

تحلیل محاسباتی جداسازی سلول‌های تومور در گردش در یک دستگاه میکروسیال با استفاده از تکنیک مبتنی بر الکتروکینتیک

رضا حاجی آقائی وفائی*

دانشیار، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه بناب، بناب، ایران، rzvafaie@gmail.com & reza.vafaie@ubonab.ac.ir

استادیار، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارس، جلفا، ایران، e_poorreza@sut.ac.ir

الناز پوررضا

چکیده

تحلیل سلولی سرطان به‌عنوان یک روش تحقیقاتی مهم برای پایش پیشرفت سرطان در مراحل مختلف، با اندازه‌گیری تراکم سلول‌های تومور در گردش موجود در جریان خون، شناخته می‌شود. در میان طیف وسیعی از تکنیک‌های میکروسیال معاصر، دی‌الکتروفورز (DEP) که به‌عنوان یک پدیده الکتروکینتیک و یک روش تشخیص بدون برچسب شناخته می‌شود، مورد توجه ویژه پژوهشگران این حوزه قرار گرفته است. در این مطالعه، یک دستگاه میکروسیال مجهز به الکترودهای مثلثی شکل که با ولتاژ پایین حدود ۱ ولت کار می‌کند، پیشنهاد شده است که هدف آن جداسازی سلول‌های تومور در گردش از زیرگروه‌های مختلف سلول‌های سفید خون (WBCs) است. استفاده از ولتاژ پایین برای حفظ زیست‌پذیری سلول‌های بیولوژیکی ضروری است، موضوعی که در کاربردهای پزشکی از اهمیت بالایی برخوردار است. در ادامه، از طریق یک تحلیل محاسباتی با استفاده از روش المان محدود، پروفایل‌های پتانسیل الکتریکی، مسیر حرکت ذرات سلولی و نیروهای DEP اعمال‌شده بر این سلول‌ها به‌صورت شبیه‌سازی‌شده مورد بررسی قرار گرفتند. تاثیر تغییرات ولتاژ اعمالی بر الکترودهای میکرو کانال بر جداسازی سلولی، با شبیه‌سازی، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

واژه‌های کلیدی: الکتروکینتیک، مکانیک سیالات، جداسازی دی‌الکتروفوریز، میکروسیال، میدان الکتریکی.

Computational Analysis of Circulating Tumor Cell Isolation in a Microfluidic Device Using an Electrokinetic-Based Technique

R. Hadjiaghaie Vafaie

Faculty of Electrical Engineering, University of Bonab, Bonab, Iran

E. Poorreza

Department of Electrical engineering, Aras Branch, Islamic Azad University, Jolfa, Iran

Abstract

Cell-based cancer analysis constitutes a significant investigatory methodology for monitoring the progression of cancer across different stages by quantifying the density of circulating tumor cells (CTCs) present in the bloodstream. Among the array of contemporary microfluidic techniques, dielectrophoresis (DEP), recognized as an electrokinetic phenomenon and a label-free detection modality, is particularly esteemed by researchers in the field. In the present study, a microfluidic device featuring triangular-shaped electrodes operating at a low voltage of approximately 1 volt is proposed with the objective of isolating CTCs from various subtypes of white blood cells (WBCs). The employment of a low voltage is essential for maintaining the viability of biological cells, an aspect of paramount importance in medical applications. Through a computational analysis employing the finite element method, the profiles of electric potential, the trajectories of cell particles, and the DEP forces acting on these cells were elucidated through simulation. The effect of variation of voltage on microchannel electrodes was analyzed by simulation.

Keywords: Electrokinetic, Fluid mechanics, Dielectrophoresis separation, Microfluidic, Electric field.

فراگستری^۱ و نظارت بر اثربخشی درمانی داروها استفاده می‌شوند [۲].

تشخیص زودهنگام حضور سلول‌های تومور در گردش، برای تعیین دقیق مرحله سرطان و ایجاد یک پروتکل درمانی فردی برای بیمار بسیار حیاتی است، چرا که این امر می‌تواند به‌طور چشمگیری احتمال اثربخشی درمان و دستیابی به نتایج بالینی موفق را افزایش دهد.

فناوری میکروچیپ در رأس سیستم‌های میکروتوتال آنالیز^۴ (μTAS) قرار دارد، حوزه‌ای نوآورانه که شاخه‌های مختلف علوم را با هم ادغام می‌کند. سیستم‌های نمونه‌برداری، جداسازی و تشخیص به‌طور کامل در بسترهایی از جنس شیشه، کوارتز، سیلیکون یا مواد پلیمری

۱-مقدمه

سلول‌های تومور در گردش^۱ سلول‌هایی هستند که از تومورهای اولیه یا ضایعات فراگستری^۲ آزاد شده و وارد جریان خون می‌شوند. این سلول‌ها با ویژگی‌های مولکولی و مورفولوژیکی خاصی مشخص می‌شوند و قادرند باعث ایجاد و رشد غیرطبیعی در بافت‌های دور دست شوند [۱]. سلول‌های تومور در گردش در خون با غلظت نسبتاً کمی یافت می‌شوند، معمولاً ۱ تا ۱۰ سلول در هر میلی‌لیتر، اما در تمام بیماران سرطانی وجود دارند و به‌عنوان شاخص‌هایی برای پیش‌آگهی

³ Neoplasia

⁴ Micro total analysis system

¹ Circulating tumor cells

² Metastatic lesions

ادغام شده‌اند تا میکروچیپ‌های سیال ایجاد شوند. این دستگاه‌ها در سراسر جهان در صنایع مختلفی مانند تحلیل DNA، جداسازی پروتئین‌ها، زیست‌شناسی سلولی و تشخیص‌های پزشکی استفاده می‌شوند. این روش یکپارچه، کاربردهای جدیدی در حوزه‌های مهندسی بافت، غربالگری دارویی، تحلیل بیومولکولی و تحلیل عملکرد سلول‌های منفرد و سلول‌های بنیادی یافته است [۳-۹].

به دلیل امکان کنترل دقیق دینامیک سیالات در ساختارهای میکروکانالی، دستگاه‌های میکروسیال به‌طور گسترده‌ای برای دستکاری و جداسازی سلول‌های خونی در نمونه‌های خون استفاده می‌شوند [۱۰]. جداسازی سلول‌ها با استفاده از دستگاه‌های میکروسیال یک روش نوین است که کاربردهای فراوانی هم در محیط‌های تحقیقاتی و هم بالینی دارد. این دستگاه‌ها مزایای متعددی مانند کاهش حجم نمونه مورد نیاز، ایمنی بیمار و سرعت بالای تحلیل را ارائه می‌دهند. روش‌های جداسازی سلول‌ها به‌صورت بدون برچسب در میکروسیال‌ها عمدتاً به سه دسته فعال، غیرفعال و ترکیبی بر اساس تفاوت در ویژگی‌های سلولی تقسیم می‌شوند. نیروهای کمکی در دستگاه‌های میکروسیال در روش‌های فعال مانند دی‌الکتروفورز^۱ (DEP)، مگنتوفورز^۲ و آکوستوفورز^۳ استفاده می‌شوند [۱۲-۱۷]. روش‌های غیرفعال از نیروی هیدروپنماتیک و هندسه چیپ برای تشخیص سلول‌های نئوپلاستیک از سایر سلول‌ها استفاده می‌کنند [۱۸]. این روش که نیازی به دستگاه‌های کمکی ندارد، پروتکل عملیاتی ساده‌ای ارائه می‌دهد، اما معمولاً با محدودیت زمان بر بودن تحلیل مواجه است.

دی‌الکتروفورز یک پدیده الکتروکینتیک^۴ است که پتانسیل قابل توجهی برای تشخیص و جداسازی سلول‌ها در فرایندهای نمونه‌برداری، علاوه بر مرتب‌سازی سلول‌های بیولوژیکی، قطرات و ذرات ارائه می‌دهد [۱۹-۲۲]. به عنوان مثال، لی و همکاران [۲۳] از DEP برای جداسازی سلول‌های زنده و تیمار حرارتی‌شده لیستریا اینوکوا^۵ استفاده کردند، در حالی که گاسکوین و همکاران [۲۴] دی‌الکتروفورز را برای جداسازی سلول‌های آلوده به مالاریا از خون به کار بردند.

دی‌الکتروفورز یک روش شناخته‌شده برای دسته‌بندی است که با توانایی اعمال نیرو بر ذرات دی‌الکتریک در معرض یک میدان الکتریکی غیریکنواخت مشخص می‌شود [۲۵-۲۷]. دی‌الکتروفورز به دلیل توانایی منحصربه‌فردش در عملکرد بدون نیاز به اجزای مکانیکی و تأثیر غیرمخرب بر ویژگی‌های ذرات و سیال اطراف، بر روش‌های جداسازی دیگر برتری دارد [۲۸]. اثربخشی دی‌الکتروفورز عمدتاً توسط ابعاد و ویژگی‌های دی‌الکتریک ذره و همچنین فرکانس ولتاژ اعمال‌شده تعیین می‌شود [۲۹]. علاوه بر این، ویژگی‌های الکتریکی محیطی که جریان در آن اتفاق می‌افتد، مانند رسانایی و گذردهی، از اهمیت بالایی برخوردارند [۳۱-۲۹].

در پژوهش حاضر، یک دستگاه میکروسیال مجهز به الکترودهای مثلثی شکل که با ولتاژ پایین ۰/۹ ولت کار می‌کند، پیشنهاد شده است که هدف آن جداسازی سلول‌های تومور در گردش سلول‌های سرطانی

A-549 (برگرفته از بافت ریه) از زیرگروه‌های مختلف سلول‌های سفید خون (WBCs) است. نوآوری اصلی این تحقیق، ارائه یک طراحی بهینه‌شده و یکپارچه از الکترودهای مثلثی برای جداسازی سلول‌های سرطانی از نمونه‌های خون است. اگرچه پیشینه استفاده از این الکترودها وجود دارد، اما نوآوری کار حاضر در ترکیب طراحی هندسی (شکل، زاویه و آرایش فضایی) و عملکرد با ولتاژ بسیار پایین (۱~ ولت) است که حداکثر گرادیان میدان الکتریکی را ایجاد می‌کند. این امر علاوه بر تضمین امنیت کامل برای سلول‌ها، چالش گرمایش را که از محدودیت‌های اصلی فناوری دی‌الکتروفورز است، به طور ذاتی حل کرده و دستگاه را برای کاربردهای حساس و طولانی‌مدت زیستی مناسب می‌سازد.

استفاده از ولتاژ پایین برای حفظ زیست‌پذیری سلول‌های بیولوژیکی بسیار حیاتی است، عاملی که در کاربردهای پزشکی از اهمیت بالایی برخوردار است. از طریق یک بررسی محاسباتی با استفاده از روش المان محدود، توزیع پتانسیل الکتریکی، مسیر حرکت ذرات سلولی و نیروهای دی‌الکتروفورز اعمال‌شده بر این سلول‌ها به‌صورت شبیه‌سازی‌شده مورد تحلیل قرار گرفتند. تأثیر تغییرات ولتاژ اعمالی بر الکترودهای کانال اصلی و فرعی بر جداسازی سلولی مورد بررسی قرار گرفت.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- مفهوم نظری

هنگامی که یک ذره الکتریکی خنثی معلق در یک محیط دی‌الکتریک در معرض یک میدان الکتریکی خارجی قرار می‌گیرد، بارهای درون ذره تحت تأثیر میدان الکتریکی خارجی بازآرایی شده و یک دوقطبی القایی تشکیل می‌دهند. اگر ذره در یک میدان الکتریکی غیریکنواخت قرار گیرد، به دلیل عدم تعادل نیروهای وارد بر دو طرف ذره، حرکت می‌کند که به این پدیده حرکت دی‌الکتروفورز اطلاق می‌شود [۳۲]. جهت حرکت ذره عمدتاً به تفاوت قطبش‌پذیری بین ذره و محیط معلق‌کننده آن بستگی دارد. هنگامی که قطبش‌پذیری ذره بیشتر از محیط معلق‌کننده باشد، ذره تحت تأثیر نیروی دی‌الکتروفورز مثبت قرار می‌گیرد و حرکت آن به سمت نقاط بیشینه میدان الکتریکی است. برعکس، هنگامی که قطبش‌پذیری ذره کمتر از محیط اطراف باشد، ذره توسط نیروی دی‌الکتروفورز منفی از نقاط بیشینه میدان دور می‌شود [۱۱، ۳۳].

$$F_{DEP} = 2\pi r^3 \epsilon_m^* Re[K(\omega)] \nabla E^2 \quad (1)$$

در این رابطه، r نشان‌دهنده شعاع ذره کروی، ϵ_m^* نشان‌دهنده گذردهی محیط معلق‌کننده، E دامنه میدان الکتریکی و $Re[K(\omega)]$ بخش حقیقی عامل کلاوزیوس-موسوتی^۶ است. $Re[K(\omega)]$ قطبش‌پذیری نسبی ذره را در محیط اطراف نشان می‌دهد و جهت حرکت ذره را در میدان الکتریکی ناهمگن تعیین می‌کند.

$$k(\omega) = \frac{\epsilon_p^* - \epsilon_m^*}{2\epsilon_m^* + \epsilon_p^*}, \quad \epsilon^* = \epsilon + \frac{\sigma}{i\omega} \quad (2)$$

⁶ Clausius–Mossotti

¹ Dielectrophoresis

² Magnetophoresis

³ Acoustophoresis

⁴ Electrokinetic

⁵ Listeria innocua

سیال را نشان می‌دهد.

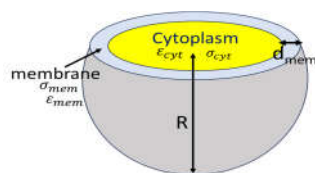
مدل ردیابی ذرات برای تبیین تأثیر میدان حاصل بر سلول‌های منفرد، پس از به‌دست‌آوردن میدان جریان لایه ای^۳ و شدت میدان الکتریکی، استفاده می‌شود. حرکت سلول‌ها توسط نیروهای اصلی وارد بر آنها، یعنی نیروی پسا^۴ و نیروی DEP، کنترل می‌شود. مسیرهای حاصل از حرکت ذرات سلولی با استفاده از قانون دوم حرکت نیوتن تعیین می‌شود که در آن نیروهای مذکور در یک محیط تراکم‌ناپذیر در نظر گرفته می‌شوند [۲۷]

$$m_p \frac{d}{dt}(\mathbf{v}_p) = \sum F_{total} = \mathbf{F}_{drag} + \mathbf{F}_{DEP} \quad (11)$$

در فرمول بالا v_p و m_p به ترتیب جرم و سرعت ذرات هستند. برای محاسبه نیروی پسا از فرمول زیر استفاده می‌شود:

$$\mathbf{F}_{drag} = \frac{1}{\tau_p} m_p (\mathbf{u} - \mathbf{v}) \quad (12)$$

در اینجا، ρ_p و d_p به ترتیب نشان‌دهنده چگالی و قطر ذرات هستند. همچنین، μ نمایانگر لزجت دینامیکی سیال است.



شکل ۱- مدل تک پوسته

۲-۲- هندسه و ویژگی‌های مواد

برای شبیه‌سازی مکانیسم جداسازی، ماژول‌های جریان الکتریکی، جریان خزشی^۵، ردیابی ذرات در جریان سیال و انتقال گونه‌ها^۶ با یکدیگر کوپل شدند. مازول جریان الکتریکی برای ایجاد میدان‌های جریان الکتریکی غیریکنواخت استفاده شد. ماژول جریان خزشی برای شبیه‌سازی جریان سیال در اعداد رینولدز بسیار پایین^۷ به کار گرفته شد، جایی که می‌توان از جمله اینرسی در معادلات ناویر-استوکس^۸ صرف‌نظر کرد. علاوه بر این، از مدل‌های ردیابی ذرات در جریان سیال و انتقال گونه‌ها برای مشاهده حرکت ذرات در میکروکانال استفاده شد.

شکل ۲ طرحواره ای از دستگاه میکروسایالی با الکترودهای نیم‌دایره‌ای را نشان می‌دهد. میکروجداساز پیشنهادی دارای دو ورودی است: ورودی سلول‌ها برای معرفی سلول‌ها به کانال و ورودی بافر. چهار الکتروده نیم‌دایره‌ای یکسان در دیواره‌های جانبی کانال اصلی قرار دارند. در مرحله دوم، دو الکتروده یکسان برای جداسازی دو زیرگروه از سلول‌ها در نظر گرفته شده‌اند.

با اعمال ولتاژ، یک میدان الکتریکی غیریکنواخت در کانال ایجاد می‌شود. برای اطمینان از اینکه ذرات خون به سمت الکترودها متمرکز

$$Re[K(\omega)] = \frac{(\epsilon_p - \epsilon_m)(\epsilon_p + 2\epsilon_m) + \frac{\sigma_p - \sigma_m}{\omega}}{(\epsilon_p + 2\epsilon_m)^2 + \left(\frac{\sigma_p + 2\sigma_m}{\omega}\right)^2} \quad (3)$$

رسانایی الکتریکی ذرات و محیط به ترتیب با σ_p و σ_m نشان داده می‌شوند. این مقادیر در محدوده‌ای بین $[-\infty, \infty]$ قرار می‌گیرند. در حالتی که $Re[K(\omega)]$ مثبت باشد، ذرات به سمت مناطق با شدت میدان الکتریکی بالا جذب می‌شوند که به این پدیده دی‌الکتروفوریز مثبت (pDEP) گفته می‌شود. برعکس، هنگامی که $Re[K(\omega)]$ منفی باشد، ذرات به سمت مناطقی حرکت می‌کنند که شدت میدان الکتریکی کم است، که به آن دی‌الکتروفوریز منفی (nDEP) اطلاق می‌شود. در شرایطی که ω به سمت صفر میل می‌کند، حالت‌های خاصی ایجاد می‌شود [۳۰].

$$Re[K(\omega)] \approx \frac{\sigma_p - \sigma_m}{\sigma_p + 2\sigma_m} \quad (4)$$

در شرایطی که ω به سمت بی نهایت میل می‌کند،

$$Re[K(\omega)] \approx \frac{\epsilon_p - \epsilon_m}{\epsilon_p + 2\epsilon_m} \quad (5)$$

ثابت دی‌الکتریک مختلط نسبی مربوط به یک سلول، که شامل غشای سلولی و بخش داخلی آن می‌شود، به جای ثابت دی‌الکتریک مختلط ذره در محاسبه نیروی DEP جایگزین می‌شود (شکل ۲) مدل تک‌پوسته^۱

ثابت دی‌الکتریک مختلط سلول ϵ_c^* را به شرح زیر توصیف می‌کند:

$$\epsilon_c^* = \epsilon_{mem}^* \frac{\left(\frac{R}{R-d_{mem}}\right)^3 + 2 \frac{\epsilon_{cyt}^* - \epsilon_{mem}^*}{\epsilon_{cyt}^* + 2\epsilon_{mem}^*}}{\left(\frac{R}{R-d_{mem}}\right)^3 - \frac{\epsilon_{cyt}^* - \epsilon_{mem}^*}{\epsilon_{cyt}^* + 2\epsilon_{mem}^*}} \quad (6)$$

می‌توان استنباط کرد که در یک میدان الکتریکی ساکن، در فرکانس‌های بالا، عامل کلاویوس-موسوتی $[K(\omega)]$ (CM factor) به ثابت دی‌الکتریک نسبی وابسته است، در حالی که در فرکانس‌های پایین، این عامل به رسانایی الکتریکی بستگی دارد. برای تعیین اندازه نیروی دی‌الکتروفوریز، داشتن اطلاعات درباره توزیع واقعی میدان الکتریکی و اندازه عامل کلاویوس-موسوتی ضروری است. میدان الکتریکی نیروی اصلی را ایجاد می‌کند که کنترل و دستکاری سلول‌ها را ممکن می‌سازد و به آن نیروی دی‌الکتروفوریز گفته می‌شود. رابطه بین پتانسیل الکتریکی و میدان الکتریکی به شرح زیر است:

$$\mathbf{E} = -\nabla \cdot V \quad (7)$$

جایی که E بردار میدان الکتریکی و V پتانسیل الکتریکی است. جریان الکتریکی از رابطه زیر به‌دست می‌آید:

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E} \quad (8)$$

که σ رسانندگی و J چگالی جریان است.

معادله ۹ و ۱۰، معادلات ناویر-استوکس^۲ حاکم بر سیال را نشان می‌دهد. این معادله بیان می‌کند که مجموع نیروهای وارد بر یک المان سیال در حالت پایدار (steady state) صفر است.

$$0 = \nabla \cdot [-p\mathbf{I} + \mathbf{k}] + \mathbf{F} \quad (9)$$

$$\rho \nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (10)$$

در اینجا، $p\mathbf{I}$ نشان‌دهنده فشار ضرب در ماتریس واحد، $\mathbf{k}$ تانسور تنش لزجت، $\mathbf{F}$ بردار نیروی حجمی، ρ چگالی سیال، و $\mathbf{u}$ میدان سرعت

³ Laminar

⁴ Drag

⁵ Creeping Flow

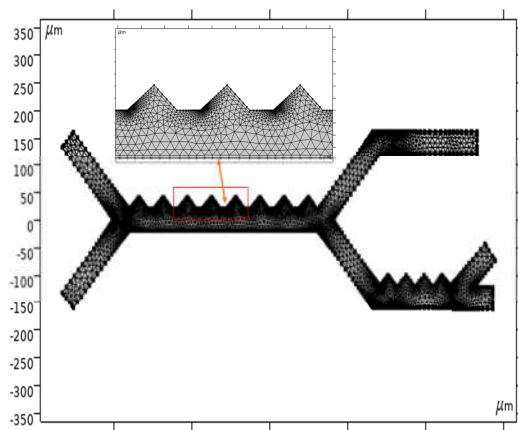
⁶ Transport of Species

⁷ Low Reynolds

⁸ Navier-Stokes

¹ Single-shell model

² Navier-stokes



شکل ۳- تنظیمات شبکه‌بندی مدل ارایه شده.

۲-۴- اعتبارسنجی مدل

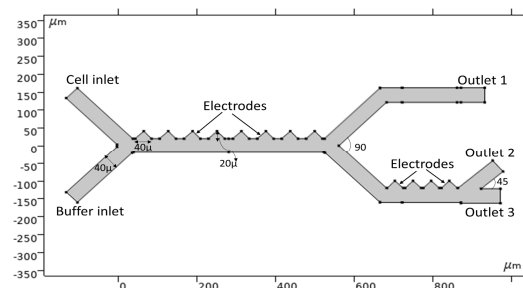
به منظور اطمینان از دقت و قابلیت اتکای مدل ریاضی و شبیه‌سازی‌های انجام‌شده، فرایند اعتبارسنجی (Validation) با استفاده از داده‌های تجربی منتشرشده در پژوهش معتبر پیاستینی و همکاران [۳۰] انجام پذیرفت. دلیل انتخاب این پژوهش به عنوان مرجع، شباهت بنیادی در پیکربندی دستگاه و همچنین در دسترس بودن داده‌های کمی و کیفی دقیق از رفتار سلول‌ها بود.

برای انجام این تحلیل تطبیقی، مدل حاضر با تکیه بر پارامترهای عملیاتی یکسان با شرایط آزمایشگاهی پژوهش مرجع شبیه‌سازی گردید. این پارامترها عبارت بودند از:

- ولتاژ اعمالی: ۵ ولت (با تِلرانس ±)
- سرعت ورودی سیال حاوی سلول: ۱۳۴۰ میکرومتر بر ثانیه
- سرعت ورودی بافر: ۸۵۳۰ میکرومتر بر ثانیه

هسته اصلی این اعتبارسنجی، بر مقایسه کمی و کیفی مسیر حرکت ذرات در دستگاه متمرکز شد. در این راستا، رفتار دو نوع سلول گلبول قرمز و پلاکت که دارای خواص دیالکتریکی و فیزیکی متمایزی هستند، مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که در شکل ۴ نمایان است، خروجی مدل شبیه‌سازی‌شده از نظر مسیر حرکت، نقاط انحراف و خروجی نهایی این سلول‌ها، همخوانی قابل‌توجهی با نتایج تجربی پژوهش مرجع دارد.

شوند، سرعت جریان ورودی در ورودی بافر در سطح بالاتری (۹۵۰ میکرومتر بر ثانیه) نسبت به سرعت جریان ورودی در ورودی نمونه خون (۱۸۰ میکرومتر بر ثانیه) نگه‌داشته می‌شود. جداول ۱ و ۲ ویژگی‌های دی‌الکتریک سه نوع سلول و سیال حامل را ارائه می‌دهند [32۲۴].



شکل ۲- نمای طرحواره از دستگاه میکروسیالی با الکترودهای نیم‌دایره‌ای.

جدول ۱- ویژگی‌های مایع [32]

رسانش مایع	۵۵ [mS/m]
گذردهی مایع	۸۰
چگالی مایع	۱۰۰۰ [kg/m ³]
ویسکوزیته مایع	1 × 10 ⁻³ [Pa*s]

جدول ۲- ویژگی‌های سلول‌های مورد نظر [32۲۴]

سلول‌های انتخاب شده	شعاع ذره	رسانش ذره	گذردهی نسبی ذره	رسانش الکتریکی پوسته	گذردهی نسبی پوسته	ضخامت پوسته
B-lymphocytes	۳/۲۹ [μm]	۰/۷۳ [S/m]	۱۵۴	1 × 10 ⁻⁶ [S/m]	۵	۴ [nm]
Monocytes	۴/۵ [μm]	۰/۶ [S/m]	۱۵۱	1 × 10 ⁻⁶ [S/m]	۵	۴ [nm]
A 549 (CTC)	۷ [μm]	۰/۲۳ [S/m]	۱۰۰	2 × 10 ⁻⁶ [S/m]	۹/۴	۴ [nm]

۲-۳- تنظیمات شبکه‌بندی

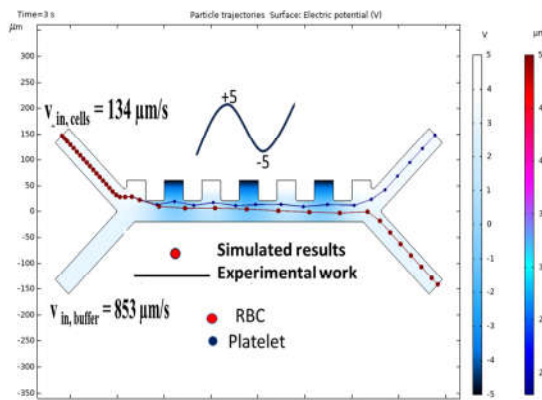
به‌منظور افزایش دقت دستگاه‌های جداسازی، تعیین ابعاد و تعداد مناسب المان‌های شبکه‌بندی ضروری است. تمامی نتایج حاصل از این مطالعه بر روی یک شبکه محاسباتی تولید شده‌اند که در شکل ۳ نشان داده شده است. این شبکه از المان‌های مثلثی داخلی تشکیل شده است. برای تحلیل محاسباتی، اندازه شبکه‌بندی مثلثی ریز انتخاب شده است. تعداد کل المان‌های شبکه برای دستگاه ارائه‌شده به ۴۶۹۲ المان حجمی و ۵۸۹ المان مرزی می‌رسد. قابل توجه است که تراکم المان‌های شبکه در نزدیکی اتصالات و الکترودها به‌طور قابل‌توجهی بیشتر از سایر مناطق است، که این امر دقت محاسبات را بهبود می‌بخشد.

شکل نوک تیز الکترودهای مثلثی منجر به تمرکز بسیار بالای خطوط میدان الکتریکی در نوک آنها می شود. این پدیده، که به اثر "نوک" معروف است، قادر به ایجاد گرادیان میدان الکتریکی (∇E^2) بسیار شدیدی در نزدیکی نوک الکترودها و در کانال میکروسیال است. از آنجایی که نیروی دی الکتروفروریز مستقیماً با این گرادیان متناسب است ($F_{DEP} \propto \nabla E^2$)، این طراحی امکان ایجاد نیروهای قوی DEP با ولتاژهای اعمالی نسبتاً پایین را فراهم میکند، که این امر برای کار با سلولهای حساس حیاتی است.

شکل ۵ (ب) نمایه سرعت در میکروکانال را نشان می دهد. سرعت ورودی بافر بر روی ۹۰۰ میکرومتر بر ثانیه تنظیم شده است، در حالی که سرعت ورودی سلولها در تمام موارد ۱۸۱ میکرومتر بر ثانیه در نظر گرفته شده است [۲۰]. همانطور که پیشتر ذکر شد، هنگامی که سرعت ورودی بافر بیشتر از سرعت ورودی سلولها باشد، بافر خون حاوی سلولها را به سمت الکترودها متمرکز می کند و اطمینان حاصل می شود که سلولها در ناحیه الکترودها قرار گیرند. سرعت ورودی سلولها تعیین می کند که سلولها چه مدت در معرض میدان الکتریکی غیریکنواخت مورد استفاده در DEP قرار می گیرند. اگر سرعت ورودی خیلی بالا باشد، سلولها زمان کافی برای تجربه نیروی دی الکتروفروریز نخواهند داشت و جداسازی به طور مؤثر انجام نمی شود. از طرف دیگر، سرعت خیلی پایین ممکن است باعث تجمع سلولها در ورودی کانال شود. سرعت ورودی بالا ممکن است باعث افزایش اصطکاک و گرمایش سیال شود. این گرمایش می تواند بر رفتار سلولها تأثیر منفی بگذارد یا حتی باعث آسیب به آنها شود. بنابراین، کنترل سرعت ورودی برای جلوگیری از گرمایش بیش از حد ضروری است.

شکل ۵ (ج) نمایه فشار در میکروکانال را نشان می دهد. فشار درون کانال عامل اصلی ایجاد جریان سیال است. با تنظیم فشار، می توان سرعت جریان سیال را کنترل کرد. این کنترل برای هدایت سلولها به مناطق مورد نظر در کانال و بهبود جداسازی ضروری است. فشار پایین ممکن است باعث کاهش سرعت جریان و کاهش کارایی جداسازی شود، در حالی که فشار بالا می تواند باعث ایجاد جریان آشفته یا آسیب به سلولها شود. به طور کلی، فشارهای پایین در میکروکانال ترجیح داده می شوند تا اطمینان حاصل شود که سلولهای خون شکل خود را حفظ می کنند، زیرا فشارهای بالا می توانند باعث تغییر شکل سلولها شوند. در تمام موارد، حداکثر مقدار فشار در سمت چپ کانال، به ویژه در محل ورودی سیال بافر، مشاهده می شود. فشار در خروجیها به حدود ۰/۱ پاسکال کاهش می یابد، که این امر توسط شرایط مرزی اعمال شده است. این اختلاف فشار دقیقاً همان نیروی محرکه اولیه برای جریان یافتن سیال در دستگاه میکروسیال می باشد. در ورودی، سیال با استفاده از پمپ سرنگی، به داخل کانال فرستاده می شود. این عمل، انرژی فشار را به سیال تزریق می کند و آن نقطه را به یک ناحیه با فشار نسبی بالا تبدیل می کند. خروجیها معمولاً در معرض فشار اتمسفر (فشار هوا) قرار دارند یا به مخزنی باز می شوند که هیچ فشار فعالی بر آن اعمال نمی شود. این نقطه، یک ناحیه با فشار پایین (معادل فشار اتمسفر) محسوب می شود.

شکل ۶ نمودارهای مربوط به نیروی دی الکتروفروریز اعمال شده بر سلولها را از طریق خط برش قرمز نشان می دهد. محدوده نیروی دی الکتروفروریز از 40×10^{-13} [نیوتن] برای یاخته لنفی B (شکل ۵



شکل ۴- مقایسه مدل عددی مسیرهای شبیه سازی شده سلولی پلاکت ها و گلبول های قرمز در مطالعه انجام شده با نتایج تجربی پیاسنتینی و همکاران.

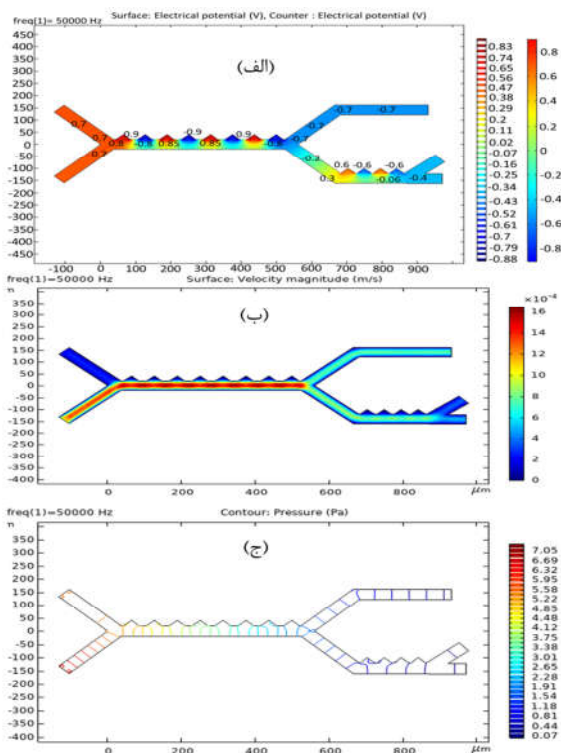
۳- نتایج و بحث

۳-۱- شبیه سازی پتانسیل الکتریکی، بزرگی سرعت،

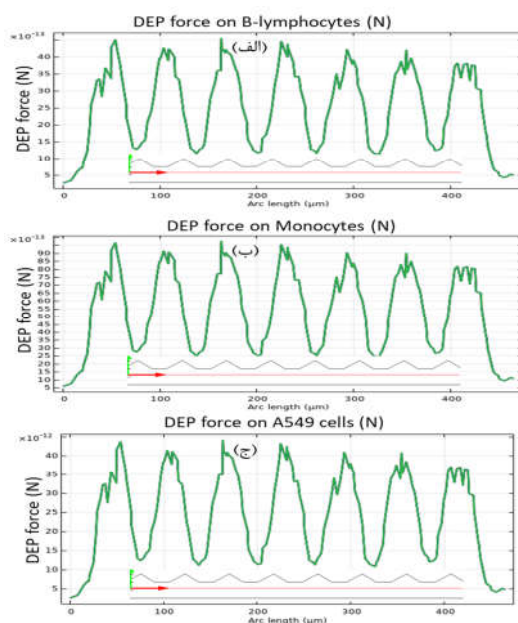
فشار، مسیر ذرات و نیروی دی الکتروفروریز روی ذرات

برای به حداقل رساندن آسیب سلولی، پتانسیل الکتریکی در سیستمهای پیشنهادی شبیه سازی شد. ولتاژ اعمال شده به الکترودها، میدان الکتریکی غیریکنواخت ایجاد می کند. نیروی DEP با مربع ولتاژ اعمال شده رابطه مستقیم دارد. با افزایش ولتاژ، شدت میدان الکتریکی و در نتیجه نیروی DEP افزایش می یابد. این افزایش نیرو باعث بهبود جداسازی سلولها می شود، اما اگر ولتاژ بیش از حد بالا باشد، ممکن است به سلولها آسیب برساند یا باعث گرمایش بیش از حد محیط شود. ولتاژ بالا می تواند باعث گرمایش ژول (Joule heating) در محیط شود. این گرمایش ممکن است بر عملکرد سلولها تأثیر منفی بگذارد یا حتی باعث مرگ آنها شود. بنابراین، انتخاب ولتاژ بهینه برای جلوگیری از گرمایش بیش از حد ضروری است. ولتاژ پایین ممکن است نیروی کافی برای جداسازی ایجاد نکند، در حالی که ولتاژ بالا می تواند باعث اختلال در فرآیند شود. به دلیل وجود لبه های تیز در پیکربندیها، پتانسیل الکتریکی در این مناطق بالا است. شکل ۵ (الف) نتایج شبیه سازی مربوط به بزرگی پتانسیل الکتریکی را نشان می دهد. ویژگی کلیدی این است که یک میدان الکتریکی غیریکنواخت ایجاد می شود، که در نتیجه آن نیروی دی الکتروفروریک ظاهر می شود. این نیرو نقش مهمی در تأثیرگذاری بر جداسازی ذرات ایفا می کند.

همان طور که در شکل دیده می شود، ولتاژ متناوب با قله $\pm 0/9$ ولت بر سطح الکترودهای مثلثی شکل اعمال می گردد و به تدریج و با فاصله گرفتن از سطح الکترودها به سمت دیواره پایینی و یا ورودی-خروجی ها از شدت مقدار بیشینه کاسته می شود. کاهش تدریجی پتانسیل الکتریکی با فاصله گرفتن از سطح الکترودها، پدیده ای است که مستقیماً از معادله لاپلاس حاکم بر توزیع پتانسیل در محیطی بدون بار فضایی ناشی می شود. در الکترودهای تیز (مثل نوک مثلثی)، چگالی بار سطحی بسیار بالا است. این چگالی بار بالا باعث ایجاد گرادیان پتانسیل بسیار شدید در نزدیکی نوک می شود. با دور شدن از نوک، چگالی بار به سرعت کاهش یافته و در نتیجه، پتانسیل نیز با شیب زیادی افت می کند.



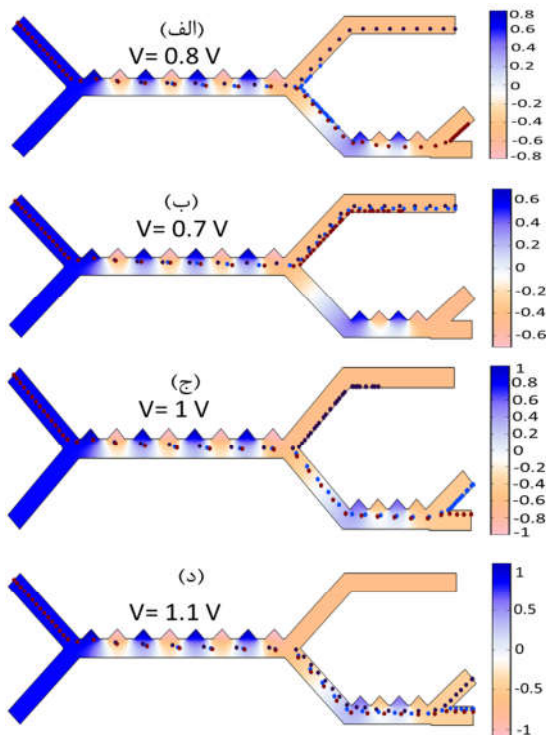
شکل ۵- شبیه‌سازی پتانسیل الکتریکی، میدان سرعت و فشار داخل کانال.



