

Design and Modeling of a Novel Two-stage Dielectrophoresis-Based Microfluidic Microseparator for Efficient Circulating Tumor Cell Separation

Reza Hadjieaghaie Vafaie^{a*}, Elnaz Poorreza^b

^{a*} Faculty of Electrical Engineering, University of Bonab, Bonab, Iran

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

ABSTRACT

The reliable separation of circulating tumor cells from blood cells is crucial for early cancer analysis and prediction. The aim of this research is the separation of circulating tumor cells and subtypes of white blood cells (Granulocytes and T-lymphocytes) by employing dielectrophoretic force. Dielectrophoresis refers to the movement of a neutral but polarizable particle, such as a cell, virus, or nanoparticle, in a non-uniform electric field. Dielectrophoresis is a powerful tool in microfluidics and lab-on-a-chip devices for cell sorting, such as separating cancer cells from blood cells or different types of bacteria. In this study, an innovative microfluidic device equipped with circular electrodes operating at a low voltage of 1 V for the main channel and 0.8 V for the second channel is proposed, which functions at a frequency of 100 kHz. The use of low voltage ensures the survival and health of biological cells, which is a key factor in medical applications. Plots of electrical potential, velocity, pressure, and the dielectrophoretic force applied to the three studied cell types were presented through simulations. The efficiency of the proposed microseparator for cancer cells was calculated to be approximately 94%. Subsequently, using the Finite Element Method as a comparative approach, the impact of changing the voltage of the main channel electrodes on the efficient separation of particles was investigated and analyzed.

KEYWORDS

Microfluidics, Fluid mechanics, Dielectrophoresis, Cancer cell separation, Simulation.

1. Introduction

Separating circulating tumor cells (CTCs) inside the blood, have attracted considerable interest due to their important role in early cancer diagnosis and prognosis, allocating for minimally invasive methods and providing fundamental information about metastasis at the cellular level [1, 2]. Cancer metastasis is a difficult series of steps in which cancer cells travel from the initial tumor site to nearby organs [3]. This process begins with the appearance of the primary tumor, where cancer cells increasingly grow and infect the nearby tissues, including the blood and lymphatic arteries.

The label-free dielectrophoresis methodology, which involves the manipulation of cells via non-uniform electric fields, has emerged as a promising technique for the separation of circulating tumor cells [4].

The aim of this study is to develop strategies for the segregation of human glioblastoma (hGBM) tumor cells, and subtypes of WBCs. An innovative microfluidic apparatus featuring circular electrodes that operate at a low voltage of 1 volt functioning at a frequency of 100 kHz through the mechanism of dielectrophoresis force, was introduced. The implementation of low-voltage conditions is imperative to maintain the viability of biological cells, which is an essential consideration in the realm of medical applications.

2. Materials and methods

Fig. 1(b) shows Schematic representation of a singular shell model. When particles that exhibit polarization characteristics are placed within a suspension medium and subsequently subjected to the influence of an inhomogeneous electric field, they experience a directional motion as a direct response to the dielectrophoretic forces acting upon them (Fig. 1b). In the case of spherical particles, a comprehensive and quantitative expression delineating the magnitude of the dielectrophoretic force can be articulated through the mathematical formulation presented in Equation (1):[5]

$$F_{DEP} = 2\pi r^3 \epsilon_0 \epsilon_m \text{Re}[CM(f)] VE^2$$

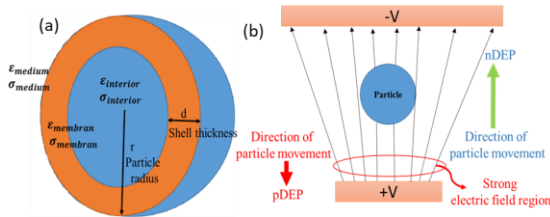


Figure 1. (a) Schematic representation of a singular shell model. (b) dynamics of particle motion by dielectrophoretic (DEP) response

Three modules are used for simulation of the microseparator; an electrical current, creeping flow, particle tracing in a fluid flow and transport of species. The electric current module was used to supply the non-uniform electric current fields. The creeping flow was used to simulate fluid flow at very low Reynolds numbers where the inertia term in the Navier-Stokes equation can be ignored.

The illustration represented as Fig. 2(a) provides a comprehensive schematic depiction of the microfluidic device. The suggested microseparator encompasses a two-stage system, featuring two distinct inlets. The upper inlet is used as the blood sample of length $200 \mu m$ and width of $40 \mu m$, and the other one is used as the buffer inlet of the same length and width. There are three cell separation outlets, each has a length of $200 \mu m$ and a width of $40 \mu m$. In the initial stage, there exists a total of eight uniform circular electrodes, while in the second stage, four circular electrodes are positioned on the lower aspect of the microchannel. The velocity of inflow at the buffer inlet is sustained at a specific rate ($953 \mu m/s$) in contrast to the inflow velocity at the blood sample inlet ($180 \mu m/s$). In this arrangement, the separation of WBCs, and CTCs was conducted. Fig. 2(b) shows the real part of CM factor for the cells. In the selected frequency (100 kHz) for separation of the cells, the negative DEP is exerted on the cells.

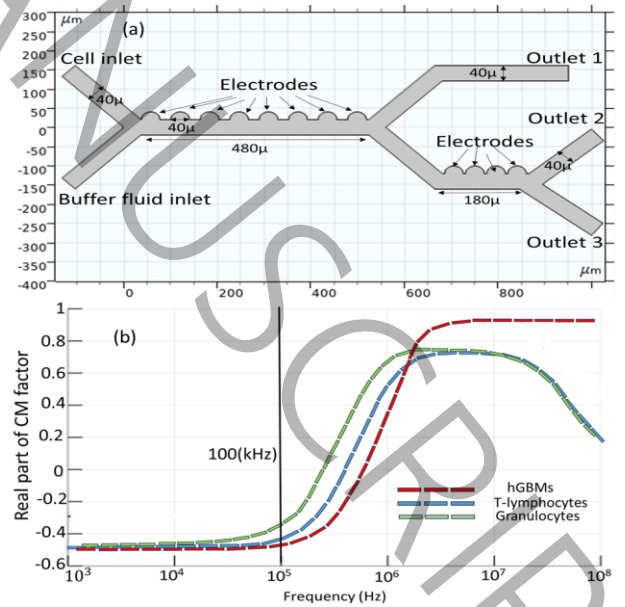


Figure 2. (a) A schematic representation of the microfluidic device (b) the real part of CM factor vs frequency.

3. Results and discussion

Figure 3 shows the DEP force for each cell species through the first stage of the microchannel evaluated across the vertical cut line. Based on the figure, hGBMs are the most influenced cell species by the DEP force because of the higher DEP force in the range of 40×10^{-11} [N]. In a similar fashion, T-lymphocytes are the less affected by the weakest DEP at the range of 65×10^{-13} [N].

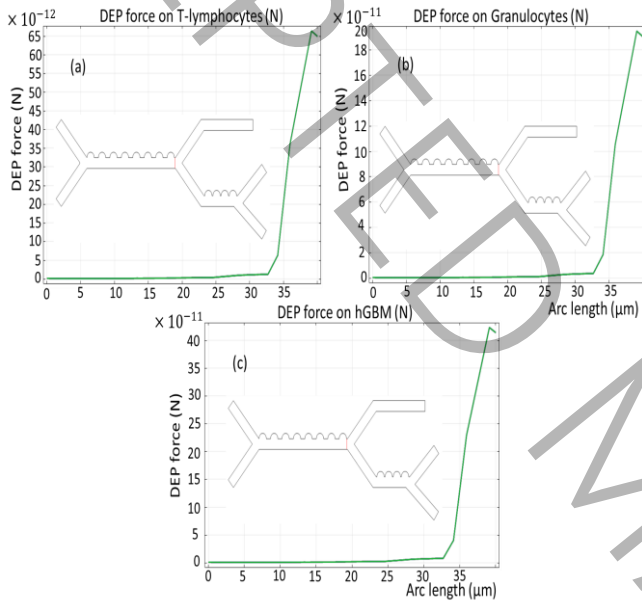


Figure 3. DEP force for each cell species through the first stage.

Figure 4 illustrates the separation of the cells within the proposed microseparator. The hGBMs (depicted within white circles) and Granulocytes (depicted within pink circles), owing to their larger diameters, experience the most substantial dielectrophoretic force generated by the electrodes operating at 1V, thereby being deflected towards the lower outlet within the main channel. The T-lymphocytes (depicted within blue circles) progress to the upper outlet. All cellular types undergo negative dielectrophoresis at a frequency of 100 kHz, then they move away from high electric field near the electrodes.

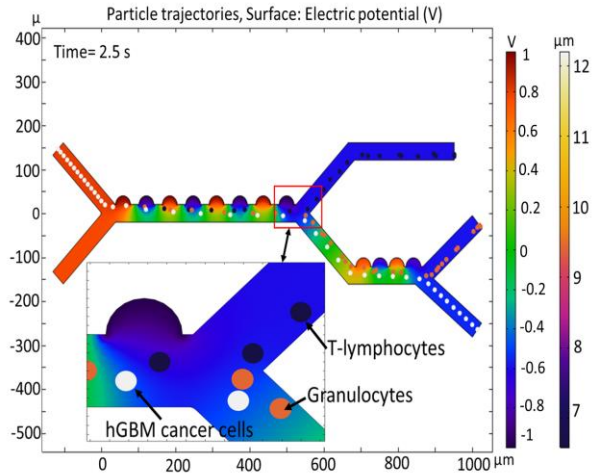


Figure 4. Simulation of particles trajectories in the proposed microseparator.

4. Conclusions

In this study, a microfluidic device featuring circular electrodes operating at low voltages and frequency of 100 kHz was modeled and simulated. This design uses DEP force to separate hGBM cancer cells, and WBCs sub types. Low-voltage operation that is critical for maintaining cell viability, which is a key consideration in biomedical applications.

5. References

- [1] N.T.A. Othman, F.S.A. Kalam, Blood Cell Tracing in a Microchannel by Using Dielectrophoresis Force, Jurnal Kejuruteraan, 33(1) (2021) 55-61.
- [2] N.T.A. Othman, H. Obara, A. Sapkota, M. Takei, Measurement of particle migration in micro-channel by multi-capacitance sensing method, Flow Measurement and Instrumentation, 45 (2015) 162-169.
- [3] M.A. Mansor, C. Yang, K.L. Chong, M.A. Jamrus, K. Liu, M. Yu, M.R. Ahmad, X. Ren, Label-free and rapid microfluidic design rules for circulating tumor cell enrichment and isolation: a review and simulation analysis, ACS omega, 10(7) (2025) 6306-6322
- [4] M. Aghaamoo, A. Aghilinejad, X. Chen, J. Xu, On the design of deterministic dielectrophoresis for continuous separation of circulating tumor cells from peripheral blood cells, Electrophoresis, 40(10) (2019) 1486-1493.
- [5] V. Varmazyari, H. Habibiyan, H. Ghafourifard, M. Ebrahimi, S. Ghafouri-Fard, 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.

طراحی و مدل سازی یک ریز جداکننده دی الکتروفورزیس جدید دو طبقه مبتنی بر ریز سیالات برای جداسازی کارآمد سلول های تومور گردشی

رضا حاجی آقائی وفائی*^۱، الناز پوررضا^۱

۱- دانشکده مهندسی برق، دانشگاه بناب، بناب، ایران
rzvafaiee@gmail.com, reza.vafaie@ubonab.ac.ir
elnaz.poorreza@gmail.com, e_poorreza@sut.ac.ir

چکیده

جداسازی قابل اطمینان سلول های تومور گردشی از سلول های خونی برای تحلیل و پیش بینی زود هنگام سرطان امری حیاتی محسوب می شود. هدف از این پژوهش، جداسازی سلول های تومور گردشی و زیرگونه های سلول های سفید خون (گرانولوسیت ها و T-لنفوسیت ها) با به کارگیری نیروی دی الکتروفورزیس است. دی الکتروفورزیس به حرکت یک ذره خنثی اما قطبش پذیر مانند یک سلول، ویروس یا نانوذره در یک میدان الکتریکی ناهمگن اشاره دارد. دی الکتروفورزیس یک ابزار قدرتمند در ریزسیالات و دستگاه های آزمایشگاه-روی-یک-تراشه برای مرتب سازی سلولی است، مانند جداسازی سلول های سرطانی از سلول های خونی یا انواع مختلف باکتری. در این مطالعه، یک دستگاه ریزسیال نوآورانه مجهز به الکترودهای حلقوی با ولتاژ پایین ۱ ولت برای کانال اصلی و ۰/۸ ولت برای کانال فرعی پیشنهاد شده که در فرکانس ۱۰۰ کیلوهرتز عمل می کند. استفاده از ولتاژ پایین، بقا و سلامت سلول های زیستی را تضمین می نماید که عاملی کلیدی در کاربردهای پزشکی به شمار می رود. نمودارهای پتانسیل الکتریکی، سرعت، فشار و نیروی دی الکتروفورزیس اعمال شده بر سه نوع سلول مورد مطالعه از طریق شبیه سازی ارائه گردید. بازدهی ریز جداکننده پیشنهادی برای سلول های سرطانی حدود ۹۴٪ محاسبه شده است. در ادامه، با بهره گیری از روش المان محدود به عنوان یک رویکرد مقایسه ای، تأثیر تغییر ولتاژ الکترودهای کانال اصلی بر جداسازی کارآمد ذرات مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت.

کلمات کلیدی

ریز سیالات، مکانیک سیالات، دی الکتروفورزیس، جداسازی سلول های سرطانی، شبیه سازی.

