



طراحی، شبیه سازی و ساخت حسگر موج سطحی به همراه عملگر دی الکتروفورز جهت اندازه گیری میزان تجمع سلول های 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

دی الکتروفورز

سلول

نانوسیم

چکیده

در حسگرهای موج صوتی سطحی، سلول های هدف توسط لایه فداشونده شامل آنتی ژن یا آنتی بادی به دام انداخته می شوند. در این ایده جدید، لایه فدا شونده با عملگر دی الکتروفورز جایگزین می شود که عملکرد سریع تری دارد، یک بار مصرف نیست و برای سلول های 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 شبیه سازی شده است. آنالیز حساسیت و ارتباط آن با جایجایی حسگر برای ساختار الکترون متمرکز و غیرمتمرکز انجام شده است. نتایج آزمایش های عملی نشان می دهد که برای تعداد ذرات هدف یکسان، ساختار متمرکز دایره ای، حساسیت بیشتری دارد. حسگر با سلول های سالم و سرطانی و برای سلول های مغز و روده در فرکانس 142 MHz مورد آزمایش قرار گرفت. به دام انداختن سلول های هدف توسط عملگر دی الکتروفورز انجام پذیرفت و اندازه گیری میزان تجمع آن توسط حسگر موج سطحی با موفقیت انجام شد. افت انرژی موج از پورت فرستنده به گیرنده و نیز شیف فرکانس، دو مشخصه تمایزی بین سلول های سالم و سرطانی است. کاهش 90، 80 کیلوهرتز در پیک فرکانس 4.99 6.69 دسی بل افت کمتر برای سلول های سرطانی در مقابل سلول های سالم به ترتیب برای دو نوع سلول روده و مغز انسان مشاهده گردید. زمان به دام انداختن و اندازه گیری میزان تجمع سلول هدف حدود 5-10 ثانیه گزارش می گردد، که در مقایسه با روش های متعارف (10-15 دقیقه) کاهش چشمگیری را نشان می دهد.

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 موج های صوتی است که در امتداد سطح یک ماده منتشر می شود. این موج توسط الکترودهای شانه ای تولید می گردد. به طوری که الکترودهای فلزی

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

می باشند. در پلیمرها دمپینگ بیشتری نیز صورت خواهد گرفت و این باعث می شود 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 می باشد و هنگامی تولید می شود که یک لایه هدایت موج روی بستر پیزوالکتریک قرار می گیرد و با تحریک به وسیله میدان الکتریکی، حرکت برشی افقی روی سطح را باعث می شود. شرط اصلی مورد نیاز برای انتشار موج لاو آن است که سرعت برشی لایه هدایت موج، می بایست کم تر از سرعت صوت در زیرلایه باشد. از جمله امواج سطحی دیگر می توان به امواج از نوع "لیکی" که توسط زیر لایه LiTaO_3 با زوایای خاص تولید می شود، یا یک موج "بالک اسکیمینگ" سطحی تولید شده توسط زیر لایه کوارتز با یک لایه هدایت کننده موج اشاره نمود [9]. موج لاو به دلیل حساسیت بالا برای اندازه گیری خواص مایعات (به عنوان مثال ویسکوزیته و دانسیته) [10-12] به عنوان حسگر زیستی [13]، حسگر شیمیایی [14] و تست لایه های کامپوزیت [15] استفاده می شود. از روش های شناسایی حسگر لاو می توان به لایه های حساس از جنس لایه اکسید گرافن به عنوان شناسایی گازهای شیمیایی [16] نیز نام برد. تفاوت دو موج رایلی و لاو در شکل 1 نشان داده شده است.

از عوامل خارجی که می تواند منجر به تغییر سرعت موج صوتی سطحی گردد، می توان به تشکیل لایه نازک بر روی بستر پیزوالکتریک که در آن موج منتشر می شود، 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 شناسایی ها، 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 مولکول های مورد نظر جذب می شوند، ایجاد می شود [17].

همان طور 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 می گردد، عمل می نمایند. در این نوع عملگرها در صورتی که لایه فدا شونده که روی خط تأخیری قرار گیرد و با ذرات هدف واکنش نشان دهد، می تواند ذرات مختلف را شناسایی کند، همچنین اگر بتوان با استفاده از روشی مشکل یک بار مصرف بودن حسگر را برطرف نمود، جهش 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 دی الکتروفورز به جای لایه واکنشگر و فدا شونده استفاده گردد. در پدیده دی الکتروفورز هنگامی که ذرات تحت اثر میدان الکتریکی غیریکنواخت قرار گیرند، در صورتی که ضریب گذردهی الکتریکی ذرات کمتر از سیال اطراف باشد موجب می شود، که ذرات از جایی که بیشترین گرادیان الکتریکی وجود دارد، دور شوند، که به آن دی الکتروفورز منفی گویند (شکل 2-a).

