Love wave - which is used in this sensor - is simulated with lithium Niobate as substrate and ZnO layer as guiding layer. Two types of focus and unfocused interdigital transducer electrodes for sensor are investigated. The results of the sensitivity analysis and its relationship with the sensor displacement are presented. In graphs, results indicate that the focused circular structure is more sensitive, when the number of target cells in the fluid channel is more. The sensor was tested in 142 MHz for healthy and cancerous brain and intestinal cells. The suggested sensor has good results for measurement of cells aggregation. Wave power loss in transmission from sender to receiver ports and frequency shift are two special properties for detecting healthy and cancerous cells. Results show 80 and 90 KHz decrease in frequency and 4.99 and 6.69 dB loss decrease in cancerous cells comparing to healthy cells in brain and intestinal cells respectively. In this sensor, trapping, detecting and measurement of aggregation, happens in 5-10 second, which is an outstanding result compare to 10 - 15 minutes in conventional methods.

1- مقدمه

وایت و ولتمر در سال 1965 ارائه گردید [2]. موج صوتی سطحی، یکی از انواع موج‌های صوتی است که در امتداد سطح یک ماده منتشر می‌شود. این موج توسط الکتروودهای شانه‌ای تولید می‌گردد. به طوری که الکتروودهای فلزی

انتشار موج آکوستیکی به صورت سطحی در مواد پیزو ابتدا توسط لورد رایلی در سال 1885 ارائه گردید [1]. در ادامه استفاده از الکتروودهای شانه‌ای توسط

Please cite this article using:

R. Ghayour, Y. Hojjat, Design, fabrication and performance of DEP-SAW sensor for aggregation measurement of cells on a lab on chip, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 18, No. 02, pp. 351-358, 2018 (in Persian)

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

www.mme.modares.ac.ir

می‌باشند. در پلیمرها دمپینگ بیشتری نیز صورت خواهد گرفت و این باعث می‌شود تا کل انرژی میرا گردد. موج لاو یک نوع موج صوتی سطحی است که شامل یک موج برشی در راستای عمود بر جهت انتشار و مماس بر سطح می‌باشد و هنگامی تولید می‌شود که یک لایه هدایت موج روی بستر پیزوالکتریک قرار می‌گیرد و با تحریک به‌وسیله میدان الکتریکی، حرکت برشی افقی روی سطح را باعث می‌شود. شرط اصلی مورد نیاز برای انتشار موج لاو آن است که سرعت برشی لایه هدایت موج، می‌بایست کم‌تر از سرعت صوت در زیرلایه باشد. از جمله امواج سطحی دیگر می‌توان به امواج از نوع "لیکی" که توسط زیر لایه LiTaO_3 با زوایای خاص تولید می‌شود، یا یک موج "بالک اسکیمینگ" سطحی تولید شده توسط زیر لایه کوارتز با یک لایه هدایت‌کننده موج اشاره نمود [9]. موج لاو به دلیل حساسیت بالا برای اندازه‌گیری خواص مایعات (به‌عنوان مثال ویسکوزیته و دانسیته) [10-12] به‌عنوان حسگر زیستی [13]، حسگر شیمیایی [14] و تست لایه‌های کامپوزیت [15] استفاده می‌شود. از روش‌های شناسایی حسگر لاو می‌توان به لایه‌های حساس از جنس لایه اکسید گرافن به‌عنوان شناسایی گازهای شیمیایی [16] نیز نام برد. تفاوت دو موج رایلی و لاو در شکل 1 نشان داده شده است.

از عوامل خارجی که می‌تواند منجر به تغییر سرعت موج صوتی سطحی گردد، می‌توان به تشکیل لایه نازک بر روی بستر پیزوالکتریک که در آن موج منتشر می‌شود، اشاره نمود و یا هنگامی که ماده واکنش دهنده با این لایه نازک برهمکنش داشته و یا تفاوت در میدان الکتریکی و یا یک اثر بارگذاری ایجاد گردد. در این دسته شناسایی‌ها، سنجش گازها و مواد شیمیایی، زیستی، مولکولی و غیره، با ایجاد تغییرات در ضریب هدایت لایه سنجش یا با تغییرات جرم بر روی خط تأخیری، هنگامی که مولکول‌های موردنظر جذب می‌شوند، ایجاد می‌شود [17].

همان‌طور که بیان شد حسگرهای موج صوتی سطحی بر اساس تغییر در خواص مکانیکی خط تأخیری که موجب تغییر سرعت صوت، میزان افت امواج و یا تغییر رزونانس مجموعه می‌گردد، عمل می‌نمایند. در این نوع عملگرها در صورتی که لایه فدا شونده که روی خط تأخیری قرار گیرد و با ذرات هدف واکنش نشان دهد، می‌تواند ذرات مختلف را شناسایی کند، همچنین اگر بتوان با استفاده از روشی مشکل یک‌بارمصرف بودن حسگر را برطرف نمود، چشم بزرگی در این حسگرها روی خواهد داد.

در این تحقیق برای حل مشکل یک بار مصرف نبودن حسگر، زیرساختی پیشنهاد شده است که از پدیده دی‌الکتروفورز به‌جای لایه واکنشگر و فدا شونده استفاده گردد. در پدیده دی‌الکتروفورز هنگامی که ذرات تحت اثر میدان الکتریکی غیریکنواخت قرار گیرند، در صورتی که ضریب گذردهی الکتریکی ذرات کمتر از سیال اطراف باشد موجب می‌شود، که ذرات از جایی که بیشترین گرادیان الکتریکی وجود دارد، دور شوند، که به آن دی‌الکتروفورز منفی گویند (شکل 2-a).

