



یافته‌های جدید در کاربرد زیست‌حسگرها برای تشخیص سریع باکتری‌های بیماری‌زا

هاله الوندی^۱، علی حسین رضایان^{۲*} و حسن حاج‌قاسم^۲

۱- بخش نانوبیوتکنولوژی، گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- آزمایشگاه میکرو و نانوالکترونیک، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران

چکیده: عفونت‌های باکتریایی و گندخونی از مهم‌ترین و شایع‌ترین دلایل مرگ‌ومیر در سراسر جهان هستند. آمارها نشان می‌دهند، سالانه بیش از ۱۸ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا می‌شوند و بین ۲۸-۵۰ درصد افراد جان خود را از دست می‌دهند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند تشخیص به موقع و تجویز آنتی‌بیوتیک مناسب از جمله مهم‌ترین اقدامات اولیه برای درمان گندخونی هستند؛ با وجود در دسترس بودن درمان‌های آنتی‌بیوتیکی برای عفونت‌های باکتریایی، تشخیص این عفونت‌ها در بسیاری از موارد اشتباه یا با تاخیر صورت می‌گیرد. از جمله روش‌های رایج شناسایی عفونت‌های باکتریایی می‌توان به کشت نمونه، روش‌های برپایه واکنش زنجیره‌ای پلیمرز و روش‌های ایمنی‌شناسی اشاره کرد؛ اما این روش‌ها به تجهیزات تخصصی نیاز داشته، اغلب زمان‌بر و هزینه‌بر بوده و در بسیاری موارد از دقت مناسب برخوردار نیستند. بنابراین، به‌کارگیری روش‌های نوین تشخیص مانند زیست‌حسگرها به ویژه در موارد همه‌گیری و مناطق محروم اهمیت ویژه‌ای دارد. مقاله مروری حاضر به بررسی لزوم استفاده از زیست‌حسگرها برای تشخیص باکتری‌های بیماری‌زا پرداخته است. تمرکز اصلی این مقاله بررسی زیست‌حسگرهای تشخیص سلول کامل باکتری و بدون نیاز به پردازش نمونه قرار دارد و پیشرفت‌های اخیر در این حوزه مورد بحث قرار داده است.

واژگان کلیدی: زیست‌حسگرهای نوری، زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی، دستگاه آزمایش در محل، گندخونی

*ahrezayan@ut.ac.ir

یا سموم آن‌ها در جریان خون ناشی می‌شود و سبب نارسایی اندام‌ها و در صورت عدم درمان به موقع مرگ فرد می‌شود [۱، ۲]. گندخونی بیشتر توسط باکتری‌ها ایجاد می‌شود، اما سایر میکروارگانیسم‌ها مانند قارچ‌ها، ویروس‌ها و انگل‌های تک یاخته نیز می‌توانند در ایجاد آن نقش داشته باشند. آمارها نشان می‌دهند، سالانه بیش از ۱۸ میلیون نفر در سراسر جهان به گندخونی مبتلا می‌شوند [۳] و بین ۲۸-۵۰ درصد افراد جان خود را از دست می‌دهند [۱، ۲]. اما در سال‌های اخیر، موارد ابتلا به

۱- مقدمه

مسمومیت خون^۱ به هر گونه کشت خون مثبت اشاره دارد که نشان‌دهنده وجود باکتری‌های زنده در جریان خون است. مسمومیت خون اغلب منجر به ایجاد گندخونی^۲ می‌شود؛ گندخونی یک واکنش التهابی است که از وجود میکروارگانیسم‌ها

^۱ Bacteremia

^۲ Sepsis

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۱۰

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۰۸/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۰۹

است اما نمی‌تواند نوع و سویه میکروارگانیسم را مشخص کند [۱۱]. به‌طور کلی روش‌های مرسوم و مبتنی بر آزمایشگاه برای تشخیص و شناسایی باکتری‌ها شامل کشت نمونه (به عنوان مثال، خون، بزاق، ادرار یا نمونه غذا یا آب آلوده)، آزمایش‌های بیوشیمیایی، آزمایش‌های برپایه ایمنی‌شناسی^{۱۱} و تجزیه و تحلیل‌های ژنتیکی هستند. معمولاً زمان پردازش این آزمایش‌ها طولانی است؛ برای مثال، بطری‌های کشت حاوی خون بیمار به مدت ۳ تا ۵ روز در یک سیستم کشت مداوم خون گرمخانه‌گذاری^{۱۲} می‌شوند. با توجه به مقدار بسیار کم عفونت (حدود ۱۰۰ سلول در هر میلی‌لیتر)، تشخیص باکتری‌های بیماری‌زا مستقیماً از نمونه‌های خونی فرآوری نشده، که حاوی میلیاردها سلول خونی از جمله گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها است، یک چالش محسوب می‌شود. تشخیص دقیق سویه باکتری و یا سموم آن در بیمار مرحله‌ای مهم در روند درمان فرد است. جدول ۱ مقایسه‌ای از روش‌های تشخیصی مرسوم فاقد حساسیت لازم بوده و به تجهیزات تخصصی و کاربران آموزش دیده نیاز دارند؛ بنابراین اغلب این روش‌ها گران قیمت بوده و در همه کشورها در دسترس نیستند [۱۰، ۱۲]. به همین دلیل لزوم استفاده از روش‌های نوین تشخیص مانند زیست‌حسگرها^{۱۳} احساس می‌شود.

آن به دلیل افزایش جمعیت، افزایش طول عمر بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن، مقاومت ضد میکروبی (به ویژه در افراد جوان‌تر)، بیماری‌های ویروسی مانند ایدز، افزایش استفاده از روش‌های تهاجمی و درمان‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (از جمله شیمی‌درمانی و داروهای پیوند اعضا) افزایش یافته است [۲، ۳، ۴، ۵]. مطالعات نشان می‌دهد، بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه^۳، بیماران مبتلا به سرطان، سالمندان و نوزادان بیشتر در معرض ابتلا به عفونت باکتریایی و گندخونی هستند [۶، ۷]. علاوه بر آمار بالای مرگ‌ومیر، این بیماری فشار مالی زیادی بر سیستم مراقبت‌های بهداشتی وارد می‌کند و سالانه بیش از ۲۰ میلیارد دلار برای تشخیص و درمان آن در ایالات متحده آمریکا هزینه می‌شود [۸]. بیماران مبتلا به عفونت خون (به خصوص نوزادان) ممکن است علائم و نشانه‌های غیراختصاصی نشان دهند؛ از جمله این علائم می‌توان به بی‌ثباتی دمای بدن (تب و لرز)، افت فشار خون، خونریزی ضعیف با رنگ پریدگی و لکه‌های پوستی، تاکی کاردی^۴ (بیشتر شدن تعداد ضربان قلب) یا برادی کاردی^۵ (کم شدن تعداد ضربان قلب)، تنگی نفس، بی‌حالی و تشنج اشاره کرد [۷، ۹]. مطالعات اخیر نشان می‌دهند تشخیص به موقع و تجویز آنتی‌بیوتیک مناسب از جمله مهم‌ترین اقدامات اولیه برای درمان گندخونی هستند [۱]. و عدم تشخیص سریع باکتری‌های بیماری‌زا در مراحل اولیه عفونت، یکی از دلایل اصلی آمار بالای مرگ‌ومیر است [۱۰].

افزون بر بررسی علائم بیماری، بررسی نشانگرهای زیستی^۶ نیز روش دیگری برای تشخیص عفونت‌های باکتریایی است. نشانگرهای زیستی، مولکول‌های زیستی هستند که به عنوان شاخص فرآیندهای فیزیولوژیکی یا آسیب‌شناختی عمل می‌کنند. از جمله این نشانگرها می‌توان به پروتئین واکنشی سی^۷، پروکلسی‌تونین^۸، فاکتور نکروز توموری آلفا^۹ و اینترلوکین ۶^{۱۰} اشاره کرد. بررسی این نشانگرها هرچند بیانگر عفونت در بدن فرد

³ Intensive Care Units (ICU)

⁴ Tachycardia

⁵ Bradycardia

⁶ Biomarkers

⁷ C-Reactive Protein (CRP)

⁸ Procalcitonin

⁹ Tumor necrosis factor alpha (TNF- α)

¹⁰ Interleukin 6 (IL-6)

¹¹ Immunology

¹² Incubation

¹³ Biosensors

جدول ۱. مقایسه روش‌های متداول تشخیص میکروارگانیزم‌های بیماری‌زا.

مراجعه	معایب	مزایا	روش‌های تشخیص نمونه آلوده به میکروارگانیزم‌های بیماری‌زا
[۱۴, ۱۳]	<ul style="list-style-type: none"> ✓ مراحل متعدد تشخیص ✓ برای تایید نیاز به آزمایش بیوشیمیایی، رنگ آمیزی و مشاهده سلول دارند ✓ زمان بر (۲ تا ۱۰ روز) ✓ نیاز به افراد متخصص و آموزش دیده ✓ در صورت نیاز فوری به نتایج و در زمان شیوع بیماری مناسب نیستند. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ قابل اطمینان ✓ حساسیت ✓ ارزان ✓ ساده 	روش‌های مبتنی بر کشت نمونه
[۱۵, ۱۳]	<ul style="list-style-type: none"> ✓ چرخه‌های متعدد حرارتی ✓ حساسیت کم ✓ احتمال آلودگی و نتیجه مثبت کاذب 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ زمان کمتر (۵ تا ۲۴ ساعت) ✓ نتایج قابل اطمینان ✓ روش‌های بسیاری بر پایه آن توسعه یافته 	روش‌های مولکولی بر پایه واکنش زنجیره‌ای پلیمرز ^{۱۴}
[۱۵, ۱۳], [۱۶]	<ul style="list-style-type: none"> ✓ احتمال بالای نتیجه مثبت یا منفی کاذب ✓ گران قیمت (هزینه بالای تجهیزات و معرف‌ها) ✓ استفاده از آنتی‌بادی که نسبتاً ناپایدار بوده و تولید آن پر زحمت و پرهزینه است ✓ چالش برانگیز برای فرآیندهای غربالگری با کارایی بالا در مقیاس بزرگتر 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ سریع، اختصاصی 	روش‌های ایمنی‌شناسی (مانند الایزا ^{۱۵})
[۱۳]	<ul style="list-style-type: none"> ✓ بیشتر برای عفونت‌های ویروسی و قارچی استفاده می‌شود 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ حدتشخیص کم ✓ هزینه جاری کم ✓ تشخیص سریعتر 	ریز آرایه ^{۱۶}
[۱۴, ۱۳]	<ul style="list-style-type: none"> ✓ گران قیمت (هزینه بالای مواد سازنده) ✓ نیازمند ارتباط قوی دانشگاه و صنعت 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ تشخیص سریع ✓ نیازمند مقدار کم نمونه ✓ دقت بالا ✓ امکان استفاده به عنوان دستگاه انجام آزمایش در محل^{۱۷} 	زیست‌حسگر

¹⁴ Polymerase Chain Reaction (PCR)

¹⁵ Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

¹⁶ Microarray

¹⁷ Point of Care (POC)

۲- زیست‌حسگرها برای تشخیص سلول باکتریایی

طبق تعریف اتحادیه بین‌المللی شیمی محض و کاربردی^{۱۸} زیست‌حسگرها دستگاه‌های یکپارچه‌ای هستند که اطلاعات تحلیلی کمی (نیمه کمی) را در مورد آنالیت مورد نظر با استفاده از یک عنصر تشخیص زیستی (گیرنده زیستی)^{۱۹} که دارای ارتباط فضایی با مبدل^{۲۰} است، ارائه می‌دهند (شکل ۱). از جمله مزایای زیست‌حسگرها می‌توان به توان بالا، عملکرد سریع، حساسیت بالا، آنالیز در زمان واقعی^{۲۱}، حد تشخیص کم، مقرون به صرفه بودن و سهولت کار اشاره کرد [۱۷، ۱۸]. همچنین استفاده از زیست‌حسگرها امکان تشخیص هم‌زمان باکتری‌های مختلف از نمونه‌های بالینی، مواد غذایی، آب، محصولات کشاورزی و ... را فراهم می‌کند [۱۹].