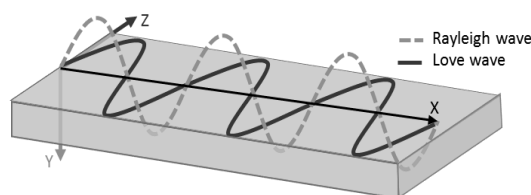


Fig. 1 Displacement direction of Rayleigh and Love waves

شکل 1 جهت جابجایی موج رایلی و لاو

با فواصل یکسان، روی یک ماده پیزوالکتریک پوشش داده می شوند. هنگامی که یک موج سینوسی با دوره تناوب مشخص برای الکترودهای شانه ای اعمال می شود، ارتعاش در سطح زیرلایه تولید شده و یک موج صوتی، عمود در جهت الکترودها ایجاد می نماید. این نوع موج در سطح ماده پیزوالکتریک به دور از الکترودها در دو جهت جلو و پشت آنها انتشار می یابد. در امواج سطحی، موج تنها در ناحیه سطح ویفر موقعیت دهی شده و به اندازه یک طول موج در عمق نفوذ می کند. این بدین معنی است که این موج یک چگالی انرژی بسیار بالا در سطح خود دارد، از این رو موج صوتی سطحی نام گذاری می شود. سرعت موج در مواد پیزوالکتریک 10^{-5} کوچک تر از امواج الکترومغناطیسی می باشد. بنابراین طول موج انتقالی در مواد پیزوالکتریک دارای یک فاکتور 10^{-5} برابر کوچک تر از امواج الکترومغناطیسی می باشد و می تواند به عنوان 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 می نمایند، می تواند یک جایگزین ارزان برای حسگرهای بیولوژیکی پرهزینه ای مانند دستگاه رزونانس پلاسمون سطحی¹، روش های شناسایی آزمایش ایمونوفلور² و یا آزمایش ایمونورادیویی³ باشد [4,5]. تمامی روش های بیان شده دو عیب عمده دارند: اولاً هزینه های بسیار زیادی دارند و ثانیاً تنها حساس به یک نوع ذره و یا سلول می باشند. حسگرهای موج صوتی سطحی به دلیل ارزان بودن، بسیار مورد توجه قرار گرفته اند، اما محدودیت هایی نیز دارند، به طوری که اولاً لایه واکنش گر با آنتی ژن مخصوص، تنها حساس به یک نوع ذره هدف بیولوژیکی می باشند، ثانیاً لایه واکنش گر یک بار مصرف بوده و به دلیل واکنش دادن با ذره هدف، دیگر قابل استفاده نمی باشد.

این دسته حسگرها عمدتاً دو نوع ساختار اساسی دارند. نوع اول تک پورت است، که تشدیدکننده نامیده می شود. این نوع تنها یک مجموعه الکتروود فرستنده دارد. اما علاوه بر این الکتروود فرستنده، شبکه انعکاسی نیز وجود دارد که می تواند 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 می باشد، که خط تأخیری نیز نامیده می شود، به طوری که دارای دو پورت ارسال و دریافت موج می باشد. در پورت دریافت می توان موج را دریافت و آنالیز نمود [6].

در محیط های مایع، امواج سطحی رایلی، یک مؤلفه جابجایی عمود بر سطح زیر لایه دارد. به طوری که امواج فشاری منجر به افت شدید موج می گردد. به همین دلیل، موج های قطبیده شده برش افقی ترجیح داده می شود. زیرا آن ها به طور الاستیک با سیال ایده آل کوپل نمی شوند و افت انعکاس موج را ایجاد نمی نماید [7].

