

**BỘ CÔNG THƯƠNG
TRƯỜNG ĐẠI HỌC ĐIỆN LỰC**



PHẠM VĂN THIÊM

**NGHIÊN CỨU THIẾT KẾ CHẾ TẠO THỦ
NGHIỆM THIẾT BỊ CẢM BIẾN CẦM TAY
ĐỊNH LƯỢNG H_2O_2 NHẪM XÁC ĐỊNH
NỒNG ĐỘ GLUCOSE**

LUẬN VĂN THẠC SĨ KỸ THUẬT ĐIỆN TỬ

HÀ NỘI, 2024

**BỘ CÔNG THƯƠNG
TRƯỜNG ĐẠI HỌC ĐIỆN LỰC**

PHẠM VĂN THIÊM

**NGHIÊN CỨU THIẾT KẾ CHẾ TẠO THỦ
NGHIỆM THIẾT BỊ CẢM BIẾN CẦM TAY
ĐỊNH LƯỢNG H_2O_2 NHẪM XÁC ĐỊNH
NỒNG ĐỘ GLUCOSE**

**Ngành : Kỹ Thuật Điện Tử
Mã số : 8520203**

LUẬN VĂN THẠC SĨ KỸ THUẬT ĐIỆN TỬ

Người hướng dẫn khoa học: TS. Lê Trọng Hiếu

HÀ NỘI, 2024

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thiện luận văn này, em xin chân thành gửi lời cảm ơn sâu sắc đến Thầy giáo TS. Lê Trọng Hiếu. Thầy không chỉ theo sát và hướng dẫn em một cách tận tình mà còn cung cấp những kiến thức cốt lõi, giúp em củng cố hiểu biết và định hướng nghiên cứu một cách chính xác. Sự hỗ trợ và chỉ bảo của Thầy đã đóng vai trò quan trọng trong việc hoàn thành luận văn này.

Bên cạnh đó, em xin bày tỏ lòng biết ơn đến toàn thể các thầy cô giáo của Trường Đại học Điện Lực, đặc biệt là những thầy cô đã giảng dạy trong lớp Cao học Kỹ thuật Điện tử khóa 10. Những kiến thức và kỹ năng mà các thầy cô truyền đạt đã tạo nền tảng vững chắc, giúp em dễ dàng tiếp cận và xử lý các vấn đề kỹ thuật phức tạp trong quá trình nghiên cứu. Sự tận tâm và nhiệt huyết của các thầy cô đã truyền cảm hứng và động lực lớn cho em trong suốt thời gian học tập.

Em cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành đến bạn bè, đồng nghiệp và người thân trong gia đình. Sự động viên, hỗ trợ tinh thần và những lời khích lệ từ mọi người đã giúp em vượt qua những khó khăn, thử thách trong quá trình học tập và thực hiện đề tài này.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày ... tháng ... năm 2024

Tác giả

Phạm Văn Thiệm

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin khẳng định rằng, luận văn tốt nghiệp này là kết quả nghiên cứu độc lập của chính tôi, được tiến hành dựa trên cơ sở lý thuyết và thực tiễn dưới sự hướng dẫn tận tâm của Thầy giáo TS. Lê Trọng Hiếu. Tất cả nội dung và kết quả trong luận văn đều phản ánh trung thực quá trình nghiên cứu của tôi và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tôi xin xin chịu trách nhiệm về nội dung và những kết quả công bố trong luận văn.

Hà Nội, ngày ... tháng ... năm 2024

Tác giả

Phạm Văn Thiệm

MỤC LỤC

MỤC LỤC.....	iii
DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT.....	v
DANH MỤC HÌNH ẢNH, ĐỒ THỊ.....	vii
I. MỞ ĐẦU	1
1. Tính cấp thiết của đề tài	1
2. Mục tiêu nghiên cứu.....	2
3. Nhiệm vụ nghiên cứu	2
4. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu.....	3
5. Phương pháp nghiên cứu.....	3
II. NỘI DUNG	4
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN VỀ CẢM BIẾN SINH HỌC GLUCOSE	5
1.1. Giới thiệu về cảm biến sinh học.....	5
1.1.1. Khái niệm	5
1.1.2. Cấu tạo chung của cảm biến sinh học	7
1.1.3. Nguyên lý hoạt động của cảm biến sinh học.....	9
1.1.4. Ứng dụng của cảm biến sinh học	10
1.2. Giới thiệu về cảm biến điện hóa xác định glucose.....	11
1.3. Các thể hệ cảm biến glucose	13
1.4. Nguyên lý hoạt động của cảm biến điện hóa xác định glucose	19
1.5. Phương pháp điện hóa định lượng H_2O_2 nhằm xác định nồng độ glucose ..	21
KẾT LUẬN CHƯƠNG 1	27
CHƯƠNG 2: THIẾT KẾ THIẾT BỊ CẢM BIẾN CẦM TAY ĐỊNH LƯỢNG H_2O_2 NHẪM XÁC ĐỊNH NỒNG ĐỘ GLUCOSE	28

2.1. Tính năng và yêu cầu kỹ thuật của thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 nhằm xác định nồng độ glucose.....	28
2.2. Thiết kế chức năng và sơ đồ khối thiết bị	31
2.3. Thiết kế phần cứng.....	34
2.3.1. Thiết kế khối xử lý trung tâm, khối tạo áp và khối đo dòng	34
2.3.2. Thiết kế khối điện cực đo	36
2.3.3. Thiết kế khối hiển thị, truyền thông	39
2.3.4. Thiết kế khối nguồn.....	40
2.3.5. Sơ đồ nguyên lý thiết bị.....	41
2.3.6. Thiết kế mạch in (PCB).....	42
2.4. Thiết kế phần mềm và thuật toán	43
2.5. Thiết kế vỏ hộp.....	46
KẾT LUẬN CHƯƠNG 2	48
CHƯƠNG 3: CHẾ TẠO, THỬ NGHIỆM VÀ ĐÁNH GIÁ THIẾT BỊ	49
3.1. Kết quả thiết kế và chế tạo thiết bị.....	49
3.2. Thử nghiệm thiết bị	51
3.2.1. Khảo sát đặc tính CV của thiết bị cảm biến	51
3.2.2. Khảo sát phát hiện Glucose của thiết bị	53
3.3. So sánh và đánh giá kết quả đo lường với các thiết bị và phương pháp đo lường khác.....	56
3.4. Tiềm năng phát triển và ứng dụng của thiết bị cảm biến.....	60
KẾT LUẬN CHƯƠNG 3	61
III. KẾT LUẬN	62
DANH MỤC CÁC TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	65

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tên tiếng anh	Tên tiếng việt
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	Liên minh Quốc tế về Hóa học thuần túy và Hóa học ứng dụng
CME	Chemical Modified Electrode	Điện cực biến đổi hóa học
DNA	Deoxyribonucleic Acid	Axit Deoxyribonucleic
RNA	Ribonucleic Acid	Axit Ribonucleic
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới
Gox	Enzyme Glucose Oxidase	Enzyme Glucose
FAD	Flavin Adenine Dinucleotide	Flavin Adenine Dinucleotide
AP	Acetaminophen	Axetaminofen
AA	Acid Ascorbic	Axit Ascorbic
UA	Uric Acid	Axit Uric
CA	Chronoamperometry	Kỹ thuật dòng – thời gian
CV	Cyclic Voltammetry	Thế vòng, còn gọi là thế tuần hoàn
CE	Counter Electrode	Điện cực đối
RE	Reference Electrode	Điện cực tham chiếu
WE	Working Electrode	Điện cực làm việc

ADC	Analog to Digital Converter	Bộ chuyển đổi tín hiệu tương tự sang số
DAC	Digital to Analog Converter	Bộ chuyển đổi tín hiệu số sang tương tự
PGA	Programmable Gain Amplifier	Bộ khuếch đại có thể lập trình
MUX	Multiplexer	Mạch ghép kênh
TIA	Transimpedance Amplifier	Bộ khuếch đại trở kháng
GDH	Glucose Dehydrogenase	EnzymeGlucose Dehydrogenase

DANH MỤC HÌNH ẢNH, ĐỒ THỊ

Hình 1. 1. Cảm biến sinh học	5
Hình 1. 2. Cấu tạo của một cảm biến sinh học điển hình	7
Hình 1. 3. Sơ đồ nguyên lý hoạt động của cảm biến sinh học	9
Hình 1. 4. Ứng dụng cảm biến sinh học	10
Hình 1. 5. Thiết bị đo đường huyết cầm tay	12
Hình 1. 6. Nguyên lý hoạt của cảm biến glucose thể hệ thứ nhất	13
Hình 1. 7. Nguyên lý hoạt của cảm biến glucose thể hệ thứ hai	15
Hình 1. 8. Nguyên lý hoạt của cảm biến glucose thể hệ thứ ba	17
Hình 1. 9. Nguyên lý hoạt của cảm biến glucose thể hệ thứ tư	18
Hình 1. 10. Nguyên lý cảm biến điện hóa xác định glucose	20
Hình 1. 11. Mô hình hệ điện hóa ba điện cực	22
Hình 1. 12. Quan hệ phụ thuộc E-t trong phương pháp CV::	23
Hình 1. 13. Đường cong volt-ampe tuần hoàn trong trường hợp có chất hoạt động điện hóa và phản ứng xảy ra thuận nghịch	24
Hình 2. 1. Mô hình thiết bị đo glucose trong máu	29
Hình 2. 2. Nguyên lý hệ điện hóa và cảm biến điện hóa	31
Hình 2. 3. Sơ đồ nguyên lý của potentiostat	32
Hình 2. 4. Sơ đồ nguyên lý của khối vi điều khiển	34
Hình 2. 5. Sơ đồ nguyên lý khối tạo áp	35
Hình 2. 6. Sơ đồ nguyên lý khối đo dòng	36
Hình 2. 7. Sơ đồ nguyên lý khối điện cực	36
Hình 2. 8. Cấu trúc điện cực ba điện cực	37
Hình 2. 9. Sơ đồ nguyên lý khối chuyển đổi dòng điện - điện áp	38
Hình 2. 11. Màn hình LCD 2.8 inch ESP32	39
Hình 2. 10. Sơ đồ nguyên lý khối hiển thị, truyền thông	39

Hình 2. 12. Sơ đồ nguyên lý khối nguồn.....	40
Hình 2. 13. Sơ đồ nguyên lý hoàn thiện của potentiostat.....	41
Hình 2. 14. Các lớp của mạch in potentiostat.....	42
Hình 2. 15. Mạch in hoàn chỉnh potentiostat.....	42
Hình 2. 16. Lưu đồ thuật toán chương trình cảm biến	45
Hình 2. 17. Thiết kế vỏ hộp của pontentiostat.....	46
Hình 2. 18. Hộp in 3D pontentiostat.....	47
Hình 2. 19. Mạch PCB cảm biến và điện cực cảm biến ba điện cực	49
Hình 2. 20. Giao diện hiển thị kết quả đo cảm biến và phần mềm ứng dụng theo dõi ..	49
Hình 2. 21. Thiết bị cảm biến cầm tay hoàn thiện.....	50
Hình 2. 22. Đường đặc tuyến Volt-Ampe của hệ điện hóa	51
Hình 2. 23. Đường đặc tính CV của thiết bị cảm biến	52
Hình 2. 24. Dung dịch hiệu chuẩn (control solution).....	53
Hình 2. 25. Đường đặc tuyến xác định nồng độ glucose.....	54
Hình 2. 26. Khảo sát phát hiện glucose của thiết bị	55
Hình 2. 27. Lắp que thử trên cảm biến phát triển và máy thương mại On Call Plus	57
Hình 2. 28. Kết quả đo của thiết bị cảm biến phát triển và thiết bị thương mại On Call Plus	58
Hình 2. 29. Đường đặc tuyến kết quả đo glucose của thiết bị cảm biến phát triển và máy thương mại On Call Plus	59

I. MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của đề tài

Trong những năm gần đây, sự gia tăng của các bệnh mãn tính, đặc biệt là bệnh đái tháo đường, đã trở thành một mối quan ngại lớn đối với sức khỏe cộng đồng trên toàn cầu. Bệnh đái tháo đường không chỉ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của hàng triệu người mà còn đặt ra những thách thức nghiêm trọng đối với hệ thống y tế và nền kinh tế. Tình trạng này đòi hỏi sự cải thiện không ngừng trong các phương pháp chẩn đoán và theo dõi bệnh, đặc biệt là các công nghệ liên quan đến giám sát nồng độ glucose trong máu.

Hiện nay, việc kiểm soát đường huyết đóng vai trò thiết yếu trong việc quản lý bệnh đái tháo đường và ngăn ngừa các biến chứng nguy hiểm. Tuy nhiên, các thiết bị đo đường huyết truyền thống vẫn còn tồn tại nhiều hạn chế, chẳng hạn như sự bất tiện trong việc lấy mẫu máu, độ chính xác không ổn định và chi phí cao. Điều này tạo ra một nhu cầu cấp thiết cho việc phát triển các công nghệ cảm biến mới, có khả năng cung cấp kết quả chính xác, nhanh chóng và thuận tiện hơn cho người sử dụng.

Từ thực trạng trên, luận văn nghiên cứu với tiêu đề: **“Nghiên cứu thiết kế chế tạo thử nghiệm thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 nhằm xác định nồng độ glucose”** được hình thành nhằm đáp ứng nhu cầu thực tế này. Thiết bị cảm biến cầm tay này sử dụng nguyên lý đo lường H_2O_2 , một sản phẩm trung gian trong quá trình oxy hóa glucose, để xác định nồng độ glucose trong máu. Việc ứng dụng công nghệ này không chỉ giúp nâng cao độ chính xác của việc đo lường mà còn mang lại sự tiện lợi và linh hoạt cho người bệnh trong quá trình tự theo dõi và quản lý bệnh tật. Hơn nữa, việc nghiên cứu và phát triển được thiết bị này có thể góp phần nhất định trong lĩnh vực công nghệ cảm biến sinh học, cảm biến điện hóa và giúp cải thiện chất lượng chăm sóc sức khỏe. Thiết bị cảm biến cầm

tay định lượng H_2O_2 có tiềm năng trở thành một công cụ hỗ trợ không thể thiếu, không chỉ giúp người bệnh tự theo dõi sức khỏe mà còn hỗ trợ các nhà nghiên cứu, kỹ sư, các bạn sinh viên dễ dàng tiếp cận các hệ điện hóa, cảm biến sinh học phục vụ cho việc nghiên cứu và học tập.