پژوهشگران، زیست‌حسگرها را بر اساس روش‌های متعددی تقسیم‌بندی می‌کنند. از جمله این تقسیم‌بندی‌ها بر اساس روش انتقال سیگنال (نوری، مکانیکی و الکتریکی) و نوع گیرنده زیستی مورد استفاده (کاتالیتی [آنزیم] یا مبتنی بر تمایل^{۲۲} [آنتی‌بادی، آپتامر، لکتین^{۲۳}، باکتریوفاژ^{۲۴} و غیره]) هستند. به طور کلی، زیست‌حسگرهای تمایلی^{۲۵} نسبت به زیست‌حسگرهای آنزیمی برای تشخیص میکروارگانیسم‌ها ارجحیت دارند؛ زیرا از انتخاب‌گری^{۲۶} و حساسیت^{۲۷} بیشتری برخوردار بوده و به معرف‌های اضافی برای آماده‌سازی نمونه نیاز ندارند. استفاده از زیست‌حسگرها برای تشخیص میکروارگانیسم‌ها به سرعت در حال گسترش است و روش‌های نوری و الکتروشیمیایی بیشترین کاربرد را طی ۳۰ سال گذشته داشته‌اند [۱۴، ۱۷، ۲۰]. زیست‌حسگرهایی که برای تشخیص باکتری‌ها استفاده می‌شوند را می‌توان به دو دسته کلی تقسیم‌بندی کرد: دسته اول زیست‌حسگرهایی هستند که برای تشخیص میکروارگانیسم به

پردازش نمونه نیاز دارند و ساختارهای درونی میکروارگانیسم‌ها مانند نوکلئوتیدها یا پروتئین‌های درون سلولی را تشخیص می‌دهند. دسته دوم زیست‌حسگرهایی هستند که به پردازش نمونه نیازی ندارند و سلول کامل^{۲۸} میکروارگانیسم را تشخیص می‌دهند. لزوم استفاده از معرف‌های اضافی در دسته اول سبب می‌شود از نظر زمان و هزینه نسبت به دسته دوم مقرون به صرفه نباشند [۱۴]. با این حال ساخت زیست‌حسگرهایی برای تشخیص سلول کامل باکتری به دلیل اندازه بزرگ آن (۵ - ۵/۵ میکرومتر) و اپی‌توپ‌های^{۲۹} فراوان روی سطح آن چالش برانگیز بوده و می‌تواند سبب برهم‌کنش غیراختصاصی باکتری با سطح زیست‌حسگر شود [۱۴].

همان‌طور که شرح داده شد، درمیان آنالیت‌های متفاوتی که می‌توانند برای تشخیص گندخونی مورد استفاده قرار گیرند، تشخیص سلول کامل باکتری در مراحل اولیه بیماری از اهمیت خاصی برخوردار است. از این روی قصد داریم در این مقاله و در ادامه پژوهش‌های این گروه تحقیقاتی در حوزه زیست‌حسگرها برای تشخیص گندخونی [۲۱-۲۴]، به بررسی و مرور مطالعات صورت گرفته در حوزه زیست‌حسگرهای مناسب برای تشخیص سلول کامل باکتری بپردازیم. بدین منظور ابتدا برخی از مهم‌ترین زیست‌حسگرها و عملکرد آن‌ها را به صورت کوتاه مرور خواهیم کرد. سپس، به بررسی مطالعاتی که در آن سلول باکتری به صورت کامل شناسایی شده است می‌پردازیم.

آنالیت	گیرنده زیستی	مبدل
آغازیان (۱۰ میکرومتر)	آنتی‌بادی	نوری فلورسانس SPR
قارچ‌ها (۳-۵ میکرومتر)	آپتامر	رامان و FTIR سایر روش‌های نوری
باکتری‌ها (۱-۲ میکرومتر)	پروتئین فاژ	مکانیکی بیروالکترونیک مگنولاستیک
ویروس‌ها (۱۰۰ نانومتر)	کریپه‌دزات	الکتروشیمیایی آپتروتری پتانسیومتری امپدانس‌تری سایر روش‌ها

شکل ۱. طبقه‌بندی زیست‌حسگرها بر اساس مبدل مورد استفاده در آن‌ها.

¹⁸ International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)

¹⁹ Bioreceptor

²⁰ Transducer

²¹ Real time

²² Affinity

²³ Lectin

²⁴ Bacteriophage

²⁵ Affinity based biosensors

²⁶ Selectivity

²⁷ Sensitivity

²⁸ Whole cell

²⁹ Epitopes

۱-۲- زیست‌حسگرهای نوری

در زیست‌حسگرهای نوری اتصال آنالیت به گیرنده زیستی سبب تغییر خواص نوری سطح زیست‌حسگر می‌شود [۱۴]. زیست‌حسگرهای نوری می‌توانند به دو صورت بدون برچسب^{۳۰} و برچسب‌دار باشند. در زیست‌حسگرهای نوری بدون برچسب، سیگنال‌های نوری مستقیماً از تعامل بین آنالیت و مبدل تولید می‌شوند. زیست‌حسگرهای مبتنی بر برچسب از یک برچسب برای تولید سیگنال‌های نوری استفاده می‌کنند که ممکن است رنگ، فلورسنت یا لومینسانس باشد [۲۵]. از جمله شناخته‌شده‌ترین تکنیک‌های مورد استفاده در این زیست‌حسگرها می‌توان به روش رنگ‌سنجی، فلورسانس، رزونانس پلاسمون سطح^{۳۱} و طیف‌سنجی رامان ارتقا یافته سطحی^{۳۲} اشاره کرد. زیست‌حسگرهای نوری مزایایی از جمله دقت بالا، استفاده آسان، سرعت و حساسیت در تشخیص آنالیت، کوچک و قابل حمل بودن، تشخیص در زمان واقعی^{۳۳} و در نهایت هزینه مناسب ساخت، جایگاه مناسبی در بازار پیدا کردند [۲۶، ۲۷]. در حال حاضر زیست‌حسگرهای نوری برای تشخیص آنالیت‌های مختلفی مورد استفاده هستند؛ از جمله این زیست‌حسگرها که به بازار عرضه شده‌اند، زیست‌حسگرهایی برای تشخیص *اشریشیا کلی*^{۳۴}، *استرپتوکوک‌ها*، *سالمونلا* و *کمپیلوباکتر* هستند [۱۸، ۲۸].

زیست‌حسگرهای مبتنی بر رنگ‌سنجی

استافیلوکوکوس اورئوس^{۳۵} یکی از باکتری‌های بیماری‌زا مهم در عفونت‌های بیمارستانی است که سبب بروز عوارضی مانند آندوکاردیت^{۳۶} (عفونت در سطح داخلی قلب و دریچه‌ها)، ذات‌الریه، مننژیت^{۳۷}، و گندخونی می‌شود. یکی از روش‌های تشخیص سریع و حساس این باکتری، استفاده از زیست‌حسگرهای رنگ‌سنجی و برپایه کاغذ است. در مطالعه‌ای ابتدا نانوخوشه‌های طلا و پلاتین به همراه یک الیگونوکلئوتید با

³⁰ Label free

³¹ Surface plasmon resonance (SPR)

³² Surface-enhanced Raman scattering (SERS)

³³ Real-time detection

³⁴ *Escherichia coli* (*E. coli*)

³⁵ *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

³⁶ Endocarditis

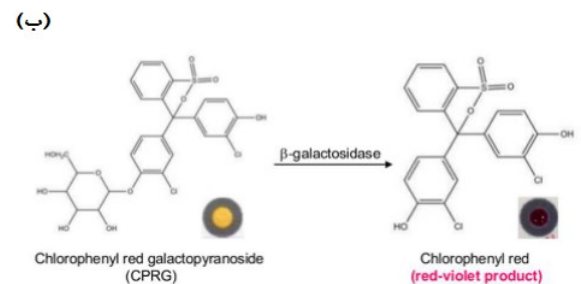
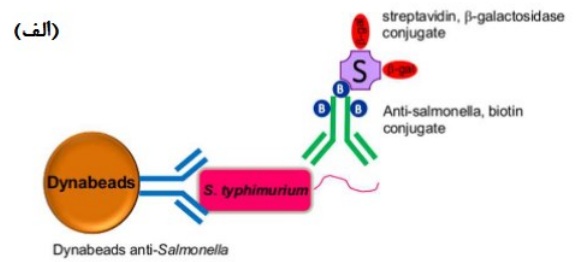
³⁷ Meningitis

فعالیت شبه پراکسیدازی سنتز شدند [۲۹]. زمانی که تترامیتیل بنزیدین و آب اکسیژنه به نانوخوشه‌ها اضافه شود، ترکیب آبی رنگ اکسید تترامیتیل بنزیدین به واسطه خاصیت پراکسیدازی الیگونوکلئوتید تولید می‌گردد. در صورت وجود *استافیلوکوکوس اورئوس* در محیط، با اتصال نانوخوشه به باکتری به واسطه الیگونوکلئوتید، شدت تغییر رنگ کاهش می‌یابد. تغییرات رنگ در فاز محلول و روی بستر کاغذی با چشم قابل مشاهده بوده و حد تشخیص زیست‌حسگر CFU/ml ۸۰ اندازه‌گیری شد [۲۹]. Yang و همکاران از کیت شمارش سلولی برای تشخیص باکتری‌های زنده استفاده کردند. در این مطالعه، محلول تترازولیوم توسط دهیدروژناز موجود در سلول‌های باکتری کاهش یافته و فورمازان زرد-نارنجی تشکیل می‌شود؛ غلظت باکتری‌های زنده در نمونه متناسب با مقدار جذب فورمازان در ۴۵۰ نانومتر است. این روش می‌تواند در کمتر از ۲ ساعت باکتری‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* و *اشریشیا کلی* را با حساسیت بالا شناسایی کند [۳۰]. *سالمونلا* یکی از مهم‌ترین باکتری‌های بیماری‌زا در جهان است که سبب آلودگی بسیاری از مواد غذایی شده و علائمی مانند اسهال، التهاب دستگاه گوارش، حصبه و غیره در فرد ایجاد می‌کند. آمارها نشان می‌دهد، در ایالات متحده آمریکا *سالمونلا* سالانه باعث بروز ۱/۳۵ میلیون عفونت می‌شود که از این میان ۲۶۰۰ مورد بستری در بیمارستان و ۴۲۰ مورد مرگ ثبت شده است [۳۱]. در مطالعه‌ای از نانوذرات مغناطیسی پوشیده شده با آنتی‌بادی علیه *سالمونلا* برای جذب و جداسازی باکتری‌ها از ماتریکس نمونه استفاده شد (شکل ۲) [۳۲]. برای تشخیص مستقیم *سالمونلا تیپیفی‌موریوم*^{۳۸} از سنجش ساندویچی استفاده شد؛ بدین ترتیب که باکتری پس از اتصال به آنتی‌بادی، از سوی دیگر به آنتی‌بادی مزدوج شده^{۳۹} به بتاگالاکتوزیداز به عنوان آنزیم متصل می‌گردد. با استفاده از کمپلکس آنتی‌بادی/آنزیم، امکان رنگ‌سنجی با کلروفنل قرمز برای تعیین کمیت باکتری‌ها وجود دارد. با استفاده از این روش، حد تشخیص *سالمونلا تیپیفی‌موریوم* در محلول کشت بدون هیچ‌گونه پیش غنی‌سازی CFU/ml ۱۰^۲ اندازه‌گیری شد. علاوه بر این، این روش امکان سنجش باکتری در نمونه‌های

³⁸ *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*)

³⁹ Conjugated

مدفوع پرندگان و شیر با حد تشخیص 10^5 CFU/ml و 10^3 CFU/ml را دارد [۳۲].



شکل (۲). سیستم تشخیص سالمونلا تیفی موربوم. (الف) نمایش طرح‌واره روش انتخاب شده برای تشخیص سالمونلا تیفی موربوم (ب) بر اساس یک روش آنزیمی بین β -گالاکتوزیداز و CPRG، که منجر به کلروفیل‌رد به عنوان یک محصول قرمز بنفش می‌شود [۳۲].