مودهای برشی افقی می توانند با استفاده از یک لایه هدایت کننده 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/LiTaO_3 و ZnO/Quartz به مراتب بیشتر از ساختار $\text{LiTaO}_3/\text{SiO}_2$ و Quartz/SiO_2 می باشد [8]. برخی از تحقیقات روی لایه هدایت موج پلیمری نیز انجام گرفته است، اما به دلیل خاصیت ویسکوالاستیسیته پلیمرها و در نتیجه افت بالای آن ها بازده کلی کاهش پیدا می کند. 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 فدا شونده و استفاده از روش دی الکتروفورز برای به دام انداختن ذرات هدف، که عمدتاً کاربرد بیولوژیکی خواهد داشت مد نظر می باشد. این طرح شامل زیرلایه پیزوالکتریک که در آن موج تولید می شود، الکترودهای حسگر موج صوتی سطحی با طول موج 20 میکرون از جنس آلومینیم، الکترودهای دی الکتروفورز با طول موج 50 میکرون از جنس طلا، لایه هدایت موج از جنس نانوسیم های اکسید روی با ضخامت 1.3 میکرون و کانال از جنس پلی دیمتیل سیلکسان طراحی شده است.

2-1- معادلات حاکم

هنگامی که یک ذره قطبش پذیر، در یک میدان الکتریکی قرار بگیرد تشکیل دوقطبی می دهد. 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 غیر یکنواخت باشد طبق رابطه (1) به ذره نیرو وارد می شود [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 دی الکتروفورز، 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 می آید.

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

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

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

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.

همان طور که در رابطه (1) مشاهده می شود نیروی دی الکتروفورز 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 تعیین کننده اندازه و جهت نیروی دی الکتروفورز وارد به ذره است.

وابستگی قسمت حقیقی این فاکتور به فرکانس میدان الکتریکی اعمالی برای ذره پلی استایرن با قطر 10 میکرون هنگامی که در آب دی یونیزه با رسانندگی $10 \mu\text{S}/\text{cm}$ قرار گرفته است در شکل 4 رسم شده است. همان طور که مشاهده می شود، هنگامی که فرکانسی اعمالی کمتر از 1MHz باشد به این ذره نیروی دی الکتروفورز مثبت وارد شده و در صورتی که فرکانس بیشتر شود، ذره تحت اثر نیروی دی الکتروفورز منفی قرار می گیرد.

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

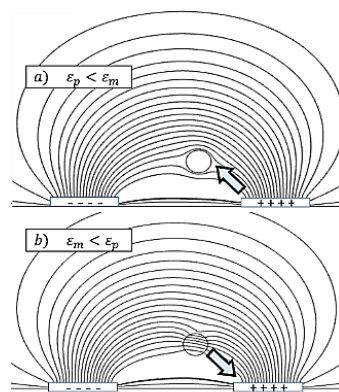


Fig. 2 (a) Negative DEP (b) Positive DEP

شکل 2 (الف) دی الکتروفورز منفی (ب) دی الکتروفورز مثبت

در صورتی که ضریب گذردهی الکتریکی سلول ها بیشتر از سیال اطراف آن باشد موجب می شود که ذرات به سمت مکانی که بیشترین گرادیان الکتریکی وجود دارد جذب شوند که به آن دی الکتروفورز 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 فی مابین الکترودهای فرستنده و گیرنده موج صوتی سطحی اضافه شده است، که به آن ها الکترودهای دی الکتروفورز گفته می شود. وظیفه این مجموعه الکترودها ایجاد میدان الکتریکی غیر یکنواخت برای به دام انداختن ذرات با استفاده از پدیده دی الکتروفورز 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 دی الکتروفورز هدایت می شوند. فرکانس اعمالی به این الکترودها به نحوی انتخاب شده است که باعث می شود ذراتی که در شکل 3 با رنگ خاکستری نشان داده شده است، تحت اثر نیروی دی الکتروفورز مثبت قرار گرفته و به سمت الکترودها حرکت کند و به گوشه ی الکترودها بچسبند و بقیه ذرات که با رنگ سیاه نشان داده شده است و تحت اثر نیروی دی الکتروفورز منفی قرار گرفته اند و با جریان سیال شسته شوند.

با ادامه یافتن جریان سیال، رفته رفته ذرات بیشتری به الکترودها چسبیده، در نتیجه نیروی اعمالی به خط تأخیری از جانب ذرات بیشتر می شود. این افزایش نیرو باعث می شود 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، می توان

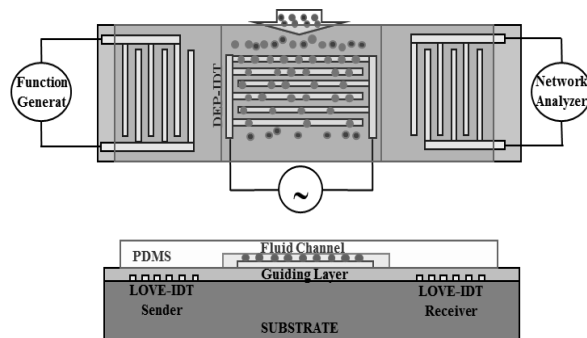


Fig. 3 Components of device on base DEP and SAW sensor for detecting

شکل 3 قسمت های دستگاه دی الکتروفورز و حسگر موج سطحی برای شناسایی سلول هدف

حسگر می باشد.

