



2D Simulation of Red Blood Cell Deformation with Viscoelastic Properties under Ultrasonic Waves

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Aghaie H.¹ MSc,

Saghafian M.*¹ PhD,

Saeidi D.¹ MSc

How to cite this article

Aghaie H, Saghafian M, Saeidi D. 2D Simulation of Red Blood Cell Deformation with Viscoelastic Properties under Ultrasonic Waves. Modares Mechanical Engineering. 2019; 19(12):3023-3030.

ABSTRACT

Today, the use of ultrasonic waves is expanding to the separation of particles or cells. One of the effective factors in the separating is cell deformation caused by ultrasonic waves. The most popular models used for deformation are the elastic and viscoelastic models. In this research, the cell has been modeled in a fluid environment under the influence of ultrasonic waves and deformations has been obtained. For this purpose, the Helmholtz equation that is a combine of the disturbance equations of sound waves and Navier-Stokes equation is solved and acoustic pressure is obtained. This pressure is then applied to the cell as deformation agent and the deformation is obtained using fluid-solid interactions modeling. Initially, deformation of the cell with elastic properties has been presented and validation has been conducted using comparison with the previous experimental researches. Finally, the deformation for the viscoelastic cell, which has so far not been used for deformation modeling in the acoustic field, has been obtained and presented. The results show that the viscoelastic model has the most compatibility with the experiment results. Also, the effect of frequency on the aspect ratio has been investigated. As the frequency ranges increased from 2 to 8 MHz, the aspect ratio is increased to 0.3.

Keywords Ultrasonic Waves; Viscoelastic; Fluid-Structure Interaction

¹Department of Mechanical Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

*Correspondence

Address: Department of Mechanical Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran
Phone: +98 (31) 33915220
Fax: +98 (31) 33912628
saghafian@cc.iut.ac.ir

Article History

Received: December 29, 2018

Accepted: May 26, 2019

ePublished: December 21, 2019

CITATION LINKS

[1] Harrison's principles of internal medicine [2] Harrison's principle of internal medicine [3] A numerical study of microparticle acoustophoresis driven by acoustic radiation forces and streaming-induced drag forces [4] On the acoustic radiation pressure on spheres [5] Acoustic radiation pressure on a compressible sphere [6] On the forces acting on a small particle in an acoustical field in an ideal fluid [7] Shape oscillation and static deformation of drops and bubbles driven by modulated radiation stresses—Theory [8] Oscillations of a deformed liquid drop in an acoustic field [9] Deformation of red blood cells using acoustic radiation forces [10] Coupled acoustic-shell model for experimental study of cell stiffness under acoustophoresis [11] Erythrocyte stiffness probed using atomic force microscope [12] The optical stretcher: a novel laser tool to micromanipulate cells [13] Über die Berührung fester elastischer Körper und Über die Härte [14] Membrane microfilter device for selective capture, electrolysis and genomic analysis of human circulating tumor cells [15] An introduction to acoustics [16] Forces acting on a small particle in an acoustical field in a viscous fluid [17] Mechanical models for living cells—a review [18] Computational solid mechanics [19] Modeling viscoelasticity through spring-dashpot models in intermittent-contact atomic force microscopy [20] Viscoelastic studies of human subscapularis tendon: relaxation test and a Wiechert model

مدل سازی دوبعدی تغییر شکل سلول گلبول قرمز با خواص ویسکوالاستیک تحت اثر امواج فراصوتی

حمیدرضا آقایی MSc

دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

محسن ثقفیان PhD

دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

داود سعیدی MSc

دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده

امروزه استفاده از امواج فراصوتی به منظور جداسازی ذرات یا سلول‌ها رو به گسترش است. یکی از عوامل تاثیرگذار در جداسازی، تغییر شکل سلول است که ناشی از امواج فراصوتی است. مشهورترین مدل‌های مورد استفاده برای تغییر شکل، دو مدل الاستیک و ویسکوالاستیک هستند. در این پژوهش سلول در محیط سیال و تحت اثر امواج فراصوتی مدل شده و تغییر شکل‌ها به دست آمده است. برای رسیدن به این منظور معادله هلمهولتز که ترکیب معادلات اختلالی امواج فراصوتی و معادله ناور استوکس است، حل می‌شوند و فشار آکوستیک به دست می‌آید. سپس این فشار به عنوان عامل تغییر شکل بر سلول اعمال می‌شود و با کمک برهم‌کنش سیال و جامد، تغییر شکل به دست می‌آید. در این پژوهش در ابتدا تغییر شکل سلول با خواص الاستیک ارائه شده و با پژوهش‌های تجربی پیشین اعتبارسنجی صورت گرفته است. در نهایت تغییر شکل برای سلول با فرض خواص ویسکوالاستیک که تاکنون از آن برای مدل‌سازی تغییر شکل در میدان آکوستیک استفاده نشده به دست آمده و ارائه شده است. نتایج نشان دهنده این است که مدل ویسکوالاستیک برای سلول تطابق بهتری در مقایسه با مدل الاستیک با نتایج تجربی دارد. همچنین تاثیر فرکانس روی نسبت منطری نیز بررسی شده است. با افزایش فرکانس از ۲ به ۸ مگاهرتز، نسبت منطری ۰/۳ افزایش می‌یابد.

کلیدواژه‌ها: امواج فراصوتی، ویسکوالاستیک، تعامل سیال با سازه

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۰/۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۳/۰۵

*نویسنده مسئول: saghafian@cc.iut.ac.ir

۱- مقدمه

مطالعه روی ذرات کوچک داخل سیال یکی از موضوعات مورد بحث و بسیار پرکاربرد می‌باشد. این ذرات می‌تواند ذرات ابروسل (Aerosol) معلق در هوا، ذرات دارو درون بافت‌های بدن یا ذرات سلول داخل خون باشد. بررسی ذرات درون خون مانند گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید و سلول‌های سرطانی همواره از اهمیت بسزایی برخوردار است. شکل‌گیری سرطان و پیشروی آن به سایر اعضا همواره مشکل بزرگی در علم زیست‌شناسی بوده است [1]. فرایندهای جداسازی مختلفی تاکنون برای جداسازی CTCها (Circulating Tumor Cell) به کار رفته است که اغلب دارای نرخ خلوص و جداسازی ایده‌آلی نیستند و در تشخیص سلول‌های سرطانی از سلول‌های سالم دچار مشکل می‌شوند. بنابراین با وجود تمامی پیشرفت‌ها، نیاز به روش بهینه و جدیدتری احساس می‌شود [2]. یکی از این روش‌ها، جداسازی به کمک امواج فراصوتی است. در این روش با اعمال امواجی در محدوده فرکانسی فراصوت بر یک میکروکانال که حاوی سلول است، نقاطی به نام گره فشار تشکیل می‌شود. این سلول‌ها به سمت گره فشار حرکت کرده و براساس قطر ذره در مسیرهای مختلفی قرار می‌گیرند و جداسازی صورت می‌گیرد [3]. ولی این روش نیز مانند دیگر روش‌ها عاری از ایراد نبوده و به دلیل پدیده‌هایی مانند برخورد سلول‌ها، جریان ثانویه صوتی (Acoustic Streaming) و تغییر شکل سلول، جداسازی کاملاً مطلوب رخ نخواهد داد. تغییر شکل سلول از این حیث دارای اهمیت

