

میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ با کاربردهای تشخیصی

مهدی مهری^۱، علی ابونئی مهریزی^{۲*}

^۱ کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، ایران

^۲ استادیار گروه مهندسی پزشکی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: abouei@ut.ac.ir

چکیده

دور بودن از آزمایشگاهها، هزینه زیاد آزمایشها، زمان بر بودن و نیاز به مهارت در انجام آزمایشها و تشخیص سریع به ویژه در بیماریها از جمله مشکلاتی است که باعث توجه پژوهشگران به دستگاههایی ارزان، قابل حمل، بدون نیاز به منبعهای خارجی، کوچک، در دسترس و همراه با استفاده آسان در زمینه تشخیص شده است. در این زمینه دستگاههای میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ تا حد زیادی نیازهای مذکور را برآورده می کنند. کاغذ مادهای زیست سازگار، کم هزینه همراه با فرایند ساخت آسان است. همچنین امحای آن نیز راحت است. کاغذ از فیبرهای سلولزی تشکیل شده است که حرکت سیال در بستر این فیبرها با پدیده موینگی و بدون دخالت نیروی خارجی صورت می گیرد. در این مقاله در مورد فیزیک میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ و معادلات حاکم بر آن، روشهای تولید و آشکارسازی در میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ برای کاربردهای تشخیصی در حوزه زیستی و پزشکی بحث می شود. همچنین جدیدترین کاربردهای میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ در تشخیصهای اداری، اجزای خون، سرطان و بهداشت آب و غذا آورده شده است.

واژگان کلیدی

میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ
کاهش هزینه
تشخیص سریع
روشهای تولید و آشکارسازی

تاریخچه مقاله

تاریخ دریافت ۱۳۹۷/۱۱/۰۷
تاریخ پذیرش ۱۳۹۸/۰۶/۱۹

۱ مقدمه

میکروفلوئیدیکی تا حد زیادی نیازهای ذکر شده را می توانند پوشش دهند. دستگاههای میکروفلوئیدیکی توجه بسیاری از محققان را در سالهای اخیر به خود جلب کرده است. زیرا با علم میکروفلوئیدیکی امکان ساخت سیستمهای تشخیصی جامع و یکپارچه با توانایی انجام چندین آنالیز بر روی یک تراشه (آزمایشگاه بر روی تراشه^۱) به صورت هم زمان فراهم شده است. سیستمهای میکروفلوئیدیکی امکان کار با سیالها را در حجمهای بسیار کم که در حد میکرولیتر، نانولیتتر و پیکولیتتر است فراهم می کند. سیستمهای میکروفلوئیدیکی به طور گسترده در زمینههای شیمیایی، بیولوژیکی، پردازش مواد غذایی و زیست محیطی استفاده شده است. همچنین این سیستمها در زمینههای زیست-پزشکی و تشخیصی دارای اهمیت شایانی هستند. سیستمهای میکروفلوئیدیکی برای کاربردهای تشخیصی دارای مزایای زیادی از جمله کاهش مصرف معرف و نمونه پلاسما، کوتاه کردن زمان واکنش، کارایی مناسب در انجام واکنش و امکان عملیات هم زمان هستند. تراشههای میکروفلوئیدیکی در بستر مواد مختمی مانند شیشه، پلیمر، سیلیکون و کاغذ ساخته می شوند. اما استفاده از کاغذ در تستهای تشخیصی و انجام آزمایشها بسیار رایج تر و مقرون به صرفه تر است. اگرچه استفاده از کاغذ در انجام آزمایشها به قرنهای قبل برمی گردد اما استفاده مدرن از آن با عنوان کاغذ کراماتوگرافی از دهه ۱۹۴۰ آغاز گردید [۳]. در سال ۲۰۰۷ اولین وسیله تشخیصی میکروفلوئیدیکی بر پایه کاغذ توسط جورج واتساید و همکارانش معرفی گردید. انجام چندین آزمایش هم زمان، استفاده اندک از نمونه و کوتاه کردن زمان آزمایش از ویژگیهای این وسیله بیان شد (شکل ۱) [۴].

حوزه سلامت از مهم ترین ارکان هر جامعه ای محسوب می شود و می توان گفت توسعه این حوزه، از معیارهای پیشرفت یک جامعه است. این حوزه می تواند زمینه های زیادی از جمله سلامت غذایی و آب، تشخیص بیماریها و درمان آنها را شامل شود. امروزه تلاش های فراوانی در راستای بهبود سلامت غذایی صورت گرفته است، اما هنوز بحثهایی مانند امنیت غذایی به علت گستردگی دامنه، طولانی بودن فرایند از تولید به مصرف و در دسترس نبودن آزمایشگاههای پیشرفته، در همه نقاط حتی در کشورهای پیشرفته نیز از مسائل چالش برانگیز محسوب می شود [۱]. در حوزه آب نیز ارزیابی کیفیت آب، شناسایی، کنترل و جلوگیری از آلودگی محیط زیست آبی ضروری است. بنابراین نیاز فوری به کیت های تشخیص سریع، دقیق، با حساسیت بالا، قابل حمل و همچنین ارزان قیمت و با تولید آسان برای تجزیه و تحلیل آب (آب آشامیدنی، آب شیرین و فاضلابها) مشاهده می شود تا اطلاعات مورد نظر را در اختیار محققین، مدیران و نیز شهروندان قرار دهند [۲]. همچنین در تشخیص بیماریها با وجود به کار بردن روش های نوین و استفاده از آزمایشگاههای مجهز هنوز هزینه های زیاد، زمان بر بودن انجام آزمایشها، نیاز به مهارت در انجام آزمایش و تشخیص بیماری و همچنین دور بودن بعضی مناطق از آزمایشگاههای پیشرفته، از مشکلاتی است که در این زمینه وجود دارد. به همین دلیل نیاز به یافتن کیت های ارزان، قابل حمل، بدون نیاز به منبع های خارجی، کوچک، در دسترس و همراه با استفاده آسان در زمینه تشخیص بیماریها و عوامل آن احساس می شود. در این زمینه دستگاههای

¹Lab on a chip

سیال به حرکت در می‌آید. این پدیده بدون نیروی خارجی اتفاق می‌افتد و تنها طراحی هندسه و ابعاد آن و جنس سیال و کاغذ در آن مؤثر هستند. در ادامه با استفاده از روابط موینگی مربوط به یک مجرا و دبی سیال در آن، روابط حاکم بر حرکت سیال در کاغذ بررسی می‌شود. فشار موینگی در یک مجرا از معادله (۱) به دست می‌آید:

$$P_c = \frac{2\gamma \cos \theta}{R} \quad (1)$$

که γ تنش سطحی سیال، R شعاع لوله و θ زاویه تماس هوا-سیال با دیواره مجرا است. جریان در یک مجرا با توجه معادله هگن-پویزله از معادله (۲) به دست می‌آید:

$$Q = \frac{\pi R^4 \Delta P}{8\eta L} \quad (2)$$

که Q دبی جریان، η ویسکوزیته دینامیکی جریان، L ارتفاع سیال و ΔP اختلاف فشار در طول L است. با گسترش روابط (۱) و (۲) می‌توان معادله‌ای برای پیشروی مکان سیال با زمان پیدا کرد. این معادله به معادله لوکاس-واش بورن (معادله (۳)) مشهور است:

$$L = \sqrt{\frac{R\gamma \cos \theta}{2\eta} t} \quad (3)$$

همان‌طور که مشاهده می‌شود عامل جلوبرنده سیال، نیروی موینگی و عامل کاهش سرعت حرکت، نیروی ویسکوز است.

۲.۲ معادله داریسی

در این روش با استفاده از دبی جریان و قوانین نفوذ، حرکت سیال در یک محیط متخلخل بررسی می‌شود. جریان در یک کانال کاغذی با عرض ثابت را می‌توان به وسیله معادله داریسی (معادله (۴)) توصیف کرد:

$$Q = \frac{-KWH}{L\mu} \Delta P \quad (4)$$

که در این معادله Q دبی حجمی جریان، K مقدار تخلخل‌پذیری، μ ویسکوزیته سیال و WH سطح عمود بر جریان سیال است. قانون داریسی می‌تواند جریان سیال در کاغذ با هندسه‌های متفاوت و اعمال شرایط برای تخلخل‌پذیری را به خوبی پیش‌بینی کند [۷].