شایان ذکر است که عمق نفوذ موج در زیرلایه برابر یک طول موج می باشد. به همین دلیل میرایی در کف حسگر که چندین طول موج از سطح فاصله دارد، تأثیرگذار نمی باشد.

2-3- ساختار الکترودهای متمرکز

در ساختار الکترودهای شانه ای، الکترودها می توانند به صورت متمرکز یا غیر-متمرکز قرار بگیرند. در الگوی مستقیم الکترودها به صورت جفت های مستقیم و موازی بدون تمرکز موضعی قرار می گیرند. با توجه به طول موج به دست آمده از قسمت قبل چیدمان الکترودها به دو صورت متمرکز و غیرمتمرکز با یکدیگر در نظر گرفته می شوند. در الگوی متمرکز الکترودها به نحوی قرار می گیرند که موج سطحی را در یک ناحیه ای به نام کانون به صورت موضعی متمرکز می کنند و بتوانند هم افزایی موج را بیشتر نمایند. در این تحقیق چهار نوع الگوی الکترودی متمرکز بررسی شده است که عبارت اند از: 1- زیگزگ دوخط هم راستا (a) 2- زیگزگ دو خط (b) 3- زیگزگ سه خطی (c) 4- دایره ای (d)، پیشنهاد شده که تمامی آن ها در شکل 5 نشان داده شده است.

3- شبیه سازی

شبیه سازی این حسگر در نرم افزار کامسول مولتی فیزیک 5.2 انجام گردید. شرایط آن به صورت تحلیل فرکانسی و به دلیل نیاز به حجم بالای پردازشگر و حافظه جانبی، شبیه سازی در حالت مقیاس استفاده شده است، به طوری که 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 مدل سازی که سیستم عملگر جداساز و حسگر لاو به دلیل زوایای برشی خاص کریستالی وجود دارد، و یفر زیرلایه به صورت سه بعدی مدل شده است. با شبیه سازی های صورت پذیرفته بهترین ساختار به لحاظ هم افزایی موج صوتی ساختار دایره ای متمرکز اعلام می گردد، که این میزان جابجایی های سطحی برای خط عمود بر راستای الکترودهای فرستنده و گیرنده در شکل 6 نشان داده شده است.

برای تعیین بهترین زاویه ایجاد تمرکز و هم افزایی موج و نیز دریافت آن می بایست، کمان الکترودها 85 درجه باشد. این بهینه سازی در شکل 7 نشان داده شده است.

همچنین برای اطمینان از ایجاد موج لاو، که ترکیبی از موج برشی و انتقالی می باشد، جابجایی ذرات سطح حسگر ترسیم می شود. 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 می باشد. ضخامت زیرلایه در راستای محور (Y)

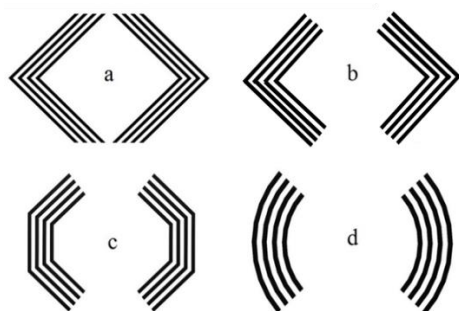


Fig. 5 Focus electrode configuration for SAW sensor

شکل 5 ساختار الکترودهای متمرکز برای حسگر موج صوتی سطحی

به داخل محیط سیال و تحت زاویه ریلی ویژه وارد می شود 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 موج های با ذات برشی افقی وارد سیال نمود به طوری که جابجایی موازی با سطح حسگر و عمود بر جهت انتشار موج می باشد [20].