است که سلول معلق در سیال تحت میدان آکوستیک علاوه بر اینکه دچار تنش می‌شود، تغییر شکل می‌یابد و مکانش نیز عوض شده و در نهایت سیال اطراف را به حرکت در می‌آورد. بدیهی است اگر این اتفاق برای تمامی ذرات و سلول‌های تحت اثر آکوستیک رخ دهد، تغییر شکل بر جداسازی تأثیر می‌گذارد. پس توجه به این امر بسیار ضروری است.

اولین مطالعه تحلیلی بر نیروهای آکوستیکی در سال ۱۹۳۴ توسط کینگ [4] انجام شد. او در این مطالعه فرض کرده بود که یک ذره تراکم‌ناپذیر در یک سیال غیریوسکوز به صورت معلق تحت اثر برخورد امواج فراصوتی قرار گرفته است. یوسیوکا و کاواسیما [5] نتایج کینگ را با در نظر گرفتن تأثیر تراکم‌پذیری ذرات بسط دادند. نتایج این مطالعه تحلیلی توسط گورکوو [6] تأیید شد. او فرض کرده بود که ذرات کروی، ابعادی بسیار کوچکتر از طول موج برخوردی و بزرگتر از عمق لایه‌های مرزی آکوستیک هیدرودینامیکی و حرارتی دارد. تحلیل یوسیوکا و کاواسیما محدود به نیروی وارد بر ذرات معلق در سیال تراکم‌ناپذیر بوده که از طول موج برخوردی کوچکتر باشند. مارستون بر شکل تعادلی قطره در میدان آکوستیک آزمایش صورت داده و توانست تغییر شکل‌های آن را ببیند [7]. شی و همکاران با توسعه کار مارستون، با در نظر گرفتن قطره، تأثیر جاذبه را نیز بررسی کردند [8]. میشر و همکاران توانستند تغییر شکل سلول گلبول قرمز را در اثر میدان آکوستیک به صورت عددی و آزمایشگاهی به دست آورند [9]. میشر و همکاران سلول را تحت میدان آکوستیک در یک لوله موئین که در داخل آن دو صفحه موازی قرار داشته، قرار داده و تغییر شکل را مشاهده کرده‌اند.

ویجایا و همکاران توانستند با در نظر گرفتن مدل پوسته برای سلول، از طریق تجربی و عددی تغییر شکل سلول و مدول یانگ سلول را به دست آورند [10]. در پژوهش ویجایا و همکاران، دو حالت برای سلول در نظر گرفته شده است. حالت اول داخل سلول را سیال در نظر گرفته و قید حجم ثابت برای آن در نظر گرفته شده است. پس در راستای اعمال میدان آکوستیک، سلول کشیده شده و برای ارضاء شرایط حجم ثابت قطب‌های سلول متقابلاً به سمت داخل می‌آیند. برای حالت دوم، سیالی در داخل سلول و در نتیجه قید حجم ثابت برای سلول در نظر گرفته نمی‌شود [10].

بررسی خواص مکانیکی سلول نیز به عنوان چالش دیگری مطرح است. تغییر در شرایط فیزیولوژی سلول منجر به تغییر در سفتی سلول می‌شود. از این رو توانایی اندازه‌گیری خواص سلول منجر به یافتن یک اصول کلی برای مشاهده سلول و شناسایی آن می‌گردد. یکی از تکنیک‌های اندازه‌گیری سفتی استفاده از میکروسکوپ نیرویی اتمی می‌باشد که برای مثال توسط لکا و همکاران [11] استفاده شده است. در روش میکروسکوپ نیرویی اتمی، از یک لبه تیز متصل به یک پایه برای اعمال نیرو و تغییر شکل استفاده می‌کنند. با تکرار این کار، مدول الاستیک به وسیله نیروی اعمالی بر عمق فرو رفته به دست می‌آید. در کنار این کارها از بسط‌دهنده نوری (Optical Tweezer) نیز توسط گاک و همکاران [12] برای اندازه‌گیری مدول الاستیک سلول استفاده شده است. به این صورت که از دو سمت، نور لیزر به سلول اعمال شده و تغییر شکلی در راستای محور لیزر در سلول رخ می‌دهد.

مورد دیگر لزوم استفاده از مدل ویسکوالاستیک برای سلول است. به عبارتی دیگر علاوه بر در نظر گرفتن مدل الاستیک، عامل ویسکوزیته نیز مهم می‌شود. همان‌گونه که ذکر گردید استفاده از میکروسکوپ اتمی نیرویی در دهه اخیر افزایش یافته است. روش معمول مورد استفاده در میکروسکوپ نیرویی، اندازه‌گیری نیرو به وسیله

تغییراتی^[9] به معادله هلمهولتز (Helmholtz) می‌رسیم. فشار مرتبه اول و به دنبال آن سرعت مرتبه اول از معادلات (۷) و (۸) به دست می‌آید.

$$\nabla^2 p_1 = \frac{1}{C^2} \partial_t^2 p_1 \quad (۷)$$

$$V_1 = -i \frac{1}{2\rho_0 \pi f} \nabla p_1 \quad (۸)$$

در معادلات بالا C سرعت صوت داخل سیال و f فرکانس است. با چند عملیات ریاضی دیگر می‌توان فشار مرتبه دو p_2 را به صورت کمیت میانگین‌گیری شده زمانی به دست آورد^[9]. معمولاً جملات مرتبه دوم در قیاس با جملات مرتبه اول قابل صرف نظر هستند اما اگر وابستگی زمانی هارمونیک در کمیت وجود داشته باشد، آنگاه این کمیات هیچ سهمی در ترم‌های متوسط‌گیری شده زمانی نخواهند داشت. مانند $\langle \cos(\omega t) \rangle = 0$ که $\langle X \rangle$ نشان‌دهنده متوسط زمانی در پریرود نوسان τ' کمیت $X(t)$ می‌باشد^[6]. انتگرال فشار p_2 منجر به نیروی آکوستیک می‌شود.

$$\langle X \rangle = \frac{1}{\tau'} \int_0^{\tau'} X(t) dt \quad (۹)$$

$$\langle p_2 \rangle = \frac{1}{2\rho C^2} \langle p_1^2 \rangle - \frac{1}{2} \rho \langle v_1^2 \rangle \quad (۱۰)$$

ρ و C به ترتیب چگالی سیال و سرعت صوت درون سیال هستند. همچنین p_1 و V_1 نیز فشار و سرعت مرتبه اول می‌باشند. لازم به ذکر است که V_0 در رابطه (۶) نیز به معنی سرعت اولیه سیال بوده و صفر است.