اگر سطح مقطع یکسان نباشد و این تغییر سطح مقطع به صورت سری باشد دبی حجمی از معادله (۵) حاصل می‌شود:

$$Q = \frac{\Delta P}{\frac{\mu}{K} \sum_{i=1}^n \frac{L_i}{W_i H_i}} \quad (5)$$

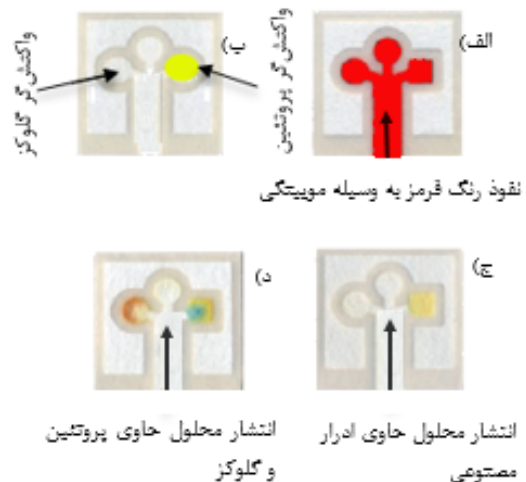
با توجه به روابط $t = \frac{V}{Q}$ و $R_{eq} = \frac{\mu}{K} \sum_{i=1}^n \frac{L_i}{W_i H_i}$ که V حجم هندسه است می‌توان زمان را از معادله (۶) به دست آورد:

$$t = \frac{VR_{eq}}{\Delta P} \quad (6)$$

برای دنبال کردن حرکت گونه‌های شیمیایی با خیس شدن کاغذ می‌توان از معادله جابه‌جایی-نفوذ (معادله (۷)) استفاده کرد:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + V \nabla c = D \Delta c \quad (7)$$

کاغذ ماده‌ای زیست‌سازگار و کم‌هزینه است که فرایند ساخت و امحای آن نیز آسان است. فرایند تولید کاغذ به گونه‌ای است که می‌توان انواع هندسه‌های دوبعدی و سه‌بعدی را روی آن به وجود آورد. کاغذ از فیبرهای سلولزی تشکیل شده است که حرکت سیال بر روی این فیبرها با پیروی از فیزیک موینگی و بدون نیاز به نیروی خارجی صورت می‌گیرد. ضخامت اندک کاغذ موجب کاهش استفاده از معرف و محلول در انجام واکنش‌ها می‌شود [۵]. اختلاط مؤثر در آزمایش‌های شیمیایی، کاهش زمان واکنش و کارایی بهتر در واکنش‌هایی که در بستر کاغذ صورت می‌گیرند موجب استفاده از کاغذ به عنوان میکسر شده است [۶].



شکل ۱: اولین نمونه میکروفلوئیدیک ساخته شده توسط گروه جورج واتساید. (الف) حرکت محلول در کانال مرکزی تحت تأثیر پدیده موینگی، (ب) ایجاد یک کیت کامل برای تشخیص، نمونه از کانال مرکزی وارد دو قسمت دایره‌ای می‌شود و در این دو قسمت با معرف‌های گلوکز و پروتئین واکنش می‌دهد و تغییر رنگ ایجاد می‌شود، (ج) استفاده از یک محلول ادرار مصنوعی و (د) استفاده از یک محلول ادرار مصنوعی شامل گلوکز و پروتئین [۴].

در این مطالعه ابتدا حرکت سیال در بستر کاغذ و معادلات حاکم بر آن مورد بررسی قرار می‌گیرد و سپس روش‌های تولید و آشکارسازی در میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ بیان می‌شود و در انتها کاربردهای آن به ویژه کاربردهای زیستی و پزشکی بیان می‌گردد.

۲ قوانین حاکم بر حرکت سیال در میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ

درک صحیح از نحوه حرکت سیال در کاغذ می‌تواند در طراحی آزمایش‌های چند مرحله‌ای، تعیین زمان آزمایش و طراحی هندسه‌های مختلف و تأثیر آن‌ها در نتیجه آزمایش بسیار مفید باشد. از دیدگاه‌های مختلف می‌توان حرکت سیال در کاغذ را مورد بررسی قرار داد. در ادامه قوانین حاکم بر حرکت سیال در میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ بیان شده است.

۱.۲ معادله لوکاس-واش بورن

عامل اصلی حرکت سیال در کاغذ پدیده موینگی است. در پدیده موینگی تنها بر اثر کشش سطحی که بین سیال، هوا و سطح کاغذ به وجود می‌آید؛

صورت معادله (۱۱) نوشته می‌شود.

$$\phi = \psi(\theta) + Z. \quad (11)$$

معادله پیوستگی برای یک سیال تراکم‌ناپذیر در یک بستر متخلخل به صورت معادله (۱۲) نوشته می‌شود [۱۰]:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = -\nabla q + \Gamma, \quad (12)$$

که Γ چاه^۳ است. با فرض ناچیز بودن Γ ، با قرار دادن معادله (۱۰) در معادله (۱۲)، معادله ریچارد در دو بعد به صورت معادله (۱۳) حاصل می‌شود:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = -\nabla [K(\theta) \nabla (\psi(\theta) + Z)]. \quad (13)$$

در صورتی که نفوذ به صورت معادله (۱۴) تعریف شود:

$$D(\theta) = K(\theta) \frac{\partial \psi(\theta)}{\partial \theta}. \quad (14)$$

می‌توان معادله (۱۳) را به صورت معادله (۱۵) بازنویسی کرد:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D(\theta) \frac{\partial \theta}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(D(\theta) \frac{\partial \theta}{\partial y} \right) + \frac{\partial k(\theta)}{\partial z} \quad (15)$$

اگر باقیمانده حجمی سیال معادل صفر در نظر گرفته شود آنگاه ارتباط بین افت فشار موینگی و محتوای حجمی^۴ از معادله (۱۶) پیروی می‌کند:

$$\frac{\theta}{\theta_s} = \left(\frac{\psi(\theta)}{\psi_c} \right)^{-\lambda}, \quad (16)$$

که در آن θ_s ، ψ_c و λ به ترتیب محتوای حجمی سیال در حالت اشباع، فشار هوای ورودی و توزیع تخلخل است.

تابع انتشار سیال را به صورت معادله (۱۷) نیز می‌توان نوشت:

$$K(\theta) = K_0 \theta^m. \quad (17)$$

با استفاده از معادله (۱۴)، نفوذ به صورت معادله (۱۸) ارزیابی می‌شود.

$$D(\theta) = D_0 \theta^n, \quad (18)$$

که n و m وابسته به توزیع اندازه تخلخل هستند و از معادله‌های (۱۹) و (۲۰) پیروی می‌کنند:

$$m = \frac{3\lambda + 2}{\lambda}, \quad (19)$$

$$n = \frac{2\lambda + 1}{\lambda}. \quad (20)$$

اگر فشار هیدرو استاتیک ناچیز باشد معادله (۱۵) را می‌توان بازنویسی کرد تا معادله (۲۱) به دست آید:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D(\theta) \frac{\partial \theta}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(D(\theta) \frac{\partial \theta}{\partial y} \right). \quad (21)$$

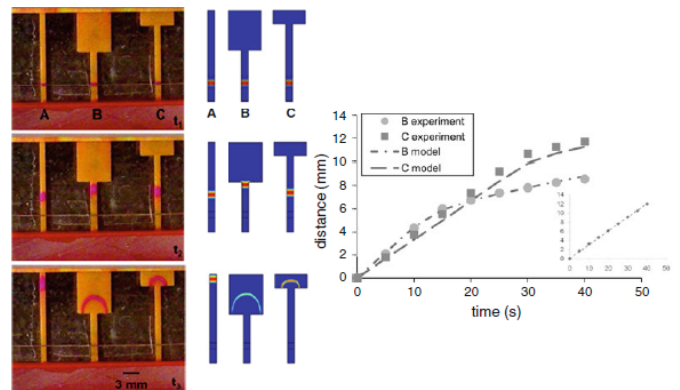
حالا می‌توان معادله (۲۱) که یک معادله دیفرانسیلی جزئی است را حل کرد. برای ارزیابی طول نفوذ سیال و یا مقدار محتوای حجمی، به راحتی می‌توان از معادله (۲۱) استفاده کرد. پرز و همکارانش با ارزیابی تجربی و داده‌های عددی نشان دادند که معادله (۲۱) به خوبی با معادله داری و نتایج حاصل از موینگی تطابق دارد [۹]. بنابراین استفاده از معادله ریچارد نیز برای تحلیل رفتار سیال در میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ پیشنهاد می‌شود.

در این معادله C غلظت حجمی نمونه، D ضریب نفوذ در ماتریس متخلخل، ∇ عملگر گرادیان و Δ عملگر دلتا است که در مختصات کارتزین دوبعدی می‌توان آن را به صورت معادله (۸) نوشت:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + u \frac{\partial c}{\partial x} + v \frac{\partial c}{\partial y} = D \left[\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} \right]. \quad (8)$$

الین فیو و همکارانش معادله‌های (۵) تا (۸) و تأثیر هندسه‌های متفاوت و سری را در زمان حرکت گونه‌های شیمیایی در سیال در میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ را مورد بررسی قرار دادند. الین فیو و همکارانش علاوه بر تطابق معادله‌های (۵) تا (۸) با داده‌های تجربی، شبیه‌سازی عددی در نرم افزار کامسول^۲ نیز انجام دادند که تطابق خوبی بین داده‌های حاصل از شبیه‌سازی و داده‌های تجربی مشاهده شد (شکل ۲).

محاسبه زمان و تأثیر هندسه‌های مختلف در زمان پیشروی حرکت سیال در بستر کاغذ امر مهمی است که در واکنش‌های چند مرحله بسیار مفید است [۸].



شکل ۲: ارتفاع خیس‌شدگی با استفاده از معادله داری و شبیه‌سازی در نرم‌افزار کامسول [۸].