Từ những lý do trên, việc nghiên cứu và chế tạo thử nghiệm thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 nhằm xác định nồng độ glucose là một hướng đi mang tính cấp thiết và có ý nghĩa đối với lĩnh vực khoa học và y tế thực hành.

2. Mục tiêu nghiên cứu

Mục tiêu nghiên cứu tổng quát:

- Phát triển được cảm biến tích hợp cầm tay nhằm ứng dụng phát hiện nồng độ Glucose

Mục tiêu nghiên cứu cụ thể:

- Thiết kế khối điện cực có khả năng tương thích với các điện cực cảm biến
- Xây dựng phần mềm đo cho thiết bị
- Sử dụng được các công cụ phân tích

3. Nhiệm vụ nghiên cứu

- Nghiên cứu tổng quan về phương pháp điện hóa
- Nghiên cứu về phương pháp quét thế tuần hoàn Von-Ampe (Cyclic Voltametry)
- Tìm hiểu về nguyên lý hoạt động của thiết bị cảm biến cầm tay định lượng chính xác H_2O_2 làm cơ sở quan trọng để xác định nồng độ Glucose, phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến độ nhạy và độ chính xác của thiết bị
- Tìm hiểu các công cụ phát triển phần cứng và phần mềm

4. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: Cảm biến sinh học glucose
- Phạm vi nghiên cứu: Phát triển thiết bị cảm biến sinh học glucose xác định được nồng độ H_2O_2 trong dung dịch

5. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp thực nghiệm: Thiết kế chế tạo thiết bị, đo và khảo sát so sánh với các thiết bị khác hiện có trên thị trường.

II. NỘI DUNG

Nội dung chính của luận văn được trình bày trong 3 chương với bố cục sau:

Chương 1: Tổng quan về cảm biến sinh học Glucose

Trong chương 1 học viên sẽ trình bày tổng quan về khái niệm, ứng dụng, cấu tạo và nguyên lý hoạt động cảm biến sinh học điện hóa chung và cảm biến sinh học điện hóa phát hiện glucose. Bên cạnh đó, các thể hệ cảm biến glucose và phương pháp điện hóa xác định nồng độ glucose cũng được học viên trình bày, hai kỹ thuật điện hóa chính là kỹ thuật dòng - thời gian (chronoamperometry - CA) và kỹ thuật thế - vòng, còn gọi là thế - tuần hoàn (cyclic voltammetry - CV).

Chương 2: Thiết kế thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 nhằm xác định nồng độ Glucose

Trong chương này tập trung vào việc thiết kế thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 nhằm xác định nồng độ Glucose. Dựa trên phương pháp kỹ thuật điện hóa, học viên trình bày tính năng yêu cầu kỹ thuật của thiết bị cảm biến cầm tay xác định nồng độ glucose với kỹ thuật dòng - thời gian (chronoamperometry - CA) và kỹ thuật thế - vòng còn gọi là thế - tuần hoàn (cyclic voltammetry - CV). Đây là hai kỹ thuật chính được dùng nhiều trong phân tích điện hóa nói chung và xác định glucose nói riêng. Các phần cứng như khối xử lý trung tâm, khối tạo áp và khối tạo dòng, khối điện cực, khối truyền thông và khối nguồn được thiết kế và trình bày chi tiết. Thiết kế phần mềm và thuật toán cũng được đề cập, cùng với thiết kế vỏ hộp của thiết bị.

Chương 3: Chế tạo, thử nghiệm và đánh giá thiết bị

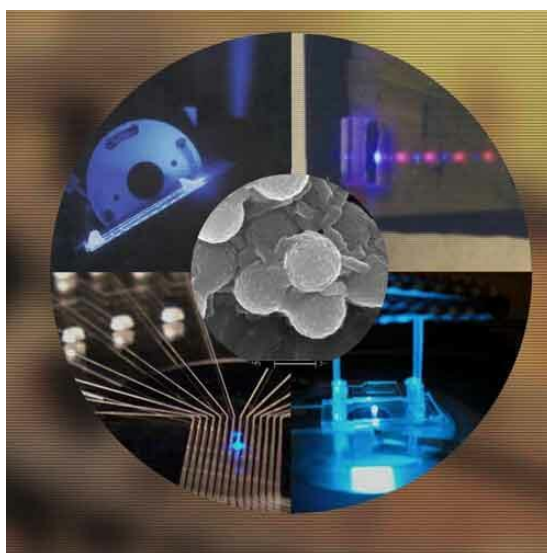
Chương này trình bày quá trình chế tạo, thử nghiệm và đánh giá thiết bị cảm biến. Bao gồm kết quả thiết kế và chế tạo thiết bị, cùng với các thử nghiệm được thực hiện trên thiết bị. Khảo sát đặc tính CV của thiết bị và khảo sát phát hiện glucose được trình bày. Kết quả so sánh và đánh giá kết quả đo lường với các thiết bị và phương pháp đo lường khác. Cuối cùng, tiềm năng phát triển và ứng dụng của thiết bị cảm biến được đề cập và kết luận chương 3.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN VỀ CẢM BIẾN SINH HỌC GLUCOSE

1.1. Giới thiệu về cảm biến sinh học

1.1.1. Khái niệm

Trong bối cảnh hiện đại, việc áp dụng các thành tựu khoa học và công nghệ không chỉ là một xu hướng mà đã trở thành yếu tố thiết yếu để nâng cao chất lượng cuộc sống. Sự phức tạp và tốc độ của cuộc sống hiện nay yêu cầu chúng ta dựa vào hàng loạt thiết bị và tiện ích công nghệ như máy tính, điện thoại thông minh, tivi, tủ lạnh, điều hòa không khí, và hệ thống nhà thông minh... Những thiết bị này không chỉ phục vụ cho sự tiện nghi mà còn giúp tối ưu hóa sự tương tác của con người với môi trường vật chất xung quanh. Tuy nhiên, để đảm bảo sự hoạt động chính xác và hiệu quả của các thiết bị này, không thể thiếu vai trò quan trọng của các loại cảm biến, những công nghệ tinh vi giúp nhận biết và phản hồi các yếu tố từ môi trường. Chúng hoạt động như "giác quan" của các thiết bị, cho phép các hệ thống tự động hóa nhận biết và phản ứng với các thay đổi trong môi trường một cách chính xác và nhanh chóng. Điều này không chỉ nâng cao hiệu suất của các thiết bị mà còn tạo ra những trải nghiệm sử dụng liền mạch, an toàn và tiện lợi hơn cho con người.



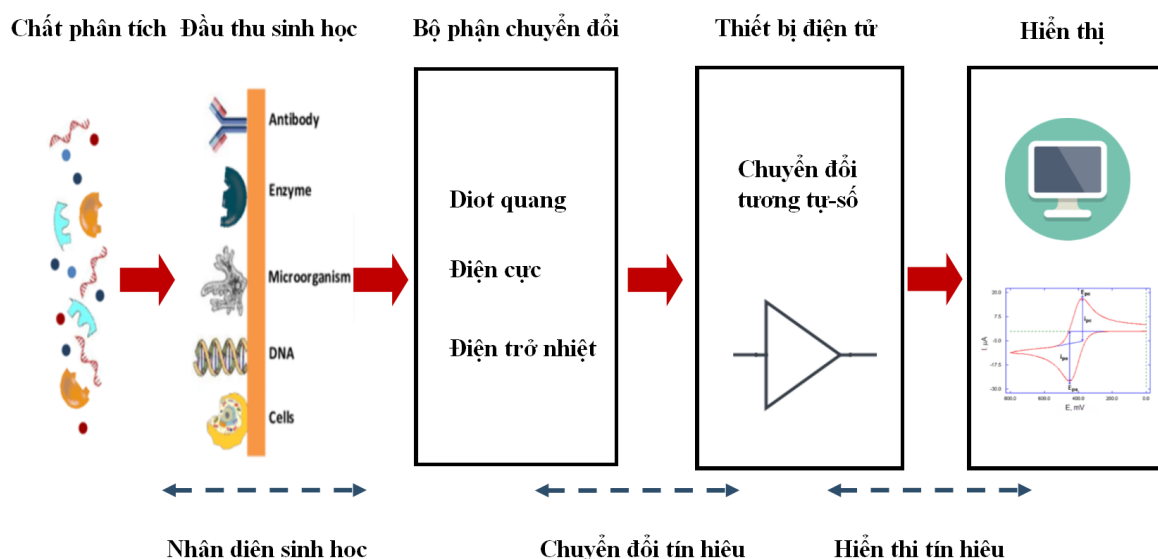
Hình 1. 1. Cảm biến sinh học

Cảm biến là một thiết bị hoặc mô-đun với khả năng phát hiện và chuyển đổi các tín hiệu từ môi trường vật lý, hóa học và sinh học thành dữ liệu có thể phân tích được, đóng vai trò then chốt trong việc hiện thực hóa các ứng dụng công nghệ. Trong đó bộ chuyển đổi là một thiết bị có khả năng chuyển đổi năng lượng từ một dạng này sang dạng khác. Tùy thuộc vào nguyên lý hoạt động của bộ chuyển đổi và thông tin phát hiện, cảm biến có thể được phân loại thành nhiều loại, bao gồm cảm biến đo các đại lượng vật lý (như độ ẩm, vận tốc, gia tốc, áp suất, lực, nhiệt độ...), cảm biến đo các đại lượng hóa học (như độ pH, Oxy hòa tan trong nước, CO₂ trong không khí, ...) và cảm biến sinh học [1].

Cảm biến sinh học điện hóa (biosensor), một phân lớp của cảm biến hóa học, được Liên minh Hóa học thuần túy và ứng dụng quốc tế (IUPAC) định nghĩa là “một thiết bị tích hợp khép kín, có khả năng cung cấp thông tin phân tích định lượng hoặc bán định lượng cụ thể bằng cách sử dụng yếu tố nhận dạng sinh học (thụ thể sinh hóa) được giữ lại trong không gian tiếp xúc trực tiếp với phần tử truyền điện hóa” [2]. Nói chung, cảm biến sinh học điện hóa là cảm biến sinh học có đầu dò điện hóa cũng được coi là điện cực biến đổi hóa học (CME). Trong số các bộ chuyển đổi được sử dụng trong cảm biến sinh học, các thiết bị điện hóa đường như chiếm ưu thế trong lĩnh vực nghiên cứu và thu hút được sự chú ý đáng kể [2, 3]. Đầu dò đang được sử dụng trong cảm biến sinh học điện hóa thường dùng để chỉ một điện cực (điện cực chọn lọc ion, điện cực kim loại, điện cực thủy tinh); nó chuyển tín hiệu từ liên kết của hệ thống nhận dạng sang tín hiệu điện tỷ lệ thuận với nồng độ chất phân tích. Tín hiệu này cuối cùng được thu thập, khuếch đại, lọc nhiễu, được xử lý và hiển thị bởi phần cứng vi điện tử tương ứng. Các phương thức phát hiện sự truyền tải điện hóa được chia thành nhiều kỹ thuật. Phản ứng điện hóa có thể tạo ra dòng điện có thể đo được (ampe kế), điện thế hoặc tích lũy điện tích có thể đo được (điện thế) hoặc làm thay đổi có thể đo được tính chất dẫn điện của môi trường (độ dẫn điện) giữa các điện cực [4].

1.1.2. Cấu tạo chung của cảm biến sinh học

Một cảm biến sinh học điển hình được mô tả trong Hình 1.2, bao gồm các thành phần sau [3]:



Hình 1. 2. Cấu tạo của một cảm biến sinh học điển hình

Chất phân tích mẫu: Là một chất hoặc hợp chất cụ thể mà các phép đo, phân tích được thực hiện để xác định hoặc đo lường. Có thể là các phân tử nhỏ (glucose, ammoniac, thuốc trừ sâu...), các loại vi khuẩn,...

Đầu thu sinh học: Là một phân tử có khả năng tương tác và nhận biết các chất phân tích cụ thể. Những đầu thu sinh học như enzyme, protein, tế bào, aptamer, axit deoxyribonucleic (DNA, RNA), kháng thể và kháng nguyên, chính là những thành phần quan trọng trong quá trình nhận diện. Khi có sự tương tác giữa đầu thu sinh học và chất phân tích, các tín hiệu sẽ được tạo ra, có thể là ánh sáng, nhiệt lượng, pH, thay đổi điện tích hoặc khối lượng. Quá trình này được gọi là quá trình nhận diện sinh học. Để thực hiện quá trình nhận diện, các đầu thu sinh học có thể được sử dụng độc lập hoặc kết hợp trên cùng một loại cảm biến sinh học. Để đảm bảo đầu thu sinh học ổn định và tương tác chính xác với chất phân tích, chúng được cố định lên đế

cảm biến thông qua các tác nhân cố định. Các tác nhân cố định này giúp tạo ra sự liên kết hóa sinh giữa đầu thu sinh học và đế cảm biến, đồng thời đảm bảo tính ổn định và độ nhạy của cảm biến trong quá trình phát hiện chất phân tích.