۲-۲- معادلات حاکم بر ماده ویسکوالاستیک

فنر و دمپر پیکره اصلی مدل ویسکوالاستیک را تشکیل می‌دهند. این دو المان به شکل‌های گوناگونی به هم متصل شده و مدل‌های مختلف را می‌سازند. فنر نماینده بخش الاستیک ماده و دمپر نماینده بخش ویسکوز ماده هستند^[17]. فنر به تنهایی نشانگر ماده الاستیک است و با اضافه شدن دمپر، ماده خاصیت ویسکوالاستیک به خود می‌گیرد. در این پژوهش علاوه بر مدل الاستیک، سه مدل اصلی و پرکاربرد ویسکوالاستیک یعنی مدل‌های کلین (Kelvin Model)، ماکسول (Maxwell Model) و مدل عام ماکسول بررسی می‌گردند:

مدل کلین

ساده‌ترین مدل تجربی از اتصال موازی یک فنر و یک دمپر به وجود می‌آید که به مدل کلین معروف است. اندیس‌های s و d نمایانگر فنر و دمپر هستند. تنش به ترتیب به فنر و دمپر اعمال و مجموع آن‌ها یعنی تنش σ به کل مجموعه وارد می‌شود^[18]. با اعمال تنش، به دلیل اتصال موازی فنر و دمپر، هر دو به مقدار مساوی تغییر شکل پیدا می‌کنند. پس کرنش‌های فنر و دمپر، با یکدیگر مساوی خواهند بود^[18]. معادله نهایی مدل کلین در رابطه (۱۱) آورده شده است.

$$\sigma = E\varepsilon + \eta_p \dot{\varepsilon} = E\varepsilon + \eta_p \frac{d\varepsilon}{dt} \quad (۱۱)$$

در معادلات بالا E مدول یانگ، η ویسکوزیته سلول، t زمان، σ تنش و ε کرنش می‌باشد. لازم به ذکر است که معادله ماده الاستیک فقط دارای مدول یانگ است و جمله شامل ویسکوزیته را ندارد.

مدل ماکسول

این مدل از اتصال سری یک فنر و یک دمپر به وجود می‌آید. در این مدل تنش اعمالی به کل سیستم مساوی تنش هر جزء است و کرنش

منحنی‌های نیرویی است. ولی برای نمونه‌های نرم‌تر مانند سلول، اطلاعات به میزان زیادی تحت تأثیر ویسکوزیته قرار می‌گیرند. مدلی که در این زمینه قبلاً استفاده می‌شد مدل هرتر^[13] بوده که پاسخ الاستیک نمونه‌ها را همراه با اختلاف برای مدول الاستیک گزارش داده است. این اختلاف توسط ژرنگ و همکاران^[14] به ویسکوزیته نمونه نسبت داده شده است.

کار حاضر، مدل سازی یک سلول ویسکوالاستیک شناور در سیال بوده که تحت اثر میدان آکوستیک است و در اثر نیروهای آکوستیکی دچار تغییر شکل می‌شود. در این پژوهش تغییر شکل سلول گلبول قرمز بررسی می‌شود. کارهای انجام گرفته در زمینه اثرات امواج آکوستیک بر ذرات، بسیار اندک بوده و بحث تغییر شکل و مدل سازی سلول در میدان آکوستیک نیز به ندرت و به تازگی مطرح شده است. برای مدل سازی از نرم افزار کامسول استفاده شده است. روش کار بدین صورت است که ابتدا میدان جریان سیال به همراه میدان آکوستیک حل می‌شود. پس از تعیین سرعت، فشار و دیگر پارامترهای سیال، تغییر شکل به دست می‌آید. برای یافتن تغییر شکل، فشار مرتبه دوم آکوستیک به عنوان بار خارجی بر دیواره سلول وارد شده و برای مدل‌های مختلف سلول، تغییر شکل به دست می‌آید و با نتایج تجربی موجود مقایسه می‌شود.

۲- معادلات حاکم

۲-۱- معادلات حاکم بر سیال و امواج فراصوتی

معادلات حاکم بر جریان سیال در حالت دائم به منظور محاسبه میدان‌های سرعت و فشار سیال تک فاز به کار می‌رود. معادلات حاکم بر سیال تحت اثر میدان آکوستیک با ایجاد ترم‌های اغتشاشی در معادلات بقا و حالت، به وجود می‌آیند. معادلات حاکم بر سیال در حالت معمولی و بدون در نظر گرفتن میدان آکوستیک عبارت‌اند از:

معادله حالت سیال

$$p = p(\rho) \quad (۱)$$

معادله بقای جرم

$$\partial_t \rho = -\nabla \cdot (\rho V) \quad (۲)$$

معادله بقای مومنتوم

$$\rho \partial_t V = -\nabla p - \rho(V \cdot \nabla)V + \eta \nabla^2 V + \beta \eta \nabla(\nabla \cdot V) \quad (۳)$$

صوت نوعی اغتشاش فشاری کوچک است که همانند یک موج بخش می‌شود و در فرکانس‌های خاصی توسط گوش انسان قابل شنیدن است^[15]. به دلیل این که صوت اغتشاش کوچکی از معادلات ناویراستوکس است، یکی از روش‌های ساده مدل سازی امواج فراصوتی استفاده از اختلالات جزئی (Perturbation) مرتبه اول و دوم است.

