KN0-0904-3804

بررسی آتوفلویدیک‌ها و عملکردشان در بیوفوتونیک

مهران کریمیان‌ریزی [۱] mehrankarimian97@ms.tabrozu.ac.ir
مریم فریور [۲] farivar.maryam@yahoo.com

[۱] کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی دانشگاه تبریز، ایران
[۲] مربی سازمان‌آموزش فنی‌وحرفه‌ای کشور، اصفهان، ایران

چکیده: امروزه از تلفیق شاره‌ها و نور در مقیاس میکرومتر و نانومتر، حوزه پژوهشی جدیدی با عنوان اپتوفلویدیک ایجاد شده است. استفاده از روش‌ها و ابزارهای مبتنی بر اپتوفلودیک منجر به ایجاد افزاره‌های فشرده و قابل تنظیم می‌شود. در چنین سیستم‌هایی از تلفیق شاره با نور و برهم کنش بین آن‌ها، برای بسیاری از کاربردها استفاده می‌شود. در سیستم‌های اپتوفلودیک، ویژگی‌های شاره، سبب تولید ادوات میکرو فوتونیک قابل انعطاف، تنظیم‌پذیر با قابلیت بازپیکربندی می‌شود. آپتوفلویدیک‌ها پیشرفت‌های قابل توجه‌ی را در چند سال گذشته به خود دیده‌اند و هنوز یک زمینه و رشته پویای پژوهشی با تأکید خاص بر کاربردهای حسی شیمیایی و زیست‌شناسی به شمار می‌رود. این مقاله در خصوص ابعاد متعدد تلفیق فوتونیک‌ها و میکروفلوییدها مرور کرده و ترکیب‌پذیری ساده روش آپتوفلوییدی را نشان می‌دهد که یک ارزش افزوده در کاربردهای بیوفوتونیک می‌باشد.

کلید واژه: *آپتوفلوید، بیوفوتونیک، حسگر آپتوفلوید*

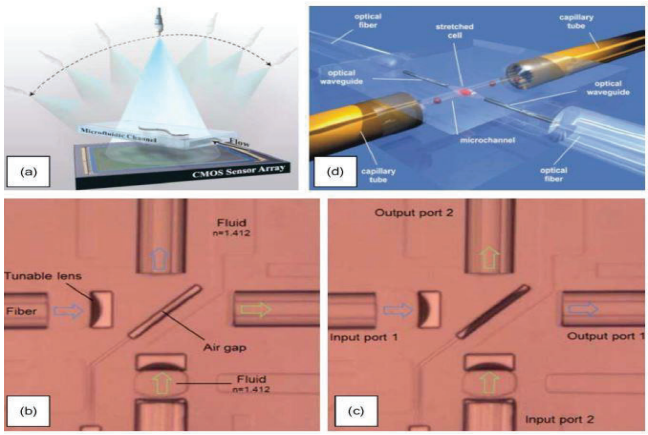
۱ . مقدمه

آپتوفلویدیک معرف یک زمینه تحقیقاتی است که ترکیبی از اپتیک‌ها و میکروفلویدها می‌باشد و از این رو می تواند هنگام استفاده از حسگرهای نوری و یا سیالات به کار برده شود لذا بیانگر برخی خواص ابزارهای فوتونیک می‌باشد (سیالات فعال لیزری، میکروسکوپ های میکروفلوید و لنز های مایع). در زمینه‌های بیوفوتونیک، ترکیب میکروفلویدها و اپتیک‌ها برای افزایش مینیاتوری شدن ابزارها در جهت یک پلتفرم اپتوفلوید تلفیقی مورد استفاده قرار می‌گیرند. چنین پلت فرمی از هر دو حیث که قبلا در تعریف اپتوفلویدها گفته شد سود می‌برد. از یک سو مقادیر اندک سیالات می‌توانند ترکیب‌پذیری بی سابقه‌ای از ابزارهای فتونیک در اختیار بگذارند و از سوی دیگر حساسیت بالای روش‌های تشخیص اپتیکی می‌تواند اندازه‌گیری‌هایی در خصوص مقدار اندک نمونه‌های سیال بیولوژیکی در اختیار بگذارد. امروزه توجه خاصی به تلفیق کار کردهای متعدد برای بدست اوردن یک میکروسیستم وجود دارد که می‌تواند آزمایش‌های شیمیایی و بیو شیمیایی را به روش اتومات و به صرفه انجام دهد. از این رو به مرور نتایج گزارش شده آن‌ها به چهار زمینه خواهیم پرداخت.۱-میکروسکوپ‌های اپتو فلویدی عاری از لنز ۲- تیمار لنزی دستگاه فوتونیک۳-حسگر های اپتوفلوید تراشه‌ای ۴- ریز دست ورزی اپتوفلویدی بیو سمپل‌ها

۲. بحث

از زمینه‌های تحقیقاتی جالب در خصوص توسعه سیستم‌های تصویربرداری بدون لنز کم‌هزینه و جایگزینی آن به جای میکروسکوپ های بزرگ سنتی است. OFM یک چنین روشی

است که دارای قدرت تصویر برداری بالا با استفاده از میکروفلوییدهای مناسب برای اسکن کردن نمونه‌ها در دستگاه ساب میکرومتر روی حسگر تصویر مکمل نیمه‌هادی اکسید فلزی نیمه‌رسانا است در سال ۲۰۱۱ تصویربرداری رنگی از نمونه‌های خونی برای شناسایی مالاریا گزارش شده است[۱].



شکل ۱:دیاگرام شماتیک از میکرو سکوپ تومور گرافی اپتو فلوییدتصاویر میکروسکوپی از اپتو فلوییدپنوماتیک برای تراشه‌های رنگی تحت فشار. تصویر سه بعدی از تراشه‌های مونولیت توسط میکرومچینگ لیزری.

روشنایی رنگی در نیمه پیکسل های ابزارآلات اف ام با تفکیک‌پذیری ۶۶۰ نانومتر با استفاده از روشنایی قرمز-سبز-آبی برای بدست آوردن توالی با تفکیک‌پذیری اندک برای هر رنگ و سپس ترکیب آن‌ها به یک تصویر تمام رنگی با تفکیک‌پذیری بالا[۲]. یک رویکرد متفاوت گزارش شده است که در آن میکروسکوپ‌های تومور شناسی اپتوفلوید نشان داده شده است[۳]. مدالیته تصویربرداری تومورگرافی تراشه‌ای برای پلات فرم‌های تراشه‌ای میکروفلوییدکه در آن تصاویر با بازده بالای سه‌بعدی از نمونه مورد نیاز است بسیار ارزشمند می‌باشد. یک منبع نوری منسجم برای روشن کردن اشیا در کانال‌های میکروفلوییدروی حسگر دیجیتال مورد استفاده قرار می‌گیرد. همان‌طور که در شکل ۱ آ نشان داده شده است منبع نوری برای ثبت هولوگرام‌های عاری از لنز اشیا در جهات دید مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد[۴]. با قرار دادن قالب‌های محتلف در هر یک از زاویه‌های روشنایی، فنون با قدرت تفکیک بالای پیکسل برای بازسازی تصاویر عبور با تفکیک بالا مورد استفاده قرار می‌گیرند[۵].

دومین زمینه تحقیقاتی مهم سیال کردن اجزای اپتیکی است. در طی چند سال گذشته، توجه قابل‌ملاحظه‌ای به توسعه اجزای اپتیکی نظیر لنزها، آینه‌ها، راهنماهای نوری و منابع نور همراه با اجزای میکرو فلوییدروی یک تراشه شده است[۶]. همان‌طور که قبلا ذکر شد، ترکیب‌پذیری یکی از مزیت‌های مهم اپتو فلویدها می‌باشد که در آن خواص اپتیکی یک وسیله را می‌توان توسط دست ورزی سیالات تیمار کرد[۷]. یک روش جدید برای ساختن میکرو لنزهای اپتو فلوییدبا سهولت، انعطاف‌پذیری و قدرت بالا گزارش شده است[۸]. یک سیستم میکرو لنز مضاعف ترکیبی با چندین لنز ردیفی درون یک میکرو چیپ مونولیتیک پلی‌دی متیل سیلوکسان قرار می گیرد[۹]. تراوایی گازی این ابزارها امکان پر کردن کامل میکرو کانال‌ها و میکروچمبرها را با مایع می‌دهد و میزان الاستیسیته آن‌ها از دفورمه شدن غشاهای نازک برای تغییر لنز حصول اطمینان را به ما می‌دهد. مکانیسم‌های تغییر لنز شامل دریچه‌های پنوماتیک با زاویه حاده می‌باشند که دقیقا شکل لنز را تعدیل می‌کنند[۱۰]. این روش موجب افزایش نسبت زوم، عریض‌تر شدن زاویه دید از ۱۵ تا ۸۰ درجه، افزایش دامنه تعدیل کانونی از میلی‌متر تا سانتی‌متر، افزایش اندازه دهانه رقومی به بیش از ۰/۴۴ و کوچک شدن اندازه لنز می شود[۱۱]. دیگر مولفه مهم برای کاربردهای بیوفوتونیک نظیر اسپکترو فیلتر طیفی اپتیکی است[۱۲]. در برخی منابع یک سری فیلترهای اپتو فلوییدترا شه‌ای گزارش شده است که نواحی طیفی چندگانه با قدرت انتقال پایین و بالا با ضمیمه کردن سه لایه از امواج اپتیکی آنتی رزونانت حاصل می‌شوند[۱۳]. با استفاده از فیلترهای اپتو فلوید ۴ میلی‌متری مقدار تفکیک‌پذیری بالایی گزارش شده است. در سیستم‌های اپتیکی سنتی، معمولا یک منشور برای تغییر مسیر اپتیکی از اشعه متصاعد شده با شاخص‌های انکساری متعدد در اتاقک مثلثی استفاده می‌شده است. این منشور اپتیکی دارای برخی خصوصیات جدید می‌باشند زیرا توانایی آن برای تبدیل از حالت متقارن به غیرمتقارن با کمک جریان سوم بالاست و می‌تواند در زمینه‌های متعدد نظیر انکسار دقیق نور اپتیکی داخل سیستم تراشه‌ای مورد استفاده قرار گیرد. این وسیله نقش بسیار مهمی در ترکیب پذیری تراشه‌های اپتو فلوییدایفا می‌کند که چندین مدار فوتونیک و شبکه میکروفلوییدرا می‌توان در آن تلفیق کرد. محققان یک اپتو فلوییدبه ۲ در ۲ متر پنتوماتیک برای مسیر یابی نور کنترل شده توسط هوای فشرده را اختراع کرده‌اند. تغییرپذیری اپتیکی معمولا در تراشه‌های PDMS با آینه خلأ هوا به صورت مجازی می‌شود که منعکس‌کننده نور است. زیرا به دلیل انکسار درونی یک حالت تبادلی به وجود می‌آید. هنگامی که این دستگاه در معرض فشار بالا قرار می‌گیرد خلا هوا

ریزش کرده و از این رو نور به حالت فرعی در می‌آید که در شکل نشان داده شده است[۱۳]. این تغییر می‌تواند با مدارهای میکرو فلوییدتلفیق شود و محققان یک مدار موجی ترکیب‌پذیر ساده را برای طیف سنجی دو معبری در تراشه‌های میکرو فلوییدطراحی کرده‌اند.