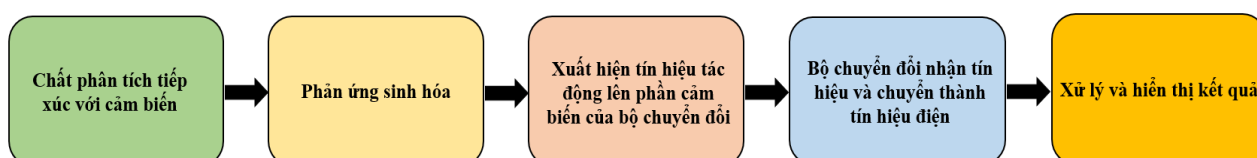
Bộ phận chuyển đổi: Là bộ phận đóng vai trò quan trọng trong việc chuyển đổi năng lượng hoặc tín hiệu từ một dạng này sang dạng khác. Khi quá trình nhận diện sinh học diễn ra, mọi thay đổi xảy ra sẽ được chuyển đổi thành tín hiệu có thể đo lường, tỷ lệ với mức độ tương tác giữa chất phân tích và đầu thu sinh học. Các bộ chuyển đổi có thể được phân loại thành nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào nguyên tắc hoạt động của cảm biến. Các dạng chuyển đổi bao gồm chuyển đổi điện hóa, chuyển đổi quang, chuyển đổi nhiệt, chuyển đổi bằng tinh thể áp điện và chuyển đổi bằng hệ vi cơ. Quá trình chuyển đổi điện hóa bao gồm các phương pháp dựa trên điện thế (potentiometric), dòng điện (amperometric) và độ dẫn (conductometric). Chuyển đổi quang dựa trên hiện tượng hấp thụ ánh sáng, phát xạ huỳnh quang và lân quang, bioluminescence và chemi-luminescence. Chuyển đổi nhiệt dựa trên thay đổi enthalpy trong các phản ứng enzyme. Chuyển đổi bằng tinh thể áp điện dựa trên thay đổi tần số dao động khi áp lực tác động lên tinh thể. Chuyển đổi bằng hệ vi cơ sử dụng nguyên lý chiếu laser vào một thanh dầm mỏng, trong đó sự uốn cong của thanh dầm sẽ thay đổi tín hiệu phản xạ thu được trên photodetector, từ đó xác định được lực tác động lên thanh.

Thiết bị điện tử: Tín hiệu sau khi được chuyển đổi sẽ được xử lý và chuẩn bị cho quá trình hiển thị. Thực hiện việc điều chỉnh tín hiệu, chẳng hạn như tăng cường và chuyển đổi tín hiệu từ dạng tương tự thành dạng số. Các tín hiệu đã được xử lý sau đó được định lượng bởi đơn vị hiển thị của cảm biến sinh học.

Bộ phận hiển thị: Là thành phần kết hợp giữa phần cứng và phần mềm giúp hệ thống có thể tương tác với người dùng như: máy tính, máy in tạo ra những hiển thị đầu ra mà có thể được đọc và hiểu bởi người sử dụng. Những hiển thị đầu ra có thể dưới dạng số, đồ thị, bảng hoặc hình ảnh...

1.1.3. Nguyên lý hoạt động của cảm biến sinh học

Cảm biến sinh học có nguyên lý hoạt động chung được tóm tắt theo sơ đồ Hình 1.3 như sau:

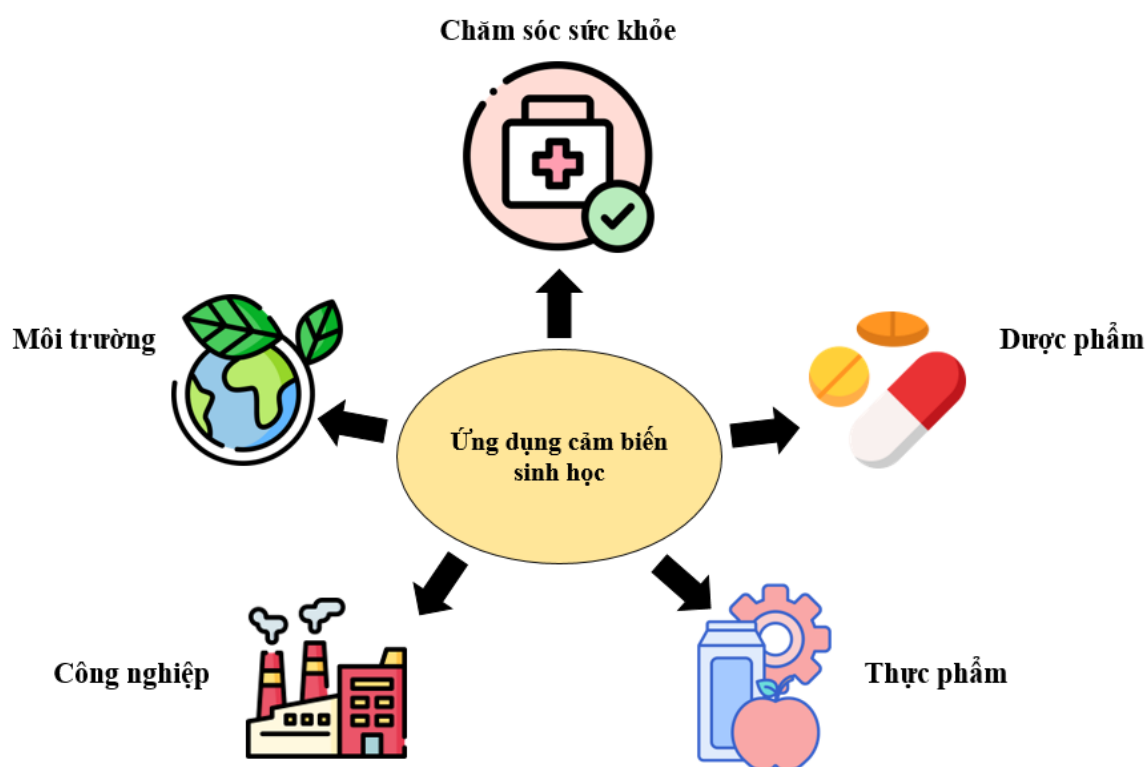


Hình 1. 3. Sơ đồ nguyên lý hoạt động của cảm biến sinh học

Trong quá trình hoạt động, khi cảm biến sinh học tiếp xúc với mẫu vật cần phân tích, các phản ứng sinh hóa xảy ra trên bề mặt tiếp xúc giữa cảm biến và mẫu vật. Những phản ứng này tạo ra các tín hiệu hóa học hoặc sinh học đặc trưng, mà sau đó được truyền đến bộ chuyển đổi. Bộ chuyển đổi đóng vai trò quan trọng trong việc chuyển hóa các tín hiệu sinh hóa này thành tín hiệu điện. Cụ thể, khi các phản ứng sinh hóa xảy ra, chúng gây ra sự thay đổi trong các thuộc tính điện của bộ chuyển đổi, chẳng hạn như dòng điện, điện thế hoặc trở kháng. Bộ chuyển đổi thu nhận và chuyển đổi những thay đổi này thành tín hiệu điện có thể đo lường được. Sau đó, tín hiệu điện này được gửi đến phần mềm chuyên dụng để xử lý. Phần mềm thực hiện các phép toán cần thiết để phân tích tín hiệu và chuyển đổi nó thành kết quả cuối cùng. Kết quả này được hiển thị trên màn hình của thiết bị, cho phép người dùng dễ dàng theo dõi và đánh giá hiệu suất của cảm biến. Các dữ liệu này cung cấp thông tin chi tiết về nồng độ của các chất phân tích trong mẫu, từ đó giúp đưa ra các quyết định chính xác trong các ứng dụng y tế, công nghiệp, hoặc nghiên cứu.

1.1.4. Ứng dụng của cảm biến sinh học

Cảm biến sinh học cung cấp các thiết bị, giải pháp đo có chi phí thấp, dễ sử dụng, nhạy bén và chính xác cao trong nhiều ứng dụng nghiên cứu và thương mại. Một số ví dụ về các ứng dụng này được mô tả dưới Hình 1.4.



Hình 1. 4. Ứng dụng cảm biến sinh học

Ứng dụng trong công nghiệp: Cảm biến sinh học được sử dụng trong ngành thực phẩm để đo lượng carbohydrate, cồn và axit trong quá trình kiểm soát chất lượng. Các thiết bị cũng có thể được sử dụng để kiểm tra quá trình lên men trong sản xuất bia, sữa chua và đồ uống có ga. Một ứng dụng quan trọng khác là việc sử dụng chúng để phát hiện tác nhân gây bệnh trong thịt tươi, gia cầm hoặc cá [5].

Ứng dụng trong môi trường: Cảm biến sinh học được sử dụng để kiểm tra chất lượng không khí và nước. Các thiết bị có thể được sử dụng để phát hiện dấu vết các

hợp chất hữu cơ phospho hóa từ thuốc trừ sâu hoặc để kiểm tra mức độ độc tính của nước thải.

Ứng dụng trong y tế và chăm sóc sức khỏe: Đây là lĩnh vực có nhiều cải tiến cũng như nhiều ứng dụng nhất. Một loạt các cảm biến hiện đại đã được phát triển, chẳng hạn như cảm biến đo nồng độ oxy, đo lượng glucose trong máu, và cảm biến huyết áp. Những thiết bị này cho phép bệnh nhân tự theo dõi tình trạng sức khỏe của mình một cách thường xuyên, mà không cần phải đến cơ sở y tế. Hiện nay, các cảm biến này không chỉ được cải thiện về độ tin cậy và tốc độ phản hồi mà còn được thiết kế ngày càng nhỏ gọn, chi phí thấp và dễ sử dụng, giúp chúng tiếp cận được với nhiều người dùng hơn [6-7].

1.2. Giới thiệu về cảm biến điện hóa xác định glucose

Định lượng glucose đã trở thành một vấn đề quan trọng không chỉ trong nhiều lĩnh vực khác nhau như thực phẩm, sản xuất men, y tế và chăm sóc sức khỏe, mà còn ảnh hưởng mạnh mẽ đến chất lượng cuộc sống của con người. Sự tăng lượng đường trong khẩu phần ăn hàng ngày ngày càng gắn kết với những rủi ro sức khỏe nghiêm trọng như tiểu đường, béo phì và bệnh tim mạch. Trong số đó, tiểu đường là một căn bệnh có mối liên hệ rõ ràng nhất với nồng độ glucose trong máu, đây cũng là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và là vấn đề sức khỏe lớn đối với hầu hết các nước đã và đang phát triển. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) vào năm 2000 ước tính số người mắc bệnh tiểu đường trên toàn thế giới là 366 triệu người và dự tính con số này tiếp tục tăng lên 439 triệu người vào năm 2030. Lối sống ít vận động kết hợp với những thay đổi trong thói quen ăn uống và tình trạng béo phì ngày càng gia tăng được cho là nguyên nhân chính gây ra tỷ lệ gia tăng này [8-9].

Tại Việt Nam hiện nay, tỷ lệ người mắc bệnh đái tháo đường đang tăng nhanh chóng. Kết quả của cuộc điều tra cho thấy có khoảng 7 triệu người ở Việt Nam mắc bệnh này, trong đó hơn 55% bệnh nhân đã phát triển các biến chứng. Các biến chứng này bao gồm 34% biến chứng về tim mạch, 39,5% biến chứng về mắt và thần kinh, và 24% biến chứng về thận. Bệnh đái tháo đường gây ra nhiều hậu quả tiêu cực cho

sức khỏe, có thể dẫn đến tình trạng tàn tật và thậm chí tử vong khi không được chẩn đoán và điều trị kịp thời [10].



Hình 1. 5. Thiết bị đo đường huyết cầm tay

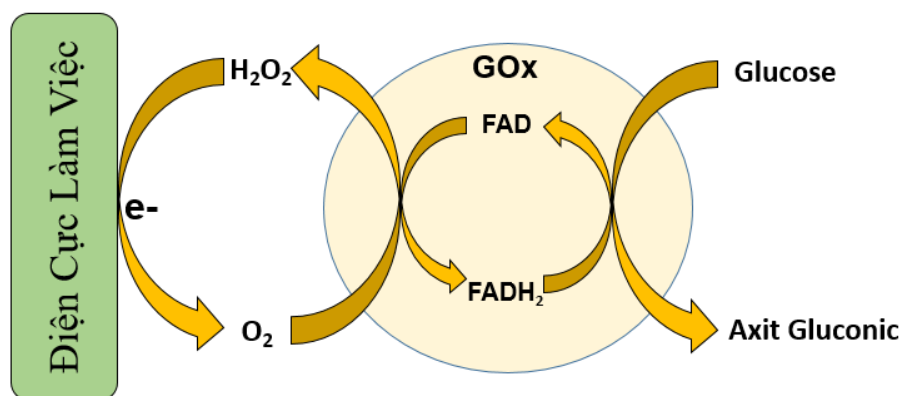
Tự theo dõi lượng glucose trong máu là một công cụ có giá trị để quản lý bệnh tiểu đường. Hiện nay, cảm biến glucose chia thành hai loại chính là cảm biến glucose quang học và cảm biến glucose điện hóa. Cảm biến glucose quang học sử dụng các phương pháp quang học như huỳnh quang, hấp thụ quang và cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR). Cảm biến quang học có ưu điểm là có khả năng phát hiện từ xa, giá thành thấp và thời gian đáp ứng nhanh. Tuy nhiên, cảm biến quang học cũng đối mặt với nhược điểm như tín hiệu dễ bị nhiễu bởi ánh sáng xung quanh và có giới hạn về khoảng nồng độ phát hiện. Cảm biến điện hóa glucose là một thiết bị có khả năng đo và định lượng nồng độ glucose thông qua tín hiệu điện, như điện thế và dòng điện. Nó bao gồm đầu thu sinh học, bộ chuyển đổi điện hóa, bộ xử lý và hiển thị tín hiệu. Đầu thu sinh học tương tác với glucose và tạo ra tín hiệu điện tương ứng. Bộ chuyển đổi điện hóa chuyển đổi tín hiệu sinh học thành tín hiệu điện đo được. Bộ xử lý xử lý tín hiệu để định lượng nồng độ glucose, và hiển thị tín hiệu giúp người dùng quan sát kết quả đo. Qua đó cảm biến glucose điện hóa có khả năng khắc phục nhược điểm này và được sử dụng rộng rãi hơn trong thực tế [11].