زیست‌حسگرهای مبتنی بر فلورسانس

فلورسانس یک پدیده انتشار است که در آن یک فلوروفور^{۴۰} نور یا تشعشعات الکترومغناطیسی را جذب می‌کند و نور را در محدوده مرئی ساطع می‌کند [۹]. استفاده از زیست‌حسگرهای برپایه فلورسانس برای تشخیص بسیاری از آنالیت‌ها از جمله باکتری‌ها متداول است. Zheng و همکاران از فلورسانس برپایه نقاط کوانتومی^{۴۱} برای تشخیص باکتری استفاده کردند (شکل ۳) [۳۳]. در این مطالعه از گیرنده‌های مختلفی مانند بوریک اسید، پلی‌میکسین و ونکومایسین برای اصلاح سطح نقاط کوانتومی استفاده شد. تمایل اتصال این گیرنده‌ها به سویه‌های مختلف باکتریایی متفاوت بوده و بنابراین امکان تشخیص طیف وسیعی از باکتری‌ها را به کاربر می‌دهد. بررسی عملکرد زیست‌حسگر روی باکتری‌های اشریشیا کلی، سودوموناس آئروژینوزا^{۴۲}، دسولفوویریو دسولفوریکنز^{۴۳}، لیستریا مونوسیژنز^{۴۴} و استافیلوکوکوس اورئوس نشان داد، الگوی پاسخ

⁴⁰ Fluorophore

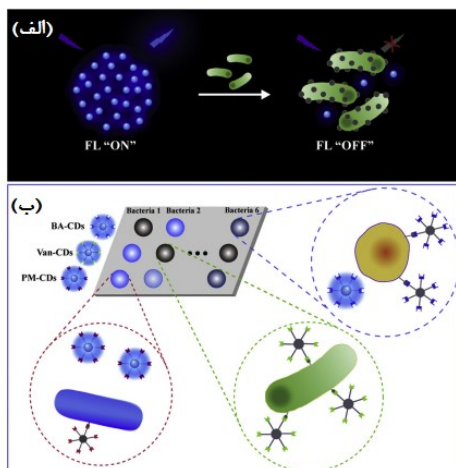
⁴¹ Quantum dots (QDs)

⁴² *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)

⁴³ *Desulfovibrio desulfuricans* (*D. desulfuricans*)

⁴⁴ *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*)

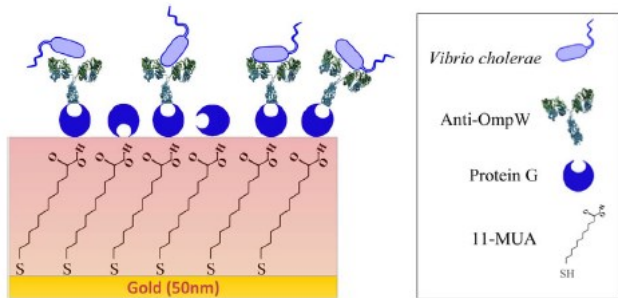
فلورسانس سه نوع نقاط کوانتومی پس از گرمخانه‌گذاری با سویه‌های مختلف باکتریایی به‌طور قابل توجهی متفاوت است، که می‌تواند به تفاوت توانایی اتصال باکتری‌ها به نقاط کوانتومی نسبت داده شود. این تفاوت در الگوی فلورسانس، امکان تشخیص و تمایز سویه‌های باکتریایی با دقت ۹۱/۶ درصد را فراهم می‌کند [۳۳]. Yu و همکاران از استراژی انتقال انرژی رزونانسی فورستر^{۴۵} بر پایه نانوذرات طلا اصلاح شده با ونکومایسین (به عنوان دهنده انرژی) و نانوذرات طلا اصلاح شده با آپتامر (به عنوان پذیرنده انرژی) برای شناسایی استافیلوکوکوس اورئوس استفاده کردند. با این روش می‌توان این باکتری را به صورت حساس و انتخابی در ۳۰ دقیقه شناسایی کرد و حد تشخیص آن 10 CFU/ml اندازه‌گیری شد [۳۴]. هم‌چنین Qiao و همکاران از این استراتژی برای شناسایی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در نمونه‌های بالینی مانند سواب بینی و پلازما استفاده کردند. در این مطالعه از آپتامر برای اتصال به پروتئین سطح باکتری استفاده شد. در مقایسه با تست‌های مرسوم حساسیت ضد میکروبی، این استراتژی زمان مورد نیاز برای تشخیص را بسیار کاهش می‌دهد و جداسازی و خالص‌سازی باکتری‌ها از نمونه‌های بالینی ضروری نیست [۳۵].



شکل (۳). نمایش طرح‌واره تشخیص الگوی باکتری‌ها بر اساس نقاط کوانتومی مختلف. (الف) شدت فلورسانس CDها به دلیل اتصال با باکتری‌ها به‌طور قابل توجهی کاهش یافت. (ب) الگوی فلورسانس تولید شده از پاسخ‌های مختلف CDها نسبت به باکتری‌ها [۳۳].

⁴⁵ Förster resonance energy transfer (FRET)

سودوموناس آئروژینوزا [۴۲] و کمپیلوباکتر ژرونی^{۵۱} [۴۳] نیز استفاده شده است.



شکل (۴). نمایش طرح‌واره تثبیت جهت‌دار آنتی‌بادی علیه OmpW بر روی یک تراشه حسگر SPR و سنسج *V. cholera* [۳۹].

زیست‌حسگرهای مبتنی بر طیف‌سنجی رامان تقویت‌شده سطحی (SERS)

طیف‌سنجی رامان تقویت‌شده سطحی یا پراکندگی رامان تقویت‌شده سطحی یک تکنیک حساس به سطح است که پراکندگی رامان را با مولکول‌های جذب شده روی سطوح فلزی یا نانوساختارها افزایش می‌دهد. این روش آنالیز طیف‌سنجی برای تشخیص مواد شیمیایی، نشانگرهای بیماری، و میکروارگانیسم‌ها می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد [۴۵، ۴۴]. SERS با حساسیت و دقت بالا قابلیت زیادی برای استفاده در تشخیص عوامل بیماری‌زا دارد [۴۴]. Zhou و همکاران از این تکنیک برای شناسایی باکتری‌های زنده در آب آشامیدنی استفاده کردند [۴۶]. در این مطالعه از سنتز نانوذرات نقره روی دیواره سلولی باکتری استفاده شد؛ بدین ترتیب که ابتدا باکتری به محلول نیترات نقره اضافه و سپس از هیدروکسیل آمین هیدروکلراید به عنوان عامل احیا کننده استفاده شد. در نهایت، یک رسوب کلونیدی بر روی دیواره سلولی باکتری تشکیل شد و تغییرات شدت رامان مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۵). این روش در کمتر از ۱۰ دقیقه سویه‌های باکتری مورد بررسی (اشریشیا کلی و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس^{۵۲}) را شناسایی کرده و حد تشخیص آن به $2/5 \times 10^2$ CFU/ml می‌رسد [۴۶]. Kearns و همکاران نیز از نانوذرات مغناطیسی عامل‌دار شده با

زیست‌حسگرهای مبتنی بر رزونانس پلاسمون سطح (SPR)

خواص نوری منحصر به فرد نانوذرات طلا و نقره سبب شده است که این نانوذرات گزینه‌ای مناسب برای تشخیص میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا برپایه رزونانس پلاسمون سطح باشند. SPR پدیده‌ای است که در آن الکترون‌های نانوذرات طلا و نقره با تابش نور خاصی برانگیخته می‌شوند و زاویه تابشی با خواص ماده در ارتباط است. پیک جذب SPR در این نانوساختارها به عواملی مانند شکل، اندازه و فاصله بین ذرات بستگی دارد و می‌تواند برای شناسایی آنالیت‌ها مورد استفاده قرار گیرد [۱۵]. در مطالعه‌ای Gasparian و Bazukyan با استفاده از نانوذرات نقره سه سویه مختلف باکتری استافیلوکوکوس اورئوس را شناسایی کردند. در این مطالعه از لکتین سیب‌زمینی به عنوان گیرنده زیستی استفاده شد. با اتصال باکتری به گیرنده زیستی، پیک SPR نانوذرات نقره به ناحیه قرمز منتقل می‌شود که این تغییر با غلظت باکتری در ارتباط است. حد تشخیص این زیست‌حسگر $1/5 \times 10^4$ CFU/ml اندازه‌گیری شد [۳۶]. Tokel و همکارانش، از زیست‌حسگری قابل حمل، چند کاناله و ارزان قیمت با ادغام SPR و سیستم میکروسیال^{۴۶} برای تشخیص سریع باکتری‌های اشریشیا کلی و استافیلوکوکوس اورئوس استفاده کردند. به طور خاص در بافر فسفات سالین^{۴۷} این حسگر قابلیت تشخیص اشریشیا کلی را در محدوده غلظت CFU/ml 10^5 تا $3/2 \times 10^7$ را دارد [۳۷]. طاهری و همکاران از ایمونوحسگری برپایه SPR برای تشخیص باکتری ویبریو کلرا^{۴۸} استفاده کردند [۳۸، ۳۹]. در این مطالعه OmpW (پروتئین غشا خارجی سلول باکتری) به عنوان آنتی‌ژن هدف آنتی‌بادی استفاده شد. همان‌طور که در شکل ۴ مشاهده می‌شود پروتئین G به صورت کووالانسی روی سطح حسگر تثبیت شده است تا اتصال آنتی‌بادی به سطح حسگر در جهت دلخواه انجام شود. تمایل بین OmpW و آنتی‌بادی آن $2/4 \times 10^{-9}$ CFU/ml و حد تشخیص ایمونوحسگر ساخته شده ۴۳ CFU/ml بود [۳۹]. از SPR برای تشخیص باکتری‌هایی مانند اشریشیا کلی [۳۶، ۴۰]، باسیلوس سویتیلیس^{۴۹} [۳۶]، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس^{۵۰} [۴۱]،

⁴⁶ Microfluidics

⁴⁷ Phosphate-buffered saline (PBS)

⁴⁸ *Vibrio cholerae* (*V. cholerae*)

⁴⁹ *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*)

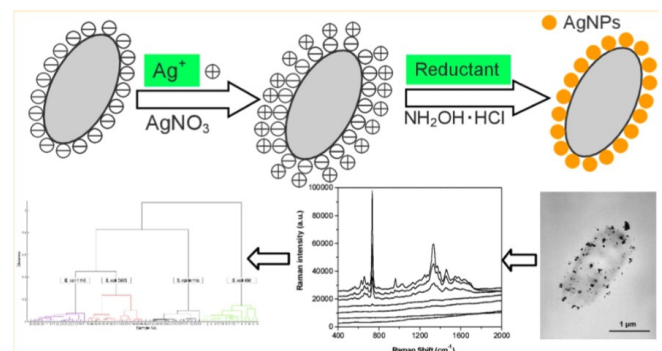
⁵⁰ *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*)

⁵¹ *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*)

⁵² *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*)

برای تشخیص باکتری *Bacillus anthracis* استفاده شد.^{۵۴} از آنجایی که باکتری سیاه زخم قابلیت استفاده در حملات زیست‌تروریسم^{۵۵} را دارد، تشخیص زودهنگام اسپور و سلول زنده آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. برای تشخیص همزمان اسپور و سلول زنده باکتری، Hao و همکاران از آنتی‌بادی mAb 8G3, IgG استفاده کردند. مشاهدات نشان داد، پاسخ حسگر به اسپور یا سلول‌های زنده *Bacillus anthracis* از پاسخ آن به *Bacillus thuringiensis*^{۵۶} کاملاً متمایز بود و حد تشخیص آن در کمتر از ۳۰ دقیقه به 10^3 CFU/ml می‌رسد [۵۰]. قابلیت حسگرهای QCM برای تشخیص باکتری‌هایی مانند *Salmonella* تیفی‌موریوم [۵۱]، کمپیلوباکتر ژرژونی [۵۲] و بروسلا ملی‌تنیس^{۵۷} [۵۳] نیز مورد بررسی قرار گرفته است.

لکتین برای جذب و جداسازی باکتری‌ها از ماتریس نمونه، برپایه SERS برای جداسازی و تشخیص انواع باکتری‌ها استفاده کردند. این طیف‌سنجی امکان تشخیص ساده و سریع سه سویه باکتری (*شریشیا کلی*، *سالمونلا تیفی‌موریوم* و *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین) را با حد تشخیص 10^3 CFU/ml در زمان کم فراهم می‌کند. [۴۷]. در جدول ۲، مثال‌هایی از زیست‌حسگرهای نوری برای تشخیص سلول کامل باکتری آورده شده است.



شکل (۵). نمایش طرح‌واره نحوه شناسایی باکتری‌های زنده در آب آشامیدنی با طیف‌سنجی رامان تقویت‌شده سطحی [۴۶].

۲-۲- زیست‌حسگرهای مکانیکی

زیست‌حسگرهای مکانیکی چندین مزیت برای استفاده به عنوان دستگاه POC دارند. این زیست‌حسگرها حساسیت بسیار بالایی داشته و امکان تشخیص سریع بدون نیاز به پردازش نمونه یا معرف‌های اضافی را فراهم می‌کنند [۴۸]. زیست‌حسگرهای مکانیکی را می‌توان به دو دسته اصلی طبقه‌بندی کرد. حسگرهای کوارتز کریستال میکرو بالانس^{۵۳} زیست‌حسگرهای پیزوالکتریک بدون برچسب هستند که تغییر فرکانس تشدید را که ناشی از افزایش جرم در سطح حسگر به دلیل اتصال آنالیت است، تشخیص می‌دهند [۴۹]. Guo و همکاران با استفاده از حسگر QCM سلول‌های زنده باکتری *شریشیا کلی* O157:H7 را شناسایی کردند. در این مطالعه سطح حسگر با نانوذرات طلا عامل‌دار شده با آنتی‌بادی اصلاح گردید که به‌عنوان گیرنده زیستی و تقویت‌کننده سیگنال مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۶). حد تشخیص این زیست‌حسگر 10^3 CFU/ml اندازه‌گیری شد [۴۹]. در مطالعه‌ای دیگر از این زیست‌حسگر

⁵⁴ *Bacillus anthracis* (*B. anthracis*)

⁵⁵ Bioterrorism

⁵⁶ *Bacillus thuringiensis* (*B. thuringiensis*)

⁵⁷ *Brucella melitensis* (*B. melitensis*)

⁵³ Quartz Crystal Microbalance (QCM)

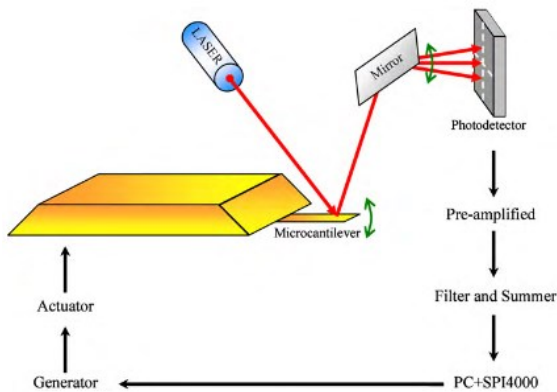
جدول ۲. مثال‌هایی از زیست‌حسگرهای نوری برای تشخیص سلول کامل باکتری.