جملات اختلالی فشار:

$$p = p_0 + p_1 + p_2 \quad (۴)$$

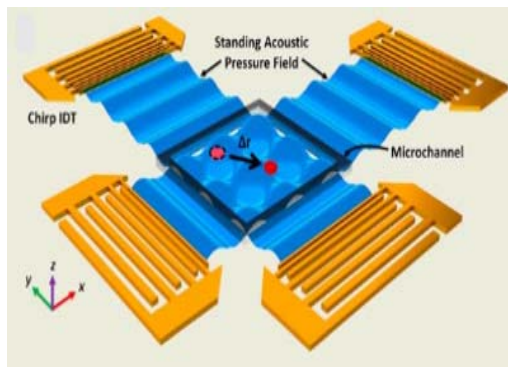
جملات اختلالی چگالی:

$$\rho = \rho_0 + \rho_1 + \rho_2 \quad (۵)$$

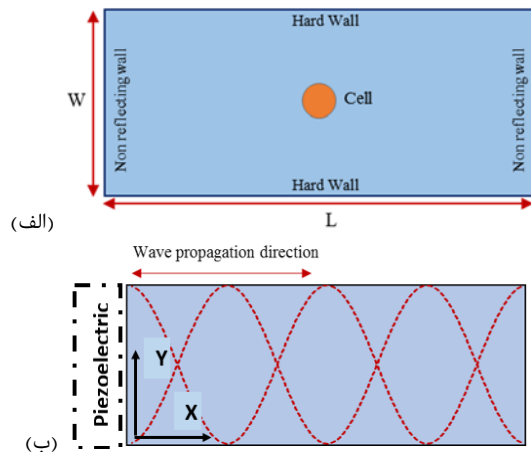
جملات اختلالی بردار سرعت:

$$V = V_0 + V_1 + V_2 \quad (۶)$$

که زیروندهای ۰، ۱ و ۲ به ترتیب نشان‌دهنده مرتبه صفر، یک و دو برای فشار، چگالی و سرعت است^[16]. p_0 فشار قبل از اعمال موج صوتی است و p_1 دامنه نوسان فشار در اثر اعمال موج صوتی بوده و p_2 نیز فشار ماندگار ناشی از موج صوتی است. همین تعبیر برای سرعت و چگالی نیز صادق است. با اعمال این معادلات بر معادلات حاکم بر سیال و در نظر گرفتن دقت مرتبه اول برای دفعه اول با



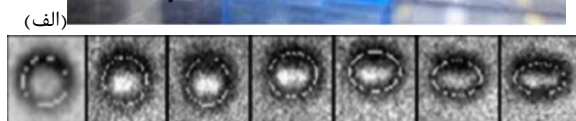
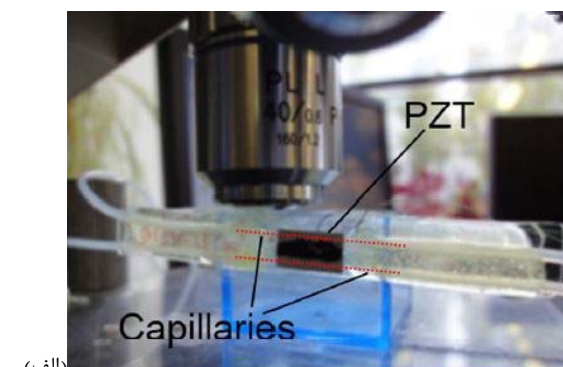
شکل ۱) شماتیکی از چگونگی تولید موج آکوستیکی ایستا^[۳]



شکل ۲) هندسه کلی و شرایط مرزی: (الف) نوع مرزهای آکوستیکی کانال و محل قرارگیری سلول (ب) راستای انتشار موج

جدول ۱) خواص آکوستیکی سیال و سلول

پارامتر	مقدار	پارامتر	مقدار
f (MHz)	۸	C (m/s)	۱۰۰۰
λ (μ m)	۱۲/۵	E (Pa)	۶۲۹
P (kPa)	۹۸۰	ν	۰/۴۹۹
K (1/m)	۵۰۲۶۵	P_p (kg/m ³)	۱۱۳۹
R (μ m)	۳	ρ (kg/m ³)	۱۰۰۰
L (μ m)	۱۰۰	C_p (m/s)	۱۶۸۰
W (μ m)	۵۰	η (pa.s)	۰/۰۰۱



شکل ۳) (الف) ساز و کار آزمایشگاهی میسر و همکاران^[۹] و (ب) تغییر شکل به دست آمده برای سلول گلبول قرمز^[۹]

کلی حاصل جمع کرنش دو جزء است. معادله نهایی به شکل رابطه (۱۲) است^[۱۹].

$$\eta_p \dot{\sigma} + E\sigma = E\eta_p \dot{\epsilon} \quad (12)$$

مدل جامد خطی استاندارد (Standard Linear Solid SLS Model)

این مدل ترکیب دو مدل کلوین و ماکسول بوده و شامل چندین شاخه فنر و دمپر است که به طور موازی به هم بسته شده و یک فنر دیگر نیز به تنهایی با این شاخه‌ها ترکیب می‌گردد. چنانچه این شاخه‌ها ثابت زمانی متفاوتی داشته باشند، کاهش تنش در دوره زمانی بزرگ‌تری اتفاق خواهد افتاد. معادله این مدل نیز به شکل معادله ۱۳ است^[۲۰].

$$\sigma(t) = \varepsilon E + \varepsilon \sum_{j=1}^n E_j \exp\left(-\frac{t}{\tau_j}\right); \tau_j = \eta_{pj}/E_j \quad (13)$$

در معادله بالا τ زمان استراحت است.

۳- هندسه و جزئیات عددی

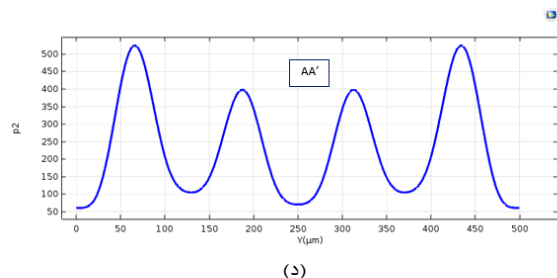
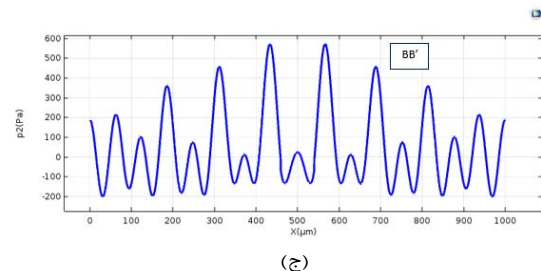
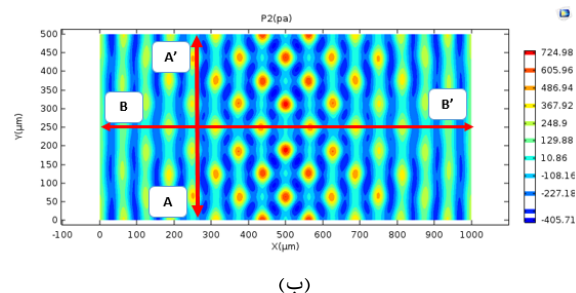
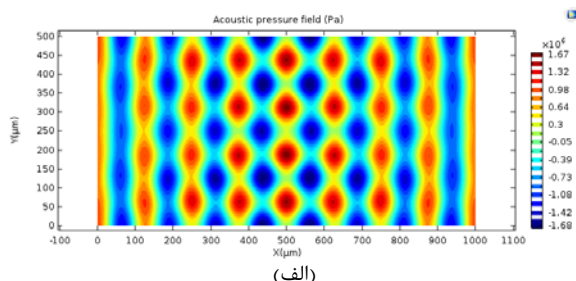
چگونگی ایجاد موج آکوستیکی به طور شماتیک در شکل ۱ نشان داده شده است. معمولاً امواج آکوستیکی را به وسیله پیزوالکتریک یا مبدل‌های IDT به وجود می‌آورند. هندسه و طرز قرارگیری سلول داخل سیال در شکل ۲- الف نشان داده شده است. کانال به شکل مستطیل و با ابعاد $1000 \times 500 \mu\text{m}$ بوده و موج در راستای افقی مطابق شکل ۲- ب در کانال انتشار پیدا می‌کند. به منظور شبیه‌سازی آکوستیکی از مدول فشار آکوستیک کامسول استفاده شده است. دیواره بالا و پایین، دیواره سخت صوتی بوده و برای دیواره‌های سمت راست و چپ نیز شرایط بدون بازتاب در نظر گرفته شده است. کل دامنه محاسباتی نیز دارای شرط فشار پیش‌زمینه به منظور تشکیل موج ایستا است.

مقدار فرکانس در کانال 8MHz در نظر گرفته شده که تعداد ۱۶ گره را در کانال تشکیل می‌دهد. سیال درون کانال آب بوده و ذره‌ای با خواص سلول گلبول قرمز و با قطر $6 \mu\text{m}$ در مرکز کانال قرار داده می‌شود که دلیل این کار تشابه با کار تجربی میسر و همکاران است تا شرایط مشابه برقرار شود^[۹]. مدل‌سازی دوبعدی است و همان‌گونه که اشاره شد در ابتدا مدل الاستیک و سپس مدل ویسکوالاستیک برای سلول انتخاب می‌شود. با حل مدل آکوستیک کامسول، فشار و سرعت مرتبه اول به دست می‌آید و سپس با استفاده از فرمول فشار مرتبه دوم، نیروی اعمالی بر سطح سلول به دست می‌آید. نتایج حاصل از بخش آکوستیکی به عنوان نیروی خارجی در بخش جامد مدل وارد می‌شود. مدل حل به صورت اندرکنش سیال-جامد است. مشخصات ذره، سیال و ابعاد کانال مورد مطالعه در جدول ۱ آورده شده است.

تغییر شکل سلول گلبول قرمز در لوله موئین نیز در شکل ۳- ب ارائه شده است. میسر و همکاران شکل سلول را در بازه فشار آکوستیکی ۱۲/۹ تا ۹۸۰ Kpa مورد بررسی قرار داده‌اند. هر سلول به مدت ۱۰ ثانیه تحت اثر فشار و نیروی آکوستیک قرار داشته است. تغییر فشار آکوستیکی به وسیله تغییر ولتاژ اعمالی به پیزوالکتریک حاصل شده است. در پژوهش آن‌ها از یک لوله موئین با مقطع مستطیل‌شکل استفاده شده که از هر دو سمت به پیزوالکتریک محدود شده و سلول در این کانال تحت اثر نیروی آکوستیکی قرار گرفته است (شکل ۳- الف).

۲-۴- جریان ثانویه

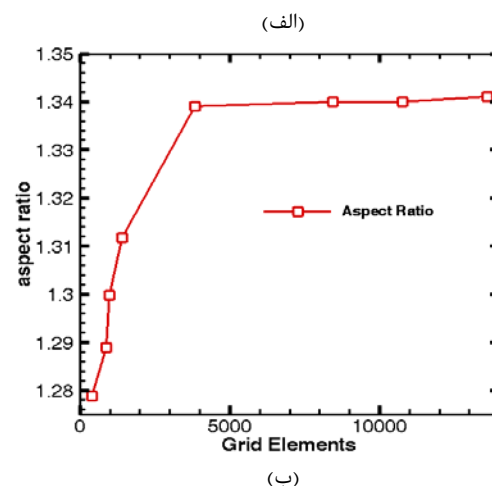
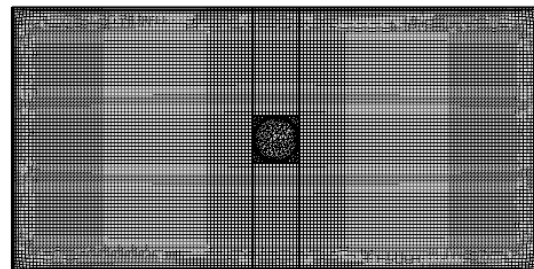
بر اثر اعمال امواج آکوستیکی بر سیال ویسکوز، پدیده‌ای به نام جریان ثانویه آکوستیکی به وجود می‌آید. بر اثر این پدیده، یک اثر ماندگار سرعت که همان V_2 در معادله (۶) است، به وجود می‌آید و این سرعت مرتبه دوم، شبیه فشار آکوستیک مرتبه دوم یا همان P_2 بوده که اثر ماندگار فشار در اثر حضور میدان آکوستیک است. حداکثر مقدار سرعت این جریان در حدود 0.1 mm/sec است. بردارهای سرعت و خطوط جریان به دست آمده در اثر این جریان نیز در نمودار ۲- الف و ب آورده شده است. دو گردابه اصلی در دو سمت سلول تشکیل شده (نمودار ۲- ب) و سیال در اطراف این دو گردابه حرکت می‌کند. برای بررسی اندازه سرعت نیز از همان دو مقطع AA' و BB' در نمودار ۱- ب استفاده می‌کنیم. نمودار ۲- ج و د تغییرات مؤلفه افقی سرعت روی خط AA' و تغییرات مؤلفه عمودی روی خط BB' را نشان می‌دهد. در هر دو نمودار مربوط به مؤلفه u و v سرعت، تغییر علامت مشهود است. به علاوه در نمودار ۲- د در وسط کانال به دلیل وجود سلول و عدم حضور سیال، نمودار دچار ناپیوستگی می‌شود.