Trong tương lai, hy vọng rằng các thế hệ tiếp theo của cảm biến glucose dạng thiết bị đeo tay sẽ mang đến những tiến bộ vượt trội và sự tiện lợi chưa từng có cho bệnh nhân tiểu đường. Điều này sẽ cho phép bệnh nhân theo dõi mức đường huyết một cách chặt chẽ theo thời gian mà ít gây xâm lấn. Dựa trên những thành tựu đáng chú ý về độ tin cậy và độ chính xác của các thiết bị đeo tay trong thập kỷ qua, chúng ta hy vọng rằng với sự phát triển trong tương lai, bệnh nhân sẽ hoàn toàn tin cậy vào kết quả đo của các thiết bị này để đưa ra quyết định điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống của mình.

1.3. Các thế hệ cảm biến glucose

Trước những diễn biến phức tạp của tình hình bệnh liên quan đến đái tháo đường việc định lượng glucose rất quan trọng trong việc quản lý bệnh tiểu đường. Sự phát triển của các cảm biến glucose trong thế kỷ qua có thể tổng hợp lại chia thành 2 loại bao gồm cảm biến dựa trên xúc tác enzyme và không dùng enzyme và được thể hiện qua 4 thế hệ cảm biến glucose [12].

a). Thế hệ cảm biến điện hóa glucose thứ nhất



Hình 1. 6. Nguyên lý hoạt động của cảm biến glucose thế hệ thứ nhất

Cảm biến điện hóa glucose thế hệ thứ nhất được phát triển dựa trên nguyên lý sử dụng enzyme glucose oxidase (GOx) làm chất xúc tác cho phản ứng oxy hóa glucose, thông qua việc sử dụng oxy có trong môi trường tự nhiên. Quá trình này dẫn đến sự

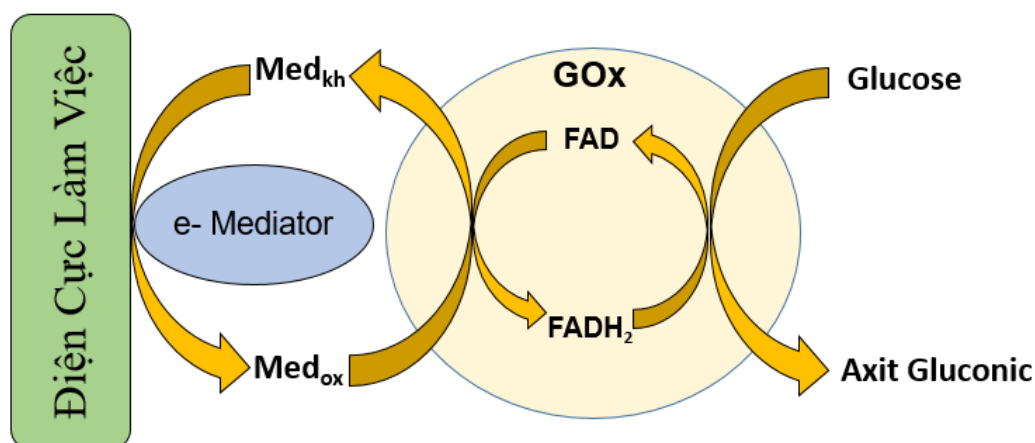
hình thành hydrogen peroxide (H_2O_2) hoặc làm giảm lượng oxy trong quá trình phản ứng xúc tác enzyme. Phương pháp đo lường nồng độ glucose thông qua hàm lượng H_2O_2 có ưu điểm đơn giản, đặc biệt thích hợp khi tích hợp vào các cảm biến thu nhỏ. Loại cảm biến này hoạt động dựa trên nguyên tắc sử dụng oxy hòa tan để liên tục oxy hóa đồng nhân tố FAD, bằng cách chuyển electron đến bề mặt điện cực [33].

Ưu điểm lớn của thế hệ cảm biến này là cấu trúc không phức tạp và khả năng tích hợp vào các thiết bị thu nhỏ, điều này rất hữu ích trong việc phát triển các công cụ chẩn đoán lâm sàng có chi phí thấp và dễ sử dụng. Tuy nhiên, nhược điểm chính của nó là yêu cầu sử dụng điện thế oxy hóa cao để đo lường H_2O_2 , điều này có thể gây ra hiện tượng nhiễu tín hiệu, làm giảm độ chính xác của phép đo. Điện thế cao này không chỉ làm tăng nguy cơ oxy hóa các chất khác trong mẫu, chẳng hạn như acetaminophen (AP), axit ascorbic (AA), và axit uric (UA), mà còn làm giảm tính chọn lọc của cảm biến đối với glucose, gây khó khăn trong việc tách biệt tín hiệu của H_2O_2 khỏi các phản ứng phụ. Các nghiên cứu trong gần 3 thập kỷ vừa qua là tập trung giải quyết vấn đề tính chọn lọc của cảm biến khi có sự xuất hiện đồng thời nhiều chất nhạy phân tích trong mẫu thực. Hai hướng tiếp cận chính được tập trung nghiên cứu để giải quyết bài toán này là kết hợp các chất xúc tác điện cho phản ứng oxy hóa khử H_2O_2 và sử dụng lớp phủ là các màng chọn lọc ion, chất phân tích dựa trên những đặc tính về cấu trúc, lỗ xốp, tính phân cực của lớp màng [13].

Ngoài ra, một vấn đề đáng kể khác của cảm biến sinh học glucose thế hệ đầu tiên là "thiếu hụt oxy," do khả năng hòa tan oxy hạn chế trong chất lỏng sinh học. Điều này có thể dẫn đến sai số đáng kể trong quá trình phân tích [34]. Để khắc phục vấn đề này, các lớp màng hạn chế khuếch tán đã được phát triển nhằm kiểm soát dòng của glucose và oxy lên bề mặt điện cực. Bên cạnh đó, việc sử dụng các điện cực dán carbon giàu oxy cũng được xem là một giải pháp hiệu quả để giải quyết tình trạng "thiếu hụt oxy," đảm bảo độ chính xác và tính tin cậy của kết quả phân tích.

Chất lượng của cảm biến glucose thế hệ thứ nhất chịu ảnh hưởng lớn bởi hàm lượng oxygen tự nhiên và các chất oxy hóa khác đồng thời tồn tại trong dung dịch phân tích. Do đó, ở thế hệ cảm biến thứ hai, các nhà nghiên cứu đã tập trung tìm kiếm một đồng cơ chất thay thế cho oxygen tự nhiên được sử dụng trong thế hệ thứ nhất [35].

b). Thế hệ cảm biến glucose thứ hai



Hình 1. 7. Nguyên lý hoạt động của cảm biến glucose thế hệ thứ hai

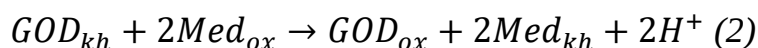
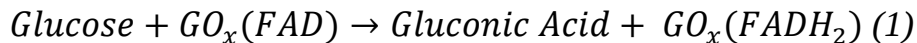
Trong thế hệ cảm biến sinh học glucose thứ hai, oxy tự do đã được thay thế bằng các chất oxy hóa-khử trung gian (Med), là những hợp chất tổng hợp nhân tạo có khả năng nhận electron hiệu quả hơn. Sự thay thế này không chỉ cải thiện hiệu suất của cảm biến mà còn giải quyết được những hạn chế cố hữu của thế hệ cảm biến đầu tiên, vốn phụ thuộc vào oxy tự do. Các chất oxy hóa-khử trung gian này có thể được liên kết trực tiếp với enzyme hoặc bao gói trong màng enzyme để tối ưu hóa quá trình truyền electron [14].

Những chất trung gian thường được sử dụng cho enzyme glucose oxidase (GOx) bao gồm các muối hữu cơ như tetrathiafulvalene-tetracyanoquinodimethane, ferrocene, quinone, ferricyanide, các phức chất kim loại chuyển tiếp, phenothiazine và noxazine. Những chất này đóng vai trò then chốt trong việc truyền electron từ enzyme đến điện cực, tạo nên tín hiệu điện để xác định nồng độ glucose trong mẫu [36].

Quá trình oxy hóa glucose trong thể hệ cảm biến thứ hai bao gồm ba bước chính [37]:

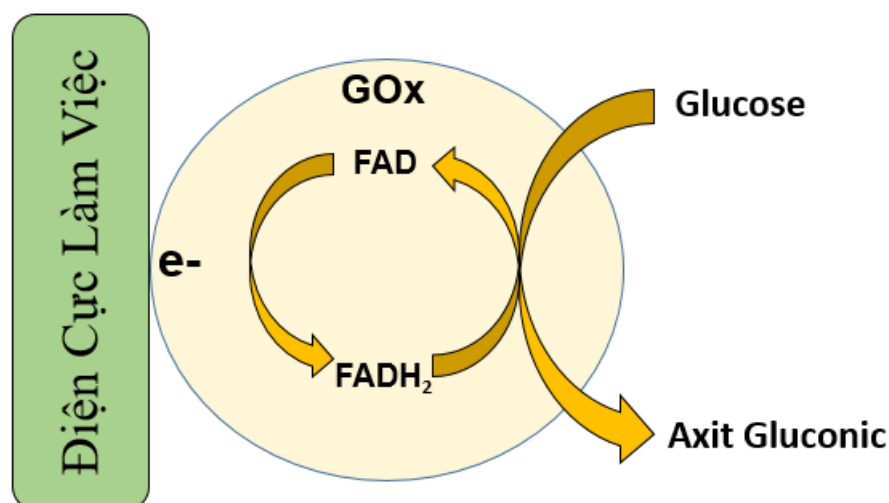
- Khử enzyme GOx(FAD): Khi glucose tiếp xúc với enzyme GOx, nó sẽ chuyển electron tới trung tâm hoạt động flavin adenine dinucleotide (FAD) của enzyme, biến đổi GOx(FAD) thành dạng khử GOx(FADH₂).
- Chuyển electron tới chất oxy hóa trung gian (Med): Electron từ GOx(FADH₂) sau đó được chuyển tới chất oxy hóa trung gian, làm thay đổi trạng thái của chất này từ dạng oxy hóa Medox sang dạng khử Medkh.
- Vận chuyển electron tới điện cực: Dạng khử của Med (Medkh) sẽ tiếp tục truyền electron tới bề mặt điện cực, tại đây Medkh sẽ bị oxy hóa ngược lại thành Medox, tạo nên tín hiệu dòng điện thay đổi. Sự thay đổi dòng điện này là cơ sở để xác định nồng độ glucose trong mẫu.

Các chuỗi phản ứng được mô tả như sau:



Trong đó Med_{kh} và Med_{ox} là dạng khử và dạng oxy hóa của chất oxy hóa khử trung gian. Dạng khử của Med sẽ bị oxy hóa ngược lại tại bề mặt điện cực, tạo nên tín hiệu dòng thay đổi, làm cơ sở cho việc xác định nồng độ của glucose. Quá trình này đòi hỏi sự tương tác hiệu quả giữa enzyme và các chất trung gian. Heller và cộng sự là người tiên phong trong việc kết nối trực tiếp trung tâm hoạt động của enzyme với điện cực. Trong nghiên cứu này, sự kết nối được thực hiện thông qua việc sử dụng phức chất [Os(bpy)₂Cl]⁺²⁺ và polyamine kết nối với điện cực thông qua sự một màng expoxy có độ dày 1 μm. Kết quả là tạo nên một cảm biến điện hóa glucose có độ nhạy lên tới 1 A cm⁻² M⁻¹ [32].

c). *Thế hệ cảm biến glucose thứ ba*



Hình 1. 8. Nguyên lý hoạt của cảm biến glucose thế hệ thứ ba

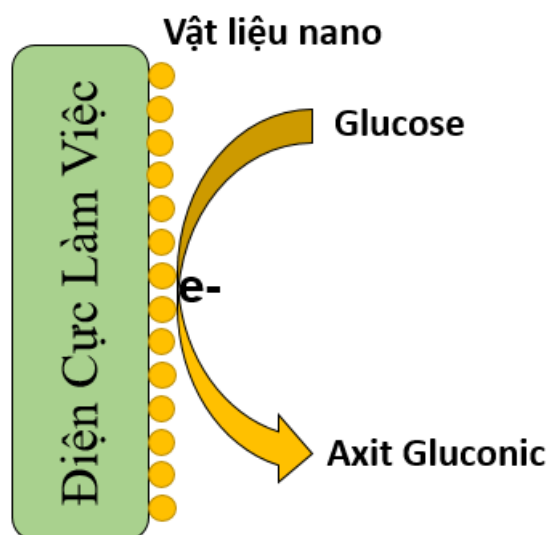
Trong thế hệ cảm biến điện hóa glucose thứ ba, các nỗ lực phát triển đã tập trung vào việc loại bỏ những phản ứng phụ không mong muốn, như sự khử của chất trung gian nhân tạo và sự khử của enzyme, nhằm nâng cao độ chính xác và hiệu quả của cảm biến. Điểm đặc trưng của thế hệ này là khả năng truyền tải electron trực tiếp từ trung tâm phản ứng của enzyme đến bề mặt điện cực mà không cần đến các chất trung gian, dù là tự nhiên hay nhân tạo. Phương pháp tiếp cận chính của thế hệ cảm biến này là sử dụng các đồng nhân tố (cofactor) để biến đổi enzyme, tạo điều kiện cho sự tương tác và truyền electron trực tiếp từ enzyme đến điện cực. Hạt nano vàng (Au) đã được nghiên cứu như một đồng nhân tố tiềm năng nhờ vào khả năng tạo ra kết nối bền vững và hiệu quả với các enzyme, giúp tối ưu hóa quá trình truyền electron [15-16].