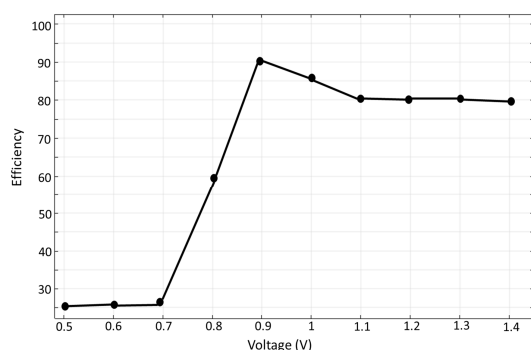
شکل ۶- نیروی DEP اعمال شده بر سلول‌ها در طول کانال اصلی (خط قرمز در زیر شکل‌ها).

الف) تا 40×10^{-12} [نیوتن] برای سلول‌های CTC (شکل ۵ ج) متغیر است. همان‌طور که مشخص است، سلول‌های A 549 نیروی دی‌الکتروفوریز به مراتب بیشتری را تجربه می‌کنند، که منجر به انحراف بیشتر از سطح الکترودها می‌شود. این پدیده، به دلیل شعاع بزرگتر سلول‌های سرطانی در مقایسه با سایر سلول‌های خونی انتخاب شده می‌باشد. شکل ۷ مسیر حرکت ذرات را تحت تأثیر نیروی دی‌الکتروفوریز نمایش می‌دهد. سلول‌های CTC با دایره‌های قرمز، یاخته لنفی B با دایره‌های آبی تیره و مونوسیت‌ها با دایره‌های آبی نشان داده شده‌اند. مشاهده می‌شود که یاخته لنفی B از خروجی ۱ خارج می‌شوند، به دلیل اینکه این سلول‌ها شعاع کوچکتری دارند و نیروی دی‌الکتروفوریز کمتری را حس می‌کنند. در حالی که مونوسیت‌ها و سلول‌های سرطانی به ترتیب از خروجی‌های ۲ و ۳ خارج می‌گردند. به دلیل اینکه این سلول‌ها شعاع بزرگتری دارند و نیروی دی‌الکتروفوریز بیشتری از طرف الکترودها بر آنها وارد می‌شود. جداسازی سلول‌ها در فرکانس ۵۰ [کیلوهرتز] انجام می‌شود. دلیل انتخاب این فرکانس این است که در این فرکانس، سلول‌ها نیروی دی‌الکتروفوریز منفی را تجربه کرده و از سطح الکترودها دور می‌شوند تا از میدان الکتریکی با گرادیان بالا و آسیب سلولی جلوگیری شود [۳۲].

در پایان، با اطمینان کامل می‌توان ادعا کرد که ولتاژ پایین (۱~ ولت) و فرکانس مورد استفاده در این سیستم برای سلول‌ها کاملاً بی‌خطر است. ایمنی سیستم ما بر سه پایه اصلی استوار است. با استفاده از ولتاژ پایین (۱~ ولت)، سیستم از آستانه القای اثرات مضر سلولی ("الکتروپوریشن" که معمولاً به میدانهای قوی ۱۰۰-۱۰۰۰ ولت/سانتی‌متر نیاز دارد) به طور کامل دور است [32]. حتی با تمرکز میدان در نوک الکترودها، میدان ایجاد شده به مقادیر خطرناک نزدیک نمی‌شود. همچنین قدرت گرمایی تولید شده با مربع ولتاژ رابطه مستقیم دارد، بنابراین کاهش ولتاژ به ۱ ولت، قدرت گرمایی را تا حدود یک صدم مقادیر متداول (۱۰ ولت) کاهش می‌دهد. این امر افزایش دما را به کمتر از ۱ درجه سلسیوس محدود کرده و از آسیب گرمایی به سلول‌ها جلوگیری می‌کند [۳۴، ۳۳].



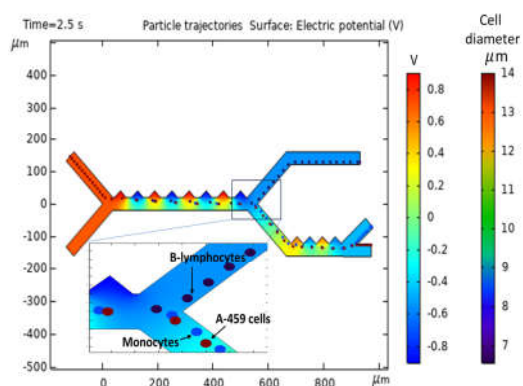
شکل ۸- مسیر حرکت ذرات با تغییرات ولتاژ اعمالی بر الکترودهای کانال اصلی



شکل ۹- نمودار بازدهی جداسازی سلولهای سرطانی با تغییرات ولتاژ اعمالی بر الکترودهای کانال اصلی

۳-۳- تأثیر تغییرات ولتاژ اعمالی بر الکترودهای کانال فرعی بر جداسازی سلولی

در این قسمت از مطالعه، به بررسی تأثیر تغییرات ولتاژ کانال فرعی بر میزان جداسازی سلولهای مورد نظر پرداخته شده است. در این حالت ولتاژ کانال اصلی ثابت بوده و فقط ولتاژ الکترودهای کانال ثانویه متغیر هستند. در شکل ۱۰ (الف)، ولتاژ الکترودها به میزان $0.5/0$ کاهش یافته است. با کاهش ولتاژ، هر دو سلول مونوسیت و سرطانی از یک خروجی خارج می گردند. در شکلهای ۱۰ (ب) و (ج)، با افزایش ولتاژ و نیروی رانشی بیشتر از سمت الکترودها هر دو سلول از خروجی پایین خارج می گردند. در حالت های بالا، کاهش نیروی دی الکتروفریز، به دلیل کاهش ولتاژ اتفاق می افتد. همان گونه که مشاهده می گردد در



شکل ۷- مسیر حرکت ذرات هنگام اعمال نیروی دی الکتروفریز

۳-۲- تأثیر تغییرات ولتاژ اعمالی بر الکترودهای کانال اصلی بر جداسازی سلولی

در این قسمت از مطالعه، به بررسی تأثیر تغییرات ولتاژ بر میزان جداسازی سلولهای مورد نظر پرداخته شده است. در شکلهای ۸ و ۱۰ برای انتخاب بهینه ولتاژ، ولتاژ اعمال شده به الکترودهای کانال اصلی و فرعی تغییر یافته اند. با کاهش ولتاژ الکترودهای کانال اصلی به $0.8/0$ ولت در حالی که ولتاژ کانال ثانویه ثابت در نظر گرفته می شود، در شکل ۸ (الف)، با کاهش نیروی DEP بخشی از مونوسیت ها وارد کانال بالایی و بخشی دیگر وارد کانال پایینی می گردند و در زمان تعیین شده به خروجی نمی رسند. با کاهش بیشتر ولتاژ به $0.7/0$ ولت، در شکل ۸ (ب)، شدت میدان الکتریکی و در نتیجه نیروی DEP کاهش بیشتری می یابد. در نتیجه کلیه سلولها از خروجی بالایی خارج می گردند. در شکل ۸ (ج)، مقدار ولتاژ به ۱ ولت تغییر داده شده است. با افزایش ولتاژ، نیروی بیشتری بر سلولها وارد می گردد و لنفوسیتها با چسبیدن به دیواره، در زمان تعیین شده به خروجی نمی رسند. در شکل ۸ (د)، با افزایش بیشتر ولتاژ به $1/1$ ولت، در نتیجه نیروی رانشی بیشتر، تمامی سلولها از خروجی پایین خارج می گردند. همان گونه که مشاهده می گردد در کلیه موارد بالا، جداسازی موفق سلولی اتفاق نمی افتد. با توجه به نتایج بالا، جهت حرکت ذرات با نیروی دی الکتروفریز که رابطه مستقیم با تغییرات ولتاژ اعمال شده دارد، نسبت مستقیم دارد. این نیرو به نوبه خود، نسبت به تغییرات کم در ولتاژ اعمالی بسیار حساس می باشد. در شکل ۹ نمودار بازدهی جداسازی سلولهای سرطانی با تغییرات ولتاژ اعمالی بر الکترودهای کانال اصلی نشان داده شده است. با توجه به این شکل، جداکننده مورد نظر در ولتاژ $0.9/0$ ولت، بیشترین بازدهی را دارد. بنابراین، این ولتاژ به عنوان ولتاژ کاری برای طبقه اول در نظر گرفته شده است. در ولتاژهای کمتر از $0.9/0$ ولت، به دلیل اینکه سلولهای سرطانی به خروجی مورد نظر نمی رسند، جدا کننده کمترین بازدهی را دارد.

۴- نتیجه گیری

جداسازی سلول‌های تومور در گردش (CTCs) به دلیل اهمیت حیاتی آن در تشخیص، پیش‌آگهی و راهبردهای درمانی سرطان، توجه قابل‌توجهی را در محافل علمی به خود جلب کرده است. این پژوهش یک دستگاه میکروسیالی پیشرفته را ارائه می‌دهد که به‌طور مؤثر فرآیند جداسازی سلول‌ها را از طریق اعمال تکنیک نیروی دی‌الکتروفوریتیک (DEP) تسهیل می‌کند و امکان جداسازی سلول‌های تومور در گردش را از خون در حین عبور از یک میکروکانال فراهم می‌سازد. یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که دستگاه میکروسیالی طراحی شده قادر است با استفاده از الکترودهای مثلی شکل که در فرکانس ۵۰ کیلوهرتز عمل می‌کنند، سلول‌های سرطانی را از سلول‌های سفید خون به‌طور مؤثر تفکیک کنند. برای اولین بار یک طراحی بهینه‌شده و یکپارچه از الکترودهای مثلی را برای جداسازی سلول‌های سرطانی از نمونه‌های خون ارائه شده است. اگرچه از الکترودهای مثلی پیش از این استفاده شده است، اما نوآوری مدل پیشنهادی ما در ترکیب عوامل زیر نهفته است: طراحی هندسی خاص الکترودها (شکل، زاویه، و آرایش فضایی آن‌ها) به گونه‌ای است که با حداقل ولتاژ ممکن در حدود ۱ ولت، حداکثر گرادین میدان الکتریکی را ایجاد می‌کند. این امر منجر به ساخت دستگاهی شده که امنیت کامل برای سلول‌ها را فراهم می‌آورد. دستیابی به این سطح از عملکرد با چنین ولتاژ پایینی، به خودی خود یک نوآوری مهندسی قابل توجه محسوب می‌شود. مدل پیشنهادی ما به طور ذاتی، به دلیل استفاده از ولتاژ پایین، مشکل گرمایش را که یکی از بزرگ‌ترین چالش‌ها در سیستم‌های دی‌الکتروفوریز است، حل می‌کند. این ویژگی، دستگاه را برای کاربردهای طولانی‌مدت و حساس زیستی ایده‌آل می‌سازد. تاثیر تغییرات ولتاژ اعمال شده بر الکترودهای کانال اصلی و ثانویه بر جداسازی سلولی مورد بررسی قرار گرفتند.

تمایز و جداسازی ذرات با ابعاد نزدیک به هم، به ویژه در زمینه جداسازی سلول‌های سرطانی گردشی از گلبول‌های سفید، یک چالش بزرگ و تعیین‌کننده در حوزه جداسازی زیستی محسوب می‌شود. دلیل این امر، همپوشانی قابل توجه در محدوده اندازه این سلول‌ها است؛ بررسی قابلیت تفکیک دستگاه برای سلول‌های با ابعاد بسیار نزدیک، به طور خاص بین زیرجمعیت‌های مختلف سلولی، یکی از اهداف اصلی و تعریف‌شده مطالعات آتی ما محسوب می‌شود.

در نهایت، این پژوهش بینش‌های ارزشمندی را در اختیار پژوهشگران قرار می‌دهد تا این عوامل را در طراحی سیستم‌های آزمایشگاهی و پیش از انجام تحقیقات زیستی در نظر بگیرند.

۵- قدردانی

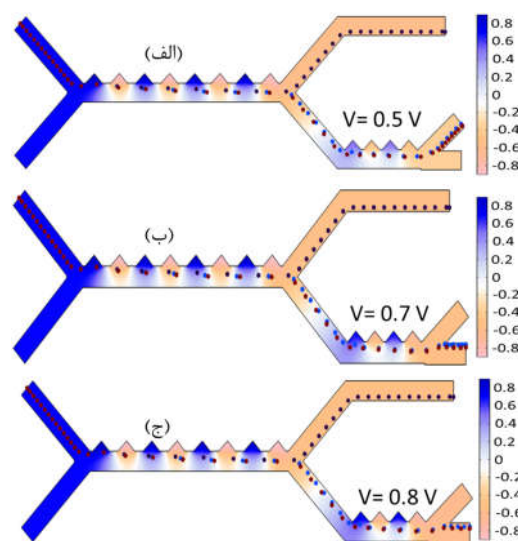
نویسندگان این مقاله صمیمانه از معاونت پژوهش دانشگاه بناب به‌خاطر حمایت مالی (کمک مالی شماره ۱۴۰۳۱۵) و پشتیبانی مالی تشکر و قدردانی می‌کنند.

۶- مراجع

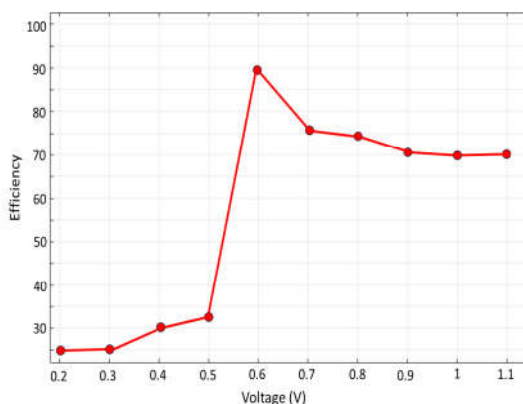
- [1] Bakhshi MS, Rizwan M, Khan GJ, Duan H, Zhai K: Design of a novel integrated microfluidic chip for continuous separation of circulating tumor cells from peripheral blood cells. Scientific Reports, 12(1), 2022: 17016.

کلیه موارد بالا، با تغییرات ولتاژ، جدا سازی موفق سلولی اتفاق نمی‌افتد. نتایج این بخش به وضوح نشان می‌دهد که یک ولتاژ بهینه برای ولتاژ اعمالی وجود دارد که در آن جداسازی انتخابی و موفقیت‌آمیز امکان‌پذیر است.

در شکل ۱۱ نمودار بازدهی جداسازی سلولهای سرطانی با تغییرات ولتاژ اعمالی بر الکترودهای کانال ثانویه نشان داده شده است. با توجه به این شکل، جداکننده طراحی شده در ولتاژ ۰/۶ ولت، بیشترین بازدهی را دارد. بنابراین، این ولتاژ به عنوان ولتاژ کاری برای طبقه ثانویه در نظر گرفته شده است. به ازاء ولتاژهای زیر ۰/۶ ولت، به دلیل خارج نشدن سلولهای سرطانی از خروجی مورد نظر و اختلاط با مونوسیت‌ها، جدا کننده دارای کمترین بازدهی می باشد. با افزایش ولتاژ از مقدار بحرانی ۰/۶ ولت، به دلیل خروج همزمان با مونوسیت‌ها از خروجی یکسان، از بازدهی بیشینه کاسته می شود.



شکل ۱۰- مسیر حرکت ذرات با تغییرات ولتاژ اعمالی بر الکترودهای کانال ثانویه



شکل ۱۱- نمودار بازدهی جداسازی سلولهای سرطانی با تغییرات ولتاژ اعمالی بر الکترودهای کانال ثانویه

- [20] Li H, Bashir R: Dielectrophoretic orientation, manipulation and separation of live and heat-treated cells of *Listeria* on microfabricated devices with interdigitated electrodes. *MRS Online Proceedings Library (OPL)* 2002, 729:U4. 7.
- [21] Gascoyne P, Mahidol C, Ruchirawat M, Satayavivad J, Watcharasit P, Becker FF: Microsample preparation by dielectrophoresis: isolation of malaria. *Lab on a Chip* 2002, 2(2):70-75.
- [22] Jiang L, Liang F, Huo M, Ju M, Xu J, Ju S, Jin L, Shen B: Study on three-dimensional dielectrophoresis microfluidic chip for separation and enrichment of circulating tumor cells. *Microelectronic Engineering*, 282, 2023:112100.
- [23] Valijam S, Salehi A, Andersson M: Design of a low-voltage dielectrophoresis lab-on-the chip to separate tumor and blood cells. *Microfluidics and Nanofluidics*, 2023, 27(3):22.
- [24] Uddin MR, Chen X: Enhancing cell separation in a hybrid spiral dielectrophoretic microchannel: Numerical insights and optimal operating conditions. *Biotechnology Progress* 2024:e3437.
- [25] Basabe-Desmonts L, Ramstrom S, Meade G, O'Neill S, Riaz A, Lee L, Ricco A, Kenny D: Single-step separation of platelets from whole blood coupled with digital quantification by interfacial platelet cytometry (iPC). *Langmuir*, 26(18), 2010:14700-14706.
- [26] Çetin B, Li D: Dielectrophoresis in microfluidics technology. *Electrophoresis* 2011, 32(18):2410-2427.
- [27] Zhang Y, Chen X: Blood cells separation microfluidic chip based on dielectrophoretic force. *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering* 2020, 42:1-11.
- [28] Turcan I, Olariu MA: Dielectrophoretic manipulation of cancer cells and their electrical characterization. *ACS Combinatorial Science*, 22(11), 2020:554-578.
- [29] Li Y, Wang Y, Pesch GR, Baune M, Du F, Liu X: Rational design and numerical analysis of a hybrid floating cIDE separator for continuous dielectrophoretic separation of microparticles at high throughput. *Micromachines*, 13(4), 2022:582.
- [30] Piacentini N, Memier G, Tornay R, Renaud P: Separation of platelets from other blood cells in continuous-flow by dielectrophoresis field-flow-fractionation. *Biomicrofluidics* 2011, 5(3).
- [31] Park S, Zhang Y, Wang T-H, Yang S: Continuous dielectrophoretic bacterial separation and concentration from physiological media of high conductivity. *Lab on a Chip*, 11(17), 2011: 2893-2900.
- [32] Varmazyari V, Habibiyan H, Ghafoorifard H, Ebrahimi M, Ghafouri-Fard S: A dielectrophoresis-based microfluidic system having double-sided optimized 3D electrodes for label-free cancer cell separation with preserving cell viability. *Scientific reports*, 12(1), 2022:12100.
- [۳۳] پوررضا الف، داداش زاده گرگری ن، مدلسازی و شبیه سازی یک جداکننده مبتنی بر دی الکتروفورز ولتاژ پایین با متمرکزکننده های الکترودی برای جداسازی سلولهای خون. *مهندسی مکانیک دانشگاه تبریز*. (۲۰۲۵)۵۴(۴) ۳۸-۲۹
DOI.2025.63028.3451jmeut10.22034/
- [۳۴] اطهری ح، نقیلو الف، امامی س، زینالی ح، عبدالمی و، ارتقا کیفیت اختلاط در ریز مخلوط کن های غیر فعال با بهره گیری از جانمایی بهینه موانع با داده های فازی، *مهندسی مکانیک دانشگاه تبریز*. (۲۰۲۲) ۵۲(۳) ۳۰۸-۲۹۹
DOI.2022.50737.3071jmeut10.22034/
- [2] Najafipour I, Sadeh P, Amani AM, Kamyab H, Chelliapan S, Rajendran S, Peña Herrera-Pazmiño AB, Jamalpour S: Dielectrophoresis-based Microfluidics for Detection and Separation of Circulating Tumor Cells. *Sensors and Actuators Reports* 2025:100304.
- [3] Jiang J, Cui X, Huang Y, Yan D, Wang B, Yang Z, Chen M, Wang J, Zhang Y, Liu G: Advances and Prospects in Integrated Nano-oncology. *Nano Biomedicine & Engineering* 2024, 16(2).
- [4] Chen M, Lin S, Zhou C, Cui D, Haick H, Tang N: From conventional to microfluidic: progress in extracellular vesicle separation and individual characterization. *Advanced Healthcare Materials*, 12(8) 2023: 2202437.
- [5] Tang H, Niu J, Pan X, Jin H, Lin S, Cui D: Topology optimization based deterministic lateral displacement array design for cell separation. *Journal of Chromatography A*, 1679, 2022: 463384.
- [6] Wang J, Cui X, Wang W, Wang J, Zhang Q, Guo X, Liang Y, Lin S, Chu B, Cui D: Microfluidic-based electrically driven particle manipulation techniques for biomedical applications. *RSC advances*, 15(1) 2025:167-198.
- [7] Nikiforov A, Lazareva E, Edemskaia E, Semenov V, Gareev K, Korolev D: Microfluidic synthesis of magnetite nanoparticles and its comparison with synthesis in a batch reactor. *Colloid Journal*, 86(4), 2024: 547-558.
- [8] Malick A, Barman B: Electroosmotic Flow Modulation through Soft Nanochannel Filled with Power-law Fluid under Impacts of Ion Steric and Ion Partitioning Effects. *Colloid Journal*, 86(4) 2024: 610-626.
- [9] Nguyen TH, Nguyen HT, Ngo NA, Nguyen MC, Bui Thu H, Ducrée J, Chu Duc T, Bui TT, Do Quang L: Numerical study on a facing electrode configuration dielectrophoresis microfluidic system for efficient biological cell separation. *Scientific Reports*, 14(1) 2024: 27627.
- [10] Poorreza E: Computer-Assisted Modeling and Simulation of a Dielectrophoresis-based Microseparator for Blood Cells Separation Applications. *Chromatographia* 2025:1-18.
- [11] Hoang B-A, Thanh HT, Nguyen T-H, Ngoc TP, Thu HB, Hoang NN, Bui TT, Duc TC, Do Quang L: Design and numerical study on a microfluidic system for circulating tumor cells separation from whole blood using magnetophoresis and dielectrophoresis techniques. *Biochemical Engineering Journal*, 186, 2022: 108551.
- [12] Farahinia A, Zhang W, Badea I: Novel microfluidic approaches to circulating tumor cell separation and sorting of blood cells: A review. *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, 6(3), 2021: 303-320.
- [13] Khashan S, Odhah AA, Taha M, Alazzam A, Al-Fandi M: Enhanced microfluidic multi-target separation by positive and negative magnetophoresis. *Scientific Reports* 2024, 14(1):13293.
- [14] Asgharivaskasi R, Mashayekhi V, Nazari M, Zarcian-Jahromi E: Magnetic particle separation using current-carrying plates: a novel geometry in magnetophoresis. *Sensors and Actuators A: Physical*, 365, 2024: 114897.
- [15] Bogatyr V, Biebricher AS, Bergamaschi G, Peterman EJ, Wuite GJ: Quantitative acoustophoresis. *ACS Nanoscience Au*, 2(4), 2022: 341-354.
- [16] Poorreza E, Vafaie RH, Mehdipoor M, Pourmand A, Ghavifekr HB: Microseparator based-on 4-phase travelling wave dielectrophoresis for lab-on-a-chip applications. 2013.
- [17] Lerner M, Bakina O, Kazantsev S, Glazkova E, Svarovskaya N: Silver-Containing bicomponent nanoparticles: Relationship between morphology and electrokinetic potential. *Colloid Journal*, 85(4), 2023: 520-530.
- [18] Sherif S, Ghallab YH, Ismail Y: Comprehensive characterization of a microfluidic platform for DEP manipulation and bio-impedance detection using multi-sized polystyrene microbeads. *Microfluidics and Nanofluidics*, 29(2), 2025:11.
- [19] Bangaru AVB, Williams SJ: Numerical Simulation Noise and Its Significant Impact on the Dielectrophoretic Motion of Particles Near the Electrode Edges. *Electrophoresis* 2025.