نمودار ۱) بررسی فشار مرتبه اول و مرتبه دوم آکوستیکی: الف) کانتور فشار مرتبه اول (p_1 (Pa)، ب) کانتور فشار مرتبه دوم (p_2 (Pa)، ج) تغییر فشار مرتبه دوم در راستای خط BB' ، د) تغییر فشار مرتبه دوم در راستای خط AA'

شبکه حل

به منظور حل معادلات سیال و آکوستیک، از شبکه نمایش داده شده در شکل ۴- الف استفاده شده است. ناحیه اطراف سلول و خود سلول دارای شبکه‌بندی ریزتر هستند و برای ناحیه سیال نیز از شبکه‌بندی درشت‌تری استفاده شده است. نمودار استقلال حل از شبکه در شکل ۴- ب آورده شده است. سلول مورد مطالعه در غیاب امواج آکوستیک دایره‌ای است و تحت میدان آکوستیکی به شکل یک بیضی می‌شود. کمیت مورد بررسی برای مشاهده استقلال حل از شبکه‌بندی، نسبت منظری است که از تقسیم قطر بزرگ سلول تغییر شکل یافته بر قطر کوچک آن به دست می‌آید. همان‌گونه که قابل مشاهده است برای شبکه با تعداد بیشتر از ۴۰۰۰ جواب تغییر قابل توجهی نداشته است.



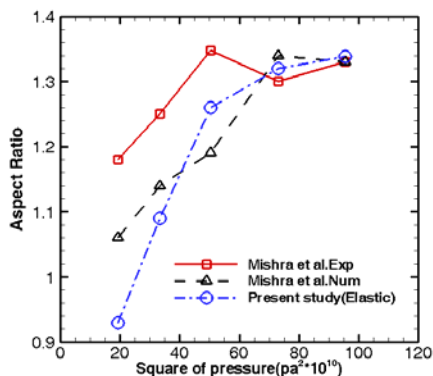
شکل ۴) الف) شبکه‌بندی سلول و سیال اطراف ب) نمودار استقلال حل از شبکه

۴- نتایج

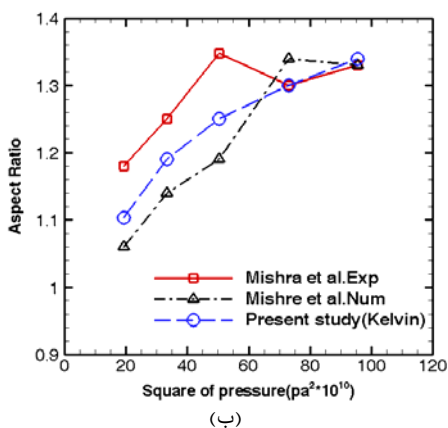
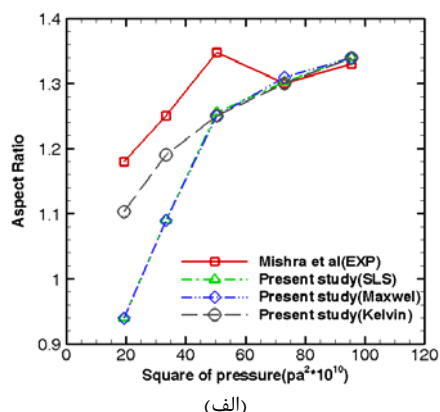
۴-۱- توزیع فشار مرتبه اول و دوم

با حل معادله هلمهولتز فشار آکوستیک مرتبه اول و به دنبال آن از طریق رابطه (۱۰)، فشار آکوستیک مرتبه دوم به دست آمده است. در نمودار ۱- الف کانتور فشار آکوستیک مرتبه اول که با حل معادله هلمهولتز به دست می‌آید، نشان داده شده است. موج به صورت ایستا تشکیل شده و نقاط گره و شکم آن در واضح هستند. نیروی اعمالی بر سلول، ناشی از فشار مرتبه دوم است که کانتور آن در نمودار ۱- ب نشان داده شده است. به منظور بررسی دقیق‌تر در دو مقطع از کانال، پروفیل فشار مرتبه دوم ترسیم شده است. همان‌گونه که در نمودار ۱- ج و د نشان داده شده، گرادیان فشار مرتبه دوم در طول کانال بیشتر از گرادیان فشار در ارتفاع کانال است. به همین دلیل، سلول دچار تنش شده و تغییر شکل می‌یابد. بدین شکل که سلول از سمت چپ و راست فشرده شده و در جهت بالا و پایین آن کشیده می‌شود. این تغییر شکل پس از حل FSI در نمودار ۲- الف نشان داده شده است.

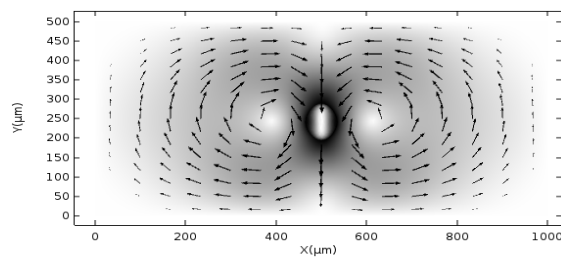
پس از آن نتایج مدل ویسکوالاستیک سلول در پژوهش حاضر با نتایج عددی و تجربی میشر و همکاران^[۹] مقایسه شده است. مطابق نمودار ۴- الف دقیق‌ترین مدل ویسکوالاستیک که تطابق بهتری با نتایج تجربی میشر و همکاران دارد، مدل کلونین است. در نمودار ۴- ب مدل کلونین با نتایج تجربی و عددی میشر و همکاران مقایسه شده است و تطابق بهتری نسبت به مدل عددی میشر و همکاران^[۹] با نتایج تجربی دارد. به عبارت دیگر دقیق‌ترین مدل از بین کلیه مدل‌های ویسکوالاستیک و الاستیک برای شبیه‌سازی تغییر شکل سلول در میدان آکوستیک مدل کلونین است. تطابق نتایج عددی با تجربی، در فشارهای بالا بهتر بوده و خطای RMSE برای مدل کلونین برابر با ۰/۰۶۴ است که از مدل‌های قبلی کمتر است.



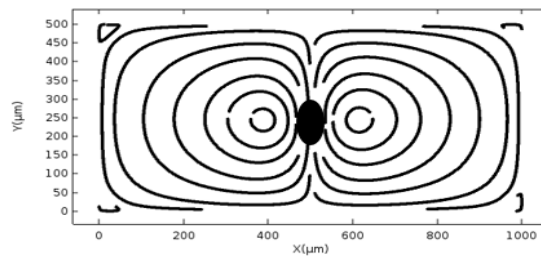
نمودار ۳) نسبت منطری برحسب مربع فشار آکوستیکی با در نظر گرفتن مدل الاستیک در پژوهش حاضر و مقایسه با نتایج پژوهش میشر و همکاران^[۹]



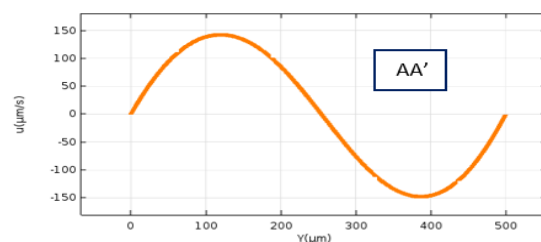
نمودار ۴) نتایج ارائه شده برای مدل ویسکوالاستیک: الف) مقایسه نسبت منطری بین مدل‌های ویسکوالاستیک و پژوهش میشر و همکاران^[۹]، ب) مقایسه بهترین مدل ویسکوالاستیک (کلونین) با مدل الاستیک استفاده شده توسط میشر و همکاران



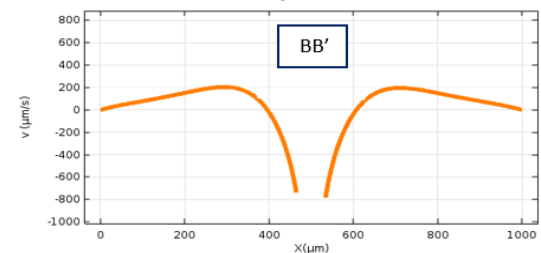
(الف)



(ب)



(ج)



(د)

نمودار ۲) بررسی تغییر شکل سلول و اثرات آن بر سیال اطراف: الف) سلول تغییر شکل یافته و بردارهای سرعت به وجود آمده، ب) جریان ثانویه ناشی از تغییر شکل، ج) تغییر مؤلفه افقی سرعت در راستای خط AA'، د) تغییرات مؤلفه عمودی سرعت در راستای خط BB'

۳-۴- تغییر شکل سلول

با اعمال فشار مرتبه دوم بر سلول و با توجه به دو پارامتر فیزیکی مهم سلول یعنی مدول یانگ و ضریب پواسون، سلول تغییر شکل می‌یابد. میزان تغییر شکل با بررسی نسبت منطری مشخص می‌شود. نسبت منطری سلول تغییر شکل یافته برحسب مربع فشار آکوستیک در نمودار نمودار ۳ ترسیم شده است. در نمودار ۳ نتایج کار حاضر با نتایج تجربی و عددی میشر و همکاران مقایسه شده است. در این پژوهش ابعاد، فرکانس و خواص مسئله، مشابه مقادیر استفاده شده در پژوهش میشر و همکاران^[۹] در نظر گرفته شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود نتایج کار حاضر انطباق قابل قبولی با نتایج ارائه شده توسط میشر و همکاران دارد. در نمودار ۳ مقدار نسبت تغییر شکل در چند فشار آکوستیک منتخب ارائه شده است. میزان خطای RMSE برای مقایسه مدل عددی میشر و همکاران^[۹] با نتایج تجربی برابر با ۰/۰۹۷ و برای مدل الاستیک حاضر ۰/۴۸ است. ابتدا نتایج مدل الاستیک ارائه شده است. مدل عددی به کار رفته برای سلول در نمودار ۳، مدل الاستیک است.

تمامی مدل ها در حد خوبی است. ولی با کاهش فشار نتایج از همدیگر و از نتیجه تجربی ارائه شده توسط میسر و همکاران فاصله می گیرد. در بین مدل ها، مدل کلویین دقت بیشتری از کلیه مدل های الاستیک و مدل عددی میسر و همکاران [9] دارد. همچنین با افزایش فرکانس تغییر شکل، افزایش می یابد.

تشکر و قدردانی: موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.

تأییدیه اخلاقی: موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.

تعارض منافع: موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.

سهم نویسندگان: حمیدرضا آقایی (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر اصلی (۴۰٪)؛ محسن ثقفیان (نویسنده دوم)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر کمکی/تحلیلگر آماری (۳۰٪)؛ داود سعیدی (نویسنده سوم)، روش شناس/پژوهشگر کمکی/تحلیلگر آماری (۳۰٪)

منابع مالی: توسط دانشگاه صنعتی اصفهان تأمین شده است.

۶- پی نوشت

علائم	
P	فشار (pa)
V	بردار سرعت (m/s)
L	طول کانال (m)
R	شعاع ذره (m)
E	مدول یانگ (pa)
f	فرکانس (Hz)
C	سرعت صوت داخل سیال (m/s)
C_p	سرعت صوت داخل ذره (m/s)
W	ارتفاع کانال (m)
$K=2\pi/\lambda$	عدد موج (1/m)
علائم یونانی	
ν	ضریب پواسون
η	ویسکوزیته سیال (pa.s)
ρ	چگالی سیال (Kg/m^3)
ρ_p	چگالی ذره (Kg/m^3)
τ	زمان استراحت (s)
σ	تنش (pa)
ε	کرنش
$\lambda=C/f$	طول موج (m)
η_p	ویسکوزیته ذره (pa.s)
β	ضریب تراکم پذیری سیال
τ'	پریود نوسان (s)

منابع

- 1- Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th Edition. New York: McGraw Hill Professional; 2015.
- 2- Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principle of internal medicine. 18th Edition. New York: McGraw Hill Professional; 2011.
- 3- Muller PB, Barnkob R, Jensen MJ, Bruus H. A numerical study of microparticle acoustophoresis driven by acoustic radiation forces and streaming-induced drag forces. Lab on a Chip. 2012;12(22):4617-4627.
- 4- King LV. On the acoustic radiation pressure on spheres. Proceedings of the Royal Society A. 1934;147(861):212-240.
- 5- Yosioka K, Kawasima Y. Acoustic radiation pressure on a compressible sphere. Acta Acustica United with Acustica. 1955;5(3):167-173.

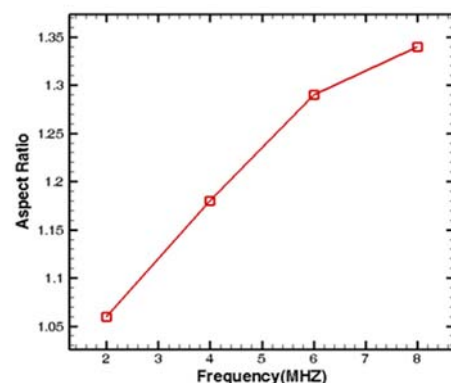
مقایسه درصد اختلاف نتایج عددی با نتایج تجربی در جدول ۲ آورده شده است. دقت نتایج برای بیشتر مدل ها در فشارهای پایین ضعیف است و حتی در مواردی نسبت منطری کمتر از ۱ را نشان می دهند که نشان از کامل نبودن آن ها دارد ولی مدل کلویین این مشکل را برطرف کرده و نتایج آن در فشار پایین نیز از کلیه مدل ها دقیق تر است.

جدول ۲) مقایسه درصد اختلاف نتایج پژوهش حاضر و مدل عددی میسر و همکاران با نتایج تجربی

مربع فشار ($\text{pa}^2 \times 10^{10}$)	درصد اختلاف	
	مدل عددی میسر و همکاران	پژوهش حاضر با پژوهش حاضر با مدل ویسکوالاستیک کلویین
۹۶	۰/۰۰۱	۰/۰۱۶
۷۲	۰/۰۳۸	۰/۰۱۶
۵۰	۰/۱۱۸	۰/۰۶۰
۳۳	۰/۰۸۸	۰/۱۲
۱۸	۰/۰۹۴	۰/۲۰۰

۴-۴- تأثیر فرکانس

فرکانس آکوستیکی مورد استفاده برای جداسازی ذرات به وسیله امواج فراصوتی، محدوده فراصوت است. در همین محدوده نیز بیشترین فرکانس مورد استفاده در پژوهش های پیشین بین ۲ تا ۱۰MHz است. به منظور بررسی تأثیر فرکانس بر تغییر شکل، در چهار فرکانس انتخابی و با در نظر گرفتن مدل کلویین برای سلول و فشار آکوستیکی ۱۰۰۰ کیلو پاسکال تغییر شکل محاسبه گردیده و در نمودار ۵ ارائه شده است. چگونگی تغییر نسبت منطری با فرکانس برای تمامی مدل ها به همین صورت است و برای همین تنها نتایج مدل کلویین ارائه شده است. دلیل اصلی بررسی تأثیر فرکانس بر تغییر شکل این است که سلول در فرکانس های پایین دچار تغییر شکل برجسته نمی شود و مسئله تغییر شکل یا مواردی مانند حذف سلول در میدان آکوستیک در فرکانس های بالا صورت می گیرد. چنانچه واضح است با افزایش فرکانس، نسبت منطری یا تغییر شکل، افزایش می یابد. در فرکانس کمتر از ۲ مگاهرتز تغییر شکل ناچیز است.



نمودار ۵) تأثیر فرکانس بر نسبت منطری

۵- بحث و نتیجه گیری

در این پژوهش مدل سازی سلول واقع در سیال و تحت اثر امواج آکوستیک صورت گرفته است. نتایج به دو صورت آورده شده است. ابتدا حالت الاستیک برای سلول در نظر گرفته شده که تطابق خوبی با پژوهش میسر و همکاران مشاهده گردیده است. بررسی سلول با استفاده از سه مدل ویسکوالاستیک نشان داد در فشارهای بالا دقت

- Beforderung des Gewerbefleißes, Berlin. 2006;1882(S):449-463. [German]
- 14- Zheng S, Lin H, Liu JQ, Balic M, Datar R, Cote RJ, Tai YC. Membrane microfilter device for selective capture, electrolysis and genomic analysis of human circulating tumor cells. *Journal of Chromatography A*. 2007;1162(2):154-161.
- 15- Rienstra SW, Hirschberg A. An introduction to acoustics. Eindhoven University of Technology. 2004;18:19.
- 16- Settnes M, Bruus H. Forces acting on a small particle in an acoustical field in a viscous fluid. *Physical Review E*. 2012;85(1 Pt 2):016327.
- 17- Lim CT, Zhou EH, Quek ST. Mechanical models for living cells—a review. *Journal of Biomechanics*. 2006;39(2):195-216.
- 18- Fung YC, Tong P. Computational solid mechanics. Volume 1. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd; 2001.
- 19- López-Guerra EA, Solares SD. Modeling viscoelasticity through spring-dashpot models in intermittent-contact atomic force microscopy. *Beilstein Journal of Nanotechnology*. 2014;5:2149-2163.
- 20- Machiraju C, Phan AV, Pearsall AW, Madanagopal S. Viscoelastic studies of human subscapularis tendon: Relaxation test and a Wiechert model. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2006;83(1):29-33.
- 6- Gor'Kov LP. On the forces acting on a small particle in an acoustical field in an ideal fluid. *Soviet Physics Doklady*. 1962;6:773-775.
- 7- Marston PL. Shape oscillation and static deformation of drops and bubbles driven by modulated radiation stresses—Theory. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1980;67(1):15-26.
- 8- Shi T, Apfel RE. Oscillations of a deformed liquid drop in an acoustic field. *Physics of Fluids*. 1995;7(7):1545-1552.
- 9- Mishra P, Hill M, Glynn-Jones P. Deformation of red blood cells using acoustic radiation forces. *Biomicrofluidics*. 2014;8(3):034109.
- 10- Wijaya FB, Mohapatra AR, Sepehrirahnama S, Lim KM. Coupled acoustic-shell model for experimental study of cell stiffness under acoustophoresis. *Microfluidics and Nanofluidics*. 2016;20(5):69.
- 11- Lekka M, Fornal M, Pyka-Fościk G, Lebed K, Wizner B, Grodzicki T, Styczeń J. Erythrocyte stiffness probed using atomic force microscope. *Biorheology*. 2005;42(4):307-317.
- 12- Guck J, Ananthakrishnan R, Mahmood H, Moon TJ, Cunningham CC, Käs J. The optical stretcher: a novel laser tool to micromanipulate cells. *Biophysical Journal*. 2001;81(2):767-784.
- 13- Hertz HR. Über die Berührung fester elastischer Körper und Über die Harte. *Verhandlung des Vereins zur*