منبع	حد تشخیص	گیرنده زیستی	مدل سیگنال	نمونه	باکتری هدف
[۵۴]	۳۷ CFU/ml	آپتامر	رنگ‌سنجی	آب و شیر	سالمونلا تیفی‌موریوم
[۵۵]	۱۰ CFU/ml	آپتامر و آنتی‌بادی	رنگ‌سنجی	غذا	لیستریا مونوسیتوژنز
[۵۶]	۵۰ CFU/ml	آپتامر	رنگ‌سنجی	آب و مرغ	سودوموناس آئروژینوزا
[۵۷]	۶۰ CFU/ml	آپتامر و نانواُنزیم	رنگ‌سنجی	-	سودوموناس آئروژینوزا
[۵۸]	۴ CFU/ml	آنتی‌بادی و نانوذرات طلا	رنگ‌سنجی	-	اشریشیا کلی
[۵۹]	۱۰ CFU/ml	آنتی‌بادی	فلورسانس	غذا	کمیپلوباکتر ژرونی
[۶۰]	۷۰ CFU/ml	آپتامر و آنتی‌بیوتیک	فلورسانس	نمونه حاوی مخلوط باکتری‌ها	استافیلوکوکوس اورئوس
[۳۴]	۱۰ CFU/ml	آپتامر و آنتی‌بیوتیک	فلورسانس	شیر، آبمیوه، سرم	استافیلوکوکوس اورئوس
[۶۱]	۱۰ ^۴ CFU/ml	باکترِوفاج Wβ	فلورسانس	-	باسیلوس آنتراسیس
[۶۲]	۵۸ CFU/ml	آنتی‌بادی	فلورسانس	آبمیوه	سالمونلا تیفی‌موریوم
[۶۳]	۱/۵ × ۱۰ ^۲ CFU/ml	molecularly imprinted polymers	SPR	شیر	استافیلوکوکوس اورئوس
[۴۳]	۱۰ ^۲ CFU/ml	باکترِیوفاج NCTC 12673	SPR	شیر	کمیپلوباکتر ژرونی
[۳۹]	۴۳ CFU/ml	آنتی‌بادی	SPR	-	ویبریو کلرا
[۶۴]	۴ × ۱۰ ^۸ CFU/ml	آپتامر	SPR	-	ویبریو پاراهمولیتیک ^{۵۸}
[۶۵]	۲ × ۱۰ ^۶ CFU/ml	آنتی‌بادی	SPR	-	لیستریا مونوسیتوژنز
[۶۶]	۳ CFU/ml	آپتامر و آنتی‌بیوتیک	SERS	شیر، آبمیوه، خون انسان	استافیلوکوکوس اورئوس
[۶۷]	۱۰ ^۲ CFU/ml	آپتامر	SERS	گوشت	اشریشیا کلی
[۶۸]	۱۰ CFU/ml	آنتی‌بادی و نانوذرات طلا	SERS	-	اشریشیا کلی
[۶۹]	۱۰ ^۲ CFU/ml	آنتی‌بادی	SERS	-	استرپتوکوکوس پیوژنز ^{۵۹}
[۷۰]	۷۰ CFU/ml	آنتی‌بادی	SERS	-	سالمونلا انتریکا ^{۶۰}

⁵⁸ *Vibrio parahaemolyticus* (*V. parahaemolyticus*)

⁵⁹ *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*)

⁶⁰ *Salmonella enterica* (*S. enterica*)



شکل (۷). نمایش طرحواره اندازه گیری فرکانس تشدید با روش اهرم نوری میکروسکوپ نیروی اتمی [۷۳].

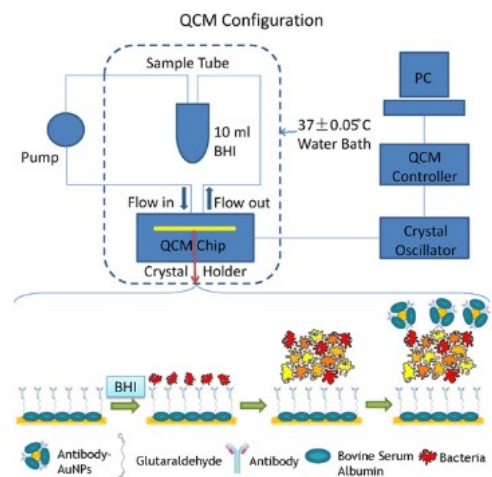
۲-۳- زیست حسگرهای الکتروشیمیایی

یکی از محبوب‌ترین نوع زیست حسگرها در سال‌های اخیر، زیست حسگرهای بر پایه روش‌های الکتروشیمیایی هستند. از جمله مزیت‌های زیست حسگرهای الکتروشیمیایی می‌توان به حساسیت و اختصاصیت بالا، سهولت کارکرد، مقرون به صرفه بودن، قابلیت کوچک‌سازی و سرعت پاسخگویی اشاره کرد. این حسگرها همچنین دارای محدوده تشخیص فوق العاده کم با حداقل نمونه مورد نیاز بدون پیش آماده‌سازی هستند. این ویژگی‌ها زیست حسگرهای الکتروشیمیایی را به مناسب‌ترین ابزار در میان سایر روش‌های تشخیصی موجود تبدیل می‌کند. علاوه بر این، زیست حسگرهای الکتروشیمیایی را می‌توان به راحتی با بستن میکروسیالی ادغام کرد که حساسیت دستگاه را بیشتر می‌کند [۱۷].

زیست حسگرهای مبتنی بر پتانسیومتری

یک زیست حسگر بر پایه پتانسیومتری از الکترودهای یون انتخابی برای اندازه‌گیری پتانسیل یک محلول بر اساس برهمکنش‌های خاص با یون‌های موجود در محلول استفاده می‌کند. این روش تغییر پتانسیل را که پس از شناسایی آنالیت در الکترودها رخ می‌دهد، اندازه‌گیری می‌کند. اگرچه پتانسیومتری به طور گسترده در زمینه تشخیص آنالیت‌های زیستی استفاده می‌شود، نمونه‌هایی از زیست حسگرهای پتانسیومتری برای تشخیص سلول‌های کامل باکتریایی کم هستند. در مقایسه با روش‌های دیگر مانند امپدانس، پتانسیومتری نمی‌تواند

دسته‌ای دیگر از حسگرهای مکانیکی، حسگرهای نیرو-تیرک^{۶۱} هستند؛ در این حسگرها نیروی بین نمونه و نوک تیرک سبب خمش تیرک شده که مقدار آن با استفاده از آشکارسازهای نوری ثبت می‌شود. این حسگرها بدون برچسب بوده و با حساسیت بسیار بالا، پاسخ‌گویی سریع، و سهولت کوچک‌سازی قابلیت استفاده به عنوان دستگاه‌های POC را دارند [۷۱، ۷۲].
Sungkanak و ش از این حسگر برای تشخیص باکتری ویبریو کلرا O1 استفاده کردند. در این مطالعه آنتی‌بادی مونوکلونال روی سطح تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی^{۶۲} که با روکشی از طلا پوشانده شده بود، نشانده شد. با اتصال باکتری به آنتی‌بادی روی سطح تیرک، فرکانس رزونانس آن به دلیل بارگذاری جرم کاهش می‌یابد. بنابراین، تغییر جرم روی تیرک باعث تغییر فرکانس تشدید می‌شود و این تغییر متناسب با مقدار باکتری‌های جذب شده است (شکل ۷). بررسی‌ها نشان داد، حد تشخیص این حسگر 10^3 CFU/ml است [۷۳]. حسگرهای نیرو-تیرک برای تشخیص باکتری‌های اشریشیا کلی O157:H7 [۷۴]، سالمونلا تیفی‌موریوم [۷۵] و لیستریا مونوسیتوژنز در نمونه شیر [۷۶] نیز مورد استفاده قرار گرفته است.

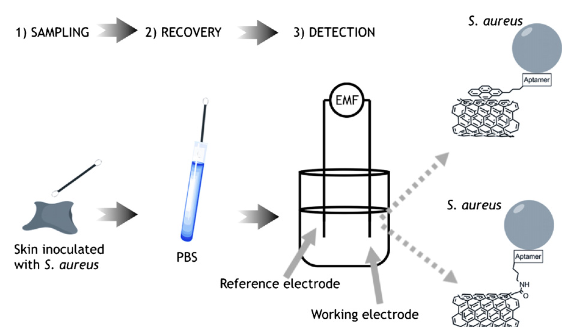


شکل (۶). نمایش طرحواره زیست حسگر QCM پیزوالکتریک اصلاح شده با نانوذرات طلا و آنتی‌بادی برای شناسایی باکتری [۴۹].

⁶¹ Microcantilever

⁶² Atomic force microscopy (AFM)

سیگنال‌های خاص و حساسی را برای آنالیت‌های بزرگ مانند باکتری‌ها ارائه دهد [۱۴]. در مطالعه‌ای شبکه‌ای از نانولوله‌های کربنی تک دیواره به عنوان مبدل پتانسیومتری یون به الکترون برای تشخیص باکتری *استافیلوکوکوس اورئوس* جدا شده از پوست خوک مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۸). بررسی‌ها نشان داد، زمانی که آپتامر به صورت کووالانسی به نانولوله‌های کربنی متصل شود، سیگنال خطی با افزایش غلظت افزایش می‌یابد و حد تشخیص این حسگر به 8×10^2 CFU/ml می‌رسد [۷۷].



شکل (۸). آزمایش مراحل بازیابی نمونه مورد نیاز برای تجزیه و تحلیل باکتری‌های پوست انسان با استفاده از حسگر زیستی پتانسیومتری. (۱) نمونه برداری از بخش‌های پوست با استفاده از یک سواب استریل مرطوب شده با PBS و (۲) تلقیح میکروارگانیسم‌های جمع آوری شده در یک لوله حاوی PBS (۳) تشخیص پتانسیومتری باکتری‌ها در مقادیر کم از محلول بازیابی [۷۷].

زیست‌حسگرهای مبتنی بر آمپرومتری

زیست‌حسگرهای آمپرومتری بر اساس اندازه‌گیری مستقیم جریان تولید شده توسط اکسیداسیون یا کاهش ترکیبات در پاسخ به برهمکنش گیرنده‌های زیستی و آنالیت عمل می‌کنند. جریان تولید شده به طور مستقیم با غلظت آنالیت متناسب است و بنابراین به راحتی تعیین می‌شود [۷۸]. زیست‌حسگرهای آمپرومتری هم‌چنین به آنالیت مورد نظر نیاز دارند که بستری برای یک واکنش آنزیمی باشد، این مسئله یک محدودیت اساسی در تلاش برای گسترش استفاده از این نوع زیست‌حسگرها است. بنابراین، اگرچه در زمینه تشخیص آنالیت‌های زیستی آمپرومتری رایج‌ترین روش تشخیص است، در مورد سنجش باکتری‌ها این روش به طور گسترده مورد استفاده قرار نمی‌گیرد [۱۴]. Laczka و همکاران، باکتری *شریشیا کلی* را با یک سیستم میکروسیالی بر پایه آمپرومتریک شناسایی کردند. در این مطالعه ذرات مغناطیسی جفت شده با

آنتی‌بادی روی سطح الکتروود طلا در داخل سیستم میکروسیالی نیروی مغناطیسی قرار گرفتند. نمونه باکتری به داخل سلول پمپ شد و به دنبال آن یک برچسب آنتی‌بادی مزدوج با هورس رادیش پراکسیداز^{۶۳} که به شکل ساندویچی متصل می‌شود، افزوده شد. HRP آب اکسیژنه را در حضور واسطه الکترونی هیدروکینون کاتالیز می‌کند و جریان قابل اندازه‌گیری تولید می‌گردد. حد تشخیص آمپرومتری این حسگر 100 CFU/ml در نمونه شیر بود [۷۹]. Zhou و همکاران از روش آمپرومتری برای شناسایی باکتری *لیستریا مونوسیتوژنز* استفاده کردند [۸۰]. این باکتری منابع آب و محصولات غذایی را آلوده می‌کند و می‌تواند به جمعیت انسانی منتقل شود. عفونت ناشی از این باکتری لیستریوز نامیده می‌شود و در زنان باردار، بیماران دارای نقص ایمنی و افراد مسن شایع است. بر اساس آمار منتشر شده، لیستریوز دارای میزان بالایی از بستری و مرگومیر است. بنابراین تشخیص سریع و به موقع آلودگی مواد غذایی و موارد لیستریوز ضروری است [۸۱]. در این مطالعه از فیلم آندی تراوا (اکسید آلومینیوم) جفت شده با آپتامر برای ارزیابی باکتری استفاده شد. در حضور باکتری، نفوذ پروب $(Fe(CN)_6)^{3-}$ به فیلم آندی مسدود می‌شود و در نتیجه جریان کاهش می‌یابد. این مطالعه حد تشخیص 10^2 CFU/mL را در طول یک دوره ۱۰ دقیقه نشان داد [۸۰].

