



Original Article

Rapid and Precise Diagnosis of Dengue Fever: Emphasizing Electrochemical Biosensor Technology

Mahsa Kalantar¹, Ali Hossein Rezayan^{*1}, Hassan Hajghassem²

¹ School of Life Science Engineering, College of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran.

² Associate Professor, School of Intelligent Systems, College of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran.

Received: Mar 27, 2025

Revised: May 18, 2025

Accepted: Jun 03, 2025

Abstract: Dengue fever, a viral disease transmitted by mosquitoes, is recognized as a severe global public health threat. Rapid and accurate diagnosis of this disease is crucial for its effective management. The disease, primarily transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes, can range from asymptomatic infections to life-threatening conditions such as dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. Common methods for diagnosing dengue fever include viral detection, molecular techniques, and serological methods. However, these methods have limitations, such as being time-consuming, expensive, and requiring advanced equipment. Accordingly, the development of novel biosensing technologies especially electrochemical biosensors based on voltammetry, amperometry, potentiometry, electrochemical impedance spectroscopy and chronoamperometry has been proposed as a solution to overcome these problems. These technologies can be utilized as effective diagnostic tools for dengue fever. This article explores the dengue fever disease, its principles and mechanisms, the importance of existing traditional methods, and diagnostic strategies based on electrochemical biosensors.

Keywords: Dengue Fever, Aedes Mosquito, Clinical Symptoms, Diagnosis, Electrochemical Biosensor.

*Corresponding Author: ahrezayan@ut.ac.ir

How to Cite This Article:

Kalantar M., Rezayan A. H., Hajghassem H., Rapid and Precise Diagnosis of Dengue Fever: Emphasizing Electrochemical Biosensor Technology. Nanomeghyas. 2025;12(1): 45-62.

DOI: [10.22034/ns.2025.728084](https://doi.org/10.22034/ns.2025.728084)





تشخیص سریع و دقیق بیماری تب دنگی با تاکید بر فناوری زیست حسگرهای الکتروشیمیایی

مهسا کلانتر^۱، علی حسین رضایان^{۱*}، حسن حاج قاسم^۲

۱- دانشکده مهندسی علوم زیستی، دانشکدگان علوم و فناوری‌های میان رشته‌ای، دانشگاه تهران.
۲- دانشکده سامانه‌های هوشمند، دانشکدگان علوم و فناوری‌های میان رشته‌ای، دانشگاه تهران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۱۳

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۰۲/۲۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۰۷

چکیده: تب دنگی، یک بیماری ویروسی منتقل‌شونده از طریق پشه، به عنوان یک تهدید جدی برای سلامت عمومی در سطح جهانی شناخته می‌شود. تشخیص سریع و دقیق این بیماری برای مدیریت مؤثر آن از اهمیت فراوانی برخوردار است. این بیماری که عمدتاً توسط پشه‌های آئدس اجیپتی و آئدس آلبوپیکتوس منتقل می‌شود، می‌تواند از عفونت‌های بدون علامت تا تب خونریزی‌دهنده دنگی و سندرم شوک دنگی تهدیدکننده حیات را شامل شود. از روش‌های رایج برای تشخیص تب دنگی می‌توان به تشخیص ویروسی، تکنیک‌های مولکولی و روش‌های سرولوژیکی اشاره کرد. با این وجود، این روش‌ها محدودیت‌هایی مانند زمان‌بر بودن، هزینه بالا و نیاز به تجهیزات پیچیده دارند. در این راستا، توسعه فناوری‌های نوین زیست‌حسگری، به ویژه زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی بر پایه روش‌های ولتامتری، آمپرمتری، پتانسیومتری، طیف‌سنجی امپدانس الکتروشیمیایی و کروماتوگرافی به عنوان راه‌حلی برای رفع این مشکلات مطرح شده است. این فناوری‌ها می‌توانند به عنوان ابزارهای تشخیصی مؤثر در تشخیص تب دنگی مورد استفاده قرار گیرند. این مقاله به بررسی بیماری تب دنگی، اصول و مکانیسم‌های آن، اهمیت روش‌های سنتی موجود و استراتژی‌های تشخیصی مبتنی بر زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی می‌پردازد.

واژگان کلیدی: تب دنگی، پشه آئدس، علائم بالینی، تشخیص، زیست‌حسگر الکتروشیمیایی.

ahrezayan@ut.ac.ir

نحوه استناد به این مقاله:

کلانتر، مهسا، رضایان، علی حسین، حاج قاسم، حسن. تشخیص سریع و دقیق بیماری تب دنگی با تاکید بر فناوری زیست حسگرهای الکتروشیمیایی. *نانو مقیاس*، ۱۱۲(۱)، ۲۵-۳۴.

DOI: 10.22034/ns.2025.728084



۱- مقدمه

می‌شود [۴]. اصطلاح تب دنگی از کلمه سواحیلی "Ka-dinga pepo" به معنای تشنج مانند گرفتگی اقتباس شده است. اولین اپیدمی‌های تب دنگی که به صورت بالینی شناخته شدند، تقریباً همزمان در دهه ۱۷۸۰ در آسیا، آفریقا و آمریکای شمالی رخ دادند [۵]. در سال ۱۷۸۷، بنیامین راش^{۱۵} به دلیل علائم درد عضلانی و درد مفاصل در گزارش‌های اپیدمی فیلادلفیا در سال ۱۷۸۰، این بیماری را تب شکستگی استخوان^{۱۶} نامید [۶]. طیف بیماری از عفونت بدون علامت و بیماری تب دار متوسط (تب دنگی) تا علائم جدی تر مانند تب خونریزی‌دهنده دنگی و سندرم شوک دنگی متغیر است. تا سال ۲۰۰۸، دنگی بر اساس معیارهای طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۷ به تب دنگی، تب خونریزی‌دهنده دنگی و سندرم شوک دنگی طبقه‌بندی می‌شد. در سیستم طبقه‌بندی موارد فعلی اصلاح شده و از این رو سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۰۹، موارد علامت‌دار را به دسته‌های دنگی بدون علائم هشداردهنده، دنگی با علائم هشداردهنده و دنگی شدید دسته‌بندی می‌کند (در شکل ۱ به صورت شماتیک نشان داده شده است) [۷]. تب خونریزی‌دهنده دنگی که ناشی از عفونت‌های چندگانه و ویروس دنگی است برای بیماران در فیلیپین در سال ۱۹۵۶ پیشنهاد شد. عفونت‌های متعدد ویروس دنگی نیز در طی یک اپیدمی در بانکوک، تایلند در سال ۱۹۵۸ از بیماران جدا شد. پس از آن، تب خونریزی‌دهنده دنگی به تدریج در بسیاری از کشورها مانند کامبوج، چین، هند، اندونزی، مالزی، میانمار، سنگاپور و چندین جزیره اقیانوس آرام شناسایی شد [۸].

عفونت ویروس تب دنگی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های منتقله از طریق پشه است که در مناطق گرمسیری و نیمه‌گرمسیری رخ می‌دهد و سالانه حدود ۱۰۰ تا ۴۰۰ میلیون نفر را در جهان مبتلا می‌کند. در حال حاضر، عفونت تب دنگیدر کشورهایمانند آفریقا، شرق مدیترانه، آمریکا، آسیای

آرپوویروس‌ها^۱ (ویروس‌های منتقله از طریق بندپایان) گروهی متنوع از ویروس‌ها هستند که انتقال منحصر به فردی بین ناقلین بندپا و میزبانان مهره‌دار دارند. آن‌ها بر اساس روابط آنتی‌ژنی، مورفولوژی و مکانیسم‌های تکثیر طبقه‌بندی می‌شوند [۱]. خانواده‌های ویروسی شامل آرپوویروس‌ها عبارتند از توگوویروسیدا^۲، فلاویویروسیدا^۳، بونیویروسیدا^۴، رابدویروسیدا^۵، ارتومیکسوویروسیدا^۶ و رتوویروسیدا^۷ است. بالینی‌ترین آرپوویروس‌ها متعلق به جنس فلاوی ویروس^۸ (عضو خانواده فلاوی ویروسیدا) و آلفاویروس^۹ (عضو خانواده توگوویروسیدا) هستند. پنج آرپوویروس اپیدمی انسانی وجود دارد که در دهه‌های اخیر در هر دو نیمکره زمین ظاهر شده‌اند: ویروس تب دنگی^{۱۰}، ویروس زیکا^{۱۱}، ویروس نیل غربی^{۱۲}، ویروس تب زرد^{۱۳} و ویروس چیکونگونیا^{۱۴} چهار ویروس اول متعلق به جنس فلاوی ویروس هستند در حالی که ویروس چیکونگونیا متعلق به جنس آلفاویروس است [۲]. از بین این ویروس‌ها، تب دنگی، چیکونگونیا و زیکا مهم‌ترین ویروس‌های اپیدمیولوژیک در سطح جهان محسوب می‌شوند. تخمین زده می‌شود که تقریباً ۳٫۹ میلیارد نفر که در بیش از ۱۲۰ کشور مختلف زندگی می‌کنند، در معرض خطر ابتلا به هر یک از این سه آرپوویروس اصلی هستند [۳]. تب دنگی یک بیماری ناتوان‌کننده ناشی از نیش پشه است که طیف علائم آن از عفونت بدون علامت تا عفونت شدید همراه با اختلال عملکرد چند اندام را شامل

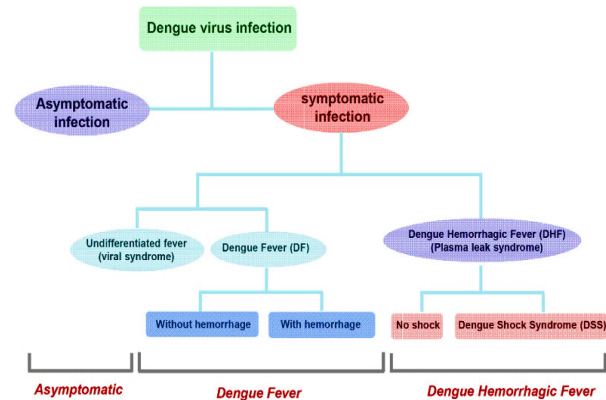
1. *Arboviruses*
2. *Togaviridae*
3. *Flaviviridae*
4. *Bunyaviridae*
5. *Rhabdoviridae*
6. *Orthomyxoviridae*,
7. *Reoviridae*
8. *Flavivirus*
9. *Alphavirus*
10. *Dengue virus (DENV)*
11. *Zika virus (ZIKV)*
12. *West Nile virus (WNV)*
13. *Yellow fever virus (YFV)*
14. *Chikungunya virus (CHIKV)*

15. Benjamin Rush
16. Break-bone fever

دنگی بین سال‌های ۲۰۲۰ تا ۲۰۵۰ بار ۳۰۶ میلیارد دلار بین‌المللی (\$INT)، با قیمت ثابت ۲۰۱۷) را بر اقتصاد جهانی تحمیل خواهد کرد [۱۲].

۲- ساختار ویروس تب دنگی

ویروس دنگی به دلیل ایجاد طیف کاملی از بیماری‌های تب دنگی در سراسر جهان شناخته شده است، این ویروس دارای چهار سروتیپ^{۱۸} اصلی (DENV-1، DENV-2، DENV-3 و DENV-4) است. در سال ۲۰۱۳، یک سروتیپ جدید از تب دنگی در ساراواک^{۱۹}، مالزی پیدا شد. در ابتدا، این مورد تب دنگی به عنوان عفونت تب دنگی سیلوواتیک^{۲۰} از DENV4 در نظر گرفته شد که شامل انتقال بین پشه‌های آئدس نیولیز^{۲۱} و نخستی‌سانان غیرانسانی^{۲۲} است. پس از یک سری فرآیند تأیید ژنتیکی، مشخص شد که این سروتیپ جدید DENV5 است و عمدتاً در جنگل‌های جنوب شرقی آسیا رخ داده است [۱۳]. ویروس بالغ تب دنگی با سطح صاف خود مشخص می‌شود که قطر آن تقریباً ۵۰ نانومتر است، در حالی که ویروس نابالغ دارای قطر ۶۰ نانومتر و سطح خاردار است. تب دنگی یک ویروس کوچک پوشیده‌دار بیست‌وجهی است که از RNA تک رشته‌ای مثبت ۱۱ کیلودالتونی تشکیل شده است که شامل سه پروتئین ساختاری کد شده توسط ویروس به نام‌های پروتئین نوکلئوکپسید یا هسته^{۲۳}، پروتئین مرتبط با غشا^{۲۴} و گلیکوپروتئین پوشش^{۲۵} و هفت پروتئین غیر ساختاری^{۲۶} مانند NS1، NS2A، NS2B، NS3، NS4A، NS4B و NS5 است. پروتئین‌های ساختاری اجزای ویروس تب دنگی

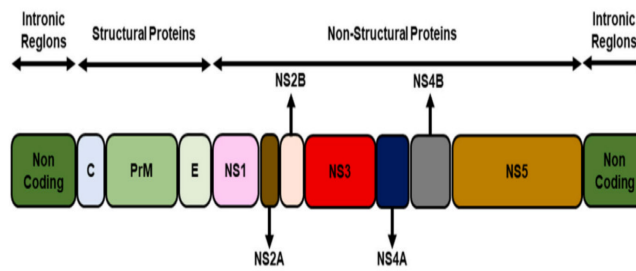


شکل ۱: نمودار جریان طبقه‌بندی عفونت‌های دنگی و علائم بالینی بر اساس طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی (۱۹۹۷) برای تب خونریزی‌دهنده دنگی را نشان می‌دهد. مراحل اصلی این چرخه عبارت‌اند از تشخیص، درمان، پیشگیری و کنترل. (ویرایش [۲] [۷]). (منبع: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300670>).

جنوب شرقی و غرب اقیانوس آرام بومی است. توزیع جهانی اپیدمی تب دنگی نشان می‌دهد که شیوع عفونت تب دنگی در سراسر جهان در حال رخ دادن است. طبق گزارش اخیر سازمان بهداشت جهانی، افزایش تعداد موارد مبتلا در سال ۲۰۲۰، تب دنگی را پس از کووید-۱۹ به یک بیماری جدی ناشی از ویروس تبدیل کرده است. از این کشورها، فیلیپین، ویتنام، هند، کلمبیا و برزیل بیشترین موارد ابتلا به تب دنگی را گزارش کرده‌اند [۹]. در سال ۲۰۱۵، ۳/۸ میلیارد نفر در معرض خطر این بیماری بوده‌اند و پیش‌بینی می‌شود این تعداد تا سال ۲۰۸۰ به بیش از ۶/۱ میلیارد نفر برسد که عمدتاً به دلیل رشد جمعیت در مناطق بومی است [۱۰]. تا تاریخ ۳۰ آوریل ۲۰۲۴، بیش از ۷٫۶ میلیون مورد دنگی در سال ۲۰۲۴ به سازمان بهداشت جهانی گزارش شده است که شامل ۳٫۴ میلیون مورد تایید شده، بیش از ۱۶۰۰۰ مورد شدید و بیش از ۳۰۰۰ مرگ و میر است [۱۱]. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۴ توسط چن^{۱۷} و همکاران در دانشگاه هاروارد انجام شد، بار اقتصادی دنگی را در ۱۴۱ کشور و منطقه با استفاده از یک مدل اقتصاد کلان محاسبه و تخمین زده شد که تب

17. Chen

18. Serotypes
19. Sarawak
20. Sylvatic
21. Aedes nivalis
22. Non-human primates
23. Nucleocapsid or Core (C)
24. Membrane-associated (M)
25. Envelop Glycoprotein (E)
26. Seven non-structural (NS)



شکل ۲: ساختار ژنومی تب دنگی [۱۸]. (منبع: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034123002587>).

۳- تظاهرات بالینی

تقریباً ۸۰ درصد عفونت‌های اولیه تب دنگی بدون علامت هستند و تنها کمتر از ۲۰ درصد افراد آلوده علائم بالینی نشان می‌دهند. تب دنگی با سردرد شدید، تب خفیف، بشورات پوستی، درد عضلانی و مفصلی، حالت تهوع و استفراغ مشخص می‌شود. تب خونریزی‌دهنده دنگی با تب بالا، بزرگ شدن کبد، پدیده‌های خونریزی، شوک و اغلب اختلالات قلبی عروقی مشخص می‌شود. در ابتدا گزارش شد که تب خونریزی‌دهنده دنگی عمدتاً کودکان زیر ۱۵ سال را تحت تاثیر قرار می‌دهد؛ با این حال، مطالعات بعدی نشان داده‌اند که این بیماری در بزرگسالان نیز رخ می‌دهد [۱۹]. با توجه به اینکه عفونت ویروس تب دنگی یک بیماری تب‌دار حاد را ایجاد می‌کند، برخی مطالعات نشان می‌دهند که NS1 ویروس تب دنگی به مقدار زیاد در سرم بیمار وجود دارد، هم به صورت خارج سلولی به عنوان یک لیپوپروتئین ناشناخته محلول و هم روی سطح سلول است. سطوح بالای این پروتئین‌ها ممکن است با شدت بیماری مرتبط باشد و به پاتوژنز تب خونریزی‌دهنده دنگی در میزبان کمک کند. عفونت با یک سروتیپ ممکن است منجر به ایمنی دائمی نسبت به آن سروتیپ شود و می‌تواند محافظت متقاطع کوتاه‌مدت در برابر سروتیپ‌های دیگر ایجاد کند. با این حال، گزارش شده است که عفونت ثانویه ناهمگون ویروس تب دنگی احتمال بالایی برای منجر شدن به دنگی شدید، از جمله تب خونریزی‌دهنده دنگی و سندرم شوک ناشی از دنگی دارد [۲۰]. به منظور جلوگیری از

را تشکیل می‌دهند، در حالی که پروتئین‌های غیر ساختاری در همانندسازی RNA نقش دارند [۱۴]. پروتئین نوکلئو کپسید ۱۲۰ کیلودالتون است که یک پروتئین همودیمریک ۱۰۰ اسید آمینه است که ۲۶ اسید آمینه بازی و سه اسید آمینه اسیدی دارد. پروتئین C برای تشکیل نوکلئو کپسید در مراحل اولیه مونتاژ ویروس تب دنگی حیاتی است، در حالی که پروتئین M نقش مهمی در آرایش و بلوغ ذره ویروسی تب دنگی دارد [۱۵]. پروتئین E از سه دومین (دومین I تا III) تشکیل شده است که دومین III مسئول فعالیت اتصال به گیرنده است. پروتئین E برای اتصال ویروس و ادغام با غشای سلول میزبان حیاتی است [۱۶]. NS1 یک گلیکوپروتئین ۴۵ کیلو دالتونی N-متصل است که در مجتمع همانندسازی RNA نقش دارد. NS2A یک پروتئین تقریباً ۲۲- کیلو دالتونی است که در کمپلکس همانندسازی نیز نقش دارد و NS2B یک پروتئین ۱۴ کیلو دالتونی است که با غشا مرتبط است. پروتئین NS دیگر، NS3 (۶۱۸ اسید آمینه) دارای چندین عملکرد آنزیمی مانند RNA هلیکاز و فعالیت RTPase/NTPase است. NS4A و NS4B به ترتیب ۱۶ و ۲۷ کیلو دالتون، پروتئین‌های جدایی ناپذیر غشاء هستند و تغییرات غشاء را القا می‌کنند که برای همانندسازی ویروس تب دنگی مهم است. پروتئین NS5 (۱۰۴ کیلو دالتون)، متیل ترانسفراز-پلی مرز^۳ ویروس تب دنگی است و دارای فعالیت RNA پلیمرز وابسته به RNA است (شکل ۲ ساختار پروتئین‌های تب دنگی را نشان می‌دهد) [۱۷].

27. Methyltransferase-polymerase

۱-۴- تشخیص ویروسی

برای جداسازی ویروس، معمولاً بین پنج تا شش روز پس از مشاهده علائم در فاز حاد^{۲۸}، خون‌گیری انجام می‌شود. نمونه خون جمع‌آوری شده را می‌توان به طور یکسان برای تشخیص RNA ویروسی و آنتی‌ژن NS1 با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز رونویسی معکوس^{۲۹} نیز استفاده کرد. علاوه بر این، ویروس‌های جدا شده را می‌توان از طریق ایمونوفلورسانس غیرمستقیم با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال برای مبارزه با هر پنج سروتیپ تشخیص داد [۲۵].

۲-۴- تشخیص مولکولی با واکنش زنجیره‌ای پلیمرز رونویسی معکوس

در این روش از آغازگرهای اختصاصی برای تشخیص ژن‌های پروتئین‌های M و C ویروس دنگی استفاده می‌شود. یک توالی مشترک در همه پنج نوع ویروس دنگی وجود دارد که امکان تکثیر ژنوم‌ها را فراهم می‌کند. سپس از یک آغازگر منحصر به فرد برای شناسایی هر گونه در یک واکنش زنجیره‌ای پلیمرز نیمه تو در تو در فرآیند تکثیر دوم استفاده می‌شود. برای مشاهده cDNA از الکتروفورز ژل آگارز ۱ درصد استفاده می‌شود که پس از آن دیجیتالی می‌شود. RT-PCR بلادرنگ می‌تواند نمونه‌های زیادی را همزمان پردازش کند و هم به صورت کمی و کیفی قابل استفاده است. استفاده از RT-PCR معمولی برای تشخیص زودهنگام ویروس دنگی، موارد بسیار ارزشمندی را نشان داده است [۲۶].

۳-۴- تشخیص آنتی‌ژن NS1

پروتئین NS1 به صورت هگزامر در همه پنج نوع ویروس دنگی به مقدار زیاد وجود دارد. آنتی‌ژن NS1 به عنوان یک نشانگر در تشخیص زودهنگام بیماری

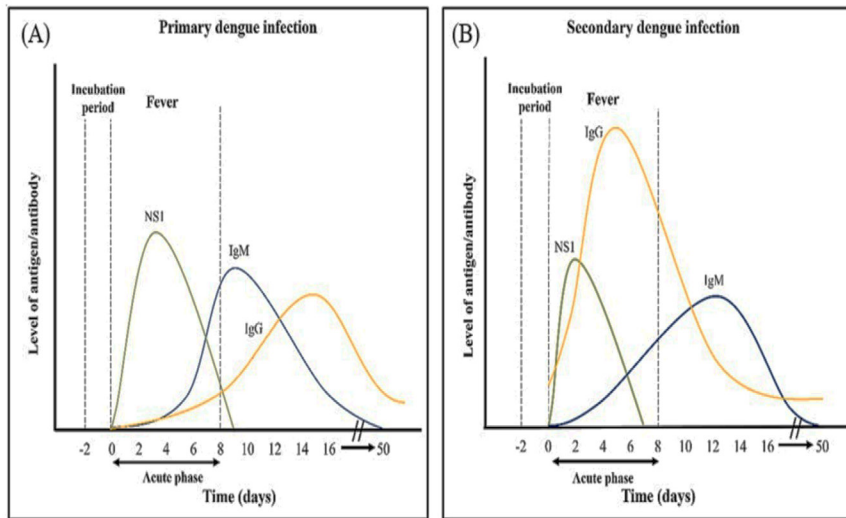
تکثیر ویروسی در سلول‌های آلوده یا کاهش اثرات واسطه‌های التهابی خاص بر سلول‌های هدف، نیاز شدیدی به عوامل درمانی و واکسن‌های نوآورانه وجود دارد. همچنین نقش ژنتیک در مقاومت به تب خونریزی‌دهنده دنگی و سندرم شوک ناشی از دنگی چیزی است که باید روشن شود. علاوه بر این، اخیراً گزارش شده است که برخی علائم بالینی و سایر بیماری‌های غیر واگیر مانند فشار خون بالا و دیابت با شدت دنگ مرتباً هستند [۲۱].

۴- روش‌های مرسوم برای تشخیص ویروس دنگی

در مناطقی که مورد تب دنگی به صورت بومی و یا اپیدمی یافت می‌شود، به ویژه در کشورهای گرمسیری و نیمه گرمسیری از جمله در ایتوپیا، بیماران مبتلا به دنبال مراقبت‌های پزشکی هستند [۲۲]. در ایتوپیا و در کل آفریقا، این بیماری‌های تب‌دار احتمالاً توسط عوامل بیماری‌زا عفونی مختلف ایجاد می‌شوند و برنامه‌های کنترل و واکنش به بیماری‌های همه گیر مانند مالاریا، ابولا و کووید-۱۹ را پیچیده می‌کنند [۲۳]. آزمایش‌های تشخیصی برای تب دنگی از نظر نوع، هزینه و زمان متفاوت هستند و همچنین تشخیص دقیق و سریع تب دنگی برای مراقبت بالینی ضروری است. برای تشخیص آزمایشگاهی این ویروس، می‌توان به دنبال خود ویروس، اسید نوکلئیک ویروسی، آنتی‌بادی‌ها یا آنتی‌ژن‌ها بود یا ترکیبی از این روش‌ها را به کار برد. ویروس را می‌توان در پلاسما، سرم، سلول‌های خونی در گردش و سایر بافت‌ها پیدا کرد. در آغاز بیماری، تشخیص آنتی‌ژن و اسید نوکلئیک می‌تواند برای تشخیص عفونت کافی باشد. پس از پایان مرحله حاد عفونت، می‌توان از سرولوژی برای تشخیص استفاده کرد. پاسخ آنتی‌بادی‌ها به عفونت بسته به وضعیت ایمنی میزبان متفاوت است. تکنیک‌های مختلف تشخیص آزمایشگاهی برای کمک به کنترل بیماری و مدیریت بیماران ایجاد شده‌اند [۲۴].

28. Acute phase

29. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)



شکل ۳: سطح NS1، IgM و IgG در عفونت تب دانگ اولیه و ثانویه. (الف) در عفونت اولیه، NS1 و IgM به ترتیب از روز صفر و روز سوم قابل تشخیص هستند، در حالی که IgG تنها از روز دهم به بعد قابل تشخیص است. (ب) در عفونت ثانویه، سطح IgG برای تمایز بین عفونت اولیه و ثانویه استفاده می‌شود، زیرا در فاز حاد به دلیل واکنش سریع آنتی‌بادی IgG، سطح بسیار بالایی را نشان می‌دهد [۳۸].
(منبع: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36493993/>).

به دلیل زمان‌بر، پرهزینه و نیاز به تجهیزات آزمایشگاهی پیچیده، کاربرد محدودی دارد. به عنوان جایگزین، می‌توان از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز رونویسی معکوس برای تشخیص RNA ویروس دنگی در مراحل اولیه عفونت استفاده کرد، زیرا این روش سریع و حساس است، اگرچه نیاز به مهارت فنی و آزمایشگاه مجهز دارد [۲۹]. به همین دلیل، آزمایش‌های مبتنی بر سرولوژی در حال حاضر محبوب‌ترین و پرکاربردترین روش‌ها هستند، زیرا نسبتاً ارزان، حساس، سریع بوده و معرف‌های آن‌ها ماندگاری بالایی دارند. در میان این آزمایش‌های سرولوژی، الایزا NS1 دنگی احتمالاً جایگزین مفیدتری برای واکنش زنجیره‌ای پلیمرز در فاز حاد دنگی است، در حالی که الایزا IgM اختصاصی دنگی در دوره نقاهت انتخاب خوبی است. اگرچه این تکنیک‌های مرسوم بسیار حساس هستند، اما دارای چندین نقطه ضعف مانند زمان‌بر بودن، عدم سازگاری با تشخیص بلادرنگ، نیاز به پرسنل ماهر و دستگاه حجیم و گران قیمت هستند. از سوی دیگر، آزمایش‌های تشخیص سریع^{۳۲} برای تشخیص آنتی‌ژن

(روز ۱ تا ۱۴) استفاده می‌شود. الایزا^{۳۰} می‌تواند NS1 را بسیار سریع تشخیص دهد و حتی دقت مشابهی با RT-PCR دارد. با این حال، الایزا نمی‌تواند انواع مختلف ویروس را تشخیص دهد. عفونت می‌تواند بر حساسیت آزمایش تأثیر بگذارد. آزمایش NS1 زمانی که بیماری بسیار حاد شده است، دقت بیشتری تولید می‌کند [۲۷].

۴-۴- تشخیص سرولوژیکی^{۳۱}

به غیر از ادرار، بزاق، خون روی کاغذ صافی و سرم را می‌توان برای تشخیص ایمونوگلوبین M و G استفاده کرد، اگر نمونه‌ها ظرف پنج روز یا بیشتر پس از شروع تب گرفته شده باشند. نمونه‌های سرم را می‌توان در یک رقت یا چندین رقت آزمایش کرد. اکثر آنتی‌ژن‌های مورد استفاده برای این آزمایش از پروتئین پوشش ویروس دنگی به دست می‌آیند [۲۸].

در میان روش‌های مرسوم موجود، جداسازی ویروس

30. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

31. Serologic diagnosis

32. Rapid detection test (RDT)

تجهیزات و قابل تحویل به کاربران نهایی^{۳۴} سازمان جهانی بهداشت را رعایت کنند. اخیراً فناوری‌های مختلف حسگری پیشرفته برای تشخیص سریع و کم‌هزینه تب دنگی با استفاده از اصل تشخیص فلورسانس، رنگ‌سنجی یا امپدانس‌سنجی توسعه یافته‌اند. استفاده از این آزمایش‌های مبتنی بر حسگر به مقدار نمونه کمتری نیاز دارد. حساسیت و اختصاصیت بالا و قابلیت حمل این حسگرها، آن‌ها را به جایگزینی مناسب برای آزمایش‌های آزمایشگاهی متداول در مرحله اولیه تشخیص تبدیل می‌کند. همچنین گزارش‌هایی از آزمایش‌های چندگانه وجود دارد که می‌تواند نقش مهمی در تشخیص و تمایز تب دنگی از سایر فلاوی ویروس‌ها در مناطقی که تب دنگی بومی است، داشته باشد [۳۳].

در سال ۲۰۱۳ دایاس^{۳۵} و همکاران زیست‌حسگری الکتروشیمیایی مبتنی بر کروئوپرومتری را ارائه دادند که الکترودهای صفحه چاپی با استفاده از نانولوله‌های کربنی کربوکسیله و جوهر کربن ساخته، که در آن آنتی‌بادی‌های ضد NS1 به صورت کووالانسی به یک فیلم اتیلن دی‌آمین^{۳۶} مرتبط شده‌اند. پاسخ آمپرومتری در ۰/۵ ولت نسبت به Ag/AgCl توسط واکنش پراکسید هیدروژن با پراکسیداز (آنزیم پراکسیداز ترب کوهی^{۳۷}) کونژوگه شده با آنتی NS1 تولید می‌شود. از این رو، حد تشخیص ۱۲ نانوگرم در میلی‌لیتر و محدوده خطی ۰/۰۴ تا ۲ میکروگرم در میلی‌لیتر برای تشخیص پروتئین NS1 دنگی است [۳۴].

سیلوا^{۳۸} و همکاران در سال ۲۰۱۴ روشی برای تشخیص NS1 دنگی با استفاده از الکترودهای صفحه چاپی اصلاح شده با تیوفن^{۳۹} ارائه دادند که یک ترکیب هتروسیکلک حاوی گوگرد است. در اینجا، تیوفن در

NS1 و آنتی‌بادی IgM مبتنی بر ایمونوکروماتوگرافی، جایگزین مناسبی برای آزمایش مبتنی بر الایزا هستند، زیرا استفاده از آن‌ها آسان است، نیازی به تجهیزات ندارند و زمان آزمایش بسیار کوتاهی دارند. اگرچه آزمایش‌های تشخیص سریع می‌توانند فرصت‌هایی برای آزمایش در محل مراقبت فراهم کنند، اما کمبود حساسیت آن‌ها یک چالش بزرگ است. (اهمیت فاکتورهای سنجش عفونت اولیه و ثانویه در شکل ۳ آورده شده است) [۳۰].

۵- تشخیص مبتنی بر روش‌های نوین زیست حسگری الکتروشیمیایی

توسعه سنجش‌های زیست‌حسگری می‌تواند بر محدودیت‌های الایزا و آزمایش‌های تشخیص سریع غلبه کند، زیرا فناوری زیست‌حسگری دارای حساسیت مشابه یا بالاتر از الایزا و قابلیت حمل‌پذیری و کوچک‌سازی مانند آزمایش‌های تشخیص سریع است. علاوه بر این، این فناوری آسان برای استفاده، ارزان (زیرا به معرف کمتری نیاز دارد و مصرف انرژی پایینی دارد) دارای پایداری مداوم و توانایی اندازه‌گیری آنالیت هدف در ماتریس‌های پیچیده با حداقل آماده‌سازی نمونه است. تا به امروز، مبدل‌های مختلف و آنالیت‌های هدف مختلف در طول توسعه زیست‌حسگرهای حساس، سریع و کمی ویروس دنگی استفاده شده است. بیشتر آزمایش‌های توسعه‌یافته برای مناطق با منابع محدود مناسب نیستند، اگرچه تب دنگی عمدتاً در کشورهای با منابع محدود توزیع می‌شود. نتایج مثبت/منفی کاذب اجرای اقدامات کنترل تب دنگی را بیشتر محدود می‌کند، زیرا تنها یک سوم از موارد تشخیص داده شده توسط آزمایش دیگری تأیید می‌شوند [۳۲]. در نتیجه، نیاز فوری به توسعه پلتفرم‌های تشخیصی مراقبت در محل (بالین)^{۳۳} با حساسیت بالا برای مناطق با منابع محدود وجود دارد که معیارهای مقرون به صرفه، حساس، اختصاصی، کاربرپسند، سریع و مقاوم، بدون

34. *Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid and robust, Equipment-free and Deliverable to end-users (ASSURED)*

35. *Dias*

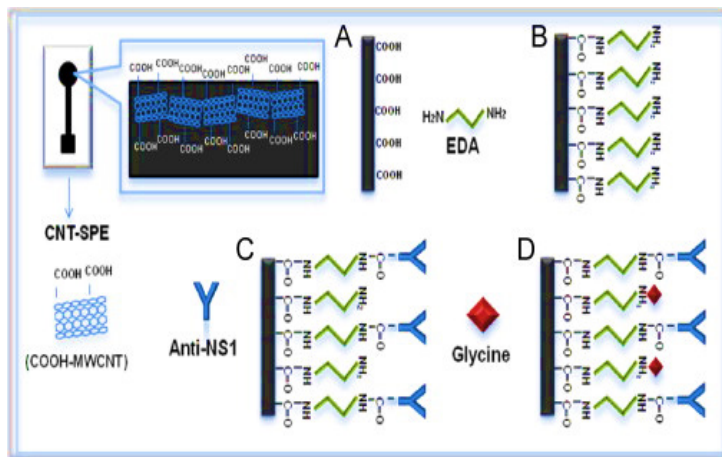
36. *Ethylenediamine (EDA)*

37. *Horseradish peroxidase enzyme [HRP]*

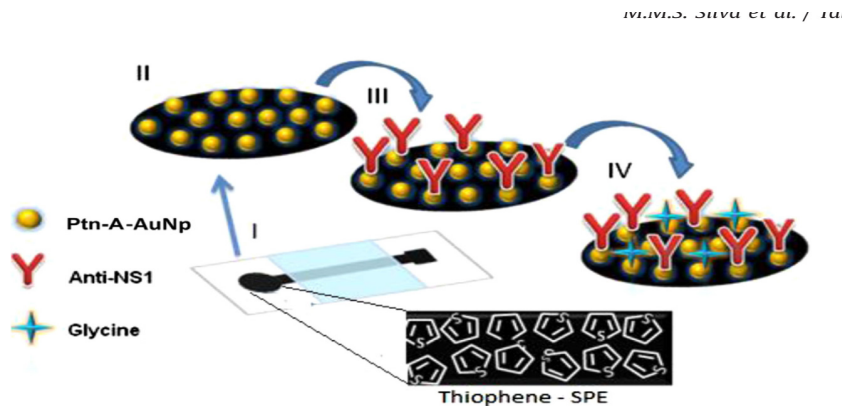
38. *Silva*

39. *Thiophene*

33. *Point of care (POC)*



شکل ۴: تصویر شماتیک آماده‌سازی گام به گام ایمونوسنسر: CNT-SPE خام، تشکیل فیلم EDA، تثبیت آنتی NS1 و مسدود کردن با گلیسین [۳۴]. (منبع: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/۲۳۴۲۸۷۳۶/>).



شکل ۵: تصویر شماتیک از آماده‌سازی گام به گام ایمونوسنسر NS1 [۳۵]. (منبع: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039914014004652>).

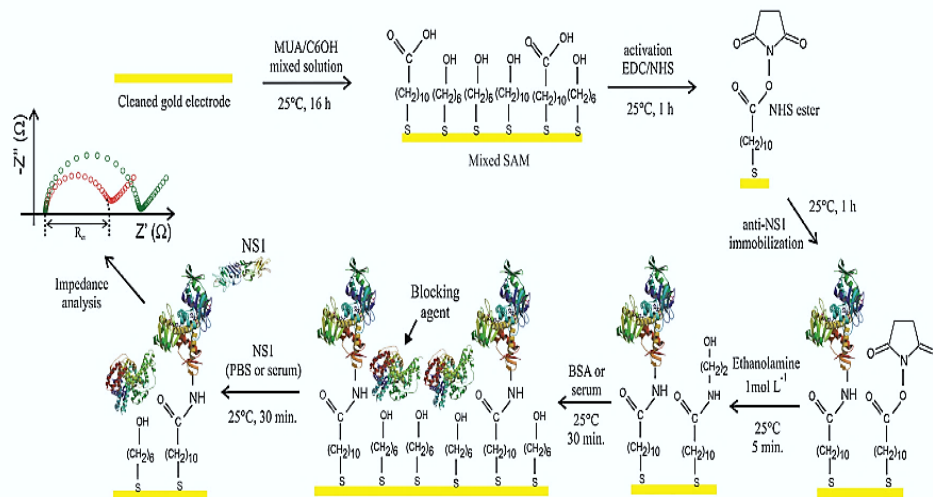
سسچتو^{۴۰} و همکاران در ۲۰۱۵ یک ایمونوزیست‌سنگر را معرفی کردند. از این رو NS1، که یک پروتئین غیر ساختاری تب‌دنگی است، به عنوان نشانگر زیستی برای تشخیص ویروسی در تشخیص تب‌دنگی استفاده شد. در این کار، یک ایمونوسنگر بدون برچسب امیدانسی مبتنی بر الکتروود طلا اصلاح شده با آنتی‌بادی NS1 توسعه یافت. برای تثبیت آنتی‌بادی NS1 روی سطح الکتروود، یک لایه ترکیبی خودآرا متشکل از اسید ۱۱-مرکاپتوندکانوئیک^{۴۱} (برای اتصال کووالانسی آنتی‌NS1) و ۶-مرکاپتو هگزانول^{۴۲} (به

جوهر کربن برای تهیه الکتروود صفحه چاپی وارد شد و پس از آن با نانوذرات طلا کونژوگه شده با پروتئین A پوشیده شد تا سطح نانو ساختاری تشکیل شود که آنتی‌NS1 از طریق قسمت FC تثبیت شود. در این کار، پاسخ‌های آمپرومتری به ویروس دنگی پروتئین NS1 با استفاده از روش ولتامتری در حضور فروسیانید/فری‌سیانید به عنوان پروب اکسیداسیون - کاهش به دست آمد. منحنی کالیبراسیون ایمونوسنگر پاسخ خطی در محدوده ۰/۰۴ تا ۰/۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر NS1 نشان داد. حد تشخیص ۰/۰۱۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر NS1 پایین‌تر از روش‌های تحلیلی مرسوم بود [۳۵].

40. Cecchetto

41. 11-Mercaptoundecanoic acid

42. 6-Mercaptohexanol



شکل ۶: نمودار شماتیک ساختار الکترود طلا اصلاح شده با آنتی بادی NS1 (مولکول‌ها در مقیاس ترسیم نشده‌اند). سطح طلا با استفاده از ساختارهای تیول-SAM مخلوط ساخته شد که در آن اسید ۱۱-مرکاپتوندکانوئیک به عنوان لایه پشتیبان گیرنده برای اتصال آنتی NS1 و ۶-مرکاپتو هگزانول به عنوان لایه فاصله‌گذار عمل کرد. تثبیت آنتی بادی NS1 از طریق بیوکونژوگاسیون استاندارد EDC/NHS انجام شد و سایت‌های غیر اختصاصی با ۱٪ BSA یا سرم خالص مسدود شدند. NS1 در غلظت‌های مختلف به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق (۲۵ درجه سانتی‌گراد) و در pH ۷/۴ به صورت ساکن روی رابط قرار گرفت. اندازه‌گیری‌های امپدانس فارادیک با استفاده از یک پروب اکسیداسیون-کاهش در محلول پتاسیم فری-فرو سیانید انجام شد [۳۶]. (منبع: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925400515002427>).

استفاده از متیلن بلو به عنوان عامل بینابینی ارائه کردند. برای دستیابی به این هدف، DNA نشانگر (PDNA) بر روی سطح الکترود صفحه شیشه‌ای اکسید قلع فلئور اصلاح شده با نانوکامپوزیت‌های اکسید روی/پلاتین-پالادیوم تثبیت شد. این الکترود اصلاح شده به عنوان یک پلتفرم تقویت سیگنال برای تشخیص DNA هیبرید شده هدف (TDNA) عمل کرد.

هیبریداسیون بین PDNA و TDNA با کاهش جریان تولید شده توسط برهمکنش واسطه آنیونی، یعنی متیلن بلو با گوانین آزاد (G⁺) از ssDNA بر اساس ولتامتری تشخیص داده شد. محدود خطی 10^{-6} - 10^{-4} مولار توسط حسگر نشان داده شد [۳۷].

نواز^{۴۵} و همکاران در سال ۲۰۱۸ ایمونوسرگرم امپدانس مبتنی بر NS1 را به همراه الکترودهای صفحه چاپی اصلاح شده با آلبومین سرم گاوی اصلاح شده به عنوان بستر انتقال برای آنالیز سریع ویروس دنگی تولید کردند. آنتی‌بادی منوکلونال ضد NS1 بر روی سطح الکترود کار اصلاح شده با آلبومین سرم

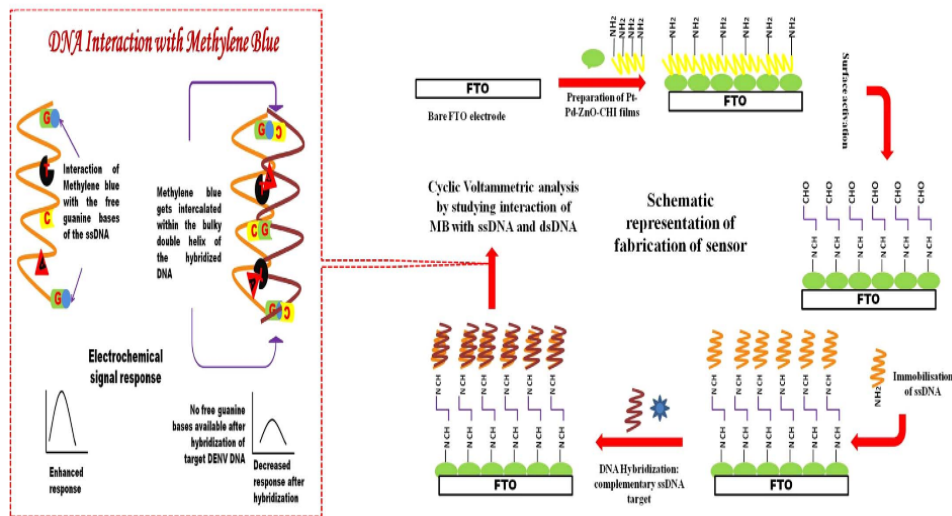
عنوان فاصله‌دهنده) تهیه شد. طیف‌های امپدانس در حضور یک پروب اکسیداسیون-کاهش برای پایش تغییرات در مقاومت انتقال بار مرتبط با اتصال هدف در هر دو فسفات بافر سالین و سرم خالص ثبت شد. یک منحنی کالبراسیون برای بدست آوردن پارامترهای تحلیلی ساخته شد. NS1 در فسفات بافر سالین در محدوده خطی ۰/۰۱ تا ۲ گرم بر میلی‌لیتر شد و حد تشخیص ۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. محدوده خطی ۰/۰۱ تا ۱ گرم بر میلی‌لیتر NS1 در سرم خالص رقیق شد و حد تشخیص ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. نتایج، بینش‌های جدیدی را در مورد استفاده بالقوه این حسگر زیستی برای کاربردهای تشخیص مراقبت در محل (بالین) و کنار تخت بیمار برای تشخیص تب دنگی ارائه می‌دهد [۳۶].

سینقال^{۴۳} و همکاران در سال ۲۰۱۷ یک ژنوسنسور الکتروشیمیایی مبتنی بر صفحه شیشه‌ای اکسید قلع فلئور^{۴۴} دار اصلاح شده با اکسید روی/پلاتین-پالادیوم برای تشخیص توالی DNA توافقی ویروس دنگی با

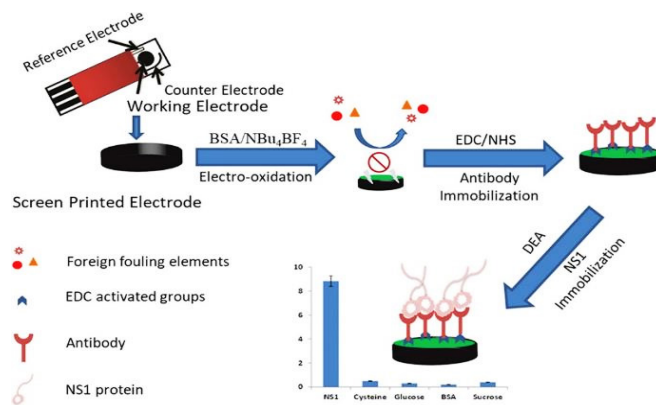
43. Singhal

44. Fluorine doped tin oxide (FTO) glass plate

45. Nawaz



شکل ۷: نمایش شماتیک ساخت حسگر با هدف تشخیص DNA ویروس تب دنگی [۳۷].
(منبع: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566317303640>).

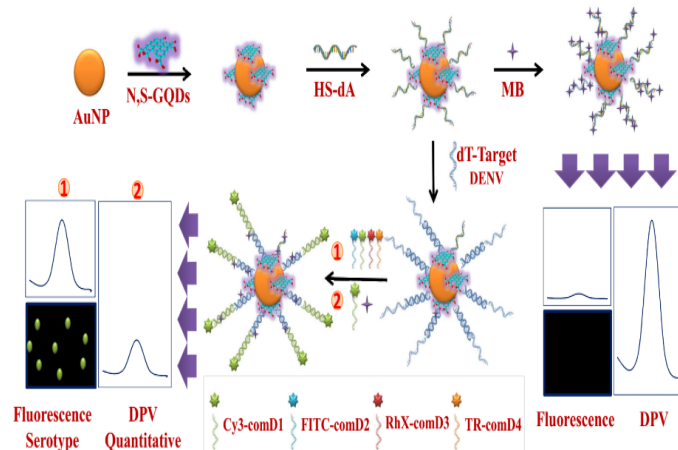


شکل ۸: تصویر گرافیکی برای پروتکل ساخت حسگر ایمنی امیدانسی مبتنی بر NS1 برای تشخیص فوق حساس ویروس دنگی. هر مرحله نشان دهنده تغییر تدریجی الکتروود کار است [۳۸]. (منبع: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003267018305142>).

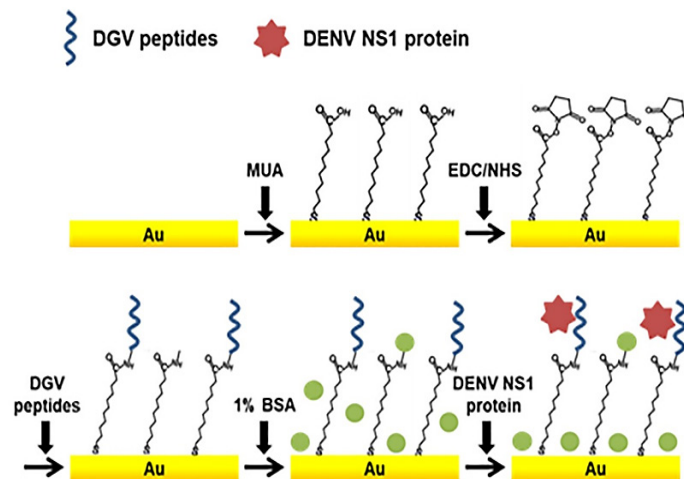
فرآیند گران، پیچیده و زمان‌بر محدود شده است. دوتا^{۴۶} و همکاران در جستجوی یک سیستم حسگری جدید، روشی برای تشخیص دو طرفه شناسایی سروتیپ ویروس دنگی همراه با کمی‌سازی DNA با استفاده از یک کلاس جدید نانوکامپوزیت از نانوذرات طلا و نقاط کوانتومی گرافن دارای نیتروژن و گوگرد گزارش کردند. از این نانوکامپوزیت برای تشخیص سروتیپ از طریق تکنیک ساده فلورسانس با استفاده از چهار پروب DNA ترکیبی رنگی استفاده شده که توسط میکروسکوپ کانفوکال تایید شده است. کمی‌سازی DNA با استفاده از تکنیک ولتامتری

گاوی تثبیت شد. مقاومت انتقال الکترون قبل و بعد از اتصال NS1 به عنوان تابعی از غلظت آن برای انجام آنالیزهای کیفی و کمی مورد نظارت قرار گرفت. ایمنو-حسگرهای امیدانسی آماده شده با موفقیت پروتئین ویروس دنگی را با حد تشخیص بهبود یافته ۰/۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده خطی ۱-۲۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر تشخیص دادند [۳۸].

سیستم نظارتی بر تب دنگی تنها به روش‌های مبتنی بر واکنش زنجیره‌ای پلیمرز نسخه برداری معکوس برای تایید سروتیپ‌های ویروس دنگی اعتماد می‌کند؛ با این حال، کاربرد واقعی آن به دلیل



شکل ۹: نمایش شماتیک مکانیسم تشخیص DNA ویروس تب دنگی توسط نانو کامپوزیت در روش تشخیص دو طرفه؛ حسگری فلورسانس برای شناسایی سروتیپ و حسگری ولتامتری پالس دیفرانسیلی الکتروشیمیایی برای کمیت‌سازی DNA [۳۹]. (منبع: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.analchem.8b01802>).



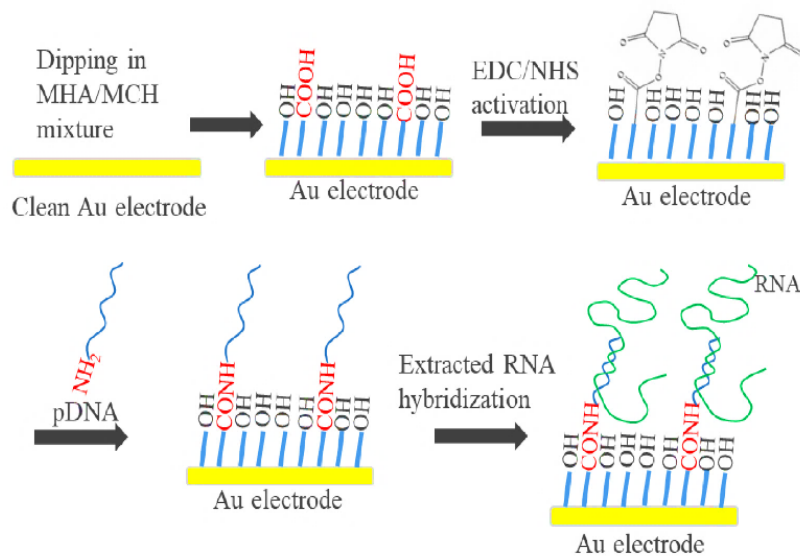
شکل ۱۰: تصویر شماتیک حسگر الکتروشیمیایی تزئین شده با پپتید برای تشخیص نشانگر زیستی NS1 تب دنگی. سطح طلا عامل دار شده در معرض محلولی از پپتیدهای مصنوعی قرار گرفت تا حسگر الکتروشیمیایی تزئین شده با پپتید میل ترکیبی برای تشخیص آنتی ژن ویروس تب دنگی، غیر ساختاری (NS1) ایجاد شود [۴۰]. (منبع: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6760828>).

کیم^{۴۸} و همکاران در سال ۲۰۱۹ مدل نوینی از یک زیست‌حسگر الکتروشیمیایی را برای تشخیص تب دنگی پیشنهاد داد. در این مطالعه، از پپتیدهای میل ترکیبی اصلاح شده شیمیایی برای تشخیص NS1 ویروس تب دنگی استفاده کردند. یک سری پپتیدهای مصنوعی که به صورت منطقی طراحی و از نظر شیمیایی سنتز و به صورت کووالانسی بر روی

پالس دیفرانسیلی^{۴۷} با استفاده از متیلن بلو به عنوان نشانگر اکسیداسیون - کاهش اندازه‌گیری شده است. نتایج به دست آمده در این مطالعه، به وضوح نشان داد که نانو کامپوزیت می‌تواند به طور موثر چهار سروتیپ ویروس تب دنگی را به صورت جداگانه در محدوده غلظتی 10^{-14} تا 10^{-6} مولار با حد تشخیص ۹/۴ فمتومولار تشخیص دهد [۳۹].

48. Kim

47. Differential Pulse Voltammetric (DPV)



شکل ۱۱: تمیز کردن سطح الکترود طلا، فعال سازی، تثبیت pDNA و هیبریداسیون RNA استخراج شده [۴۱]. (منبع: <https://www.mdpi.com/1424-8220/20/13/3728>).

محل (بالین) استفاده شود [۴۰].

وو^{۵۱} و همکاران در سال ۲۰۲۰ یک روش اصلاح سطح برای تنظیم پوشش pDNA تثبیت شده ارائه کردند. آن‌ها یک ژنوسگر مبتنی بر طیف‌سنجی امیدانس الکتروشیمیایی را برای تشخیص بدون برچسب و بدون تکثیر اسید نوکلئیک RNA استخراج شده و ویروس تب دنگی برای تشخیص حساس عفونت ویروس تب دنگی پیشنهاد کردند. یک لایه خودآرای دوتایی با نسبت غلظت ۰.۰۴ میلی‌مولار اسید ۶-مرکاپتوهگزانوئیک^{۵۲} به ۱ میلی‌مولار ۶-مرکاپتو-۱-هگزانول^{۵۳} برای اصلاح الکترودهای طلا به عنوان محلی برای ایجاد یک پیوند قوی در نظر گرفته شد برای ایجاد کنترل بر DNA نشانگر طراحی شده (pDNA) خاتمه یافته با NH₂ که با گروه COOH فعال شده لایه خودآرا برهمکنش می‌دهد. همچنین ثابت شده است که ژنوسگرهای اصلاح شده با pDNA/MHA/MCH کارایی هیبریداسیون یک DNA هدف مصنوعی با یک

سطح سنسور طلا تثبیت شدند. عملکرد حسگر از طریق ولتامتری موج مربعی^{۴۹} و طیف‌سنجی امیدانس الکتروشیمیایی^{۵۰} مورد نظارت قرار گرفت. پیتیدهای میل ترکیبی بالقوه خاص برای NS1 با توجه به کاهش جریان پویا در آزمایش‌های SWV انتخاب شدند. با استفاده از BP1، SWV و ویروس دنگی با توالی (EHDRMHAYYLTRGGGGSC) به عنوان یک پیتید تشخیص امیدوارکننده انتخاب شد و حد تشخیص برای NS1 ۱/۴۹ میکروگرم بر میلی‌لیتر یافت شد. BP1 ویروس دنگی ویژگی و پایداری خوبی با تداخل سیگنال کم برای NS1 نشان داد. اعتبارسنجی حسگر برای تشخیص پروتئین‌های NS1 با چهار کشت ویروس تب دنگی (از سروتیپ ۱ تا ۴) به عنوان اثبات مفهوم تأیید شد. عملکرد تشخیصی حسگر با استفاده از پیتیدهای BP1 ویروس تب دنگی تفاوت آماری معنی‌داری نشان داد. این نتایج نشان می‌دهد که این استراتژی می‌تواند به طور بالقوه برای تشخیص آنتی‌ژن ویروس تب دنگی، NS1 و تشخیص تب دنگی در یک دستگاه قابل حمل کوچک مراقبت در

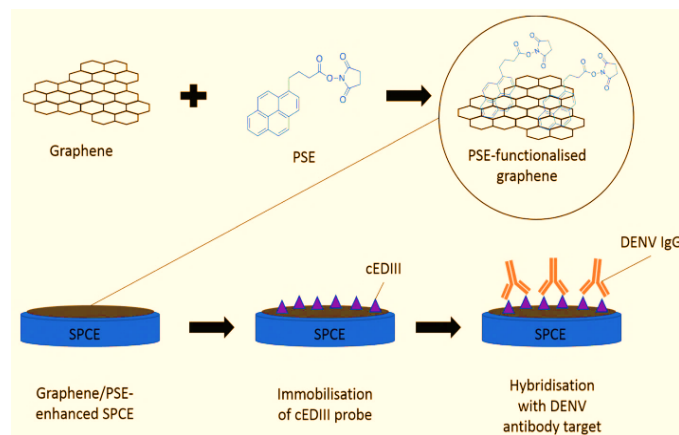
51. Wu

52. 6-Mercaptohexanoic acid (MHA)

53. 6-Mercapto-1-hexanol (MCH)

49. Square wave voltammetry (SWV)

50. Electrochemical impedance spectroscopy (EIS)



شکل ۱۲: شماتیک برای توسعه حسگر الکتروشیمیایی با الکتروود صفحه چاپی اصلاح شده با گرافن برای تشخیص دنگی [۴۲].
منبع: (https://pubs.rsc.org/sl/content/articlelanding/2021/an/d_an_2219e).

کاری خطی گسترده ۱۲۵-۲۰۰۰ نانوگرم بر میلی لیتر تحت شرایط سنجش بهینه نشان داد. حد تشخیص ۲۲/۵ نانوگرم بر میلی لیتر تعیین شد [۴۲].

سیو و همکاران در سال ۲۰۲۱ در ادامه پروژه قبلی خود یک ایمونوحسگر آمپدانیسی جدید برای آنتی بادی های IgG و ویروس دنگی گزارش کردند و در این کار پلتفرم ایمونوحسگر الکتروشیمیایی با استفاده از الکتروود صفحه چاپی کربنی اصلاح شده با نانوکامپوزیت گرافن/دی اکسید تیتانیوم برای بهبود الکتروود از نظر عملکرد الکتروشیمیایی و مساحت سطح ویژه ساخته شد. در شرایط سنجش بهینه، ایمونوحسگر حساسیت بالایی نسبت به IgG و ویروس دنگی در یک محدوده کاری خطی وسیع ۲۰۰۰-۶۲/۵ نانوگرم بر میلی لیتر با حد تشخیص ۲/۸۱ نانوگرم بر میلی لیتر نشان داد [۴۳].

هگدئا^{۵۸} و همکارانش در سال ۲۰۲۴ با ادغام مواد کربنی متخلخل با سطح بالا مشتق از زیست توده، نه تنها به حساسیت حسگر کمک کردند، بلکه فرآیند تولید مقرون به صرفه و قابل گسترش را نیز تضمین کردند. ماهیت الکتروشیمیایی این حسگر دقت را به فرآیند تشخیص اضافه کرد و روشی قابل اعتماد و سریع برای شناسایی عفونت ویروس تب

پیش آمدگی در سمت الکتروود را در مقایسه با سایر ژنوحسگرهای اصلاح شده با نسبت MHA/MCH بهبود می بخشند. این ژنوحسگر حد تشخیص پایین ۲۰ واحد تشکیل پلاک^{۵۴} بر میلی لیتر و محدوده خطی ۱۰^۲-۱۰^۵ واحد تشکیل پلاک بر میلی لیتر است [۴۱].

سیو^{۵۵} و همکاران در سال ۲۰۲۱ یک ایمونوحسگر برای تب دنگی معرفی کردند. دومین III گلیکوپروتئین پوششی توافقی^{۵۶} (EDIII) که به هر ۴ سروتیپ ویروس دنگی واکنش می دهد به عنوان ناحیه آنتی ژنی مسئول اتصال گیرنده شناخته شد. در کار حاضر، یک ایمونوحسگر جدید معرفی شد که در آن روی الکتروود کربنی صفحه چاپی پوشش داده شده با گرافن و ۱-پیرن بوتیریک اسید N-هیدروکسی سوسینیمید استر^{۵۷} با استفاده از EDIII مشتق شده از گیاه تنباکو به عنوان آنتی ژن نشانگر برای هدف قرار دادن آنتی بادی های IgG ویروس تب دنگی پیشنهاد شد. ایمونوحسگر توسعه یافته حساسیت بالایی نسبت به IgG ویروس تب دنگی در محدوده

54. *Plaque forming units (PFU)*

55. *Siew*

56. *Consensus envelope glycoprotein domain III (cEDIII)*

57. *1-pyrenebutyric acid N-hydroxysuccinimide ester (PSE)*

58. *Hegdea*

جدول ۱: زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی برای تشخیص ویروس تب‌دنگی.

ردیف	حسگر	نوع حسگر	عامل شناسایی	محدوده خطی	حد تشخیص مرجع
۱	ایمونوحسگر مبتنی بر الکتروود صفحه چایی-نانولوله کربنی	کرونوآمپرومتری	NS1	۰/۰۴ تا ۲ میکروگرم بر میلی لیتر	۱۲ نانوگرم بر میلی لیتر [۳۴]
۲	ایمونوحسگر مبتنی بر الکتروود صفحه چایی-تیوفین	ولتامتری چرخه ای	NS1	۰/۰۴ تا ۰/۶ میکروگرم بر میلی لیتر	۰/۰۱۵ میکروگرم بر میلی لیتر [۳۵]
۳	ایمونو حسگر مبتنی بر الکتروود طلا	طیف سنجی امپدانس الکتروشیمیایی	NS1	NS1 در فسفات بافر سالین در محدوده خطی ۰/۰۱ تا ۲ گرم بر میلی لیتر	NS1 در فسفات بافر سالین ۳ نانوگرم بر میلی لیتر [۳۶]
۴	ژنوحسگر	ولتامتری چرخه‌ای	ssDNA	۱۰ ^{-۶} -۱۰۰×۱۰ ^{-۶}	۴۳ میکرومولار [۳۷]
۵	ایمونوحسگر مبتنی بر الکتروود صفحه چایی	طیف‌سنجی امپدانس الکتروشیمیایی	NS1	۱-۲۰۰ نانوگرم بر میلی لیتر	۰/۳ نانوگرم بر میلی لیتر [۳۸]
۶	حسگر مبتنی بر نانو کامپوزیت	ولتامتری پالس دیفرانسیلی	DNA	۱۰ ^{-۶} -۱۰ ^{-۴} مولار	۹/۴ فمتومولار [۳۹]
۷	زیست‌حسگر مبتنی بر الکتروود طلا حاوی پپتید	ولتامتری موج مربعی و طیف‌سنجی امپدانس الکتروشیمیایی	NS1	-	۱/۴۹ میکروگرم بر میلی لیتر [۴۰]
۸	ژنوحسگر	طیف سنجی امپدانس الکتروشیمیایی	RNA	۱۰ ^{-۵} -۱۰ ^{-۲} واحد تشکیل پلاک بر میلی لیتر	۲۰ واحد تشکیل پلاک بر میلی لیتر [۴۱]
۹	زیست‌حسگر مبتنی بر الکتروود صفحه چایی - گرافن	طیف سنجی امپدانس الکتروشیمیایی	IgG	۱۲۵-۲۰۰۰ میلی لیتر	۲۲/۵ نانوگرم بر میلی لیتر [۴۲]
۱۰	زیست‌حسگر مبتنی بر الکتروود صفحه چایی - نانو کامپوزیت	طیف سنجی امپدانس الکتروشیمیایی	IgG	۶۲/۵-۲۰۰۰ میلی لیتر	۲/۸۱ نانوگرم بر میلی لیتر [۴۳]
۱۱	ایمونو حسگر مبتنی بر الکتروود کربن شیشه ای	ولتامتری چرخه‌ای	NS1	۱ پیکوگرم بر میلی لیتر تا ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر	۰/۶۶۵ پیکوگرم بر میلی لیتر [۴۴]

را نشان داد و زمینه را برای تشخیص‌های قابل اعتماد در ماتریس‌های زیستی پیچیده فراهم کرد. آنالیز نمونه واقعی با استفاده از سرم انسانی حاوی پروتئین NS1، نگاهی گذرا به پتانسیل تحول‌آفرین حسگرها در سناریوهای دنیای واقعی ارائه می‌دهد. این حسگر نوآورانه امید زیادی برای پاسخگویی به نیاز فوری تشخیص زودهنگام عفونت‌های ویروس تب‌دنگی دارد [۴۴]. (تمامی اطلاعات مرتبط با زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی برای تشخیص تب‌دنگی در جدول ۱ آورده شده است).

دنگی ارائه داد. حساسیت بالای این حسگر امکان تشخیص حتی مقادیر کمی از پروتئین NS1 را فراهم کرد که تشخیص زودهنگام را در مراحل اولیه عفونت تب‌دنگی ممکن ساخت. این سیستم با حساسیت بالا و محدوده خطی بین ۱ پیکوگرم بر میلی لیتر تا ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر و حد تشخیص بسیار پایین ۰/۶۶۵ پیکوگرم بر میلی لیتر، به عنوان یکی از کارآمدترین حسگرهای تشخیص پروتئین NS1 ویروس تب‌دنگی شناخته می‌شود. مطالعات انتخاب‌پذیری همراه با بینش‌های محاسباتی، توانایی این حسگر در تشخیص پروتئین NS1 از مواد مزاحم احتمالی

۶- نتیجه گیری

تب دنگی یک تهدید جدی برای سلامت عمومی در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری است که توسط پشه منتقل می شود و می تواند طیفی از علائم، از عفونت های بدون علامت تا موارد شدید را در پی داشته باشد. افزایش شیوع این بیماری در دهه های اخیر ضرورت توسعه روش های تشخیصی دقیق و مقرون به صرفه را به طور فزاینده ای نمایان کرده است. روش های تشخیصی مرسوم اطلاعات مهمی فراهم می کنند، اما با محدودیت هایی مانند زمان بر بودن، نیاز به تجهیزات پیچیده و تخصص فنی بالا همراه هستند. در این زمینه، روش های زیست حسگری به عنوان راهکارهای نوین و امیدوارکننده برای تشخیص سریع و دقیق تب دنگی مطرح شده اند. از میان این روش ها، زیست حسگری الکتروشیمیایی به دلیل مزایای فراوانی همچون سرعت بالا، حساسیت و اختصاصیت بالا، سهولت استفاده و قابلیت حمل، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. با این حال، توسعه و تجاری سازی این فناوری با چالش هایی مواجه است، از جمله بهینه سازی حسگرها برای دقت بیشتر در تشخیص، تقویت سیگنال با استفاده از نانومواد زیست سازگار، افزایش تکرارپذیری حسگرها و طراحی دستگاه های قابل حمل. علاوه بر این، توسعه پلتفرم های خودکار چندگانه با قابلیت تحلیل پیشرفته داده ها از دیگر چالش های پیش روی محققان است. به طور کلی، زیست حسگرهای الکتروشیمیایی پتانسیل بالایی برای بهبود تشخیص و کنترل تب دنگی دارند و با توجه به پیشرفت های روزافزون در این حوزه، انتظار می رود که در آینده نزدیک توسعه و تجاری سازی گسترده این فناوری صورت گیرد.

اعلام تعارض منافع

در ارتباط با این پژوهش مروری، هیچ یک از پژوهشگران تعارض منافع ندارند.

تشکر و قدر دانی

این پژوهش در دانشکده علوم و فناوری های میان رشته ای دانشگاه تهران انجام شده است.

مراجع

- [1] Girard M, Nelson CB, Picot V, Gubler DJ. Arboviruses: A global public health threat. *Vaccine*. 2020 May;38(20):3989-94. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.011>
- [2] Kading RC, Brault AC, Beckham JD. Global perspectives on arbovirus outbreaks: a 2020 snapshot. *Trop Med Infect Dis*. 2020 Sep 7;5(3):142. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5030142>
- [3] Tajudeen YA, Oladunjoye IO, Mustapha MO, Mustapha ST, Ajide-Bamigboye NT. Tackling the global health threat of arboviruses: An appraisal of the three holistic approaches to health. *Health Promot Perspect*. 2021 Dec 1;11(4):437-43. <https://doi.org/10.34172/hpp.2021.48>
- [4] Malekmohamadi M, Kalantar M, Rezayan AH. Common methods of diagnosing viral diseases and introducing nanobiosensors in the detection of viruses. *Med J Mashhad Univ Med Sci*. 2022 May-Jun;65(4). <https://doi.org/10.22038/mjms.2022.64368.3782>
- [5] Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: Epidemiology, biology, and disease aetiology. *Can J Microbiol*. 2021;67(3):183-96. <https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0572>
- [6] Gupta N, Srivastava S, Jain A, Chaturvedi UC. Dengue in India. *Indian J Med Res*. 2012;136(3):373-90.
- [7] Wang WH, Lin CY, Chang K, Urbina AN, Assavalapsakul W, Lu PL, et al. Dengue hemorrhagic fever - A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Dec;53(6):963-78. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.007>
- [8] Dussart P, Baril L, Petit L, Benner C, Nunes MRT, Buchy P, et al. Comparison of dengue case classification schemes and evaluation of biological changes in different dengue clinical patterns in a longitudinal follow-up of hospitalized children in Cambodia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Sep;14(9): e0008603. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008603>
- [9] Obi JO, Gutiérrez-Barbosa H, Chua JV, Deredge DJ. Current trends and limitations in dengue antiviral research. *Trop Med Infect Dis*. 2021 Dec 1;6(4):180. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6040180>

- [22] Kalantar M, Malekmohamadi M, Rezayan AH. Methods of viral diseases diagnosis based on biosensors. *Med J Mashhad Univ Med Sci*. 2022 Jan-Mar;64(6):4064-86. <https://doi.org/10.22038/mjms.2022.20140>.
- [23] Wainaina M, Muiruri P, Otiende M, Maittha E, Mbae C, Onkoba N, et al. A systematic review and meta-analysis of the aetiological agents of non-malarial febrile illnesses in Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Jan;16(1): e0010144. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010144>
- [24] Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Aug;2. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.55>
- [25] Zerfu B, Kassa T, Legesse M. Epidemiology, biology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of dengue virus infection, and its trend in Ethiopia: A comprehensive literature review. *Trop Med Health*. 2023 Dec 1; 51:51. <https://doi.org/10.1186/s41182-023-00504-0>
- [26] Mun MJ, Yun SI, Han MG, Lee WJ, Lee YS, Choi YK, et al. One-step multiplex real-time RT-PCR for detection and typing of dengue virus. *Mol Cell Probes*. 2019 Feb; 43:86-91. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2018.10.001>
- [27] Casenghi M, Kosack C, Li R, Bastard M, Ford N. NS1 antigen detecting assays for diagnosing acute dengue infection in people living in or returning from endemic countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May;2018(5):CD011155. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011155.pub2>
- [28] Chan HBY, How CH, Ng CWM. Definitive tests for dengue fever: When and which should I use? *Singapore Med J*. 2017 Nov;58(11):632-5. <https://doi.org/10.11622/smedj.2017100>
- [29] Campos EVR, Proença PLF, Oliveira JL, Bakshi M, Abhilash PC, Fraceto LF. Recent developments in nanotechnology for detection and control of Aedes aegypti-borne diseases. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 Feb 20; 8:102. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00102>
- [30] Parkash O, Shueb RH. Diagnosis of dengue infection using conventional and biosensor-based techniques. *Viruses*. 2015 Oct 19;7(10):5592-607. <https://doi.org/10.3390/v7102877>
- [31] Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection - A review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Res*. 2023 Jan 15; 319:199018. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.199018>
- [32] Raafat N, Blacksell SD, Maude RJ. A review of dengue diagnostics and implications for surveillance and control. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019 Nov 1;113(11):653-60. <https://doi.org/10.1093/trstmh/>
- [10] Daag JV, Lopez AL, de Ocampo VI, Amper MA, Alera MTP, Velasco JM, et al. Evaluation of a new point-of-care test to determine prior dengue infection for potential use in pre-vaccination screening. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jun;27(6):904-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.026>
- [11] World Health Organization. Dengue - Global situation.2024.
- [12] Chen S, Liu X, Shepard DS, Undurraga EA, Qian Y, Aaskov JG, et al. The global economic burden of dengue in 2020-2050: Estimates and projections for 141 countries and territories. *SSRN Electron J*. 2024 Jul; <https://doi.org/10.2139/ssrn.4691773>
- [13] Asish PR, Dasgupta S, Rachel G, Bagepally BS, Girish Kumar CP. Global prevalence of asymptomatic dengue infections - A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2023 Sep; 134:292-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.07.010>
- [14] Kalantar M, Rezayan AH, Hajghassem H. Dengue fever and novel detection methods based on biosensors. *J Poult Sci Avian Dis*. 2024;2(4):35-47. <https://doi.org/10.61838/kman.jpas.2.4.6>
- [15] Byk LA, Gamarnik AV. Properties and functions of the dengue virus capsid protein. *Annu Rev Virol*. 2016 Sep 29; 3:263-81. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042334>
- [16] Dwivedi VD, Tripathi IP, Tripathi RC, Bharadwaj S, Mishra SK. Genomics, proteomics and evolution of dengue virus. *Brief Funct Genomics*. 2017;16(4):217-27. <https://doi.org/10.1093/bfgp/elw040>
- [17] Nasar S, Rashid N, Iftikhar S. Dengue proteins with their role in pathogenesis, and strategies for developing an effective anti-dengue treatment: A review. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):941-55. <https://doi.org/10.1002/jmv.25646>
- [18] Khan MB, Khan M, Afridi RA, Rehman AU, Ullah I, Farooqi FZ, et al. Dengue overview: An updated systemic review. *J Infect Public Health*. 2023 Oct;16(10):1450-6. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.001>
- [19] Tayal A, Kabra SK, Lodha R. Management of dengue: An updated review. *Indian J Pediatr*. 2023 Feb;90(2):168-77. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04394-8>
- [20] Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clin Med (Lond)*. 2022 Jan;22(1):9-13. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0791>
- [21] Wilder-Smith A. Dengue vaccine development by the year 2020: challenges and prospects. *Curr Opin Virol*. 2020 Aug; 43:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.09.004>

- EY. Femtomolar detection of dengue virus DNA with serotype identification ability. *Anal Chem.* 2018 Nov;90(21):12464-74. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b01802>
- [40] Kim JH, Kang MJ, Park SH, Park JM, Lee JY, Oh SJ, et al. Development of peptide biosensor for the detection of dengue fever biomarker, nonstructural 1. *PLoS One.* 2019 Sep;14(9): e0222144. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222144>
- [41] Wu CC, Yen HY, Lai LT, Perng GC, Lee CR, Wu SJ. A label-free impedimetric genosensor for the nucleic acid amplification-free detection of extracted RNA of dengue virus. *Sensors (Switzerland).* 2020 Jul;20(13):3728. <https://doi.org/10.3390/s20133728>
- [42] Siew QY, Tan S, Pang EL, Loh SH-S, Tan M. A graphene-based dengue immunosensor using plant-derived envelope glycoprotein domain III (EDIII) as the novel probe antigen. *Analyst.* 2021 Feb;146(4):1293-301. <https://doi.org/10.1039/D0AN02219E>
- [43] Siew QY, Pang EL, Loh H-S, Tan MTT. Highly sensitive and specific graphene/TiO₂ impedimetric immunosensor based on plant-derived tetravalent envelope glycoprotein domain III (EDIII) probe antigen for dengue diagnosis. *Biosens Bioelectron.* 2021; 176:112895. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112895>
- [44] Hegde SS, Muthukumar S, Prasad S, Arumugam S, Krishnan UV, et al. A novel and ultrasensitive high-surface porous carbon-based electrochemical biosensor for early detection of dengue virus. *Biosens Bioelectron X.* 2024 Jul; 14:100525. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2024.100525>
- trz068
- [33] Kalantar M, Rezayan AH, Hajghassem H. Recent Advances in Point-of-Care (POC) Devices in the Diagnosis of Blood Infection Diseases (Sepsis) based on Electrochemical Biosensors. *J Mil Med.* 2024;26(4):1-12.
- [34] Dias ACMS, Gomes-Filho SLR, Silva MMS, Dutra RF. A sensor tip based on carbon nanotube-ink printed electrode for the dengue virus NS1 protein. *Biosens Bioelectron.* 2013; 44:216-21. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2012.12.033>
- [35] Silva MMS, Dias ACMS, Cordeiro MT, Marques E, Goulart MOF, Dutra RF. A thiophene-modified screen-printed electrode for detection of dengue virus NS1 protein. *Talanta.* 2014; 128:505-10. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.06.009>
- [36] Cecchetto J, Carvalho FC, Santos A, Fernandes FCB, Bueno PR. An impedimetric biosensor to test neat serum for dengue diagnosis. *Sens Actuators B Chem.* 2015 Jul; 213:150-4. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.02.068>
- [37] Singhal C, Pundir CS, Narang J. A genosensor for detection of consensus DNA sequence of Dengue virus using ZnO/Pt-Pd nanocomposites. *Biosens Bioelectron.* 2017 Nov; 97:75-82. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.05.047>
- [38] Nawaz MH, Hayat A, Catanante G, Latif U, Marty JL. Development of a portable and disposable NS1-based electrochemical immunosensor for early diagnosis of dengue virus. *Anal Chim Acta.* 2018; 1026:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.04.032>
- [39] Chowdhury AD, Takemura K, Li TC, Suzuki T, Park