۱- مقدمه

خون به عنوان حیاتی ترین مایع درون سازمانی انسان، وظایف ضروری متعددی را بر عهده دارد؛ از جمله تأمین اکسیژن و مواد مغذی برای بافتها و اندامها، تنظیم تعادل pH و دمای بدن، و انتقال سلول های ایمنی در سراسر بدن. در سالهای اخیر، جداسازی سلول های تومور گردشی^۱ موجود در خون، به دلیل نقش مهم آنها در تشخیص و پیش آگهی زود هنگام سرطان، توجه قابل ملاحظه ای را به خود جلب کرده است. این روش ها با بهره گیری از رویکردهای کم تهاجمی، اطلاعات بنیادینی درباره متاستاز^۲ در سطح سلولی ارائه می دهند [۴-۱]. متاستاز سرطان شامل مجموعه ای پیچیده از مراحل است که در آن سلول های سرطانی از محل تومور اولیه به اندام های مجاور منتقل می شوند. این فرآیند با ظهور تومور اولیه آغاز می شود، جایی که سلول های سرطانی به طور فزاینده ای رشد کرده و بافت های اطراف از جمله رگ های خونی و لنفاوی را درگیر می کنند [۵].

^۱ Circulating Tumor Cells

^۲ Metastasis

شناسایی و جداسازی سلول‌ها یا ذرات خاص از یک مخلوط ناهمگن، رویه‌ای حیاتی در تحقیقات پزشکی، زیست‌پزشکی و ریزسیالات^۱ محسوب می‌شود [۶-۸]. این فرآیندها را می‌توان با روش‌های مختلفی از جمله رویکردهای مکانیکی، شیمیایی، الکتریکی و نوری به اجرا درآورد [۹]. طیف متنوعی از دستگاه‌های ریزسیالات برای جداسازی ذرات به کار گرفته شده‌اند که عمدتاً در دو دسته اصلی طبقه‌بندی می‌شوند: دستگاه‌های غیرفعال^۲ و فعال^۳. دستگاه‌های غیرفعال صرفاً بر اساس دینامیک سیال و پیکربندی هندسی برای تسهیل جداسازی ذرات عمل می‌کنند. در مقابل، دستگاه‌های فعال ریزسیالات، از میدان‌های خارجی مختلف نظیر مغناطیسی، آکوستیک و دی‌الکتروفورزیس بهره می‌برند و غالباً ترکیبی از هندسه ریزکانال‌ها و میدان‌های خارجی استفاده می‌کنند. [۱۰]

روش‌های مختلف الکتروکینتیک^۴ نیز برای تشخیص و جداسازی سلول‌های هدف از نمونه‌های خونی به کار می‌روند [۱۱]. فناوری‌های الکتروکینتیک راه‌حل‌های مقیاس‌پذیری ارائه می‌دهند که به راحتی در فرآیندهای طراحی‌شده برای کنترل سیالات یا سلول‌ها قابل ادغام هستند. دی‌الکتروفورزیس^۵ (DEP) به عنوان یک تکنیک الکتروکینتیک بدون نیاز به برچسب‌گذاری [۱۸-۱۲] به طور گسترده در پلتفرم‌های ریزسیالات برای دستکاری و جداسازی سلول‌ها یا ذرات مورد استفاده قرار می‌گیرد.

روش دی‌الکتروفورزیس بدون برچسب، که شامل دستکاری سلول‌ها از طریق میدان‌های الکتریکی غیریکنواخت است، به عنوان یک تکنیک امیدبخش برای جداسازی سلول‌های تومور گردشی مطرح شده است [۱۹-۲۲]. به طور معمول، دو روش اصلی برای ایجاد میدان الکتریکی غیریکنواخت وجود دارد: دی‌الکتروفورزیس مبتنی بر الکتروود و دی‌الکتروفورزیس مبتنی بر عایق [۱۹]. دی‌الکتروفورزیس به عنوان یک روش بسیار مؤثر و غیرتهاجمی برای جداسازی ذرات بیولوژیکی شناخته می‌شود [۲۶-۲۳].

گروه ورمزباری^۶ از شبیه‌سازی‌های مبتنی بر روش المان محدود^۷ برای تحلیل میدان جریان، ردیابی ذرات و اثر گرمایش ژول در ریزکانال استفاده نمود و تأیید کرد که پیکربندی نیمه‌دایره‌ای الکتروودها، عملکرد بهینه‌ای برای جداسازی سلول‌های تومور گردشی از زیرگونه‌های سلول‌های سفید خون ارائه می‌دهد [۲۷]. گروه الدین^۸ روشی مبتنی بر یک کانال ماریپچ برای جداسازی بدون برچسب و با توان عملیاتی بالا پیشنهاد دادند که در آن دی‌الکتروفورزیس با ریزسیالات اینرسیایی تلفیق شده است [۲۸]. گروه سارور^۹ یک دستگاه نوآورانه ریزسیال‌شناسی با ساختار خمیدگی متناوب انقباض-انبساط مجهز به نیروی دی‌الکتروفورزیس معرفی کرد که برای جداسازی مؤثر سلول‌های تومور گردشی از سلول‌های سفید خون در نمونه‌های خونی طراحی شده و چالش‌های مربوط به همپوشانی اندازه و غلظت پایین سلول‌های سرطانی را حل می‌کند [۲۹]. گروه نگوین^{۱۰} از یک سیستم ریزسیالاتی کارا بهره گرفتند که در آن یک ساختار تخصصی دی‌الکتروفورزیس، یعنی ساختار دی‌الکتروفورزیس با پیکربندی الکتروودهای روبرو^{۱۱}، برای جداسازی سلول‌های تومور گردشی از سایر اجزای خون شامل گلبول‌های قرمز، سفید و پلاکت‌ها یکپارچه شده است [۳۰].

¹ Microfluidics

² Passive

³ Active

⁴ Electrokinetic

⁵ Dielectrophoresis

⁶ Varmazyari

⁷ Finite element method

⁸ Oddin

⁹ Sarowar

¹⁰ Nguyen

¹¹ Facing-electrode configuration DEP

هدف از این مطالعه، توسعه راهکارهایی برای جداسازی سلول‌های تومور گلیوبلاستوم انسانی^۱ (hGBM) و زیرگونه‌های سلول‌های سفید خون است. این سلول‌های تومور، شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین تومور بدخیم اولیه مغز در بزرگسالان است.

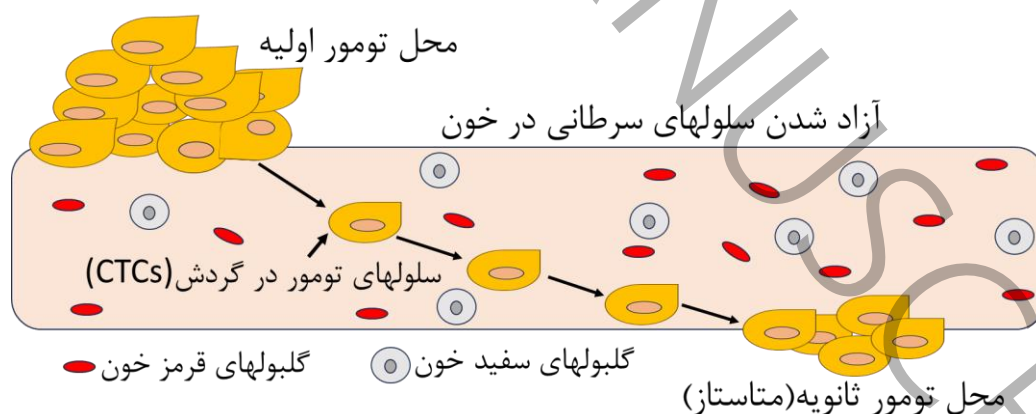
در این مطالعه، یک دستگاه ریزسیال نوآورانه مجهز به الکترودهای دایره ای شکل معرفی شده است که با ولتاژ پایین ۱ ولت و در فرکانس ۱۰۰ کیلوهرتز از طریق مکانیسم نیروی دی الکتروفورزیس عمل می‌نماید. به‌کارگیری شرایط ولتاژ پایین برای حفظ زیست‌پذیری سلول‌های بیولوژیک ضروری است که عاملی کلیدی در کاربردهای پزشکی محسوب می‌شود. همچنین شبیه‌سازی‌هایی ارائه می‌شود که توزیع پتانسیل الکتریکی، میدان سرعت، فشار و نیروی دی الکتروفورزیس اعمال شده بر سه نوع ذره را به‌وضوح نشان می‌دهند. از طریق یک تحلیل مقایسه ای با استفاده از روش المان محدود، اثر تغییر ولتاژ اعمال شده به الکترودهای کانال اصلی بر جداسازی مؤثر ذرات مورد بررسی قرار گرفته شده است.

۲- مواد و روشها

۲-۱- فرآیند متاستاز و نظریه دی الکتروفورزیس

با پیشرفت تومور، سلول‌های حاوی سرطان از طریق جریان خون به سایر بخش‌های بدن منتشر می‌شوند. این سلول‌ها که از سفر در جریان خون جان سالم به در می‌برند، می‌توانند در نقاط دورافتاده مستقر شده و متاستاز را آغاز کنند که کشنده‌ترین مرحله بیماری است. شماتیک آزادسازی سلول‌های تومور گردشی در جریان خون و تشکیل تومور متاستاتیک در شکل ۱ نشان داده شده است. در علم سرطان‌شناسی، متاستاز به فرآیند زیستی پیچیده‌ای اشاره دارد که در آن سلول‌های سرطانی از تومور اولیه به اندام‌ها یا بافت‌های ثانویه گسترش یافته و تومورهای ثانویه را تشکیل می‌دهند. به عنوان مثال، سرطان پستانی که به کبد گسترش می‌یابد، همچنان به عنوان سرطان پستان متاستاتیک طبقه‌بندی می‌شود و نه سرطان کبد. این پدیده مسئول ۹۰٪ از مرگ‌ومیرهای مرتبط با سرطان بوده و بنابراین کانون اصلی تحقیقات سرطان‌شناسی است.

اگرچه این سلول‌های تومور گردشی بسیار نادر هستند (معمولاً با نرخ چند سلول در میلی‌لیتر خون قابل شناسایی هستند)، اما می‌توان آنها را در نمونه‌های خونی با استفاده از تکنیک‌های مبتنی بر ریزسیالات و دی الکتروفورزیس شناسایی نمود.



شکل ۱. نمایش شماتیک آزادسازی سلول‌های تومور گردشی در جریان خون [۳۱].

Fig. 1. Schematic representation of releasing CTCs into bloodstream [31].

¹ Human Glioblastoma Multiforme

هنگامی که ذرات دارای خاصیت قطبش پذیری در یک محیط سوسپانسیون قرار گرفته و تحت تأثیر یک میدان الکتریکی ناهمگن قرار می گیرند، در پاسخ به نیروهای دی الکتروفوریتیک وارد بر خود، حرکت جهت داری را تجربه می کنند. این پدیده که در ادبیات علمی به طور گسترده تحت عنوان دی الکتروفوریز شناخته می شود، برای ذرات کروی با رابطه ریاضی ارائه شده در معادله (۱) قابل توصیف کمی است [۲۷،۳۲].

$$F_{DEP} = 2\pi r^3 \epsilon_0 \epsilon_m \operatorname{Re}[CM(f)] \nabla E^2 \quad (۱)$$

در این فرمول بندی ریاضی، r نشان دهنده شعاع ذره است و نمادهای ϵ_m و ϵ_0 به ترتیب بیانگر گذردهی الکتریکی محیط اطراف و گذردهی الکتریکی خلأ هستند. عبارت $\operatorname{Re}[CM(f)]$ مؤلفه واقعی فاکتور کلازیوس-ماسوتی^۱ (CM) را نشان می دهد، در حالی که ∇E^2 بیانگر مربع بزرگی گرادیان میدان الکتریکی است. شایان ذکر است که فاکتور CM مقادیری در بازه $-۰/۵$ تا $۰/۱$ اختیار می کند و علامت آن نشان دهنده وقوع دی الکتروفوریز مثبت یا منفی است. در نتیجه، هنگامی که CM بزرگتر از صفر باشد، ذره تحت تأثیر دی الکتروفوریز مثبت قرار گرفته و به سمت ناحیه با بیشینه شدت میدان الکتریکی، که در حاشیه الکتروود واقع شده است، جابجا می شود. در مقابل، در مواردی که CM کوچکتر از صفر باشد، نیروی دی الکتروفوریز منفی باعث دفع ذرات شده و آن ها را از ناحیه دارای بیشترین شدت میدان الکتریکی دور می کند.

فاکتور CM به صورت زیر تعریف می شود: [۲۳، ۳۲، ۳۳]

$$CM(F) = \frac{\epsilon_p^* - \epsilon_m^*}{2\epsilon_m^* + \epsilon_p^*} \quad (۲)$$

در این جا، ϵ_p^* و ϵ_m^* به ترتیب نشان دهنده گذردهی الکتریکی مختلط ذره و محیط هستند. این مقادیر به نوبه خود به صورت زیر تعریف می شوند: [۲۷]

$$\epsilon_p^* = \epsilon_p \epsilon_0 - \frac{j \sigma_p}{\omega} \quad (۳)$$

$$\epsilon_m^* = \epsilon_m \epsilon_0 - \frac{j \sigma_m}{\omega} \quad (۴)$$

$j = \sqrt{-1}$ واحد موهومی می باشد.

$\operatorname{Re}[CM(F)]$ بخش واقعی فاکتور CM است و عبارت مشخصه آن به صورت زیر است [۳۴]:

$$\operatorname{Re}[CM(F)] = \frac{\frac{\sigma_p - \sigma_m}{\epsilon_p - \epsilon_m} (\epsilon_p + 2\epsilon_m) + \frac{\omega}{\sigma_p + 2\sigma_m}}{(\epsilon_p + 2\epsilon_m)^2 + \left(\frac{\sigma_p + 2\sigma_m}{\omega} \right)^2} \quad (۵)$$

^۱ Clausius-Mossotti

رسانایی الکتریکی ذرات و محیط اطراف به ترتیب با σ_p و σ_m نشان داده می‌شوند. در شرایطی که ω به صفر نزدیک می‌شود، حالات خاصی پدیدار می‌گردند [۳۴، ۳۵].