زیست‌حسگرهای مبتنی بر امپدانس متری

زیست‌حسگرهای مبتنی بر امپدانس با تثبیت یک مولکول شناسایی زیستی بر روی یک الکتروود رسانا و زیست‌سازگار و سپس، تشخیص تغییر در امپدانس سطحی پس از اتصال آنالیت ساخته می‌شوند. زیست‌حسگرهای بر پایه امپدانس متری انتخاب بسیار امیدوارکننده‌ای برای تشخیص سلول کامل باکتری‌ها هستند؛ این زیست‌حسگرها بدون برچسب، ارزان قیمت و بسیار حساس بوده و تحت تاثیر حضور سایر آنالیت‌ها یا ترکیبات رنگی در نمونه قرار نمی‌گیرند [۱۴، ۸۲]. Huang و همکاران از ایمونوحسگر بر پایه امپدانس برای تشخیص سریع باکتری *کمپیلوباکتر ژرونی* در نمونه مدفوع استفاده کردند [۸۳]. سطح این حسگر با کربوکسی‌متیل کیتوسان و نانوذرات Fe_3O_4

⁶³ Horseradish peroxidase (HRP)

اصلاح شد که عملکرد سریع، محدوده خطی گسترده، تکرارپذیری قابل قبول و پایداری ساختار را برای حسگر فراهم می‌کند. حد تشخیص این حسگر برای باکتری 10^3 CFU/ml ارزیابی شد و شستشوی حسگر با بافری از گلايسين و HCl امکان استفاده مجدد از آن را فراهم می‌کند [۸۳]. ایمونوحسگرهای مبتنی بر تثبیت آنتی‌بادی با بیوتین-نوتراویدین نیز برای شناسایی باکتری از بزاق انسان مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۸۴]. استرپتوکوکوس پیوژنز یک پاتوژن انسانی است که منجر به عفونت‌های تهاجمی و غیرتهاجمی می‌شود. در مطالعه‌ای Ahmed و همکاران از ایمونوحسگر مبتنی بر تثبیت آنتی‌بادی با بیوتین-نوتراویدین برای شناسایی باکتری از بزاق انسان استفاده کردند. در این مطالعه سطح الکتروود طلا ابتدا با پوشش‌های پلی‌تیرامین و سپس با بیوتین اصلاح شدند تا امکان اتصال نوتراویدین را فراهم کند. آنتی‌بادی علیه باکتری با برچسب بیوتین می‌تواند روی این سطح تثبیت گردد. محدوده خطی تشخیص این باکتری 10^3-10^6 CFU/ml ارزیابی شد؛ این باکتری‌ها همچنین به طور انتخابی از نمونه‌های بزاق انسان شناسایی شدند [۸۴].

زیست‌حسگرهای مبتنی بر ترانزیستورهای اثر میدانی

یکی از انواع زیست‌حسگرهای بر پایه روش‌های الکتروشیمیایی، ترانزیستورهای اثر میدانی^{۶۴} هستند [۸۵]. ترانزیستورهای اثر میدانی دارای مزایای زیادی، از جمله آنالیز سریع و بدون برچسب هستند. از دیگر ویژگی‌های آن می‌توان به مقیاس‌پذیری خوب، حساسیت بسیار بالا و مقرون به صرفه بودن در مقایسه با سایر زیست‌حسگرها اشاره کرد [۸۶-۸۸]. مطالعات نشان می‌دهد ویژگی‌های منحصر به فرد FET سبب می‌شود حسگری مناسب برای دستگاه POC باشد [۸۹، ۹۰]. یک حسگر FET از سه الکتروود منبع^{۶۵}، تخلیه^{۶۶} و گیت^{۶۷} تشکیل شده است. الکتروود گیت یک عنصر تشخیص زیستی است و بین دو الکتروود منبع و تخلیه قرار دارد. این الکتروود می‌تواند حضور، غلظت و فعالیت الکتریکی آنالیت‌ها را تشخیص

دهد. رسانایی دو الکتروود منبع و تخلیه توسط میدان ایجاد شده در الکتروود سوم (گیت) تنظیم می‌شود [۸۷، ۹۱]. مطالعات نشان می‌دهد علاوه بر آنتی‌بادی‌ها و آپتامرها، پپتیدهای ضد میکروبی به دلیل حساسیت و گزینش‌پذیری بالا نیز می‌توانند به عنوان گیرنده‌های زیستی در تشخیص میکروارگانیزم‌ها مورد استفاده قرار گیرند [۹۲]. در مطالعه‌ای پس از ساخت FET و اصلاح سطح با گرافن، گیرنده‌های زیستی ونکومایسین و مگانین^{۶۸} روی سطح قرار گرفتند. از اتصال‌دهنده‌هایی^{۶۹} با گروه‌های پیرن برای تثبیت این گیرنده‌های زیستی به سطح گرافن استفاده شد. ونکومایسین به باکتری‌های گرم مثبت و مگانین ۱ به سطح باکتری‌های گرم منفی متصل می‌شود. با توجه به تمایل متفاوت باکتری /شریشیا کلی و سالمونلا به مگانین ۱ و بار سطحی غشای باکتری، شدت سیگنال تولید شده پس از اتصال این دو باکتری به سطح متفاوت است. حد تشخیص این زیست‌حسگر 10 CFU/ml برای باکتری‌ها است [۹۲]. Huang و همکاران نیز، از FET برای تشخیص /شریشیا کلی استفاده کردند [۹۳]. بستر این حسگر با گرافن پوشیده شد و آنتی‌بادی ضد /شریشیا کلی با یک پیوند به سطح گرافن بی حرکت^{۷۰} شد (شکل ۹). آزمایش‌ها نشان داد قبل از اتصال آنتی‌بادی، افزودن /شریشیا کلی جریان را در FET تغییر نمی‌دهد. در حضور آنتی‌بادی، اتصال /شریشیا کلی با آنتی‌بادی باعث افزایش جریان در گرافن پس از ۳۰ دقیقه می‌شود. حد تشخیص FET برای /شریشیا کلی 10 CFU/ml بود [۹۳]. در مطالعه‌ای دیگر، Villamizar و همکاران یک حسگر FET بر اساس نانولوله‌های کربنی تک دیواره برای تشخیص سالمونلا /ینفتیس^{۷۱} مقاوم به چند دارو ساختند [۹۴]. سالمونلا /ینفتیس یک باکتری میله‌ای شکل است که از طریق مصرف گوشت و محصولات لبنی آلوده به انسان منتقل می‌شود و باعث التهاب دستگاه گوارش می‌شود. سطح نانولوله‌های کربنی با آنتی‌بادی‌های ضد سالمونلا عامل‌دار شد. برهمکنش آنتی‌بادی با آنتی‌ژن O سوماتیک و آنتی‌ژن H تاژک باکتری باعث کاهش جریان در FET شد و حد تشخیص آن 100 CFU/ml پس از ۱ ساعت بود [۹۴]. جدول ۳

⁶⁸ Magainin I

⁶⁹ Linker

⁷⁰ Immobilize

⁷¹ *Salmonella infantis* (*S. infantis*)

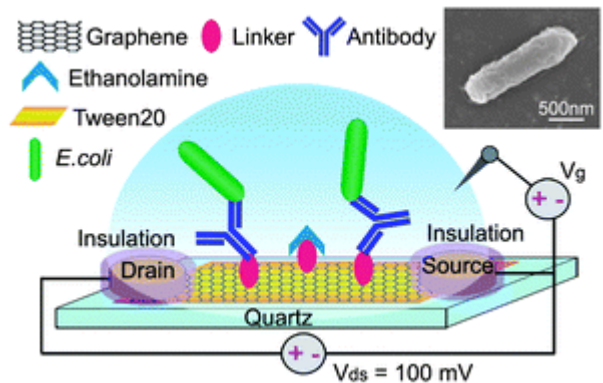
⁶⁴ Field-effect transistor (FET)

⁶⁵ Source

⁶⁶ Drain

⁶⁷ Gate

خلاصه‌ای از مطالعات اخیر در حوزه استفاده از زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی برای تشخیص سلول کامل باکتری ارائه می‌دهد.



شکل (۹). نمایش طرحواره FET برپایه گرافن عامدار شده با آنتی‌بادی علیه *E. coli* / شریشا کلی [۹۳].

مقدار بسیار کم نیز می‌تواند برای انسان کشنده باشد [۹۶]. بررسی‌ها نشان می‌دهند ادغام زیست‌حسگرها با سیستم‌های میکروسیال می‌تواند راه‌حل‌های امیدوارکننده‌ای برای این مشکل ارائه دهند. با این حال به دلیل هزینه‌ی بالا، همچنان بحث بر سر این چالش وجود دارد.

۴- نتیجه‌گیری

نیاز روزافزون توسعه روش‌های تشخیص سریع و دقیق باکتری‌ها، در نمونه‌های پیچیده به ویژه خون، احساس می‌شود. در سال‌های اخیر امکان استفاده از زیست‌حسگرها برای تشخیص آنالیت‌های مختلف مورد تایید قرار گرفته است. اما لزوم به‌کارگیری زیست‌حسگرهای تشخیص باکتری به ویژه در مناطق محروم بیش از پیش اهمیت یافته است. شرکت‌های مختلفی مانند ابوت^{۷۲} در سال‌های اخیر کیت‌های تشخیص باکتری‌هایی مانند *استافیلوکوکوس اورئوس* را به بازار عرضه کرده‌اند. اما قیمت تمام شده برخی از این کیت‌ها به چند صد دلار می‌رسد و امکان استفاده از آن‌ها در کشورهای کمتر توسعه یافته و کم درآمد وجود ندارد. به‌منظور ارائه زیست‌حسگرهای مناسب به بازار، همکاری قوی بین دانشگاه و صنعت برای حل چالش‌های موجود در این حوزه، به خصوص کاهش قیمت ضروری است. انتخاب مواد پایه ارزان، با قابلیت استفاده مجدد و پایدار از نظر شیمیایی مهم‌ترین قدم در توسعه استفاده از زیست‌حسگرها و کیت‌های تشخیصی است. امید است با گسترش و بهره‌گیری از علوم مختلف و همکاری میان رشته‌هایی از جمله مهندسی مواد، نانو تکنولوژی، زیست‌شناسی، شیمی و فیزیک بتوان بر چالش‌های تجاری‌سازی زیست‌حسگرها غلبه کرد.

۵- تشکر و قدردانی

این پژوهش در دانشکده علوم و فنون نوین دانشگاه تهران انجام شده است.

۳- چالش‌ها و چشم‌اندازهای آینده

تشخیص میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا با استفاده از زیست‌حسگر، موضوعی جدید بوده و بسیاری از تکنیک‌های تشخیص هنوز در مرحله بحث و آزمایش قرار دارند. بسیاری از این روش‌ها در حال حاضر محدودیت‌هایی از جمله پایداری ساختار سطح حسگر، تکرارپذیری، تجدیدپذیری و آماده‌سازی نمونه دارند [۱۹]. توانایی ساخت زیست‌حسگری قوی و کم هزینه برای تشخیص میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا یک چالش مهم در زمینه تشخیص است. یکی از روش‌های اولیه کاهش هزینه، کاهش هزینه مواد برای هر دستگاه است. برای مثال در زیست‌حسگرهای برپایه الکتروشیمی، استفاده از الکترودهای برپایه ترکیبات کربنی (گرافن، نانولوله‌های کربنی و ...) می‌تواند جایگزینی مناسب و مقرون به صرفه برای الکترودهای گران قیمت سرامیکی و فلزی باشد [۹۵]. یکی از چالش‌های تشخیص میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا نشان دادن گیرنده زیستی مناسب بر بستر زیست‌حسگر است [۱۹]. با توجه به هزینه بالای تولید گیرنده‌هایی مانند آنتی‌بادی، مطالعات بسیاری روی استفاده و جایگزینی آن با سایر گیرنده‌ها مانند آپتامرها، لکتین و غیره تمرکز کرده‌اند. همچنین به‌منظور قرارگیری و جهت‌گیری مناسب این گیرنده‌ها روش‌هایی نیز ابداع شده است. اما از اصلی‌ترین چالش‌های تشخیص میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا، مقدار بسیار پایین آن‌ها در نمونه‌ها است، درحالی‌که که همین

⁷² Abbott Inc.