۳.۲ تئوری ریچارد

از معادله ریچارد بیش‌تر در زمینه حرکت آب در محیط خاک استفاده می‌شود. اما با توجه به متخلخل بودن کاغذ این روابط برای کاغذ نیز صدق می‌کند. بر حسب تئوری ریچارد مقدار نفوذپذیری سیال در یک بستر، به محتوای حجمی (θ) آن وابستگی شدیدی دارد [۹]. محتوای حجمی به عنوان نسبت بین حجم سیال به کل حجم بستر تعریف می‌شود. معادله انتشار سیال به صورت معادله (۹) تعریف می‌شود:

$$K(\theta) = \frac{k(\theta)\gamma}{\mu}, \quad (9)$$

در این معادله، k مقدار نفوذپذیری سیال در ماده متخلخل، μ ویسکوزیته و γ وزن مخصوص سیال است. با توجه به معادله (۹) می‌توان معادله داری را به صورت معادله (۱۰) بازنویسی کرد:

$$q = K(\theta) \nabla(\theta), \quad (10)$$

که در این جا $\nabla(\theta)$ افت فشار و q دبی حجمی سیال است. با فرض حرکت در صفحه xz و فرض شتاب گرانش در خلاف جهت z اختلاف هد فشار به

²Comsol ³Sink ⁴Volumetric content

کاربردهای حسگرها بر پایه کاغذ بر اساس تفسیر چشمی از نتیجه پیش‌بینی شده‌اند، یک منطقه آزمایشی سفید، پس‌زمینه ایده‌آلی را برای ایجاد تمایز بین نمونه آزمایشی کنترل با نمونه‌هایی که حاوی مقدار کمی از غلظت ماده مورد نظر هستند فراهم می‌کند [۱۵].

۵.۳ استحکام

کاغذهای سلولزی از یک حالت نسبتاً خالص شروع می‌شوند و با افزودنی‌هایی که خواص مکانیکی آن‌ها را تغییر می‌دهند، بهبود می‌یابند. برخی از کاربردهای ویژه در فیلتراسیون ممکن است نیاز به کاغذ با قدرت رطوبت بهبود یافته داشته باشند تا در برابر انفجار زمانی که فشار مثبت (مثلاً از دیافراگم لاستیکی) یا فشار منفی (به عنوان مثال از یک خلأ) به کاغذ اعمال شود مقاومت کنند. به عنوان مثال مقاومت انفجاری برای کاغذ واتمن برای حالتی که خیس یا مرطوب باشد متفاوت است و در محدوده ۰/۳ تا ۴۴ پوند بر اینچ مربع قرار می‌گیرد. برخی از دستگاه‌های میکروفلوئیدیک بر پایه‌ی کاغذی با توجه به دست‌کاری کاربر می‌توانند در معرض سایش قابل توجهی باشند و از این رو نیاز به رطوبت کافی برای به حداقل رساندن آسیب‌های ناشی از کاربرد و اطمینان از کارایی یک آزمایش لازم است [۱۴].

۶.۳ سفتی

سفتی (مدول الاستیسیته) یک ویژگی کاغذ است و کاربرد آن برای زمانی است که روی کاغذ عملیاتی مانند تاشدن صورت بگیرد. از آنجا که کاغذ سلولزی رطوبت‌گیر^۸ است و آب را جذب می‌کند سفتی آن وابسته به رطوبتی است که از محیط جذب می‌کند. برای مثال برای کاغذ واتمن G1 سفتی در محدوده ۱/۷۱ تا ۰/۴۶ گیگاپاسکال قرار دارد. برای کاربردهایی که نیاز به تا کردن یا چین‌دار کردن کاغذ برای تولید یک وسیله وجود دارد کاغذی که سفت‌تر باشد یک چالش محسوب می‌شود. زمانی که کاغذ با کاربرد میکروالکترومکانیک سیستم‌ها^۹ یا در بخش سیگنال‌های الکتریکی استفاده می‌شود، سفتی به عنوان یک پارامتر مهم محسوب می‌شود [۱۶].

۷.۳ واکنش شیمیایی

علاوه بر خواصی که در بالا به آن‌ها اشاره شد می‌توان بر روی کاغذ تعدادی واکنش شیمیایی انجام داد و حس‌گرهای جدیدی برای انجام آزمایش به وجود آورد. کاغذهای ترکیب‌شده از سلولز خالص دارای هیدروکسیل‌های اولیه و ثانویه هستند که به عنوان جایگاه‌هایی برای واکنش‌های شیمیایی استفاده می‌شوند. واکنش‌ها روی الیاف سلولزی کاغذ شامل فعال‌سازی با سیانورن برومید، پیوند پلیمری و اکسیداسیون با پتاسیم متاپریودیت است [۱۷].

۴ روش‌های تولید میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ

برای تولید میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ روش‌های زیادی وجود دارد. اما از آنجا که اساس استفاده از کاغذ مبتنی بر استفاده آسان و کم‌هزینه است

۳ پارامترهای تأثیرگذار در میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ

در این قسمت پارامترهایی که در تولید میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ مهم هستند معرفی و توضیح داده می‌شود. این پارامترها می‌توانند بر کارایی میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ و همچنین مقدار دقت آن تأثیر به‌سزایی داشته باشند.

۱.۳ اندازه و نوع تخلخل

تخلخل کاغذ مبتنی بر سلولز بسیار ناهمگن است. ساختار تخلخل کاغذ را می‌توان با استفاده از روش تخلخل‌سنجی نفوذ جیوه‌ای^۵، توموگرافی جذب گاز و میکروسکوپ الکترونی روبشی^۶ مشخص کرد. روش جذب گاز با استفاده از اندازه‌گیری فشار، اندازه تخلخل را در محدوده میکرومتر و نانومتر محاسبه می‌کنند [۱۱].

۲.۳ تخلخل

تخلخل، حجم فضای خالی قابل دسترسی در حجم کل است. این فضای خالی در کاغذ، به طور عمده وابسته به منبع سلولز پایه و فرایند تولید کاغذ است که در نهایت قطر، جهت‌گیری و تراکم حجم الیاف را تعیین می‌کند. تخلخل کاغذ به طور متوسط حدود ۷۰٪ است [۱۲]. برای آزمایش‌های مبتنی بر کاغذ، تخلخل بر روی کدورت تأثیر می‌گذارد. رابطه بین تخلخل و کدورت ساده است؛ مقادیر با تراکم بالا از الیاف (به عنوان مثال تخلخل کم) ظاهر کدرتر از کاغذ با حجم خالی بالاتر دارند [۱۳]. همچنین تخلخل کاغذ مقدار کل معرف‌ها (به عنوان مثال، نمک، پروتئین یا ذرات کلئیدی) را کنترل می‌کند که می‌تواند درون یک لایه کاغذ نگهداری شود [۱۱].

۳.۳ مساحت سطح

مساحت سطح نیز مانند تخلخل از تنظیم الیاف سلولزی در کاغذ حاصل می‌شود. مساحت سطح قابل دسترسی در کاغذ به وسیله جذب گاز، با درجه‌بندی‌های متفاوت اندازه‌گیری می‌شود. برای مثال مساحت سطح کاغذ واتمن G1 برابر یک مترمکعب بر گرم، واتمن دسته G3MM دارای مساحت ۱/۵۲ مترمکعب بر گرم و کاغذ واتمن G40 دارای مساحت سطح ۱۶/۵ مترمکعب بر گرم است [۱۱، ۱۴].

۴.۳ رنگ

در تولید کاغذ مبتنی بر سلولز، لیگنین^۷ و سایر ناخالصی‌ها برای اطمینان از این‌که محصول نهایی بدون رنگ باشد، حذف می‌شود. حضور لیگنین به علت واکنش با نور باعث تغییر رنگ و نهایتاً زرد شدن می‌شود. کاغذها با حداقل رنگ‌بندی برای توسعه دستگاه‌های میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ که خروجی آن بیش‌تر بر اساس رنگ است مطلوب هستند. از آنجا که بسیاری از

^۵Mercury Intensity Projection^۶Scanning Electron Microscope^۷lignin^۸Hygroscopic^۹MEMS

استاین^{۱۲} در تولوئن^{۱۳} آب‌گریز می‌شود. سپس طرح‌های میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ با استفاده از قطره‌های تولوئن ایجاد می‌شوند. قابل ذکر است با تزریق این قطره‌های طرح‌های مورد نظر آب‌دوست می‌شوند. چاپ جوهرافشان می‌تواند زیست‌مولکول‌ها و معرف‌ها را با دقت بالا در الگوهای میکروفلوئیدیکی رها کند. [۱۹].

۳.۴ فوتولیتوگرافی^{۱۴}

به طور کلی، فوتولیتوگرافی روش استاندارد ساخت تراشه الکترونیکی است و از نور فرابنفش برای ایجاد مسیر هدایت کننده بر روی تراشه استفاده می‌کند. در این روش کاغذ توسط نوعی پلیمر پوشش داده می‌شود در ادامه هندسه کانال مد نظر به صورت یک ماسک بر روی پلیمر قرار می‌گیرد با تابش نور فرابنفش مناطقی که توسط ماسک پوشیده نشده‌اند آب‌گریز شده و هندسه مورد نظر بر روی کاغذ ایجاد می‌شود. فوتولیتوگرافی یک روش سریع است که مناطق آب‌گریز از موانع پلیمری به وجود می‌آیند. با این حال، فوتولیتوگرافی نیاز به حلال‌های آلی و تجهیزات گران‌قیمت دارد، و این موضوع مقداری این روش را پیچیده می‌کند [۱۹].

۴.۴ چاپ فلکسوگرافی^{۱۵}

این روش الگویی بر اساس چاپ فلکسوگرافی پلی‌استاین است که منجر به ایجاد مرزهای کانال برای عبور سیال در بسترهای کاغذی می‌شود. ساختارهای آب‌گریز به طور جزئی یا کامل به عمق بستر کاغذ نفوذ می‌کنند. بدین ترتیب، در ساختارهای تولیدشده، کانال‌هایی با مرز بسیار نازک روی کاغذ ایجاد می‌شود که کاهش حجم نمونه مورد نیاز را به دنبال دارد [۱۹]. یک مزیت بزرگ چاپ فلکسوگرافی این است که مولکول‌های زیستی و معرف‌های دیگر مورد نیاز در آزمون تشخیصی به راحتی می‌توانند توسط آن به بسترهای کاغذ منتقل شوند [۲۰]. ساخت دستگاه‌های میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ با استفاده از چاپ فلکسوگرافی می‌تواند در یک فرایند غلتک به غلتک انجام شود و به همین دلیل است که این روش برای تولید مدل‌های بزرگ‌تر ایده‌آل است.