سومین زمینه‌ای که در آن تحقیقات در خصوص اپتوفلویدها برای کاربری‌های بیوفوتونیک نتایج بسیار خوب و امیدوارکننده‌ای را در اختیار گذاشته است مربوط به واقعی‌سازی حسگرهای اپتوفلویدهای یکپارچه روی تراشه است[۱۴]. به دلیل تنوع طیف و سیعی از روش‌های سنجش از دور در زمینه‌های بیو شمیایی و بیولوژیک این زمینه پیشرفت‌های زیادی را هم در خصوص استفاده از روش‌های جدید برای تولید تراشه‌های اپتو فلوییدو هم در زمینه تولید روش های سنجش از دور به خود دیده است[۱۵]. با توسعه روش‌های جدید، نتایج بسیار جالبی توسط میکرومچینگ لیزری فماتوسکاند حاصل شده است. این فناوری امکان تولید کانال‌های میکرو فلوییدو موجی اپتیکی و نیز شکل سه‌بعدی آن‌ها را می‌دهد. از این رو پتانسیل زیادی برای استفاده از روش های اپتو فلوید وجود دارد که توسط مطالعات زیادی گزارش شده است[۱۶]. نتایج بیشتر در این خصوص در ۲۰۱۱ منتشر شد که این فناوری برای تولید امواج اپتیکی در تراشه‌های تجاری برای شناسایی فلور سانس استفاده شده است. دومین نمونه تولید تراشه‌های آزمایشگاهی است که خود ابزارهای فشرده‌ای می‌باشند که در فیلتر پر سرعت، پایش و طبقه‌بندی جلبک‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند که این می‌تواند در پایش برخی اثرات نظیر اثرات اختناق دریاچه(یوتریفیکاسیون) و نیز ارزیابی کیفیت آب آبخیزها مورد استفاده قرار می‌گیرد[۱۷]. در رابطه با روش‌های سنجش بر چسبی، طیف‌سنجی درون حفره‌ای اپتوفلوییدبرای تفکیک انواع متعدد سلول ها با خواص اپتیکی آن‌ها استفاده شده است. تراشه حسگر OFIS قابلیت دست‌ورزی سلول را با حفره‌های فبری پرات برای بد ست آوردن طیف‌های انتقالی که از نظر کیفی و کمی برای سلول‌های نیو پلاستیک و غیر نیوپلاستیک متفاوت می‌باشند را دارد[۱۸]. سلول‌های نیو پلاستیک تولید طیف‌های انتقالی چند بعدی می‌کنند در حالی که سلول های نیو پلا ستیک تنها ایجاد پیک‌های انتقال ضعیف بین حفره‌ها می‌کنند. دیگر روش طیف‌سنجی که در زمینه‌های مختلف کاربرد زیادی دارد انتشار رامان است. استفاده از فناوری تصویربرداری اپتیکی با استفاده از فلورسنس در یک نانوپروب دو گانه گزارش شده است. تصویربرداری فلور سنس به عنوان یک شاخص از تشخیص مولکولی محسوب می‌شود درحالی‌که تصویربرداری SERS به طور مکرر برای تعیین هو یت اثرات متقابل مولکولی خاص استفاده می‌شود. به این طریق، آن‌ها استفاده از پروب‌های سنجش از SERS را برای هدف‌یابی و تصویربرداری نشانگرهای خاص سرطانی در سلول‌های زنده گزارش کردند[۱۹]. یکی از محدودیت‌های مهم در پلت فرم‌های میکروفلوید برای شناسایی SERS این است که نانو ذرات فلزی که به عنوان رامان مورد استفاده قرار می‌گیرند، در محلول منتشر می‌شوند. پلتفرم SERS فعال جدید بر اساس اپتلکتروفلوید ها ارایه شده است که در آن نانوذرات فلزی به طور همزمان متمرکز شده و با لکه‌های لیزری توسط مکانیسم های الکتروسینتیک القایی مونتاژ می‌شوند[۲۰]. این موجب افزایش و تقویت سیگنال‌های SERS می‌شود. آن‌چه که بسیار جالب است این است که هر دو تمرکز ذرات فلزی و سیگنال رامان را می‌توان با یک اشعه لیزری حاصل کرد. یک حسگر دیگر تولید شده است که در آن یک ابزار جدید برای اندازه‌گیری فشار میکروفلوید تراشه و سرعت جریان با استفاده از اینترفرومتر غشای اپتوفلویدی تلفیقی می‌باشد[۲۱]. این وسیله متشکل از دو لایه PDMS روی سوبسترای شیشه‌ای توسط لیتوگرافی چند لایه‌ای است. OMI متشکل از حفره اپتیکی خلأ هوا انعطاف‌پذیر است که در آن نور مونوکروماتیک ایجاد الکوهایی می‌کند که وابسته به فشار می‌باشند. هنگامی که الگوهای تداخلی درون میکرو سکوپ قرار می‌گیرند و بر اساس الگوریتم تشخیص الگو آنالیز می‌شوند آن‌گاه دامنه دینامیکی با درجه صحت ۲ درصد حدود ۰psi تا ۱۰psi خواهد شد. با استفاده از دو حسگر OMI، امکان اندازه‌گیری دو سرعت در معبر وجود دارد. استفاده از این حسگر می‌تواند زمانی مفید باشد که پایش زمان واقعی جریان نمونه‌های مایع زیستی نیاز باشند[۲۲].

نهایتا این که به دلیل روش‌های تک سلولی دارای پیچیدگی بیولوژیکی بالایی می‌باشند کاربرد اپتو فلوییدها برای دست ورزی اپتیکی و آنالیز تک ذرات و سلول‌ها در مایعات بسیار حایز اهمیت است. در تحقیقات زیستی و پزشکی بالینی امکان تفکیک سلول‌های هدف خاص از جمعیت ناهمگن از اهمیت بالایی بر خوردار است. دو ابزار برای تفکیک تک سلولی‌ها در منابع گزارش شده‌اند که هر دوی آن‌ها بر اساس ترکیب میکرو فلویدها می‌باشند و این کار با استفاده از تیغ‌های خاص انجام می‌شود. در دومین مقاله، تیغ‌های لیزری اپتیکی برای انجام آنالیزهای طیفی رامان روی سلول استفاده می شوند[۲۳]. برایند اندازه‌گیری برای

تفکیک سلول‌ها با تغییر جریان بین دو کانال خروجی استفاده می شود. علی‌رغم بازده پایین سیستم‌ها هر دوی این سیستم‌ها در تفکیک انواع متعدد سلول ها کارامد بوده و می تواند در آینده برای تفکیک سلول‌های نتاج و سلول های تومور مورد ا ستفاده قرار گیرد[۲۴]. یک رویکرد کاملا متفاوت در تحلیل سلول‌ها و تک سلولی‌ها با تلفیق هر دو اپتیک‌ها و سیالات اخیرا ارایه شده است که در آن لیزری‌های دو گانه در سلول‌های خونی برای ارزیابی خواص مکانیکی کار برد دارند. یک سیستم با بازده بالا برای دست ورزی تک سلولی در منابع ارایه شده است. این سیستم میکرو فلوییدPDMS متشکل یک کانال اصلی با اجزای گیرنده سلولی و کانال‌های زهکش است که محتوی تک سلولی را جمع آوری می‌کنند[۲۵]. توالی‌های استخراج درون سلولی در آینده برای تعیین کمی تغییرات وزن مولکولی در برخی موجودات نظیر میتوکندری‌ها ا ستفاده می شوند.اکثریت روش‌های اپتوفلوید در دست ورزی میکرو بر اساس روش‌های برش اپتیکی سنتی هستند[۲۶]. و نمی‌توان از آن‌ها به طور مستقیم برای مواد نانو مقیاس استفاده کرد. برای غلبه بر این مشکل و محدودیت، یک زمینه پژوهشی جدید در خصوص دست ورزی نانو با فوتونیک‌های میدان نزدیک وجود دارد. همان‌طور که در منابع گزارش شده است، یک سری از گروه‌های پژوهشی قادر به تشریح ساختار فوتونیک نظیر امواج فوتونیک، رزو ناتور های اپتیکی و نانوذرات پلاسمونیک برای افزایش نیروهای اپتیکی و استفاده از روش های متعدد و انالیز های مولکولی و کراماتوگرافی اپتیکی هستند.

۳. بحث و نتیجه‌گیری

تحقیقات در زمینه اپتو فلوییدبسیار زیاد شده‌اند و طیف وسیعی از کاربری‌های بیوفوتونیک در این زمینه ارایه شده است. به نظر می‌رسد که راه حل فوق بسیار از نظر اقتصادی مقرون به صرفه بوده و دارای عملکرد بالا است. این زمینه بین رشته‌ای هر ساله در حال توسعه بوده و می‌تواند در علوم حیات بر ابعاد مختلف تاثیر قابل توجهی بگذارد. اپتوفلودیک، بستر مناسبی برای طراحی و ساخت افزاره‌های نوری قابل انعطاف و سازگار فراهم می‌کند. با بهره‌گیری از ویژگی‌های شاره‌ها در مقیاس میکرومتر و نانومتر، قابلیت تنظیم‌پذیری افزاره‌های نوری افزایش می‌یابد. در این مقاله مثال‌هایی از کاربردهای متعدد اپتوفلودیک، مانند چشمه‌های لیزر، تداخل سنج، افزاره‌های اپتوفلودیک موجبر نور کند بلور فوتونی و ترابرد ذرات نانو مقیاس معرفی شد[۲۶]. با طراحی‌های مناسب از تلفیق شاره‌ها و افزاره‌های نوری، نوید تولید افزاره‌های نوری فشرده با قابلیت کنترل، تنظیم و باز پیکربندی برای سیستم‌های واکافت، مخابرات نوری، تراشه‌های فوتونیکی و تولید انرژی در آینده‌ای نزدیک را می‌دهد.

۴. مراجع

[1] V. R. Horowitz, D. D. Awschalom, and S. Pennathur, "Optofluidics: Field or technique?" Lab. Chip, vol. 8, no. 11, pp. 1856-1863, Nov. 2008.

[2] D. Psaltis, S. R. Quake, and C. Yang, "Developing optofluidic technology through the fusion of microfluidics and optics," Nature, vol. 442, no. 7101, pp. 381-386, Jul. 2006.

[3] C. Monat, P. Domachuk, and B. J. Eggleton, "Integrated optofluidics: A new river of light," Nat. Photon., vol. 1, pp. 106- 114, Feb. 2007.

[4] X. Fan and I. M. White, "Optofluidic microsystems for chemical and biological analysis," Nat. Photon., vol. 5, no. 10, pp. 591-597, Oct. 2011.

[5] H. Schmidt and A. R. Hawkins, "The photonic integration of non-solid media using optofluidics," Nat. Photon., vol. 5, no. 10, pp. 598-604, Oct. 2011.

[6] X. Cui, L. M. Lee, X. Heng, W. Zhong, P. W. Sternberg, D. Psaltis, and C. Yang, "Lensless high-resolution on-chip optofluidic microscopes for Caenorhabditis elegans and cell imaging," Proc. Nat. Acad. Sci., vol. 105, no. 31, pp. 10 670-10 675, Aug. 2008.

[7] S. A. Lee, R. Leitao, G. Zheng, S. Yang, A. Rodriguez, and C. Yang, "Color capable sub-pixel resolving optofluidic microscope and its application to blood cell imaging for malaria diagnosis," PLOS ONE, vol. 6, no. 10, pp. e26127/1- e26127/6, Oct. 2011.

[8] S. O. Isikman, W. Bishara, H. Zhu, and A. Ozcan, "Optofluidic tomography on a chip," Appl. Phys. Lett., vol. 98, no. 6, p. 161 109, Apr. 2011.

[9] S. O. Isikman, W. Bishara, U. Sikora, O. Yaglidere, J. Yeah, and A. Ozcan, "Field-portable lensfree tomographic microscope," Lab Chip, vol.

11, no. 13, pp. 2222–2230, Jul. 2011.

[10] P. Fei, Z. He, C. Zheng, T. Chen, Y. Men, and Y. Huang, "Discretely tunable optofluidic compound microlenses," Lab Chip, vol. 11, no. 17, pp. 2835-2841, Aug. 2011.

[11] P. Measor, B. S. Phillips, A. Chen, A. R. Hawkins, and H. Schmidt, "Tailorable integrated optofluidic filters for biomolecular detection," Lab Chip, vol. 11, no. 5, pp. 899-904, Mar. 2011.

[12] S. Xiong, A. Q. Liu, L. K. Chin, and Y. Yang, "An optofluidic prism tuned by two laminar flows," Lab Chip, vol. 11, no. 11, pp. 1864-1869, Jun. 2011.

[13] J. G. Cuennet, A. E. Vasdekis, L. De Sio, and D. Psaltis, "Optofluidic modulator based on peristaltic nematogen microflows," Nat. Photon., vol. 5, no. 4, pp. 234-238, Apr. 2011.

[14] W. Song and D. Psaltis, "Pneumatically tunable optofluidic 2 x 2 switch for reconfigurable optical circuit," Lab Chip, vol. 11, no. 14, pp. 2397-2402, 2011.

[15] R. Osellame, H. Hoekstra, G. Cerullo, and M. Pollnau, "Femtosecond laser microstructuring: An enabling tool for optofluidic lab-on-chips," Laser Photon. Rev., vol. 5, no. 3, pp. 442-463, May 2011.

[16] C. Dongre, J. van Weerd, G. A. J. Besselink, R. Martinez Vazquez, R. Osellame, G. Cerullo, R. van Weeghel, H. H. van den Vlekkert, H. J. W. M. Hoekstra, and M. Pollnau, "Modulation-frequency encoded multi-color fluorescent DNA analysis in an optofluidic chip," Lab Chip, vol. 11, no. 4, pp. 679-683, Feb. 2011.

[17] A. Schaap, Y. Bellouard, and T. Rohrlack, "Optofluidic lab-on-a-chip for rapid algae population screening," Biomed. Opt. Exp., vol. 2, no. 3, pp. 658-664, Mar. 2011.

[18] W. Wang, D. W. Kisker, D. H. Thamm, H. Shao, and K. L. Lear, "Optofluidic intracavity spectroscopy of canine hemangiosarcoma," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 58, no. 4, pp. 853-860, Apr. 2011.

[19] S. Lee, H. Chon, S. Y. Yoon, E. K. Lee, S. I. Chang, D. W. Lim, and J. Choo, "Fabrication of SERS-fluorescence dual modal nanoprobes and application to multiplex cancer cell imaging," Nanoscale, vol. 4, no. 1, pp. 124-129, 2012.

[20] H. Hwang, D. Han, Y. J. Oh, Y. K. Cho, K. H. Jeong, and J. K. Park, "In situ dynamic measurements of the enhanced SERS signal using an optoelectrofluidic SERS platform," Lab Chip, vol. 11, no. 15, pp. 2518-2525,2011.

[21] W. Song and D. Psaltis, "Optofluidic membrane interferometer: An imaging method for measuring microfluidic pressure and flow rate simultaneously on a chip," Biomicrofluidics, vol. 5, no. 4, p. 044110, Dec. 2011.

[22] N. de Souza, "Single-cell methods," Nat. Methods, vol. 9, no. 1, p. 35, Jan. 2012.

[23] X. Wang, S. Chen, M. Kong, Z. Wang, K. D. Costa, R. A. Li, and D. Sun, "Enhanced cell sorting and manipulation with combined optical tweezer and microfluidic chip technologies," Lab Chip, vol. 11, no. 21, pp. 3656-3662, Nov. 2011.

[24] S. Dochow, C. Krafft, U. Neugebauer, T. Bocklitz, T. Henkel, G. Mayer, J. Albert, and J. Popp, "Tumour cell identification by means of Raman spectroscopy in combination with optical traps and microfluidic environments," Lab Chip, vol. 11, no. 8, pp. 1484-1490, 2011.

[25] N. Bellini, K. C. Vishnubhatla, F. Bragheri, L. Ferrara, P. Minzioni, R. Ramponi, I. Cristiani, and R. Osellame, "Femtosecond laser fabricated monolithic chip for optical trapping and stretching of single cells," Opt. Exp., vol. 18, no. 5, pp. 4679-4688, Mar. 2010.