(۶)

وقتی $\omega \rightarrow \infty$ (بینهایت) نزدیک می‌شود، مورد زیر به دست می‌آید [۳۴، ۳۵]:

$$\operatorname{Re}[CM(F)] \approx \frac{\varepsilon_p - \varepsilon_m}{\varepsilon_p + 2\varepsilon_m} \quad (۷)$$

بنابراین می‌توان استنباط کرد که در یک میدان الکتریکی ایستا، در فرکانس‌های بالا، فاکتور کلاوزیوس-ماسوتی به گذردهی الکتریکی نسبی وابسته است، در حالی که در فرکانس‌های پایین، این فاکتور به رسانایی ماده بستگی دارد. فرمولاسیون نیروی دی الکتروفروریز اعمال شده بر ذرات در یک میدان الکتریکی ناهمگن، که در این پژوهش ارائه شده است، با ادعاهای مطرح شده توسط پول^۱ [۱۰] همخوانی دارد. آشکار است که فاکتور CM تحت تأثیر فرکانس خارجی قرار می‌گیرد. برای تعیین دقیق اندازه نیروی دی الکتروفروریز، درک دقیق توزیع میدان الکتریکی همراه با اندازه فاکتور CM ضروری است. نیروی دی الکتروفروریز رابطه مکعبی مستقیمی با شعاع ذره دارد؛ بنابراین ذرات با شعاع بزرگ‌تر، نیروی دی الکتروفروریز قوی‌تری را در مقایسه با ذرات کوچک‌تر تجربه می‌کنند. این نیرو همچنین با مربع گرادیان میدان الکتریکی نسبت مستقیم دارد، فارغ از اینکه میدان الکتریکی از نوع جریان مستقیم یا متناوب باشد، که در نتیجه باعث تجربه نیروهای دی الکتروفروریز توسط ذرات می‌شود.

برای شبیه‌سازی سلول‌ها، از مدل پوسته تکی استفاده شده است:

گذردهی الکتریکی مختلط ذره و محیط به ترتیب با ε_p^* و ε_{med}^* نشان داده می‌شوند. هنگامی که یک ذره متشکل از یک هسته همگن پوشیده شده توسط یک پوسته (غشا) در نظر گرفته می‌شود - که نمایشی رایج برای یک سلول بیولوژیکی است - عبارت آن به صورت زیر است [۳۳]:

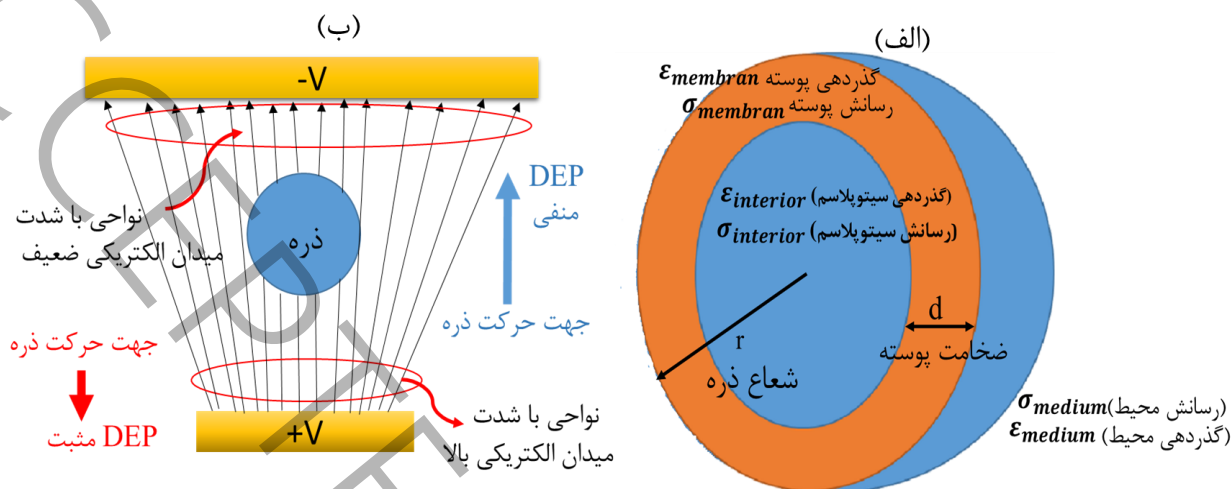
$$\varepsilon_p^* = \varepsilon_{memb}^* \frac{\left(\frac{r}{r-d}\right)^3 + 2\left(\frac{\varepsilon_{int}^* - \varepsilon_{mem}^*}{\varepsilon_{int}^* + 2\varepsilon_{mem}^*}\right)}{\left(\frac{r}{r-d}\right)^3 - \left(\frac{\varepsilon_{int}^* - \varepsilon_{mem}^*}{\varepsilon_{int}^* + 2\varepsilon_{mem}^*}\right)} \quad (۸)$$

جایی که d نشان‌دهنده ضخامت غشای احاطه‌کننده ذره (پوسته) است، و ε_{int}^* و ε_{mem}^* به ترتیب نشان‌دهنده گذردهی الکتریکی مختلط بخش داخلی ذره و پوسته (غشا) هستند.

شکل ۲ یک شماتیک جامع ارائه می‌دهد که به روشنی دینامیک تحرک ذره را، آنگونه که توسط نیروی دی الکتروفروریز در محیط میدان الکتریکی ناهمگن تعدیل می‌شود بیان می‌کند. در موارد دی الکتروفروریز مثبت، می‌توان پدیده متمایزی را مشاهده کرد که در آن مسیر حرکت ذره در جهت میدان الکتریکی قوی‌تر هم‌راستا می‌شود و در نتیجه حرکت کلی آن را تقویت می‌کند. در مقابل، دی الکتروفروریز منفی زمانی تظاهر می‌یابد که ذره از میان مناطقی با میدان الکتریکی نسبتاً ضعیف‌تر حرکت می‌کند که منجر به حرکتی متضاد می‌شود. فرکانس‌های میدان جریان متناوبی که در آنها نیروی دی الکتروفروریز به طور مؤثر به صفر کاهش می‌یابد،

^۱ Pohl

به عنوان فرکانس‌های crossover شناخته می‌شوند که معمولاً به صورت فرکانس‌های CO خلاصه می‌شوند و برای درک نقاط گذار تحرک ذره تحت تأثیر میدان الکتریکی اعمالی بسیار حائز اهمیت هستند [۲۸].



شکل ۲. (الف) نمایش شماتیک از یک ساختار سلولی کروی که با مدل پوسته‌ای تکی مشخص شده است. (ب) نمایش شماتیک از دینامیک حرکت ذره تحت تأثیر پاسخ دی‌الکترتروفورز در چارچوب یک میدان الکتریکی ناهمگن [۳۳].

Fig. 2. (a) Schematic representation of a spherical cellular structure characterized by a singular shell model. (b) A schematic depiction of the dynamics of particle motion as influenced by dielectrophoretic (DEP) response within the context of a non-homogeneous electric field [33].

۲-۲- فیزیک جداسازی سلولی

در شبیه‌سازی‌های انجام شده، از سه ماژول نرم افزار کامپوسول نسخه ۵/۴ استفاده شده است: ماژول جریان الکتریکی، ماژول جریان خزشی^۱، و ماژول ردیابی ذرات در جریان سیال و انتقال گونه‌ها. حل عددی مجموعه معادلات کوپل شده بالا با استفاده از روش المان محدود انجام پذیرفت. در این روش، دامنه هندسی مورد نظر به تعداد زیادی المان کوچک مثلثی تقسیم می‌شود و معادلات دیفرانسیل جزئی در هر المان به یک سیستم معادلات جبری ساده‌تر تقریب زده می‌شوند. از یک الگوریتم حل کاملاً کوپل^۲ استفاده گردید. این رویکرد، همگرایی پایدار و دقیقی را برای مسئله غیرخطی حاضر فراهم می‌سازد. جریان خزشی برای مدلسازی جریان سیال محصور شده در میکروکانال‌های دستگاه آزمایشگاه روی تراشه با استفاده از معادلات ناویر-استوکس^۳ و با صرفنظر کردن از جمله اینرسی به کار می‌رود. این نوع جریان که به نام جریان استوکس^۴ نیز شناخته می‌شود، با اعداد رینولدز^۵ کوچک مشخص می‌شود. [۳۸]

$$0 = \nabla \cdot [-P \vec{I} + \vec{K}] + \vec{F} \quad (9)$$

و:

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

¹ Creeping flow

² Fully Coupled Solver

³ Navier-Stokes

⁴ Stokes flow

⁵ Reynolds numbers

در اینجا، $P\vec{I}$ فشار هیدروستاتیک ضرب در ماتریس یک، $\vec{K}$ تانسور تنش ویسکوز^۱، $\vec{F}$ بردار نیروی حجمی، ρ چگالی سیال و $\vec{u}$ سرعت سیال است. [۳۸]

شرایط مرزی برای این مرحله فیزیکی به شرح زیر مشخص شده‌اند: (الف) شرایط در دیواره‌های میکروکانال مطابق با شرط مرزی عدم لغزش^۲ است: (ب) برای شرایط مرزی در ورودی‌ها، سرعت‌های ورودی نرمال در هر دو ورودی اعمال می‌شوند (ج) شرایط مرزی خروجی بر روی فشار صفر تنظیم شده است. در این چارچوب، مقاومت هیدرودینامیکی توسط سلول‌ها توسط معادله (۱۱) توضیح داده شده است: [۳۳]

$$\vec{F}_{drag} = -6\pi\mu r\vec{v} \quad (11)$$

در اینجا، μ نمایانگر ویسکوزیته سیال، r نشان‌دهنده شعاع سلول‌ها و $\vec{v}$ سرعت حرکت آن‌ها است. حرکت سلول‌ها توسط قانون دوم نیوتن حکمرانی می‌شود که معادلات حاکم بر مومنتوم و نیرو را در بر می‌گیرد. معادله حرکت برای سلول‌ها توسط معادله (۱۲) نمایش داده می‌شود [۳۳]:

$$m_{cells} \left(\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} \right) = \vec{F}_{DEP} + \vec{F}_{drag} = \vec{F} \quad (12)$$

ورود سلول‌های خونی در ورودی کانال سلولی بر اساس چگالی و قطر سلول‌ها پیش‌بینی شده است. یک توزیع یکنواخت در ورودی‌ها انتخاب شد. مقادیر سلول‌ها در ابتدا ثابت نگه داشته شدند تا نمایش بصری مسیرهای ذره بهبود یابد [۳۳].

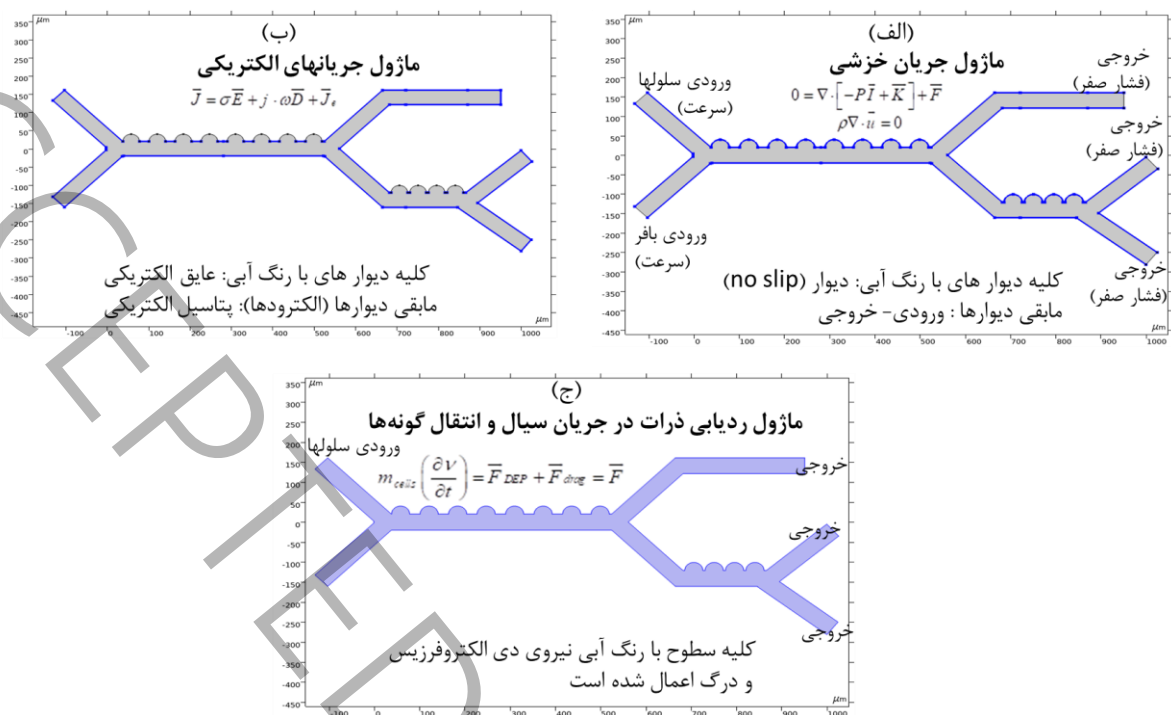
$$\vec{J} = \sigma \vec{E} + j \cdot \omega \vec{D} + \vec{J}_e \quad (13)$$

در اینجا، $\vec{J}$ نشان‌دهنده چگالی جریان، σ رسانایی الکتریکی، $\vec{E}$ میدان الکتریکی، j واحد موهومی (۱-√)، ω فرکانس زاویه‌ای، $\vec{D}$ میدان جابجایی الکتریکی و $\vec{J}_e$ یک جمله منبع اضافی را نشان می‌دهد [۳۳].

شکل ۳ به صورت خلاصه فیزیک و شرایط مرزی به کار برده شده در شبیه سازی ریزجا کننده مطرح شده را نشان می‌دهد.

¹ viscous stress tensor

² non-slip



شکل ۳. نمایش فیزیک و شرایط مرزی به کار برده شده در شبیه سازی ریز جدا کننده طراحی شده.