2-2 طراحی الکترودهای شانه ای

الکترودهای شانه ای، 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 شانه ای عملگر دی الکتروفورز استفاده از الگو مناسب موجب می شود که ذراتی که تحت اثر نیروی دی الکتروفورز مثبت هستند، در کف کانال مجتمع شوند. ابعاد این کانال با توجه به ذرات مورد بررسی، دارای ارتفاع کانال 70 میکرون می باشد. ابعاد الکترودها 50 میکرون فلز دار و 50 میکرون بدون فلز لایه نشانی می شود که با احتساب این اعداد نسبت فلز دار شده 50% می باشد. از فلزاتی مختلفی می توان برای جنس الکترودها استفاده شود از جمله می توان به مس، آلومینیم، طلا و تیتانیوم اشاره نمود. همه فلزات مذکور دارای خواص هدایت مناسب و معقول برای انطباق سیگنال های الکتریکی ورودی می باشند. آلومینیم، تیتانیوم و مس علاوه بر موارد فوق، چسبندگی خوبی برای اکثر زیر لایه ها دارند. ولی با توجه به تماس مستقیم سیال با الکترودهای دی الکتروفورز 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 دی الکتروفورز استفاده گردد.

در الکترودهای مربوط به حسگر لاو هنگامی که یک اختلاف پتانسیل بین آن ها اعمال شود، این شانه های متناوب، باعث کشش و فشار در سطح بستر پیزوالکتریک شده و در ماده موج مکانیکی ایجاد می گردد.

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

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

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

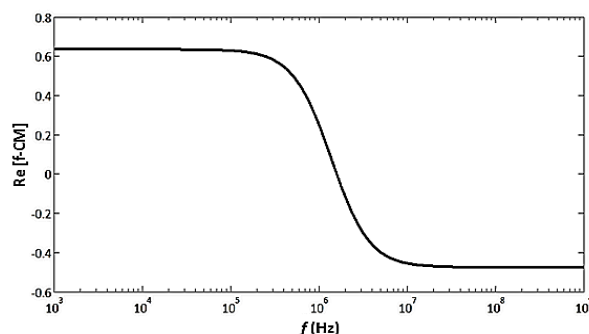


Fig. 4 Effect of frequency on Clausius-Mossotti factor

شکل 4 تأثیر فرکانس بر قسمت حقیقی فاکتور کلازیوس موسیتی

دما 120 درجه سانتی گراد انجام گردد. در ادامه فتورزیست به روش پوشش چرخشی بر روی حسگر نشانداده شده و فرایند پخت در آن انجام می گیرد. سپس توسط ماسک ساخته شده نوردهی شده و الگوی حسگر آماده برای مرحله ظهور می گردد. فرایند اسپاترینگ و لیفت آف جهت جلوگیری از اتصال در زیرلایه با جنس آلومینیم استفاده می شود.

پس از ساخت الکترودهای لایه زیرین، برای ایجاد لایه هدایت موج، که دارای سرعت صوت کمتر نسبت به زیرلایه می باشد، از ساختار نانوسیم اکسید روی، به روش هیدروترمال استفاده می گردد. مقدار 0.37 گرم نیترات روی 6 آبه و 0.18 گرم هگزامتیل تترامین (HMTA) درون 100 میلی لیتر آب حل می شود. در ادامه حسگر را داخل مخزن با همزن مغناطیسی قرار داده و دمای 90 درجه سانتی گراد جهت رشد نانوسیم تهیه می شود. در فرایند رشد نانوسیم های اکسید روی ساختار شش وجهی وورتریت¹ حاصل می گردد، که در تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی شکل 10 نشان داده شده است.

سپس برای هم اندازه نمودن سطح نانوسیم های شش وجهی اکسید روی، از فرایند حکاکی یونی واکنشی پلاسمای گازی استفاده می گردد. 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 دی الکتروفورز را ایفا می نمایند، آماده می گردد. حسگر با ماده پلی دیمتیل سیلکسان نگهداری و پخت می گردد. این فرایند باعث می شود، خاصیت