Ngoài ra, các vật liệu có cấu trúc ống nano với kích thước dao động từ 2 đến 50 nm đã được nghiên cứu và ứng dụng. Những vật liệu này, với diện tích bề mặt lớn và khả năng khuếch đại tín hiệu cao, cho phép quá trình trao đổi electron trực tiếp giữa enzyme và điện cực diễn ra mà không cần đến các chất trung gian phức tạp,

cũng như không phụ thuộc vào nồng độ oxy tự do. Thế hệ cảm biến glucose thứ ba đã mang lại những kết quả vượt trội so với các thế hệ trước, tuy nhiên, vẫn tồn tại một số hạn chế nhất định. Một trong những thách thức chính là sự phụ thuộc vào hoạt động của enzyme, vốn dễ bị tác động bởi các yếu tố môi trường như nhiệt độ, độ pH, và độ ẩm. Những biến đổi này có thể làm giảm độ chính xác và ổn định của cảm biến.

d). Cảm biến thế hệ thứ tư

Cảm biến glucose thế hệ thứ tư với phương pháp xác định glucose trực tiếp thông qua quá trình oxy hóa, không sử dụng enzyme mà thay vào đó là sự xúc tác điện hóa từ các vật liệu trên bề mặt điện cực. Điều này giúp khắc phục những vấn đề thường gặp khi sử dụng enzyme, chẳng hạn như tuổi thọ ngắn, độ bền kém, và chi phí sản xuất cao. Mặc dù vậy, các cảm biến này vẫn gặp phải một số hạn chế đáng kể, đặc biệt là độ chọn lọc thấp hơn so với cảm biến enzyme truyền thống. Bên cạnh đó, tốc độ oxy hóa glucose cũng bị hạn chế do sự tích tụ của các sản phẩm trung gian hoặc các chất gây nhiễu trên bề mặt điện cực khi dòng điện được áp vào [17-18].

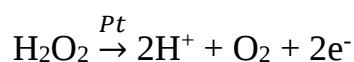


Hình 1. 9. Nguyên lý hoạt động của cảm biến glucose thế hệ thứ tư

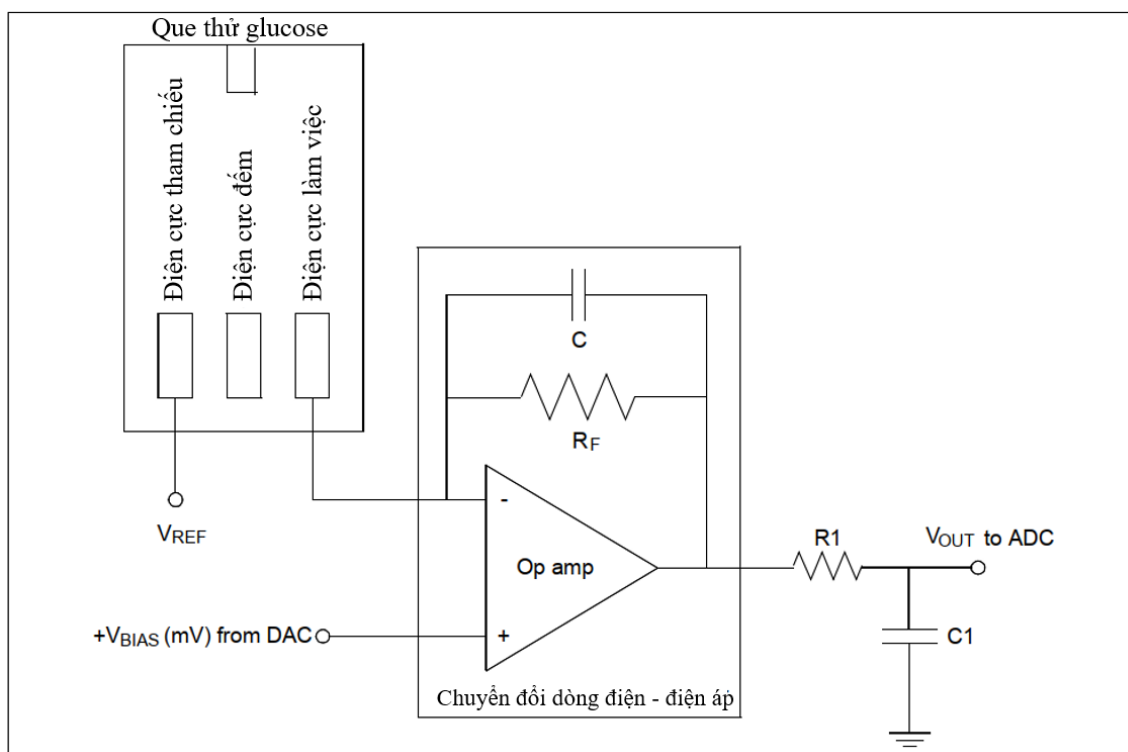
Trong giai đoạn phát triển hiện nay của thể hệ cảm biến thứ tư, các nghiên cứu chủ yếu tập trung vào việc tổng hợp và chế tạo các vật liệu thay thế enzyme nhằm cải thiện quá trình xúc tác glucose. Thay vì chỉ tập trung vào việc xác định nồng độ glucose, những nghiên cứu này khai thác tiềm năng của các vật liệu nano tiên tiến, nhờ những bước tiến đáng kể trong việc tổng hợp vật liệu và sự hiểu biết sâu rộng về các cơ chế xúc tác liên quan. Những vật liệu nano này đang được xem xét để nâng cao hiệu quả và khả năng ứng dụng của các cảm biến thể hệ mới, hứa hẹn sẽ vượt qua các giới hạn của các công nghệ trước đó.

1.4. Nguyên lý hoạt động của cảm biến điện hóa xác định glucose

Phần lớn hiện nay cảm biến điện hóa xác định glucose là máy đo điện hóa được phát triển dựa trên phương pháp Ampe kế. Cảm biến điện hóa glucose thường bao gồm ba thành phần chính: điện cực, chất xúc tác (thường là enzyme hoặc vật liệu xúc tác khác), và hệ thống chuyển đổi tín hiệu. Nguyên lý hoạt động của cảm biến điện hóa xác định glucose dựa trên sự chuyển đổi của các quá trình hóa học xảy ra trên bề mặt điện cực thành tín hiệu điện có thể đo lường và phân tích. Cụ thể nguyên lý hoạt động của cảm biến điện hóa này dựa trên quá trình oxi hóa điện hóa glucose với sự hỗ trợ của các enzyme được mô tả như sau:



Với vai trò xúc tác của enzyme Glucose Oxidase (GOD), glucose được oxi hóa bởi oxi tạo ra axit gluconic và H_2O_2 . H_2O_2 sinh ra được oxi hóa trên bề mặt điện cực và dòng điện sinh ra bởi quá trình này tỉ lệ thuận với lượng glucose có trong mẫu phân tích. Đây được xem như là thể hệ đầu tiên của cảm biến điện hóa glucose và đã được sử dụng rộng rãi trong việc theo dõi nồng độ glucose trong máu. Hình 1.10 minh họa nguyên lý làm việc của cảm biến điện hóa xác định glucose [19].



Hình 1. 10. Nguyên lý cảm biến điện hóa xác định glucose

Que thử tạo thành cảm biến sinh hóa chính nơi đặt mẫu dung dịch. Que thử có các điện cực sau:

- Điện cực làm việc: Tại đây các electron được sinh ra trong quá trình phản ứng hóa học. Điện cực này được kết nối với bộ khuếch đại dòng điện - điện áp.
- Điện cực tham chiếu: Giữ ở điện áp không đổi đối với điện cực làm việc để đẩy phản ứng hóa học mong muốn.
- Điện cực đếm (điện cực đối): Cung cấp dòng điện cho điện cực làm việc.

Hầu hết các thiết kế cảm biến điện hóa xác định glucose chỉ sử dụng hai điện cực, điện cực tham chiếu và điện cực làm việc. Điện áp tham chiếu chính xác (V_{REF}) được áp dụng cho điện cực tham chiếu và điện áp phân cực chính xác (V_{BIAS}) được áp dụng cho khối khuếch đại (op amp). Bằng cách này, sự chênh lệch điện thế chính

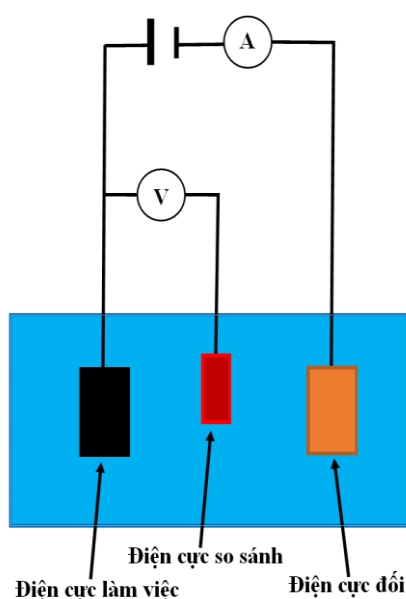
xác được duy trì giữa điện cực làm việc và điện cực tham chiếu. Điện áp này là tác nhân kích thích dòng điện đầu ra của que thử. Độ lớn của dòng điện đầu ra sau đó được sử dụng để tính toán số lượng electron được tạo ra. Mẫu dung dịch được đặt trên que thử và phản ứng của glucose với enzyme được diễn ra. Electron được tạo ra trong quá trình phản ứng hóa học. Dòng điện sẽ tương ứng với dòng điện chạy qua điện cực làm việc và điện cực tham chiếu. Dòng điện này sẽ thay đổi theo nồng độ glucose. Dòng điện được đo bằng bộ khuếch đại chuyển tiếp (bộ chuyển đổi dòng điện sang điện áp) để đo bằng Bộ chuyển đổi tương tự sang số (ADC). Đầu ra của bộ chuyển đổi được coi là sự thay đổi điện áp tương ứng với nồng độ glucose khác nhau trong dung dịch.

1.5. Phương pháp điện hóa định lượng H_2O_2 nhằm xác định nồng độ glucose

Như đã trình bày phần trước đó nghiên cứu này tập trung vào việc phát triển một thiết bị cầm tay để đo lường glucose sử dụng kỹ thuật điện hóa. Thiết bị này sử dụng hai kỹ thuật chính là kỹ thuật dòng - thời gian (chronoamperometry - CA) và kỹ thuật thế - vòng, còn gọi là thế - tuần hoàn (cyclic voltammetry - CV) [20-22]. Kỹ thuật CA được áp dụng để đo dòng điện tạo ra từ phản ứng điện hóa giữa glucose và enzyme Glucose Oxidase trên cảm biến. Thông qua việc ghi lại dòng điện theo thời gian, nồng độ glucose trong mẫu có thể được xác định chính xác và theo thời gian thực. Kỹ thuật CV sử dụng điện thế biến đổi tuyến tính để tạo ra chu kỳ thế - dòng. Khi điện thế biến đổi, các phản ứng điện hóa xảy ra trên cảm biến, tạo ra dòng điện tương ứng. Hệ thống đo được thiết kế cho phép đo nhanh và theo thời gian thực, trong khi kỹ thuật CV cung cấp thông tin về tính chất điện hóa và khả năng tái sử dụng của cảm biến. Nước ôxy già (H_2O_2) là một chất phân tích quan trọng và là chất oxy hóa mạnh thường được khử trùng y tế, môi trường và thực phẩm. Hơn nữa, H_2O_2 là sản phẩm cuối cùng của phản ứng enzyme oxidase [23-24]. Do đó, xây dựng thành công một hệ thống đo lường H_2O_2 là cơ sở để xác định nồng độ glucose [25-28].

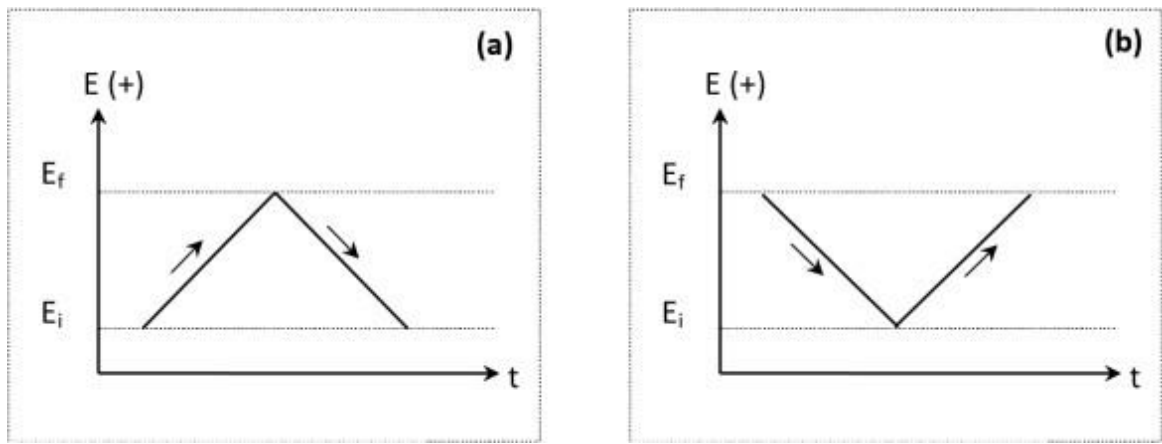
Phương pháp điện hóa

Thông thường hệ điện hóa sử dụng hai điện cực chính, thường được biết đến là cathode và anode, hoặc còn được gọi là điện cực làm việc và điện cực so sánh. Tuy nhiên, trong một số trường hợp điện cực so sánh (RE) gặp khó khăn trong việc duy trì một điện thế ổn định khi có dòng điện chạy qua, làm cho việc xác định chính xác điện thế của điện cực làm việc (WE) trở nên khó khăn. Để giải quyết vấn đề này, chúng tôi đã thêm một điện cực thứ ba vào hệ điện hóa, đảm nhận vai trò nhận dòng điện. Một vôn kế được kết nối giữa điện cực làm việc và điện cực so sánh, trong khi điện cực thứ ba được kết nối tiếp với ampe kế và nối vào cực còn lại của nguồn điện. Kết quả, có khả năng đo chính xác điện thế của điện cực làm việc cả khi có hoặc không có dòng điện chạy qua, đồng thời đảm bảo rằng điện cực so sánh luôn giữ được điện thế không đổi. Tóm lại, hệ điện hóa với ba điện cực đã trở thành một công cụ phổ biến cho nghiên cứu các quá trình điện hóa. Trong đó, điện cực đầu tiên thường được biểu diễn là điện cực cần nghiên cứu hoặc được gọi là điện cực làm việc (WE); điện cực thứ hai là điện cực so sánh (RE); và điện cực thứ ba thường được biết đến như điện cực đối (CE) hoặc điện cực phụ trợ (AE), như được minh họa trong Hình 1. 11 [20].



Hình 1. 11. Mô hình hệ điện hóa ba điện cực

Phương pháp Von-Ampe vòng (CV) hoạt động dựa trên nguyên lý cơ bản là áp một điện thế biến đổi tuyến tính lên điện cực làm việc. Điều này được thể hiện qua vận tốc quét v (V/s), là đặc trưng quan trọng của sự biến đổi. Điện thế tại điện cực được so sánh với một điện cực chuẩn, phụ thuộc vào thế ban đầu E_i (initial potential), thế kết thúc E_f (final potential) và vận tốc quét v . Mối quan hệ phụ thuộc trong phương pháp CV được minh họa trong Hình 1.12 [20,29].



Hình 1. 12. Quan hệ phụ thuộc E - t trong phương pháp CV::

a) chu kỳ oxi hóa. b) chu kỳ khử.

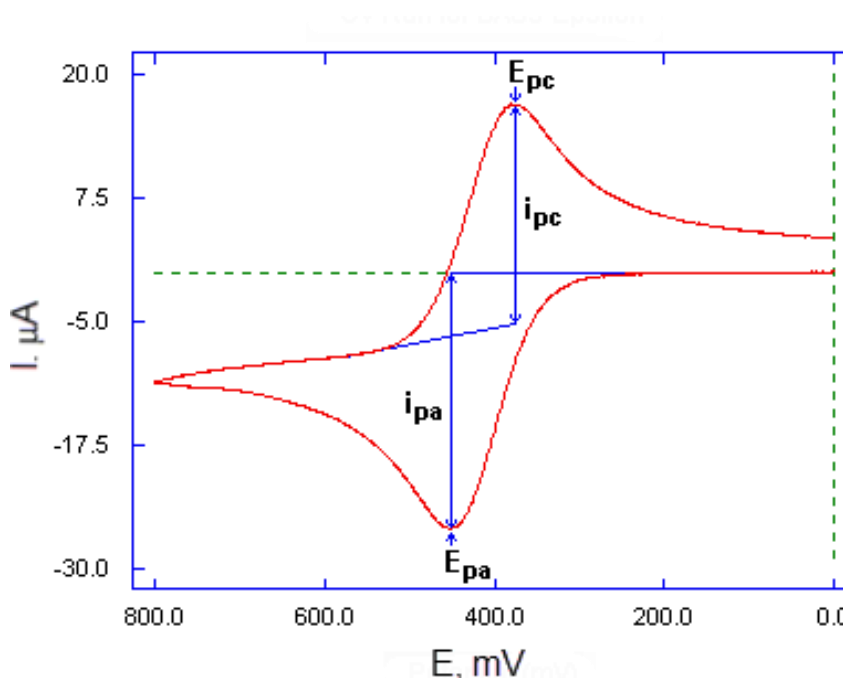
Trong nửa chu kì oxi hoá, ta có: $E(t) = E_i + v \times t$ khi quét theo chiều dương và $E(t) = E_f - v \times t$ khi quét theo chiều ngược lại.

Trong nửa chu kì khử, ta có: $E(t) = E_i - v \times t$ khi quét theo chiều dương, và $E(t) = E_f + v \times t$ khi quét theo chiều ngược lại.

Với các điện cực thông thường, người ta quan sát thấy rằng chiều cao của pic, hay cường độ dòng cực đại (I_p), tỷ lệ thuận với nồng độ chất và căn bậc hai của tốc độ quét thế, tuân theo hệ thức Randles-Sevcik:

$$I_p = (2,69.10^5) \times n^{3/2} \times A \times D^{1/2} \times C_i \times v^{1/2} \quad (1)$$

trong đó: n là số điện tử tham gia phản ứng; v là tốc độ quét thế (V/s); A là diện tích điện cực (cm^2); C_i là nồng độ chất điện hoạt (mol/l) và D là hệ số khuếch tán (cm^2/s) [30].



Hình 1. 13. Đường cong volt-ampe tuần hoàn trong trường hợp có chất hoạt động điện hóa và phản ứng xảy ra thuận nghịch

Đối với vi điện cực có kích thước nhỏ, khi tốc độ quét tăng thì dòng không tuân theo công thức (1) mà thay vào đó tăng phù hợp với tính chất của một vi điện cực theo biểu thức:

$$I_{ss} = n \times F \times A \times D \times C_i / r = 4 \times \pi \times n \times F \times D \times C_i \times r \quad (2)$$

trong đó I_{ss} là giá trị dòng trạng thái ổn định; n là số điện tử tham gia phản ứng; A là diện tích điện cực (cm^2); D là hệ số khuếch tán (cm^2/s); F là hằng số Faraday và C là nồng độ chất điện hoạt, r là bán kính điện cực.

Trên thực tế, do sự biến đổi nhanh chóng của điện thế, thậm chí trong trường hợp phản ứng điện cực thuận nghịch, chất khử trong quá trình phân cực catot (quá

trình nhận điện tử từ điện cực), không kịp rời khỏi bề mặt điện cực (do giới hạn bởi khuếch tán) mà lại bị oxy hóa trở lại trong lần hai của chu trình phân cực anot (nhường điện tử cho điện cực). Do đó, luôn xuất hiện một sự chênh lệch giữa thế của đỉnh pic anot (E_{pa}) và thế của pic catot (E_{pc}), tạo nên một dạng đường Von-Ampe vòng đặc trưng. Trong trường hợp có chất hoạt động điện hóa và phản ứng xảy ra theo chiều thuận nghịch với hệ số khuếch tán của dạng oxy hóa và dạng khử bằng nhau. Cường độ dòng điện ở đỉnh pic (chiều cao pic) tỷ lệ thuận với nồng độ chất hoạt động điện trong dung dịch và căn bậc hai của tốc độ quét thế ($\nu^{1/2}$), với hằng số tỷ lệ phụ thuộc vào số điện tử trao đổi trong phản ứng và hệ số khuếch tán của chất tham gia phản ứng. Có thể xác định số điện tử trao đổi n trong phương trình Nernst từ khoảng cách thế giữa pic anot và pic catot.

Hiệu điện thế giữa thế pic anot E_{pa} và thế pic catot E_{pc} đối với quá trình thuận nghịch được mô tả bởi phương trình:

$$\Delta E = E_{pc} - E_{pa} = \frac{0,59}{n} \text{ (V)} \quad (3)$$

Phương pháp Von-Ampe vòng là một công cụ quan trọng giúp hiểu rõ được bản chất của phản ứng điện cực. Thật vậy, trong trường hợp phản ứng điện hóa không theo chiều thuận nghịch, dạng của phổ CV sẽ thay đổi theo vận tốc quá trình di chuyển điện tích. Đối với các chất hoạt động điện hóa hấp thụ đơn lớp trên bề mặt điện cực, dạng phổ CV cũng trải qua sự biến đổi so với trường hợp chúng chỉ xuất hiện trong dung dịch điện phân. Trong ngữ cảnh đó, chiều cao pic không tỷ lệ thuận với $\nu^{1/2}$ mà tỷ lệ thuận với ν và độ hấp phụ của các chất hoạt động điện hóa trên bề mặt điện cực; diện tích pic cũng tỷ lệ thuận với độ hấp phụ; nhờ đó có thể xác định các thông số như diện tích bề mặt điện cực bị che phủ từ đó dự đoán định hướng của chất hoạt động điện hóa trên bề mặt điện cực. Khi thực hiện đo CV trên bề mặt điện cực rắn, đường CV sẽ trở nên ổn định nếu sản phẩm phản ứng không thay đổi [31].

Tuy nhiên, phương pháp này cũng mang theo một số hạn chế, chủ yếu là độ nhạy kỹ thuật CV không cao, do không loại bỏ được dòng tụ điện. Dòng tổng cộng I bị khống chế bởi dòng faraday I_f và dòng tụ điện I_c . Ta có:

$$I = I_f + I_c = I_f + Cd \times (dE/dt) = I_f + Cd \times v \quad (4)$$

Trong đó, dòng tụ điện I_c tỉ lệ với vận tốc quét v , do đó nếu vận tốc quét càng lớn thì dòng tổng I càng phụ thuộc mạnh vào dòng I_c . Nếu vận tốc quét càng tăng, thời gian càng ít để đưa điện cực về trạng thái cân bằng, do đó một hệ thuận nghịch ở vận tốc quét thấp có thể trở thành hệ bán thuận nghịch ở vận tốc quét lớn.

KẾT LUẬN CHƯƠNG 1

Trong chương này, chúng ta tìm hiểu tổng quan về cảm biến sinh học và ứng dụng của nó trong thực tế. Cảm biến điện hóa xác định glucose, các thể hệ cảm biến cũng được giới thiệu và lý giải về nguyên lý hoạt động của nó. Chúng ta đã thấy rằng cảm biến điện hóa là một công nghệ tiên tiến và phổ biến để xác định nồng độ glucose, vượt trội hơn so với các phương pháp quang học truyền thống. Các thể hệ cảm biến glucose cũng đã được đề cập trong chương này. Chúng ta đã thấy sự tiến bộ vượt bậc từ các phương pháp quang học đến phương pháp điện hóa. Các cảm biến glucose đầu tiên sử dụng phương pháp quang học như huỳnh quang và hấp thụ quang, tuy nhiên, chúng đối mặt với nhược điểm như tín hiệu bị nhiễu bởi ánh sáng xung quanh và hạn chế về khoảng nồng độ phát hiện. Điều này đã thúc đẩy sự phát triển của các cảm biến điện hóa, mang lại độ chính xác cao hơn và không bị ảnh hưởng bởi ánh sáng xung quanh.

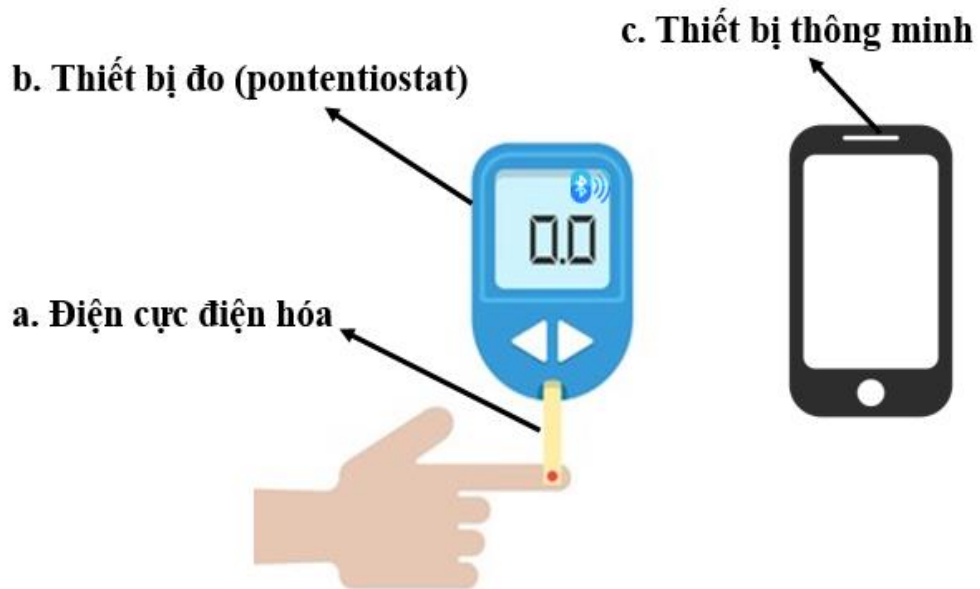
Một phương pháp điện hóa định lượng H_2O_2 đã được trình bày như một cách tiếp cận để xác định nồng độ glucose. Bằng cách sử dụng enzyme glucose oxidase, glucose tương tác để tạo ra H_2O_2 như một sản phẩm phụ, và cảm biến điện hóa sử dụng các điện cực và enzyme để đo lường nồng độ H_2O_2 , từ đó suy ra nồng độ glucose trong mẫu. Phương pháp này đã được chứng minh là hiệu quả và đáng tin cậy trong việc xác định glucose. Chương tiếp theo sẽ tập trung vào các kỹ thuật và phương pháp cụ thể hơn để xây dựng thiết kế và chế tạo cảm biến cầm tay glucose.

CHƯƠNG 2: THIẾT KẾ THIẾT BỊ CẢM BIẾN CẦM TAY ĐỊNH LƯỢNG H_2O_2 NHẪM XÁC ĐỊNH NỒNG ĐỘ GLUCOSE

2.1. Tính năng và yêu cầu kỹ thuật của thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 nhằm xác định nồng độ glucose

Trong thời gian gần đây, cùng với sự tiến bộ của các hệ thống cảm biến điện hóa và cảm biến sinh học đã thu hút sự chú ý lớn. Một số phương pháp phân tích điện hóa đã được phát triển để phát hiện các chất cần được phân tích, bao gồm phương pháp đo dòng- thời gian (chronoamperometry - CA) và đo thế-vòng (cyclic voltammetry - CV). Thể hiện rõ nhất trên thực tế công nghệ này đã được ứng dụng trên các thiết bị cảm biến điện hóa xác định glucose đã được thương mại rộng rãi bởi các công ty như Omron, Urigh, Accu Chek, MediSmart, General Life... Không có gì ngạc nhiên khi những sản phẩm thương mại này thường có chi phí khá cao, hạn chế về các tính năng như theo dõi thông minh và đưa ra đánh giá tổng quan về tình trạng sức khỏe dựa trên kết quả đo thường ngày. Đồng thời, các thành phần như thiết kế và nguyên lý của những sản phẩm thương mại là độc quyền và không thể tiếp cận được đối với những người cần phát triển một bộ thiết bị phù hợp phục vụ cho nghiên cứu, giáo dục và tích hợp sản phẩm, từ đó hạn chế khả năng sử dụng của thiết bị.

Từ những thực tiễn đó, trong chương này học viên trình bày kết quả thiết kế một thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 nhằm xác định nồng độ glucose. Hình 2.1 là mô hình hướng đến của thiết bị định lượng H_2O_2 nhằm xác định nồng độ glucose dựa trên phương pháp điện hóa điện hóa và trên cơ sở nguyên lý phương pháp phân tích điện hóa kỹ thuật thế - vòng, còn gọi là thế - tuần hoàn (cyclic voltammetry - CV).



Hình 2. 1. Mô hình thiết bị đo glucose trong máu

Mô hình thiết bị đo bao gồm:

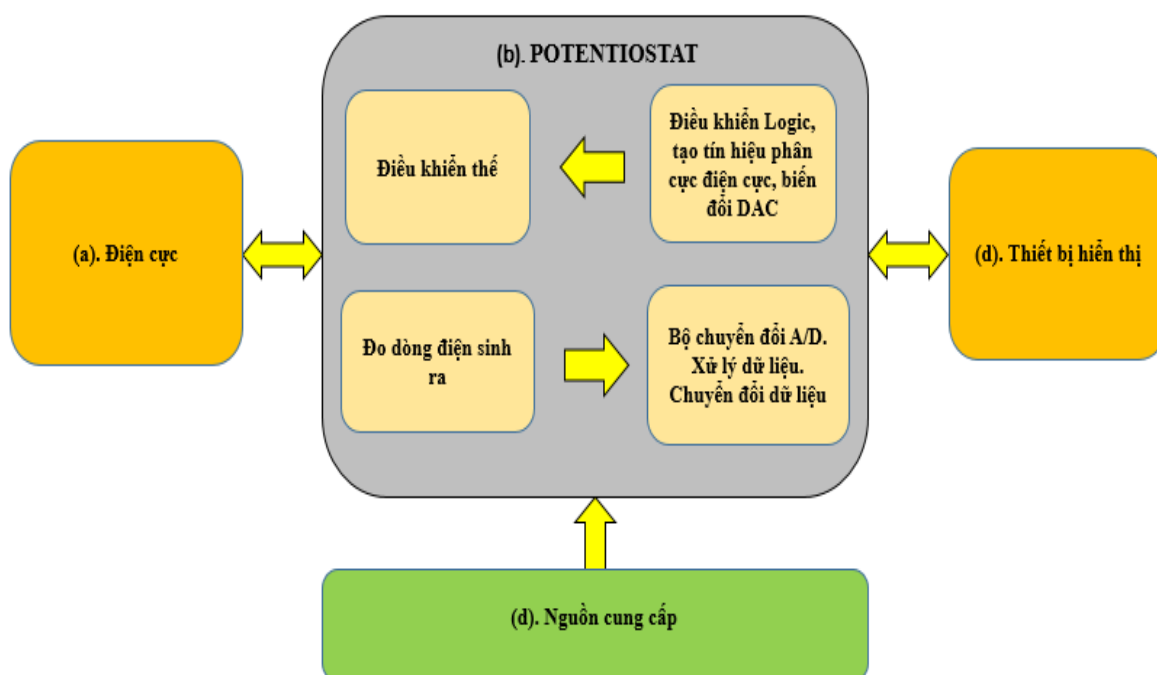
- a) Phần điện cực điện hóa: kết hợp tương thích với các loại điện cực điện hóa
- b) Phần thiết bị đo (pontentiostat): xử lý tín hiệu đo thành nồng độ glucose tương ứng
- c) Thiết bị thông minh: Theo dõi, lưu trữ và dựa vào các kết quả đo đưa ra đánh giá ban đầu về tình trạng sức khỏe.

Nhằm khắc phục những hạn chế trên các thiết bị cảm biến hiện đang còn tồn đọng, thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 xác định nồng độ glucose được học viên thiết kế với mục tiêu các tính năng và yêu cầu kỹ thuật như sau:

- Thiết kế nhỏ gọn, dễ dàng mang theo: Thiết bị có kích thước nhỏ gọn, thuận tiện cho việc sử dụng cá nhân và di động, đáp ứng nhu cầu theo dõi sức khỏe liên tục ở mọi nơi.

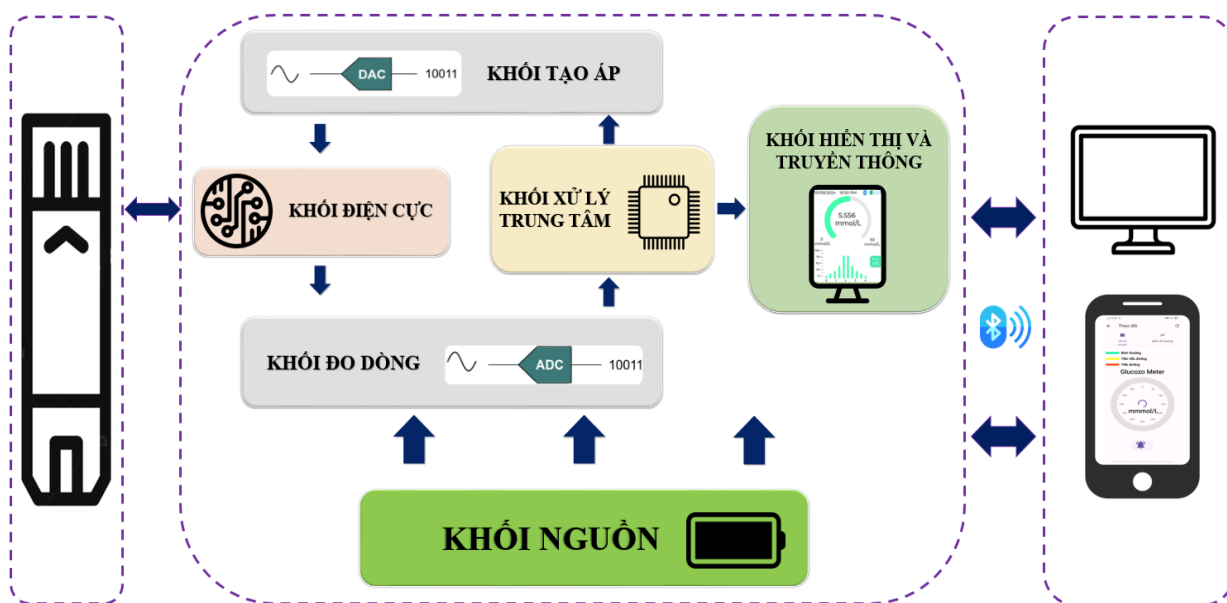
- Cấu hình cao: Thiết bị tích hợp sẵn các bộ chuyển đổi ADC và DAC với độ phân giải cao, đảm bảo khả năng đo lường chính xác và đáng tin cậy.
- Màn hình cảm ứng và giao diện thân thiện: Thiết bị được trang bị màn hình cảm ứng để hiển thị các thông tin đo lường một cách rõ ràng và dễ hiểu, đồng thời giao diện người dùng được thiết kế đơn giản, dễ sử dụng.
- Kết nối không dây: Thiết bị có khả năng kết nối không dây với các thiết bị thông minh khác như điện thoại hoặc máy tính bảng thông qua Bluetooth hoặc Wi-Fi, cho phép người dùng theo dõi và điều khiển quá trình đo từ xa.
- Tương thích với nhiều loại điện cực: Thiết bị có thể kết hợp với các loại điện cực điện hóa khác nhau, phục vụ cho việc phân tích đa dạng và linh hoạt trong các nghiên cứu và ứng dụng khác nhau.
- Khả năng định lượng H_2O_2 : Thiết bị có khả năng định lượng H_2O_2 làm cơ sở để xác định nồng độ glucose thông qua phản ứng điện hóa.
- Thiết bị có khả năng quét CV với dải điện thế rộng, có thể thiết lập mềm từ 0VDC đến 5VDC với độ phân giải 1.2 mV (DAC 12 bit), và đo lường dòng điện từ -250 μA đến 250 μA với độ phân giải 76.3 μV (ADC 16 bit).
- Dải đo nồng độ H_2O_2 : Thiết bị có khả năng đo dải rộng nồng độ H_2O_2 tương ứng với các mức nồng độ glucose từ thấp đến cao đảm bảo các mức độ chỉ số đường huyết trong máu.
- Thời gian phản hồi: Thiết bị cần có thời gian phản hồi nhanh chóng, cho phép người dùng nhận được kết quả đo lường chỉ trong vài giây.
- Nguồn điện và thời gian hoạt động: Thiết bị sử dụng pin với dung lượng đủ để hoạt động liên tục trong nhiều ngày, và có khả năng sạc lại nhanh chóng.

2.2. Thiết kế chức năng và sơ đồ khối thiết bị



Hình 2. 2. Nguyên lý hệ điện hóa và cảm biến điện hóa

Để đáp ứng được những tính năng và yêu cầu của thiết bị cảm biến, Hình 2.2 là sơ đồ khối chức năng của một hệ điện hóa. Trong đó, (b) được đại diện cho một thiết bị điện tử quan trọng, được gọi là potentiostat. Potentiostat có nhiều chức năng quan trọng như sau: tạo và áp dụng điện áp quét trên điện cực cảm biến điện hóa, đo lường dòng điện được tạo ra trên điện cực, chuyển đổi giá trị dòng điện đã đo thành lượng chất cần phân tích trong dung dịch, và truyền thông tin về hoạt động của máy tới bộ phận chỉ thị (bao gồm điện áp quét, dòng điện đo được, lượng chất phân tích, và các thông số liên quan khác). Dựa trên cơ sở các tính năng trên học viên đề xuất một sơ đồ khối chức năng cho một potentiostat cụ thể như Hình 2.3.



Hình 2. 3. Sơ đồ nguyên lý của potentiostat

Hình 2.3 là một potentiostat hoàn chỉnh bao gồm các khối cụ thể như sau:

- Khối nguồn có chức năng cung cấp nguồn điện chính xác cho các hoạt động điện hóa. Đảm bảo ổn định trong suốt quá trình hoạt động. Được tích hợp pin và mạch sạc pin mang lại tính linh hoạt và tiện lợi cho người sử dụng
- Khối điện cực bao gồm có 3 điện cực, điện cực làm việc (WE), điện cực đối (CE) và điện cực tham chiếu (RE). Khối điện cực có khả năng tương thích, linh hoạt với các điện cực cảm biến có sẵn trên thị trường hoạt động theo kỹ thuật điện hóa quét thế vòng tuần hoàn CV.
- Khối tạo điện áp nhận tín hiệu điều khiển từ vi điều khiển dưới dạng số (digital signal) và chuyển đổi thành tín hiệu tương tự (analog signal) với mức điện áp cụ thể và cố định. Sau đó được khuếch đại và loại bỏ can nhiễu để áp nên điện cực cảm biến hay nói cách khác đây là quá trình chuyển đổi DAC, khuếch đại và lọc nhiễu.
- Khối đo dòng điện có chức năng nhận biết dòng điện rất nhỏ (μA) và chuyển đổi nó thành tín hiệu có thể đo được bởi khối xử lý trung tâm. Để thực hiện

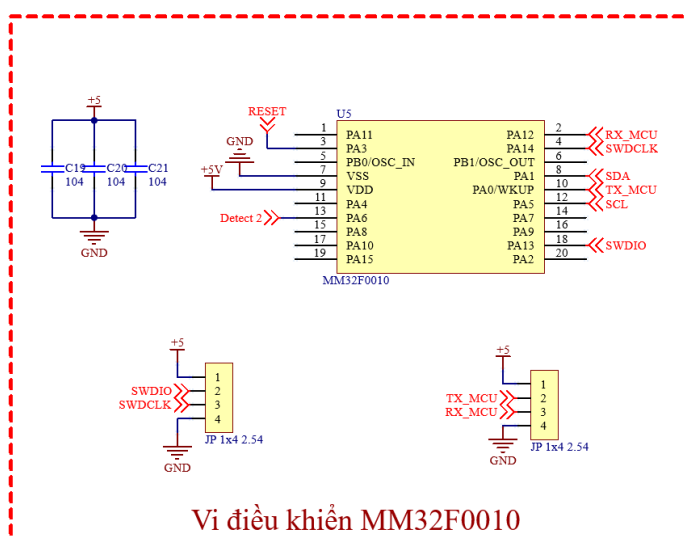
điều này khối đo dòng điện có các năng chuyển đổi tín hiệu dòng sang tín hiệu điện áp, loại bỏ tín hiệu nhiễu, khuếch đại tín hiệu đến dải điện áp có thể đo và biến đổi tín hiệu điện áp thành dữ liệu số cho phép khối xử lý trung tâm thực hiện các phép đo và xử lý tiếp theo.

- Khối xử lý trung tâm là một thành phần quan trọng trong hệ điện hóa. Nó có nhiệm vụ nhận và xử lý các tín hiệu từ các khối khác trong hệ thống để thực hiện các chức năng và tính toán cần thiết. Cụ thể khối tạo ra điện áp quét và điều khiển chu trình quét tới điện cực cảm biến dựa trên thông tin hoạt động được lưu trữ hoặc nhận từ máy tính hoặc thiết bị di động. Đồng thời, khối này đo và chuyển đổi thông tin về chất phân tích qua khối đo dòng điện. Ngoài ra, khối xử lý trung tâm cũng có khả năng kết nối và truyền thông tin hoạt động của nó đến máy tính hoặc thiết bị di động thông qua khối truyền thông.
- Khối hiển thị có nhiệm vụ hiển thị thông tin và kết quả đo với giao diện người dùng trực quan. Khối hiển thị nhận thông tin từ khối xử lý trung tâm và hiển thị các thông số quan trọng như giá trị đo, thời gian đo, đồ thị và lịch sử kết quả đo.
- Khối truyền thông trong potentiostat cho phép nó kết nối với các thiết bị thông minh khác, như điện thoại di động hoặc máy tính, thông qua các giao thức như Bluetooth, Wi-Fi hoặc USB. Điều này giúp potentiostat có khả năng truyền và nhận thông tin, dữ liệu và lệnh điều khiển. Khối truyền thông mở ra khả năng tích hợp và tương tác linh hoạt hơn với các ứng dụng và phần mềm khác, mang lại sự thuận tiện và quản lý hiệu quả hơn cho người dùng.