Fig. 3. The physics and boundary conditions in the simulation of the proposed microseparator.

۳-۲-هندسه و ویژگی های مواد

مدل ارائه شده در شکل ۴ (الف) یک شماتیک دقیق و جامع از دستگاه ریز سیالاتی را نشان می دهد که یک سیستم پیچیده طراحی شده برای دستکاری مقادیر کوچکی از سیالات در مقیاس میکرو است. این شکل، نمای بالای شماتیک دستگاه ریز سیالاتی را با الکترودهای دایره ای نشان می دهد. ریز جدا کننده پیشنهادی، یک سیستم دو مرحله ای بوده و دارای دو ورودی مجزا است. ورودی بالایی به عنوان نمونه خون با طول ۲۰۰ میکرومتر و عرض ۴۰ میکرومتر استفاده می شود، و دیگری به عنوان ورودی بافر با همان ابعاد به کار می رود. سه خروجی برای جداسازی سلول وجود دارد که هر کدام طولی برابر ۲۰۰ میکرومتر و عرضی برابر ۴۰ میکرومتر دارند. در مرحله اول، در مجموع هشت الکترود دایره ای یکنواخت وجود دارد، در حالی که در مرحله دوم، چهار الکترود دایره ای در بخش تحتانی میکرو کانال قرار گرفته اند. در این دستگاه، فرآیند جداسازی به دو مرحله مجزا و پیاپی تقسیم شده است که هر کدام وظیفه خاصی را بر عهده دارند.

مرحله اول، مرحله غنی سازی و پیش جداسازی^۱ می باشد. در این مرحله، نمونه خام حاوی مخلوط سلول های سرطانی و سلول های خونی (گرانولوسیت ها و لنفوسیت های T) وارد یک بخش اولیه از دستگاه می شود. هدف اصلی در این مرحله، غلیظ کردن و کاهش چشمگیر جمعیت سلول های خونی است. با اعمال میدان دی الکتروفورزیس در این مرحله، سلول های سرطانی به طور کارآمدی از بخش عمده ای از سلول های خونی جدا شده و در مسیر جریان متمرکز می شوند. این مرحله یک نمونه "غنی شده" از سلول های سرطانی را برای ورود به مرحله بعد آماده می کند.

^۱ Enrichment & Pre-Separation

مرحله دوم، مرحله جداسازی دقیق و تفکیک نهایی^۱ می باشد در این مرحله، نمونه غنی شده از مرحله اول، مستقیماً به بخش دوم و مجزای دستگاه هدایت می شود. در این مرحله، جداسازی دقیق و نهایی بین خود سلول های سرطانی و زیرگونه های باقی مانده سلول های سفید خون (گرانولوسیت ها در مقابل لنفوسیت های-T) انجام می پذیرد. پارامترهای میدان (مانند ولتاژ یا فرکانس) ممکن است در این مرحله بهینه سازی شوند تا حداکثر تمایز بین این ذرات بسیار شبیه به هم ایجاد گردد.

مزایای کلیدی طراحی دو مرحله ای به صورت زیر تعریف می شود:

- افزایش راندمان کلی: با حذف تدریجی سلول های مزاحم در مرحله اول، مرحله دوم می تواند با دقت و بازدهی بسیار بالاتری بر روی تفکیک ظریف تر متمرکز شود. این استراتژی مانع "هجوم" سلول های خونی به مرحله حساس جداسازی نهایی می شود.
- بهبود خلوص نمونه: فرآیند دو مرحله ای منجر به تولید نمونه ی نهایی با خلوص بسیار بالاتری از سلول های سرطانی می شود که برای تحلیل های بعدی (مانند توالی یابی یا کشت سلولی) حیاتی است.
- کاهش گرفتگی کانال: جداسازی تدریجی از تجمع و انسداد احتمالی کانال ها در اثر ورود یکباره حجم بالایی از سلول ها جلوگیری می کند.
- انعطاف پذیری در بهینه سازی: این معماری اجازه می دهد تا شرایط عملیاتی (مثلاً شدت میدان یا پیکربندی جریان) برای هر مرحله به طور جداگانه و برای هدف خاص آن مرحله بهینه سازی شود.

آرایش الکترودها به گونه ای طراحی شده است که اعمال ولتاژ جریان متناوب منجر به ایجاد یک میدان الکتریکی ناهمگن در داخل میکروکانال می شود. سرعت ورودی در ورودی بافر در یک نرخ خاص (۹۵۳ میکرومتر بر ثانیه) حفظ می شود، سرعت ورودی در قسمت نمونه خون (۱۸۰ میکرومتر بر ثانیه) می باشد. در این آرایش، جداسازی گلبول های سفید و سلول های تومور گردشی انجام شد. شکل ۴ (ب) بخش واقعی فاکتور CM را برای سلول ها بر اساس ویژگی های جدول ۱ نشان می دهد. در فرکانس انتخاب شده (۱۰۰ کیلوهرتز) برای جداسازی سلول ها، دی الکتروفورز پس منفی بر سلول ها اعمال می شود.

جدول ۱ یک مرور جامع از ویژگی های دی الکتریک مختلف مربوط به ساختارهای سلولی تحت بررسی، سیال حامل مورد استفاده در آزمایش، و همچنین شرایط عملیاتی که در طول مطالعه انجام شده است، ارائه می دهد.

جدول ۱. ویژگی های دی الکتریک سلول های خونی، سیال حامل و شرایط عملیاتی [۳۶].

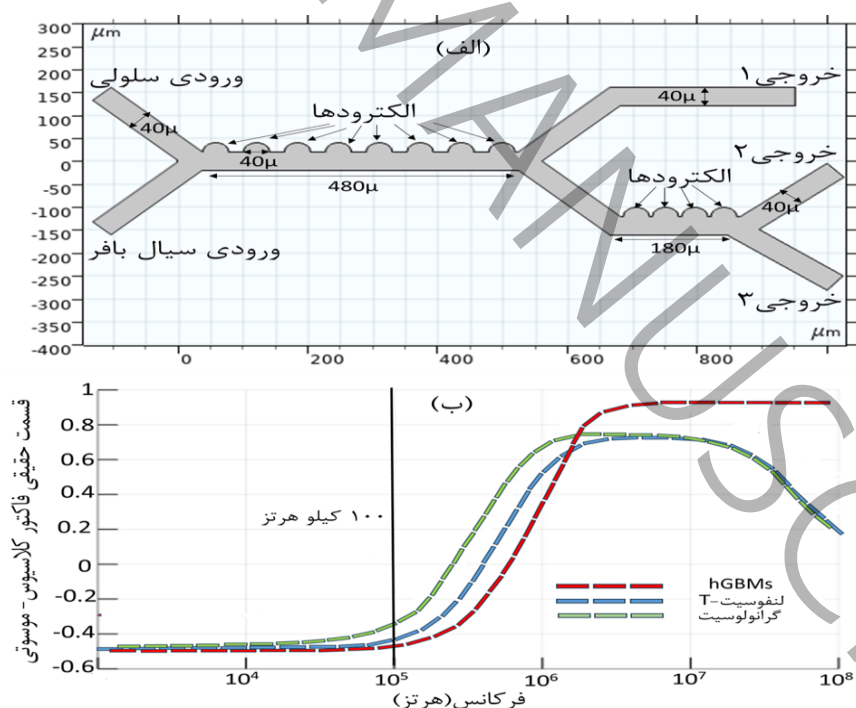
Table 1. The dielectric properties of blood cells, carrier fluid, and operating conditions

پارامتر	مقدار
فرکانس میدان الکتریکی	۱۰۰ [kHz]
رسانش سیال	۵۵ [mS/m]
گذردهی نسبی سیال	۸۰
چگالی سیال	۱۰۰۰ [kg/m ³]
ویسکوزیته دینامیکی سیال	۱×۱۰ ^{-۳} [Pa*s]
چگالی ذره	۱۰۵۰ [kg/m ³]
قطر ذره: hGBM	۱۲/۲ [μm]

¹ Precise Separation & Final Sorting

² Clogging

۹/۴۲ [μm]	قطر ذره: گرانولوسیت
۶/۵۸ [μm]	قطر ذره: لنفوسیت‌های-T
۰/۲۵ [S/m]	رسانش الکتریکی ذره: hGBM
۰/۶۱ [S/m]	رسانش الکتریکی ذره: گرانولوسیت
۰/۶۵ [S/m]	رسانش الکتریکی ذره: لنفوسیت‌های-T
۱۰۰۰۰	گذردهی نسبی ذره: hGBM
۱۵۰	گذردهی نسبی ذره: گرانولوسیت
۱۰۳	گذردهی نسبی ذره: لنفوسیت‌های-T
۱×10^{-6} [S/m]	رسانش الکتریکی پوسته: hGBM
۱×10^{-6} [S/m]	رسانش الکتریکی پوسته: گرانولوسیت
۱×10^{-6} [S/m]	رسانش الکتریکی پوسته: لنفوسیت‌های-T
۵	گذردهی نسبی پوسته: hGBM
۵	گذردهی نسبی پوسته: گرانولوسیت
۵	گذردهی نسبی پوسته: لنفوسیت‌های-T
۱۰ [nm]	ضخامت پوسته: hGBM
۴ [nm]	ضخامت پوسته: گرانولوسیت
۴ [nm]	ضخامت پوسته: لنفوسیت‌های-T



شکل ۴. (الف) نمایش شماتیک دستگاه ریزسیال (ب) نمودار بخش حقیقی فاکتور CM بر حسب فرکانس.

Fig. 4. (a) A schematic representation of the microfluidic apparatus (b) the real part of CM factor vs frequency

۴-۲- راه‌اندازی شبکه برای ریز جداکننده طراحی شده

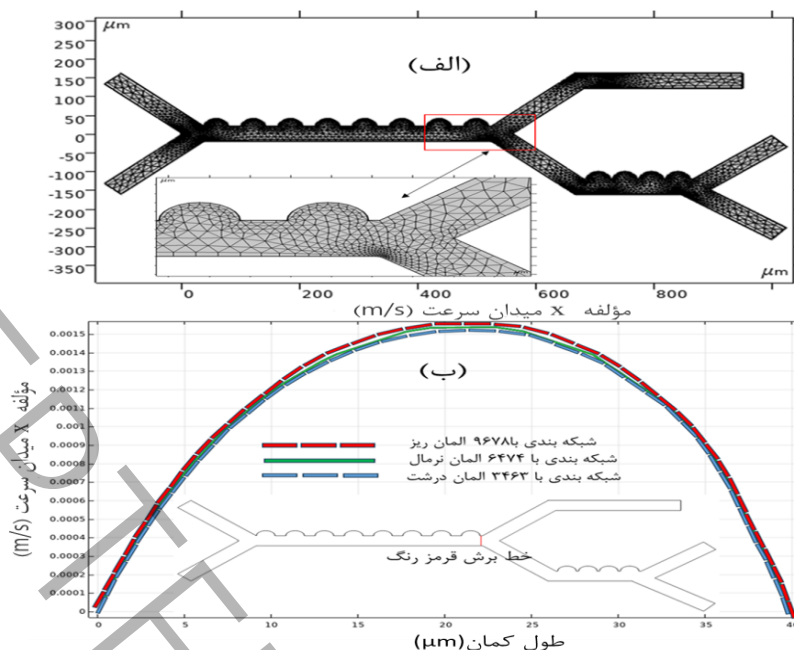
تمام استنباط‌ها و نتیجه‌گیری‌های انجام شده بر اساس این بررسی دقیق، از طریق بهره‌گیری سیستماتیک از یک شبکه محاسباتی پیشرفته حاصل شده‌اند که به تفصیل در شکل ۵ نشان داده شده است. این شبکه با مؤلفه‌های مثلثی داخلی پیچیده‌اش می‌شود که به عنوان بلوک‌های سازنده بنیادی مدل عمل می‌کنند. در فرآیند گسسته‌سازی مدلی که تحت بررسی دقیق قرار گرفته، شرایط یکسان به عمد انتخاب شد تا دقت و صحت در بازنمایی محاسباتی تضمین گردد. شبکه گسترده و جامع توسعه‌یافته، در مجموع شامل ۶۴۷۴ المان مجزا به همراه ۷۰۹ المان مرزی اضافی است که پارامترهای فضایی شبیه‌سازی را تعریف می‌کنند. مطالعه استقلال از شبکه با استفاده از تعداد مختلف المان‌ها انجام شده است. شکل ۵(ب) مؤلفه X میدان سرعت را در امتداد خط برش عمودی قوز نشان می‌دهند. همان‌طور که در شکل ۵(ب) نشان داده شده است، اختلاف در نمودار سرعت کانال هنگام استفاده از المان‌های شبکه مختلف ناچیز است. بنابراین، پیکربندی کانال متشکل از ۶۴۷۴ المان با میانگین اندازه شبکه انتخاب شده است. با توجه به شکل ۵(ب)، نمودار سرعت برای شبکه ۹۶۷۸ المانی اندکی با دو شبکه دیگر متفاوت است. این مسئله می‌تواند به دلایل زیر باشد:

- کیفیت المان‌ها^۱: هنگام تولید یک شبکه بسیار ریز (۹۶۷۸ المان)، ممکن است مقدار المان‌های با کیفیت پایین (مثلاً المان‌های بیش از حد کشیده یا با اعوجاج هندسی) افزایش یابد. این المان‌های بی‌کیفیت می‌توانند دقت محاسبات عددی را در نواحی حساس کاهش دهند و منجر به نتایج غیرمنتظره شوند.
- تجزیه‌بندی هندسی^۲: در شبکه ۹۴۷۸ المانی، نحوه تطبیق المان‌ها با مرزهای هندسی پیچیده (مثلاً نزدیک الکترودها) ممکن است کمی با شبکه‌های دیگر متفاوت باشد و این خود بر توزیع میدان الکتریکی و در نتیجه میدان سرعت تأثیر بگذارد.
- پارادوکس ظاهری: گاهی اوقات، یک شبکه با تراکم متوسط (مانند ۶۴۷۴ المان) که از کیفیت المان‌های یکنواخت و بالایی برخوردار است، می‌تواند نتایج بهتری نسبت به یک شبکه بسیار ریز اما با کیفیت پایین‌تر ارائه دهد.