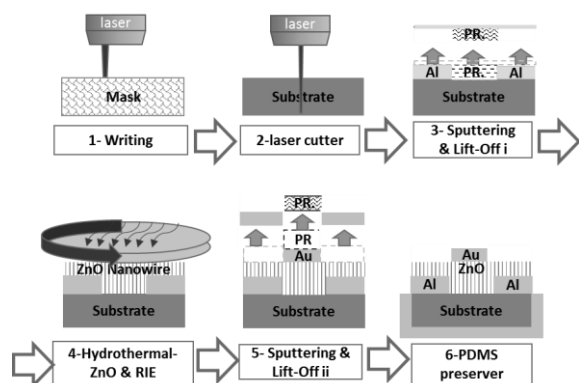


Fig. 9 MEMS/NEMS process for fabrication DEP-SAW sensor

شکل 9 فرایندهای میکرو و نانو برای تولید حسگر DEP-SAW

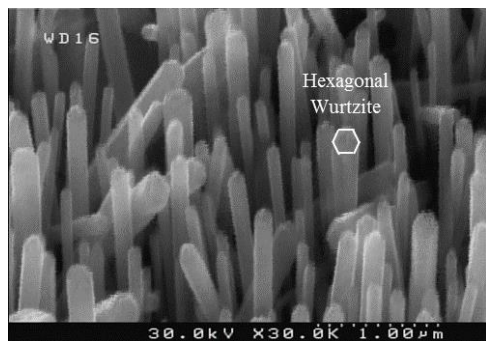


Fig. 10 FESEM images of ZnO nanowires film grown on LiTaO₃ substrate

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

¹ Hexagonal Wurtzite

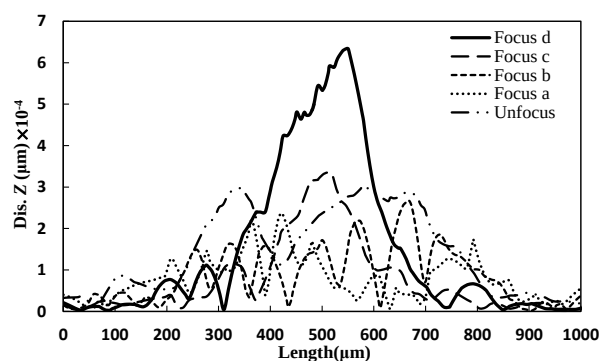


Fig. 6 Displacement of suggestion patterns for the sensor

شکل 6 جابجایی الگوهای پیشنهادی برای حسگر

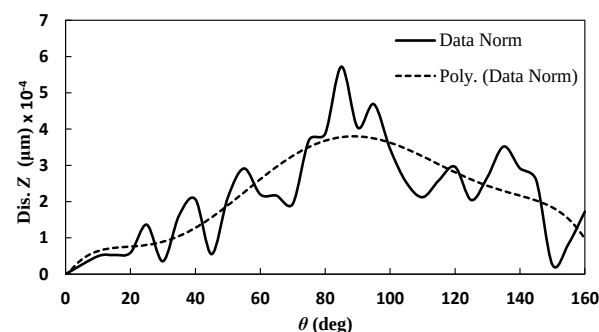


Fig. 7 Optimal focus angle for circular IDT design

شکل 7 زاویه تمرکز بهینه برای طراحی الکترودهای شانهای دایره ای

قرار می گیرد. در مقایسه با جابجایی های زیرلایه در راستاهای مختلف، بیشترین مقدار این دامنه در راستای Z می باشد و این نشان دهنده ایجاد موج لایه در راستای مذکور گزارش می گردد. مقایسه ای از جابجایی های حسگر در سه راستای مختلف، در شکل 8 نشان داده شده است.

4- ساخت و مونتاژ

فرایند ساخت این حسگر بسیار حساس و دقیق می باشد. 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 می گردد. سپس زیرلایه پیانو نیز به روش برش لیزر با رزولوشن 500 میکرون و در شرایط هم دما برش داده می شود. به دلیل شکنندگی بالای ویفر زیرلایه در مقابل نیروی مکانیکی و تنش حرارتی، برش آن می بایست در شرایط پیش

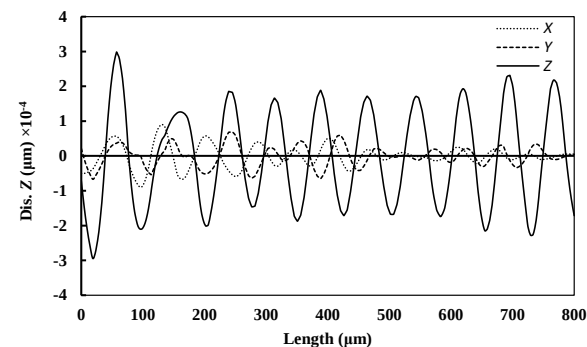


Fig. 8 Displacement curve in different directions

شکل 8 نمودار جابجایی در جهات مختلف

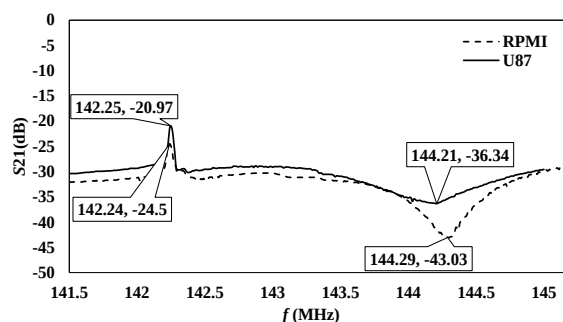


Fig. 13 Behavior of Brain cancer and white blood cell in network

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

بیشتری در پارامتر S_{21} از فرستنده به گیرنده در خط تأخیری وجود دارد، ولی برای سلول سرطانی این افت کمتر می باشد.