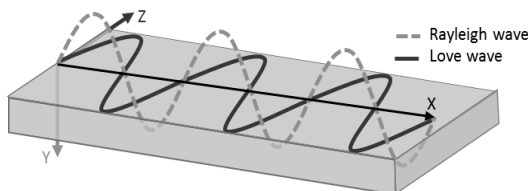


Fig. 1 Displacement direction of Rayleigh and Love waves

شکل 1 جهت جابجایی موج رایلی و لاو

با فواصل یکسان، روی یک ماده پیزوالکتریک پوشش داده می‌شوند. هنگامی که یک موج سینوسی با دوره تناوب مشخص برای الکترودهای شانه-ای اعمال می‌شود، ارتعاش در سطح زیرلایه تولید شده و یک موج صوتی، عمود در جهت الکترودها ایجاد می‌نماید. این نوع موج در سطح ماده پیزوالکتریک به‌دور از الکترودها در دو جهت جلو و پشت آنها انتشار می‌یابد. در امواج سطحی، موج تنها در ناحیه سطح و یفر موقعیت دهی شده و به‌اندازه یک طول موج در عمق نفوذ می‌کند. این بدین معنی است که این موج یک چگالی انرژی بسیار بالا در سطح خود دارد، از این‌رو موج صوتی سطحی نام‌گذاری می‌شود. سرعت موج در مواد پیزوالکتریک 10^{-5} کوچک‌تر از امواج الکترومغناطیسی می‌باشد. بنابراین طول موج انتقالی در مواد پیزوالکتریک دارای یک فاکتور 10^{-5} برابر کوچک‌تر از امواج الکترومغناطیسی می‌باشد و می‌تواند به‌عنوان یک وسیله فشرده در نظر گرفته شود [3]. استفاده از حسگرهای موج صوتی سطحی امروزه بسیار گسترده شده است. حسگرهای زیستی که بر این اساس عمل می‌نمایند، می‌تواند یک جایگزین ارزان برای حسگرهای بیولوژیکی پرهزینه‌ای مانند دستگاه رزونانس پلاسمون سطحی¹، روش‌های شناسایی آزمایش ایمونوفلور² و یا آزمایش ایمونورادیویی³ باشد [4,5]. تمامی روش‌های بیان‌شده دو عیب عمده دارند: اولاً هزینه‌های بسیار زیادی دارند و ثانیاً تنها حساس به یک نوع ذره و یا سلول می‌باشند. حسگرهای موج صوتی سطحی به دلیل ارزان بودن، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند، اما محدودیت‌هایی نیز دارند، به‌طوری‌که اولاً لایه واکنش‌گر با آنتی‌ژن مخصوص، تنها حساس به یک نوع ذره هدف بیولوژیکی می‌باشند، ثانیاً لایه واکنش‌گر یک‌بارمصرف بوده و به دلیل واکنش دادن با ذره هدف، دیگر قابل‌استفاده نمی‌باشد.

این دسته حسگرها عمدتاً دو نوع ساختار اساسی دارند. نوع اول تک پورت است، که تشدیدکننده نامیده می‌شود. این نوع تنها یک مجموعه الکتروود فرستنده دارد. اما علاوه بر این الکتروود فرستنده، شبکه انعکاسی نیز وجود دارد که می‌تواند موج سطحی را به دام بیندازد و تشکیل یک حفره ارتعاشی را داده و اثر موج سطحی صوتی را افزایش دهد. دومین نوع آن دستگاه دو پورته می‌باشد، که خط تأخیری نیز نامیده می‌شود، به‌طوری‌که دارای دو پورت ارسال و دریافت موج می‌باشد. در پورت دریافت می‌توان موج را دریافت و آنالیز نمود [6].

در محیط‌های مایع، امواج سطحی رایلی، یک مؤلفه جابجایی عمود بر سطح زیر لایه دارد. به‌طوری‌که امواج فشاری منجر به افت شدید موج می‌گردد. به همین دلیل، موج‌های قطبیده شده برش افقی ترجیح داده می‌شود. زیرا آن‌ها به‌طور الاستیک با سیال ایده آل کوپل نمی‌شوند و افت انعکاس موج را ایجاد نمی‌نماید [7].

مودهای برشی افقی می‌توانند با استفاده از یک‌لایه هدایت‌کننده بر روی زیرلایه پیزو، تبدیل به موج از نوع لاو گردند. در امواج لاو به دلیل وجود لایه هدایت موج، امواج بسیار حساس به آشفتگی سطحی بوده و حساسیت بالایی به بارگذاری سطحی دارند. تحقیقات نشان داده است که برای ایجاد موج لاو حساسیت ZnO/Quartz و ZnO/LiTaO_3 به‌مراتب بیشتر از ساختار $\text{LiTaO}_3/\text{SiO}_2$ و Quartz/SiO_2 می‌باشد [8]. برخی از تحقیقات روی لایه هدایت موج پلیمری نیز انجام گرفته است، اما به دلیل خاصیت ویسکوالاستیسیته پلیمرها و در نتیجه افت بالای آن‌ها بازده کلی کاهش پیدا می‌کند. اکسید فلزات در مقایسه با پلیمرها دارای سرعت انتقال صوت بیشتر

¹ Surface plasmon resonance

² Fluoro immunoassay

³ Radio immunoassay

تعداد ذرات به دام افتاده توسط عملگر را بدون استفاده از لایه فدا شونده در حسگر را شناسایی نمود. پس انجام آزمایش، ولتاژ اعمالی به الکترودها قطع شده و ذرات به راحتی با جریان سیال شسته شده و حسگر برای آزمایش بعدی آماده خواهد شد.

2- طراحی

در پلتفرم معرفی شده این تحقیق، حذف لایه فداشونده و استفاده از روش دی‌الکتروفورز برای به دام انداختن ذرات هدف، که عمدتاً کاربرد بیولوژیکی خواهد داشت مد نظر می‌باشد. این طرح شامل زیرلایه پیزوالکتریک که در آن موج تولید می‌شود، الکترودهای حسگر موج صوتی سطحی با طول موج 20 میکرون از جنس آلومینیم، الکترودهای دی‌الکتروفورز با طول موج 50 میکرون از جنس طلا، لایه هدایت موج از جنس نانوسیم‌های اکسید روی با ضخامت 1.3 میکرون و کانال از جنس پلی‌دیتمیل‌سیلکان طراحی شده است.

2-1- معادلات حاکم

هنگامی که یک ذره قطبش پذیر، در یک میدان الکتریکی قرار بگیرد تشکیل دو قطبی می‌دهد. اگر میدان الکتریکی اعمالی به ذره یکنواخت باشد نیروی خالص وارد شده به آن صفر است ولی در صورتی که میدان الکتریکی که ذره در آن قرار دارد غیریکنواخت باشد طبق رابطه (1) به ذره نیرو وارد می‌شود [18].

$$\langle F_{DEP} \rangle = \frac{1}{2} \pi \epsilon_m a^3 \text{Re}[f_{CM}] |\nabla| E_{rms}^2 \quad (1)$$

در این رابطه F_{DEP} نیروی دی‌الکتروفورز، ϵ_m ضریب گذردهی سیال، a شعاع ذره، E_{rms} میدان الکتریکی مؤثر و $\text{Re}[f_{CM}]$ قسمت حقیقی فاکتور کلازیوس موسستی است که از رابطه (2) به دست می‌آید.

$$f_{CM} = \frac{\epsilon_p^* - \epsilon_m^*}{\epsilon_p^* + \epsilon_m^*} \quad (2)$$

در رابطه فوق اندیس p و m به ترتیب نشان‌دهنده ذره و سیال و ϵ^* ضریب گذردهی مختلط است که از رابطه (3) به دست می‌آید.

$$\epsilon_x^* = \epsilon_0 \epsilon_x - j \left(\frac{\sigma_x}{\omega} \right), \quad x = p \text{ یا } m \quad (3)$$

که در آن $\epsilon_0 = 8.854 \times 10^{-12}$ ضریب گذردهی در خلأ بوده و ϵ ، σ به ترتیب ضریب گذردهی نسبی و ضریب هدایت الکتریکی هستند.