با این وجود، برای رفع هرگونه ابهام و ارائه قوی‌ترین نتیجه، مطالعه استقلال شبکه، با در نظر گرفتن معیار کمی دقیق‌تری تکرار شده است. به جای تکیه صرف بر نمودار سرعت، میانگین سرعت در مقطع خروجی کانال اصلی را برای سه شبکه مختلف محاسبه و مقایسه کردیم. نتایج محاسبات جدید نشان می‌دهد که خطای نسبی بین شبکه ۶۴۷۴ و ۳۴۶۳ المان تنها عدد ۰/۵٪ بود. همچنین، خطای نسبی بین شبکه ۶۴۷۴ و ۹۶۷۸ المان، پس از اطمینان از کیفیت شبکه، عدد مثلاً ۰/۸٪ محاسبه شد. از آنجایی که این خطاها کمتر از ۱٪ در نظر گرفته می‌شود، می‌توان ادعا کرد که نتایج برای شبکه ۶۴۷۴ المانی از استقلال شبکه کافی برخوردار است.

¹ Element Quality

² Geometry Discretization



شکل ۵. (الف) راه اندازی شبکه ای ریز جداکننده (ب) مطالعه استقلال از شبکه.

Fig. 5. (a) Mesh set-up of the microseparator (b) mesh independence study.

۵-۲- اعتبارسنجی مدل

مدل حاضر از طریق تحلیل تطبیقی با یافته‌های تجربی پیکربندی آزمایشی پیاسنتینی^۱ و همکاران [۳۷] اعتبارسنجی شده است. این بررسی تطبیقی بر روی مسیر حرکت گلبول‌های قرمز^۲ و پلاکت‌ها همانند شکل ۶ متمرکز شده است. مدل ساخته شده از پارامترهای مشابه با تنظیمات آزمایشی ما استفاده می‌کند: ولتاژ اعمال $5 \pm$ ولت، سرعت ثابت ورودی سلول‌ها معادل 134 میکرومتر بر ثانیه و سرعت ورودی بافر معادل 853 میکرومتر بر ثانیه. موقعیت‌های تجربی سلول‌ها مشابه مسیرهای شبیه‌سازی شده سلولی هستند که این همخوانی بین نتایج شبیه‌سازی و نتایج تجربی را نشان می‌دهد. در نتیجه، مدل ارایه شده اعتبارسنجی می‌شود. باید به این نکته اشاره شود که شکل ۶ و بخش مربوط به اعتبارسنجی مدل، صرفاً برای اثبات دقت حلگر عددی و روش شبیه‌سازی ما است. در این بخش، دقیقاً شرایط آزمایشگاهی مقاله پیاسنتینی و همکاران شبیه‌سازی شده است و مشاهده شد که نتایج شبیه‌سازی شده (نشان داده شده با دایره قرمز و آبی) با کار عملی گروه پیاسنتینی (نشان داده شده با خطوط قرمز و آبی) دقیقاً تطابق یکسانی دارد. وجود ورتکس و پدیده‌های گزارش شده در شکل ۶، مربوط به شبیه‌سازی اعتبارسنجی مدل پیاسنتینی است، نه دستگاه طراحی شده توسط ما. این انحراف پلاکت‌ها به سمت الکترودها به دلیل کوچکی بیش از حد پلاکت‌ها در مواجهه با الکترودهای ولتاژ نسبتاً بالای 5 ولت قابل توجیه می‌باشد. دستگاه ریزسیال پیشنهادی ما در این مقاله، یک طراحی کاملاً جدید و نوآورانه است که با شرایط بهینه‌شده‌ای کار می‌کند:

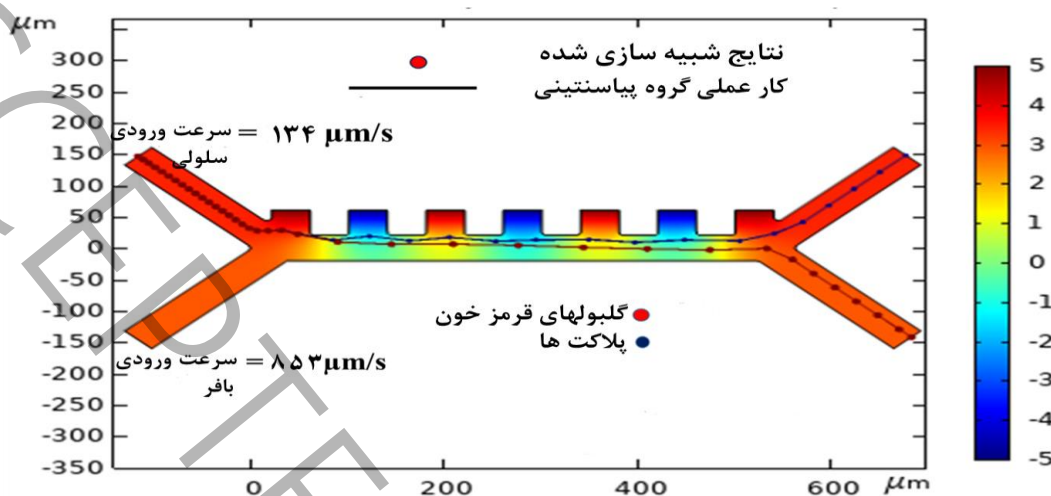
اولین و مهم‌ترین نکته این است که در مطالعه انجام شده ما، از ولتاژ بسیار پایینی استفاده شده است. این ولتاژ پایین به طور ذاتی از تشکیل ورتکس‌های قوی و آشوبناک (که در ولتاژهای بالا، مانند 5 ولت در کار پیاسنتینی، رخ می‌دهد) جلوگیری می‌کند.

هندس و آرایش الکترودهای ما به گونه‌ای است که یک میدان الکتریکی ناهمگن ملایم و کنترل شده به دلیل استفاده از الکترودهای حلقوی، ایجاد می‌کند. در طراحی نهایی ما، هر سه نوع سلول تحت نیروی nDEP قرار می‌گیرند. این نیروی دافعه، سلول‌ها را از

¹ Piacentini

² Red blood cell

الکترودها دور می‌کند و آنها را به سمت مرکز کانال هدایت می‌نماید. این مکانیسم اساساً با مکانیسم pDEP که میتواند منجر به جذب قوی و اغلب آشوب شود، متفاوت است و ذاتاً منجر به یک جریان آرام‌تر و قابل پیش‌بینی‌تر می‌شود.



شکل ۶. نتایج شبیه‌سازی اعتبارسنجی مدل تحت شرایط کار پیاسنتینی و همکاران [۳۷]. توجه: این پیکربندی و نتایج (از جمله وجود ورتکس) مربوط به دستگاه پیشنهادی در این مقاله نیست.

Fig. 6. Validation of the numerical model showing simulated cell trajectories of the PLTs and RBCs with the experimental results of Piacentini et al.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- شبیه‌سازی میدان الکتریکی، بزرگی سرعت، فشار، مسیر ذرات و نیروی دی‌الکتروفورزی روی ذرات در ریزجدا ساز پیشنهادی

شکل ۷ نتایج شبیه‌سازی مربوط به پتانسیل الکتریکی، میدان سرعت و دینامیک فشار در سیستم میکروجدا ساز را نشان می‌دهد که نمایش بصری دقیقی از این پدیده‌های فیزیکی ارائه می‌کند. همان‌طور که از تحلیل شکل ۷ (الف) مشاهده می‌شود، مناطقی که پتانسیل الکتریکی به حداکثر خود می‌رسد و بیشترین شدت را نشان می‌دهد، عمدتاً در مجاورت سطح الکترود قرار دارند. مقدار ورودی پتانسیل الکتریکی برای الکترودهای کانال اصلی و کانال دوم به ترتیب ۱ ولت و ۰/۸ ولت است.

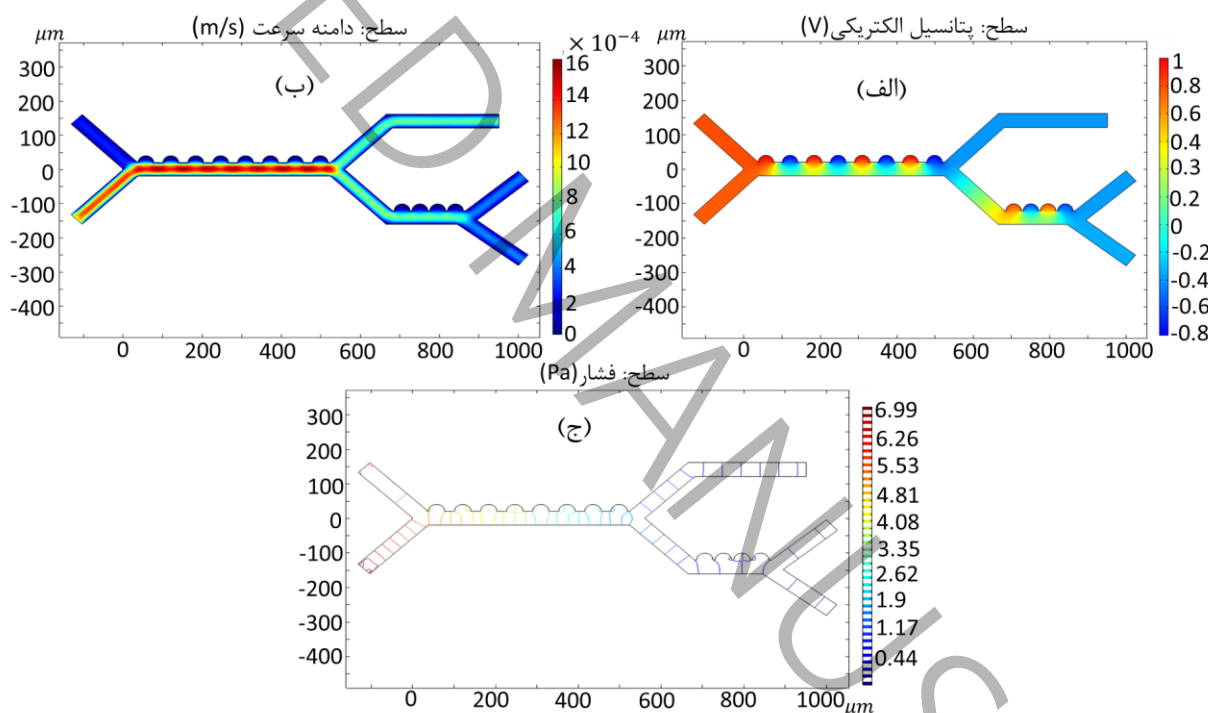
علاوه بر این، ناحیه‌ای که با بیشترین میدان سرعت مشخص می‌شود، در ورودی میدان سرعت بافر و همچنین درون کانال اصلی واقع شده است که نشان‌دهنده تعامل حیاتی بین دینامیک ورودی و رفتار کلی جریان است. با این حال، با پیشرفت در مراحل بعدی، به‌ویژه در مرحله دوم و سوم میکروجدا ساز، کاهش قابل ملاحظه‌ای در شدت میدان سرعت مشاهده می‌شود (شکل ۷ ب).

سرعت ورودی بافر بر روی مقدار ۹۵۳ میکرومتر بر ثانیه کالیبره شده است، در حالی که سرعت ورودی سلول‌ها بر روی ۱۸۰ میکرومتر بر ثانیه تنظیم شده است. با توجه به اینکه سرعت ورودی بافر از سرعت ورودی سلول‌ها بیشتر است، بافر به‌طور مؤثر خون حاوی سلول‌ها را به سمت الکترودها هدایت می‌کند و تضمین می‌کند که سلول‌ها در مجاورت الکترودها قرار گیرند.

همان‌طور که قابل مشاهده است، ناحیه با بیشترین فشار در ورودی کانال و همچنین در محدوده کانال اصلی واقع شده است، جایی که دینامیک سیال تحت تأثیر عوامل مختلف قرار می‌گیرد (شکل ۷ ج). متعاقباً، با حرکت به سمت خروجی‌های سیستم، کاهش قابل توجه و سیستماتیک فشار مشاهده می‌شود که می‌توان آن را به تعامل پیچیده ویژگی‌های جریان و مقاومت در طول کانال نسبت داد. فشارهای پایین در سیستم‌های میکروکانالی عموماً مزیت محسوب می‌شوند چرا که به حفظ یکپارچگی ساختاری و شکل سلول‌های

خونی کمک می‌کنند، زیرا فشارهای بالا می‌توانند باعث تغییر شکل قابل توجه این موجودات سلولی شوند. علاوه بر این، مشاهده می‌شود که فشار در خروجی‌ها به مقدار ۰ پاسکال کاهش می‌یابد، پدیده‌ای که توسط شرایط مرزی مشخص سیستم دیکته و کنترل می‌شود.

فشار ساکن در خروجی‌ها، برابر با فشار مرجع محیط در نظر گرفته می‌شود. در بیشتر موارد، این فشار مرجع، فشار اتمسفر است. این شرط به نرم‌افزار شبیه‌سازی اجازه می‌دهد تا گرادیان فشار محرک جریان درون کانال را به درستی محاسبه کند. تمام محاسبات فشار درون دامنه، نسبت به این نقطه مرجع (صفر) سنجیده می‌شود. در دستگاه طراحی شده ما، با اعمال این شرط برای هر دو خروجی (اصلی و فرعی)، در واقع فرض کرده‌ایم که هر دو کانال به اتمسفر باز هستند. این یک فرض استاندارد و معقول برای سیستم‌های ریزسیالاتی است که در فشار اتمسفر کار می‌کنند و جریان توسط یک سرعت یا فشار در ورودی به جریان می‌افتد. مطابق با یافته‌های گزارش شده در ادبیات علمی موجود [۳۸]، ثابت شده است که پیکربندی‌هایی که دارای سرعت ورودی بافر بالاتر هستند، مقادیر فشاری تولید می‌کنند که فراتر از مقادیر مشاهده شده در پیکربندی‌های با سرعت ورودی بافر پایین‌تر است. این موضوع اهمیت بهینه‌سازی پارامترهای جریان را برای حفظ سلامت سلول‌ها و کارایی جداسازی نشان می‌دهد.