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

دوم آنکه، با سرطانی شدن سلول، بار الکتریکی غشای سلول افزایش یافته و منفی تر می گردد. بنابراین تمامی سلول های سرطانی منجر به تغییر بار الکتریکی در خط تأخیری و همچنین الکترودهای دی الکتروفورز در سطح حسگر می شوند. این امر منجر به شیفت فرکانسی در حسگر می شود که این عامل از خصوصیات ذاتی هر دسته سلول باشد. این موضوع نشان دهنده آن است، که اثر بار الکتریکی سلول سرطانی بر رفتار حسگر به مراتب بیشتر از خواص جرمی آن می باشد و باعث کاهش فرکانس و افزایش پارامتر S_{21} می گردد. بنابراین توجیه رفتار سلول بایمان دوم هم راستا تر می باشد. فرکانس قطع برای دی الکتروفورز و تغییرات پارامتر S_{21} و شیفت فرکانس در جدول 1 ارائه شده است.

با بررسی حساسیت حسگرهای SAW معمولی با آنتی ژن ها، مشاهده می شود که زمان پایدار شدن و واکنش آن ها با ذرات هدف، حدود 10 الی 15 دقیقه به طول می انجامد. این در حالی است که ساختار پیشنهادی که ترکیبی از حسگر موج صوتی سطحی و عملگر دی الکتروفورز می باشد، حدود 5 الی 10 ثانیه خواهد بود. لذا زمان پایدار شدن به دلیل استفاده از میدان الکتریکی که منجر به نشست اجباری و سریع سلول های هدف می گردد، کاهش چشمگیری پیدا خواهد نمود. در مقابل حسگرهایی که اساس آنها واکنش شیمیایی بین سلول هدف و آنتی ژن واکنش دهنده است، دارای زمان پایداری حدود 60 برابر بیشتر می باشد. شکل 14 مقایسه بین زمان پایداری برای دو الگوی متمرکز و غیرمتمرکز حسگر DEP-SAW ارائه شده است.

جدول 1 خواص مشخصه سلول ها و فرکانس قطع آن

Table 1 Specific properties of cells and cross function frequency

تغییرات	فرکانس	دامنه سلول سرطانی	S_{21} (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*

(* سلول های سرطانی)

شکندگی کنترل شده و بستری نرم برای حسگر فراهم گردد. جهت اتصال مجموعه به نت وورک آنالایزر، از برد رابط به همراه رابط های 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، سلول های گلبول سفید، مغز انسان، روده و سرطان روده مرحله چهارم جهت تست مهیا می گردد. در فرکانس قطع سلول ها، تغییر رفتار دی الکتروفورز مثبت و منفی اتفاق می افتد و این فرکانس به صورت تئوری و عملی تعیین می گردد. رفتار حسگر ساخته شده و آزمون های آن به ازای دو دسته سلول مغز و روده کوچک، به صورت سالم و سرطانی ارائه و بحث می شود. پارامترهای S_{21} با مفاهیم موج رسیده، بازتاب شده و گسیل شده در ارتباط هستند که در فرکانس های بالا هم به راحتی قابل اندازه گیری می باشند. این پارامترها، "توان" را اندازه می گیرند. با وجود اینکه پارامترهای پراکندگی در هر فرکانسی قابل استفاده هستند، بیشتر در فرکانس های رادیویی (RF) و ریزموج که در آن ها کار با توان و انرژی امواج، بسیار ساده تر از ولتاژ و جریان است کاربرد دارند. در حسگر ارائه شده که دو پورت گیرنده و فرستنده موجود می باشد، S_{21} در واقع توان انتقال یافته از پورت فرستنده (1) به پورت گیرنده (2) می باشد. در شکل 12 تغییرات فرکانس نسبت به پارامتر S_{21} برای سلول روده سالم و سرطانی و در شکل 13 برای سلول های مغز و گلبول سفید ارائه شده است.