۵.۴ پلازما^{۱۶}

در این روش کاغذ در ابتدا به وسیله اکتادسیل‌تری کلروسیلان^{۱۷} آب‌گریز می‌شود. سپس عملیات پلازما روی یک ماسکی که روی کاغذ قرار گرفته است انجام می‌شود قسمت‌های از کاغذ که در معرض پلازما قرار می‌گیرند آبدوست می‌شوند در نتیجه شبکه‌ای از کانال‌های آب‌دوست با مرزهای آب‌گریز در کاغذ به دست می‌آید. کاغذهای تولیدشده به این روش دارای مزایایی هستند که می‌توان از آن‌ها در کاربردهایی مانند سویچ، فیلتر و جداکننده‌ها استفاده نمود. البته این روش بدون عیب نیست و مشکلاتی مانند ساخته شدن الگوهای بزرگ‌تر از ماسک و کشیدگی ماسک وجود دارد [۱۹].

سعی می‌شود از روش‌های ارزان استفاده شود. علاوه بر کاهش هزینه در میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ، امکان ایجاد هندسه‌های مختلف نیز از اهمیت زیادی برخوردار است. تا چندین سال قبل استفاده از برش و کنار هم قرار دادن این برش‌ها یا تا کردن کاغذ متداول‌ترین روش تولید بوده است. اما در سال‌های اخیر روش‌های زیادی برای تولید میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ به صورت دوبعدی و سه‌بعدی ارائه شده است که در ادامه به طور مختصر در مورد آن‌ها توضیح داده می‌شود.

۱.۴ چاپ موم^{۱۰}

این روش، یک روش ساده است که بر مبنای آب‌گریز بودن موم (واکس) و آب‌دوست بودن کاغذ برای هدایت سیال با هدف تولید دستگاه‌های میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ با استفاده از چاپ‌گرهای موجود تجاری، بنا نهاده شده است (شکل ۳). این فرآیند ساخت شامل دو مرحله اصلی است:

۱. چاپ کردن الگوی موم روی سطح کاغذ

۲. حرارت دادن واکس برای نفوذ در عمق کاغذ

چاپ موم، سریع و ارزان است و برای تولید انبوه دستگاه‌های میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ بسیار مناسب است [۱۸]. چاپ موم روی کاغذ به دلیل استفاده نکردن از حلال‌های آلی برای طبیعت نیز مشکلی ایجاد نمی‌کند و همچنین کاغذ و موم با سوزاندن به آسانی از بین می‌روند.



شکل ۳: مراحل ساخت میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ با روش چاپ موم. ابتدا هندسه کانال‌ها در نرم افزارهای طراحی و گرافیکی می‌شود و سپس توسط دستگاه چاپ‌گر موم، چاپ می‌شود. در انتها برای نفوذ موم در عمق کاغذ، با توجه به رنگ استفاده‌شده، کاغذ در آهن قرار داده می‌شود.

۲.۴ چاپ جوهرافشان^{۱۱}

چاپ جوهرافشان، یک روش جدید برای تولید دستگاه‌های میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ است که در آن ابتدا کاغذ با خیساندن در محلول یک درصد پلی

¹⁰Wax Printing ¹¹Inject Printing ¹²Poly Styrene ¹³Toluene ¹⁴photolithography ¹⁵Flexographic Printing ¹⁶Plasma Treatment ¹⁷Octadecyltrichlorosilane (OTS)

۶.۴ لیزر

۲.۵ آشکارسازی الکتروشیمیایی

میکروفلوییدیک بر پایه کاغذ ترکیب شده با آشکارسازهای الکتروشیمیایی برای اندازه‌گیری مارکرهای زیستی یک پلت‌فرم حساس و انتخابی ارائه می‌کند. در این روش بر اثر واکنش ایجاد شده جریان الکتریکی برقرار می‌شود و با اندازه‌گیری پارامترهای مورد نظر از این جریان، واکنش شیمیایی تحلیل می‌شود. نیوفانگ و همکارانش گزارشی از آشکارسازی گلوکز خون به روش الکتروشیمیایی با استفاده از یک الکتروکد کربن چاپ شده خارجی اصلاح شده با یک بستر قابل استفاده مجدد ارائه دادند. گلوکز موجود در خون در قسمت آشکارسازی از پلاسمای جدا می‌شود و با گلوکز اکساید واکنش می‌دهد تا هیدروژن پرواکساید تشکیل شود و به وسیله آمپرتر با روش الکتروشیمیایی آشکارسازی شود [۲۳].

۳.۵ فلورسانس

حسگر فلورسانس بر اساس اندازه‌گیری شدت نور ناشی از ماده‌ای است که قبلاً نور یا دیگر تابش‌های الکترومغناطیسی را جذب کرده است. استفاده از فلورسانس در میکروفلوییدیک بر پایه کاغذ اغلب با مشکلاتی مواجه است. زیرا خود فلورسانس و مواد افزودنی در کاغذ در روند تشخیص و آشکارسازی اختلال ایجاد می‌کنند. با این حال، بسیاری از حسگرهای فلورسانس مبتنی بر کاغذ توسعه یافته‌اند [۲۴]. به طور کلی از فلورسانس در میکروفلوییدیک بر پایه کاغذ برای مطالعه باکتری‌ها [۲۵]، رشد باکتری‌ها، پروتئین‌ها، آنالیز نوکلئیک اسید [۲۶]، رشد سلول، داروها و آزمایش‌های ایمنی‌سنجی استفاده شده است [۲۷]. به هر حال حسگرهای فلورسانس قابلیت‌های جدیدی در دستگاه‌های میکروفلوییدیک بر پایه کاغذ ایجاد کرده‌اند. با این وجود سودمندی این روش بستگی به کاهش هزینه و کوچک‌سازی پردازشگر فلورسانس دارد [۲۸].

۴.۵ نورتابی شیمیایی

این روش آشکارسازی بر اساس اندازه‌گیری شدت نور تولید شده از واکنش شیمیایی است. معرف‌ها در آشکارسازی نورتابی شیمیایی ارزان قیمت هستند به علاوه حساسیت بالای آن‌ها در اندازه‌گیری باعث شده برای به کارگیری در واکنش‌های حساس و ارزان جذاب باشند [۲۹].

۵.۵ نورتابی الکتروشیمیایی

مکانیسم‌های سنسجش نورتابی الکتروشیمیایی بر اساس تولید نور ناشی از واکنش‌های الکتروشیمیایی است. واسطه‌های تولید شده توسط الکتروشیمیایی به دلیل برانگیخته شدن جایگاه‌های الکترونیکی تحت واکنش‌های آلی ایجاد شده‌اند. یکی از برجسته‌ترین ویژگی‌های سنسجش نورتابی الکتروشیمیایی، کاربرد آن در هر دو روش تشخیص نوری و الکتروشیمیایی است. نورتابی الکتروشیمیایی دارای مزایای مانند انتخاب معرف و پس زمینه پایین‌تر است [۳۰]. از جمله کاربردهای نورتابی شیمیایی در میکروفلوییدیک بر پایه کاغذ استفاده در تشخیص مولکول‌های زیستی،

یکی دیگر از روش‌های تولید میکروفلوییدیک بر پایه کاغذ استفاده از انرژی لیزر می‌باشد. در این روش از انرژی لیزر برای انجام واکنش پلیمریزاسیون فوتوپلیمرها استفاده می‌شود. با استفاده از جریان فوتوپلیمر ایجاد شده می‌توان کانال‌هایی با دیوارهایی آب‌گریز ایجاد کرد. بر اساس پژوهش‌های انجام شده، کمینه ضخامت این دیوارها ۱۲۰ میکرومتر و کمینه عرض کانال‌ها در این روش ۸۰ میکرومتر است [۲۱].

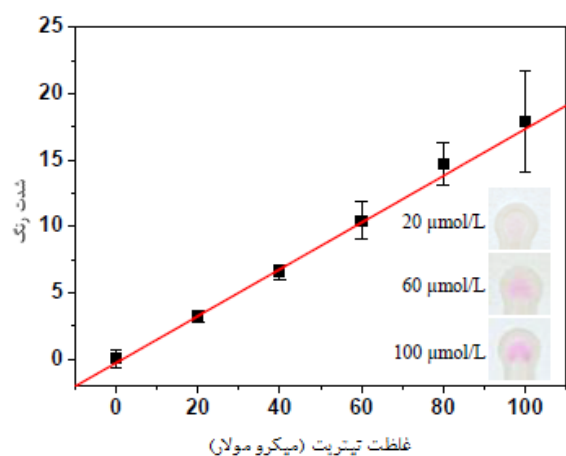
کاربرد دیگر لیزر برش انواع کاغذها با دقت بالا می‌باشد [۱۹]. برای تولید میکروفلوییدیک بر پایه کاغذ از روش‌های دیگری مانند چاپ روی موم و روش چاپ صفحه‌ای نیز استفاده می‌شود.

۵ روش‌های آشکارسازی

یکی از مهم‌ترین بخش‌ها برای تحلیل نتایج آزمایش‌ها بحث آشکارسازی نتیجه آزمایش است. برای آشکارسازی نتایج، روش‌های زیادی وجود دارد که در زیر به مهم‌ترین این روش‌ها در میکروفلوییدیک بر پایه کاغذ اشاره می‌شود. با توجه به نوع واکنش صورت گرفته، می‌توان از هر کدام از این روش‌ها استفاده کرد.

۱.۵ آشکارسازی بر اساس رنگ

این روش بر اساس تحلیل تغییر رنگ ایجاد شده بین معرف و نمونه در محل تعیین شده برای آزمایش است. ساده‌ترین روش تحلیل تغییر رنگ، تحلیل چشمی است که بیش‌ترین کاربرد را دارد. در بیش‌تر موارد از نرم‌افزارهای پردازش تصویر برای کیفی‌سازی نتایج آزمایش (تغییر رنگ) استفاده می‌شود و نمودار استاندارد بر حسب تغییر رنگ یا شدت رنگ به دست می‌آید (شکل ۴). از این نرم‌افزارها می‌توان در گوشی‌های هوشمند نیز استفاده کرد. روش آشکارسازی بر اساس رنگ به طور گسترده در میکروفلوییدیک بر پایه کاغذ به خصوص در تشخیص گلوکز و پروتئین‌های ادرار استفاده می‌شود [۲۲].



شکل ۴: نمودار استاندارد شدت رنگ بر حسب غلظت نیتريت. با استفاده از این نمودار می‌توان غلظت نیتريت را در نمونه‌های طبیعی مانند آب و بزاق به دست آورد.

۳.۶ ذخیره سازی

ذخیره سازی یک قابلیت ویژه در وسایل تشخیصی است. تخلخل کاغذ فضای مناسبی برای فعالیت های خارجی مانند میکروپیتینگ^{۲۲}، گرم کردن، سرد کردن و تسهیل خشک کردن-فریز کردن معرفی ها است. معرفی ها می توانند به صورت بکناخت و یا به صورت موضعی در کاغذ ذخیره شوند که این مورد در واکنش های چند مرحله ای مفید است [۳۲].

۴.۶ متمرکزکننده

به علت تماس کاغذ با هوا، مایعاتی که در کاغذ پوشیده شده اند تبخیر می شوند که در نتیجه این محلول ها تغلیظ می شوند؛ در صورتی که نیازی به تغلیظ کردن نباشد، بر روی کاغذ پوششی از پلاستیک قرار می دهند [۳۳].

۵.۶ شیر

با کشیدن کاغذ می توان جریان سیال را شروع یا متوقف کرد که به عنوان شیر تعریف می شود. چنین عمل ساده ای در واکنش های چند مرحله ای مورد استفاده قرار می گیرد [۳۴].

۶.۶ میکسر

در واکنش های شیمیایی برای بهبود نتایج، باید روش های مخلوط کردن واکنش دهنده ها را توسعه داد به همین منظور از میکسر استفاده می شود. در میکروفلوئیدیک از میکرومیکسر به طور گسترده استفاده می شود. یکی از این نوع میکسرها، میکسر بر پایه کاغذ است. در مورد میکرومیکسرها معمولی عمده اختلاط بر اساس نفوذ مولکولی صورت می گیرد، اما در مورد میکسرها در محیط های متخلخل مانند کاغذ نیروی موئینگی یک نیروی مؤثر به حساب می آید و اثر آن از نفوذ مولکولی بیشتر است. ایل هونگ جانگ و همکارانش معادله های یک میکرومیکسر بر پایه کاغذ را استخراج کردند و از آن به عنوان یک دستگاه برای تولید گرادیان غلظت نام بردند که می تواند برای بررسی پاسخ سلول ها به دوزهای مختلف دارو مورد استفاده قرار گیرد [۳۵، ۶]. نتایج فدریکو و همکارانش نشان می دهد که تولید گرادیان غلظت در میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ مستقل از سرعت است و تنها به ریزساختار کاغذ بستگی دارد [۳۶].

۷.۶ کاربردهای چندگانه

آزمایش های چندگانه یعنی در یک وسیله به طور همزمان چندین تست تشخیصی صورت بگیرد که میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ چنین امکانی را فراهم می کند. اخیراً این ویژگی بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۳۷].

۷ کاربردهای زیستی

در ادامه به طور خلاصه نمونه های استفاده شده از میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ در بخش های مختلف زیستی آورده شده است.

سلول های سرطانی، یون ها و فلزات [۳۰]، آلودگی های شیمیایی و آزمایش ها ایمنی سنجی به خصوص برای تشخیص مارکرهای تومور است [۲۷]. در این تکنیک تشخیص، خواندن باید در تاریکی انجام شود. زیرا تشخیص وابسته به نور محیط است و نیاز به یک منبع قدرت دارد که هزینه آن زیاد است. با توجه به این نقاط ضعف، در حال حاضر این روش سنجش برای شرایط محدود منابع و در سیستم های تجاری قابل استفاده نیست.

۶ کاربردهای میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ

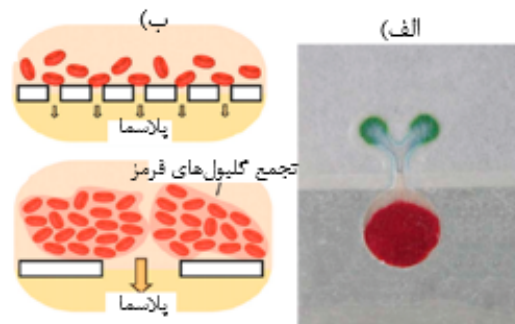
در این بخش در ابتدا کارکردها، مزیت ها و ویژگی های ذاتی میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ شرح داده می شود و در ادامه به صورت دقیق تر به شرح کاربردهای زیستی میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ پرداخته می شود.

۱.۶ انتقال^{۲۰}

در بیش تر مراجع از قانون واش-بورن برای تحلیل کمی حرکت سیال در کاغذ استفاده می شود که به طور مفصل در بخش ۲ در مورد آن توضیح داده شد. اما در این جا تنها به این نکته اشاره می شود که حرکت سیال با جذر زمان رابطه دارد. یعنی در ابتدا حرکت سیال زیاد و به مرور کم تر می شود و باید اشاره کرد که این حرکت تنها می تواند ۳ تا ۴ سانتی متر ادامه پیدا کند که این محدودیت باید در ساخت دستگاه های میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ لحاظ شود. این نکته نیز باید اشاره شود که با توجه به روابطی که در بخش ۲ برای حرکت سیال در بستر کاغذ شرح داده شد می توان ادعا کرد که زمان در واکنش های شیمیایی در میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ قابل کنترل است [۳۱].

۲.۶ فیلتر^{۲۱}

تخلخل در کاغذ بین ۵ تا ۵۰ میکرون است به همین دلیل اجزائی بزرگ تر از این اندازه توسط کاغذ فیلتر می شوند در حالی که بقیه می توانند از آن عبور کنند. این ویژگی کاغذ در تحلیل و فیلتر خون می تواند مفید باشد. سطح شیمیایی یک ماده نقش مهمی در جذب گونه های مختلف، به یک روش خاص بازی می کند (شکل ۵). این ویژگی کاغذ باعث شده تا سال های متمادی از آن به عنوان کاغذ کراماتوگرافی استفاده شود [۳۲].



شکل ۵: استفاده از میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ به عنوان فیلتر برای جداسازی گلبول های قرمز از پلاسما. الف) طراحی صورت گرفته به وسیله یک غشا و ب) به وسیله لخته سازی گلبول های قرمز [۱۱].

۱.۰.۷ کاربرد در نمونه‌های ادراری

نیز دشوار می‌شود. تشخیص این بیماری به وسیله کاغذ توسط هورست اثبات شده است [۴۰].

۱.۰.۷ تشخیص کراتینین در ادرار

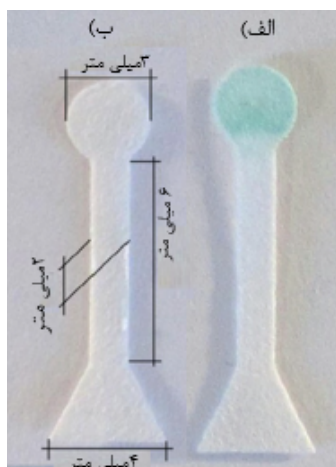
۴.۰.۷ تشخیص کیفیت اسپرم

امروزه ناباروری در میان جوامع مختلف در حال افزایش است. نصرتی و همکارانش یک دستگاه میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ برای تشخیص کیفیت اسپرم ارائه کردند [۴۱]. تشخیص کیفیت اسپرم برای باروری حیوانات مثل گاو نیز مهم است. از میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ به همراه نرم افزار موجود در گوشی هوشمند می‌توان برای تشخیص کیفیت اسپرم استفاده کرد [۴۲].

۲.۰۷ کاربرد در تشخیص اجزای خون

۱.۲.۷ تشخیص گلوکز

گلوکز، یکی از واسطه‌های متابولیک ضروری و یک عنصر مهم پزشکی است که نشان‌دهنده بیماری‌های مختلف مانند اختلالات متابولیسم گلوکز و سرطان سلول ۳۲ است. به طور معمول، غلظت گلوکز در جریان خون انسان در محدوده ۳/۸ تا ۶/۹ میلی‌مول است. در صورت نخوردن صبحانه و ورزش نکردن غلظت زیر ۲/۸ میلی‌مول به عنوان هیپوگلیسمی در نظر گرفته می‌شود. بر اساس انجمن دیابت آمریکا غلظت گلوکز برای افراد دیابتی باید زیر ۱۰ میلی‌مول باشد. کنترل مکرر و راحت غلظت گلوکز خون یکی از اقدامات کلیدی برای تشخیص پزشکی و حیاتی برای بیماران دیابتی برای پیشگیری از عوارض هایپرگلیسمی است. بنابراین توسعه روش‌های حساس، دقیق، سریع و کم‌هزینه برای تشخیص مکرر و مناسب گلوکز ضروری است. میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ نه تنها الزامات بالا را ارضا می‌کند بلکه قابلیت حمل و استفاده حداقل از نمونه خون را نیز دارد و پتانسل زیادی در زمینه تشخیص گلوکز دارد. برای آشکارسازی گلوکز در میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ روش‌های زیادی وجود دارد ولی عمدتاً از روش تغییررنگ و الکتروشیمیایی استفاده می‌شود. در شکل ۶ نمونه‌ای از میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ برای اندازه‌گیری گلوکز نشان داده شده است [۴۳].



شکل ۶: میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ به همراه ابعاد آن. الف) قبل از واکنش ب) بعد از واکنش با گلوکز [۴۴].

کراتینین یکی از مشتقات تولیدشده از کراتین و فسفوکراتین است که در سوخت و ساز انرژی عضلات نقش مهمی دارد. زمانی که کراتینین در بدن کارایی نداشته باشد از بدن دفع می‌شود. در حالت نرمال میزان کراتینین موجود در ادرار در محدوده خاصی قرار دارد که به توده‌های عضلانی فرد بستگی دارد. افزایش یا کاهش این مقدار نشان از عدم کارایی صحیح کلیه و سایر ارگان‌های بدن دارد. بنابراین اندازه‌گیری کراتینین موجود در ادرار می‌تواند معیاری برای تشخیص کارایی کلیه و سایر ارگان‌ها مانند قلب باشد. در حالت نرمال غلظت کراتینین موجود در ادرار در بازه ۲/۴۸ تا ۲۲/۹ میلی‌مول است که وابسته به وزن شخص، عادت‌های غذایی و جرم عضلات فرد است. روش‌های مختلفی برای اندازه‌گیری کراتینین مورد استفاده قرار می‌گیرد که از جمله این روش‌ها می‌توان به کراماتوگرافی مایع با کارایی بالا^{۲۳}، کپیلاری الکتروفورسیس^{۲۴}، طیف سنجی جرم دوطرفه^{۲۵}، امپدانس الکتروشیمیایی^{۲۶}، ولتاژسنج مربعی موج^{۲۷}، ولتاژسنج سیکیلی^{۲۸} و اسپکترومتری سطح افزایش‌یافته^{۲۹} اشاره کرد. بیش‌تر این روش‌ها نیازمند استفاده از وسایل گران‌قیمت هستند. و همچنین اپراتور ماهر برای این کار نیاز است. در کنار این مشکلات، زمان آزمایش نیز طولانی است. بنابراین برای یک آزمایش چندان مناسب نیستند. به همین دلیل توسعه یک حسگر ساده، با استفاده آسان، کم‌هزینه و قابل حمل برای جایگاه آزمایش کراتینین بسیار مورد علاقه است در مقایسه با سایر روش‌ها، میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ هم ارزان است و هم راحت‌تر مورد استفاده قرار می‌گیرد. علاوه بر این زمان واکنش نیز کاهش پیدا می‌کند و در این دستگاه‌ها تنها به مقدار اندکی معرف نیاز است و به وسایل خارجی نیاز نیست [۳۸].

۲.۰.۷ تشخیص حاملگی

متداول‌ترین، آسان‌ترین، ارزان‌ترین و سریع‌ترین روش تشخیص حاملگی، جستجوی هورمون گنادوتروپین جفتی انسان^{۳۰} در ادرار است. در حال حاضر این تشخیص به کمک وسایل آزمایشی که امکان استفاده در منزل را نیز دارند صورت می‌گیرد. اساس این تشخیص بر اساس میزان هورمون گنادوتروپین است که به عنوان یک حسگر زیستی عمل می‌کند. برای این آزمایش نیز می‌توان از میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ استفاده کرد که دارای کیفیتی قابل مقایسه با وسایل تشخیص حاضر است [۳۹].

۳.۰.۷ تشخیص نایسریا گونوره^{۳۱}

نایسریا گونوره، دیپلوکوک‌های گرم منفی لوبیایی شکل هستند که موجب بیماری سوزاک می‌شوند. نایسریا گونوره آ (گونوکوک) اولین بار در سال ۱۸۷۹ توسط آلبرت نایسر کشف شد. در صورتی که این عفونت سریع تشخیص داده شود برای درمان آن می‌توان از آنتی‌بیوتیک استفاده کرد تا از بیماری‌های جنسی جلوگیری شود. در صورت تشخیص دیر هنگام، درمان آن

²³High performance Liquid Chromatography ²⁴Capillary Electrophoresis ²⁵Tandem Mass Spectrometry ²⁶Electrochemical Impedance Spectroscopy ²⁷Square-wave Voltammetry ²⁸Cyclic Voltammetry ²⁹Surface- Enhanced Raman Spectroscopy ³⁰Human Chorionic Gonadotropin ³¹Neisseria Gonorrhoeae ³²Carcinoma

۲.۲.۷ اندازه گیری آلبومین خون

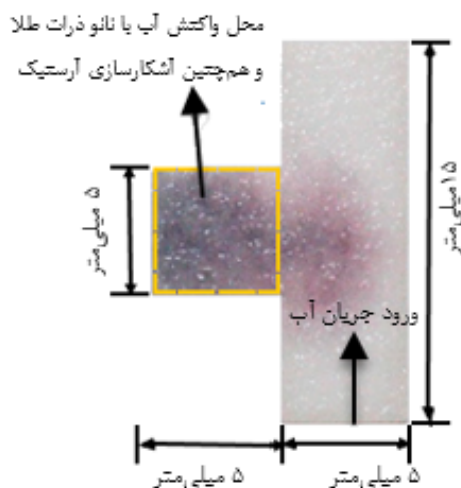
متنوع، مواد شیمیایی مانند شکر و شیر مکانیکی که در هنگام واکنش بسته با باز شود، اشاره نمود [۴۹].

۵.۷ کاربرد در تشخیص ناخالصی های آب

محیط زیست و به خصوص محیط زیست در حوزه آبی در دنیای امروز به یک چالش بزرگ تبدیل شده است. رشد جمعیت، افزایش زندگی شهر نشینی، و تولیدات صنعتی اثرات زیان باری بر روی کیفیت آب در جهان به جای گذاشته است. از این رو، به موازات اقدامات اجتماعی-اقتصادی و سیاسی، ارزیابی کیفی آب و مدیریت مداوم آب برای تامین منابع آب آشامیدنی برای انسان؛ شناسایی، کنترل و جلوگیری از آلودگی محیط زیست آب ضروری است. بنابراین نیاز فوری به کیت های تشخیصی سریع، دقیق، با حساسیت بالا، قابل حمل و هم چنین ارزان قیمت و با تولید آسان برای تجزیه و تحلیل آب (آب آشامیدنی، آب شیرین و فاضلاب ها) مشاهده می شود تا اطلاعات مورد نظر را در اختیار محققین، مدیران و هم چنین شهروندان قرار دهند. دستگاه های میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ با پتانسیلی که دارند می تواند موارد بالا را در برگیرند. برای سنجش کیفیت آب از پارامترهایی مانند غلظت مواد معدنی، فلزات سنگین، آلاینده های آلی (سموم شیمیایی)، تعداد میکروارگانیسم ها، مقدار اکسیژن حل شده و مقدار pH به طور معمول استفاده می شود [۲]. نمونه ای از دستگاه میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ برای اندازه گیری آرسنیک در شکل ۷ نشان داده شده است.

۶.۷ کاربرد در مواد غذایی

سلامت مواد غذایی همواره یکی از مهم ترین مسائل سازمان های نظارتی بوده است. امروزه به دلیل پیچیدگی های فراوان در سیستم های غذایی حصول اطمینان از سلامت غذایی با چالش های زیادی مواجه است.



شکل ۷: استفاده از میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ برای تشخیص آرسنیک در آب [۵۰].

خطرات مربوط به مواد غذایی به هر عاملی که عواقب جانبی برای سلامت مصرف کنندگان داشته باشد اشاره می کند. این عوامل عمدتاً به سه دسته فیزیکی، بیولوژیکی و شیمیایی تقسیم می شوند. خطرات فیزیکی که به ندرت

آلبومین سرم خون انسان بیشترین جز پروتئینی پلاسما را تشکیل می دهد و نقش کلیدی در حفظ فشار اسمزی، انتقال هورمون ها، اسیدهای چرب و داروها بازی می کند. یکی از روش های اندازه گیری آلبومین خون انسان استفاده از یک سیستم میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ سه بعدی به کمک دوربین و گواشی هوشمند است. با مقایسه نتایج حاصل از این سیستم با دستگاه های تجاری موجود، از دستگاه میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ به عنوان یک جایگزین برای آن ها نام برده می شود [۴۵]. هم چنین می توان از میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ به عنوان میکسر و فیلتر برای بررسی انعقاد خون استفاده کرد [۶، ۴۶].

۳.۷ کاربرد در آنالیز نوکلئیک اسید و تکثیر آن

تجزیه و تحلیل نوکلئیک اسید برای تشخیص و نظارت بر بسیاری از بیماری ها ضروری است. معمولاً آزمایش های روی آنالیز نوکلئیک اسید در آزمایشگاه های تشخیصی صورت می گیرد. افزایش دسترسی به فن آوری های مربوطه می تواند مراقبت های بیمار و نتایج درمان را بهبود بخشد. به این منظور پس از تولید فن آوری میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ این سوال مطرح شد که آیا می توان تکثیر نوکلئیک اسید را به طور مستقیم روی یک کاغذ میکروفلوئیدیک انجام داد. گنگ و همکارانش به طور مستقیم با روش پلاریزه کردن غلظت یون به تحلیل نوکلئیک اسید بر روی کاغذ پرداختند. آن ها از این رویکرد برای تشخیص بیماری هپاتیت B و ارزیابی باروری مردان استفاده کردند [۴۷].

۴.۷ کاربرد در تشخیص سرطان

آشکار سازی دقیق و سریع بیومارکرها نقش مهمی را در تشخیص سرطان و همچنین مانیتورینگ درمان آن ایفا می کند. از روش های مرسوم برای آشکار سازی بیومارکرهای سرطان می توان به نورتایی شیمیایی، اسپکترومتری جرمی، الکتروفورسیس و ایمنی سنجی اشاره کرد. در میان این روش ها، روش های ایمنی سنجی به دلیل حساسیت بالا و اختصاصی بودن به طور گسترده تری در تشخیص های کلینیکی مورد استفاده قرار می گیرند. روش های ایمنی سنجی مانند الایزا^{۳۳} و آزمایش ها غیر شیمیایی معمولاً شامل مراحل متعدد است [۴۸]. این آزمایش ها عموماً به دلیل پیچیدگی در مراحل زمان بر است به همین دلیل برای انجام آزمایش، نیازمند فرد آموزش دیده است. علاوه بر این استفاده از معرف ها و وسایل گران قیمت؛ استفاده از این آزمایش ها را در تشخیص سرطان به خصوص در کشورهای در حال توسعه و مناطقی که امکانات آزمایشگاهی کافی ندارند محدود کرده است. بنابراین برای تشخیص بالینی سرطان، توسعه دستگاه های تشخیص سریع، ارزان و با استفاده آسان نیاز است که یک چالش بزرگ در زمینه فنی محسوب می شود. کنترل زمانی حرکت سیال برای خودکار کردن واکنش ایمنی سنجی بر روی میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ ضروری است و منجر به توسعه یک دستگاه کامل تشخیص می شود. همان طور که در قسمت قبل اشاره شد برای کنترل زمان سیال روش های زیادی وجود دارد که از جمله می توان به استفاده از هندسه های

³³Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

- for inexpensive, low-volume, portable bioassays. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(8):1318-1320, 2007.
- [5] Credou, Julie and Berthelot, Thomas. Cellulose: from biocompatible to bioactive material. *Journal of Materials Chemistry B*, 2(30):4767-4788, 2014.
- [6] Jang, Ilhoon, Kim, Gangjune, and Song, Simon. Mathematical model for mixing in a paper-based channel and applications to the generation of a concentration gradient. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 120:830-837, 2018.
- [7] Darcy, Henry. The public fountains of the city of dijon. *Victor Dalmont, Paris, France*, 1856.
- [8] Fu, Elain, Ramsey, Stephen A, Kauffman, Peter, Lutz, Barry, and Yager, Paul. Transport in two-dimensional paper networks. *Microfluidics and nanofluidics*, 10(1):29-35, 2011.
- [9] Perez-Cruz, Angel, Stiharu, Ion, and Dominguez-Gonzalez, Aurelio. Two-dimensional model of imbibition into paper-based networks using richards' equation. *Microfluidics and Nanofluidics*, 21(5):98, 2017.
- [10] Praticò, Filippo G and Moro, Antonino. Flow of water in rigid solids: Development and experimental validation of models for tests on asphalts. *Computers & Mathematics with Applications*, 55(2):235-244, 2008.
- [11] Fernandes, Syrena C., Walz, Jenna A., Wilson, Daniel J., Brooks, Jessica C., and Mace, Charles R. Beyond wicking: Expanding the role of patterned paper as the foundation for an analytical platform. *Analytical Chemistry*, 89(11):5654-5664, 2017. PMID: 28406607.
- [12] Rolland du Roscoat, Sabine, Decain, Maxime, Geindreau, Christian, Thibault, Xavier, and Bloch, Jean-Françis. Microstructural analysis of paper using synchrotron x-ray microtomography: numerical estimation of the permeability and effective thermal conductivity. *Appita Journal: Journal of the Technical Association of the Australian and New Zealand Pulp and Paper Industry*, 61(4):286, 2008.
- [13] Ellerbee, Audrey K, Phillips, Scott T, Siegel, Adam C, Mirica, Katherine A, Martinez, Andres W, Striehl, Pierre, Jain, Nina, Prentiss, Mara, and Whitesides, George M. Quantifying colorimetric assays in paper-based microfluidic devices by measuring the transmission of light through paper. *Analytical chemistry*, 81(20):8447-8452, 2009.
- [14] Güder, Firat, Ainla, Alar, Redston, Julia, Mosadegh, Bobak, Glavan, Ana, Martin, TJ, and Whitesides, George M. Paper-based electrical respiration sensor. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(19):5727-5732, 2016.
- [15] Lopez-Ruiz, Nuria, Curto, Vincenzo F, Erenas, Miguel M, Benito-Lopez, Fernando, Diamond, Dermot, Palma, Alberto J, and Capitan-Vallvey, Luis F. Smartphone-based simultaneous ph and nitrite colorimetric determination for paper microfluidic devices. *Analytical chemistry*, 86(19):9554-9562, 2014.
- [16] Lessing, Joshua, Glavan, Ana C, Walker, S Brett, Keplinger, Christoph, Lewis, Jennifer A, and Whitesides,

مسائل ایمنی را دربر می‌گیرند، خطرات بیولوژیکی نیز به دلیل حرارت کافی از بین می‌روند. اما خطرات شیمیایی متعددی در فرایند تولید مواد غذایی باقی می‌مانند.

آزمایش‌هایی که می‌تواند خطرات احتمالی در مواد غذایی و صنایع غذایی را تشخیص دهند بیشتر متکی بر کراماتوگرافی، اسپکترومتری جرمی و ایمنی‌سنجی هستند [۵۱]. به دلیل تنوع مواد غذایی و فاصله مزارع کشاورزی تا آزمایشگاه‌های مجهز، بررسی سریع، جامع و ارزان سلامت غذا با استفاده از روش‌های فوق در بیش‌تر مواقع ناممکن و یا دشوار است. علاوه بر این موارد، بحث امنیت مواد غذایی وارداتی را نیز باید اضافه کرد و سنجش امنیت این محموله‌ها ممکن است بسیار هزینه‌بر و زمان‌بر شود. با توجه به مشکلاتی که در این روش‌ها وجود دارد؛ در حال حاضر، توجه بسیاری از محققان معطوف به استفاده از میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ برای شناسایی خطرات و سموم موجود در مواد غذایی است.

۸ نتیجه‌گیری

امروزه در حوزه‌های تشخیصی داشتن سیستمی با قابلیت حمل، استفاده اندک از معرف‌ها، انجام بهتر واکنش‌ها و کاهش زمان آن‌ها باعث توجه محققین به طراحی سیستم‌های تشخیصی بر پایه میکروفلوئیدیک شده است. در این میان استفاده از بستر کاغذ برای ساخت دستگاه‌های میکروفلوئیدیکی به علت دارا بودن خاصیت مویبندی (عدم نیاز به پمپ خارجی برای حرکت سیال)، ارزان بودن، در دسترس بودن، زیست‌سازگاری و قابلیت امحا بسیار مورد توجه قرار گرفته است. با وجود روش‌های متنوع برای ساخت میکروفلوئیدیک بر پایه کاغذ چاپ موم رایج‌ترین روش برای ساخت این دستگاه‌ها محسوب می‌شود. برای بررسی نتایج روی این دستگاه‌ها روش‌های متنوعی مانند رنگ‌سنجی، الکتروشیمی، نورتابی شیمیایی و فلورسنت وجود دارد با این حال استفاده از روش رنگ‌سنجی بیشترین کاربرد را در بین این روش‌ها دارا است. دستگاه‌های میکروفلوئیدیکی بر پایه کاغذ در بخش‌های مختلف تشخیصی مانند تشخیص اجزای خون و ناخالصی‌های آب و غذا کاربرد دارند.

مراجع

- [1] Hua, Marti Z, Li, Shenmiao, Wang, Shuo, and Lu, Xiaonan. Detecting chemical hazards in foods using microfluidic paper-based analytical devices (μ pads): The real-world application. *Micromachines*, 9(1):32, 2018.
- [2] Almeida, M Inês GS, Jayawardane, B Manori, Kolev, Spas D, and McKelvie, Ian D. Developments of microfluidic paper-based analytical devices (pads) for water analysis: A review. *Talanta*, 177:176-190, 2018.
- [3] Martin, AJP and Synge, RL Mo. A new form of chromatogram employing two liquid phases: A theory of chromatography. 2. application to the micro-determination of the higher monoamino-acids in proteins. *Biochemical Journal*, 35(12):1358, 1941.
- [4] Martinez, Andres W, Phillips, Scott T, Butte, Manish J, and Whitesides, George M. Patterned paper as a platform

- [29] Zhou, Feng, Noor, M Omair, and Krull, Ulrich J. Luminescence resonance energy transfer-based nucleic acid hybridization assay on cellulose paper with upconverting phosphor as donors. *Analytical chemistry*, 86(5):2719–2726, 2014.
- [30] Yang, Yuanyuan, Noviana, Eka, Nguyen, Michael P, Geiss, Brian J, Dandy, David S, and Henry, Charles S. based microfluidic devices: Emerging themes and applications. *Analytical chemistry*, 89(1):71–91, 2016.
- [31] Wong, Sharon Y, Cabodi, Mario, Rolland, Jason, and Klapperich, Catherine M. Evaporative concentration on a paper-based device to concentrate analytes in a biological fluid. *Analytical chemistry*, 86(24):11981–11985, 2014.
- [32] Rohrman, Brittany and Richards-Kortum, Rebecca. Inhibition of recombinase polymerase amplification by background dna: a lateral flow-based method for enriching target dna. *Analytical chemistry*, 87(3):1963–1967, 2015.
- [33] Toley, Bhushan J, Wang, Jessica A, Gupta, Mayuri, Buser, Joshua R, Lafleur, Lisa K, Lutz, Barry R, Fu, Elain, and Yager, Paul. A versatile valving toolkit for automating fluidic operations in paper microfluidic devices. *Lab on a Chip*, 15(6):1432–1444, 2015.
- [34] Magro, Laura, Escadafal, Camille, Garneret, Pierre, Jacquelin, Béatrice, Kwasiborski, Aurélie, Manuguerra, Jean-Claude, Monti, Fabrice, Sakuntabhai, Anavaj, Vanhomwegen, Jessica, and Lafaye, Pierre. Paper microfluidics for nucleic acid amplification testing (naat) of infectious diseases. *Lab on a Chip*, 17(14):2347–2371, 2017.
- [35] Hong, Bo, Xue, Peng, Wu, Yafeng, Bao, Jingnan, Chuah, Yon Jin, and Kang, Yuejun. A concentration gradient generator on a paper-based microfluidic chip coupled with cell culture microarray for high-throughput drug screening. *Biomedical Microdevices*, 18(1):21, 2016.
- [36] Schaumburg, Federico, Urteaga, Raúl, Kler, Pablo A., and Berli, Claudio L.A. Design keys for paper-based concentration gradient generators. *Journal of Chromatography A*, 1561:83 – 91, 2018.
- [37] Martinez, Andres W, Phillips, Scott T, and Whitesides, George M. Three-dimensional microfluidic devices fabricated in layered paper and tape. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(50):19606–19611, 2008.
- [38] Fu, Lung-Ming, Tseng, Chin-Chung, Ju, Wei-Jhong, and Yang, Ruey-Jen. Rapid paper-based system for human serum creatinine detection. *Inventions*, 3(2):34, 2018.
- [39] Schonhorn, Jeremy E, Fernandes, Syrena C, Rajaratnam, Anjali, Deraney, Rachel N, Rolland, Jason P, and Mace, Charles R. A device architecture for three-dimensional, patterned paper immunoassays. *Lab on a Chip*, 14(24):4653–4658, 2014.
- [40] Horst, Audrey L, Rosenbohm, Justin M, Kolluri, Nikumja, Hardick, Justin, Gaydos, Charlotte A, Cabodi, Mario, Klapperich, Catherine M, and Linnes, Jacqueline C. A paperfluidic platform to detect neisseria gonorrhoeae in clinical samples. *Biomedical microdevices*, 20(2):35, 2018.
- [41] Nosrati, Reza, Gong, Max M, San Gabriel, MC, Zini, Armand, and Sinton, David. Paper-based sperm dna integrity analysis. *Anal. Methods*, 8:6260–6264, 2016.
- George M. Inkjet printing of conductive inks with high lateral resolution on omniphobic “rf paper” for paper-based electronics and mems. *Advanced Materials*, 26(27):4677–4682, 2014.
- [17] Badu-Tawiah, Abraham K, Lathwal, Shefali, Kaastrup, Kaja, Al-Sayah, Mohammad, Christodouleas, Dionysios C, Smith, Barbara S, Whitesides, George M, and Sikes, Hadley D. Polymerization-based signal amplification for paper-based immunoassays. *Lab on a Chip*, 15(3):655–659, 2015.
- [18] Carrilho, Emanuel, Martinez, Andres W, and Whitesides, George M. Understanding wax printing: a simple micropatterning process for paper-based microfluidics. *Analytical chemistry*, 81(16):7091–7095, 2009.
- [19] Xia, Yanyan, Si, Jin, and Li, Zhiyang. Fabrication techniques for microfluidic paper-based analytical devices and their applications for biological testing: A review. *Biosensors and Bioelectronics*, 77:774–789, 2016.
- [20] Olkkonen, Juuso, Lehtinen, Kaisa, and Erho, Tomi. Flexographically printed fluidic structures in paper. *Analytical chemistry*, 82(24):10246–10250, 2010.
- [21] Sones, CL, Katis, IN, He, PJW, Mills, B, Namiq, MF, Shardlow, P, Ibsen, M, and Eason, RW. Laser-induced photo-polymerisation for creation of paper-based fluidic devices. *Lab on a Chip*, 14(23):4567–4574, 2014.
- [22] Sechi, Deidre, Greer, Brady, Johnson, Jesse, and Hashemi, Nastaran. Three-dimensional paper-based microfluidic device for assays of protein and glucose in urine. *Analytical chemistry*, 85(22):10733–10737, 2013.
- [23] Cate, David M, Adkins, Jaclyn A, Mettakoonpitak, Jaruwat, and Henry, Charles S. Recent developments in paper-based microfluidic devices. *Analytical chemistry*, 87(1):19–41, 2014.
- [24] Nery, Emilia W and Kubota, Lauro T. Sensing approaches on paper-based devices: a review. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 405(24):7573–7595, 2013.
- [25] Funes-Huacca, Maribel, Wu, Alyson, Szepesvari, Eszter, Rajendran, Pavithra, Kwan-Wong, Nicholas, Razgulin, Andrew, Shen, Yi, Kagira, John, Campbell, Robert, and Derda, Ratmir. Portable self-contained cultures for phage and bacteria made of paper and tape. *Lab on a Chip*, 12(21):4269–4278, 2012.
- [26] Rosa, Ana MM, Louro, A Filipa, Martins, Sofia AM, Inácio, João, Azevedo, Ana M, and Prazeres, D Miguel F. Capture and detection of dna hybrids on paper via the anchoring of antibodies with fusions of carbohydrate binding modules and zz-domains. *Analytical chemistry*, 86(9):4340–4347, 2014.
- [27] Akyazi, Tugce, Basabe-Desmonts, Lourdes, and Benito-Lopez, Fernando. Review on microfluidic paper-based analytical devices towards commercialisation. *Analytica chimica acta*, 2017.
- [28] Yetisen, Ali Kemal, Akram, Muhammad Safwan, and Lowe, Christopher R. based microfluidic point-of-care diagnostic devices. *Lab on a Chip*, 13(12):2210–2251, 2013.

- [42] Matsuura, Koji, Huang, Han-Wei, Chen, Ming-Cheng, Chen, Yu, and Cheng, Chao-Min. Relationship between porcine sperm motility and sperm enzymatic activity using paper-based devices. *Scientific Reports*, 7:46213, 2017.
- [43] Liu, Shuopeng, Su, Wenqiong, and Ding, Xianting. A review on microfluidic paper-based analytical devices for glucose detection. *Sensors*, 16(12):2086, 2016.
- [44] Ortiz-Gómez, Inmaculada, Salinas-Castillo, Alfonso, García, Amalia García, Álvarez Bermejo, José Antonio, de Orbe-Payá, Ignacio, Rodríguez-Diéguez, Antonio, and Capitán-Vallvey, Luis Fermín. Microfluidic paper-based device for colorimetric determination of glucose based on a metal-organic framework acting as peroxidase mimetic. *Microchimica Acta*, 185(1):47, 2018.
- [45] Yang, Ruey-Jen, Tseng, Chin-Chung, Ju, Wei-Jhong, Fu, Lung-Ming, and Syu, Meng-Ping. Integrated microfluidic paper-based system for determination of whole blood albumin. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018.
- [46] Li, H, Han, D, Pauletti, GM, and Steckl, AJ. Blood coagulation screening using a paper-based microfluidic lateral flow device. *Lab on a Chip*, 14(20):4035–4041, 2014.
- [47] Gong, Max M, Nosrati, Reza, San Gabriel, Maria C, Zini, Armand, and Sinton, David. Direct dna analysis with paper-based ion concentration polarization. *Journal of the American Chemical Society*, 137(43):13913–13919, 2015.
- [48] Meneghel, Lauro, Ruffatti, Amelia, Gavasso, Sabrina, Tonello, Marta, Mattia, Elena, Spiezia, Luca, Campello, Elena, Hoxha, Ariela, Fedrigo, Marny, and Punzi, Leonardo. The clinical performance of a chemiluminescent immunoassay in detecting anti-cardiolipin and anti-2 glycoprotein i antibodies. a comparison with a homemade elisa method. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(7):1083–1089, 2015.
- [49] Wang, Jie, Li, Wei, Ban, Lin, Du, Wei, Feng, Xiaojun, and Liu, Bi-Feng. A paper-based device with an adjustable time controller for the rapid determination of tumor biomarkers. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 254:855–862, 2018.
- [50] Chowdury, Mosfera A., Walji, Noosheen, Mahmud, Md Al-mostasim, and MacDonald, Brendan D. Paper-based microfluidic device with a gold nanosensor to detect arsenic contamination of groundwater in bangladesh. *Micromachines*, 8(3):71, Mar 2017.
- [51] Ismail, Baraem P and Nielsen, S Suzanne. *Analysis of Food Contaminants, Residues, and Chemical Constituents of Concern*, pp. 573–597. Springer, 2017.