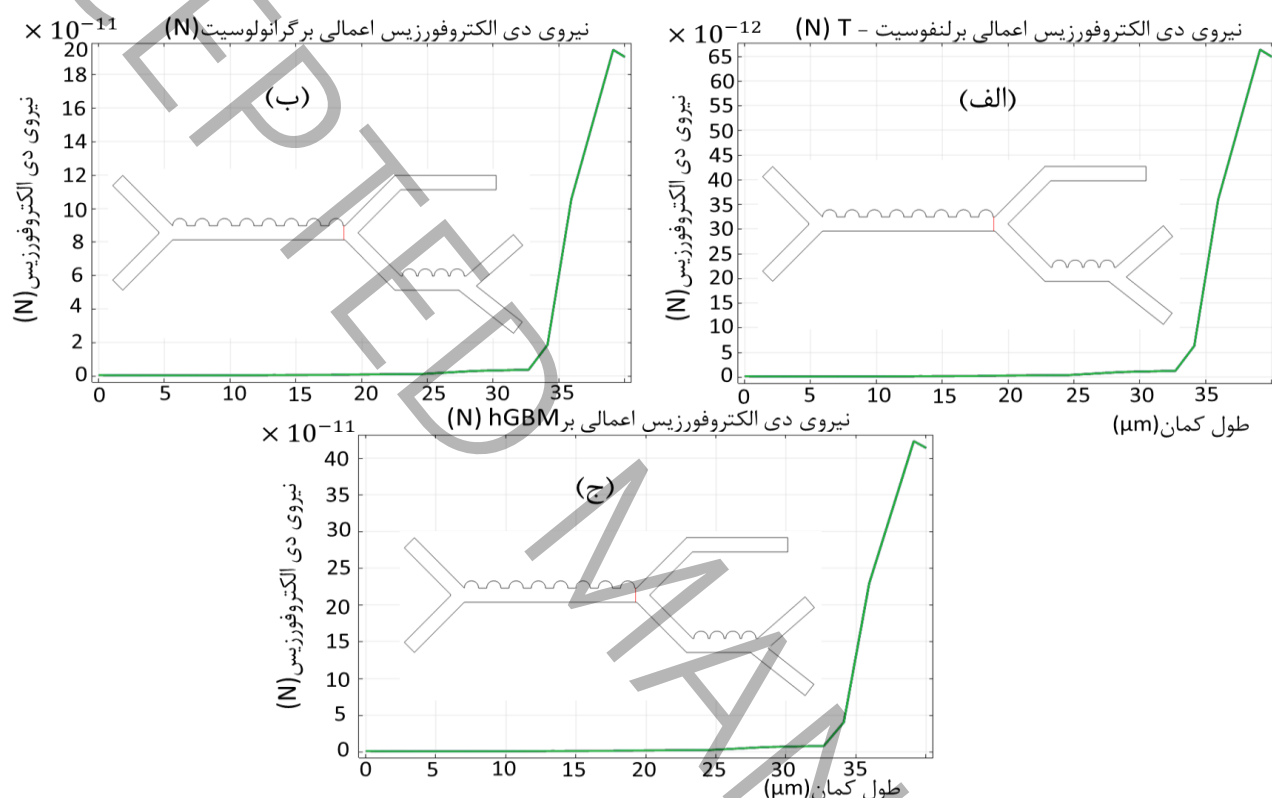


شکل ۷. شبیه‌سازی (الف) پتانسیل الکتریکی (ب) دامنه سرعت و (ج) فشار در میکروجداساز پیشنهادی.

Fig. 7. Simulation of (a) electric potential, (b) velocity field, and (c) pressure in the proposed microseparator.

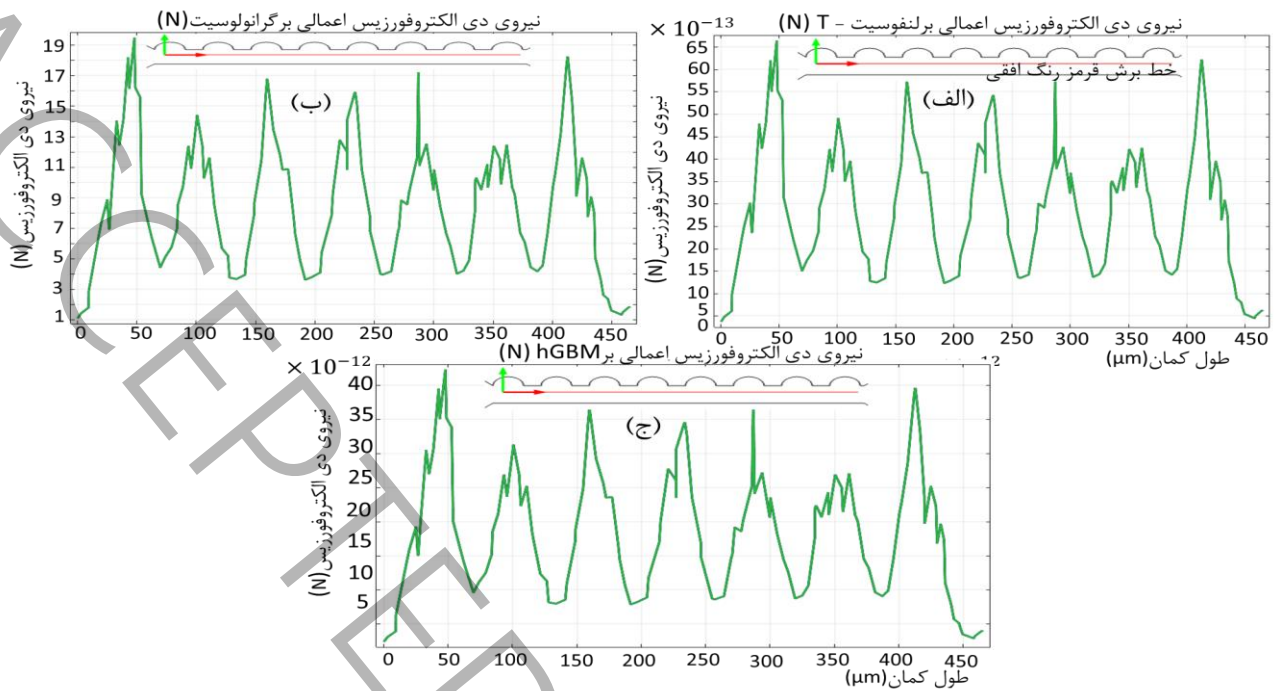
شکل‌های ۸ و ۹ نیروی دی‌الکتریک برای هر نوع سلول را در مرحله اول میکروکانال نشان می‌دهند که در طول زمان شبیه‌سازی در امتداد خط برش عمودی و افقی (نشان‌داده شده با خط قرمز) ارزیابی شده است. بر اساس این شکل‌ها، سلول‌های hGBM بیشترین تأثیر را از نیروی دی‌الکتریک نشان می‌دهند که به دلیل نیروی بالاتر در محدوده 40×10^{-11} نیوتن (خط برش عمودی در شکل ۸ج) و 40×10^{-12} نیوتن (خط برش افقی در شکل ۸ج) است. به طور مشابه، لنفوسیت‌های T- کمترین تأثیر را از نیروی دی‌الکتریک در محدوده 65×10^{-12} نیوتن (خط برش افقی) و 65×10^{-13} نیوتن (خط برش عمودی) تجربه می‌کنند. اثر نیروی دی‌الکتریک به مدت ۲/۵ ثانیه ادامه می‌یابد.

شکل ۱۰ جداسازی سلول‌ها را در ریزجدا ساز پیشنهادی نشان می‌دهد. همان‌طور که توسط یافته‌های ارائه شده در شکل‌های ۸ و ۹ اثبات شده است، سلول‌های hGBM (نشان داده شده با دایره‌های سفید) و گرانولوسیت‌ها (نشان داده شده با دایره‌های صورتی)، به دلیل قطر بزرگ‌تر، قوی‌ترین نیروی دی‌الکتروفورزیس تولید شده توسط الکترودهای در ولتاژ ۱/۶ ولت را تجربه می‌کنند و در نتیجه به سمت خروجی پایینی در کانال اصلی منحرف می‌شوند. لنفوسیت‌های T (نشان داده شده با دایره‌های آبی) به سمت خروجی بالایی پیش می‌روند. تمام انواع سلولی در فرکانس ۱۰۰ کیلوهرتز دی‌الکتروفورزیس منفی را تجربه می‌کنند، پس از میدان الکتریکی قوی نزدیک الکترودها دور می‌شوند.



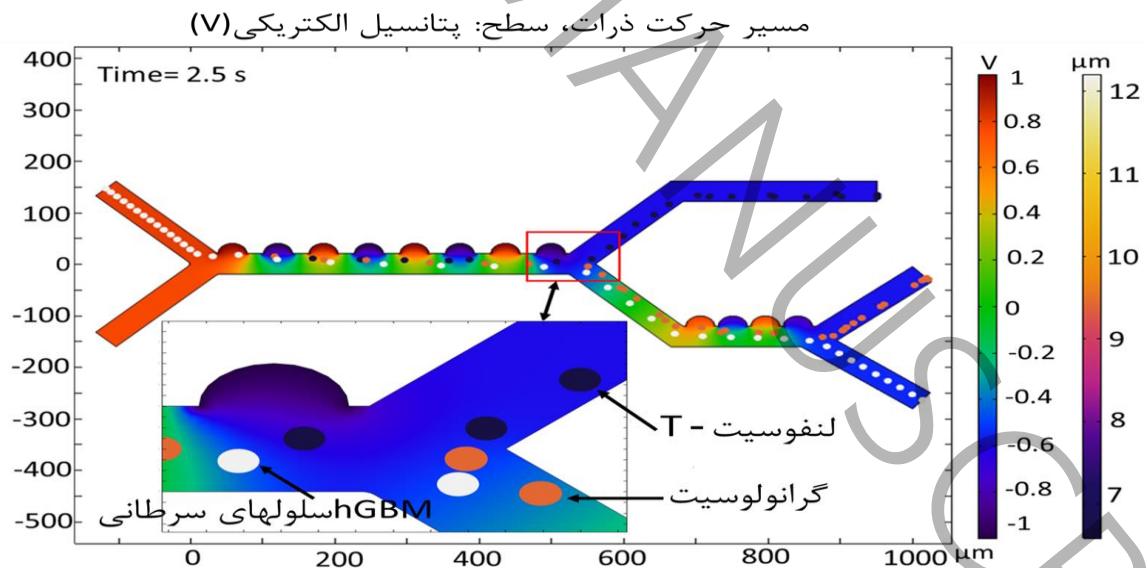
شکل ۸. نیروی دی‌الکتروفورزیس برای هر سه نوع سلول در طبقه اول ریزکانال که در طول زمان شبیه‌سازی در امتداد خط برش عمودی ارزیابی شده است.

Fig. 8. Dielectrophoretic force for each cell species through the first stage of the microchannel evaluated over the simulation time across the vertical cut line.



شکل ۹. نیروی دی الکتروفورزیس برای هر نوع سلول در مرحله اول میکروکانال که در طول زمان شبیه سازی در امتداد خط برش افقی نشان داده شده با خط قرمز ارزیابی شده است.

Fig. 9. Dielectrophoretic force for each cell species through the first stage of the microchannel evaluated over the simulation time across the horizontal cut line.

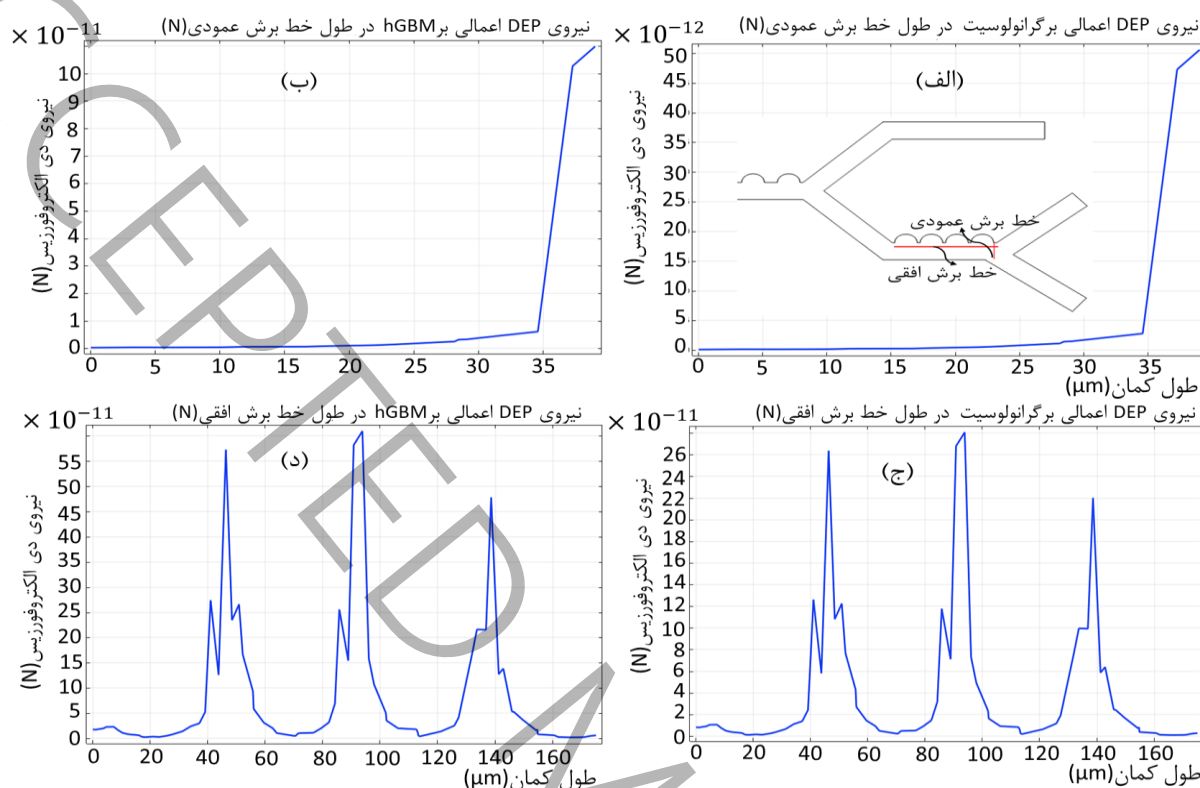


شکل ۱۰. شبیه سازی مسیر حرکت ذرات در میکروجداساز پیشنهادی.

Fig. 10. Simulation of particles trajectories in the proposed microseparator.

در بخش بعدی، نیروی دی الکتروفورزیس بر روی گرانولوسیت ها و hGBM ها در طبقه دوم ریزجداساز شبیه سازی شده است. شکل ۱۱ نتایج شبیه سازی را نشان می دهد. بر اساس نتایج، نیروی دی الکتروفورزیس از روند مشابه نتایج اشکال ۸ و ۹ پیروی می کند اما

مقدار نیروی دی الکتروفورزیس کمتر از نتایج به دست آمده در اشکال ۸ و ۹ است که به دلیل کاهش مقدار ولتاژ اعمال شده به الکترودها (۱ ولت) می باشد.



شکل ۱۱. نیروی دی الکتروفورزیس اعمال شده بر گرانولوسیت ها و سلول های توموری گردشی در طبقه دوم ریز جداساز.

Fig. 11. Dielectrophoretic force acting on Granulocytes and CTCs, through the second stage of microseparator.

راندمان جداسازی (SE) را می توان بر اساس شرایط مورد استفاده برای تعداد سلول های تومور گردشی در شبیه سازی به صورت زیر تعریف کرد:

راندمان جداسازی = (تعداد سلول های تومور گردشی در خروجی هدف / کل تعداد سلول های تومور گردشی تزریق شده) $\times 100\%$

راندمان ریز جداساز پیشنهادی برای سلول های تومور گردشی نزدیک به 94% محاسبه می شود.

خلوص جداسازی (SP) = (تعداد کل سلول های تومور گردشی های یافت شده در خروجی هدف / تعداد کل انواع سلول های یافت شده در خروجی هدف) $\times 100\%$

خلوص ریز جداساز برای سلول های تومور گردشی ها نزدیک به 92% محاسبه می شود. برای لنفوسیت های T- و گرانولوسیت ها، راندمان جداسازی به ترتیب 88% و 92% به دست آمد. پارامتر خلوص نیز برای لنفوسیت های T- و گرانولوسیت ها به ترتیب نزدیک به 88% و 90% تخمین زده شد.

پژوهش حاضر از ولتاژ عملیاتی بسیار پایین (۱ ولت برای کانال اصلی و ۰/۸ ولت برای کانال فرعی) استفاده می‌کند. در حالی که مقالات مشابه اغلب از ولتاژهای بالاتری (اغلب در محدوده ۵ تا ۱۰ ولت) برای ایجاد نیروی دی الکتروفورزیس قوی استفاده می‌کنند. کاربرد ولتاژ بسیار پایین، نقطه قوت برجسته این پژوهش است که آن را برای کاربردهای بالینی واقع‌گرایانه تر می‌سازد:

- حفظ بقای سلولی: این ولتاژ پایین، گرمایش ژولی^۱ و پدیده الکترولیز را به حداقل می‌رساند. از آنجایی که هدف نهایی، جداسازی سلول‌های تومور گردشی زنده و دست‌نخورده برای تحلیل‌های بعدی (مانند تعیین توالی، کشت، یا تست دارویی) است، این ویژگی یک امتیاز حیاتی محسوب می‌شود.
- امنیت و قابلیت ادغام: یک سیستم کم‌ولتاژ، از نظر الکتریکی ایمن‌تر است و ادغام آن با سامانه‌های تشخیصی دیگر ساده‌تر خواهد بود.

به طور خلاصه، نوآوری بنیادین این پژوهش، در ارائه یک پلتفرم دو مرحله‌ای به‌طور خاص بهینه‌شده برای جداسازی با کارایی و دقت بالا، با تمرکز بر چالش جداسازی سلول‌های سرطانی از سلول‌های خونی است. ترکیب معماری دومرحله‌ای، استفاده از ولتاژ بسیار پایین برای حفظ سلامت سلول، و طراحی هدفمند الکترودهای حلقوی، مزیت رقابتی واضح و پیشرفت محسوس را نسبت به طراحی‌های عمومی‌تر یا با ولتاژ بالاتر ارائه می‌دهد. این پیشرفت‌ها، گامی مهم به سوی کاربردهای عملی و قابل اطمینان فناوری‌های ریزسیالاتی در تشخیص و پزشکی شخصی‌شده سرطان است.

بر اساس داده‌های جدول ۲، پژوهش حاضر از چند جنبه کلیدی نسبت به مراجع پیشین برتری و نوآوری نشان می‌دهد. نخست، دستگاه پیشنهادی ما با دستیابی به بازده جداسازی ۹۴٪ برای سلول‌های تومور hGBM در ولتاژ عملیاتی بسیار پایین ۱ ولت، گامی مهم در جهت بهبود زیست‌سازگاری سیستم‌های دی الکتروفورزیس برداشته است. این در حالی است که مراجع مشابه مانند پژوهش‌های [۲۰] و [۳۹] برای دستیابی به بازدهی ۹۰٪ به ولتاژ ۱۰ (Vpp) نیاز دارند، یا پژوهش ورمزیاری [۲۷] با ولتاژ ۳/۵۲ ولت به بازده ۹۵٪ رسیده است. این مقایسه به وضوح نشان می‌دهد طراحی بهینه‌شده دستگاه ما نه تنها کارایی بالایی دارد، بلکه با حداقل تأثیر منفی بر سلول‌ها، امکان استفاده از آن در کاربردهای بالینی را فراهم می‌سازد.

جدول ۲. مقایسه دستگاه دی الکتروفورزیس پیشنهادی با مقالات گزارش‌شده قبلی.

Table 2. The comparison between the proposed DEP device with recently reported papers.

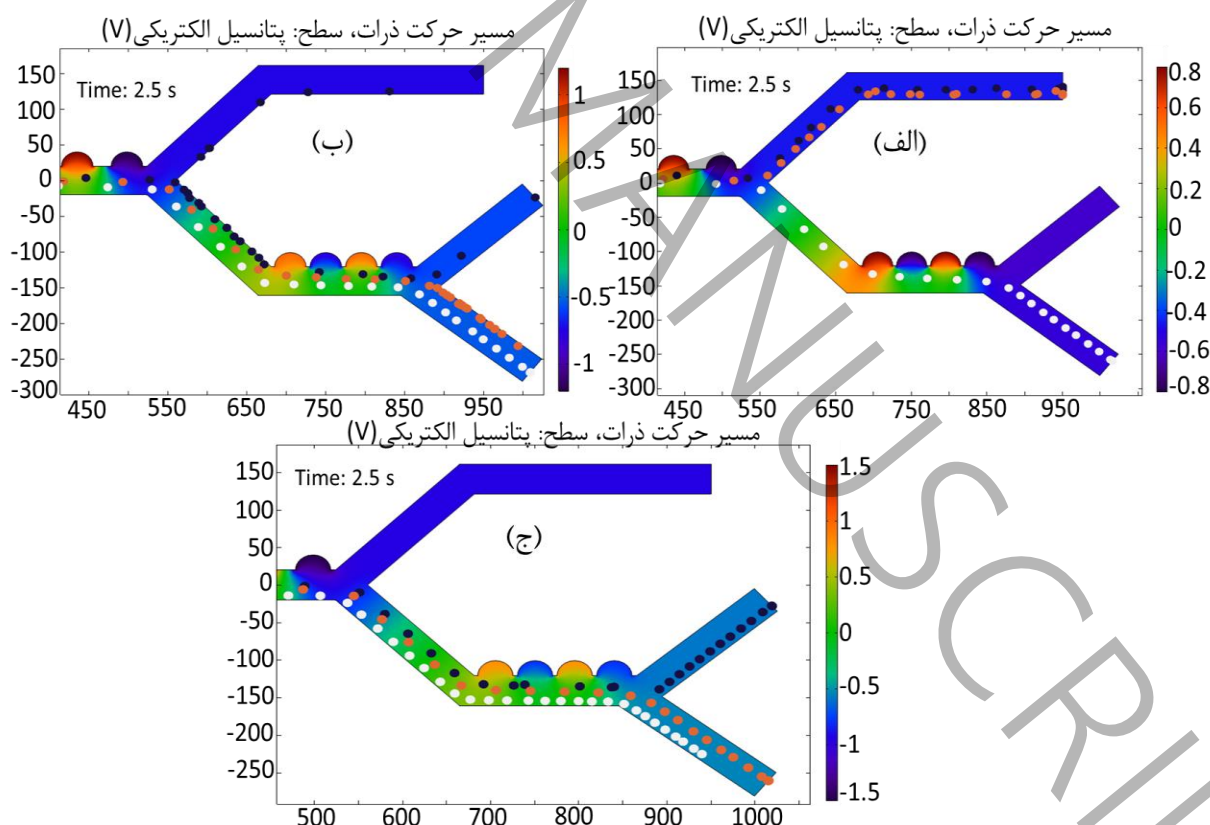
سلول‌های انتخابی	رسانش مایع (mS/m)	ولتاژ اعمالی (V)	فرکانس کاری	بازدهی (%)	مرجع
گلبولهای قرمز خون و پلاکت	۵۵	۱/۹	۱۰۰ kHz	۹۰	[۲۳]
گلبولهای سفید خون و پلاکت	۵۵	۱/۴	۱۰۰ kHz	۹۵	[۳۳]
MDA-MB-435, MDA-MB-468, MDA-MB-231 (تومور سرطان سینه)	۳۰	۱۰ (Vpp)	۱۵-۶۰ kHz	۹۰	[۲۰]
MDA-MB-231	۵۵	۱۰ (Vpp)	۱ kHz	۹۰	[۳۹]
MDA-MB-231	۵۵	۳/۵۲	۱۲۵ kHz	۹۵	[۲۷]

^۱ Joule Heating

پژوهش حاضر	۹۴	۱۰۰ kHz	۱	۵۵	hGBM
------------	----	---------	---	----	------

۳-۲- اثر تغییر ولتاژ الکتروود بر جداسازی ذرات

همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، مهم‌ترین ویژگی در زمینه جداسازی با نیروی دی الکتروفروریزس، ایجاد میدان الکتریکی ناهمگن است که به نوبه خود امکان جداسازی موثر سلولی را فراهم می‌کند؛ در این بخش، تأثیر تغییر ولتاژ الکتروود در طبقه اولیه ریز جداساز بر فرآیند جداسازی ذرات به طور سیستماتیک مورد بررسی قرار گرفت. ولتاژ اعمال شده روی الکترودهای اصلی طیفی از مقادیر $0/8$ ولت، $1/2$ ولت و $1/5$ ولت را شامل می‌شود. ثابت شده است که اعمال سطوح ولتاژ بالا، تمایل به انحراف مسیرهای حرکت سلولی از الکتروودها را باعث می‌شود. پدیده‌ای که به وضوح در نتایج شبیه‌سازی نشان داده شده در شکل ۱۱ نمایان است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تحت شرایط ولتاژ $0/8$ ولت (شکل ۱۲الف)، نیروی محدود اعمال شده توسط الکتروودها و انحراف ذرات از سطح الکتروود، منجر به عبور لنفوسیت‌های T و گرانولوسیت‌ها از خروجی ۱ شده و در نتیجه جداسازی مورد نظر در این سناریو رخ نمی‌دهد. در ولتاژ $1/2$ ولت (شکل ۱۲ب)، بخشی از لنفوسیت‌های T از یکدیگر جدا شده و به خروجی بالایی می‌روند و بخش دیگر به خروجی ۲ منتقل می‌شوند. گرانولوسیت‌ها و سلول‌های سرطانی به خروجی ۳ می‌روند. در مورد ولتاژ $1/5$ ولت (شکل ۱۲ج)، با افزایش ولتاژ و نیروی دی الکتروفروریزس متناظر، تمامی سلول‌ها به طبقه دوم رانده می‌شوند. در این حالت، سلول‌های سرطانی در زمان $2/5$ ثانیه به خروجی ۳ نمی‌رسند. مشخص است که در تمامی موارد، جداسازی موفقیت‌آمیز هرگز اتفاق نمی‌افتد. این نتایج اهمیت بهینه‌سازی دقیق ولتاژ اعمالی را برای دستیابی به جداسازی مؤثر نشان می‌دهد.



شکل ۱۲. شبیه‌سازی مسیرهای سلولی در پاسخ به تغییرات ولتاژ اعمال شده به الکترودهای کانال اصلی، در محدوده (الف) $0/8$ ولت، (ب) $1/2$ ولت و (ج) $1/5$ ولت.

Fig. 12. Simulation of cellular trajectories in response to variations in the voltage applied to the primary channel electrodes, specifically within the range of (a) 0.8 V, (b) 1.2 V, and (c) 1.5 V.