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

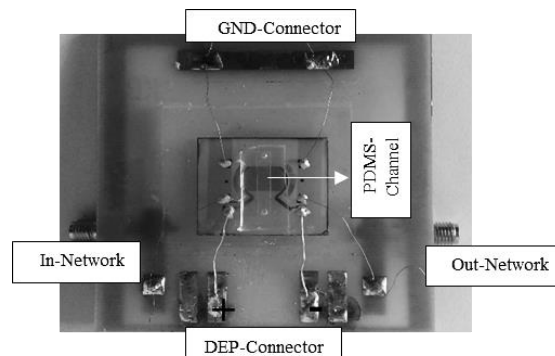


Fig. 11 Fabricated sensor and install on bread board

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

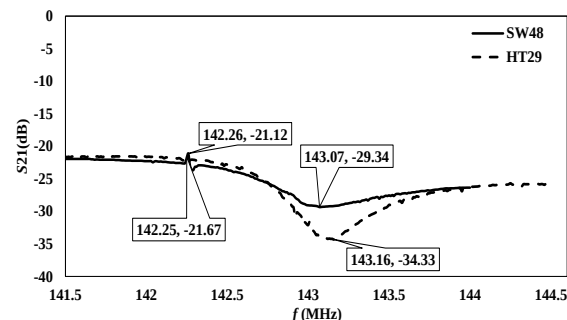


Fig. 12 Behavior cancer and healthy cells of Intestine in network analyzer

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

می گردد. برای اثبات این موضوع دو دسته سلول هدف شامل سلول های مغز و روده به صورت سالم و سرطانی بررسی گردید. میزان افت انرژی و شیف فرکانس دو مشخصه متمایز بین سلول های سالم و سرطانی می باشد. درصد افت برای تمامی دودسته سلول عبارت است از 80 KHz و 90 برای شیف فرکانس، 46.6% و 56.4% برای پارامتر S_{21} که به ترتیب برای سلول های سرطانی و سالم روده و مغز به دست می آید. به طور کل، سلول های سرطانی فرکانس پایین تر 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 0.001%، 0.008 هرتز بر تعداد ذره، 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, Teqnique, 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.

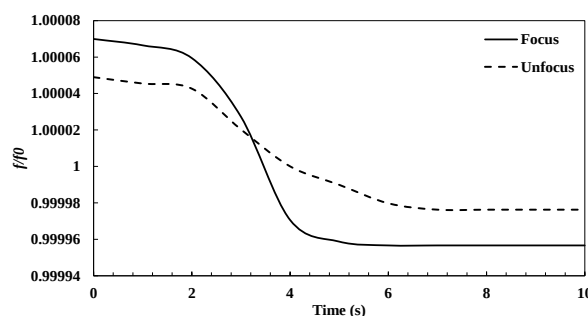


Fig. 14 Sensitivity curve of focus and unfocus sensor with RPMI

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 گلبول سفید انسان RPMI تست شده است، بیشتر می باشد.

برای بررسی پارامترهای استاتیکی و دینامیکی حسگر مورد نظر، سه دسته آزمایش با شرایط یکسان انجام شده است و به ازای غلظت ها و تعداد سلول های مختلف، خروجی فرکانس حسگر بررسی می گردد. در انجام تست های مذکور خطای شمارش تعداد سلول های آزمایشگاهی 10% و محدوده خطای فرکانس 1%، جهت جاروب فرکانسی برای نت وورک آنالایزر گزارش می گردد. 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 0.001%، 0.008 هرتز بر تعداد ذره، 0.0009% و 2.8 هرتز گزارش می گردد.

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

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

6- نتیجه گیری

در این مقاله ایده جدید حذف لایه فداشونده در حسگرهای موج صوتی سطحی fvhd جداسازی و به دام انداختن سلول های هدف و اندازه گیری میزان تجمع آن ها بر اساس موج صوتی سطحی بر روی یک تراشه مجتمع، ارائه گردید. اساس کار برای جداسازی سلول های سرطانی از سلول های سالم، استفاده از الکترودهای دی الکتروفورز 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 اندازه گیری کامل

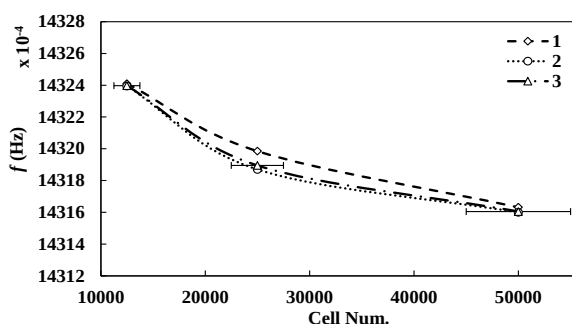


Fig. 15 Frequency curve for similar tests with RPMI

شکل 15 نمودار فرکانس برای آزمایش های 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 universaity, 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: