



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

**ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ**

# Σύγχρονοι Οπτικοί Βιοαισθητήρες

**Σκεύη Ιωάννου**

**Αριθμός Μητρώου: 48017047**

**Επιβλέπων Καθηγητής**

**Νεκτάριος Καλύβας, Καθηγητής**

*Αθήνα, Μάρτιος 2024*

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ο Επιβλέπων Καθηγητής

Νεκτάριος Καλύβας

Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

Αικατερίνη Σκουρολιάκου

Καθηγήτρια

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

Παντελεήμων Ασβεστάς

Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η υπογράφουσα Ιωάννου Σκεύη του Μιχαλάκη Ιωάννου, με αριθμό μητρώου 48017047 φοιτήτρια του Τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής της Σχολής Μηχανικών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του διπλώματός μου».

Ημερομηνία

11/03/2024

Η Δηλούσα



## **Περίληψη**

Ο τομέας των σύγχρονων οπτικών βιοαισθητήρων έχει σημειώσει αξιοσημείωτες εξελίξεις, οι οποίες οφείλονται στις καινοτομίες των οπτικών τεχνολογιών αλλά και στις εφαρμογές τους στη βιοανίχνευση. Η παρούσα εργασία παρέχει μια ολοκληρωμένη διερεύνηση των αρχών λειτουργίας και των εφαρμογών διαφόρων οπτικών βιοαισθητήρων. Ξεκινώντας με μια εισαγωγή στο ευρύτερο πλαίσιο, συζητούνται οι αρχές λειτουργίας των οπτικών αισθητήρων και η συσχέτισή τους με τις οπτικές ίνες. Στη συνέχεια διευκρινίζονται οι θεμελιώδεις αρχές λειτουργίας των οπτικών βιοαισθητήρων, ανοίγοντας το δρόμο για μια σε βάθος εξέταση των σύγχρονων οπτικών βιοαισθητήρων. Η εργασία εμβαθύνει σε συγκεκριμένες εφαρμογές των προηγμένων οπτικών βιοαισθητήρων σε κλινικό περιβάλλον, δίνοντας έμφαση στο ρόλο τους στις ιατρικές εξετάσεις. Τέλος, ολοκληρώνεται με τη σύνοψη των βασικών ευρημάτων και συνεισφορών στον τομέα των οπτικών βιοαισθητήρων, υπογραμμίζοντας τη σημασία και τον αντίκτυπο αυτών των τεχνολογιών σε ιατρικές, επιστημονικές και περιβαλλοντικές εφαρμογές. Οι βασικές αναφορές περιλαμβάνουν των οπτικό βιοαισθητήρα συμπληρωματικού ημιαγωγού μετάλλων-οξειδίων (CMOS).

*Λέξεις Κλειδιά: Οπτικοί Βιοαισθητήρες, CMOS, τεχνολογία βιοαισθητήρων, αναλυτικές εφαρμογές*

## **Abstract**

The field of modern optical biosensors has seen remarkable developments, which are due to innovations in optical technologies and their applications in biosensing. This paper provides a comprehensive investigation of the operating principles and applications of various optical biosensors. Starting with an introduction to the broader context, the operating principles of optical sensors and their correlation with optical fibers are discussed. The fundamental operating principles of optical biosensors are then clarified, paving the way for an in-depth examination of modern optical biosensors. The paper delves into specific applications of advanced optical biosensors in a clinical setting, with an emphasis on their role in medical examinations. At the end, it concludes with a summary of key findings and contributions to the field of optical biosensors, highlighting the importance and impact of these technologies in medical, scientific and environmental applications. Key references include the complementary metal-oxide semiconductor optical biosensor (CMOS).

*Keywords: Optical biosensors, CMOS biosensor, Biosensing technology, Bioanalytical applications*

**Ευχαριστίες:**

Εκφράζω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου στην αγαπημένη μου οικογένεια και τους αγαπημένους μου φίλους, των οποίων η σταθερή υποστήριξη και ενθάρρυνση αποτέλεσαν συνεχή πηγή έμπνευσης και κινήτρων καθ' όλη τη διάρκεια του ταξιδιού αυτής της διπλωματικής εργασίας. Επιπλέον, εκφράζω την ειλικρινή εκτίμησή στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Νεκτάριο Καλύβα, για την ανεκτίμητη συμβολή του στη μετάδοση πλήθους πληροφοριών και την παροχή απαραίτητης καθοδήγησης, η οποία εμπλούτισε σημαντικά το βάθος και το εύρος αυτής της ερευνητικής προσπάθειας.

**Περιεχόμενα**

<b>Περίληψη .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Εισαγωγή .....</b>	<b>11</b>
<b>2. Αρχή λειτουργίας οπτικών αισθητήρων .....</b>	<b>14</b>
2.1 Συσχέτιση οπτικών αισθητήρων και οπτικών ινών .....	15
<b>3. Βασική αρχή λειτουργίας οπτικών βιοαισθητήρων.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Σύγχρονοι οπτικοί βιοαισθητήρες .....</b>	<b>18</b>
4.1 Ανοσοαισθητήρες SPR.....	18
4.2 Οπτικός βιοαισθητήρας με βάση τη σκέδαση Raman (SERS) .....	19
4.1.2 Εντοπισμένος επιφανειακός πλασμονικός συντονισμός (LSPR).....	20
4.1.3 Απεικόνιση SPR (SPRi) .....	21
4.2 Ενζυμικοί βιοαισθητήρες .....	21
4.3 Οπτικοί βιοαισθητήρες γραφένιου .....	21
4.3.1 Βιοαισθητήρες επιφανειακού πλασμονικού συντονισμού γραφένιου .....	22
4.3.2 Βιοαισθητήρες επιφανειακού συντονισμού πλασμονίου οπτικών ινών γραφένιου ..	22
4.4 Βιοαισθητήρες φθορισμού ολικής εσωτερικής ανάκλασης (TIRF).....	23
4.5 Ελλειψομετρικοί βιοαισθητήρες .....	23
4.6 Βιοαισθητήρες φασματοσκοπίας (RifS) .....	24
4.7 Βιοαισθητήρες οπτικών ινών βιοφωταύγειας .....	24
4.8 Βιοαισθητήρες φθορισμού με κύματα απαγωγής .....	24
4.9 Οπτικός βιοαισθητήρας με βάση το CMOS.....	25
4.10 Χρωματομετρικοί οπτικοί βιοαισθητήρες.....	26
4.11 Οπτικοί βιοαισθητήρες με βάση το φθορισμό .....	26
4.11.1 Ο οπτικός βιοαισθητήρας φθορισμού ενισχυμένος με μέταλλο (MEF) .....	27
4.12 Φωτομετρικός οπτικός βιοαισθητήρας .....	27
4.12 Οπτικός βιοαισθητήρας point-of-care .....	27
4.13 Οπτικομαγνητικός βιοαισθητήρας .....	28
4.14 Οπτοηλεκτρονικοί βιοαισθητήρες.....	28
4.15 Οπτικός βιοαισθητήρας με κυματοδηγό σχισμής .....	29
4.16 Οπτικοί βιοαισθητήρες με βάση το συμβολόμετρο Sagnac.....	29
4.17 Οπτικοί βιοαισθητήρες πορώδους πυριτίου .....	30
<b>5. Κλινικές Εφαρμογές Σύγχρονων Οπτικών Βιοαισθητήρων .....</b>	<b>31</b>
5.1 Η χρήση των οπτικών βιοαισθητήρων στην εφαρμογή ιατρικών δοκιμών στον ιό Covid-19.....	31

5.1.1	Οπτικοί βιοαισθητήρες στην πρόωμη διάγνωση σήψης και του Covid-19 .....	31
5.2	Η χρήση των οπτικών βιοαισθητήρων στην εφαρμογή ιατρικών δοκιμών στην ουρική αρθρίτιδα .....	32
5.3	Η χρήση των οπτικών βιοαισθητήρων στην εφαρμογή ποικίλων ιατρικών εφαρμογών και μετρήσεων .....	32
5.4	Εφαρμογή των οπτικών βιοαισθητήρων στην ανίχνευση καρκίνου και μολυσματικών ασθενειών .....	33
5.4	Πρόοδος στις τεχνολογίες οπτικών βιοαισθητήρων για την ανίχνευση της καρδιακής τροπονίνης .....	34
5.6	Ιατρικές εφαρμογές οπτικών βιοαισθητήρων για την ανίχνευση ενδοκρινικών διαταραχών .....	35
5.7	Ιατρικές εφαρμογές οπτικών βιοαισθητήρων για ανίχνευση γονοτοξικότητας .....	35
5.8	Εφαρμογές οπτικών βιοαισθητήρων για την ανίχνευση παθολόγων οργανισμών .....	35
5.9	Εφαρμογές οπτικών βιοαισθητήρων για την ανίχνευση E. coli O157:H7 .....	36
5.10	Εφαρμογή οπτικών βιοαισθητήρων σε smartphone .....	36
5.11	Εξελίξεις στους οπτικούς βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο .....	36
5.12	Συνένωση των οπτικών βιοαισθητήρων για αντιμετώπιση διάφορων ασθενειών .....	37
5.13	Η χρήση οπτικών ινών σε οπτικούς βιοαισθητήρες για την ανίχνευση συγκεκριμένων ασθενειών .....	38
5.14	Η χρήση των οπτικών βιοαισθητήρων πορώδους πυριτίου για τις επιστήμες και τις περιβαλλοντικές εφαρμογές .....	39
5.15	Η χρήση των οπτικών βιοαισθητήρων για την εφαρμογή τους σε διαγνωστικές και αναλυτικές μεθόδους .....	39
<b>6.</b>	<b>Αναφορές στην Έρευνα για Οπτικούς Βιοαισθητήρες .....</b>	<b>41</b>
6.1	Βιοαισθητήρες με βάση οπτικούς βιοδείκτες για καρκίνο και τις μολυσματικές ασθένειες .....	42
6.2	Νευροϋβριδικά συστήματα με ενσωματωμένο CMOS για βιοαισθητήρες και νευροπροσθετική .....	42
6.3	Πολύπλοκος χημικός ανιχνευτής CMOS .....	43
6.4	Ελαχιστοποίηση ισχύος θορύβου σε CMOS Brain-Chip .....	44
6.5	Επιφανειακά τροποποιημένη συστοιχία ηλεκτροχημικών αισθητήρων CMOS IC που στοχεύει σε μεμονωμένα χρωμαφινικά κύτταρα .....	45
6.6	Υψηλή ευαισθησία των πλασματικών βιοαισθητήρων με βάση τον χαλκό .....	46
6.7	Διαθλασίμετρο με αισθητήρα εικόνας CMOS χωρίς φασματομετρία .....	47
6.8	Ενσωμάτωση ενός οπτικού βιοαισθητήρα CMOS σε ένα μικρορευστικό κανάλι για την ακριβή ανίχνευση βιολογικών δοκιμών σε εξετάσεις point-of-care .....	48
6.9	Πλατφόρμα χρωματομετρικής ανίχνευσης με βάση μικροσταγονίδια σε τσιπ απεικόνισης CMOS .....	48

6.10	Αισθητήρας επιφανειακού συντονισμού πλασμονίων οπτικών ινών για βιοανίχνευση σε εικόνες ορατού έως εγγύς υπέρυθρου .....	49
6.11	Ένας πολυτροπικός απεικονιστής CMOS με βάση την απεικόνιση διπλής εστίασης..	50
6.12	Μια πολυλειτουργική συστοιχία βιοαισθητήρων CMOS με ανίχνευση υποβοηθούμενη από DEP στο τσιπ για ταχεία ανίχνευση αναλυτών χαμηλής συγκέντρωσης και χειρισμό σωματιδίων στενού βρόχου χωρίς εξωτερικά ηλεκτρόδια.....	50
6.13	Συμβατός με CMOS βιοαισθητήρας τρανζίστορ πεδίου-επίδρασης νανοσυρμάτων πυριτίου .....	51
6.14	Μέτρηση του δείκτη διάθλασης χρησιμοποιώντας φωτοδίοδο SOI με κεραία SP προς συμβατό με SOI-CMOS ολοκληρωμένο οπτικό βιοαισθητήρα.....	52
6.15	Ανασκόπηση της πρόσφατης προόδου στην απεικόνιση και ανίχνευση χωρίς φακούς.....	53
6.16	Παρακολούθηση πτητικών δεικτών λοίμωξης με τη χρήση φωσφορίζοντων βιοανιχνευτών με βάση το CMOS .....	53
6.17	Μικρορευστικός ανοσοαισθητήρας για ταχεία και εξαιρετικά ευαίσθητη ποσοτικοποίηση της σιελογόνου κορτιζόλης.....	54
<b>7.</b>	<b>Συμπέρασμα.....</b>	<b>55</b>
<b>8.</b>	<b>Πίνακας Συντομογραφιών.....</b>	<b>8</b>
<b>9.</b>	<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>56</b>



**Πίνακας Συντομογραφιών**

Συντομογραφία	Επεξήγηση
Ag	Ασήμι
Al	Αλουμίνιο
ANAs	Αντιτυρηνικά αντισώματα
ATR	Εξασθενημένη ολική ανάκλαση
Au	Χρυσό
AuNPs	Νανοσωματίδια χρυσού
BP	Νευρωνικό δίκτυο οπισθοδιάδοσης
BRE	Στοιχείο βιομοριακής αναγνώρισης
cfDNA	Ελεύθερο εμβρυϊκό δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
CMOS	Συμπληρωματικός ημιαγωγός μετάλλου-οξειδίου
CO <sub>2</sub>	Διοξειδίου του άνθρακα
cTnI	Καρδιακής τροπονίνης I
cTnT	Καρδιακής τροπονίνης T
Cu	Χαλκός
dB	Decibel
DEP	Διηλεκτροφόρησης
DNA	Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
DSP	Ψηφιακή επεξεργασία σήματος
E. coli	Escherichia coli
EDC	Χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές
EPIFM	Μικροσκοπία φθορισμού
FDTD	Πεπερασμένη διαφορά στο πεδίο του χρόνου
FO-SPR	Βιοαισθητήρας επιφανειακού συντονισμού πλασμονίων οπτικών ινών
GMOs	Γενετικά τροποποιημένοι οργανισμοί.
GO	Οξειδίου του γραφενίου

ΣΥΓΧΡΟΝΟΙ ΟΠΤΙΚΟΙ ΒΙΟΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ

<b>IgG</b>	Ανοσοσφαιρίνη G
<b>IUPAC</b>	Διεθνής Ένωση Καθαρής και Εφαρμοσμένης Χημείας
<b>LED</b>	Δίοδος εκπομπής φωτός
<b>LSP</b>	Εντοπισμένο επιφανειακό πλάσμα
<b>LSPR</b>	Εντοπισμένος επιφανειακός πλάσματικός συντονισμός
<b>M</b>	Mega
<b>MEAs</b>	Επίπεδες συστοιχίες μικροηλεκτροδίων
<b>MEF</b>	Φθορισμός ενισχυμένος από μέταλλα
<b>MEMS</b>	Μικροηλεκτρομηχανικά συστήματα
<b>mL</b>	Χιλιοστόλιτρο
<b>MOST</b>	Ολοκληρωμένο κύκλωμα MOS
<b>MPOCT</b>	Τεχνολογία κινητών σημείων περίθαλψης
<b>NEMS</b>	Νανοηλεκτρομηχανικά συστήματα
<b>NIR</b>	Εγγύς υπέρυθρο
<b>nm</b>	Νανόμετρα
<b>OEG</b>	Ολιγοαιθυλενογλυκόλη
<b>PCR</b>	Αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης
<b>PDMS</b>	Πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο
<b>pixel</b>	Εικονοστοιχείο
<b>pM</b>	Picomolar
<b>POC</b>	Point-of-care
<b>PPG</b>	Παλμικής φωτοπληθυσμογραφίας
<b>PSi</b>	Πορώδες πυρίτιο
<b>RI</b>	Δείκτης διάθλασης
<b>RifS</b>	Βιοαισθητήρες φασματοσκοπίας
<b>RIU</b>	Μονάδα δείκτη διάθλασης
<b>SAH</b>	Υποαραχνοειδή αιμορραγία
<b>SAM</b>	Αυτοσυναρμολογούμενη μονοστιβάδα

ΣΥΓΧΡΟΝΟΙ ΟΠΤΙΚΟΙ ΒΙΟΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ

<b>SERS</b>	Φασματοσκοπία Raman με ενίσχυση επιφάνειας
<b>SI</b>	Συμβολόμετρο Sagnac
<b>SiNW FET</b>	Τρανζίστορ πεδίου-επίδρασης νανοσυρμάτων πυριτίου.
<b>SNN</b>	Νευρωνικά δίκτυα αιχμής
<b>SNR</b>	Λόγος σήματος προς θόρυβο
<b>SOI</b>	Πυρίτιο σε μονωτή
<b>SP</b>	Επιφανειακό πλασμόνιο
<b>SPR</b>	Βιοαισθητήρας επιφανειακού συντονισμού πλασμονίων
<b>SPRi</b>	Απεικόνιση συντονισμού επιφάνειας πλασμονίων
<b>TDM</b>	Αλγόριθμος πολυπλεξίας διαίρεσης χρόνου
<b>TIR</b>	Ολικής εσωτερικής ανάκλασης
<b>TIRF</b>	Βιοαισθητήρες φθορισμού ολικής εσωτερικής ανάκλασης
<b>TIRMF</b>	Σύστημα μικροσκοπίας ολικής εσωτερικής ανάκλασης
<b>TnC</b>	Τροπονίνη C
<b>TnI</b>	Τροπονίνη I
<b>TnT</b>	Τροπονίνη T
<b>VIS</b>	Ορατό υπέρυθρο
<b>μg</b>	Μικρογραμμάρια

## Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>

### Εισαγωγή

#### 1. Εισαγωγή

Οι βιοαισθητήρες αποτελούν μία έξυπνη λύση για την ανάλυση στοιχείων και διαφόρων μοριακών καθώς και χημικών ενώσεων. Κάποια από τα θετικά τους χαρακτηριστικά είναι η υψηλή ανιχνευσιμότητα, η ενσωμάτωση τους σε φορητά συστήματα, η εύκολη αυτοματοποίηση, η λειτουργικότητα τους σε πραγματικό χρόνο, η ευελιξία και τέλος το χαμηλό κόστος το οποίο διαθέτουν.

Οι παραπάνω ιδιότητες χαρακτηρίζουν τους βιοαισθητήρες ως πολυλειτουργικές συσκευές, με ποικίλες εφαρμογές στην ιατρική διάγνωση, σε βιοφαρμακευτικές εφαρμογές, σε ανοσολογικές αναλύσεις στην ανάλυση τροφίμων στο έλεγχο φαρμάκων καθώς και στη μηχανική ιστών (Goode *et all*,2015).

Τα μέρη από τα οποία αποτελούνται οι βιοαισθητήρες είναι αρχικά το βιολογικό τμήμα δηλαδή, οποιοδήποτε βιοστοιχείο που καθίσταται απαραίτητο να αναγνωριστεί, και είναι συνδεδεμένο ή ενσωματωμένο σε ένα μεταλλάκτη. Στο παρόν τμήμα, ανιχνεύεται το ακινιτοποιημένο βιοσυστατικό (κύτταρο, αντίσωμα, ιστός) και διεξάγεται η χημική αντίδραση. Στην συνέχεια ο αναλυτής με την σειρά του, αναγνωρίζει την βιολογική αντίδραση με την βοήθεια του ηλεκτρονικού τμήματος, το οποίο αποτελείται από τη μονάδα επεξεργασίας και την ανιχνευτική διάταξη. Τέλος ο μεταλλάκτης μετατρέπει το μετρούμενο ηλεκτρικό σήμα και το οδηγεί στη μονάδα επεξεργασίας (Εικόνα 1) (Hammond *et all*,2016).



Εικόνα 1: Γραφική απεικόνιση του βιοαισθητήρα. Τα εξαρτήματά του περιλαμβάνουν μονάδες ανίχνευσης, μετατροπής σήματος και μονάδα επεξεργασίας. (Προσαρμοσμένη από: Damborský *et all*,2016).

Σύμφωνα με την International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), ο όρος βιοαισθητήρας ορίζεται ως «μια ανεξάρτητη ενσωματωμένη διάταξη μετατροπέα-υποδοχέα, η οποία είναι ικανή να παρέχει επιλεκτικές ποσοτικές ή ημιποσοτικές αναλυτικές πληροφορίες χρησιμοποιώντας ένα βιολογικό στοιχείο αναγνώρισης». Ένας βιοαισθητήρας αποτελείται από μια αναλυτική διάταξη που ενσωματώνει ένα βιολογικό στοιχείο το οποίο είναι στενά συνδεδεμένο ή ενσωματωμένο σε έναν μεταλλάκτη. Στη συνέχεια, η μεταβολή των φυσικοχημικών ιδιοτήτων που καταγράφονται από τον μεταλλάκτη παρέχει ένα ποσοτικό σήμα που μπορεί περαιτέρω να επεξεργαστεί (Thevenot *et al*,2001).

Επομένως, οι βιοαισθητήρες ταξινομούνται ανάλογα με τη φύση των βιοστοιχείων αλλά και τον μεταλλάκτη που χρησιμοποιούν. Στην πληθώρα των περιπτώσεων τα στοιχεία βιολογικής αναγνώρισης τα οποία χρησιμοποιούνται στους βιοαισθητήρες διακρίνονται σε δύο ομάδες. Αρχικά, η πρώτη κατηγορία είναι οι βιοκαταλυτική ομάδα που αποτελείται από ένζυμα, ιστούς και κύτταρα. Αισθητήρες που εντοπίζονται στην παρούσα ομάδα ορίζονται ως ενζυμική βιοαισθητήρες. Η ομάδα αντίδρασης συγγένειας, όπου και είναι η δεύτερη κατηγορία, αποτελείται από αντισώματα, υποδοχείς κυττάρων και νουκλεϊκά οξέα. Αισθητήρες που βρίσκονται σε αυτή την κατηγορία ορίζονται ως βιοαισθητήρες συγγενείας (Goode *et al*,2015).

Αρχικά οι ποτενσιομετρικοί και αμπερομετρικοί μεταλλάκτες ανήκουν στην κατηγορία των ηλεκτροχημικών βιοαισθητήρων όπου, μετρούν τη μεταβολή των ρευμάτων και των τάσεων που παράγονται. Στην συνέχεια ακολουθούν οι μαγνητικοί όπου ο μεταλλάκτης τους είναι οι πιεζοηλεκτρικοί κρύσταλλοι. Κατόπιν, οι οπτικοί όπου διαθέτουν μεταλλάκτες που λειτουργούν με φθορισμό, φωταύγεια κλπ. και τέλος, οι θερμοδομετρικοί όπου έχουν ως μεταλλάκτη τους το θερμίστορ (Πίνακας 1) (Mehrotra, 2016).

Πίνακας 1: Γενικά χαρακτηριστικά των βιοαισθητήρων

Βιοαισθητήρας	Μεταλλάκτης	Εφαρμογή
<b>Ηλεκτροχημικοί</b>	Αμπερομετρικοί Βολταμμετρικοί Ποτενσιομετρική	Οργανιδίων Ανοσοαισθητήρες Ενζυμικοί
<b>Μαγνητικοί</b>	Πιεζοηλεκτρικοί Κρύσταλλοι	Ανοσοαισθητήρες
<b>Οπτικοί</b>	Ανιχνευτές Απορρόφησης Φθορισμού Φωταύγειας Συμβολής	Ανοσοαισθητήρες Ενζυμικοί
<b>Θερμιδομετρικοί</b>	Θερμίστορ	Ανοσοαισθητήρες Ενζυμικοί

## Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>

### Αρχή Λειτουργίας Οπτικών Αισθητήρων

#### 2. Αρχή λειτουργίας οπτικών αισθητήρων

Η πολυλειτουργικότητα και συνάμα η υψηλή ευαισθησία που παρέχουν οι οπτικοί αισθητήρες τους καθιστούν ως το καταλληλότερο σύστημα για την εξατομικευμένη παρακολούθηση παραμέτρων υγείας και όχι μόνο. Επιπρόσθετα, έχουν την δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν σε ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών που κυμαίνεται από μια απλή ανίχνευση έως την παροχή τεχνητής όρασης σε ένα σύστημα αναγνώρισης αντικειμένων.

Η βασική αρχή λειτουργίας των οπτικών αισθητήρων βασίζεται στην παρακολούθηση της μεταβολής της έντασης ή της φάσης του φωτός και της δημιουργίας δευτερογενών φορέων, e- όταν αλληλοεπιδρούν με την ύλη (Εικόνα 2). Αναλυτικότερα, οι ιδιότητες των αισθητήρων αυτών ορίζονται ως η ανθεκτικότητα, η αξιοπιστία, η ευαισθησία καθώς και η ελευθερία του συστήματος από ηλεκτρομαγνητικές παρεμβολές. Εν κατακλείδι αποτελούν μια άκρως οικονομική τεχνολογία που επί του παρόντος την καθιστά πρωταρχική επιλογή (Guo *et al.*, 2021). Είναι σύνηθες να τοποθετούνται είτε εξωτερικά είτε εσωτερικά σε μια συσκευή (Chen & Wang, 2020).

Οι οπτικοί αισθητήρες οι οποίοι τοποθετούνται εξωτερικά, συγκεντρώνουν και μεταδίδουν μια απαιτούμενη ποσότητα φωτός. Αντίθετα, οι οπτικοί αισθητήρες που βρίσκονται εσωτερικά σε ένα σύστημα χρησιμοποιούνται συνήθως για τη μέτρηση και τις αλλαγές που προκύπτουν σχετικά με την κατεύθυνση του φωτός. Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι εσωτερικοί οπτικοί αισθητήρες ενσωματώνονται σε μια οπτική ίνα οι άλλες συσκευές. Παράλληλα, στους οπτικούς αισθητήρες χρησιμοποιούνται διάφοροι τύποι πηγών φωτός, οι δύο συνήθεις είναι οι δίοδοι εκπομπής φωτός (LED) και η ενίσχυση φωτός με διεγερμένη ακτινοβολία εκπομπής (LASER) (Tan *et al.*, 2020).



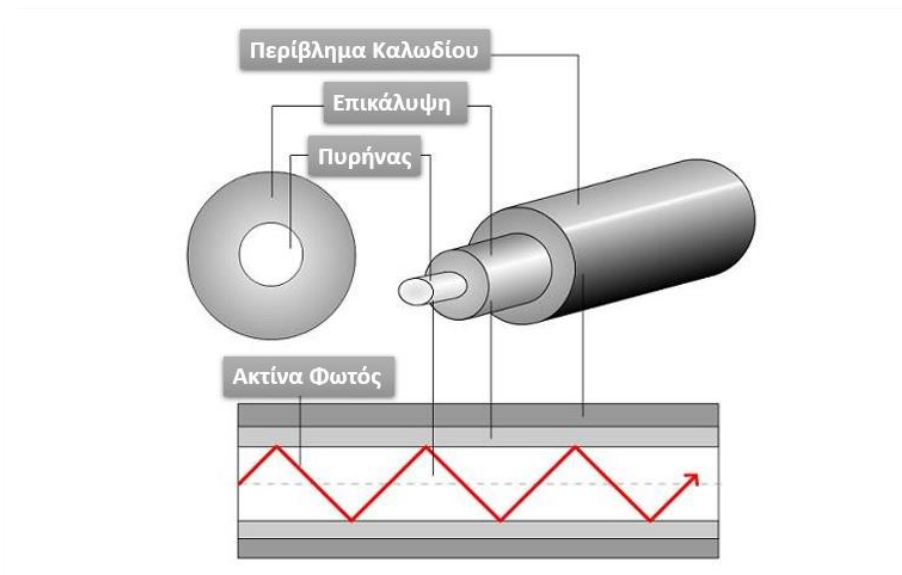
Εικόνα 2: Διάγραμμα του συστήματος οπτικών αισθητήρων. (Προσαρμοσμένη από: Dhatchayeny *et al.*, 2019)

## 2.1 Συσχέτιση οπτικών αισθητήρων και οπτικών ινών

Είναι ευρύτατα διαδεδομένη η άποψη ότι οι οπτικές ίνες, μεταφέρουν περισσότερες πληροφορίες από τα συμβατικά χάλκινα καλώδια, λόγω του υψηλότερου εύρους ζώνης που διαθέτουν και ταυτόχρονα των υψηλών ταχυτήτων τους. Η διαπίστωση αυτή δεν αποτελεί λεκτική υπερβολή διότι το γυαλί δεν άγει τον ηλεκτρισμό, έτσι δεν υπόκεινται σε ηλεκτρομαγνητικές παρεμβολές με αποτέλεσμα οι απώλειες του σήματός τους να ελαχιστοποιούνται.

Παράλληλα, οι οπτικές ίνες βασίζονται στην τεχνολογία που μεταφέρει πληροφορίες ως παλμούς φωτός κατά μήκος μιας γυάλινης ή πλαστικής ίνας. Τα καλώδια που χρησιμοποιούν δύναται να περιέχουν πληθώρα γυάλινων ινών που φτάνουν σε αριθμό μέχρι και μερικές εκατοντάδες. Μέσω των καλωδίων μεταδίδουν δεδομένα τα οποία φέρουν τη μορφή σωματιδίων φωτός, ή φωτονίων, που δονούνται ρυθμικά μέσω των καλωδίων. Ο πυρήνας σε συνδυασμό με το στρώμα γυαλιού που τον περιβάλλει, δηλαδή το περίβλημα, έχουν διαφορετικό δείκτη διάθλασης που κάμπτε το εισερχόμενο φως υπό ορισμένη γωνία.

Βέβαια, όταν τα φωτεινά σήματα αποστέλλονται μέσω του καλωδίου οπτικών ινών, αυτά με την σειρά τους ανακλώνται από τον πυρήνα και το περίβλημα ακολουθώντας μια διαδικασία που ονομάζεται ολική εσωτερική ανάκλαση. Κατά τη διάρκεια της μετάδοσης το σήμα ενδέχεται να χρειάζεται περιοδική ενίσχυση. Παρ' όλα αυτά οι οπτικές ίνες θεωρούνται άμεσα συνδεδεμένες με τον τομέα των οπτικών αισθητήρων διότι, παρέχεται ο ακριβής φωτισμός (Chen & Wang, 2020).



Εικόνα 3: Εξαρτήματα καλωδίου οπτικών ινών (Προσαρμοσμένη από: Messai, 2016)



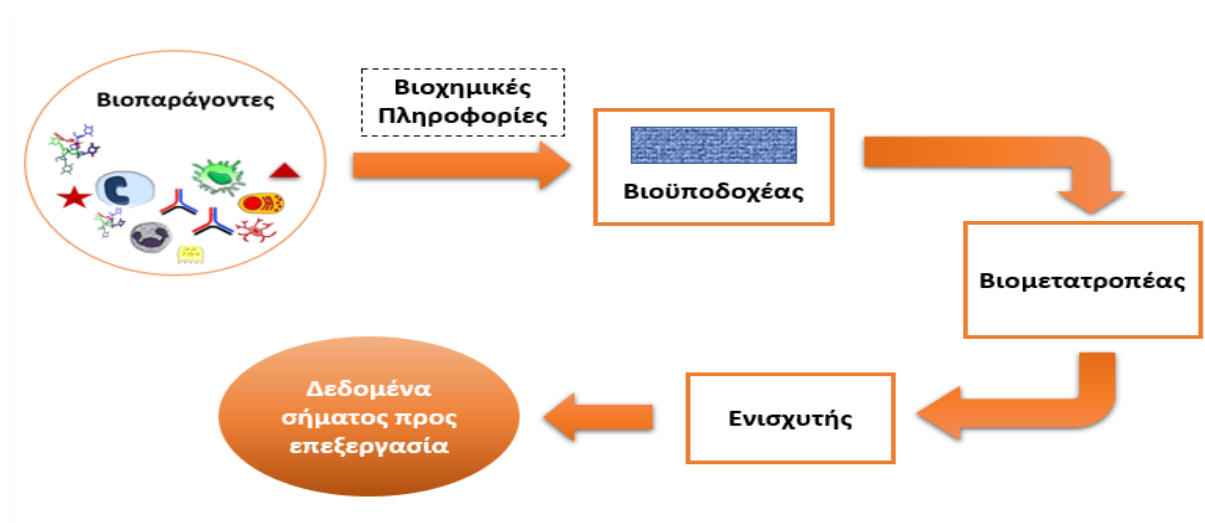
## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>

### Βασική αρχή λειτουργίας οπτικών βιοαισθητήρων

#### 3. Βασική αρχή λειτουργίας οπτικών βιοαισθητήρων

Εκείνο που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι το γεγονός ότι, αξίζει να αναρωτηθεί κανείς τι είναι τελικά ο οπτικός βιοαισθητήρας και για ποιο λόγο προτιμάτε σε σχέση με άλλες τεχνολογίες; Την απάντηση στο πιο πάνω ερώτημα έρχεται να δώσει ο Pranveer Singh. Στο επιστημονικό αυτό άρθρο εκφράζεται η άποψη ότι οι οπτικοί βιοαισθητήρες προσφέρουν διακριτά πλεονεκτήματα έναντι των παραδοσιακών αναλυτικών τεχνικών, καθώς έχουν την δυνατότητα να παρέχουν ανίχνευση βιολογικών και χημικών ουσιών σε πραγματικό χρόνο με ιδιαίτερα ευαίσθητο, ειδικό και οικονομικά αποδοτικό τρόπο. Συνεπώς, τα πλεονεκτήματα τους περιλαμβάνουν την υψηλή εξειδίκευση, ευαισθησία, μικρό μέγεθος και φυσικά αποτελεί μια οικονομική λύση για πολλούς χρήστες σε διάφορους τομείς (Singh, 2017).

Η αρχή λειτουργίας ενός οπτικού βιοαισθητήρα είναι πως ορίζεται ως μια συσκευή που ανιχνεύει χημικές αντιδράσεις όπου η ένωση ανίχνευσης του είναι ένα αντίσωμα, ένζυμο ή νουκλειικά οξέα τα οποία είναι βιολογικής προέλευσης. Εκπέμπουν ένα οπτικό σήμα του οποίου η ένταση είναι ευθέως ανάλογη της συγκέντρωσης του αναλυτή. Αναλυτής ονομάζεται η ουσία που καταγράφει ο αισθητήρας. Επιπλέον, χρησιμοποιούν έναν οπτικό μετατροπέα ο οποίος μπορεί να βασίζεται σε φθορισμό, φωταύγεια, εσωτερική ανάκλαση, απορρόφηση ή φασματοσκοπία σκέδασης φωτός (Raman και Rayleigh).



Εικόνα 4: Βασική αρχή λειτουργίας του βιοαισθητήρα (Προσαρμοσμένη από: Singh et al., 2015)

Αυτή η ένωση βιοαισθητήρα αλληλοεπιδρά με το δείγμα και παρακολουθεί την διαφορά μεταξύ της εισερχόμενης και της εξερχόμενης πηγής φωτός με αποτέλεσμα η οπτική αλλαγή να εντοπίζεται από έναν ανιχνευτή (Mancuso *et al.*, 2022) (Εικόνα 4). Ωστόσο, η οπτική βιοανίχνευση συμπληρώνεται περαιτέρω με διεπιστημονικές προσεγγίσεις όπως τα μικροηλεκτρομηχανικά συστήματα (MEMS), οι μικρο/νανοτεχνολογίες (NEMS), η μοριακή βιολογία, η βιοτεχνολογία και τέλος η χημεία.

Οι οπτικοί βιοαισθητήρες εφαρμόζονται στην υγειονομική περίθαλψη, στις περιβαλλοντικές αναλύσεις και στη βιομηχανία βιοτεχνολογίας. Είναι αξιοπρόσεκτο ότι οι εφαρμογές αυτές επωφελούνται από πολλά πλεονεκτήματα, όπως η χαμηλή συγκέντρωση και ποσότητα του απαιτούμενου αναλυτή, η ταχεία ολοκλήρωση της ανάλυσης και ιδιαίτερα η δυνατότητα επαναχρησιμοποίησης του αισθητήρα (Singh *et al.*, 2015).

---

## Κεφάλαιο 4°

---

### Σύγχρονοι οπτικοί βιοαισθητήρες

---

#### 4.1 Ανοσοαισθητήρες SPR

Εδώ και πολλά χρόνια, η πλασμονική τεχνολογία αποτελεί υψίστης σημασίας στον τομέα των βιοαισθητήρων λόγω των ιδιαίτερων οπτικών χαρακτηριστικών των πλασμονικών νανοδομών συντονισμού. Αφενός, οι συνθήκες συντονισμού παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της ευαισθησίας και της ειδικότητας της μοριακής ανίχνευσης και αφετέρου, ο σχεδιασμός, η κατασκευή και η βελτιστοποίηση του πλασμονικού υποστρώματος έχουν λάβει μεγάλη προσοχή από τους ερευνητές.

Προκειμένου να δημιουργηθούν πρακτικοί βιοαισθητήρες που καθιστούνται ικανά να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή ζωή, ο σωστός συνδυασμός υλικών, αρχιτεκτονικών και λειτουργιών είναι απαραίτητο να συνδυαστεί. Με μια πιο διεξοδική ματιά, αναμφίβολα οι βιοαισθητήρες αλλά ταυτόχρονα και οι αισθητήρες που έχουν ως βασική αρχή τους των SPR έχουν κάνει σημαντικά βήματα προόδου.

Οι βιοαισθητήρες SPR είναι τεχνολογίες αιχμής που χρησιμοποιούνται συχνά λόγω της αυξημένης ευαισθησίας τους, της ευκολίας χρήσης και της ικανότητάς τους να παρέχουν δεδομένα άμεσα. Ο «*RH Ritchie (1957)*», παρατήρησε πρώτος αυτό το φαινόμενο και παρουσίασε ότι υπήρχε απώλεια ενέργειας όταν τα ηλεκτρόνια διαπερνούσαν το μέταλλο, γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη του όρου «μεταλλικό πλασμόνιο» για να περιγράψει τις ταλαντώσεις στην εσωτερική πυκνότητα των ηλεκτρονίων του μετάλλου.

Ως φορτισμένα σωματίδια που αντιδρούν ως ομάδα σε ένα εξωτερικό ερέθισμα, ο όρος «πλασμόνιο» προήλθε από την ιδέα του «πλάσματος» (Garzón *et al.*, 2019). Τα επιφανειακά φαινόμενα που διαδραματίζονται σε ένα λεπτό στρώμα μετάλλου μελετώνται μέσω της τεχνικής του επιφανειακού συντονισμού πλασμονίων (Surface Plasmon Resonance, SPR), το οποίο ορίζεται ως ένα φαινόμενο της φυσικής οπτικής. Όταν πολωμένο φως ακτινοβολείται υπό ακριβή γωνία στην επιφάνεια του μετάλλου, όπου συναντώνται τα δύο μέσα, εμφανίζεται το φαινόμενο SPR.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η ένταση του φωτός που ανακλάται στη γωνία συντονισμού να μειώνεται, οδηγώντας έτσι στο σχηματισμό επιφανειακών πλασμονίων. Συνεκδοχικά από τα παραπάνω προκύπτει ότι οι βιοαισθητήρες τύπου SPR είναι χρήσιμοι σε διάφορους τομείς, όπως η βιολογία, τα τρόφιμα, το περιβάλλον και η ιατρική. Γίνεται, επομένως, εύκολα

αντιληπτό ότι η τεχνολογία αυτή είναι χρήσιμη για την ανάπτυξη εξαιρετικά ευαίσθητων και ειδικών βιοαισθητήρων, με γρήγορους χρόνους αντίδρασης, τεχνικές χωρίς επισήμανση και δυνατότητα εργαστηριακών δοκιμών στο τομέα της ιατρικής διάγνωσης (Miyazaki *et al.*, 2017).

#### 4.2 Οπτικός βιοαισθητήρας με βάση τη σκέδαση Raman (SERS)

Η δυνατότητα των τεχνικών φασματοσκοπίας Raman να προσδιορίζουν τα χημικά συστατικά, τα δομικά καθώς και τα λειτουργικά χαρακτηριστικά των βιομορίων έχει προκαλέσει αύξηση του ενδιαφέροντος για τη δημιουργία νέων πλατφορμών με χρήση τους σε τεχνολογίες βιοαισθητήρων. Η σκέδαση Raman αποτελεί αποτέλεσμα διαδικασιών ανελαστικής σκέδασης του φωτός, οι οποίες προκαλούν την εκπομπή του σκεδαζόμενου φωτός σε μια ξεχωριστή συχνότητα η οποία σχετίζεται με τις μοριακές δονήσεις του μορίου που ανιχνεύεται. Δεδομένου ότι η αυθόρμητη σκέδαση Raman είναι συνήθως ασθενής, υπάρχει πιθανότητα να είναι δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ της έντονης σκέδασης Rayleigh και του ασθενούς ανελαστικά σκεδαζόμενου φωτός.

Η χρήση της συχνότητας διέγερσης συντονισμού αποτελεί μια μέθοδος με σκοπό την ενίσχυση του σήματος Raman. Όταν μία από τις συχνότητες της ηλεκτρονικής μετάβασης του υπό μελέτη μορίου και η συχνότητα του προσπίπτοντος φωτός συμπίπτουν, παρατηρείται η σκέδαση Raman συντονισμού. Συγκρίνοντας την αναφερόμενη συμφωνία συχνοτήτων σε σχέση με την κοινή σκέδαση Raman, όπου μόνο ένα πολύ μικρό κλάσμα των διεγερμένων φωτονίων δημιουργεί ακτινοβολία, τα οπτικά σήματα βελτιώνονται ραγδαία.

Κάνοντας χρήση των νανοετικετών SERS με μόριο αναφοράς Raman, η ανίχνευση διαχωρίζεται συχνά σε δύο τρόπους, την άμεση και την έμμεση ανίχνευση. Όσον αφορά την άμεση ανίχνευση, τα φάσματα Raman των βιομορίων που έχουν προσροφηθεί σε νανοδομημένα υποστρώματα με ενεργό SERS λαμβάνονται χρησιμοποιώντας τη μέθοδο χωρίς επισήμανσης.

Η χρήση της άμεσης ανίχνευσης στην περίπτωση πολύπλοκων δειγμάτων αποτελεί πρόκληση λόγω της επιρροής του σήματος υποβάθρου, δεδομένου ότι, στην άμεση τεχνική, τυχόν αλλαγές στο περιβάλλον του βιομορίου επηρεάζουν το φάσμα Raman. Αντίθετα, η έμμεση προσέγγιση χρησιμοποιεί την ανίχνευση του δονητικού φάσματος ενός μορίου, το οποίο είναι μια χημική ένωση συχνότερα μια χρωστική, με σχετικά μεγάλη διατομή σκέδασης, που παράγει έντονες ζώνες του φάσματος SERS. Εν κατακλείδι, η SERS ή επιφανειακά ενισχυμένη σκέδαση Ραμάν, είναι μια ισχυρή και ευαίσθητη μέθοδος με σκοπό την ανίχνευση

μορίων δακτυλικών αποτυπωμάτων αλλά και για τη διερεύνηση πολλών επιφανειακών χημικών αντιδράσεων (Serebrennikova *et al.*, 2021).

#### 4.1.2 Εντοπισμένος επιφανειακός πλασμαονικός συντονισμός (LSPR)

Η τρέχουσα βιοαναλυτική χρησιμοποιεί όλο και συχνότερα πλασμαονικές διατάξεις, αισθητήρες και αρχές ανάγνωσης. Η πλασμαονική είναι ένας κλάδος της φυσικής που χρησιμοποιεί τις ιδιαίτερες οπτικές ιδιότητες των μεταλλικών και μεταλλοϋβριδικών νανοδομών. Η συμπεριφορά αυτή βασίζεται στην έντονη αλληλεπίδραση των ελεύθερων φορέων του φορτίου αυτών των υλικών σε συνδυασμό με το προσπίπτον φως.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση του εντοπισμένου επιφανειακού πλασμαονικού συντονισμού (LSPR) σε συγκεκριμένα μήκη κύματος. Όταν ένα επιφανειακό πλασμαονικό περιέχεται σε νανοσωματίδιο μεγέθους συγκρίσιμου ή ακόμη και μικρότερου από το μήκος κύματος του φωτός που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία του πλασμαονίου, αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενός εντοπισμένου επιφανειακού πλασμαονίου (LSP). Ένα ηλεκτρικό πεδίο στο οποίο υπάρχει ταλάντωση στην περίπτωση όπου ένα μικροσκοπικό, σφαιρικό μεταλλικό νανοσωματίδιο εκτίθεται στο φως προκαλεί τα ηλεκτρόνια αγωγιμότητας να ταλαντώνονται με συνοχή.

Βάση της αλληλεπίδρασης Coulomb που υπάρχει μεταξύ ηλεκτρονίων και πυρήνων άγεται μια δύναμη επαναφοράς και κατά συνέπεια το νέφος ηλεκτρονίων ωθείται να μετακινηθεί από την αρχική του θέση. Οι ταλαντώσεις των φορτίων αυτών στην περιοχή της νανοκλίμακας, δημιουργούν μια ισχυρή ζώνη συντονισμού τόσο στην απορρόφηση όσο και στη σκέδαση, ανοίγοντας ένα ευρύ φάσμα πιθανών χρήσεων. Σε γενικές γραμμές, τα εγγενή χαρακτηριστικά των πλασμαονικών νανοδομών, συμπεριλαμβανομένων του υλικού, της γεωμετρίας, της μορφής και της διάστασης, οδηγούν σε ισχυρή και διακριτή οπτική απόκριση.

Οι αποεστιασμένοι φορείς φορτίου σε μεταλλικά αντικείμενα με διάμετρο μικρότερη από το μήκος κύματος του φωτός αποτελούν τη φυσική βάση για το φαινόμενο της ανίχνευσης LSPR. Δύο σημαντικές επιδράσεις του LSP είναι αρχικά ότι παρατηρείται μια σημαντική ενίσχυση των ηλεκτρικών πεδίων κοντά στην επιφάνεια του σωματιδίου, και επιπλέον στην οπτική απορρόφηση του σωματιδίου η συχνότητα ορίζεται ως μέγιστη στο συντονισμό πλασμαονίου. Όσον αφορά τη μορφή του νανοσωματιδίου έχει την δυνατότητα επίσης να χρησιμοποιηθεί και για τη ρύθμιση του επιφανειακού συντονισμού πλασμαονίου. Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι, όσο αυξάνεται η απόσταση μεταξύ επιφάνειας και νανοσωματιδίου, η ενίσχυση μειώνεται ραγδαία (Csáki *et al.*, 2018).

### 4.1.3 Απεικόνιση SPR (SPRi)

Συνδυάζοντας την ευαισθησία του SPR και τη χωρική απεικόνιση σε μορφή μικροσυστοιχίας, η απεικόνιση SPR (SPRi) προάγει την ανάλυση SPR, επιτρέποντας την ταυτόχρονη διερεύνηση πολλών διαφορετικών αλληλεπιδράσεων. Μια διευκρίνιση στο σημείο αυτό είναι απαραίτητη διότι η SPRi δίνει την δυνατότητα να εξεταστούν λεπτομερώς περίπλοκα σχεδιασμένα μόρια με πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις.

Παράλληλα, η εφαρμογή του SPRi στο τομέα της κλινικής χημείας καθώς και της ιατρικής στην περίπτωση που είναι επιθυμητό να ελεγχθούν βιοδείκτες και θεραπευτικοί στόχοι καθιστάτε ιδανική. Με άλλα λόγια, έχει λαμπρό μέλλον λόγω της υψηλής απόδοσης, της ευαισθησίας και της ικανότητάς του να παράγει χωρικά διαχωρισμένες εικόνες των βιολογικών αλληλεπιδράσεων. Ανακεφαλαιώνοντας, όλα τα παραπάνω ορίζονται ως βασικά χαρακτηριστικά καθώς και πλεονεκτήματα της SPRi.

## 4.2 Ενζυμικοί βιοαισθητήρες

Μια ενζυμική αντίδραση πραγματοποιείται στην περίπτωση όπου μεταβάλλεται μια συγκεκριμένη περιοχή ενός ηλεκτρομαγνητικού φάσματος στην ορατή του περιοχή, αυτό αφορά τους οπτικούς βιοαισθητήρες. Βάση αυτού, δίνεται η δυνατότητα για παρακολούθηση της με την μέθοδο του φθορισμού, της οπτικής απορρόφησης και τέλος με την μέθοδο της βιοφωταύγειας καθώς και την χημειοφωταύγειας.

Η εξεταζόμενη ουσία του δείγματος επηρεάζεται από την ενζυμική αντίδραση με αποτέλεσμα, να υπάρχει τόσο οπτική όσο και ποσοτική μεταβολή. Κατά συνέπεια, ο ανιχνευτής του βιοαισθητήρα έχει την δυνατότητα να λαμβάνει οποιαδήποτε οπτική αλλαγή που προκαλείται από τη δραστηριότητα του ενζύμου, το οποίο βρίσκεται ακινητοποιημένο στο άκρο της οπτικής ίνας και το αποτέλεσμα μπορεί να μετρηθεί (Kaur *et al.*, 2022).

## 4.3 Οπτικοί βιοαισθητήρες γραφένιου

Λόγω των εξαιρετικών οπτικών, ηλεκτρικών και φυσικών ιδιοτήτων του, το γραφένιο έχει πολλές δυνατότητες στο τομέα της βιοανίχνευσης. Ειδικότερα, έχει ιδιαίτερες οπτικές ιδιότητες, όπως σημαντικά φαινόμενα που εξαρτώνται από την πόλωση και τη ρυθμιζόμενη απορρόφηση. Αυτό θέτει τις βάσεις για τη δημιουργία οπτικών βιοαισθητήρων με βάση το γραφένιο.

Η ανίχνευση μεμονωμένων κυττάρων, κυτταρικών σειρών, αντικαρκινικών φαρμάκων, πρωτεϊνών και αντιγόνων-αντισωμάτων καθίσταται δυνατή στους οπτικούς βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο. Αυτοί οι ολοκαίνουργιοι, εξαιρετικά αποτελεσματικοί οπτικοί

βιοαισθητήρες έχουν τη δυνατότητα να εντοπίσουν βιομοριακές αλληλεπιδράσεις και αλλαγές στην επιφανειακή δομή.

Ταυτόχρονα λειτουργούν αποτελεσματικά σε καθένα από αυτά τα σενάρια χάρη στους γρήγορους χρόνους ανίχνευσης, τα υψηλά επίπεδα ευαισθησίας και την ικανότητά τους για άμεση αντίδραση. Πρώτα απ' όλα, οι επιστήμονες ενδιαφέρονται εξαιρετικά για το γραφένιο λόγω των αξιοσημείωτων ηλεκτρικών ιδιοτήτων του. Η καλή αγωγιμότητα, η υψηλή βιώσιμη πυκνότητα ρεύματος και η υψηλή κινητικότητα φορέων αποτελούν τα βασικά χαρακτηριστικά του γραφενίου (Ji, G. *et al.*, 2022).

#### **4.3.1 Βιοαισθητήρες επιφανειακού πλασμονικού συντονισμού γραφενίου**

Η κατασκευή των βιοαισθητήρων επιφανειακού πλασμονικού συντονισμού γραφενίου, βασίζεται κυρίως στο χρυσό και τον άργυρο λόγω του ότι οι συχνότητες πλάσματος και των δύο μετάλλων, βρίσκονται στα ορατά τμήματα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος. Οι αισθητήρες που κατασκευάζονται από στοιχεία χρυσού και αργύρου έχουν, ωστόσο, μερικές εγγενείς αδυναμίες. Για παράδειγμα, όταν ο άργυρος εκτίθεται στον αέρα, η απόδοσή και η διάρκεια ζωής του μειώνονται και επιπλέον, τα βιομόρια έχουν κακή προσρόφηση χρυσού, γεγονός που μειώνει την ευαισθησία τους (Nurrohman, Chiu, 2021).

Με αυτό το τρόπο η απόδοση του αισθητήρα, παρεμποδίζεται από τη φασματική διεύρυνση που προκαλείται από τις μεταβάσεις μεταξύ των ζωνών. Επιπροσθέτως, η κακή βιοσυμβατότητα των μεμβρανών χρυσού και αργύρου θα μπορούσε να οδηγήσει σε απόρριψη των κυττάρων καθώς και σε παραπλανητικά σήματα τα οποία θα αναγνωρίζονται από τον βιοαισθητήρα.

Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο στην περίπτωση των βιοαισθητήρων με βάση τους το γραφένιο. Ένας βιοαισθητήρας επιφανειακού πλασμονικού συντονισμού γραφενίου δημιουργήθηκε ως απάντηση στις ατέλειες των αισθητήρων που βασίζονται σε μεμβράνες χρυσού και αργύρου. Η απόδοση του αισθητήρα βελτιώνεται με την προσθήκη γραφενίου στο μεταλλικό στρώμα, το οποίο βελτιώνει το ηλεκτρικό πεδίο και τις δυνατότητες βιολογικής ανίχνευσης. Επιπλέον, λόγω της συσσώρευσης, η οποία βελτιώνει τη συγγένεια του συστήματος για τα μόρια αυτά, το γραφένιο βοηθά επίσης στη βελτιωμένη προσρόφηση των βιομορίων (Nurrohman, Chiu, 2021).

#### **4.3.2 Βιοαισθητήρες επιφανειακού συντονισμού πλασμονίου οπτικών ινών γραφενίου**

Ο βιοαισθητήρας επιφανειακού συντονισμού πλασμονίου οπτικών ινών γραφενίου, έχει γίνει ένα ισχυρό εργαλείο για τη διερεύνηση των βιομοριακών αλληλεπιδράσεων.



Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι διέγερσης του επιφανειακού συντονισμού πλασμονίου οπτικών ινών γραφενίου, όπως η σύζευξη με πρίσματα, οπτικές ίνες, πλέγμα, νανοσωματίδια, κ.λπ. Με άλλα λόγια, το γραφένιο χαρακτηρίζεται ως ένα από τα υλικά που μελετάται ευρέως για το λόγο ότι χρησιμοποιείται στην τεχνική SPR. Κάνει χρήση χρυσού (Au), ασήμι (Ag) και αλουμίνιου (Al) ούτως ώστε να διεγείρει τα επιφανειακά κύματα πλασμονίου (Islam et al., 2010). Επιπρόσθετα, με τη χρήση του είναι δυνατό να ανιχνευτούν μακρομοριακοί δεσμοί, η πρωτεΐνη-DNA, το ένζυμο-υπόστρωμα ή αναστολέας, φάρμακο υποδοχέας, μεμβρανικά λιπίδια-πρωτεΐνες, πρωτεΐνες-πολυσακχαρίτες και πρωτεΐνες κυττάρων ή ιού. (Sunvarnaphaet, Pechrasarn, 2017). Συνεπώς το γραφένιο κατατάσσεται ως ένα ανώτερο υλικό που αυτό το καθιστά πολλά υποσχόμενο για την ανάπτυξη βιοαισθητήρων επιφανειακού συντονισμού πλασμονίου οπτικών ινών γραφενίου στο μέλλον (Nurrohman, Chiu, 2021).

#### 4.4 Βιοαισθητήρες φθορισμού ολικής εσωτερικής ανάκλασης (TIRF)

Το θεμέλιο των βιοαισθητήρων TIRF είναι η χρήση φθορίζοντων μοριακών δεικτών, οι οποίοι κάνουν την επιφάνεια ενός κυματοδηγού να γίνεται φωτεινή όταν η απορροφημένη ακτινοβολία του πεδίου απαγωγής προσπίπτει σε έναν ακίνητο ανιχνευτή. Αυτός ο τύπος εκπομπής της έντασης ποσοτικοποιείται και συνδέεται με τη συγκέντρωση του αναλυτή, σε ένα συγκεκριμένο δείγμα. Σε γενικές γραμμές, οι φθορίζοντες ανιχνευτές είναι ασφαλέστεροι από τους ραδιενεργούς ανιχνευτές για το λόγο ότι οι φθορίζοντες ορίζονται ως σταθερότεροι όσον αφορά τα ενζυμικά συστατικά που χρησιμοποιούν και παράλληλα έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής από άλλους βιοαισθητήρες. Επίσης, έχουν αναδειχθεί απαραίτητη στην μέτρηση ουσιών στο τομέα των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων αφού έχουν την δυνατότητα να ανιχνεύουν τις υψηλές και χαμηλές συγκεντρώσεις (Garzón V. et al, 2019).

#### 4.5 Ελλειψομετρικοί βιοαισθητήρες

Όταν το φως ανακλάται από μια επιφάνεια, ένας ελλειψομετρικός βιοαισθητήρας είναι ο ιδανικότερος ούτως ώστε να ανιχνεύσει τις μετατοπίσεις στην πόλωση του φωτός. Αυτού του είδους πλατφόρμα χρησιμοποιήθηκε για την παρακολούθηση του τρόπου με τον οποίο διαφορετικά μόρια του ιού της γρίπης αλληλοεπιδρούν με μια ομάδα γλυκάνων με διάφορα δομικά χαρακτηριστικά. Ένας ελλειψομετρικός βιοαισθητήρας μετρά τις μεταβολές στην πόλωση του φωτός όταν ανακλάται από μια επιφάνεια (Li et al., 2018).



#### 4.6 Βιοαισθητήρες φασματοσκοπίας (RifS)

Η απλή οπτική διάταξη που χρησιμοποιείται στην φασματοσκοπία ανάκλασης με παρεμβολή (RifS), ορίζεται ως μια τεχνική χωρίς επισημάνσεις και με χρονική ανάλυση. Εκτός από αυτό, μελετά τη μοριακή αλληλεπίδραση και βασίζεται στην παρεμβολή λευκού φωτός σε λεπτά στρώματα. Το πάχος και ο δείκτης διάθλασης του πρωτεϊνικού στρώματος που έχει προσροφηθεί προσδιορίζονται από τις αλλαγές στη φάση και το πλάτος του πολωμένου φωτός.

#### 4.7 Βιοαισθητήρες οπτικών ινών βιοφωταύγειας

Στους βιοαισθητήρες οπτικών ινών βιοφωταύγειας, χρησιμοποιούνται ανασυνδυσασμένα κύτταρα βιοφωταύγειας και παράλληλα μια οπτική ίνα η οποία είναι υπεύθυνη για τη μετάδοση του σήματος από τον αναλυτή. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιεί ανασυνδυσασμένα βιοφωταυγή κύτταρα και το σήμα βιοφωταύγειας μεταφέρεται από την αναλυόμενη ουσία μέσω μιας οπτικής ίνας.

#### 4.8 Βιοαισθητήρες φθορισμού με κύματα απαγωγής

Είναι ευρύτατα διαδεδομένη η άποψη ότι η ανίχνευση καθώς και η ταυτοποίηση βακτηρίων αποτελεί υψίστης σημασίας γεγονός της σύγχρονης ζωής. Ειδικότερα στη περίπτωση επιβλαβών βακτηριακών επιδημιών που είτε εμφανίζονται φυσικά στα τρόφιμα, είτε μπορεί να είναι αποτέλεσμα τεχνητών βακτηρίων τα οποία χρησιμοποιούνται ως όπλα για να μολύνουν τα τρόφιμα, τον αέρα και το νερό. Είναι ζωτικής σημασίας λοιπόν, να προσδιοριστούν τα ακριβή μικρόβια που προκαλούν αυτού του τύπου επιδημίες αλλά ακόμη σημαντικότερο η πιθανή προέλευσή τους. Επομένως για την αντιμετώπιση αυτών των ζητημάτων, οι βιοαισθητήρες και πιο συγκεκριμένα οι βιοαισθητήρες φθορισμού με βάση τα κύματα απαγωγής έρχονται να δώσουν την λύση σε αυτού του είδους προβλήματα. (Taitt, Anderson, Ligler, 2017).

Το κύμα απαγωγής, που περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τον *Hirschfeld* (1966) προκύπτει από τον τρόπο με τον οποίο το φως συμπεριφέρεται όταν περιορίζεται σε έναν οπτικό κυματοδηγό. Το κατευθυνόμενο φως ανακλάται πλήρως εσωτερικά όταν συναντά τη διεπαφή του κυματοδηγού και ενός περιβάλλοντος μέσου με χαμηλότερο δείκτη διάθλασης. (Taitt, Anderson, Ligler, 2017).

Αυτό σημαίνει ότι, αν και η φωτεινή ενέργεια ανακλάται πλήρως, ένα ηλεκτρομαγνητικό πεδίο εκτείνεται από τη διεπαφή προς το μέσο του χαμηλότερου δείκτη.

Αυτό το πεδίο εξασθενεί εκθετικά με την απόσταση από την επιφάνεια. Το βάθος διείσδυσης κυμαίνεται από 100 nm έως περίπου ένα μήκος κύματος ( $\lambda$ ) (Taitt, Anderson, Ligler, 2017).

Είναι δυνατό να αποδειχθεί ότι σχεδόν όλη η ισχύς στο απαγόμενο κύμα προέρχεται από το φως που έρχεται σε επαφή με τη διεπαφή σε γωνία ακριβώς πάνω από αυτή που απαιτείται για να γίνει διαρροή, μια σημαντική παράμετρος κατά τη φάση σχεδιασμού του οργάνου (Taitt, Anderson, Ligler, 2017).

Δεδομένου ότι το απαγωγικό κύμα είναι ένα φαινόμενο τόσο κοντά στην επιφάνεια, οι βιοαισθητήρες που χρησιμοποιούν διέγερση απαγωγικού κύματος για τη δημιουργία του φθορίζοντος σήματος, είναι από τη φύση τους επιφανειακά ευαίσθητες μετρήσεις, πράγμα που σημαίνει ότι διεγείρονται μόνο τα φθορίζοντα μόρια κοντά στην συγκεκριμένη επιφάνεια. Παράλληλα, οι βιοαισθητήρες φθορισμού με κύματα απαγωγής έχουν ραγδαία εξέλιξη και ταυτόχρονα παρέχονται σε μια μεγάλη ποικιλία συσκευών. Κατασκευάζονται ούτως ώστε η καθεμία από αυτές να προσαρμόζεται και να εξυπηρετεί μια συγκεκριμένη ανίχνευση (Hirschfeld and Block 1985 , Taitt, Anderson, Ligler, 2017).

Για παράδειγμα, ως προς την εφαρμογή των βιοαισθητήρων φθορισμού με κύματα απαγωγής, αυτά μπορούν να αναφέρονται στους περιβαλλοντικούς ρύπους, συμπεριλαμβανομένων των ρύπων, των βιομηχανικών υποπροϊόντων, των ενδοκρινικών παραγόντων και των φυσικών τοξινών και ρύπων, τα οποία έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν αρνητικά την υγεία και την ευημερία του ανθρώπου είτε άμεσα (π.χ. μέσω κατανάλωσης ή άμεσης επαφής) είτε έμμεσα (Taitt, Anderson, Ligler, 2017).

#### **4.9 Οπτικός βιοαισθητήρας με βάση το CMOS**

Η καθοριστική εξέλιξη στην τεχνολογία των βιοαισθητήρων οδηγεί στην επιφάνεια την ανάπτυξη του οπτικού βιοαισθητήρα ο οποίος, διαθέτει ευρύ φάσμα ανίχνευσης, υψηλή ακρίβεια και ευαισθησία και ταυτόχρονα καθορίζεται από την απλή χρήση του. Με αφετηρία το γεγονός αυτό, οι οπτικοί βιοαισθητήρες με βάση τη φωταύγεια προμηθεύουν μια σειρά προτερημάτων σε σχέση με τους παραδοσιακούς ηλεκτροχημικούς βιοαισθητήρες. Πιο συγκεκριμένα προσδίδουν ένα διευρυμένο γραμμικό εύρος λειτουργίας και παράλληλα ένα χαμηλό όριο ανίχνευσης στις ηλεκτρικές διαταραχές. Γι' αυτό το λόγο, εξελίχθηκε μια καινοτομία στην οποία τοποθετήθηκε στη θέση του φωτοπολλαπλασιαστή μια φωτοδίοδος για την δημιουργία ενός μικροσκοπικού οπτικού βιοαισθητήρα ο οποίος θα είχε την δυνατότητα να ανιχνεύει άμεσα το φως για βιοφωταύγεια.

Κατόπιν της εξελιγμένης τεχνολογίας συμπληρωματικών ημιαγωγών οξειδίων μετάλλων (CMOS) δίνετε να χρησιμοποιηθεί για το σχηματισμό μιας προηγμένης, μικροσκοπικής και ταυτόχρονα ανθεκτικής φωτοδιόδου. Διάφοροι τύποι πειραμάτων έχουν παρουσιάσει ότι ο φωτοαισθητήρας CMOS ορίζεται ως ένα αποτελεσματικό εργαλείο ανίχνευσης φωτός στην περίπτωση της βιοφωταύγειας και αρκείτε σε ένα μικρό δείγμα ούτως ώστε να πραγματοποιήσει μια ανάλυση.

Συνοψίζοντας, με βάση τα πιο πάνω χαρακτηριστικά ο οπτικός βιοαισθητήρας με βάση το CMOS δίνετε να είναι πολύ υποσχόμενος όσον αφορά την ανάπτυξη ενός φορητού συστήματος βιοανίχνευσης με σκοπό το γοργό έλεγχο καθώς και την επί τόπου παρακολούθηση στο μέλλον (Ho *et al.*, 2007).

#### **4.10 Χρωματομετρικοί οπτικοί βιοαισθητήρες**

Ένας χρωματομετρικός βιοαισθητήρας, έχει την ικανότητα να μεταβάλλει το χρώμα του σε απόκριση στις εξωτερικές εισροές που λαμβάνει. Για την ακρίβεια, επιτρέπουν την ποσοτική μέτρηση συγκεκριμένων αναλυτών μέσω των χρωματικών αλλαγών που είναι φανερά ορατές με απλούς φορητούς οπτικούς ανιχνευτές ή και ακόμη με γυμνό μάτι. Για το λόγο ότι, οι συγκεκριμένοι βιοαισθητήρες χαρακτηρίζονται ως προσιτοί, χαμηλού κόστους και παράλληλα παρέχουν υψηλή ευαισθησία σε ένα ευρύ φάσμα αναλυτών. Συνεπώς καθίστανται ιδιαίτερα ελκυστικοί προς την επιστημονική κοινότητα διότι, έχουν την δυνατότητα να ανιχνεύουν άμεσα και επιτόπου επιβλαβής ιούς (Zhao *et al.*, 2020).

#### **4.11 Οπτικοί βιοαισθητήρες με βάση το φθορισμό**

Οι φθορίζον οπτικοί βιοαισθητήρες είναι συσκευές οι οποίες κάνουν χρήση του φθορισμού ως μηχανισμό ανίχνευσης ούτως ώστε να αναλύουν και να ανιχνεύουν βιολογικές ουσίες. Αναλυτικότερα, χρησιμοποιούν φθορίζοντα υλικά τα οποία είναι μόρια που αφενός, έχουν την δυνατότητα να απορροφούν φως σε ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος και αφετέρου να εκπέμπουν φως σε μεγαλύτερο μήκος κύματος. Παράλληλα, το φθορίζον υλικό συνδέεται συνήθως με ένα βιολογικό στοιχείο αναγνώρισης, όπως για παράδειγμα ένα αντισώμα, ένζυμο ή και ακόμη ανιχνευτές DNA. Όταν ο αναλύτης-στόχος αλληλοεπιδρά με το στοιχείο αναγνώρισης, προκαλεί μεταβολή στις ιδιότητες φθορισμού του φθορίζοντος υλικού. Η αλλαγή αυτή είναι δυνατόν να μετρηθεί και να ποσοτικοποιηθεί, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με την παρουσία, τη συγκέντρωση ή τη δραστηριότητα του αναλύτη-στόχου (Gharatape and Yari Khosroushahi, 2019).

#### 4.11.1 Ο οπτικός βιοαισθητήρας φθορισμού ενισχυμένος με μέταλλο (MEF)

Αξιοποιώντας την ενίσχυση των σημάτων φθορισμού κοντά σε μεταλλικές νανοδομές ο οπτικός βιοαισθητήρας MEF ορίζεται ως ο καταλληλότερος βιοαισθητήρας για να βελτιώσει την ευαισθησία των μεθόδων ανίχνευσης που βασίζονται στον φθορισμό. Στον MEF, μεταλλικά νανοσωματίδια, όπως ο χρυσός ή ο άργυρος, τοποθετούνται στρατηγικά κοντά σε μόρια που εκπέμπουν φθορισμό. Η παρουσία αυτών των μεταλλικών νανοσωματιδίων ενισχύει το σήμα φθορισμού που εκπέμπεται από τα κοντινά μόρια, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη ευαισθησία και βελτιωμένα όρια ανίχνευσης σε δοκιμασίες που βασίζονται στον φθορισμό. Οι βιοαισθητήρες MEF χρησιμοποιούνται σε τομείς όπως η μοριακή διάγνωση, η βιοεικόνα και η περιβαλλοντική παρακολούθηση (Chen and Wang, 2020).

#### 4.12 Φωτομετρικός οπτικός βιοαισθητήρας

Κατά κοινή ομολογία ένας οπτικός βιοαισθητήρας που χρησιμοποιεί φωταύγεια ως μηχανισμό ανίχνευσης καλείται φωτομετρικός οπτικός βιοαισθητήρας. Ειδικότερα, ο όρος "φωταύγεια" περιγράφει την ικανότητα μιας ουσίας να εκπέμπει φως χωρίς την απαίτηση εξωτερικής διέγερσης. Σε έναν φωτομετρικό οπτικό βιοαισθητήρα, γίνεται χρήση ενός φωσφορίζον μορίου ή ενός ανιχνευτή ως στοιχείο ανίχνευσης όπου το μόριο μπορεί να εκπέμπει φως δεδομένου ότι υφίσταται μια συγκεκριμένη χημική αντίδραση ή αλληλοεπιδρά με τον αναλυτή-στόχο. Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι το εκπεμπόμενο φως συγκαταλέγεται και αναλύεται για να προσδιοριστεί η παρουσία, η συγκέντρωση ή η δραστηριότητα του αναλυτή-στόχου. Τα προτερήματα που παρέχουν οι συγκεκριμένοι βιοαισθητήρες είναι η δυνατότητα μέτρησης σε πραγματικό χρόνο, ο μειωμένος θόρυβος υποβάθρου καθώς και η υψηλή ευαισθησία.

Χρήση των φωτομετρικών οπτικών βιοαισθητήρων γίνεται συχνά σε πολυειδείς εφαρμογές, λόγω χάρη η ανάπτυξη φαρμάκων και η κλινική διάγνωση. Ειδικότερα κάποια παραδείγματα φωτομετρικών τεχνικών που χρησιμοποιούνται στους οπτικούς βιοαισθητήρες περιλαμβάνουν τη χημειοφωταύγεια, τη βιοφωταύγεια και την ηλεκτροχημειοφωταύγεια. (Abdolrahim et al., 2015).

#### 4.12 Οπτικός βιοαισθητήρας point-of-care

Ο οπτικός βιοαισθητήρας point-of-care αναφέρεται στη χρήση οπτικών βιοαισθητήρων σε ένα point-of-care (POC) περιβάλλον. Το σημείο αυτό ορίζεται στην περίπτωση ιατρικών εξετάσεων ή σε διαγνωστικές εξετάσεις που εκτελούνται πλησίον του ασθενή, συνήθως στο

κρεβάτι ή σε μια εγκατάσταση υγειονομικής περίθαλψης. Παράλληλα δύνανται να παρέχουν άμεσα αποτελέσματα δίχως την ανάγκη αποστολής δειγμάτων σε εργαστήριο. Οι οπτικοί βιοαισθητήρες που χρησιμοποιούνται σε περιβάλλον point-of-care αξιοποιούν τις αρχές της οπτικής για την ανίχνευση και την ανάλυση βιολογικών ουσιών. Συγχρόνως ικανοποιούν τις ανάγκες για χρήση σε διάφορες οπτικές τεχνικές, όπως είναι η απορρόφηση, ο φθορισμός και ο συντονισμός επιφανειακού πλασμονίου (SPR), ούτως ώστε να συμπεριλάβουν τις μεταβολές στις ιδιότητες του φωτός οι οποίες προκαλούνται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του βιολογικού αναλυτή και ενός στοιχείου ανίχνευσης.

Δύνανται να χρησιμοποιηθούν για διάφορες εφαρμογές, συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης ασθενειών, της παρακολούθησης βιοδεικτών, της ανίχνευσης παθογόνων μικροοργανισμών και της παρακολούθησης θεραπευτικών φαρμάκων. Οι συσκευές οπτικών βιοαισθητήρων point-of-care έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν την παροχή υγειονομικής περίθαλψης, επιτρέποντας ταχύτερες και πιο βολικές εξετάσεις στον τόπο του ασθενούς. Βάση των παραπάνω, οι οπτικοί βιοαισθητήρες σε ένα περιβάλλον point-of-care είναι ικανοί να παρέχουν γρήγορα και σε πραγματικό χρόνο αποτελέσματα, επιτρέποντας τη ταχεία λήψη αποφάσεων για τη φροντίδα του ασθενούς (Sarantia Doulou et al., 2020).

#### **4.13 Οπτικομαγνητικός βιοαισθητήρας**

Ο οπτικομαγνητικός βιοαισθητήρας επισημαίνεται ως ένας τύπος βιοαισθητήρα ο οποίος παντρεύει οπτικές και μαγνητικές αρχές ανίχνευσης για την εύρεση και την ανάλυση βιολογικών ουσιών. Παράλληλα, εκμεταλλεύεται τις ιδιότητες του φωτός και των μαγνητικών πεδίων ούτως ώστε να παρέχει εξειδικευμένες μετρήσεις των βιομοριακών αλληλεπιδράσεων ή της παρουσίας συγκεκριμένων βιοδεικτών. Με την εφαρμογή μαγνητικού πεδίου, τα νανοσωματίδια και τα μόρια έρχονται σε επαφή, προκαλώντας αλλαγή στις οπτικές ιδιότητες.

Συνολικά, οι οπτικομαγνητικοί βιοαισθητήρες ορίζονται ως ένα ισχυρό εργαλείο όσον αφορά την εξειδικευμένη ανίχνευση και ανάλυση βιολογικών ουσιών, καθιστώντας τους πολύτιμους σε μια σειρά εφαρμογών στον τομέα της βιοτεχνολογίας καθώς και της υγειονομικής περίθαλψης (Abdolrahim et al., 2015).

#### **4.14 Οπτοηλεκτρονικοί βιοαισθητήρες**

Οι οπτοηλεκτρονικοί βιοαισθητήρες έχουν τη δυνατότητα να συνδυάζουν οπτικά (λείζερ, διόδους εκπομπής LED) και ηλεκτρονικά στοιχεία (τρανζίστορ, ολοκληρωμένα κυκλώματα) έτσι ώστε να συντελείται η ανίχνευση (φωτοδιόδοι, φωτοπολλαπλασιαστές) και ανάλυση βιολογικών ουσιών. Επιπλέον από τα εξαρτήματα που αποτελούνται μετατρέπουν

το οπτικό σήμα σε ηλεκτρικό σήμα, το οποίο είναι δυνατόν να μετρηθεί και να αναλυθεί με τη χρήση ηλεκτρονικών κυκλωμάτων ή αλγορίθμων.

Οι συγκεκριμένοι βιοαισθητήρες ακινητοποιούν συνήθως ένα βιολογικό στοιχείο αναγνώρισης, όπως νουκλεϊκά οξέα, ένζυμα ή αντισώματα, τοποθετημένα σε στερεή επιφάνεια. Αφότου τα βιομόρια δεσμευτούν στο στοιχείο αναγνώρισης, αυτό με τη σειρά του διεγείρει ένα σήμα το οποίο μεταδίδεται από έναν οπτικό ή ηλεκτρονικό μηχανισμό, επιτρέποντας με αυτό το τρόπο την ανίχνευσή τους (Xiao et al., 2022).

#### 4.15 Οπτικός βιοαισθητήρας με κυματοδηγό σχισμής

Ο οπτικός βιοαισθητήρας με κυματοδηγό σχισμής αναφέρεται σε έναν τύπο βιοαισθητήρα που χρησιμοποιεί κυματοδηγούς σχισμής για την ανίχνευση και ανάλυση βιολογικών ουσιών. Αναλυτικότερα, ο κυματοδηγός σχισμής είναι μια δομή κυματοδηγού ο οποίος εμπεριέχει μια σχισμή νανοκλίμακας στη μέση, με υψηλό δείκτη διάθλασης. Αυτοί οι βιοαισθητήρες λειτουργούν συχνά με βάση τις αλλαγές που προκαλούνται από τη δέσμευση ή την αλληλεπίδραση των βιομορίων-στόχων εντός της περιοχής της σχισμής. Οι μέθοδοι ανίχνευσης ενδέχεται να περιλαμβάνουν την παρακολούθηση μετατοπίσεων στα μήκη κύματος συντονισμού, μετατροπών στην ένταση του φωτός ή μεταβολών σε άλλες οπτικές παραμέτρους.

Συμπερασματικά οι οπτικοί βιοαισθητήρες με κυματοδηγό σχισμής είναι πολλά υποσχόμενοι για εφαρμογές στην ανίχνευση βιομορίων σε πραγματικό χρόνο, χωρίς επισυμάνσεις, γεγονός που τους καθιστά πολύτιμους για την ιατρική διάγνωση και τη βιοχημική έρευνα (Chen and Wang, 2020).

#### 4.16 Οπτικοί βιοαισθητήρες με βάση το συμβολόμετρο Sagnac

Ένας οπτικός βιοαισθητήρας με βάση το συμβολόμετρο Sagnac είναι ένας τύπος βιοαισθητήρα που χρησιμοποιεί τη διαμόρφωση του συμβολόμετρου Sagnac για την ανίχνευση βιολογικών μορίων ή αναλυτών (Li et al., 2018)..

Η βασική διάταξη περιλαμβάνει έναν βρόχο οπτικής ίνας με έναν διαχωριστή δέσμης που διαιρεί το φως σε δύο αντίθετα διαδιδόμενες δέσμες που κυκλοφορούν στον βρόχο. Όταν οι δύο δέσμες επανασυνδεθούν, εμφανίζεται παρεμβολή και οι μεταβολές στο μήκος της οπτικής διαδρομής λόγω του δείκτη διάθλασης οδηγούν σε μετρήσιμο σήμα (de Carvalho and Blake, 1995). Στην περίπτωση των βιοαισθητήρων, το οπτικό συμβολόμετρο Sagnac

τροποποιείται ή επικαλύπτεται με βιολογικά στοιχεία αναγνώρισης (όπως αντισώματα, ένζυμα ή DNA) στην επιφάνειά του (Li *et al.*, 2018).

#### **4.17 Οπτικοί βιοαισθητήρες πορώδους πυριτίου**

Οι οπτικοί βιοαισθητήρες πορώδους πυριτίου είναι συσκευές που χρησιμοποιούν πορώδες πυρίτιο (PSi) ως υλικό μετατροπής για την ανίχνευση και ανάλυση βιολογικών αλληλεπιδράσεων. Η μοναδική δομή του προσδίδει στο πορώδες πυρίτιο πλεονεκτικές οπτικές ιδιότητες καθώς παρουσιάζει αλλαγές, όπως η ανάκλαση ή φωταύγεια, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολών του δείκτη διάθλασης. Η βασική αρχή πίσω από τους οπτικούς βιοαισθητήρες πορώδους πυριτίου περιλαμβάνει την παρακολούθηση των αλλαγών στις οπτικές ιδιότητες της δομής PSi όταν αυτή αλληλεπιδρά με βιολογικά μόρια. Αναλυτικότερα όταν βιολογικά μόρια (π.χ. πρωτεΐνες, DNA κ.α) αλληλοεπιδρούν με την επιφάνεια του PSi, προκαλούν αλλαγές στον δείκτη διάθλασης ή σε άλλα οπτικά χαρακτηριστικά του πορώδους πυριτίου. Αυτές οι αλλαγές μπορούν να ανιχνευθούν και να συσχετιστούν με την παρουσία ή τη συγκέντρωση συγκεκριμένων βιολογικών στόχων (De Stefano, 2019).



---

## Κεφάλαιο 5°

---

### Κλινικές Εφαρμογές Σύγχρονων Οπτικών Βιοαισθητήρων

---

#### 5.1 Η χρήση των οπτικών βιοαισθητήρων στην εφαρμογή ιατρικών δοκιμών στον ιό Covid-19

Οι οπτικοί βιοαισθητήρες είναι ένας από τους αισθητήρες που ερευνώνται για την αύξηση των γρήγορων δοκιμών για τον COVID-19. Η υψηλή ειδικότητα είναι ζωτικής σημασίας για ένα ακριβές τεστ COVID-19. Ένα άλλο θετικό είναι ότι η ποσότητα αναλυόμενης ουσίας (βιολογικό υλικό) που χρειάζεται η συσκευή μπορεί να είναι χαμηλή ενώ εξακολουθεί να καταγράφει μια ακριβή απόκριση. Αυτό είναι χρήσιμο σε εφαρμογές μαζικής δοκιμής ή όταν η αναλυόμενη ουσία υπάρχει σε χαμηλές συγκεντρώσεις (Xu et al., 2022).

#### 5.1.1 Οπτικοί βιοαισθητήρες στην πρόωμη διάγνωση σήψης και του Covid-19

Η σήψης ως ορισμός έχει αναθεωρηθεί και περιγράφεται ως μια απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία των οργάνων του σώματος, η οποία προκαλείται από μια μη ισορροπημένη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος σε μια λοίμωξη. Αυτός ο επικαιροποιημένος ορισμός επιτρέπει τη συμπερίληψη των σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από τον νέο ιό SARS-CoV-2 ως περιπτώσεις σήψης, καθώς οδηγούνται από μια σύνθετη διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή. Εντούτοις η έγκαιρη ανίχνευση οποιασδήποτε μολυσματικής ασθένειας είναι υψίστης σημασίας για τη διαχείριση της, δεδομένου ότι τα ευνοϊκά αποτελέσματα συνδέονται με την έναρξη της θεραπείας μόλις σε μία ώρα.

Οι Sarantia Doulou *et al.* πρότειναν τη χρήση της χρήσης μιας νέας και προηγμένης συσκευής οπτικού βιοαισθητήρα point-of-care. Αναλυτικότερα, η συσκευή αυτή είναι ικανή να συνδυάζει τις μετρήσεις από τα συμβατικά παλμικά οξύμετρα με τεχνικές παλμικής φωτοπληθυσμογραφίας (PPG) χρησιμοποιώντας πρόσθετα μήκη κύματος. Με τον τρόπο αυτό, η συσκευή έχει την δυνατότητα να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργία του ενδοθηλίου, η οποία με τη σειρά της επιτρέπει την ταχεία εκτίμηση της σοβαρότητας μιας λοίμωξης (Sarantia Doulou et al., 2020).



### 5.2 Η χρήση των οπτικών βιοαισθητήρων στην εφαρμογή ιατρικών δοκιμών στην ουρική αρθρίτιδα

Μια ερευνητική ομάδα από το Πανεπιστήμιο A&M του Τέξας, δημοσίευσε πρόσφατα ένα άρθρο το οποίο αφορά ένα συστήματα βιοαισθητήρων που δίνετε να φανεί χρήσιμο όσον αφορά τη διαχείριση της ουρικής αρθρίτιδας, μέσω της μέτρησης ουρικού άλατος στο αίμα. Συνήθως, η διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας απαιτεί ποιοτικά δεδομένα για να καθοριστούν, όπως η θέση του πόνου. Αυτό μπορεί να δυσκολέψει τη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας και τον προσδιορισμό της σοβαρότητας (Alhadrami, 2017).

### 5.3 Η χρήση των οπτικών βιοαισθητήρων στην εφαρμογή ποικίλων ιατρικών εφαρμογών και μετρήσεων

Ειδικό μετατροπείς όπως συντονισμός επιφανειακού πλασμονίου, παρεμβολόμετρα, πλέγματα και διαθλασίμετρα χρησιμοποιούνται γενικά σε οπτικούς βιοαισθητήρες. Το παραδοικό πεδίο για την ανίχνευση της αναλύομενης ουσίας στόχου και του περιβάλλοντος χρησιμοποιείται κυρίως σε οπτικούς βιοαισθητήρες. Οι Luo et al. παρείχε έναν πολυλειτουργικό οπτικό ιατρικό βιοαισθητήρα με βάση τη σκέδαση Raman (SERS) ούτως ώστε να πραγματοποιηθεί απλή και/ή ταυτόχρονη ανίχνευση ιών ηπατίτιδας A και B. Συνδύασαν το μονομερές ακρυλικό ψευδάργυρο και τη χειλική ένωση μετάλλου ψευδαργύρου για να μειώσουν τη μη ειδική αλληλεπίδραση και βελτίωσαν την ειδικότητα (Luo et al., 2019).

Οι Kim et al. ανέπτυξαν μια ανοσοπροσοροφητική δοκιμασία εξαρτώμενη από συστοιχία λιπιδίων με τροποποιημένα με φθοροφόρο αντισώματα για ανίχνευση ιού. Ανέφεραν ότι οι δομές αυτής της δοκιμασίας και τα υγρά αντισώματα με φθοροφόρα απλοποιούν τη γρήγορη και παραγωγική δέσμευση στόχου και τον γρήγορο εντοπισμό φθοροφόρων για ανάλυση συμβάντων δέσμευσης. Έδειξαν επίσης ότι αυτός ο ιατρικός βιοαισθητήρας επιτρέπει την ποσοτικοποίηση του ιού H1 N1 σε 150 σωματίδια ιού σε 25 λεπτά (Kim et al., 2020).

Ο He et al. παρασκεύασε έναν βιοαισθητήρα με βάση ένα πλέγμα οπτικής ίνας μακράς περιόδου που ποικίλλει με ένα αποτυπωμένο πολυμερές επιτυγχάνοντας ελάχιστα επεμβατικό προσδιορισμό του dabrafenib στη θέση του όγκου. Πραγματοποίησαν τα πειράματα in vitro και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ευαισθησία στο dabrafenib είναι 15,2 μg/ml στο δείγμα ορού. Επιπλέον, έδειξαν την επιλεκτικότητα του οπτικού ιατρικού βιοαισθητήρα έναντι δομικά παρόμοιου φαρμάκου (2-αμινοκινολίνη) (He et al., 2019).

Οι Saylan και Denizli απέκτησαν έναν οπτικό ιατρικό βιοαισθητήρα για την ανίχνευση αιμοσφαιρίνης μέσω του φωτοπολυμερισμού αιμοσφαιρίνης, ακρυλαμιδίου, μεθυλένιο

δισακρυλαμιδίου με υπερθειικό αμμώνιο και τετραμεθυλαιθυλενοδιαμίνη. (Saylan, Denizli, 2018).

Οι Inci et al. παρουσίασε επίσης έναν οπτικό ιατρικό βιοαισθητήρα που ενσωματώνεται με ένα μικρορευστό τσιπ για την ανίχνευση της αιμοσφαιρίνης. Πραγματοποίησαν ευρέως θεωρητικές προσομοιώσεις και κινητικούς υπολογισμούς για να δοκιμάσουν την απόδοση του βιοαισθητήρα και στη συνέχεια παρείχαν απλή διαμόρφωση για διεπαφή χρήστη, (Inci et al., 2020).

Οι Çimen et al. προσδιόρισε την καρδιακή τροπονίνη I με οπτικό ιατρικό βιοαισθητήρα SPR χρησιμοποιώντας μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της καρδιακής τροπονίνης I. (Çimen et al., 2020).

Οι Özgür et al. παρασκεύασε έναν οπτικό ιατρικό βιοαισθητήρα SPRi χρησιμοποιώντας ένα αποτυπωμένο νανοφίλμ με βάση το ακρυλαμίδιο για την ανίχνευση κοκαΐνης σε υδατικά και σε τεχνητά διαλύματα. Επίσης δημιούργησε ένα οπτικό ιατρικό βιοαισθητήρα με βάση τη σκέδαση Raman (SERS) για την ανίχνευση Escherichia coli (E. coli) σε υδατικά και τεχνητά διαλύματα ούρων. (Özgür et al., 2020).

#### **5.4 Εφαρμογή των οπτικών βιοαισθητήρων στην ανίχνευση καρκίνου και μολυσματικών ασθενειών**

Ο τομέας της νανοεπιστήμης, σε συνεργασία με την προηγμένη τεχνολογία ανίχνευσης, έχει ανοίξει το δρόμο για μια αξιοσημείωτη επανάσταση στη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενειών. Η ανακάλυψη αυτή καταφθάνει με τη μορφή ενός πρωτοποριακού συστήματος ανίχνευσης, γνωστού ως νανοβιοαισθητήρες. Εξοπλισμένο με ένα εξαιρετικό μείγμα ευαισθησίας και επιλεκτικότητας, αυτό το καινοτόμο σύστημα έχει αποδειχθεί καθοριστικό για τη μείωση του συνολικού κόστους που συνδέεται με τη διάγνωση και τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων. Οι αρθρογράφοι Gharatape and Yari Khosroushahi, βάση τις έρευνας που τελέσαν δημιούργησαν ένα άρθρο επισκόπησης όπου γίνεται αναφορά για την χρήση των οπτικών βιοαισθητήρων στην διάγνωση μολυσματικών ασθενειών και του καρκίνου.

Οι Kaja et.al ανέπτυξαν έναν ανθεκτικό οπτικό βιοαισθητήρα για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου των ωοθηκών. Ο φωτονικός βιοαισθητήρας βασίζεται σε μια τεχνολογία lab-on-a-chip, εκμεταλλευόμενο το πυρίτιο. Βάση αυτής της τεχνολογίας και κατόπιν της έρευνας που τελέσαν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει σημαντικά τη διάγνωση του καρκίνου σε πρώιμο στάδιο καθώς η ευαισθησία του είναι 10-100 φορές υψηλότερη.

Οι Han et al προήγαγαν ένα βιοαισθητήρα φωταύγεια ούτως ώστε να ανίχνευση τη συνεχή δραστηριότητα των ενζύμων τα οποία συνδέονται με την ακετυλίωση πρωτεϊνών. Ο συγκεκριμένος βιοαισθητήρας παρουσίασε όριο ανίχνευσης 0,5 nM καθιστώντας τον ικανό διερευνά τη δραστηριότητας των ενζύμων.

Οι Mariotti, Minunni and Mascini κατασκεύασαν ένα βιοαισθητήρα επιφανειακού συντονισμού πλασμονίου (SPR) ο οποίος εκμεταλλεύεται τον υβριδισμό του DNA σε διαγονιδιακές αλληλουχίες-στόχους και έχει χρησιμοποιηθεί ως ισχυρό εργαλείο για την ανίχνευση γενετικά τροποποιημένων οργανισμών (GMOs). Ειδικότερα έχει αναδειχθεί ως ένα πολύτιμο εργαλείο διότι, προσφέρει αυξημένη ευαισθησία και ακρίβεια στον εντοπισμό της GMOs με τη διάγνωση των ενισχυμένων αλληλουχιών PCR (Gharatape and Yari Khosroushahi, 2019).

#### **5.4 Πρόοδος στις τεχνολογίες οπτικών βιοαισθητήρων για την ανίχνευση της καρδιακής τροπονίνης**

Η καρδιακή τροπονίνη, ένα αναπόσπαστο συστατικό στην οργανολογία της συστολής του καρδιακού μυός, περιλαμβάνει μια εξελιγμένη τριάδα πρωτεϊνών, πιο συγκεκριμένα την τροπονίνη C (TnC), την τροπονίνη I (TnI) και την τροπονίνη T (TnT). Αυτό το πολύπλοκο σύμπλεγμα λειτουργεί ως ρυθμιστικός σύνδεσμος, εξισορροπώντας τον περίπλοκο χορό της συστολής και της διαστολής εντός των καρδιακών μυϊκών ινών. Το 2015 οι αρθρογράφοι Abdolrahim και άλλοι, βάση τις έρευνας που τελέσαν δημιούργησαν ένα άρθρο επισκόπησης όπου γίνεται αναφορά για την χρήση των οπτικών βιοαισθητήρων ανίχνευση της καρδιακής τροπονίνης.

Το 2011, ο Seung Yeon Song και οι συνεργάτες του επινόησαν έναν οπτικό βιοαισθητήρα με βάση τον φθορισμό ούτως ώστε να ανιχνεύει της καρδιακή τροπονίνη I (cTnI) (Abdolrahim et al., 2015).

Το 2010, οι Wu et al. παρουσίασαν έναν νέο βιοαισθητήρα ο οποίος κάνει χρήση μια χρωματομετρική μέθοδο για την ανίχνευση της καρδιακής τροπονίνης I (cTnI). Ο βιοαισθητήρας σχεδιάστηκε με ένα σύνθετο φιλμ πολυδιμεθυλοσιλοξάνιου (PDMS) και νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs). Η ενσωμάτωση χρωματομετρικών μεθόδων και νανοϋλικών ανέδειξε τη δυνατότητα ευαίσθητης και ειδικής ανίχνευσης, ανοίγοντας δρόμους για εξελίξεις στην κλινική διάγνωση (Abdolrahim et al., 2015).

Το έτος 2007, η Rosa Fireman Dutra και η ερευνητική της ομάδα πέτυχαν την ομοιοπολική ακινητοποίηση αντισωμάτων που στοχεύουν την cTnT σε μια επιφάνεια χρυσού μέσω του ανοσοαισθητήρα SPR. Το επίτευγμα αυτό συντελέστηκε μέσω της δημιουργίας μιας

αυτοσυναρμολογούμενης μονοστιβάδας (SAM), και κατόπιν έγινε χρήση σύζευξης κυστεαμίνης. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ακινητοποίηση ξεχωρίζουν ως ένα κρίσιμο και απαραίτητο συστατικό στην ανάπτυξη ανοσοαισθητήρων (Abdolrahim et al., 2015).

Το 2011, ο Jen Tsai Liu και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν έρευνα με επίκεντρο την ακινητοποίηση του αντισώματος τροπονίνης T χρησιμοποιώντας μια αυτοσυναρμολογούμενη μονοστοιβάδα (SAM) αποτελούμενη από ένα ομοιόμορφο μείγμα ολιγοαιθυλενογλυκόλης (OEG) σε μια επιφάνεια χρυσού, χρησιμοποιώντας τον επιφανειακό συντονισμό πλασμονίου (SPR). Ο βιοαισθητήρας συντονισμού επιφανειακού πλασμονίου (SPR) έδειξε την αξιοσημείωτη ικανότητά του ανιχνεύοντας γρήγορα και αποτελεσματικά την τροπονίνη T σε εντυπωσιακά σύντομο χρονικό διάστημα μόλις 2 λεπτών μετά την έγχυση. Αυτή η δυναμική απόδοση παρατηρήθηκε εντός ενός γραμμικού εύρους ανίχνευσης που εκτεινόταν κάτω από τα 50 μg/ml, αναδεικνύοντας την ευαισθησία του αισθητήρα (Abdolrahim et al., 2015).

### **5.6 Ιατρικές εφαρμογές οπτικών βιοαισθητήρων για την ανίχνευση ενδοκρινικών διαταραχών**

Οι οπτικοί βιοαισθητήρες έχουν κατασκευαστεί και ταξινομηθεί σε δύο τύπους για την παρακολούθηση των EDC. Ο πρώτος τύπος περιλαμβάνει βιοαισθητήρες που αξιολογούν τις ενδοκρινικές επιπτώσεις και ο δεύτερος περιλαμβάνει οπτικούς βιοαισθητήρες όπως είναι ο SPR, οι βιοαισθητήρες οπτικών ινών και οι βιοαισθητήρες φθορισμού οι οποίοι ανιχνεύουν και αναφέρουν την εμφάνιση ενός ειδικού EDC ή μιας ομάδας EDC (Minunni et al., 2005).

### **5.7 Ιατρικές εφαρμογές οπτικών βιοαισθητήρων για ανίχνευση γονοτοξικότητας**

Οι οπτικοί βιοαισθητήρες επιφανειακού συντονισμού πλασμονίου (SPR) για την αξιολόγηση της γονοτοξικότητας, έχουν δείξει μεγάλη συνέπεια με τις παραδοσιακές βιοδοκιμές και είναι ελκυστικοί λόγω της ικανότητάς τους να ανιχνεύουν την παρουσία πολλαπλών γονοτοξικών ενώσεων με μέτριες μόνο απαιτήσεις για εργαστηριακό εξοπλισμό και χώρο (Alhadrami, 2017).

### **5.8 Εφαρμογές οπτικών βιοαισθητήρων για την ανίχνευση παθογόνων οργανισμών**

Οι οπτικοί βιοαισθητήρες, ιδιαίτερα οι χρωματομετρικοί, είναι πιο ελκυστικοί καθώς είναι ευαίσθητοι, φορητοί, οικονομικά αποδοτικοί και παρέχουν γρήγορα έλεγχο υψηλής απόδοσης για μεγάλο αριθμό κλινικών δειγμάτων και ταυτόχρονα έχουν τη δυνατότητα να ενσωματωθούν με μικροοργανισμούς. Επίσης οι βιοαισθητήρες που βασίζονται στη

βιοφωταύγεια έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς για τον εντοπισμό, την ανίχνευση και την παρακολούθηση αρκετών παθογόνων μικροοργανισμών (Xu et al., 2022).

### **5.9 Εφαρμογές οπτικών βιοαισθητήρων για την ανίχνευση E. coli O157:H7**

Με τη βοήθεια των ενζυμικών βιοαισθητήρων η ευαίσθητη και ταχεία αναγνώριση του E. coli O157:H7 είναι ζωτικής σημασίας για την ελαχιστοποίηση της εστίας της λοίμωξης και για την επίβλεψη της υγείας. Οι τρεις πιο κοινές μέθοδοι που είναι διαθέσιμες για την ταυτοποίηση του E. coli O157:H7 είναι η ανοσοδοκιμασία, η PCR και η καλλιέργεια εμπλουτισμού (Khansili, Rattu and Krishna, 2018).

### **5.10 Εφαρμογή οπτικών βιοαισθητήρων σε smartphone**

Το 2017, οι Wang et al. αξιοποιώντας την τεχνολογία των κινητών τηλεφώνων, έχουν αναδείξει τη τεχνολογία κινητών σημείων περίθαλψης (MPOCT). Η παρών τεχνολογία αναφέρεται στη χρήση φορητών συσκευών διαγνωστικών δοκιμών οι οποίες έχουν τη δυνατότητα να αναπτυχθούν σε διάφορα περιβάλλοντα, όπως ιατρεία, ασθενοφόρα, τμήματα επειγόντων περιστατικών κ.α. Στόχος της MPOCT είναι να επιτρέψει ταχείες καθώς και επιτόπιες διαγνωστικές δοκιμές, αφήνοντας έτσι στους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να λαμβάνουν άμεσα αποτελέσματα και αποφάσεις για τη θεραπεία.

Στην παρούσα επισκόπηση έκαναν χρήση του MPOCT και του οπτικού βιοαισθητήρα RifS για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων πρωτεϊνών και τη διεξαγωγή ανοσολογικών δοκιμών για τον καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη, του ήπαρ και του μαστού. Για τον έλεγχο των παραμέτρων της οπτικής ανίχνευσης κάθε δείγματος με το αντίστοιχο κανάλι, σχεδιάστηκε μια προσαρμοσμένη εφαρμογή πολλαπλών προβολών για smartphone. Οι εικόνες που καταγράφηκαν στη συνέχεια μετατράπηκαν σε φάσματα μετάδοσης στο ορατό εύρος μήκους κύματος (400 nm έως 700 nm) με εντυπωσιακή ανάλυση 0,2521 nm ανά pixel (Wang et al., 2017).

### **5.11 Εξελιξίσεις στους οπτικούς βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο**

Το 2019, οι Li, Zhang and Xing δημιούργησαν ένα κείμενο επισκόπησης το οποίο εξετάζει τη χρήση του γραφενίου σε οπτικούς βιοαισθητήρες, τονίζοντας τα εξαιρετικά χαρακτηριστικά του, όπως η υψηλή απόδοση μεταφοράς ενέργειας, η μεγάλη επιφάνεια και η βιοσυμβατότητα που διακατέχει. Η εφαρμογή του γραφενίου σε οπτικούς αισθητήρες

επιτρέπει την ανίχνευση διαφόρων δειγμάτων, συμπεριλαμβανομένων κυττάρων, πρωτεϊνών και μικρών μορίων.

Το 2010, ο Wu παρουσίασε έναν νέο βιοαισθητήρα που βασίζεται στον επιφανειακό συντονισμό πλασμονίου (SPR) χρησιμοποιώντας επικάλυψη γραφενίου σε μεμβράνη χρυσού. Η προσέγγιση αυτή επέδειξε πλεονεκτήματα σε σχέση με τους παραδοσιακούς βιοαισθητήρες SPR, αξιοποιώντας το γραφένιο ως στοιχείο βιομοριακής αναγνώρισης (BRE) στην επιφάνεια του χρυσού. Η ενσωμάτωση του γραφενίου ενίσχυσε την αποτελεσματικότητα της προσρόφησης βιομορίων και επέτρεψε την ανίχνευση των μεταβολών του δείκτη διάθλασης κοντά στην επιφάνεια του αισθητήρα με τη χρήση μιας μεθόδου εξασθενημένης ολικής ανάκλασης (ATR).

Το 2013, οι Kim et al. πρωτοστάτησαν στη χρήση ενός βιοαισθητήρα επιφανειακού συντονισμού πλασμονίου (SPR) σε ίνες γραφενίου, ο οποίος είναι ικανός να ανιχνεύει μόρια-στόχους όπως το δίκλωνο DNA και τη πρωτεΐνη στρεπταβιδίνη. Αυτή η επιτυχής εφαρμογή ανέδειξε την ικανότητα του γραφενίου να αντικαταστήσει το μεταλλικό φιλμ στη δημιουργία αισθητήρων SPR (Li, Zhang and Xing, 2019).

### **5.12 Συνένωση των οπτικών βιοαισθητήρων για αντιμετώπιση διάφορων ασθενειών**

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην ενίσχυση της απόδοσης και της ευελιξίας των οπτικών βιοαισθητήρων. Το άρθρο των «Chen and Wang, 2020» αποσκοπεί στην παροχή μιας ολοκληρωμένης επισκόπησης των βασικών τεχνολογιών που οδηγούν σε αυτές τις εξελίξεις, με έμφαση στον εντοπισμένο επιφανειακό συντονισμό πλασμονίων (LSPR), τη φασματοσκοπία Ραμάν με επιφανειακή ενίσχυση (SERS), τον φθορισμό με ενίσχυση μετάλλων (MEF) και τους βιοαισθητήρες που χρησιμοποιούν κυματοδηγούς σχισμής.

Οι Wansun Kim et al. ανέπτυξαν ένα τσιπ βιοαισθητήρα SER διακοσμημένο με Au-NPs ρυθμισμένου pH για την ανίχνευση του εγκεφαλικού αγγειοσπασμού και του υδροκεφάλου που προκαλούνται από υποαραχνοειδή αιμορραγία (SAH). Ο προτεινόμενος βιοαισθητήρας επέδειξε ενισχυμένες δραστηριότητες Raman επιτυγχάνοντας χαμηλό όριο ανίχνευσης και παρουσίασε υψηλή αξιοπιστία όσον αφορά τον εντοπισμό εγκεφαλικών επιπλοκών που προκαλούνται από SAH, αναδεικνύοντας τις δυνατότητές του ως νευροχειρουργικό διαγνωστικό αγαθό.

Οι Andreea Campu et al. παρουσίασαν μια νανοπλατφόρμα που ενσωματώνει τις LSPR, SER και MEF για πολυτροπική βιοανίχνευση. Η ενσωμάτωση πολλαπλών



νανοαισθητήρων σε μια ευέλικτη και φορητή νανοπλατφόρμα επέτρεψε τη ευχέρεια τις ιατρικής κοινότητας για μια συσκευή με δυνατότητα πολλαπλών αναλύσεων.

Οι Barrios et al. ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν ένα αντηχείο που χρησιμοποιεί έναν κυματοδηγό με σχισμή ειδικά σχεδιασμένο για ανίχνευση όγκου. Η ευαισθησία που επιτεύχθηκε προσδιορίστηκε με την παρακολούθηση της μετατόπισης του συντονισμού, με εξαιρετικά αποτέλεσμα της τάξης των 212 nm/RIU (μονάδα δείκτη διάθλασης) και όριο ανίχνευσης  $2 \times 10^{-4}$  RIU.

Τα τελευταία χρόνια, ο Khodadad και οι συνεργάτες του κατέδειξαν θεωρητικά ένα αντηχείο βασισμένο σε πολλαπλές σχισμές για βιοχημική ανίχνευση, επιτυγχάνοντας τιμή ευαισθησίας 912 nm/RIU.

Οι Pan et al. επινόησαν έναν βιοαισθητήρα που χρησιμοποιεί έναν κυματοδηγό με εγκάρσιες σχισμές, ο οποίος διαθέτει τόσο κατακόρυφες όσο και οριζόντιες σχισμές που υποστηρίζουν διπλή πόλωση εντός της περιοχής των σχισμών. Αυτός ο καινοτόμος σχεδιασμός κατέδειξε υπεροχή έναντι των συμβατικών κυματοδηγών με σχισμές, οι οποίοι συχνά παρουσιάζουν ισχυρή εξάρτηση στην πόλωση (Chen and Wang, 2020).

### **5.13 Η χρήση οπτικών ιών σε οπτικούς βιοαισθητήρες για την ανίχνευση συγκεκριμένων ασθενειών**

Η πολύπλευρη χρησιμότητα της οπτικής ίνας στη βιοανίχνευση και τη βιοεικόνα υπογραμμίζει τον καθοριστικό της ρόλο στην προώθηση της έρευνας και των διαγνωστικών δυνατοτήτων στον τομέα της βιοϊατρικής. Το 2023, ο Li και οι συνεργάτες του δημιούργησαν ένα εκτενές άρθρο επισκόπησης που περιγράφει λεπτομερώς την εφαρμογή των οπτικών ιών σε βιοαισθητήρες ειδικά σχεδιασμένους για τον εντοπισμό συγκεκριμένων ασθενειών, αντλώντας πληροφορίες από τα ερευνητικά τους ευρήματα.

Το 2019, ο Kumar και οι εταίροι του παρουσίασαν μια νέα μέθοδο για την ανίχνευση χοληστερόλης χρησιμοποιώντας μια ίνα με κοίλο πυρήνα που κοσμεύεται με νανοσωματίδια χρυσού (NPs).

Έχουν επινοηθεί εναλλακτικές διαμορφώσεις βιοαισθητήρων οπτικών ιών με βάση τον επιφανειακό συντονισμό πλασμονίου (SPR), συμπεριλαμβανομένων των ιών σχήματος D και των κωνικών ιών, για την αξιοσημείωτη ενίσχυση της ευαισθησίας. Ωστόσο, αυτοί οι εξειδικευμένοι σχεδιασμοί παρουσιάζουν ένα μειονέκτημα όσον αφορά τη μηχανική τους αντοχή.

Το 2022, ο Zheng και η ομάδα του παρουσίασαν έναν βιοαισθητήρα με βάση τον επιφανειακό συντονισμό πλασμονίου (SPR) ανακλαστικής οπτικής ίνας, ικανό να ανιχνεύει ταυτόχρονα τις συγκεντρώσεις γλυκόζης και χοληστερόλης.

Το 2017, ο Gao και οι συνεργάτες του παρουσίασαν έναν βιοαισθητήρα DNA με συμβολόμετρο Sagnac (SI) που χρησιμοποιεί ως στοιχείο ανίχνευσης μια ελλειπτική μικροίνα υψηλής διπλοθλαστικότητας. Ο βιοαισθητήρας παρουσίασε αξιοσημείωτη ευαισθησία ανίχνευσης, με χαμηλό όριο ανίχνευσης 75 pM για τη συγκέντρωση στόχου μονόκλωνου DNA.

Το έτος 2021, ο Zhao και η ομάδα του παρουσίασαν μια συσκευή ανίχνευσης σακχαρόζης που χρησιμοποιούσε ένα κλιμακωτό συμβολόμετρο Sagnac (SI) που ενσωμάτωνε μια ίνα χωρίς πυρήνα. Η μελέτη παρουσίασε μια αξιοσημείωτη βελτίωση στην ικανότητα του αισθητήρα να ανιχνεύει συγκεντρώσεις σακχαρόζης.

Το 2021, ο Gao και οι συνεργάτες του παρουσίασαν έναν οπτικό βιοαισθητήρα επιφανειακά ενισχυμένης σκέδασης Ραμάν (SERS) που σχεδιάστηκε για την ανίχνευση αδενίνης στο DNA. Ο αισθητήρας επέδειξε εντυπωσιακό όριο ανίχνευσης  $10^{-14}$  M (Li *et al.*, 2023).

#### **5.14 Η χρήση των οπτικών βιοαισθητήρων πορώδους πυριτίου για τις επιστήμες και τις περιβαλλοντικές εφαρμογές**

Το 2019 ο De Stefano σύνταξε ένα άρθρο επισκόπησης εστιάζοντας στους οπτικούς βιοαισθητήρες με βάση το PSi για τις επιστήμες της ζωής και τις περιβαλλοντικές εφαρμογές. Το κείμενο διερευνά τα πλεονεκτήματα των οπτικών βιοαισθητήρων με βάση το PSi, όπως το χαμηλό κόστος, η απλή κατασκευή, η υψηλή ευαισθησία και το γρήγορο χρόνο απόκρισης. Συζητά επίσης τις προκλήσεις, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για ατομική βαθμονόμηση και των ζητημάτων που σχετίζονται με τη μεταβλητότητα των πλακών πυριτίου και τη σταθερότητα της επιφάνειας (De Stefano, 2019).

#### **5.15 Η χρήση των οπτικών βιοαισθητήρων για την εφαρμογή τους σε διαγνωστικές και αναλυτικές μεθόδους**

Στο διαρκώς εξελισσόμενο τοπίο των τεχνολογιών βιοαισθητήρων, η αναζήτηση καινοτόμων και αποτελεσματικών πλατφορμών έχει καταστεί πρωταρχικής σημασίας. Τα πρόσφατα βήματα στον τομέα, όπως διευκρινίστηκε από τους Chen *et al.* (2020), έχουν επιφέρει επιτακτικές εξελίξεις, προωθώντας τους βιοαισθητήρες στο προσκήνιο των διαγνωστικών και αναλυτικών μεθοδολογιών.



Οι Mao κ.ά. ανέπτυξαν έναν αισθητήρα σκέδασης Ραμάν με επιφανειακή ενίσχυση (SERS), ο οποίος διαθέτει ένα κάλυμμα μικροκαναλιού PDMS και μια συστοιχία νανοδομημένων πυλώνων. Ο αισθητήρας παρουσίασε ανώτερη επαναληψιμότητα μέτρησης σε σύγκριση με το ανοικτό υπόστρωμα και μείωσε σημαντικά το χρόνο προετοιμασίας του δείγματος από αρκετές ώρες σε λίγα λεπτά.

Ο Yokokawa και οι συνεργάτες του συνδύασαν μικρορευστικά κανάλια με ένα τσιπ ολικής εσωτερικής ανάκλασης (TIR) για την εξέταση φθορίζοντων σφαιριδίων και κόκκων ινσουλίνης. Ο επιτευχθείς λόγος σήματος προς θόρυβο (SNR) ήταν παρόμοιος με τα εμπορικά συστήματα μικροσκοπίας ολικής εσωτερικής ανάκλασης (TIRMF) και παρουσίασε διπλάσια βελτίωση σε σύγκριση με τη μικροσκοπία φθορισμού (EPIFM).

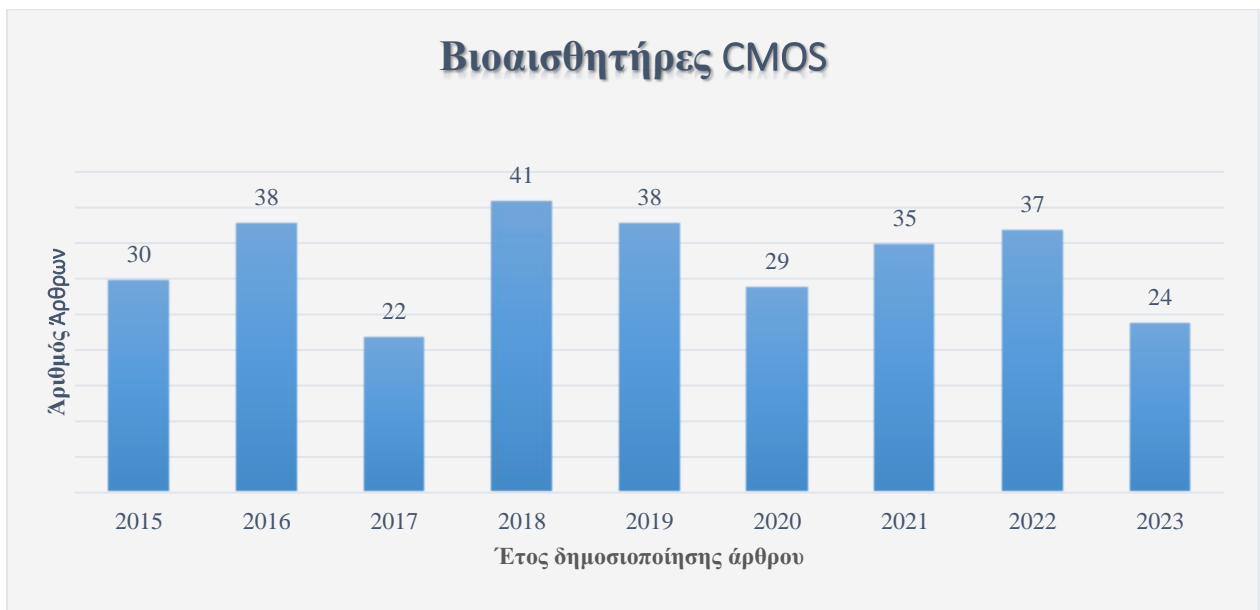
Οι Lai et al. και Huang et al. χρησιμοποίησαν οπτική απεικόνιση φθορισμού για την καταμέτρηση των κυττάρων που βρίσκονται μέσα σε συστοιχίες μικροκυττάρων, επιτρέποντας την αυτοματοποίηση της ανάλυσης της εικόνας.

Οι Lin κ.ά. παρουσίασαν έναν εξαιρετικά ευαίσθητο αισθητήρα εντοπισμένου επιφανειακού συντονισμού πλασμονίου (LSPR) για την ανίχνευση αναλυτών σε πολλαπλά σημεία. Στη συνέχεια, οι ερευνητές ενσωμάτωσαν ένα εμπορικό μικροκάνάλι με τον αισθητήρα, επιτρέποντας έτσι την ανίχνευση ανοσοσφαιρίνης G (IgG) σε πραγματικό χρόνο (Chen *et al.*, 2020).

## Κεφάλαιο 6°

### Αναφορές στην Έρευνα για Οπτικούς Βιοαισθητήρες

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται στο γράφημα αντικατοπτρίζουν μια συναρπαστική πορεία ανάπτυξης και χρήσης στο πεδίο των βιοαισθητήρων συμπληρωματικού ημιαγωγού μετάλλων-οξειδίων (CMOS). Από τη μετριοπαθή καταμέτρηση των 30 περιπτώσεων το 2015, παρατηρούμε μια αξιοσημείωτη άνοδο, που κορυφώνεται στις 41 περιπτώσεις το 2018 και διατηρεί σταθερή παρουσία στη συνέχεια. Η τάση αυτή υπογραμμίζει την αυξανόμενη εξέχουσα θέση των βιοαισθητήρων CMOS στο επιστημονικό και τεχνολογικό τοπίο, ενδεικτική των διευρυνόμενων εφαρμογών και της αποτελεσματικότητάς τους σε διάφορους τομείς. Καθώς εμβαθύνουμε στην αριθμητική εξέλιξη από το 2015 έως το 2023, τα δεδομένα θέτουν τις βάσεις για μια ολοκληρωμένη διερεύνηση των παραγόντων που ωθούν αυτή την άνοδο για το μέλλον των τεχνολογιών στους βιοαισθητήρες.



**Γράφημα 1:** Απεικόνιση αριθμού άρθρων σε συνάρτηση με το έτος δημοσίευσής τους για τους βιοαισθητήρες CMOS με βάση το «National Library of Medicine»

### **6.1 Βιοαισθητήρες με βάση οπτικούς βιοδείκτες για καρκίνο και τις μολυσματικές ασθένειες**

Το κείμενο των Gharatape, Yari Khosroushahi διερευνά διεξοδικά την καθοριστική σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης του καρκίνου και παράλληλα υπογραμμίζει τον καθοριστικό ρόλο που διαδραματίζουν οι γενετικές και ανοσολογικές εξετάσεις που βασίζονται σε βιοδείκτες στο διαγνωστικό τοπίο του καρκίνου. Διευκρινίζει ότι οι συμβατικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση του καρκίνου θεωρούνται χρονοβόρες, καθιστώντας έτσι αναγκαία την ενσωμάτωση τεχνολογιών αιχμής, ιδίως της νανοτεχνολογίας, έτσι ώστε να βελτιωθεί η διαγνωστική διαδικασία. Κατά την εξέλιξη της αφήγησης, δίνεται ιδιαίτερη βαρύτητα στους βιοαισθητήρες και την εξελικτική τους πορεία, με ιδιαίτερη έμφαση στην εμφάνιση των νανοβιοαισθητήρων.

Πραγματοποιείται λεπτομερής εξέταση διαφόρων κατηγοριών των βιοαισθητήρων, όπου κάποιοι από αυτούς είναι οι ηλεκτροχημικοί, οπτικοί, χρωματομετρικοί, φθορομετρικοί, φωτομετρικοί και βιοαισθητήρες που βασίζονται στον συντονισμό επιφανειακού πλάσμονιου (SPR). Ο λόγος εμβαθύνει στις ιδιαιτερότητες κάθε τύπου βιοαισθητήρα, αναλύοντας τα μοναδικά χαρακτηριστικά και τις αρχές λειτουργίας τους. Στη συνέχεια, παρατίθενται παραδείγματα πρόσφατων εξελίξεων σε αυτές τις κατηγορίες βιοαισθητήρων, αναδεικνύοντας έτσι τις ευέλικτες εφαρμογές τους στην ταυτοποίηση βιοδεικτών καρκίνου. Ειδική αναφορά γίνεται στο ελεύθερο εμβρυϊκό DNA (cfDNA), τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANAs) και τα MicroRNAs (miRNAs) ως παραδειγματικούς βιοδείκτες. Η συζήτηση εμβαθύνει επίσης στα πλεονεκτήματα και τις ειδικές εφαρμογές κάθε τύπου βιοαισθητήρα στο πλαίσιο της διάγνωσης του καρκίνου.

Η καταληκτική ενότητα προτείνει μελλοντικές κατευθύνσεις, συμπεριλαμβαν-ομένης της ενσωμάτωσης των βιοαισθητήρων με άλλες τεχνολογίες, όπως το lab-on-a-chip, και του ρόλου των νανοτεχνολογικών προσεγγίσεων στην προώθηση της ανάπτυξης βιοαισθητήρων για τη διάγνωση. Η εκτεταμένη διερεύνηση που παρέχεται στο κείμενο χρησιμεύει για να υπογραμμίσει τη δυναμική φύση της έρευνας των βιοαισθητήρων και τον δυνητικό μετασχηματιστικό αντίκτυπο της στον τομέα της διάγνωσης του καρκίνου (Gharatape and Yari Khosroushahi, 2019).

### **6.2 Νευροϋβριδικά συστήματα με ενσωματωμένο CMOS για βιοαισθητήρες και νευροπροσθετική**

Το κείμενο των Mikhaylov (Mikhaylov et al., 2020) και των συνεργατών του σκιαγραφεί ένα ολοκληρωμένο και περίπλοκο εννοιολογικό πλαίσιο για ένα νευροϋβριδικό

μνημονικό τσιπ, που αντιπροσωπεύει μια πρωτοποριακή συγχώνευση ζωντανών νευρωνικών δικτύων μέσα σε ένα σύστημα μικρορευστών. Αυτό το καινοτόμο τσιπ συνδέει μνημονικές διατάξεις μεταλλικού οξειδίου, οι οποίες ενσωματώνονται σε ένα στρώμα CMOS μικτού σήματος. Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της ευφυούς ολοκλήρωσης είναι να ασκεί έλεγχο στα αναλογικά μνημονικά κυκλώματα, να επεξεργάζεται περίπλοκα τις αποκωδικοποιημένες πληροφορίες δημιουργώντας έτσι μια εξελιγμένη αμφίδρομη νευροδιεπαφή.

Μια σημαντική εστίαση σε αυτό το εννοιολογικό πλαίσιο περιστρέφεται γύρω από την εφαρμογή προηγμένων μεθοδολογιών για την καλλιέργεια και τη χωρική οργάνωση διαχωρισμένων νευρικών κυττάρων του ιππόκαμπου. Απώτερος στόχος είναι η κατασκευή ενός συστήματος που αφενός θα διασυνδέεται απρόσκοπτα με το νευρωνικό δίκτυο και αφετέρου θα εξασφαλίζει τη βέλτιστη λειτουργικότητα μέσω της ακριβούς χωρικής οργάνωσης και των προσαρμοσμένων μνημονικών συστοιχιών.

Επιπλέον, το κείμενο εμβαθύνει στο περίπλοκο πεδίο της υλοποίησης υλικού, εξετάζοντας συγκεκριμένα την πραγματοποίηση νευρωνικών δικτύων αιχμής (SNN). Ο εγγενής στόχος εδώ είναι όχι απλώς η εννοιολογική αλλά η απτή υλοποίηση ενός συστήματος brain-on-chip, που θα χρησιμεύσει ως παραδειγματική αναπαράσταση των μνημονικών νευροϋβριδικών συστημάτων.

Οι ευρείες επιπτώσεις αυτής της πρωτοποριακής τεχνολογίας επεκτείνονται σε διάφορους τομείς αιχμής, όπως η ρομποτική, η τεχνητή νοημοσύνη και η εξατομικευμένη ιατρική. Οι προβλεπόμενες εφαρμογές αυτού του νευροϋβριδικού μνημονικού τσιπ είναι έτοιμες να αποφέρουν επανάσταση σε αυτούς τους τομείς, προσφέροντας πρωτοφανείς δυνατότητες και λειτουργικότητες. Η συζήτηση που περικλείεται στο κείμενο εκτυλίσσεται στο πλαίσιο ενός σχολαστικά προτεινόμενου, διαμορφώνοντας έτσι το μελλοντικό τοπίο της τεχνολογίας και της επιστημονικής καινοτομίας (Mikhaylov et al., 2020).

### 6.3 Πολύπλοκος χημικός ανιχνευτής CMOS

Το άρθρο του Wang (Wang et al., 2022) και τις ομάδας του υπογραμμίζει την κρίσιμη και άμεση ζήτηση για μια προηγμένη μικροσκοπική τεχνολογία χημικής ανίχνευσης, με στόχο τη σημαντική ενίσχυση των λειτουργιών των κινητών συσκευών και των ρομπότ σε ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών. Οι εφαρμογές αυτές περιλαμβάνουν κυρίως, αλλά όχι μόνο, τους αναπτυσσόμενους τομείς της κινητής υγείας και του Διαδικτύου των Πραγμάτων (IoT). Η προτεινόμενη λύση, η οποία προτείνεται ως απάντηση σε αυτή την επιτακτική ανάγκη, περιλαμβάνει την καινοτόμο μετατροπή μιας συσκευής απεικόνισης συμπληρωματικού

ημιαγωγού μετάλλου-οξειδίου-ημιαγωγού (CMOS) σε ένα εξαιρετικά ευπροσάρμοστο και πολυπλεγμένο τσιπ χρωματομετρικής ανίχνευσης.

Κεντρικό ρόλο στην υπεροχή αυτής της τεχνολογίας αιχμής παίζει η αμετάβλητη ευαισθησία της, ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα που καθιστά δυνατή την ανίχνευση αερίων υψηλής απόδοσης ακόμη και σε εντυπωσιακά μικροσκοπικά σημεία ανίχνευσης, με μέγεθος που φτάνει περίπου τα 10  $\mu\text{m}$ . Η αξιοσημείωτη επεκτασιμότητα αυτής της πλατφόρμας, σε συνδυασμό με το τεράστιο πλήθος εικονοστοιχείων που είναι εγγενές σε έναν απεικονιστή CMOS, δημιουργεί συλλογικά μια πολλά υποσχόμενη βάση για την ανάπτυξη ολοκληρωμένων χημικών αισθητήρων.

Για να τεκμηριωθεί η πρακτικότητα και η εφαρμογή αυτής της καινοτομίας στον τομέα των κινητών ηλεκτρονικών, το κείμενο διευκρινίζει τη δημιουργία ενός αξεσουάρ smartphone που εδράζεται σε αυτόν τον χημικό αισθητήρα CMOS. Αυτό το αξεσουάρ κατασκευάζεται σχολαστικά για να επιδείξει τη συμβατότητά του με κινητές συσκευές, αναδεικνύοντας έτσι τις δυνατότητές του για απρόσκοπτη ενσωμάτωση των προσωπικών ηλεκτρονικών συσκευών. Η αποδεδειγμένη χρησιμότητα αυτού του αξεσουάρ επεκτείνεται στον τομέα της προσωπικής διαχείρισης της υγείας, όπου ανιχνεύει αποτελεσματικά αέριους βιοδείκτες και ρύπους, υπογραμμίζοντας τις πολύπλευρες δυνατότητές του.

Κλείνοντας, το κείμενο εκφράζει μια αίσθηση ανυπομονησίας όσον αφορά τον μετασχηματιστικό αντίκτυπο αυτής της νέας πλατφόρμας στο ευρύτερο τοπίο των τεχνολογιών χημικής ανίχνευσης. Το προβλεπόμενο αποτέλεσμα περιλαμβάνει την ευρεία υιοθέτηση και εφαρμογή των δυνατοτήτων χημικής ανίχνευσης όχι μόνο στα συμβατικά κινητά ηλεκτρονικά συστήματα αλλά και στον αναπτυσσόμενο τομέα των φορητών συσκευών, προωθώντας έτσι την περαιτέρω ενσωμάτωση εξελιγμένων τεχνολογιών ανίχνευσης στον ιστό της καθημερινής μας ζωής (Wang et al., 2022).

#### **6.4 Ελαχιστοποίηση ισχύος θορύβου σε CMOS Brain-Chip**

Το κείμενο του Stevenazzi (Stevenazzi et al., 2022) και των συνεργατών του εξετάζει τη σημασία της παρατήρησης ασθενών εξωκυτταρικών νευροδυναμικών σημάτων που παράγονται από συγκεκριμένους πληθυσμούς νευρικών κυττάρων για την πρόοδο των νευροεπιστημών. Οι επίπεδες συστοιχίες μικροηλεκτροδίων (MEAs) παρουσιάζονται ως ένα πολύτιμο εργαλείο, ενσωματωμένες σε τυπικές μήτρες πυριτίου CMOS, εξοπλισμένες με χαμηλή ισχύ, υψηλού λόγου σήματος προς θόρυβο και χωροταξικά κυκλώματα λήψης και επεξεργασίας αναλογικών σημάτων. Διερευνάται παράλληλα η υιοθέτηση αλγορίθμων

πολυπλεξίας διαίρεσης χρόνου (TDM) στις MEAs για την αντιμετώπιση της χαμηλής απώλειας ισχύος και την ενίσχυση της φορητότητας στις MEAs επόμενης γενιάς.

Ωστόσο, επισημαίνονται προκλήσεις όπως η διασταύρωση και οι μεταβολές της μετατόπισης τάσης στη διαδικασία απόκτησης σήματος. Η διασταύρωση εξηγείται ως παρεμβολή που προκαλείται από γειτονικά κανάλια και οι μεταβολές της μετατόπισης τάσης αποδίδονται στην συστοιχία των ηλεκτρικών ιδιοτήτων των τρανζίστορ MOS που αφορούν τα ολοκληρωμένα κυκλώματα (MOST). Τα ζητήματα αυτά επηρεάζουν τον λόγο σήματος προς θόρυβο (SNR) και μπορούν να κορέσουν το δυναμικό εύρος εισόδου των αναλογικοψηφιακών μετατροπέων. Η εργασία προτείνει μια εναλλακτική προσέγγιση σχεδιασμού για τον μετριασμό αυτών των προκλήσεων χωρίς να απαιτείται πρόσθετος προϋπολογισμός ισχύος για την ψηφιακή επεξεργασία σήματος (DSP).

Η προτεινόμενη προσέγγιση περιλαμβάνει τη δημιουργία ενός μοντέλου που βασίζεται σε απλοποιημένες εξισώσεις που λαμβάνουν υπόψη τις πηγές ηλεκτρονικού θορύβου, τα τεχνουργήματα TDM και άλλους σχετικούς παράγοντες. Μέσω προσομοιώσεων, οι συγγραφείς προτείνουν ένα βέλτιστο σημείο λειτουργίας για το front-end, που περιλαμβάνει συγκεκριμένες τιμές κέρδους για το πρώτο και το δεύτερο στάδιο ενίσχυσης ( $G1 = 30$  dB και  $G2 = 30$  dB). Αυτή η διαμόρφωση αποσκοπεί στη μεγιστοποίηση του SNR εισόδου για ασθενή εξωκυτταρικά νευρωνικά σήματα, αποφεύγοντας παράλληλα τις υπερβολικές απαιτήσεις ισχύος. Η εργασία καταλήγει τονίζοντας τη σημασία της αξιολόγησης των τιμών ενίσχυσης στη βελτιστοποίηση του SNR του καναλιού για την αποτελεσματική καταγραφή νευρωνικών σημάτων (Stevenazzi et al., 2022).

### **6.5 Επιφανειακά τροποποιημένη συστοιχία ηλεκτροχημικών αισθητήρων CMOS IC που στοχεύει σε μεμονωμένα χρωμαφινικά κύτταρα**

Η παρούσα μελέτη τις ομάδας του Huang (Huang et al., 2017) εισάγει μια αξιόπιστη και οικονομικά αποδοτική τεχνική σχεδιασμένη για την ακριβή στόχευση μεμονωμένων κυττάρων σε συγκεκριμένες θέσεις ηλεκτροδίων. Η ενσωμάτωση μιας δομής μικροκυττάρων SU-8 στην επιφάνεια του τσιπ εξυπηρετεί διπλό σκοπό, παρέχοντας την απαραίτητη μόνωση για το κύκλωμα και ταυτόχρονα διευκολύνοντας την παγίδευση των κυττάρων στις θέσεις των ηλεκτροδίων. Για να ενισχυθεί η ευελιξία, ενσωματώνεται ένας μετατοπιζόμενος σχεδιασμός ηλεκτροδίων, επιτρέποντας έτσι ευελιξία στην προσαρμογή των διαστάσεων και των σχημάτων των μικροκυψελών.

Η επικύρωση της ευαισθησίας των ηλεκτροδίων πραγματοποιείται μέσω ενός πειράματος έγχυσης ντοπαμίνης, αναδεικνύοντας την αποτελεσματικότητά τους.

Μικροκυψέλες με διαστάσεις οριακά μεγαλύτερες από τα κύτταρα που πρόκειται να παγιδευτούν συμβάλλουν στην εξαιρετική αποτελεσματικότητα της στόχευσης ενός κυττάρου, αυξάνοντας έτσι τη συνολική αξιοπιστία και αποτελεσματικότητα των μετρήσεων αμπερομετρίας ενός κυττάρου στο τσιπ. Η επικύρωση της επιφανειακά τροποποιημένης συσκευής εμπειρικλείει παράλληλες καταγραφές ζωντανών χρωμαφινικών κυττάρων που περιορίζονται εντός των μικροκυψελών.

Οι παρατηρούμενες ταχείες αμπερομετρικές αιχμές, χωρίς διαχυτική διεύρυνση, χρησιμεύουν ως απόδειξη της στενής εγγύτητας μεταξύ των παγιδευμένων και καταγεγραμμένων κυττάρων και των ηλεκτροδίων. Ωστόσο, οι καταγραφές ζωντανών κυττάρων επιβεβαιώνουν σημαντικές διακυμάνσεις στις παραμέτρους αιχμής μεταξύ των κυττάρων, τονίζοντας τη στατιστική σημασία που προκύπτει από την ταυτόχρονη καταγραφή μεγάλου αριθμού κυττάρων (Huang et al., 2017).

## 6.6 Υψηλή ευαισθησία των πλασμονικών βιοαισθητήρων με βάση τον χαλκό

Το κείμενο των Stebunov και τις ομάδας του (Stebunov et al., 2018) εξετάζει τις ευρείες εφαρμογές των πλασμονικών βιοαισθητήρων, κυρίως στην επιστημονική έρευνα, τα φαρμακευτικά προϊόντα, την ιατρική διάγνωση, την κτηνιατρική πρακτική και την ασφάλεια των τροφίμων. Δίνει έμφαση στη σημασία του βιοαισθητήρα επιφανειακού πλασμονικού συντονισμού (SPR), εστιάζοντας στη διαμόρφωση Kretschmann, η οποία έχει καταστεί ζωτικής σημασίας εργαλείο για την κινητική ανάλυση βιοχημικών αντιδράσεων σε εμπορικά όργανα. Η πρόκληση, ωστόσο, έγκειται στην περιορισμένη επέκταση αυτών των βιοαισθητήρων στην προσωπική διάγνωση και στην επιτόπια βιοανίχνευση λόγω των προβλημάτων κόστους και πολυπλοκότητας.

Διερευνώνται διάφοροι πλασμονικοί βιοαισθητήρες που χρησιμοποιούν υλικά όπως ο χρυσός, ο άργυρος, ο χαλκός και το αλουμίνιο, καθώς και τα κράματά τους. Ο χαλκός αναδεικνύεται ως ένα πολλά υποσχόμενο πλασμονικό υλικό για βιοανίχνευση λόγω του χαμηλού κόστους, της συμβατότητας με διεργασίες συμπληρωματικών μεταλλικών οξειδίων-ημιαγωγών (CMOS) και των ευνοϊκών οπτικών ιδιοτήτων του. Η ταχεία οξείδωση του χαλκού αποτελεί μια πρόκληση, η οποία όμως αντιμετωπίζεται με προστατευτικές διηλεκτρικές επιστρώσεις, όπως το γραφένιο, για την ενίσχυση της ευαισθησίας της βιοανίχνευσης.

Το άρθρο παρουσιάζει τη διαδικασία κατασκευής τσιπ SPR χαλκού με διηλεκτρικά στρώματα, καταδεικνύοντας τη θεωρητική και πειραματική βελτιστοποίηση των πολυστρωματικών διαμορφώσεων. Διερευνάται η ευαισθησία στις μεταβολές του δείκτη διάθλασης, με τις διηλεκτρικές επιστρώσεις να αποδεικνύονται αποτελεσματικές στην



πρόληψη της οξειδωσης και στη βελτίωση της απόδοσης βιοαισθητήρων. Επιπλέον, παρουσιάζεται η χρήση του οξειδίου του γραφενίου (GO) ως στρώμα σύνδεσης σε τσιπ SPR χαλκού, προβάλλοντας τα πλεονεκτήματά του όσον αφορά την ικανότητα ακινητοποίησης και την επιλεκτικότητα για αναλύσεις βιοανίχνευσης. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι πλασμονικοί βιοαισθητήρες με βάση το χαλκό, με προστατευτικά διηλεκτρικά στρώματα και στρώματα σύνδεσης GO, προσφέρουν βελτιωμένες δυνατότητες βιοανίχνευσης και επιλεκτικότητα.

Συμπερασματικά, η μελέτη υποδηλώνει ότι οι χάλκινοι πλασμονικοί βιοαισθητήρες, ενσωματωμένοι με τεχνολογίες όπως οι διεργασίες CMOS και τα συνδετικά στρώματα GO, έχουν τη δυνατότητα μαζικής παραγωγής και μπορούν να εφαρμοστούν σε διάφορες αναλυτικές συσκευές, από την ιατρική διάγνωση (Stebunov et al., 2018).

### 6.7 Διαθλασίμετρο με αισθητήρα εικόνας CMOS χωρίς φασματομετρία

Στην παρούσα εργασία των Yang και των συνεργατών του (Yang et al., 2022) παρουσιάζεται μια καινοτόμος προσέγγιση που αποσκοπεί στην εξάλειψη της ανάγκης για πρίσματα και άλλα εξαρτήματα που σχετίζονται με τα συμβατικά φασματομέτρα. Η μέθοδος αξιοποιεί την τεχνολογία SPR ολικής εσωτερικής ανάκλασης που εφαρμόζεται σε ένα λεπτό υμένιο άργυρου (Ag). Για την περαιτέρω ενίσχυση της προσβασιμότητας και της οικονομικής προσιτότητας, η ανάλυση RI ενσωματώνεται απρόσκοπτα σε έναν αισθητήρα εικόνας χωρίς φακό συμπληρωματικού ημιαγωγού οξειδίου μετάλλου (CMOS) ή σε μια φωτογραφική μηχανή smartphone.

Για την επικύρωση της προτεινόμενης μεθόδου, διεξήχθη αριθμητική προσομοίωση πεπερασμένων διαφορών στο πεδίο του χρόνου (FDTD). Αυτή η προσομοίωση αξιολόγησε τη σχέση μεταξύ της έντασης ισχύος εξόδου και του πάχους του υμενίου Ag σε διαφορετικά RI σε τρία μήκη κύματος που αντιστοιχούν σε εμπορικές διόδους εκπομπής φωτός (LED). Είναι αξιοσημείωτο ότι η προσομοίωση έδωσε μέγιστη ευαισθησία -824,54 μονάδων δείκτη διάθλασης ανά μήκος κύματος ( $RIU^{-1}$ ) όταν χρησιμοποιείται AG20 σε μήκος κύματος πρόσπτωσης 559 nm.

Το βασικό πλεονέκτημα αυτού του διαθλασίμετρου χωρίς πρίσμα, με βάση το SPR, σε συνδυασμό με έναν αισθητήρα εικόνας CMOS χωρίς φακό ή ένα smartphone, έγκειται στην απλότητα και την οικονομική αποδοτικότητά του. Αυτή η νέα προσέγγιση τοποθετείται ως ένας ανώτερος υποψήφιος για συσκευές point-of-care ικανές να προσδιορίζουν τους δείκτες διάθλασης διαφόρων αναλυτών, ιδιαίτερα στο πεδίο της βιολογικής ή χημικής ανίχνευσης. Η προτεινόμενη καινοτομία υπόσχεται τον εξ ορθολογισμό των μετρήσεων RI σε πρακτικές



εφαρμογές, ανοίγοντας το δρόμο για αποτελεσματική και προσιτή διάγνωση σε σημεία περίθαλψης (Yang et al., 2022).

### **6.8 Ενσωμάτωση ενός οπτικού βιοαισθητήρα CMOS σε ένα μικρορρευστικό κανάλι για την ακριβή ανίχνευση βιολογικών δοκιμών σε εξετάσεις point-of-care**

Το παρόν έγγραφο το οποίο συντάχτηκε το 2016 από τον Bieke Van Dorst και την ερευνητική του ομάδα διερευνά την ενσωμάτωση ενός οπτικού αισθητήρα συμπληρωματικού ημιαγωγού μετάλλων-οξειδίων (CMOS) με ένα μικρορρευστικό κανάλι που διαθέτει μια νέα δομή παγίδευσης σφαιριδίων, επιτρέποντας ευαίσθητες αναγνώσεις ανοσολογικών δοκιμών. Το μικρορρευστικό κανάλι μεταφέρει αποτελεσματικά τα σφαιρίδια που είναι συνδεδεμένα με αναλυτές στην περιοχή ανίχνευσης, δημιουργώντας με αυτό το τρόπο μια πυκνά συσκευασμένη κλίνη για τη βέλτιστη αλληλεπίδραση με τον οπτικό αισθητήρα CMOS.

Ο σχεδιασμός της μονάδας ανίχνευσης ενσωματώνει φυσική παγίδευση μέσω μιας κορυφογραμμής σχήματος U, διευκολύνοντας έτσι το σχηματισμό μιας καλά στοιβαγμένης κλίνης σφαιριδίων με περιορισμένα στρώματα. Η απόδοση του συστήματος επικυρώθηκε μέσω τριών επιδείξεων ανοσολογικών δοκιμών. Αναλυτικότερα τη δοκιμασία πεπτιδίου (Aβ42), δοκιμασία πρωτεΐνης (IP-10) και δοκιμασία αντισώματος (JCV VP1). Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλή ευαισθησία, ξεπερνώντας τις παραδοσιακές δοκιμασίες πλευρικής ροής και ανταγωνιζόμενα τις προηγμένες συσκευές POC. Η μονάδα ανίχνευσης, με την ικανότητά της για ευαίσθητες αναγνώσεις, παρουσιάζει μια πολύτιμη βασική τεχνολογία για αυτόνομες δοκιμές POC, προσφέροντας δυνητικά πλεονεκτήματα απλότητας, ευελιξίας και βελτιωμένων διαγνωστικών δυνατοτήτων. Το άρθρο υποδηλώνει επίσης ότι η ενσωμάτωση των σταδίων ELISA στη μονάδα ανίχνευσης θα μπορούσε να μειώσει περαιτέρω τους χρόνους των δοκιμών, καθιστώντας την μια πολλά υποσχόμενη τεχνολογία για μελλοντικές εξελίξεις στα διαγνωστικά σημεία περίθαλψης (Bieke Van Dorst *et al.*, 2016).

### **6.9 Πλατφόρμα χρωματομετρικής ανίχνευσης με βάση μικροσταγονίδια σε τσιπ απεικόνισης CMOS**

Η ραγδαία αύξηση της ζήτησης για smartphones εξοπλισμένα με κάμερες έχει επιταχύνει μια αξιοσημείωτη μείωση του κόστους και του μεγέθους των CMOS imagers κατά την τελευταία δεκαετία. Αξιοποιώντας τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και προσβασιμότητας αυτών των ισχυρών εργαλείων, ο Mallires και οι συνεργάτες του το 2020 (Mallires et al., 2020), έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους στην αποτύπωση στοιχείων χημικής ανίχνευσης απευθείας στην επιφάνεια της συστοιχίας φωτοδιόδων. Αυτά τα τυπωμένα

χρωματομετρικά μικροσταγονίδια, κατασκευασμένα από έναν μη πτητικό διαλύτη, διατηρούν μια συνεπή και ομοιογενή φάση διαλύματος, προσφέροντας έτσι ένα ιδανικό μέσο για χημικές αλληλεπιδράσεις και οπτικές μετρήσεις.

Η καινοτόμος προσέγγισή περιλαμβάνει την απεικόνιση μικροσταγονιδίων απευθείας στην επιφάνεια του απεικονιστή CMOS, αποφεύγοντας την ανάγκη για παραδοσιακούς φακούς και μειώνοντας σημαντικά τις συνολικές διαστάσεις της πλατφόρμας ανίχνευσης σε ένα μοναδικό τσιπ. Παράλληλα τονίζεται ότι αυτή η τεχνική υπόσχεται πολλά για ένα ευρύ φάσμα χρωματομετρικών σκευασμάτων. Με επιτυχία πραγματοποιήθηκε η ανίχνευση αερίων αμμωνίας χρησιμοποιώντας ως παράδειγμα το χαλκό (Cu(II)). Επιπλέον, οι αυστηρές δοκιμές αποκάλυψαν επίσης τη δυνατότητα επαναχρησιμοποίησης και την αξιόπαινη επιλεκτικότητα του αισθητήρα. Αξιοσημείωτη ευελιξία στη ρύθμιση της ευαισθησίας και του δυναμικού εύρους επιτυγχάνεται με τον έλεγχο του μεγέθους των σταγονιδίων, προσθέτοντας ένα επιπλέον επίπεδο ευελιξίας σε αυτή την καινοτόμο προσέγγιση ανίχνευσης (Mallires et al., 2020).

#### **6.10 Αισθητήρας επιφανειακού συντονισμού πλασμονίων οπτικών ινών για βιοανίχνευση σε εικόνες ορατού έως εγγύς υπέρυθρου**

Το κείμενο του Chen και των συνεργατών του το οποίο συντάχθηκε το 2021 διερευνά την πρόοδο των οικονομικά αποδοτικών και συμπαγών συσκευών για την ανίχνευση του επιφανειακού συντονισμού πλασμονίου (SPR), με ιδιαίτερη έμφαση στον αισθητήρα SPR οπτικών ινών (FO-SPR). Οι παραδοσιακές μέθοδοι αυτόματης αντιστάθμισης, που περιλαμβάνουν διακριτές οπτικές ίνες ως κανάλια μέτρησης και αναφοράς, αντιμετωπίζουν δυσκολίες λόγω των διαφοροποιήσεων στις οπτικές ιδιότητες, τις διαστάσεις και τους φωτισμούς. Η εργασία προτείνει μια βελτιωμένη προσέγγιση για τη βιοχημική ανίχνευση, χρησιμοποιώντας έναν αισθητήρα FO-SPR μαζί με ένα νευρωνικό δίκτυο οπισθοδιάδοσης (BP). Αυτός ο αισθητήρας καταγράφει εικόνες μεταδιδόμενου φωτός μέσω αισθητήρων εικόνας CMOS ορατού (VIS) και εγγύς υπέρυθρου (NIR). Ταυτόχρονα οι επακόλουθοι αλγόριθμοι επεξεργασίας εικόνας εξάγουν λεπτομέρειες σχετικά με τη φωτεινότητα και το σχήμα. Το νευρωνικό δίκτυο BP υποβάλλεται σε εκπαίδευση για να προβλέψει τον δείκτη διάθλασης (RI) ενός δείγματος με βάση αυτά τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά. Τα πειραματικά αποτελέσματα παρουσιάζουν ακριβή ανίχνευση RI και βιοχημικών δειγμάτων, εξαλείφοντας την ανάγκη για μηχανισμούς αντιστάθμισης για την αντιμετώπιση των διακυμάνσεων της πηγής φωτός. Το σύστημα ανίχνευσης FO-SPR, αξιοποιώντας εικόνες VIS και NIR, παρακολουθεί αποτελεσματικά τις διακυμάνσεις του RI που προκαλούνται από διαλύματα

γλωριούχου νατρίου και τη δέσμευση αντιγόνου-αντισώματος. Η προτεινόμενη μεθοδολογία εμφανίζει δυνατότητες για εφαρμογές βιοανίχνευσης, παρέχοντας ανταγωνιστικές επιδόσεις όσον αφορά την ανάλυση και το όριο ανίχνευσης σε σύγκριση με άλλες συμπαγείς συσκευές SPR. Η εργασία καταλήγει υπογραμμίζοντας τις δυνατότητες περαιτέρω διερεύνησης αυτής της μεθόδου στην πολυκάναλη βιοχημική ανίχνευση (Chen et al., 2021).

### **6.11 Ένας πολυτροπικός απεικονιστής CMOS με βάση την απεικόνιση διπλής εστίασης**

Ο συγγραφέας Dong και οι συνεργάτες του (2023), παρουσιάζουν στο κείμενό τους την ανάπτυξη ενός Multimodal Sensing CMOS Imager (Mimager). Αυτός ο καινοτόμος απεικονιστής χρησιμοποιεί μια στρατηγική απεικόνισης διπλής εστίασης για την απρόσκοπτη ενσωμάτωση της οπτικής πληροφορίας με άλλες αισθητηριακές λειτουργίες, αντλώντας έμπνευση από τις ικανότητες αντίληψης των ζώων. Ο Mimager χρησιμοποιεί τόσο την απεικόνιση με φακούς για οπτικά δεδομένα όσο και την απεικόνιση χωρίς φακούς για την ενσωμάτωση πρόσθετων τρόπων. Η επιφάνεια του απεικονιστή είναι επικαλυμμένη με χρωματομετρικά υλικά ανίχνευσης για την ανίχνευση του διοξειδίου του άνθρακα (CO<sub>2</sub>), της θερμοκρασίας και της υγρασίας, αναπαράγοντας τη διαδικασία συλλογής πληροφοριών που παρατηρείται στα κουνούπια κατά τον εντοπισμό του ξενιστή. Οι συγγραφείς εμβαθύνουν στην κατασκευή, τη βελτιστοποίηση και τη βαθμονόμηση αυτών των μονάδων χρωματομετρικής ανίχνευσης. Οι επιδείξεις του Mimager περιλαμβάνουν την εφαρμογή του σε ένα τηλεχειριζόμενο μικρό όχημα για περιβαλλοντική ανίχνευση και χαρτογράφηση, καθώς και ένα πολυτροπικό ενδοσκόπιο για ταυτόχρονη απεικόνιση και παρακολούθηση των αερίων στο πεπτικό σωλήνα ενός χοίρου. Σε όλο το κείμενο, ο Dong και οι ερευνητικοί του ομάδα υπογραμμίζουν τον ευέλικτο και συμπαγή σχεδιασμό του Mimager, τοποθετώντας το ως μια πολλά υποσχόμενη πλατφόρμα για την ανάπτυξη μικροσυσκευών ικανών να αντιλαμβάνονται πολύπλοκα περιβάλλοντα (Dong et al., 2023).

### **6.12 Μια πολυλειτουργική συστοιχία βιοαισθητήρων CMOS με ανίχνευση υποβοηθούμενη από DEP στο τσιπ για ταχεία ανίχνευση αναλυτών χαμηλής συγκέντρωσης και χειρισμό σωματιδίων στενού βρόχου χωρίς εξωτερικά ηλεκτρόδια**

Η εργασία των Lee και της ομάδας του, διερευνά διεξοδικά τις πτυχές μιας προηγμένης πολυλειτουργικής συστοιχίας βιοαισθητήρων CMOS, ρίχνοντας τα φώτα της δημοσιότητας στις εξαιρετικές ιδιότητές της, ιδίως την ενσωμάτωση της ανίχνευσης με τη βοήθεια της διηλεκτροφόρησης (DEP) στο τσιπ. Αυτή η επαναστατική συστοιχία βιοαισθητήρων είναι

σχολαστικά σχεδιασμένα για να επιταχύνει και να εντοπίζει με ακρίβεια την ανίχνευση αναλυτών, ιδίως εκείνων που υπάρχουν σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της έγκειται στη διακριτική ικανότητα χειρισμού των σωματιδίων σε ένα σύστημα κλειστού βρόχου, ένα κατόρθωμα που επιτυγχάνεται απρόσκοπτα χωρίς την ανάγκη εξωτερικών ηλεκτροδίων.

Η απρόσκοπτη συγχώνευση της τεχνολογίας DEP ξεχωρίζει ως κομβικό επίτευγμα, προσδίδοντας στη συστοιχία βιοαισθητήρων εξαιρετική αποτελεσματικότητα στο χειρισμό σωματιδίων εντός του κλειστού χώρου της. Η καινοτομία αυτή σηματοδοτεί ένα σημαντικό βήμα προς τα εμπρός στις δυνατότητες βιοανίχνευσης. Μέσω της υιοθέτησης αυτής της προηγμένης προσέγγισης, η συστοιχία βιοαισθητήρων εξασφαλίζει όχι μόνο την άμεση αλλά και την εξαιρετικά ευαίσθητη ανίχνευση αναλυτών, ιδίως εκείνων σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Το άρθρο διευκρινίζει πώς αυτό το τεχνολογικό θαύμα έχει τη δυνατότητα να φέρει επανάσταση στο τοπίο της βιοανίχνευσης, παρέχοντας ένα ευέλικτο εργαλείο ικανό να αντιμετωπίσει διάφορες αναλυτικές προκλήσεις που σχετίζονται με αναλυτές χαμηλής συγκέντρωσης (Lee et al., 2023).

### **6.13 Συμβατός με CMOS βιοαισθητήρας τρανζίστορ πεδίου-επίδρασης νανοσυρμάτων πυριτίου**

Οι Tran κ.ά. (2018) συνέβαλαν σημαντικά στη συζήτηση σχετικά με την πρόοδο των συμβατών με CMOS βιοαισθητήρων τρανζίστορ επίδρασης πεδίου νανοσυρμάτων πυριτίου (SiNW FET) με απώτερο στόχο την προώθησή τους προς την εμπορική βιωσιμότητα. Το έργο τους εμβαθύνει σε κρίσιμες πτυχές της τεχνολογικής ανάπτυξης, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην απρόσκοπτη ενσωμάτωση των SiNW FET με διεργασίες CMOS. Οι συγγραφείς διερευνούν διεξοδικά διάφορες τεχνικές κατασκευής για SiNW FETs, διαφωτίζοντας τόσο τις κάθετες όσο και τις οριζόντιες προσεγγίσεις και υπογραμμίζοντας σχολαστικά τα ξεχωριστά πλεονεκτήματα που συνδέονται με κάθε μέθοδο. Επιπλέον, οι συγγραφείς του άρθρου ρίχνουν φως στον κομβικό ρόλο των ηλεκτρικών επαφών στα SiNW FETs, παρακολουθώντας την εξέλιξη από το συμβατικό διοξειδίο του πυριτίου σε υλικά υψηλής πυκνότητας ως διηλεκτρικά πύλης.

Μια καίρια διάσταση της εργασίας τους περιστρέφεται γύρω από την ενσωμάτωση της μικρορευστομηχανικής στο τσιπ, που αποτελεί βασικό παράγοντα για το χειρισμό μικρών ποσοτήτων δειγμάτων, την επίτευξη πολυπλεξίας στην ανίχνευση και την εξασφάλιση γρήγορων χρόνων απόκρισης του αισθητήρα. Το άρθρο παρέχει μια διεισδυτική συζήτηση

σχετικά με την παθητική και την ενεργοποιημένη μικρορευστολογία, υπογραμμίζοντας το ρόλο τους στη διατήρηση ακριβούς ελέγχου της δυναμικής της ροής υγρών. Οι στρατηγικές που αποσκοπούν στον μετριάσμό της μη ειδικής προσρόφησης στα μικρορευστικά κανάλια εξετάζονται με περίσκεψη, τονίζοντας τη σημασία της διατήρησης της ειδικότητας στις εφαρμογές ανίχνευσης.

Συνοπτικά, ο Tran και οι ερευνητική του ομάδα παρέχουν μια ολοκληρωμένη επισκόπηση των τεχνολογικών βημάτων που έγιναν στο πεδίο των συμβατών με CMOS βιοαισθητήρων SiNW FET. Η εργασία τους όχι μόνο υπογραμμίζει τις δυνατότητες εμπορικής αξιοποίησης, αλλά και αντιμετωπίζει κριτικά βασικές εκτιμήσεις που έχουν καθοριστική σημασία για τη συνεχιζόμενη ανάπτυξη αυτών των βιοαισθητήρων (Tran et al., 2018).

#### **6.14 Μέτρηση του δείκτη διάθλασης χρησιμοποιώντας φωτοδιόδο SOI με κεραία SP προς συμβατό με SOI-CMOS ολοκληρωμένο οπτικό βιοαισθητήρα**

Η κύρια εστίαση αυτού του επιστημονικού άρθρου του Satoh και των συνεργατών του περιστρέφεται γύρω από τη σχολαστική διερεύνηση των τεχνικών μέτρησης του δείκτη διάθλασης, με επίκεντρο ειδικά τη χρήση μιας εξελιγμένης φωτοδιόδου πυριτίου-σε-μονωτή (SOI), η οποία συνδέεται στενά με μια κεραία επιφανειακού πλασμονίου (SP). Ο πρωταρχικός στόχος είναι η απρόσκοπτη ενσωμάτωση αυτής της προηγμένης διάταξης στη σφαίρα των συμβατών με οπτικούς βιοαισθητήρες συμπληρωματικών ημιαγωγών μετάλλων-οξειδίων-πυριτίου (SOI CMOS), σηματοδοτώντας ένα σημαντικό βήμα στην αναζήτηση τεχνολογιών αιχμής. Το άρθρο εμβαθύνει στην εγγενή σημασία της ακριβούς μέτρησης των μεταβολών του δείκτη διάθλασης, ιδίως στο πλαίσιο της βιοανίχνευσης, όπου οι ελάχιστες μεταβολές μπορούν να περιέχουν κρίσιμες πληροφορίες για διάφορες βιολογικές και χημικές διεργασίες.

Ένα σημαντικό μέρος του άρθρου αφιερώνεται στην ολοκληρωμένη διερεύνηση των περιπλοκών που σχετίζονται με την τεχνολογία SOI και τη χρήση των κεραιών επιφανειακού πλασμονίου. Η πρόθεση είναι να αποκαλυφθούν οι δυνατότητες αυτών των τεχνολογικών στοιχείων για την επίτευξη απρόσκοπτης συμβατότητας με τις καθιερωμένες και ευρέως χρησιμοποιούμενες διεργασίες CMOS. Γεφυρώνοντας το χάσμα μεταξύ των προηγμένων τεχνολογιών, το άρθρο φιλοδοξεί να συμβάλει στην ευρύτερη αφήγηση της προώθησης της συνέργειας μεταξύ της καινοτομίας και των βιομηχανικών προτύπων.

Στην ουσία, το παρόν άρθρο αποτελεί πολύτιμη συμβολή στο εξελισσόμενο τοπίο των ολοκληρωμένων οπτικών βιοαισθητήρων. Η εστίασή του στη λεπτή αλληλεπίδραση των φωτοδιόδων SOI και των κεραιών SP, σε συνδυασμό με την έμφαση στη συμβατότητα CMOS,

το τοποθετεί στην αιχμή της καινοτόμου έρευνας βιοαισθητήρων. Οι δυνητικές εφαρμογές στις ευαίσθητες μετρήσεις του δείκτη διάθλασης υπογραμμίζουν τη σημασία του άρθρου, χαρακτηρίζοντάς το ως ένα κομβικό βοήθημα για τους ερευνητές και τους επαγγελματίες που ασχολούνται με το δυναμικό πεδίο της βιοανίχνευσης (Sato et al., 2023).

### **6.15 Ανασκόπηση της πρόσφατης προόδου στην απεικόνιση και ανίχνευση χωρίς φακούς**

Στη μελέτη που διεξήχθη από τους Roy κ.ά. (2017), οι συγγραφείς παρουσιάζουν μια ενδελεχή εξέταση και αξιολόγηση των πρόσφατων επιτευγμάτων στις τεχνολογίες απεικόνισης και ανίχνευσης χωρίς φακούς. Η εργασία τους εμβαθύνει στις προόδους που επιτεύχθηκαν μέσω τεχνικών που εξαλείφουν την παραδοσιακή εξάρτηση από φακούς, παρέχοντας μια εξαντλητική επισκόπηση των καινοτόμων μεθοδολογιών και των εφαρμογών τους. Περιλαμβάνοντας ένα ευρύ φάσμα προσεγγίσεων απεικόνισης χωρίς φακούς, το κείμενο διερευνά στοχαστικά τόσο το θεωρητικό υπόβαθρο όσο και τις πρακτικές εφαρμογές αυτών των τεχνικών.

Οι συγγραφείς εξετάζουν εξονυχιστικά τις διάφορες μεθόδους ανίχνευσης που επιτρέπουν οι τεχνολογίες χωρίς φακούς, διευκρινίζοντας τη σημαντική συμβολή τους σε διάφορους τομείς, όπως η βιολογία, η ιατρική και η περιβαλλοντική παρακολούθηση. Ρίχνοντας φως στις θεωρητικές έννοιες και τις εφαρμογές στον πραγματικό κόσμο, ο Roy και η ομάδα του προσφέρουν μια ολοκληρωμένη κατανόηση του εξελισσόμενου τοπίου της απεικόνισης χωρίς φακούς. Η ανασκόπηση όχι μόνο υπογραμμίζει τα πλεονεκτήματα αυτών των τεχνολογιών, αλλά και αντιμετωπίζει τις εγγενείς προκλήσεις, παρέχοντας πολύτιμες γνώσεις για ερευνητές και επαγγελματίες (Roy et al., 2017).

### **6.16 Παρακολούθηση πτητικών δεικτών λοίμωξης με τη χρήση φωσφορίζοντων βιοανιχνευτών με βάση το CMOS**

Οι Ma κ.ά. (2020) παρουσιάζουν μια ολοκληρωμένη διερεύνηση της παρακολούθησης των πτητικών δεικτών μόλυνσης με τη χρήση φωσφορίζων ανιχνευτών με βάση το CMOS. Το άρθρο εμβαθύνει στην ανάπτυξη και την πρακτική εφαρμογή των βιοανιχνευτών που ενσωματώνονται απρόσκοπτα με την τεχνολογία συμπληρωματικών μεταλλικών οξειδίων-ημιαγωγών (CMOS). Αυτή η καινοτόμος προσέγγιση αποσκοπεί στην ανίχνευση πτητικών ενώσεων ενδεικτικών των λοιμώξεων. Οι συγγραφείς υπογραμμίζουν τα πλεονεκτήματα που ενυπάρχουν στην τεχνολογία CMOS, τονίζοντας το συμπαγές μέγεθός της και τις πολλά υποσχόμενες δυνατότητες ενσωμάτωσης σε φορητές συσκευές.



Οι φωσφορίζων βιοανιχνευτές που κατασκευάστηκαν σε αυτή τη μελέτη είναι στρατηγικά σχεδιασμένοι ώστε να εκπέμπουν φωτεινά σήματα κατά τη συνάντηση συγκεκριμένων πτητικών δεικτών που σχετίζονται με λοιμώξεις. Το άρθρο τονίζει τη σημασία αυτής της τεχνολογίας, παρουσιάζοντάς την ως ένα ισχυρό εργαλείο ικανό για την ευαίσθητη και επιλεκτική παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο των πτητικών ενώσεων που σχετίζονται με τις λοιμώξεις. Οι επιπτώσεις επεκτείνονται σε διάφορες εφαρμογές στην υγειονομική περίθαλψη και τη διάγνωση ασθενειών. Η εργασία των Ma κ.ά. συμβάλλει σε πολύτιμες γνώσεις σχετικά με τη διασταύρωση της τεχνολογίας CMOS και των φωσφορίζοντων βιοδεικτών, ανοίγοντας το δρόμο για εξελίξεις στις μεθοδολογίες παρακολούθησης λοιμώξεων (Ma et al., 2020).

#### **6.17 Μικρορευστικός ανοσοαισθητήρας για ταχεία και εξαιρετικά ευαίσθητη ποσοτικοποίηση της σιελόγλου κορτιζόλης**

Στην έρευνα που διεξήγαγαν ο Pinto και οι ερευνητική του ομάδα το 2017 αποσκοπεί στην ενσωμάτωση μιας αξιοσημείωτης πρόοδου ενός μικρορευστικού ανοσοαισθητήρα ειδικά σχεδιασμένου για την ταχεία και εξαιρετικά ευαίσθητη μέτρηση της κορτιζόλης του σάλιου. Αξιοποιώντας τη μικρορευστομηχανική τεχνολογία, ο εν λόγω αισθητήρας παρέχει ακριβή διαχείριση μικρών όγκων δείγματος, οδηγώντας σε αυξημένη ταχύτητα και ακρίβεια στην ανίχνευση κορτιζόλης εντός του σάλιου. Ο ανοσοαισθητήρας, ικανός στη χρήση ειδικών αντισωμάτων, παρέχει έναν επιλεκτικό μηχανισμό αναγνώρισης προσαρμοσμένο για τον ποσοτικό προσδιορισμό των επιπέδων κορτιζόλης, προσφέροντας μια γρήγορη και αποτελεσματική μέθοδο για την αξιολόγηση των επιπέδων της ορμόνης του στρες. Η έρευνα υπογραμμίζει τις ποικίλες εφαρμογές αυτού του μικρορευστικού ανοσοαισθητήρα, ιδίως στην παρακολούθηση του στρες και την κλινική διάγνωση, υπογραμμίζοντας την ικανότητά του να αναλύει γρήγορα και με ευαισθησία τα επίπεδα κορτιζόλης σε δείγματα σάλιου (Pinto et al., 2017).

## Συμπέρασμα

---

Εν κατακλείδι, οι σύγχρονοι οπτικοί βιοαισθητήρες έχουν αναδειχθεί σε μετασχηματιστικά εργαλεία, φέρνοντας επανάσταση στο τοπίο της βιοανίχνευσης με την απaráμιλλη ευαισθησία, την ειδικότητα και τις ικανότητές τους σε πραγματικό χρόνο. Όπως αποδεικνύεται από τις ποικίλες εφαρμογές τους στην ιατρική διάγνωση, την περιβαλλοντική παρακολούθηση και όχι μόνο, αυτοί οι βιοαισθητήρες βρίσκονται στην πρώτη γραμμή της έρευνας αιχμής και της τεχνολογικής καινοτομίας. Κοιτάζοντας μπροστά, το μέλλον επιφυλάσσει συναρπαστικές προοπτικές για περαιτέρω βελτιώσεις, συμπεριλαμβανομένης της σμίκρυνσης τους και των αυξημένων δυνατοτήτων πολυπλεξίας. Καθώς προηγούμαστε σε αυτή την πορεία, καθίσταται σαφές ότι η συνεχιζόμενη ανάπτυξη των οπτικών βιοαισθητήρων θα διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση του μέλλοντος της διαγνωστικής ακριβείας και των αναλυτικών μεθόδων, προωθώντας εξελίξεις με βαθιές επιπτώσεις στην υγειονομική περίθαλψη, τη βιομηχανία και την επιστημονική έρευνα.



## Βιβλιογραφία

- Abdolrahim, M., Rabiee, M., Alhosseini, S.N., Tahriri, M., Yazdanpanah, S. and Tayebi, L. (2015). Development of optical biosensor technologies for cardiac troponin recognition. *Analytical Biochemistry*, [online] 485, pp.1–10.
- Alhadrami, H., (2017). Biosensors – Classifications, Medical Applications and Future Prospective. *Biotechnology and Applied Biochemistry*
- Alhajj, M. and Farhana, A. (2022) “Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA),” National Library of Medicine.
- Bieke Van Dorst *et al.* (2016) ‘Integration of an optical CMOS sensor with a microfluidic channel allows a sensitive readout for biological assays in point-of-care tests’, *Biosensors and Bioelectronics*, 78, pp. 126–131. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.11.027>.
- Chen, C. and Wang, J. (2020) “Optical biosensors: An exhaustive and Comprehensive Review,” *The Analyst*, 145(5). Available at: <https://doi.org/10.1039/c9an01998g>.
- Chen, C. and Wang, J. (2020). Optical biosensors: an exhaustive and comprehensive review. *The Analyst*, 145(5), pp.1605–1628. doi:<https://doi.org/10.1039/c9an01998g>.
- Chen, S. *et al.* (2021) ‘A fiber-optic surface plasmon resonance sensor for bio-detection in visible to near-infrared images’, *Biosensors*, 12(1), p. 9. doi:10.3390/bios12010009.
- Chen, Y.-T. *et al.* (2020) ‘Review of Integrated Optical Biosensors for point-of-care applications’, *Biosensors*, 10(12), p. 209. doi:10.3390/bios10120209.
- Çimen, D., Bereli, N., Günaydn, S., & Denizli, A. (2020). Detection of cardiac troponin-I by optic biosensors with immobilized anti-cardiac troponin-I monoclonal antibody. *Talanta*, 219, 121259. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121259>
- Csáki, A., Stranik, O. and Fritzsche, W. (2018) “Localized surface plasmon resonance based biosensing,” *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 18(3), pp. 279–296. Available at: <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1440208>.
- Damborský, P., Švitel, J. and Katrlík, J., 2016. Optical biosensors. *Essays in biochemistry*, 60(1), pp.91-100.

- De Carvalho, R.T. and Blake, J. (1995) ‘The Sagnac interferometer as a two-parameter sensor’, *Journal of Lightwave Technology*, 13(7), pp. 1250–1255. Available at: <https://doi.org/10.1109/50.400691>.
- De Stefano, L. (2019) ‘Porous silicon optical biosensors: Still a promise or a failure?’, *Sensors*, 19(21), p. 4776. doi:10.3390/s19214776.
- Dhatchayeny, D.R., Arya, S. and Chung, Y.H. (2019) “Patient mobility support for indoor non-directed optical body area networks,” *Sensors*, 19(10), p. 2297. Available at: <https://doi.org/10.3390/s19102297>.
- Dong, H. *et al.* (2023) ‘A multimodal sensing CMOS imager based on dual-Focus Imaging’, *Advanced Science*, 10(14). doi:10.1002/adv.202206699.
- Garzón, V. *et al.* (2019) “Optical biosensors for Therapeutic Drug Monitoring,” *Biosensors*, 9(4). Available at: <https://doi.org/10.3390/bios9040132>.
- Gharatape, A. and Yari Khosroushahi, A. (2019). Optical Biomarker-based Biosensors for Cancer/Infectious Disease Medical Diagnoses. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 27(4), pp.278–286.
- Goode, J.A.; Rushworth, J.V.; Millner, P.A. Biosensor regeneration: A review of common techniques and outcomes. *Langmuir ACS J. Surf. Colloids* 2015, 31, 6267–6276.
- Guo, Z. *et al.* (2021) “Optimized classification of suspended particles in seawater by dense sampling of polarized light pulses,” *Sensors*, 21(21), p. 7344. Available at: <https://doi.org/10.3390/s21217344>.
- Hammond, J.L.; Formisano, N.; Estrela, P.; Carrara, S.; Tkac, J. Electrochemical biosensors and nanobiosensors. *Essays Biochem.* 2016, 60, 69–80
- He, M., Luo, P., Hong, J., Wang, X., Wu, H., Zhang, R., Qu, F., Xiang, Y., & Xu, W. (2019). Structural analysis of biomolecules through a combination of mobility capillary electrophoresis and mass spectrometry. *ACS Omega*, 4(1), 2377–2386. <https://doi.org/10.1021/acsom.ega.8b03224>
- Ho, W.-J. *et al.* (2007) ‘Fabrication of a miniature CMOS-based optical biosensor’, *Biosensors and Bioelectronics*, 22(12).

Huang, M., Delacruz, J., Ruelas, J.C., Rathore, S. and Lindau, M. (2017). Surface-modified CMOS IC electrochemical sensor array targeting single chromaffin cells for highly parallel amperometry measurements. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 470(1), pp.113–123. doi:<https://doi.org/10.1007/s00424-017-2067-y>.

Inci, F., Karaaslan, M. G., Mataji-Kojouri, A., Shah, P. A., Saylan, Y., Zeng, Y., Avadhani, A., Sinclair, R., Lau, D. T. Y., & Demirci, U. (2020). Enhancing the nanoplasmonic signal by a nanoparticle sandwich- ing strategy to detect viruses. *Applied Materials Today*, 20, 100709. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100709>

Islam M.S., Kouzani A.Z., Dai X.J., Michalski W.P. (2010). Parameter sensitivity analysis of surface plasmon resonance biosensor through numerical simulation; Proceedings of the 2010 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering; Gold Coast, Australia; pp. 171–176

Ji, G. et al. (2022) ‘Optical biosensor based on graphene and its derivatives for detecting biomolecules’, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18). doi:10.3390/ijms231810838.

Kaur, B., Kumar, S. and Kaushik, B.K. (2022) ‘Recent advancements in optical biosensors for cancer detection’, *Biosensors and Bioelectronics*, 197, p. 113805. doi:10.1016/j.bios.2021.113805.

Khansili, N., Rattu, G. and Krishna, P.M. (2018) ‘Label-free optical biosensors for food and biological sensor applications’, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 265, pp. 35–49. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.03.004>.

Kim, J., Kim, S., Ahn, J., Lee, J., & Nam, J. M. (2020). A lipid-nanopil- lar-array-based immunosorbent assay. *Advanced Materials*, 32(26), 2001360, <https://doi.org/10.1002/adma.202001360>

Lee, D. *et al.* (2023) ‘A multi-functional CMOS biosensor array with on-chip dep- assisted sensing for rapid low-concentration analyte detection and close-loop particle manipulation with no external electrodes’, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, 17(6), pp. 1214–1226. doi:10.1109/tbcas.2023.3343068.

Li K, Wang S, Wang L, Yu H, Jing N, Xue R, Wang Z. (2018). Fast and Sensitive Ellipsometry-Based Biosensing. *Sensors (Basel)*;18(1):15.

- Li, B. *et al.* (2023) ‘Applications of Optical Fiber in Label-Free Biosensors and Bioimaging: A Review’, *Biosensors*, 13(1), p. 64. Available at: <https://doi.org/10.3390/bios13010064>.
- Li, L. *et al.* (2022) ‘Optical fiber SPR biosensor based on gold nanoparticle amplification for DNA hybridization detection’, *Talanta*, 247. doi:10.1016/j.talanta.2022.123599.
- Li, X. *et al.* (2018) ‘High-sensitivity Sagnac-interferometer biosensor based on exposed core microstructured optical fiber’, 269, pp. 103–109. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.04.165>.
- Luo, L., Zhang, F., Chen, C., & Cai, C. (2019). Visual simultaneous detection of Hepatitis A and B viruses based on a multifunctional molecularly imprinted fluorescence sensor. *Analytical Chemistry*, 91(24), 15748–15756. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b04001>
- Ma, J. *et al.* (2020) ‘Monitoring of infection volatile markers using CMOS-based luminescent bioreporters’, *Talanta*, 219, p. 121333. doi:10.1016/j.talanta.2020.121333.
- Mallires, K., Wang, D., Wiktor, P. and Tao, N. (2020). A Microdroplet-Based Colorimetric Sensing Platform on a CMOS Imager Chip. *Analytical Chemistry*, 92(13), pp.9362–9369. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01751>.
- Mancuso, V. *et al.* (2022) “Biosensors and biofeedback in clinical psychology,” *Comprehensive Clinical Psychology*, pp. 28–50.
- Masson, J.-F. (2017) “Surface plasmon resonance clinical biosensors for Medical Diagnostics,” *ACS Sensors*, 2(1). Available at: <https://doi.org/10.1021/acssensors.6b00763>.
- Mehrotra, P. Biosensors and their applications—A review. *J. Oral Biol. Craniofacial Res.* 2016, 6, 153–159.
- Messai, O. (2016) “The Industrial Ethernet and Arduino Board based Solution for controlling systems.”
- Mikhaylov, A., Pimashkin, A., Pigareva, Y., Gerasimova, S., Gryaznov, E., Shchanikov, S., Zuev, A., Talanov, M., Lavrov, I., Demin, V., Erokhin, V., Lobov, S., Mukhina, I., Kazantsev, V., Wu, H. and Spagnolo, B. (2020). Neurohybrid Memristive CMOS-

Integrated Systems for Biosensors and Neuroprosthetics. *Frontiers in Neuroscience*, 14. doi:<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00358>.

Minunni M, Tombelli S, Mascini M, Bilia A, Bergonzi MC, Vincieri FF. (2005). An optical DNA-based biosensor for the analysis of bioactive constituents with application in drug and herbal drug screening. *Talanta*;65(2):578-85.

Miyazaki, C.M., Shimizu, F.M. and Ferreira, M. (2017) “Surface plasmon resonance (SPR) for sensors and Biosensors,” *Nanocharacterization Techniques*, pp. 183–200. Available at: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-49778-7.00006-0>.

Nurrohman DT, Chiu NF. (2021). A Review of Graphene-Based Surface Plasmon Resonance and Surface-Enhanced Raman Scattering Biosensors: Current Status and Future Prospects. *Nanomaterials (Basel)*;11(1):216.

Özgür, E., Saylan, Y., Bereli, N., Türkmen, D., & Denizli, A. (2020). Molecularly imprinted polymer integrated plasmonic nanosensor for cocaine detection. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 31(9), 1211–1222. <https://doi.org/10.1080/09205063.2020.1751524>

Özgür, E., Topçu, A. A., Yılmaz, E., & Denizli, A. (2020). Surface plasmon resonance based biomimetic sensor for urinary tract infections. *Talanta*, 212, 120778. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120778>

Pinto, V. *et al.* (2017) ‘Microfluidic immunosensor for rapid and highly-sensitive salivary cortisol quantification’, *Biosensors and Bioelectronics*, 90, pp. 308–313. doi:10.1016/j.bios.2016.11.067.

Polonschii, C., Potara, M., Iancu, M., David, S., Banciu, R.M., Vasilescu, A., Astilean, S., (2023). Progress in the Optical Sensing of Cardiac Biomarkers. *Biosensors*, 13, 632

Rajesh et al. (2019) “Recent progress in the sensing techniques for the detection of human thyroid stimulating hormone,” *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 118, pp. 666–676. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.06.033>.

Roy, M. *et al.* (2017) ‘A review of recent progress in lens-free imaging and sensing’, *Biosensors and Bioelectronics*, 88, pp. 130–143. doi:10.1016/j.bios.2016.07.115.

Sarantia Doulou, Konstantinos Leventogiannis, Tsilika, M., Rodencal, M., Konstantina Katrini, Antonakos, N., Miltiades Kyprianou, Emmanouil Karofylakis, Karageorgos, A.D., Panagiotis Koufargyris, Christopoulos, G., Kassianidis, G., Kimon Stamatelopoulos,

Newberry, R. and Giamarellos-Bourboulis, E.J. (2020). A novel optical biosensor for the early diagnosis of sepsis and severe Covid-19: the PROUD study. *BMC Infectious Diseases*, 20(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12879-020-05607-1>.

Satoh, H. *et al.* (2023) ‘Refractive index measurement using SOI photodiode with SP antenna toward SOI CMOS-compatible integrated optical biosensor’, *Sensors*, 23(2), p. 568. doi:10.3390/s23020568.

Saylan, Y., & Denizli, A. (2018). Molecular fingerprints of hemoglobin on a nanofilm chip. *Sensors*, 18(9), 3016. <https://doi.org/10.3390/s18093016>

Serebrennikova, K.V. *et al.* (2021) “Raman scattering-based biosensing: New Prospects and Opportunities,” *Biosensors*, 11(12). Available at: <https://doi.org/10.3390/bios11120512>.

Singh, P. (2017) “Surface plasmon resonance: A boon for viral diagnostics,” Reference Module in Life Sciences.

Singh, P. *et al.* (2015) “Biomedical perspective of Electrochemical Nanobiosensor,” *Nano-Micro Letters*, 8(3).

Stebunov, Y.V. *et al.* (2018) ‘Superior Sensitivity of Copper-Based Plasmonic Biosensors’, 34(15), pp. 4681–4687. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b00276>.

Stevenazzi, L., A. Basçhirotto, Zanotto, G., Vallicelli, E.A. and M. De Matteis (2022). Noise Power Minimization in CMOS Brain-Chip Interfaces. *Bioengineering*, 9(2), pp.42–42. doi:<https://doi.org/10.3390/bioengineering9020042>.

Suvarnaphaet P., Pechprasarn S. (2017). Graphene-based materials for biosensors: A review. *Sensors*; 17:2161

Taitt CR, Anderson GP, Ligler FS. (2016). Evanescent wave fluorescence biosensors: Advances of the last decade. *Biosens Bioelectron*; 76:103-12

Tan, A.J. *et al.* (2020) “Theoretical model and design considerations of U-shaped fiber optic sensors: A Review,” *IEEE Sensors Journal*, 20(24), pp. 14578–14589. Available at: <https://doi.org/10.1109/jsen.2020.3011173>.

Thevenot, D.R.; Toth, K.; Durst, R.A.; Wilson, G.S. Electrochemical biosensors: Recommended definitions and classification. *Biosens. Bioelectron.* 2001, 16, 121–131.

Tran, D. *et al.* (2018) ‘CMOS-compatible silicon nanowire field-effect transistor biosensor: Technology development toward commercialization’, *Materials*, 11(5), p. 785. doi:10.3390/ma11050785.

Wang, D., Qian, L., Zhang, F., Mallires, K., Vishal Varun Tipparaju, Yu, J., Forzani, E., Jia, C., Yang, Q., Tao, N. and Xian, X. (2022). Multiplexed Chemical Sensing CMOS Imager. *ACS Sensors*, 7(11), pp.3335–3342. doi:https://doi.org/10.1021/acssensors.2c01277.

Wang, L.-J., Chang, Y.-C., Sun, R. and Li, L. (2017). A multichannel smartphone optical biosensor for high-throughput point-of-care diagnostics. *Biosensors and Bioelectronics*, 87, pp.686–692. doi:https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.09.021.

Wei, X. *et al.* (2022) “Surface plasmon resonance (SPR) biosensor for detection of mycotoxins: A Review,” *Journal of Immunological Methods*, 510.

Xiao, X., Yuan, C., Li, T., Jeppe Fock, Svedlindh, P. and Tian, B. (2022). Optomagnetic biosensors: Volumetric sensing based on magnetic actuation-induced optical modulations. *Biosensors and Bioelectronics*, 215, pp.114560–114560. doi:https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.114560.

Xu, M. Li, Y. Lin, C. Peng, Y. Zhao, S. Yang, X. Yang, Y. (2022) Recent Advances of Representative Optical Biosensors for Rapid and Sensitive Diagnostics of SARS-CoV-2. *Biosensors*, 12, 862.

Yang, H., Shin, S., Kumar, S., Seo, D., Oh, S., Lee, M. and Seo, S. (2022). A CMOS Image Sensor Based Refractometer without Spectrometry. *Sensors*, 22(3), pp.1209–1209. doi:https://doi.org/10.3390/s22031209.

Zhao, V.X. *et al.* (2020) ‘Colorimetric biosensors for point-of-care virus detections’, *Materials Science for Energy Technologies*, 3. doi:10.1016/j.mset.2019.10.002.