جدول ۳. مثال‌هایی از زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی برای تشخیص سلول کامل باکتری.

منبع	نمونه	زمان آزمایش	حد تشخیص	گیرنده زیستی	باکتری هدف	روش الکتروشیمیایی
[۹۷]	ادرار	-	۱ CFU/ml	پرینت ساختار باکتری روی سطح الکتروود	اشریشیا کلی	امپدانس متری
[۹۸]	آب، شیر بدون چربی	۳۰ دقیقه	۱ CFU/ml	آپتامر	شیگلا دیسانتری	امپدانس متری
[۹۹]	گوشت بوقلمون	۱ ساعت	۳۰۰ CFU/ml	آنتی‌بادی	سالمونلا تیفی‌موریوم	امپدانس متری
[۱۰۰]	شیر	۱ ساعت	۵/۵ CFU/ml	آنتی‌بادی	لیستریا مونوسیتوژنز	امپدانس متری
[۸۳]	مدفوع	۴۰ دقیقه	۱۰ ^۳ CFU/ml	آنتی‌بادی	کمپیلوباکتر ژژرونی	امپدانس متری
[۸۴]	بزاق	-	۱۰۰ CFU/ml	آنتی‌بادی	استریتوکوکوس پیوژنز	امپدانس متری
[۱۰۱]	شیر	۱۵ دقیقه	۵ CFU/ml	آنتی‌بادی	سالمونلا تیفی‌موریوم	آمپرومتری
[۱۰۲]	آب میوه، گوشت	-	۱۰ CFU/ml	باکتر یوفاژ	اشریشیا کلی	آمپرومتری
[۱۰۳]	آب میوه	کمتر از ۶۰ دقیقه	۶ CFU/ml	آنتی‌بادی	سالمونلا تیفی‌موریوم	پتانسیومتری
[۱۰۴]	آب آلوده	۳۰ دقیقه	۱۰۰ CFU/ml	آنتی‌بادی	اشریشیا کلی	ترانزیستور اثر میدانی
[۱۰۵]	PBS بافر	-	۵۰ CFU/ml	آنتی‌بیوتیک	استافیلوکوکوس اورئوس	ترانزیستور اثر میدانی
[۱۰۶]	PBS بافر	۳۰ دقیقه	-	آنتی‌بیوتیک	اشریشیا کلی	ترانزیستور اثر میدانی
[۱۰۷]	PBS بافر	۳۰-۵ دقیقه	۲×۱۰ ^۳ CFU/ml	آنتی‌بادی	اشریشیا کلی	ولتامتری چرخه‌ای ^{۷۳}
[۱۰۸]	شیر، ماست	۳ ساعت	۵۰ CFU/ml	آنتی‌بادی	اشریشیا کلی	ولتامتری پالس دیفرانسیلی
[۱۰۹]	ماهی	۱-۲ ساعت	۲ CFU/ml	آپتامر آنتی‌بادی	ویبریو پاراهمولیتیک	ولتامتری پالس دیفرانسیلی
[۱۱۰]	PBS بافر	-	۱۰ ^۳ CFU/ml	پرینت ساختار باکتری روی سطح الکتروود	استافیلوکوکوس اورئوس	ولتامتری پالس دیفرانسیلی ^{۷۴}

⁷³ Cyclic voltammetry (CV)

⁷⁴ Differential Pulse Voltammetry (DPV)



system. *Journal of medical economics* (2017) 20:646-651,

doi:10.1080/13696998.2017.1307203.

9. A. Das, P. Kumar, S. Swain, Recent advances in biosensor based endotoxin detection. *Biosensors and Bioelectronics* (2014) 51:62-75, doi:10.1016/j.bios.2013.07.020.

10. H. Shen, J. Wang, H. Liu, Z. Li, F. Jiang, F.-B. Wang, Q. Yuan, Rapid and selective detection of pathogenic bacteria in bloodstream infections with aptamer-based recognition. *ACS applied materials & interfaces* (2016) 8:19371-19378, doi:10.1021/acsami.6b06671.

11. Y. Liu, J.-h. Hou, Q. Li, K.-j. Chen, S.-N. Wang, J.-m. Wang, Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus* (2016) 5:1-10, doi:10.1186/s40064-016-3591-5.

12. A. Jagannath, H. Cong, J. Hassan, G. Gonzalez, M.D. Gilchrist, N. Zhang, Pathogen detection on microfluidic platforms: Recent advances, challenges, and prospects. *Biosensors and Bioelectronics: X* (2022) 100134, doi:10.1016/j.biosx.2022.100134.

13. S. Roy, F. Arshad, S. Eissa, M. Safavieh, S.G. Alattas, M.U. Ahmed, M. Zourob, Recent developments towards portable point-of-care diagnostic devices for pathogen detection. *Sensors & Diagnostics* (2022) 1:87-105, doi:10.1039/D1SD00017A.

14. A. Ahmed, J.V. Rushworth, N.A. Hirst, P.A. Millner, Biosensors for whole-cell bacterial detection. *Clinical microbiology reviews* (2014) 27:631-646, doi:10.1128/CMR.00120-13.

15. M.S. Verma, J.L. Rogowski, L. Jones, F.X. Gu, Colorimetric biosensing of pathogens using gold nanoparticles. *Biotechnology advances* (2015) 33:666-680, doi:10.1016/j.biotechadv.2015.03.003.

16. F. Mi, M. Guan, C. Hu, F. Peng, S. Sun, X. Wang, Application of lectin-based biosensor technology in the detection of foodborne pathogenic bacteria: A review. *Analyst* (2021) 146:429-443, doi:10.1039/D0AN01459A.

17. A. Parihar, P. Ranjan, S.K. Sanghi, A.K. Srivastava, R. Khan, Point-of-care biosensor-based diagnosis of COVID-19 holds promise to combat current and future pandemics. *ACS Applied Bio*

مراجع

1. S.P. Shashikumar, M.D. Stanley, I. Sadiq, Q. Li, A. Holder, G.D. Clifford, S. Nemati, Early sepsis detection in critical care patients using multiscale blood pressure and heart rate dynamics. *Journal of electrocardiology* (2017) 50:739-743, doi:10.1016/j.jelectrocard.2017.08.013.

2. J.-J. Lee, K.J. Jeong, M. Hashimoto, A.H. Kwon, A. Rwei, S.A. Shankarappa, J.H. Tsui, D.S. Kohane, Synthetic ligand-coated magnetic nanoparticles for microfluidic bacterial separation from blood. *Nano letters* (2014) 14:1-5, doi:10.1021/nl3047305.

3. A.C. Graziani, M.I. Stets, A.L.K. Lopes, P.H.C. Schluga, S. Marton, I.M. Ferreira, A.S.R. De Andrade, M.A. Krieger, J. Cardoso, High efficiency binding aptamers for a wide range of bacterial sepsis agents. *Journal of microbiology and biotechnology* (2017) 27:838-843, doi:10.4014/jmb.1611.11004.

4. A. Sutherland, M. Thomas, R.A. Brandon, R.B. Brandon, J. Lipman, B. Tang, A. McLean, R. Pascoe, G. Price, T. Nguyen, Development and validation of a novel molecular biomarker diagnostic test for the early detection of sepsis. *Critical care* (2011) 15:1-11, doi:10.1186/cc10274.

5. N. Alizadeh, M.Y. Memar, S.R. Moaddab, H.S. Kafil, Aptamer-assisted novel technologies for detecting bacterial pathogens. *Biomedicine & Pharmacotherapy* (2017) 93:737-745, doi:10.1016/j.biopha.2017.07.011.

6. F. Chinowaita, W. Chaka, T.K. Nyazika, T.C. Maboreke, E. Tizauone, P. Mapondera, I. Chitsike, A.Z. Cakana, R.T. Mavenyengwa, Sepsis in cancer patients residing in Zimbabwe: spectrum of bacterial and fungal aetiologies and their antimicrobial susceptibility patterns. *BMC infectious diseases* (2020) 20:1-9, doi:10.21203/rs.2.10948/v2.

7. A.L. Shane, P.J. Sánchez, B.J. Stoll, Neonatal sepsis. *The lancet* (2017) 390:1770-1780, doi:10.1016/S0140-6736(17)31002-4.

8. J. Calvert, J. Hoffman, C. Barton, D. Shimabukuro, M. Ries, U. Chettipally, Y. Kerem, M. Jay, S. Mataraso, R. Das, Cost and mortality impact of an algorithm-driven sepsis prediction

26. M. Sovizi, M. Aliannezhadi, Highly sensitive asymmetric and symmetric cancer sensors with ultra-high-quality factor and resolution power. *Scientific Reports* (2023) 13:12251,
27. E. Naranji, M. Aliannezhadi, S. Panahibakhsh, Surface structured silver-copper bimetallic nanoparticles by irradiation of excimer laser pulses to bilayer thin films. *Physica Scripta* (2023) 98:105529,
28. M. Aliannezhadi, M.H. Mozaffari, F. Amirjan, Optofluidic R6G microbubble DBR laser: A miniaturized device for highly sensitive lab-on-a-chip biosensing. *Photonics and Nanostructures - Fundamentals and Applications* (2023) 53:101108, doi:<https://doi.org/10.1016/j.photonics.2023.101108>.
29. A. Bagheri pebdeni, M. Hosseini, Fast and selective whole cell detection of *Staphylococcus aureus* bacteria in food samples by paper based colorimetric nanobiosensor using peroxidase-like catalytic activity of DNA-Au/Pt bimetallic nanoclusters. *Microchemical Journal* (2020) 159:105475, doi:10.1016/j.microc.2020.105475.
30. X. Yang, Y. Zhong, D. Wang, Z. Lu, A simple colorimetric method for viable bacteria detection based on cell counting Kit-8. *Analytical Methods* (2021) 13:5211-5215, doi:10.1039/D1AY01624E.
31. F. Bahavarnia, M. Hasanzadeh, D. Sadighbayan, F. Seidi, Recent Progress and Challenges on the Microfluidic Assay of Pathogenic Bacteria Using Biosensor Technology. *Biomimetics* (2022) 7:175, doi:10.3390/biomimetics7040175.
32. M. Srisa-Art, K.E. Boehle, B.J. Geiss, C.S. Henry, Highly sensitive detection of *Salmonella typhimurium* using a colorimetric paper-based analytical device coupled with immunomagnetic separation. *Analytical chemistry* (2018) 90:1035-1043, doi:10.1021/acs.analchem.7b04628.
33. L. Zheng, P. Qi, D. Zhang, Identification of bacteria by a fluorescence sensor array based on three kinds of receptors functionalized carbon dots. *Sensors and Actuators B: Chemical* (2019) 286:206-213, doi:10.1016/j.snb.2019.01.147.
34. M. Yu, H. Wang, F. Fu, L. Li, J. Li, G. Li, Y. Song, M.T. Swihart, E. Song, Dual-Recognition Förster Resonance Energy Transfer Based Materials (2020) 3:7326-7343, doi:10.1021/acsabm.0c01083.
18. S.M. Yoo, S.Y. Lee, Optical biosensors for the detection of pathogenic microorganisms. *Trends in biotechnology* (2016) 34:7-25, doi:10.1016/j.tibtech.2015.09.012.
19. R. Singh, M.D. Mukherjee, G. Sumana, R.K. Gupta, S. Sood, B. Malhotra, Biosensors for pathogen detection: A smart approach towards clinical diagnosis. *Sensors and Actuators B: Chemical* (2014) 197:385-404, doi:10.1016/j.snb.2014.03.005.
20. C. Parolo, A. Merkoçi, based nanobiosensors for diagnostics. *Chemical Society Reviews* (2013) 42:450-457, doi:10.1039/C2CS35255A.
21. S. Hosseiniya, A.H. Rezayan, F. Ghasemi, M. Malekmohamadi, R.A. Taheri, M. Hosseini, H. Alvandi, Fabrication and evaluation of optical nanobiosensor based on localized surface plasmon resonance (LSPR) of gold nanorod for detection of CRP. *Analytica Chimica Acta* (2023) 1237:340580, doi:10.1016/j.aca.2022.340580.
22. A. Firoozbakhtian, A.H. Rezayan, H. Hajghassem, F. Rahimi, M.F. Ghazani, M. Kalantar, A. Mohamadsharifi, Buried-Gate MWCNT FET-Based Nanobiosensing Device for Real-Time Detection of CRP. *ACS omega* (2022) 7:7341-7349, doi:10.1021/acsomega.1c07271.
23. M. Mahyari, S.E. Hooshmand, H. Sepahvand, S. Gholami, A.H. Rezayan, M.A. Zarei, Gold nanoparticles anchored onto covalent poly deep eutectic solvent functionalized graphene: An electrochemical aptasensor for the detection of C-reactive protein. *Materials Chemistry and Physics* (2021) 269:124730, doi:10.1016/j.matchemphys.2021.124730.
24. S. Mohammadi, F. Rahimi, A. Rezayan, A. Abouei Mehrizi, M. Sedighi, CRP and TNF- α Detection using Porous Silicon Substrate Based on Reflectometric Interference Fourier Transform Spectroscopy. *Journal of Advanced Materials in Engineering (Esteghlal)* (2023) 41:1-12, doi:10.47176/jame.41.3.24551.
25. D. Li, L. Liu, Q. Huang, T. Tong, Y. Zhou, Z. Li, Q. Bai, H. Liang, L. Chen, Recent advances on aptamer-based biosensors for detection of pathogenic bacteria. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* (2021) 37:1-20, doi:10.11274-021-03002-9.

- Analyst (2008) 133:1587-1592, doi:10.1039/B808225A.
42. J. Wang, Y. Luo, B. Zhang, M. Chen, J. Huang, K. Zhang, W. Gao, W. Fu, T. Jiang, P. Liao, Rapid label-free identification of mixed bacterial infections by surface plasmon resonance. *Journal of Translational Medicine* (2011) 9:1-9, doi:10.1186/1479-5876-9-85.
43. A. Singh, D. Arutyunov, M.T. McDermott, C.M. Szymanski, S. Evoy, Specific detection of *Campylobacter jejuni* using the bacteriophage NCTC 12673 receptor binding protein as a probe. *Analyst* (2011) 136:4780-4786, doi:10.1039/C1AN15547D.
44. X. Zhou, Z. Hu, D. Yang, S. Xie, Z. Jiang, R. Niessner, C. Haisch, H. Zhou, P. Sun, Bacteria detection: from powerful SERS to its advanced compatible techniques. *Advanced Science* (2020) 7:2001739, doi:10.1002/advs.202001739.
45. C. Wang, M.M. Meloni, X. Wu, M. Zhuo, T. He, J. Wang, C. Wang, P. Dong, Magnetic plasmonic particles for SERS-based bacteria sensing: A review. *AIP advances* (2019) 9:010701, doi:10.1063/1.5050858.
46. H. Zhou, D. Yang, N.P. Ivleva, N.E. Mircescu, R. Niessner, C. Haisch, SERS detection of bacteria in water by in situ coating with Ag nanoparticles. *Analytical chemistry* (2014) 86:1525-1533, doi:10.1021/ac402935p.
47. H. Kearns, R. Goodacre, L.E. Jamieson, D. Graham, K. Faulds, SERS detection of multiple antimicrobial-resistant pathogens using nanosensors. *Analytical chemistry* (2017) 89:12666-12673, doi:10.1021/acs.analchem.7b02653.
48. J. Arlett, E. Myers, M. Roukes, Comparative advantages of mechanical biosensors. *Nature nanotechnology* (2011) 6:203-215, doi:10.1038/nnano.2011.44.
49. X. Guo, C.-S. Lin, S.-H. Chen, R. Ye, V.C. Wu, A piezoelectric immunosensor for specific capture and enrichment of viable pathogens by quartz crystal microbalance sensor, followed by detection with antibody-functionalized gold nanoparticles. *Biosensors and Bioelectronics* (2012) 38:177-183, doi:10.1016/j.bios.2012.05.024.
50. R. Hao, D. Wang, G. Zuo, H. Wei, R. Yang, Z. Zhang, Z. Cheng, Y. Guo, Z. Cui, Y. Zhou, Rapid detection of *Bacillus anthracis* using Platform for One-Step Sensitive Detection of Pathogenic Bacteria Using Fluorescent Vancomycin-Gold Nanoclusters and Aptamer-Gold Nanoparticles. *Analytical chemistry* (2017) 89:4085-4090, doi:10.1021/acs.analchem.6b04958.
35. J. Qiao, X. Meng, Y. Sun, Q. Li, R. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, Z. Yi, Aptamer-based fluorometric assay for direct identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical samples. *Journal of microbiological methods* (2018) 153:92-98, doi:10.1016/j.mimet.2018.09.011.
36. S.M. Tripathi, W.J. Bock, P. Mikulic, R. Chinnappan, A. Ng, M. Tolba, M. Zourob, Long period grating based biosensor for the detection of *Escherichia coli* bacteria. *Biosensors and Bioelectronics* (2012) 35:308-312, doi:10.1016/j.bios.2012.03.006.
37. O. Tokel, U.H. Yildiz, F. Inci, N.G. Durmus, O.O. Ekiz, B. Turker, C. Cetin, S. Rao, K. Sridhar, N. Natarajan, Portable microfluidic integrated plasmonic platform for pathogen detection. *Scientific reports* (2015) 5:1-9, doi:10.1038/srep09152.
38. R.A. Taheri, A.H. Rezayan, F. Rahimi, J. Mohammadnejad, M. Kamali, Evaluating the potential of an antibody against recombinant OmpW antigen in detection of *Vibrio cholerae* by surface plasmon resonance (SPR) biosensor. *Plasmonics* (2017) 12:1493-1504, doi:10.1007/s11468-016-0411-2.
39. R.A. Taheri, A.H. Rezayan, F. Rahimi, J. Mohammadnejad, M. Kamali, Development of an immunosensor using oriented immobilized anti-OmpW for sensitive detection of *Vibrio cholerae* by surface plasmon resonance. *Biosensors and Bioelectronics* (2016) 86:484-488, doi:10.1016/j.bios.2016.07.006.
40. Y. Wang, W. Knoll, J. Dostalek, Bacterial pathogen surface plasmon resonance biosensor advanced by long range surface plasmons and magnetic nanoparticle assays. *Analytical chemistry* (2012) 84:8345-8350, doi:10.1021/ac301904x.
41. N. Prabhakar, K. Arora, S.K. Arya, P.R. Solanki, M. Iwamoto, H. Singh, B. Malhotra, Nucleic acid sensor for *M. tuberculosis* detection based on surface plasmon resonance.

59. Z. Dehghani, J. Mohammadnejad, M. Hosseini, B. Bakhshi, A.H. Rezayan, Whole cell FRET immunosensor based on graphene oxide and graphene dot for *Campylobacter jejuni* detection. *Food Chemistry* (2020) 309:125690, doi:10.1016/j.foodchem.2019.125690.
60. D. Cheng, M. Yu, F. Fu, W. Han, G. Li, J. Xie, Y. Song, M.T. Swihart, E. Song, Dual recognition strategy for specific and sensitive detection of bacteria using aptamer-coated magnetic beads and antibiotic-capped gold nanoclusters. *Analytical chemistry* (2016) 88:820-825, doi:10.1021/acs.analchem.5b03320.
61. N.J. Sharp, I.J. Molineux, M.A. Page, D.A. Schofield, Rapid detection of viable *Bacillus anthracis* spores in environmental samples by using engineered reporter phages. *Applied and Environmental Microbiology* (2016) 82:2380-2387, doi:10.1128/AEM.03772-15.
62. S. Wang, L. Zheng, G. Cai, N. Liu, M. Liao, Y. Li, X. Zhang, J. Lin, A microfluidic biosensor for online and sensitive detection of *Salmonella typhimurium* using fluorescence labeling and smartphone video processing. *Biosensors and Bioelectronics* (2019) 140:111333, doi:10.1016/j.bios.2019.111333.
63. N. Idil, M. Bakhshpour, I. Perçin, B. Mattiasson, Whole cell recognition of *Staphylococcus aureus* using biomimetic SPR sensors. *Biosensors* (2021) 11:140, doi:10.3390/bios11050140.
64. J.-Y. Ahn, K.-A. Lee, M.-J. Lee, S.S. Sekhon, S.-K. Rhee, S.-J. Cho, J.H. Ko, L. Lee, J. Han, S.Y. Kim, Surface plasmon resonance aptamer biosensor for discriminating pathogenic bacteria *Vibrio parahaemolyticus*. *Journal of nanoscience and nanotechnology* (2018) 18:1599-1605, doi:10.1166/jnn.2018.14212.
65. V. Nanduri, A.K. Bhunia, S.-I. Tu, G.C. Paoli, J.D. Brewster, SPR biosensor for the detection of *L. monocytogenes* using phage-displayed antibody. *Biosensors and Bioelectronics* (2007) 23:248-252, doi:10.1016/j.bios.2007.04.007.
66. Y. Pang, N. Wan, L. Shi, C. Wang, Z. Sun, R. Xiao, S. Wang, Dual-recognition surface-enhanced Raman scattering (SERS) biosensor for pathogenic bacteria detection by using vancomycin-SERS tags and aptamer-Fe₃O₄@Au. monoclonal antibody functionalized QCM sensor. *Biosensors and Bioelectronics* (2009) 24:1330-1335, doi:10.1016/j.bios.2008.07.071.
51. F. Salam, Y. Uludag, I.E. Tothill, Real-time and sensitive detection of *Salmonella Typhimurium* using an automated quartz crystal microbalance (QCM) instrument with nanoparticles amplification. *Talanta* (2013) 115:761-767, doi:10.1016/j.talanta.2013.06.034.
52. M.E. Yakovleva, A.P. Moran, G.R. Safina, T. Wadström, B. Danielsson, Lectin typing of *Campylobacter jejuni* using a novel quartz crystal microbalance technique. *Analytica Chimica Acta* (2011) 694:1-5, doi:10.1016/j.aca.2011.03.014.
53. G. Bayramoglu, V.C. Ozalp, M. Oztekin, M.Y. Arica, Rapid and label-free detection of *Brucella melitensis* in milk and milk products using an aptasensor. *Talanta* (2019) 200:263-271, doi:10.1016/j.talanta.2019.03.048.
54. E. Mirsadoughi, A.B. Pebdeni, M. Hosseini, Sensitive colorimetric aptasensor based on peroxidase-like activity of ZrPr-MOF to detect *Salmonella Typhimurium* in water and milk. *Food Control* (2023) 146:109500, doi:10.1016/j.foodcont.2022.109500.
55. Y. Liu, J. Wang, X. Song, K. Xu, H. Chen, C. Zhao, J. Li, Colorimetric immunoassay for *Listeria monocytogenes* by using core gold nanoparticles, silver nanoclusters as oxidase mimetics, and aptamer-conjugated magnetic nanoparticles. *Microchimica Acta* (2018) 185:1-7, doi:10.1007/s00604-018-2896-1.
56. Z. Wu, D. He, B. Cui, Z. Jin, A bimodal (SERS and colorimetric) aptasensor for the detection of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microchimica Acta* (2018) 185:1-7, doi:10.1007/s00604-018-3073-2.
57. R. Das, A. Dhiman, A. Kapil, V. Bansal, T.K. Sharma, Aptamer-mediated colorimetric and electrochemical detection of *Pseudomonas aeruginosa* utilizing peroxidase-mimic activity of gold NanoZyme. *Analytical and bioanalytical chemistry* (2019) 411:1229-1238, doi:10.1007/s00216-018-1555-z.
58. N. Amin, A.S. Torralba, R. Álvarez-Diduk, A. Afkhami, A. Merkoçi, Lab in a tube: point-of-care detection of *Escherichia coli*. *Analytical chemistry* (2020) 92:4209-4216, doi:10.1021/acs.analchem.9b04369.

- coated glass cantilevers at any dipping depth. *Biosensors and Bioelectronics* (2007) 22:3132-3138, doi:10.1016/j.bios.2007.02.005.
76. H. Sharma, R. Mutharasan, Rapid and sensitive immunodetection of *Listeria monocytogenes* in milk using a novel piezoelectric cantilever sensor. *Biosensors and Bioelectronics* (2013) 45:158-162, doi:10.1016/j.bios.2013.01.068.
77. G.A. Zelada-Guillén, J.L. Sebastián-Avila, P. Blondeau, J. Riu, F.X. Rius, Label-free detection of *Staphylococcus aureus* in skin using real-time potentiometric biosensors based on carbon nanotubes and aptamers. *Biosensors and Bioelectronics* (2012) 31:226-232, doi:10.1016/j.bios.2011.10.021.
78. J. Wang, Glucose biosensors: 40 years of advances and challenges. *Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis* (2001) 13:983-988, doi:10.1002/1521-4109(200108)13:12<983::AID-ELAN983>3.0.CO;2-%23.
79. O. Laczka, J.-M. Maesa, N. Godino, J. del Campo, M. Fougat-Hansen, J.P. Kutter, D. Snakenborg, F.-X. Muñoz-Pascual, E. Baldrich, Improved bacteria detection by coupling magneto-immunocapture and amperometry at flow-channel microband electrodes. *Biosensors and Bioelectronics* (2011) 26:3633-3640, doi:10.1016/j.bios.2011.02.019.
80. C.-X. Zhou, R.-J. Mo, Z.-M. Chen, J. Wang, G.-Z. Shen, Y.-P. Li, Q.-G. Quan, Y. Liu, C.-Y. Li, Quantitative label-free *Listeria* analysis based on aptamer modified nanoporous sensor. *ACS Sensors* (2016) 1:965-969, doi:10.1021/acssensors.6b00333.
81. L. Mehrannia, B. Khalilzadeh, R. Rahbarghazi, M. Milani, G. Saydan Kanberoglu, H. Yousefi, N. Erk, Electrochemical Biosensors as a Novel Platform in the Identification of *Listeriosis* Infection. *Biosensors* (2023) 13:216, doi:10.3390/bios13020216.
82. J.S. Daniels, N. Pourmand, Label-free impedance biosensors: Opportunities and challenges. *Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis* (2007) 19:1239-1257, doi:10.1002/elan.200603855.
- Analytica Chimica Acta* (2019) 1077:288-296, doi:10.1016/j.aca.2019.05.059.
67. S. Díaz-Amaya, L.-K. Lin, A.J. Deering, L.A. Stanciu, Aptamer-based SERS biosensor for whole cell analytical detection of *E. coli* O157: H7. *Analytica chimica acta* (2019) 1081:146-156, doi:10.1016/j.aca.2019.07.028.
68. S.-M. You, K. Luo, J.-Y. Jung, K.-B. Jeong, E.-S. Lee, M.-H. Oh, Y.-R. Kim, Gold nanoparticle-coated starch magnetic beads for the separation, concentration, and SERS-based detection of *E. coli* O157: H7. *ACS applied materials & interfaces* (2020) 12:18292-18300, doi:10.1021/acsaami.0c00418.
69. M. Eryılmaz, E.A. Soykut, D. Çetin, İ.H. Boyacı, Z. Suludere, U. Tamer, SERS-based rapid assay for sensitive detection of Group A *Streptococcus* by evaluation of the swab sampling technique. *Analyst* (2019) 144:3573-3580, doi:10.1039/C9AN00173E.
70. H.Y. Lin, C.H. Huang, W.H. Hsieh, L.H. Liu, Y.C. Lin, C.C. Chu, S.T. Wang, I.T. Kuo, L.K. Chau, C.Y. Yang, On-line SERS detection of single bacterium using novel SERS nanoprobe and a microfluidic dielectrophoresis device. *Small* (2014) 10:4700-4710, doi:10.1002/sml.201401526.
71. K.R. Buchapudi, X. Huang, X. Yang, H.-F. Ji, T. Thundat, Microcantilever biosensors for chemicals and bioorganisms. *Analyst* (2011) 136:1539-1556, doi:10.1039/C0AN01007C.
72. T. Thundat, P. Oden, R. Warmack, Microcantilever sensors. *Microscale Thermophysical Engineering* (1997) 1:185-199, doi:10.1080/108939597200214.
73. U. Sungkanak, A. Sappat, A. Wisitsoraat, C. Promptmas, A. Tuantranont, Ultrasensitive detection of *Vibrio cholerae* O1 using microcantilever-based biosensor with dynamic force microscopy. *Biosensors and Bioelectronics* (2010) 26:784-789, doi:10.1016/j.bios.2010.06.024.
74. G.A. Campbell, R. Mutharasan, Detection of pathogen *Escherichia coli* O157: H7 using self-excited PZT-glass microcantilevers. *Biosensors and Bioelectronics* (2005) 21:462-473, doi:10.1016/j.bios.2004.11.009.
75. Q. Zhu, W.Y. Shih, W.-H. Shih, In situ, in-liquid, all-electrical detection of *Salmonella typhimurium* using lead titanate zirconate/gold-

92. K.H. Kim, S.J. Park, C.S. Park, S.E. Seo, J. Lee, J. Kim, S.H. Lee, S. Lee, J.-S. Kim, C.-M. Ryu, High-performance portable graphene field-effect transistor device for detecting Gram-positive and-negative bacteria. *Biosensors and Bioelectronics* (2020) 167:112514, doi:10.1016/j.bios.2020.112514.
93. Y. Huang, X. Dong, Y. Liu, L.-J. Li, P. Chen, Graphene-based biosensors for detection of bacteria and their metabolic activities. *Journal of Materials Chemistry* (2011) 21:12358-12362, doi:10.1039/C1JM11436K.
94. R.A. Villamizar, A. Maroto, F.X. Rius, I. Inza, M.J. Figueras, Fast detection of *Salmonella Infantis* with carbon nanotube field effect transistors. *Biosensors and Bioelectronics* (2008) 24:279-283, doi:10.1016/j.bios.2008.03.046.
95. E. Cesewski, B.N. Johnson, Electrochemical biosensors for pathogen detection. *Biosensors and Bioelectronics* (2020) 159:112214, doi:10.1016/j.bios.2020.112214.
96. L.Y. Yeo, H.C. Chang, P.P. Chan, J.R. Friend, Microfluidic devices for bioapplications. *small* (2011) 7:12-48, doi:10.1002/smll.201000946.
97. H. Jafari, M. Amiri, E. Abdi, S.L. Navid, J. Bouckaert, R. Jijie, R. Boukherroub, S. Szunerits, Entrapment of uropathogenic *E. coli* cells into ultra-thin sol-gel matrices on gold thin films: A low cost alternative for impedimetric bacteria sensing. *Biosensors and Bioelectronics* (2019) 124:161-166, doi:10.1016/j.bios.2018.10.029.
98. S.S. Zarei, S. Soleimani-Zad, A.A. Ensafi, An impedimetric aptasensor for *Shigella dysenteriae* using a gold nanoparticle-modified glassy carbon electrode. *Microchimica Acta* (2018) 185:1-9, doi:10.1007/s00604-018-3075-0.
99. J. Liu, I. Jasim, Z. Shen, L. Zhao, M. Dweik, S. Zhang, M. Almasri, A microfluidic based biosensor for rapid detection of *Salmonella* in food products. *PLoS One* (2019) 14:e0216873, doi:10.1371/journal.pone.0216873.
100. M.S. Chiriaco, I. Parlangei, F. Sirsi, P. Poltronieri, E. Primiceri, Impedance sensing platform for detection of the food pathogen *Listeria monocytogenes*. *Electronics* (2018) 7:347, doi:10.3390/electronics7120347.
101. D. Lu, G. Pang, J. Xie, A new phosphothreonine lyase electrochemical
83. J. Huang, G. Yang, W. Meng, L. Wu, A. Zhu, An electrochemical impedimetric immunosensor for label-free detection of *Campylobacter jejuni* in diarrhea patients' stool based on O-carboxymethylchitosan surface modified Fe₃O₄ nanoparticles. *Biosensors and Bioelectronics* (2010) 25:1204-1211, doi:10.1016/j.bios.2009.10.036.
84. A. Ahmed, J.V. Rushworth, J.D. Wright, P.A. Millner, Novel impedimetric immunosensor for detection of pathogenic bacteria *Streptococcus pyogenes* in human saliva. *Analytical chemistry* (2013) 85:12118-12125, doi:10.1021/ac403253j.
85. M. Kaisti, Detection principles of biological and chemical FET sensors. *Biosensors and Bioelectronics* (2017) 98:437-448, doi:10.1016/j.bios.2017.07.010.
86. A. Poghossian, M.J. Schöning, Recent progress in silicon-based biologically sensitive field-effect devices. *Current Opinion in Electrochemistry* (2021) 29:100811, doi:10.1016/j.coelec.2021.100811.
87. T. Wadhwa, D. Kakkar, G. Wadhwa, B. Raj, Recent advances and progress in development of the field effect transistor biosensor: A review. *Journal of Electronic Materials* (2019) 48:7635-7646, doi:10.1007/s11664-019-07705-6.
88. M.L. Coluccio, S.A. Pullano, M.F.M. Vismara, N. Coppedè, G. Perozziello, P. Candeloro, F. Gentile, N. Malara, Emerging designs of electronic devices in biomedicine. *Micromachines* (2020) 11:123, doi:10.3390/mi11020123.
89. R.B. Jamal, S. Shipovskov, E.E. Ferapontova, Electrochemical immuno- and aptamer-based assays for bacteria: Pros and cons over traditional detection schemes. *Sensors* (2020) 20:5561, doi:10.3390/s20195561.
90. C. Wang, M. Liu, Z. Wang, S. Li, Y. Deng, N. He, Point-of-care diagnostics for infectious diseases: From methods to devices. *Nano Today* (2021) 37:101092, doi:10.1016/j.nantod.2021.101092.
91. D. Reddy, L.F. Register, G.D. Carpenter, S.K. Banerjee, Graphene field-effect transistors. *Journal of Physics D: Applied Physics* (2011) 44:313001, doi:10.1088/0022-3727/44/31/313001.

amplified electrochemical immunoassay of E. coli in dairy product based on enzymatically induced deposition of polyaniline. *Biosensors and Bioelectronics* (2016) 80:666-673, doi:10.1016/j.bios.2016.02.043.

109. J. Teng, Y. Ye, L. Yao, C. Yan, K. Cheng, F. Xue, D. Pan, B. Li, W. Chen, Rolling circle amplification based amperometric aptamer/immuno hybrid biosensor for ultrasensitive detection of *Vibrio parahaemolyticus*. *Microchimica Acta* (2017) 184:3477-3485, doi:10.1007/s00604-017-2383-0.

110. M. Divagar, R. Sriramprabha, S. Sornambikai, N. Ponpandian, C. Viswanathan, Surface imprinted Ag decorated MnO₂ thin film electrodes for the synergic electrochemical detection of bacterial pathogens. *Journal of the Electrochemical Society* (2019) 166:G1, doi:10.1149/2.0711902jes.

immunosensor for detecting Salmonella based on horseradish peroxidase/GNPs-thionine/chitosan. *Biomedical microdevices* (2017) 19:1-10, doi:10.1007/s10544-017-0149-4.

102. I.A. Quintela, V.C. Wu, A sandwich-type bacteriophage-based amperometric biosensor for the detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serogroups in complex matrices. *RSC advances* (2020) 10:35765-35775, doi:10.1039/D0RA06223E.

103. N.F. Silva, C.M. Almeida, J.M. Magalhães, M.P. Gonçalves, C. Freire, C. Delerue-Matos, Development of a disposable paper-based potentiometric immunosensor for real-time detection of a foodborne pathogen. *Biosensors and Bioelectronics* (2019) 141:111317, doi:10.1016/j.bios.2019.111317.

104. B. Thakur, G. Zhou, J. Chang, H. Pu, B. Jin, X. Sui, X. Yuan, C.-H. Yang, M. Magruder, J. Chen, Rapid detection of single E. coli bacteria using a graphene-based field-effect transistor device. *Biosensors and Bioelectronics* (2018) 110:16-22, doi:10.1016/j.bios.2018.03.014.

105. A. Moudgil, S. Singh, N. Mishra, P. Mishra, S. Das, MoS₂/TiO₂ Hybrid Nanostructure- Based Field- Effect Transistor for Highly Sensitive, Selective, and Rapid Detection of Gram- Positive Bacteria. *Advanced Materials Technologies* (2020) 5:1900615, doi:10.1002/admt.201900615.

106. C.-Y. Hsieh, N.-T. Huang, A proton-selective membrane (PSM)-deposited dual-gate ion-sensitive field-effect transistor (DG-ISFET) integrating a microchamber-embedded filter membrane for bacterial enrichment and antimicrobial susceptibility test. *Sensors and Actuators B: Chemical* (2022) 359:131580, doi:10.1016/j.snb.2022.131580.

107. M. Mathelié-Guinlet, T. Cohen-Bouhacina, I. Gammoudi, A. Martin, L. Beven, M.-H. Delville, C. Grauby-Heywang, Silica nanoparticles-assisted electrochemical biosensor for the rapid, sensitive and specific detection of *Escherichia coli*. *Sensors and Actuators B: Chemical* (2019) 292:314-320, doi:10.1016/j.snb.2019.03.144.

108. X. Zhang, J. Shen, H. Ma, Y. Jiang, C. Huang, E. Han, B. Yao, Y. He, Optimized dendrimer-encapsulated gold nanoparticles and enhanced carbon nanotube nanoprobe for



Recent progress in the application of biosensors for rapid detection of pathogenic bacteria

H.Alvandi¹, A.H.Rezayan^{1,*} and H.Haghasem²

1. Division of Nanobiotechnology, Department of Life Sciences Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran
2. MEMS & NEMS Laboratory, Faculty of New Sciences & Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran

Abstract: Bacterial infections and sepsis are among the most important and common causes of death worldwide. Statistics show that more than 18 million people worldwide get sepsis annually, and 28-50% of them die. Recent studies show that timely diagnosis and appropriate antibiotic prescription are among the most important initial measures for sepsis treatment; Despite the availability of antibiotic treatments for bacterial infections, the diagnosis of these infections is often misdiagnosed or delayed. Among the common methods of identifying bacterial infections are sample culturing, PCR-based, and immunological methods; But these methods require specialized equipment and are often time-consuming and expensive, and in many cases, they do not have proper accuracy. Therefore, using new diagnostic methods such as biosensors is especially important in cases of epidemics and deprived areas. This review article examines the necessity of using biosensors to detect pathogenic bacteria. The main focus of this paper is the review of biosensors for the detection of whole bacterial cells without the need for sample processing, and the recent developments in this field are discussed.

Keywords: Electrochemical biosensors, Optical biosensors, Point of care device, Sepsis