همان‌طور که در رابطه (1) مشاهده می‌شود نیروی دی‌الکتروفورز علاوه بر اندازه ذره و شدت میدان الکتریکی، به پارامتر دیگری به نام فاکتور کلازیوس موسستی وابسته است که در رابطه (2) نشان داده است. این فاکتور با توجه به رابطه (3) به خواص الکتریکی ذره، سیال اطراف آن و همچنین فرکانس نیز وابسته است. در نتیجه فرکانس میدان الکتریکی اعمالی تعیین‌کننده اندازه و جهت نیروی دی‌الکتروفورز وارد به ذره است.

وابستگی قسمت حقیقی این فاکتور به فرکانس میدان الکتریکی اعمالی برای ذره پلی‌استایرن با قطر 10 میکرون هنگامی که در آب دی‌یونیزه با رسانندگی $10 \mu\text{S}/\text{cm}$ قرار گرفته است در شکل 4 رسم شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، هنگامی که فرکانسی اعمالی کمتر از 1MHz باشد به این ذره نیروی دی‌الکتروفورز مثبت وارد شده و در صورتی که فرکانس بیشتر شود، ذره تحت اثر نیروی دی‌الکتروفورز منفی قرار می‌گیرد.

میرایی موج رایلی معمولی در ساختارهای حسگر SAW هنگام برخورد با سیال در رابطه (4) نشان داده است. که به دلیل موج‌های فشاری است که

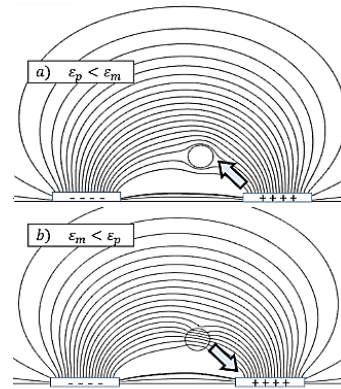


Fig. 2 (a) Negative DEP (b) Positive DEP

شکل 2 (الف) دی‌الکتروفورز منفی (ب) دی‌الکتروفورز مثبت

در صورتی که ضریب گذردهی الکتریکی سلول‌ها بیشتر از سیال اطراف آن باشد موجب می‌شود که ذرات به سمت مکانی که بیشترین گرادیان الکتریکی وجود دارد جذب شوند که به آن دی‌الکتروفورز مثبت گویند (شکل 2-b).

در پلتفرم پیشنهادی برای حذف لایه فدا شونده که در شکل 3 نیز نشان داده شده است، یک مجموعه الکترودهای فرستنده و گیرنده موج صوتی سطحی در فاصله فی‌مابین الکترودهای فرستنده و گیرنده موج صوتی سطحی اضافه شده است، که به آن‌ها الکترودهای دی‌الکتروفورز گفته می‌شود. وظیفه این مجموعه الکترودها ایجاد میدان الکتریکی غیریکنواخت برای به دام انداختن ذرات با استفاده از پدیده دی‌الکتروفورز مثبت است. در ابتدا مخلوطی از ذرات که قرار است از یکدیگر جدا شوند، با استفاده از کانال موجود وارد عملگر شده و به سمت الکترودهای دی‌الکتروفورز هدایت می‌شوند. فرکانس اعمالی به این الکترودها به نحوی انتخاب شده است که باعث می‌شود ذراتی که در شکل 3 با رنگ خاکستری نشان داده شده است، تحت اثر نیروی دی‌الکتروفورز مثبت قرار گرفته و به سمت الکترودها حرکت کند و به گوشه‌های الکترودها بچسبند و بقیه ذرات که با رنگ سیاه نشان داده شده است و تحت اثر نیروی دی‌الکتروفورز منفی قرار گرفته‌اند و با جریان سیال شسته شوند.

با ادامه یافتن جریان سیال، رفته‌رفته ذرات بیشتری به الکترودها چسبیده، در نتیجه نیروی اعمالی به خط تأخیری از جانب ذرات بیشتر می‌شود. این افزایش نیرو باعث می‌شود خواص آکوستیکی خط تأخیری عوض شده و موج دریافتی از الکترودها را تغییر دهد. در نتیجه با کالیبره نمودن حسگر و انتخاب درست فرکانس و ولتاژ اعمالی به الکترودها، می‌توان

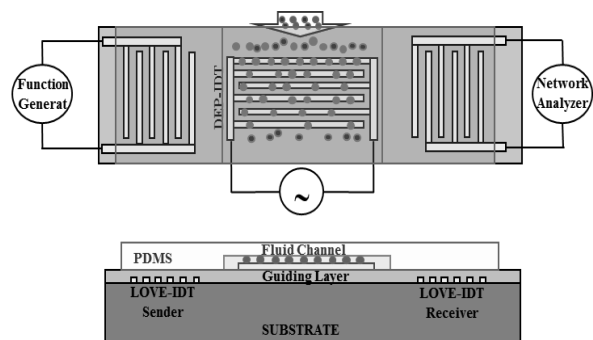


Fig. 3 Components of device on base DEP and SAW sensor for detecting

شکل 3 قسمت‌های دستگاه دی‌الکتروفورز و حسگر موج سطحی برای شناسایی سلول هدف

حسگر می‌باشد.

شایان‌ذکر است که عمق نفوذ موج در زیرلایه برابر یک طول موج می‌باشد. به همین دلیل میرایی در کف حسگر که چندین طول موج از سطح فاصله دارد، تأثیرگذار نمی‌باشد.

2-3- ساختار الکترودهای متمرکز

در ساختار الکترودهای شانه‌ای، الکترودها می‌توانند به‌صورت متمرکز یا غیر-متمرکز قرار بگیرند. در الگوی مستقیم الکترودها به‌صورت جفت‌های مستقیم و موازی بدون تمرکز موضعی قرار می‌گیرند. با توجه به طول موج به‌دست‌آمده از قسمت قبل چیدمان الکترودها به دو صورت متمرکز و غیرمتمرکز با یکدیگر در نظر گرفته می‌شوند. در الگوی متمرکز الکترودها به نحوی قرار می‌گیرند که موج سطحی را در یک ناحیه‌ای به نام کانون به‌صورت موضعی متمرکز می‌کنند و بتوانند هم‌افزایی موج را بیشتر نمایند. در این تحقیق چهار نوع الگوی الکترودی متمرکز بررسی شده است که عبارت‌اند از: 1- زیگزگ دوخط هم‌راستا (a) 2- زیگزگ دو خط (b) 3- زیگزگ سه خطی (c) 4- دایره‌ای (d)، پیشنهاد شده که تمامی آن‌ها در شکل 5 نشان داده شده است.

3- شبیه‌سازی

شبیه‌سازی این حسگر در نرم‌افزار کامسول مولتی فیزیک 5.2 انجام گردید. شرایط آن به‌صورت تحلیل فرکانسی و به دلیل نیاز به حجم بالای پردازشگر و حافظه جانبی، شبیه‌سازی در حالت مقیاس استفاده شده است، به‌طوری‌که دو جفت الکترودها در ناحیه فرستنده و دو جفت در ناحیه گیرنده و نیز یک جفت در عملگر میانی در نظر گرفته شده است. در این مدل‌سازی که سیستم عملگر جداساز و حسگر لاو به دلیل زوایای برشی خاص کریستالی وجود دارد، و یفر زیرلایه به‌صورت سه بعدی مدل شده است. با شبیه‌سازی‌های صورت پذیرفته بهترین ساختار به لحاظ هم‌افزایی موج صوتی ساختار دایره‌ای متمرکز اعلام می‌گردد، که این میزان جابجایی‌های سطحی برای خط عمود بر راستای الکترودهای فرستنده و گیرنده در شکل 6 نشان داده شده است.

برای تعیین بهترین زاویه ایجاد تمرکز و هم‌افزایی موج و نیز دریافت آن می‌بایست، کمان الکترودها 85 درجه باشد. این بهینه‌سازی در شکل 7 نشان داده شده است.

همچنین برای اطمینان از ایجاد موج لاو، که ترکیبی از موج برشی و انتقالی می‌باشد، جابجایی ذرات سطح حسگر ترسیم می‌شود. در این تحلیل نمودار رفتاری حسگر در راستای خط برش محور (X) عمود و مماس بر راستای الکترودها ترسیم شده است. جابجایی ذرات در راستای محور افقی (Z)، مماس بر سطح زیرلایه می‌باشد. ضخامت زیرلایه در راستای محور (Y)

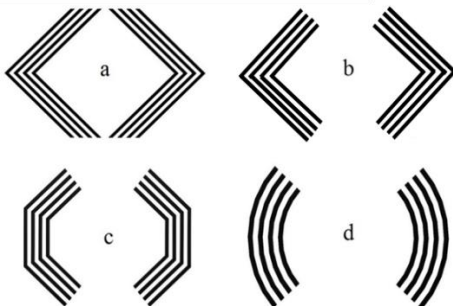


Fig. 5 Focus electrode configuration for SAW sensor

شکل 5 ساختار الکترودهای متمرکز برای حسگر موج صوتی سطحی

به داخل محیط سیال و تحت زاویه رایی ویژه وارد می‌شود که بستگی به نسبت سرعت موج در مایع و سرعت موج در جامد دارد [19].

$$\theta_R = \sin^{-1} \left(\frac{v_{liq}}{v_{solid}} \right) \quad (4)$$

برای دور نمودن میرایی زیاد در سیال بایستی موج‌های با ذات برشی افقی وارد سیال نمود به‌طوری‌که جابجایی موازی با سطح حسگر و عمود بر جهت انتشار موج می‌باشد [20].

2-2- طراحی الکترودهای شانه‌ای

الکترودهای شانه‌ای، از تعدادی الکترودهای شانه ای شکل و پشت سر هم تشکیل شده است. در حسگر و عملگر پیشنهاد شده از این الگو استفاده شده است. در قسمت الکترودهای شانه‌ای عملگر دی‌الکتروفورز استفاده از الگو مناسب موجب می‌شود که ذراتی که تحت اثر نیروی دی‌الکتروفورز مثبت هستند، در کف کانال مجتمع شوند. ابعاد این کانال با توجه به ذرات مورد بررسی، دارای ارتفاع کانال 70 میکرون می‌باشد. ابعاد الکترودها 50 میکرون فلز دار و 50 میکرون بدون فلز لایه نشانی می‌شود که با احتساب این اعداد نسبت فلز دار شده 50% می‌باشد. از فلزاتی مختلفی می‌توان برای جنس الکترودها استفاده شود از جمله می‌توان به مس، آلومینیم، طلا و تیتانیوم اشاره نمود. همه فلزات مذکور دارای خواص هدایت مناسب و معقول برای انطباق سیگنال‌های الکتریکی ورودی می‌باشند. آلومینیم، تیتانیوم و مس علاوه بر موارد فوق، چسبندگی خوبی برای اکثر زیر لایه‌ها دارند. ولی با توجه به تماس مستقیم سیال با الکترودهای دی‌الکتروفورز و مقاومت به خوردگی بالای طلا، بهتر است از جنس طلا و زیر پوشش تیتانیوم یا کروم برای اتصال بهتر طلا با زیر لایه الکترودهای دی‌الکتروفورز استفاده گردد.

در الکترودهای مربوط به حسگر لاو هنگامی که یک اختلاف پتانسیل بین آن‌ها اعمال شود، این شانه‌های متناوب، باعث کشش و فشار در سطح بستر پیزوالکتریک شده و در ماده موج مکانیکی ایجاد می‌گردد.

برای طراحی الکترودهای موج صوتی سطحی از رابطه (5) انتشار صوت در محیط مادی استفاده می‌شود.

$$\lambda = \frac{c}{f} \quad (5)$$

لذا با توجه به آنکه طول موج انتشار صوت، سرعت صوت و فرکانس کاری حسگر می‌باشد، این مقادیر برای سرعت صوت لیتیم نیوبات که 4478 m/s می‌باشد [21]، فرکانس کاری 142 مگاهرتز در نظر گرفته می‌شود. طول موج که شامل یک جفت الکترودها مشابه می‌باشد، برابر با 20 میکرون به دست می‌آید. همچنین 75 جفت الکترودها فرستنده و گیرنده در نظر گرفته می‌شود. طول مقابل هم الکترودها برابر با 567 برابر طول موج

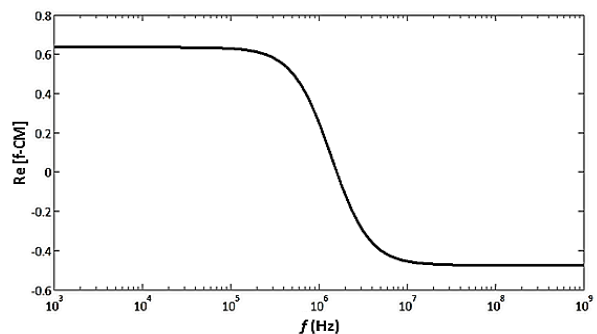


Fig. 4 Effect of frequency on Clausius-Mossotti factor

شکل 4 تأثیر فرکانس بر قسمت حقیقی فاکتور کلایوس موسی

دما 120 درجه سانتی‌گراد انجام گردد. در ادامه فتورزیست به روش پوشش چرخشی بر روی حسگر نشانده شده و فرایند پخت در آن انجام می‌گیرد. سپس توسط ماسک ساخته‌شده نوردهی شده و الگوی حسگر آماده برای مرحله ظهور می‌گردد. فرایند اسپاترینگ و لیفت آف جهت جلوگیری از اتصال در زیرلایه با جنس آلومینیم استفاده می‌شود.

پس از ساخت الکترودهای لایه زیرین، برای ایجاد لایه هدایت موج، که دارای سرعت صوت کمتر نسبت به زیرلایه می‌باشد، از ساختار نانوسیم اکسید روی، به روش هیدروترمال استفاده می‌گردد. مقدار 0.37 گرم نیترات روی 6 و آب و 0.18 گرم هگزامتیل تترامین (HMTA) درون 100 میلی‌لیتر آب حل می‌شود. در ادامه حسگر را داخل مخزن با همزن مغناطیسی قرار داده و دمای 90 درجه سانتی‌گراد جهت رشد نانوسیم تهیه می‌شود. در فرایند رشد نانوسیم‌های اکسید روی ساختار شش‌وجهی وورتزیت¹ حاصل می‌گردد، که در تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی شکل 10 نشان داده شده است.

سپس برای هم‌اندازه نمودن سطح نانوسیم‌های شش‌وجهی اکسید روی، از فرایند حکاکای یونی واکنشی پلاسمای گازی استفاده می‌گردد. پس از اتمام ساخت لایه هدایت موج، ابتدا با استفاده از محلول فتورزیست الگوی مورد نظر بر روی لایه اکسید روی پوشش داده شده و با نوردهی و پدیده پخت فتورزیست و در ادامه فرایند لیفت آف، الکترودهای فوقانی که نقش دی‌الکتروفورز را ایفا می‌نمایند، آماده می‌گردد. حسگر با ماده پلی‌دیتمیل سیلکسان نگهداری و پخت می‌گردد. این فرایند باعث می‌شود، خاصیت

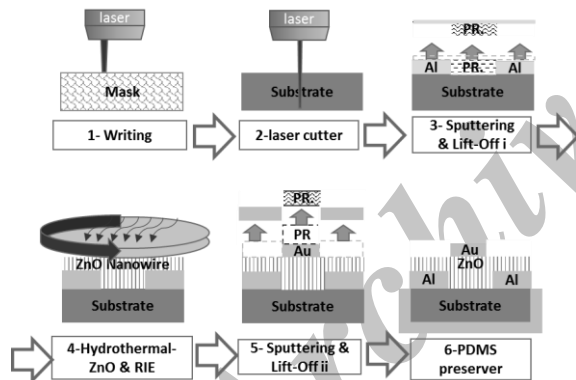


Fig. 9 MEMS/NEMS process for fabrication DEP- SAW sensor
شکل 9 فرایندهای میکرو و نانو برای تولید حسگر DEP- SAW

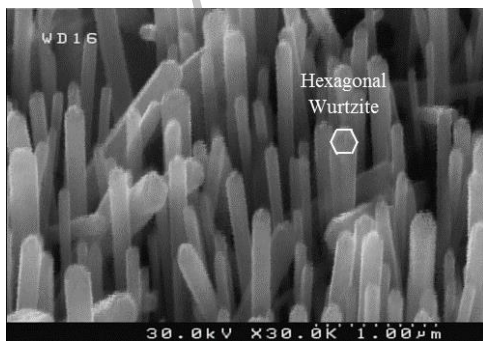


Fig. 10 FESEM images of ZnO nanowires film grown on LiTaO₃ substrate

شکل 10 تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی برای رشد ZnO روی زیرلایه LiTaO₃

¹ Hexagonal Wurtzite

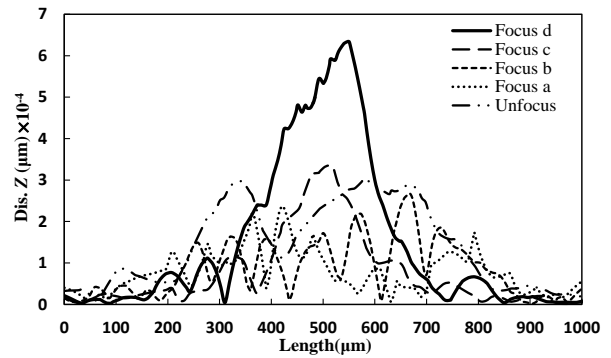


Fig. 6 Displacement of suggestion patterns for the sensor

شکل 6 جابجایی الگوهای پیشنهادی برای حسگر

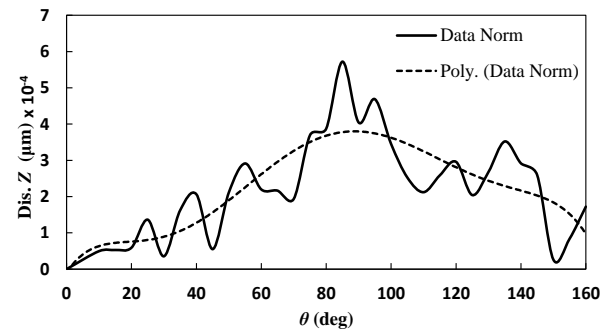


Fig. 7 Optimal focus angle for circular IDT design

شکل 7 زاویه تمرکز بهینه برای طراحی الکترودهای شانهای دایره‌ای

قرار می‌گیرد. در مقایسه با جابجایی‌های زیرلایه در راستاهای مختلف، بیشترین مقدار این دامنه در راستای Z می‌باشد و این نشان‌دهنده ایجاد موج لایه در راستای مذکور گزارش می‌گردد. مقایسه ای از جابجایی‌های حسگر در سه راستای مختلف، در شکل 8 نشان داده شده است.

4- ساخت و مونتاژ

فرایند ساخت این حسگر بسیار حساس و دقیق می‌باشد. تمامی فرایندهای ساخت در شکل 9 نشان داده شده است. ابتدا ماسک موردنظر بر روی شیشه گرم اندود با استفاده از لیزر با رزولوشن 4 میکرون نوردهی شده و در ادامه فرایند ظهور توسط محلول هیدروکسید سدیم و محلول اچانت کرم انجام می‌گردد. سپس زیرلایه پیرو نیز به روش برش لیزر با رزولوشن 500 میکرون و در شرایط هم‌دما برش داده می‌شود. به دلیل شکنندگی بالای ویفر زیرلایه در مقابل نیروی مکانیکی و تنش حرارتی، برش آن می‌بایست در شرایط پیش

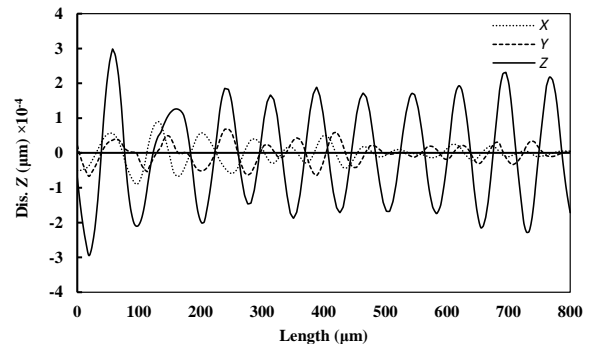


Fig. 8 Displacement curve in different directions

شکل 8 نمودار جابجایی در جهت مختلف

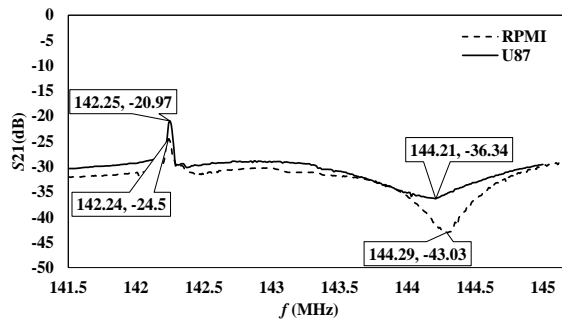


Fig. 13 Behavior of Brain cancer and white blood cell in network

شکل 13 رفتار گلبول سفید RPMI و سرطان مغز انسان U87 در نت‌وورک

بیشتری در پارامتر S از فرستنده به گیرنده در خط تأخیری وجود دارد، ولی برای سلول سرطانی این افت کمتر می‌باشد.

برای بیان علت رفتار این منحنی‌ها دو عامل بررسی می‌گردد: اول آنکه، سلول سالم دارای خواص مکانیکی بهتری نسبت به سلول سرطانی می‌باشد، لذا، چقرمگی بیشتری داشته و مدول یانگ بالاتری دارد. در نتیجه، اثر بارگذاری جرمی آن زیاد می‌باشد. افت S_{21} به دلیل تفاوت خواص جرمی سلول سالم و سرطانی می‌باشد. این بیان برای حالت تغییرات جرمی و غلظت سلول سالم محتمل‌تر می‌باشد.

دوم آنکه، با سرطانی شدن سلول، بار الکتریکی غشای سلول افزایش یافته و منفی‌تر می‌گردد. بنابراین تمامی سلول‌های سرطانی منجر به تغییر بار الکتریکی در خط تأخیری و همچنین الکترودهای دی‌الکتروفورز در سطح حسگر می‌شوند. این امر منجر به شیفت فرکانسی در حسگر می‌شود که این عامل از خصوصیات ذاتی هر دسته سلول باشد. این موضوع نشان‌دهنده آن است، که اثر بار الکتریکی سلول سرطانی بر رفتار حسگر به مراتب بیشتر از خواص جرمی آن می‌باشد و باعث کاهش فرکانس و افزایش پارامتر S_{21} می‌گردد. بنابراین توجیه رفتار سلول بایمان دوم هم‌راست‌تر می‌باشد. فرکانس قطع برای دی‌الکتروفورز و تغییرات پارامتر S_{21} و شیفت فرکانس در جدول 1 ارائه شده است.

با بررسی حساسیت حسگرهای SAW معمولی با آنتی‌ژن‌ها، مشاهده می‌شود که زمان پایدار شدن و واکنش آن‌ها با ذرات هدف، حدود 10 الی 15 دقیقه به طول می‌انجامد. این در حالی است که ساختار پیشنهادی که ترکیبی از حسگر موج صوتی سطحی و عملگر دی‌الکتروفورز می‌باشد، حدود 5 الی 10 ثانیه خواهد بود. لذا زمان پایدار شدن به دلیل استفاده از میدان الکتریکی که منجر به نشست اجباری و سریع سلول‌های هدف می‌گردد، کاهش چشمگیری پیدا خواهد نمود. در مقابل حسگرهایی که اساس آنها واکنش شیمیایی بین سلول هدف و آنتی‌ژن واکنش دهنده است، دارای زمان پایداری حدود 60 برابر بیشتر می‌باشد. شکل 14 مقایسه بین زمان پایداری برای دو الگوی متمرکز و غیرمتمرکز حسگر DEP-SAW ارائه شده است.

جدول 1 خواص مشخصه سلول‌ها و فرکانس قطع آن

Table 1 Specific properties of cells and cross function frequency

تغییرات	فرکانس	دامنه سلول سرطانی	S (dB)	فرکانس قطع	سلول
فرکانس	(MHz)	دامنه سلول سالم		(KHz)	
80	144.29	46.6%	-43.03	250	RPMI
	144.21		-36.34	130	U87*
90	143.16	6.4%	-34.33	1200	HT29
	143.07		-29.34	800	SW48*

(* سلول‌های سرطانی)

شکندگی کنترل شده و بستری نرم برای حسگر فراهم گردد. جهت اتصال مجموعه به نت وورک آنالایزر، از بورد رابط به همراه رابط‌های نت وورک استفاده شد. تصویر مونتاژ شده حسگر در شکل 11 نشان داده شده است.

5- تست و بحث

در ادامه چهار نوع سلول شامل، سلول‌های گلبول سفید، مغز انسان، روده و سرطان روده مرحله چهارم جهت تست مهیا می‌گردد. در فرکانس قطع سلول‌ها، تغییر رفتار دی‌الکتروفورز مثبت و منفی اتفاق می‌افتد و این فرکانس به صورت تئوری و عملی تعیین می‌گردد. رفتار حسگر ساخته شده و آزمون‌های آن به ازای دو دسته سلول مغز و روده کوچک، به صورت سالم و سرطانی ارائه و بحث می‌شود. پارامترهای S با مفاهیم موج رسیده، بازتاب شده و گسیل شده در ارتباط هستند که در فرکانس‌های بالا هم به راحتی قابل اندازه‌گیری می‌باشند. این پارامترها، "توان" را اندازه می‌گیرند. با وجود اینکه پارامترهای پراکندگی در هر فرکانسی قابل استفاده هستند، بیشتر در فرکانس‌های رادیویی (RF) و ریزموج که در آن‌ها کار با توان و انرژی امواج، بسیار ساده‌تر از ولتاژ و جریان است کاربرد دارند. در حسگر ارائه شده که دو پورت گیرنده و فرستنده موجود می‌باشد، S_{21} در واقع توان انتقال یافته از پورت فرستنده (1) به پورت گیرنده (2) می‌باشد. در شکل 12 تغییرات فرکانس نسبت به پارامتر S_{21} برای سلول روده سالم و سرطانی و در شکل 13 برای سلول‌های مغز و گلبول سفید ارائه شده است.

در تمامی نمودارهای ترسیم شده که عمدتاً دارای یک‌روند هستند، مشاهده می‌گردد که در پیک دوم کمترین مقدار S_{21} برای هر دو دسته سلول مغز و روده وجود دارد و تفاوت فاحشی فیما بین نمودار سلول‌های سالم و سرطانی هر دو دسته سلول به چشم می‌خورد. به ازای سلول سالم افت

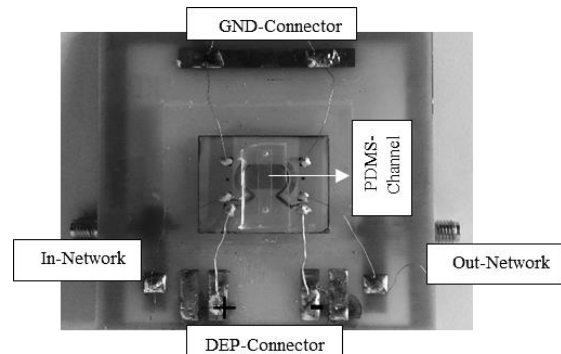


Fig. 11 Fabricated sensor and install on bread board

شکل 11 حسگر ساخته شده و نصب شده بر روی بورد رابط

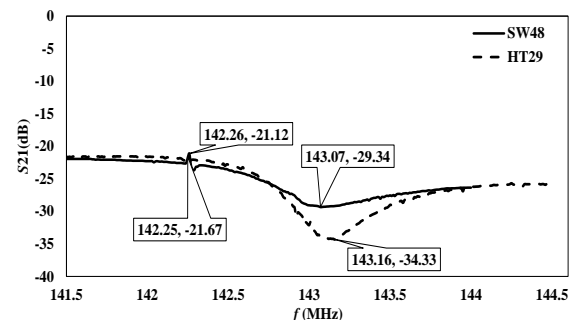


Fig. 12 Behavior cancer and healthy cells of Intestine in network analyzer

شکل 12 رفتار سلول سالم و سرطانی روده SW48 و HT29 در نت وورک

می‌گردد. برای اثبات این موضوع دو دسته سلول هدف شامل سلول‌های مغز و روده به‌صورت سالم و سرطانی بررسی گردید. میزان افت انرژی و شیفت فرکانس دو مشخصه متمایز بین سلول‌های سالم و سرطانی می‌باشد. درصد افت برای تمامی دودسته سلول عبارت است از 80 KHz و 90 برای شیفت فرکانس، 46.6% و 56.4% برای پارامتر S_{21} که به ترتیب برای سلول‌های سرطانی و سالم روده و مغز به دست می‌آید. به طور کل، سلول‌های سرطانی فرکانس پایین‌تر و افت انرژی کمتری دارند. افزایش تجمع ذرات باردار سرطانی منجر به کاهش فرکانس سیستم شده است. همچنین مشخصات استاتیکی و دینامیکی رفتار سنسور نیز بررسی و دقت، حساسیت، تکرارپذیری و حد تفکیک به ترتیب 0.008، 0.001%، 0.0009% و 2.8 هرتز گزارش شد.

7- فهرست علائم

E_{rms}	میدان الکتریکی (V/m)
f_{cm}	فاکتور کلایوس- موسیتی
Δf	شیفت فرکانس (Hz)
P	توان (Watt)
S_{21}	پارامتر پراش (dB)
علائم یونانی	
σ	ضریب هدایت الکتریکی (S/m)
ρ	چگالی (kgm^{-3})
ϵ_m	ضریب گذردهی سیال (F/m)
λ	طول موج مکانیکی (μm)

8- مراجع

- [1] J. W. Strutt, On waves propagated along the plane surface of an elastic solid, *Proceedings of the London Mathematical Society*, Vol. 17, No. 1, pp. 4-11, 1885.
- [2] R. White, F. Voltmer, Direct piezoelectric coupling to surface elastic waves, *Applied Physics Letters*, Vol. 7, No. 12, pp. 314-316, 1965.
- [3] L. Bo, C. Xiao, C. Hualin, Surface acoustic wave devices for sensor applications, *Journal of Semiconductors*, Vol. 37, No. 2, pp. 1674-4926, 2016.
- [4] K. Lange, B. Rapp, M. Rapp, Surface acoustic wave biosensors: a review, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, Vol. 391, No. 5, pp. 1509-1519, 2008.
- [5] S. Powell, A. David, K. Kalantar-Zadeh, Layered surface acoustic wave chemical and bio-sensors, *Encyclopedia of Sensors*, Melbourne, Australia, RMIT University, pp. 1-18, 2006.
- [6] C. Campbell, Teqniq, Device and mobile application, *Surface Acoustic Wave Devices and Their Signal Processing Applications*, San diego, California Academic press, 1985, pp. 320-325.
- [7] W. Welsch, C. Klein, M. V. Schickfus, Development of a surface acoustic wave immunosensor, *Analytical Chemistry*, Vol. 68, No. 13, pp. 2000-2004, 1996.
- [8] R. C. Chang, S. Chu, C. S. Hong, Y. T. Chuang, A study of Love wave devices in ZnO/Quartz and ZnO/LiTaO3 structures, *Thin Solid Films*, Vol. 498, No. 1-2, pp. 146-151, 2006.
- [9] D. Branch, S. Brozik, Low-level detection of a Bacillus anthracis simulant using Love-wave biosensors on 36°YX LiTaO3, *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 19, No. 8, pp. 849-859, 2004.
- [10] P. Kielczyn'ski, M. Szalewski, A. Balcerzak, Applications of SH surface acoustic waves for measuring the viscosity of liquids in function of pressure and temperatures, *Ultrasonics*, Vol. 5, pp. 921-924, 2011.
- [11] P. Kielczyn'ski, M. Szalewski, A. Balcerzak, Applications of SH surface acoustic waves for measuring the viscosity of liquids in function of pressure and temperatures, *Ultrasonics*, Vol. 51, No. 8, pp. 921-924, 2011.
- [12] P. Kielczyn'ski, M. Szalewski, A. Balcerzak, Inverse procedure for simultaneous evaluation of viscosity and density of Newtonian liquids from dispersion curves of Love waves, *Journal of Applied Physics*, Vol. 116, No. 4, pp. 1-7, 2014.
- [13] H. Oh, W. Wang, K. Lee, C. Min, S. Yang, The development of a wireless. Love wave biosensor on 41°YX LiNbO3, *Smart Materials And Structures*, Vol. 18, pp. 443-749, 2009.
- [14] W. Wang, H. Oh, K. Lee, S. Yang, Enhanced sensitivity of wireless chemical sensor based on Love wave mode, *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol. 47, No. 6, pp. 7372-7379, 2008.

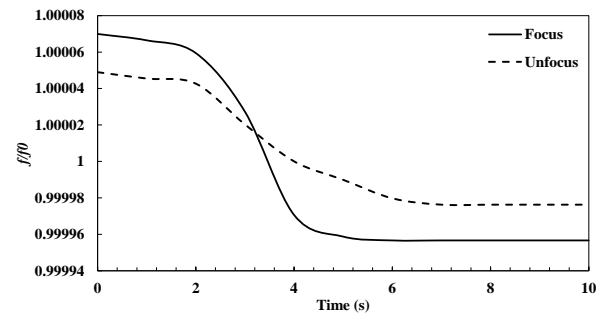


Fig. 14 Sensitivity curve of focus and unfocus sensor with RPMI

شکل 14 نمودار حساسیت حسگر در حالت متمرکز و غیرمتمرکز برای سلول RPMI

حساسیت حسگر در حالت متمرکز، به دلیل شیب تند تغییرات فرکانس در زمان که برای سلول گلوبول سفید انسان RPMI تست شده است، بیشتر می‌باشد.

برای بررسی پارامترهای استاتیکی و دینامیکی حسگر مورد نظر، سه دسته آزمایش با شرایط یکسان انجام شده است و به ازای غلظت‌ها و تعداد سلول‌های مختلف، خروجی فرکانس حسگر بررسی می‌گردد. در انجام تست‌های مذکور خطای شمارش تعداد سلول‌های آزمایشگاهی 10% و محدوده خطای فرکانس 1%، جهت جاروب فرکانسی برای نت وورک آنالایزر گزارش می‌گردد. نمودار افت فرکانس برای این حسگر در شکل 15 نشان داده شده است.

پارامترهای استاتیکی حسگر مانند دقت، حساسیت، تکرارپذیری و حد تفکیک به ترتیب 0.008، 0.001%، 0.0009% و 2.8 هرتز گزارش می‌گردد.

رفتار پویایی حسگر از مرتبه اول می‌باشد. پارامترهای مشخص کننده برای حسگر متمرکز، شامل زمان پایداری برابر با 5.2 ثانیه و حساسیت 0.008 هرتز بر تعداد سلول می‌باشد که در رابطه (6) ارائه شده است.

$$Y(f) = 0.008(1 - e^{-\frac{t}{5.2}}) \quad (6)$$

6- نتیجه‌گیری

در این مقاله ایده جدید حذف لایه فداشونده در حسگرهای موج صوتی سطحی fvhd جداسازی و به دام انداختن سلول‌های هدف و اندازه‌گیری میزان تجمع آن‌ها بر اساس موج صوتی سطحی بر روی یک تراشه مجتمع، ارائه گردید. اساس کار برای جداسازی سلول‌های سرطانی از سلول‌های سالم، استفاده از الکترودهای دی‌الکتروفورز است. جداسازی و به دام انداختن T بر اساس میدان الکتریکی و فرکانس خاص مربوط به هر دسته سلول انجام شده و با استفاده از تغییر فرکانس و میزان افت انرژی این اندازه‌گیری کامل

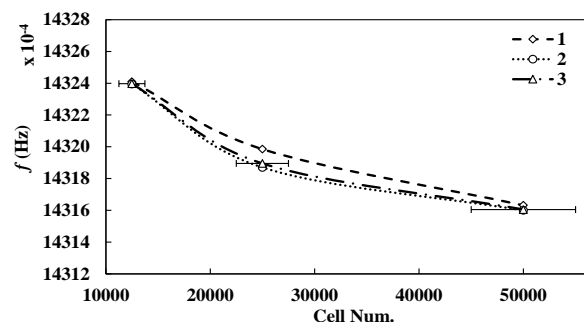


Fig. 15 Frequency curve for similar tests with RPMI

شکل 15 نمودار فرکانس برای آزمایش‌های یکسان با سلول RPMI

- Institute of Physics, 2003.
- [19] Y. Fu, J. Luo, X. Du, A. Flewitt, Y. Li, G. Markx, A. Walton, W. Milne, Recent developments on ZnO films for acoustic wave based bio-sensing and microfluidic applications: a review, *Sensor and Actuators B: Chemical*, Vol. 143, No. 2, pp. 606–619, 2010.
- [20] I. Voiculescu and A. Nordin, Acoustic wave based MEMS devices for biosensing applications, *Biosensor and Bioelectronics*, Vol. 33, No. 1, pp. 1-9, 2012.
- [21] C. K. Campbell, *Surface Acoustic Wave Devices for Mobile and Wireless Communications*, San Diego: Mc Master university, 1998.
- [15] H. Wang, Z. Zhao, Love waves in a two-layered piezoelectric/elastic composite plate with an imperfect interface, *Archive of Applied Mechanics*, Vol. 83, No. 1, pp. 43–51, 2013.
- [16] I. Sayago, D. Matatagui, M. J. Fernández, J. Fontecha, I. Jurewicz, R. Garriga, E. Muñoz, Graphene oxide as sensitive layer in Love-wave surface acoustic wave sensors for the detection of chemical warfare agent simulants, *Talanta*, Vol. 148, pp. 393–400, 2016.
- [17] D. Greve, T. Chin, P. Zheng, Surface acoustic wave devices for harsh environment wireless sensing, *Sensors*, Vol. 13, No. 6, pp. 6910-6935, 2013.
- [18] H. Morgan, N. G. Green, *AC Electrokinetics*, pp. 23-80, Hertfordshire:

Archive of SID