۴- نتیجه گیری

هدف از این مطالعه، توسعه راهبردهای بهینه‌سازی برای جداسازی سلول‌های سرطانی، و زیرگونه‌های گلبول‌های سفید خون است. در مطالعه انجام شده، یک دستگاه ریزسیالات نوآورانه ارائه می‌شود که دارای الکترودهای دایره‌ای در ولتاژهای پایین ۱ ولت برای کانال اصلی و ۰/۸ ولت برای کانال ثانویه با فرکانس ۱۰۰ کیلوهرتز است. این طراحی از نیروی دی الکتروفرورزیسی برای جداسازی مؤثر سلول‌های سرطانی hGBM و زیرگونه‌های گلبول‌های سفید استفاده می‌کند. سلول‌های سرطانی از نظر اندازه و خواص دی‌الکتریک به طور واضحی از سلول‌های خونی معمولی متمایز هستند و نیازمند حساسیت و دقت بالاتر در طراحی میدان DEP می‌باشند، زیرا اختلاف در خواص فیزیکی و دی‌الکتریک بین این ذرات و گلبول‌های سفید ظریف‌تر است. این پژوهش به طور خاص برای حل این چالش ظریف‌تر مهندسی شده است. کاربرد ولتاژ بسیار پایین، نقطه قوت برجسته این پژوهش است که آن را برای کاربردهای بالینی واقع‌گرایانه تر می‌سازد. عملکرد در ولتاژ پایین که برای جداسازی سلول‌ها به کار می‌رود، برای حفظ زیست‌پذیری سلولی یک امر حیاتی در کاربردهای پزشکی محسوب می‌شود. نتایج شبیه‌سازی، نمودارهای دقیقی از پتانسیل الکتريکی، سرعت، فشار و نیروی دی الکتروفرورزیس اعمال شده بر سه نوع سلول را ارائه می‌دهد. از آنجایی که تغییرات ولتاژ اعمال شده بر الکترودها تأثیر زیادی بر مقدار نیروی دی الکتروفرورزیس لازم برای جداسازی سلول‌ها دارد، با استفاده از روش المان محدود، یک تحلیل مقایسه‌ای برای بررسی تأثیر تغییر ولتاژ الکترودها بر راندمان جداسازی ذرات انجام شده است. نتایج شبیه‌سازی نشان داد که مقادیر انتخابی برای الکترودها بهینه‌ترین حالت ممکن را دارد.

قدردانی

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

۵- فهرست علائم

علائم انگلیسی

r	شعاع ذره، μm
E	میدان الکتریکی، V/m
F	نیرو، N
Re	قسمت حقیقی
CM	کلایوزیوس موسوتی
SE	راندمان جداسازی
SP	خلوص جداسازی
x	مؤلفه راستای طولی، m
t	مقیاس زمانی، s

$\vec{u}$ سرعت سیال، m/s

$\vec{K}$ تنسور تنش

P فشار، Pa

d ضخامت پوسته، m

علائم یونانی

ε گذردهی

σ رسانش الکتریکی، S/m

ρ چگالی، kg/m³

ω فرکانس زاویه ای

مراجع

- [1] N.T.A. Othman, F.S.A. Kalam, Blood Cell Tracing in a Microchannel by Using Dielectrophoresis Force, *Jurnal Kejuruteraan*, 33(1) (2021) 55-61.
- [2] N.T.A. Othman, H. Obara, A. Sapkota, M. Takei, Measurement of particle migration in micro-channel by multi-capacitance sensing method, *Flow Measurement and Instrumentation*, 45 (2015) 162-169.
- [3] J.K. Leal, M.J. Adjobo-Hermans, G.J. Bosman, Red blood cell homeostasis: mechanisms and effects of microvesicle generation in health and disease, *Frontiers in physiology*, 9(8) (2018) 703.
- [4] G.J. Kato, F.B. Piel, C.D. Reid, M.H. Gaston, K. Ohene-Frempong, L. Krishnamurti, W.R. Smith, J.A. Panepinto, D.J. Weatherall, F.F. Costa, Sick cell disease, *Nature reviews Disease primers*, 4(1) (2018) 1-22.
- [5] M.A. Mansor, C. Yang, K.L. Chong, M.A. Jamrus, K. Liu, M. Yu, M.R. Ahmad, X. Ren, Label-free and rapid microfluidic design rules for circulating tumor cell enrichment and isolation: a review and simulation analysis, *ACS omega*, 10(7) (2025) 6306-6322.
- [6] W. Tang, D. Jiang, Z. Li, L. Zhu, J. Shi, J. Yang, N. Xiang, Recent advances in microfluidic cell sorting techniques based on both physical and biochemical principles, *Electrophoresis*, 40(6) (2019) 930-954.
- [7] S.M. Zareei, M. Jamshidian, S. Sepehrirahnama, S. Ziaei-Rad, A Review of Studies on the Motion of Particles Under the Influence of Acoustic Waves in Microfluidic Systems, *Amirkabir Journal of Mechanical Engineering*, 52(7) (2019) 1905-1924.
- [8] M. Mehdipoor, H. Badri Ghavifekr, Design and simulation of a biosensor based on a microelectromechanical resonator array, *Amirkabir Journal of Mechanical Engineering*, 53(6 (Special Issue)) (2021) 3841-3854.
- [9] B. Techaumnat, N. Panklang, A. Wisitsoraat, Y. Suzuki, Study on the discrete dielectrophoresis for particle-cell separation, *Electrophoresis*, 41(10-11) (2020) 991-1001.
- [10] F. Shiri, H. Feng, B.K. Gale, Passive and active microfluidic separation methods, *Particle Separation Techniques*, (2022) 449-484.
- [11] S. Chakraborty, Electrokinetics with blood, *Electrophoresis*, 40(1) (2019) 180-189.

- [12] A.A. Ayash, H.H. Al-Moameri, A.A. Salman, A.A. Lubguban, R.M. Malaluan, Analysis and Simulation of Blood Cells Separation in a Polymeric Serpentine Microchannel under Dielectrophoresis Effect, *Sustainability*, 15(4) (2023) 3444.
- [13] J. Niu, S. Lin, Y. Xu, S. Tong, Z. Wang, S. Cui, Y. Liu, D. Chen, D. Cui, A stepwise multi-stage continuous dielectrophoresis separation microfluidic chip with microfilter structures, *Talanta*, 279 (2024) 126585.
- [14] M. Lan, F. Yang, Applications of dielectrophoresis in microfluidic-based exosome separation and detection, *Chemical Engineering Journal*, 491(10) (2024) 152067.
- [15] S.M. Tabarhoseini, A.S. Kale, P.M. Koniers, A.C. Boone, J. Bentor, A. Boies, H. Zhao, X. Xuan, Charge-Based Separation of Microparticles Using AC Insulator-Based Dielectrophoresis, *Analytical Chemistry*, 96(33) (2024) 13672-13678.
- [16] T. Zhou, J. He, Z. Wu, Q. Bian, X. He, S. Zhou, J. Zhao, T. Wu, L. Shi, H. Yan, Dielectrophoretic-inertial microfluidics for Symbiodinium separation and enrichment, *Physics of Fluids*, 36(3) (2024) 032018.
- [17] V. Kordzadeh-Kermani, S.N. Ashrafizadeh, M. Madadelahi, Dielectrophoretic separation/classification/focusing of microparticles using electrified lab-on-a-disc platforms, *Analytica Chimica Acta*, 1310 (2024) 342719.
- [18] S.H. Lin, T.C. Su, S.J. Huang, C.P. Jen, Enhancing the efficiency of lung cancer cell capture using microfluidic dielectrophoresis and aptamer-based surface modification, *Electrophoresis*, 45(11-12) (2024) 1088-1098.
- [19] M. Aghaamoo, A. Aghilinejad, X. Chen, J. Xu, On the design of deterministic dielectrophoresis for continuous separation of circulating tumor cells from peripheral blood cells, *Electrophoresis*, 40(10) (2019) 1486-1493.
- [20] P.R. Gascoyne, S. Shim, Isolation of circulating tumor cells by dielectrophoresis, *Cancers*, 6(1) (2014) 545-579.
- [21] S. Shim, K. Stemke-Hale, J. Noshari, F.F. Becker, P.R. Gascoyne, Dielectrophoresis has broad applicability to marker-free isolation of tumor cells from blood by microfluidic systems, *Biomicrofluidics*, 7(1) (2013) 011808.
- [22] K.A. Hyun, H.I. Jung, Microfluidic devices for the isolation of circulating rare cells: A focus on affinity-based, dielectrophoresis, and hydrophoresis, *Electrophoresis*, 34(7) (2013) 1028-1041.
- [23] E. Poorreza, An Electrokinetic-Based Microfluidic Separator Having Focuser Electrodes for Blood Cells Separation, *Transactions on Electrical and Electronic Materials*, 26 (4) (2025) 1-11.
- [24] L. Qin, X. Liu, F. Fei, CFD-Based Optimization of a Dielectrophoretic Device to Isolate CTCs, *Electrophoresis*, 46(7-8) (2025) 433-451.
- [25] C. Yang, Z.-a. Zhou, J. Chen, A.S. Miandoab, M.R. Ahmad, K. Liu, Y. Qin, X. Liu, M. Yu, X. Ren, Circulating Tumor Cells Isolation by a Novel Hybrid Dielectrophoresis-Spiral Microchannel, in: 2025 IEEE 20th International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (NEMS), IEEE, 2025, pp. 259-264.
- [26] X. Ou, P. Chen, B.-F. Liu, Liquid Biopsy on Microfluidics: From Existing Endogenous to Emerging Exogenous Biomarkers Analysis, *Analytical Chemistry*, 97(16) (2025) 8625-8640.
- [27] V. Varmazyari, H. Habibiyan, H. Ghafoorifard, M. Ebrahimi, S. Ghafouri-Fard, 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.
- [28] M.R. Uddin, X. Chen, DESIGN OF A HYBRID-INERTIAL DEVICE FOR THE SEPARATION OF CIRCULATING TUMOR CELLS, in: *Frontiers in Biomedical Devices*, American Society of Mechanical Engineers, 2023, pp. V001T002A002.
- [29] M.T. Sarowar, M.S. Islam, X. Chen, Separation of CTCs From Blood Cells Using Curved Contraction-Expansion Microchannel Equipped With DEP Force, in: *ASME International*

Mechanical Engineering Congress and Exposition, American Society of Mechanical Engineers, 2023, pp. V012T013A026.

[30] T.H. Nguyen, H.T. Nguyen, M.C. Nguyen, L. Do Quang, J. Ducreé, T.C. Duc, T.T. Bui, Circulating Tumor Cell (CTC) Separation from Blood Constituents Using A Dielectrophoresis-Based Microdevice, in: 2024 Tenth International Conference on Communications and Electronics (ICCE), IEEE, 2024, pp. 167-171.

[31] R. Agashe, R. Kurzrock, Circulating tumor cells: from the laboratory to the cancer clinic, *Cancers*, 12(9) (2020) 2361.

[32] I. Tivig, L. Vallet, M.G. Moisescu, R. Fernandes, F.M. Andre, L.M. Mir, T. Savopol, Early differentiation of mesenchymal stem cells is reflected in their dielectrophoretic behavior, *Scientific Reports*, 14(1) (2024) 4330.

[33] E. Poorreza, Computer-assisted modeling and simulation of a dielectrophoresis-based microseparator for blood cells separation applications, *Chromatographia*, 88(3) (2025) 225-242.

[34] Y. Zhang, X. Chen, Blood cells separation microfluidic chip based on dielectrophoretic force, *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, 42 (2020) 1-11.

[35] W. Pakhira, R. Kumar, F.C. Panwala, K.M. Ibrahimi, Microfluidic Design for Continuous Separation of Blood Particles and Plasma Using Dielectrophoretic Force Principle, *Computer Assisted Methods in Engineering and Science*, 30(3) (2023) 323–345.

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

[37] N. Piacentini, G. Mernier, R. Tornay, P. Renaud, Separation of platelets from other blood cells in continuous-flow by dielectrophoresis field-flow-fractionation, *Biomicrofluidics*, 5(3) (2011) 34122.

[38] A.M. Alkhayat, M. Badran, Numerical simulation of a lab-on-chip for dielectrophoretic separation of circulating tumor cells, *Micromachines*, 14(9) (2023) 1769.

[39] N.-V. Nguyen, T. Le Manh, T.S. Nguyen, V.T. Le, N. Van Hieu, Applied electric field analysis and numerical investigations of the continuous cell separation in a dielectrophoresis-based microfluidic channel, *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, 6(1) (2021) 11-18.

Design and Modeling of a Novel Two-stage Dielectrophoresis-Based Microfluidic Microseparator for Efficient Circulating Tumor Cell Separation

Reza Hadjieaghaie Vafaie^{a1}, Elnaz Poorreza^b,

^{a1*} Faculty of Electrical Engineering, University of Bonab, Bonab, Iran

ABSTRACT

The reliable separation of circulating tumor cells from blood cells is crucial for early cancer analysis and prediction. The aim of this research is the separation of circulating tumor cells and subtypes of white blood cells (Granulocytes and T-lymphocytes) by employing dielectrophoretic force. Dielectrophoresis refers to the movement of a neutral but polarizable particle, such as a cell, virus, or nanoparticle, in a non-uniform electric field. Dielectrophoresis is a powerful tool in microfluidics and lab-on-a-chip devices for cell sorting, such as separating cancer cells from blood cells or different types of bacteria. In this study, an innovative microfluidic device equipped with circular electrodes operating at a low voltage of 1 V for the main channel and 0.8 V for the second channel is proposed, which functions at a frequency of 100 kHz. The use of low voltage ensures the survival and health of biological cells, which is a key factor in medical applications. Plots of electrical potential, velocity, pressure, and the dielectrophoretic force applied to the three studied cell types were presented through simulations. The efficiency of the proposed microseparator for cancer cells was calculated to be approximately 94%. Subsequently, using the Finite Element Method as a comparative approach, the impact of changing the voltage of the main channel electrodes on the efficient separation of particles was investigated and analyzed.

KEYWORDS

Microfluidics, Fluid mechanics, Dielectrophoresis, Cancer cell separation, Simulation.

¹ Corresponding Author: Email: rzvafaiee@gmail.com, reza.vafaie@ubonab.ac.ir

ACCEPTED MANUSCRIPT