2.3. Thiết kế phần cứng

2.3.1. Thiết kế khối xử lý trung tâm, khối tạo áp và khối đo dòng

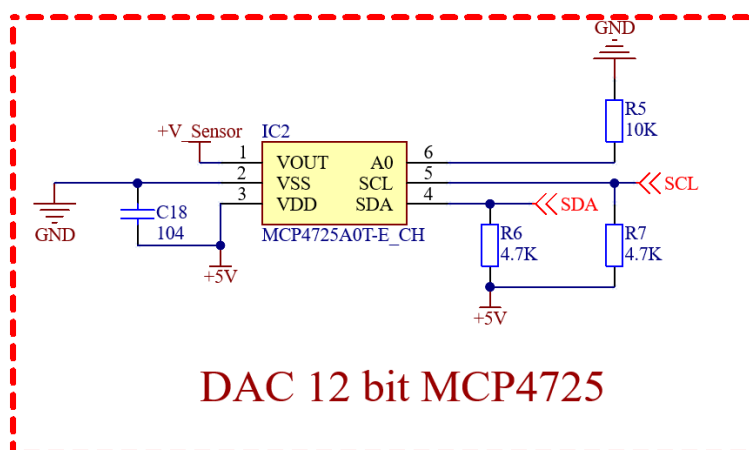
Như học viên đã trình bày ở phần mở đầu, một trong các mục tiêu của thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 nhằm xác định glucose được thiết kế nhỏ gọn, cấu hình cao, chi phí thấp, tích hợp sẵn các bộ ADC, bộ chuyển đổi DAC. Muốn tối ưu hóa kích thước của thiết bị thì thiết kế cần phải tối giản chức năng và tích hợp hóa các khối. Qua khảo sát học viên thấy được trên thị trường hiện nay có rất nhiều các hãng chip đã đưa ra những mẫu vi điều khiển với cấu hình rất cao, tích hợp đa chức năng trên một chip, nhưng đồng thời cũng kéo theo giá thành sẽ cao hơn so với các vi điều khiển khác. Từ đó qua quá trình nghiên cứu và tìm hiểu học viên quyết định lựa chọn chip MM32F0010 của hãng MindMotion để phát triển thiết bị điện tử (potentiostat) cho thiết bị điện hóa cầm tay dựa trên vi điều khiển.



Hình 2. 4. Sơ đồ nguyên lý của khối vi điều khiển

MM32F0010 là một vi điều khiển 32 bit sử dụng lõi ARM Cortex M0 hiệu suất cao, tần số hoạt động cao nhất lên tới 72 MHz, trang bị đầy đủ các giao diện truyền thông cơ bản như UART, I2C, SPI. Với mục tiêu tối giản hóa ổn định thì

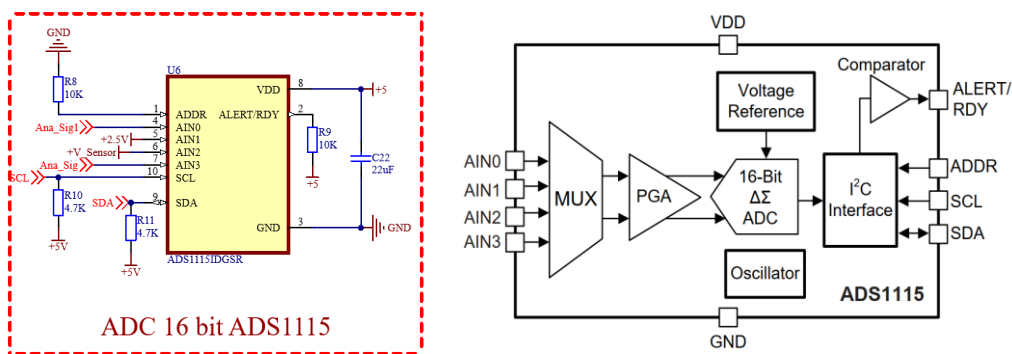
chipMM32F0010 hoàn toàn đáp ứng được những yêu cầu đặt ra. Chip thực hiện hai chức năng chính điều khiển tải điều áp ra điện cực đối (CE), và đo dòng điện từ điện cực làm việc (WE), những chức năng này được thực hiện qua hai khối DAC 12 bit và ADC 16 bit đã được tích hợp.



Hình 2. 5. Sơ đồ nguyên lý khối tạo áp

DAC 12 bit MCP4725 cho phép tạo ra các mức điện áp ở dải rộng 0VDC đến 5VDC với độ phân giải 1.2mV (12 bit). Trong quá trình hoạt động, chipMM32F0010 điều khiển khối DAC MCP4725 qua giao tiếp I2C để tạo ra điện áp tương tự cho mạch khuếch đại thuật toán. Mạch khuếch đại thuật toán so sánh điện áp từ DAC với điện thế trên điện cực RE rồi xuất điện áp ra điện cực đối CE.

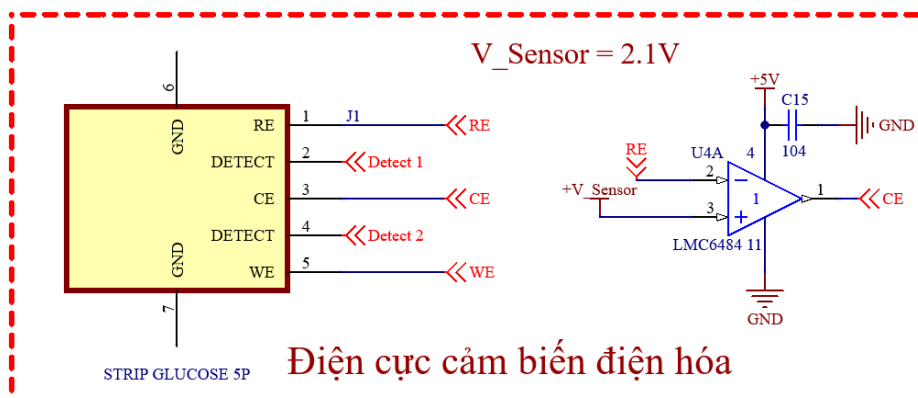
Khối đo dòng điện được tích hợp với ADC 16 bit ADS1115 cho phép đọc 4 kênh đầu vào (Input) cùng một lúc, tốc độ lấy mẫu lên đến 860 SPS (mẫu/giây), được tích hợp bộ lọc, bộ khuếch đại PGA có thể thiết lập bằng phần mềm phù hợp cho việc đo lường các loại cảm biến khác nhau. Sau khi quá trình chuyển đổi dòng điện đo từ điện cực làm việc WE thành điện áp, tín hiệu đi qua mạch ghép kênh MUX, sau đó được đưa đến bộ khuếch đại PGA để khuếch đại tín hiệu đầu vào. Cuối cùng tín hiệu được chuyển đến bộ ADC 16 bit và chuyển thành dạng tín hiệu cho vi điều khiển thông qua giao thức I2C. Sơ đồ nguyên lý được thể hiện qua Hình 2.6 dưới đây.



Hình 2. 6. Sơ đồ nguyên lý khối đo dòng

Như vậy với việc lựa chọn và kết hợp chip MM32F0010, DAC MCP4725 12 bit và ADC ADS1115 16 bit thành một khối đồng nhất giúp nâng cao cấu hình của thiết bị đo cảm biến, không phụ thuộc nhiều vào cấu hình vi điều khiển. Thiết kế này tạo ra một thiết bị nhỏ gọn, chi phí thấp, ổn định và dễ dàng tiếp cận đến người nghiên cứu.

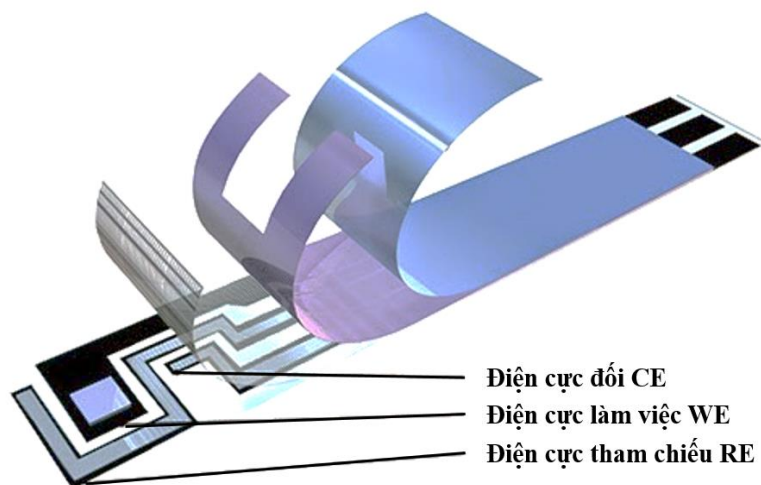
2.3.2. Thiết kế khối điện cực đo



Hình 2. 7. Sơ đồ nguyên lý khối điện cực

Thiết kế mạch cho cảm biến điện hóa dựa trên ba điện cực là phần quan trọng của thiết bị cảm biến. Để cấp nguồn cho cảm biến, cần phải nạp điện áp đo giữa điện cực làm việc (WE) và điện cực tham chiếu (RE), đồng thời đọc dòng điện từ mạch giữa điện cực làm việc (WE) và điện cực đếm (CE). Hình 2.7 là sơ đồ nguyên lý của khối

điện cực dựa trên phương pháp điện hóa 3 điện cực, điện cực tham chiếu (RE), điện cực đối (CE) và điện cực làm việc (WE). Với thiết kế này thiết bị có thể tương thích với nhiều loại điện cực đã được thương mại hóa với cấu trúc ba điện cực như Hình 2.8 dưới đây.

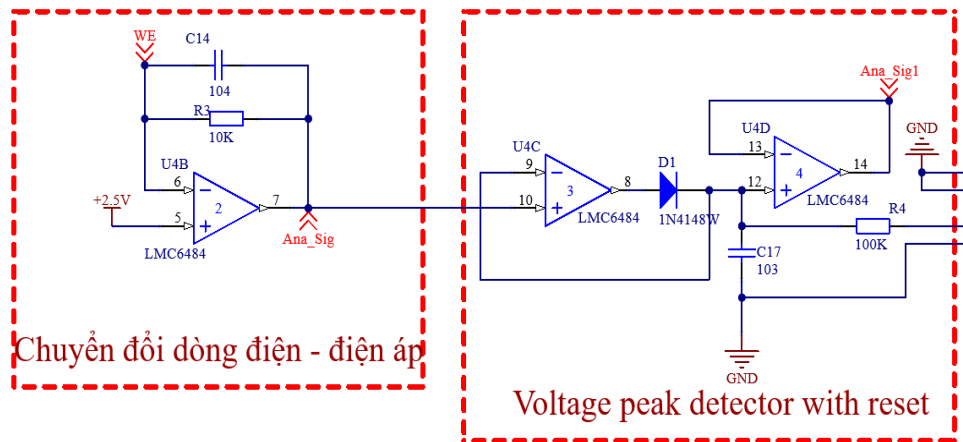


Hình 2. 8. Cấu trúc điện cực ba điện cực

Cụ thể trong bản thiết kế này để điện thế giữa hai điện cực WE (2.5V) và RE (2.1V) là 0.4V, lúc này chip xử lý điều khiển DAC để tạo ra mức điện áp 2.1V kết nối với đầu vào không đảo và đầu vào đảo còn lại được kết nối với điện cực tham chiếu RE trên khối khuếch đại thuật toán. Điện áp trên cực đối CE sẽ được tạo ra từ khối so sánh này. Dòng điện được sinh ra trong quá trình điện hóa giữa hai điện cực làm việc (WE) và điện cực đếm (CE) chính là tín hiệu mà ta cần đo.

Để chuyển đổi tín hiệu dòng điện sinh ra thành điện áp để vi điều khiển có thể đọc được học viên áp dụng bộ khuếch đại Transimpedance (TIA). Bộ khuếch đại TIA đưa ra điện áp được khuếch đại tỷ lệ thuận với dòng điện rất nhỏ (cỡ μA) trên điện cực WE, để xử lý các hiện tượng can nhiễu, rung dao động mạch được bổ sung thêm một linh kiện tụ động tụ điện. Hai thành phần tụ động điện trở R Và C được

mắc song song giữa đầu vào đảo và đầu ra của bộ khuếch đại được biểu diễn qua sơ đồ nguyên lý Hình 2.9.



Hình 2. 9. Sơ đồ nguyên lý khối chuyển đổi dòng điện - điện áp

Thông thường để xác định điện áp bộ khuếch đại TIA áp dụng công thức:

$$V_{out} = -I_s \times R_s \quad (5)$$

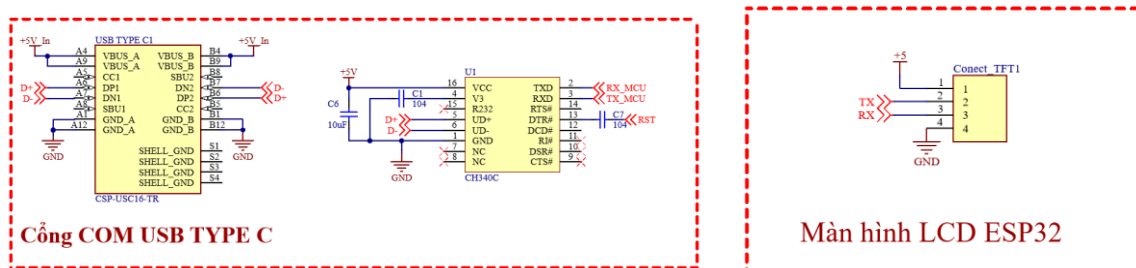
Trong đó V_{out} là điện áp đầu ra qua mạch TIA; I_s là giá trị dòng điện trên điện cực WE; R_s là giá trị điện trở mắc nối tiếp giữa đầu vào đảo và đầu ra khuếch đại. Tuy nhiên trên nguyên lý trên, điện áp 2.5V được đặt vào đầu vào không đảo của bộ khuếch đại TIA vì vậy điện áp ra được tính theo công thức sau:

$$V_{out} = (I_s \times R_s) + 2.5 \quad (6).$$

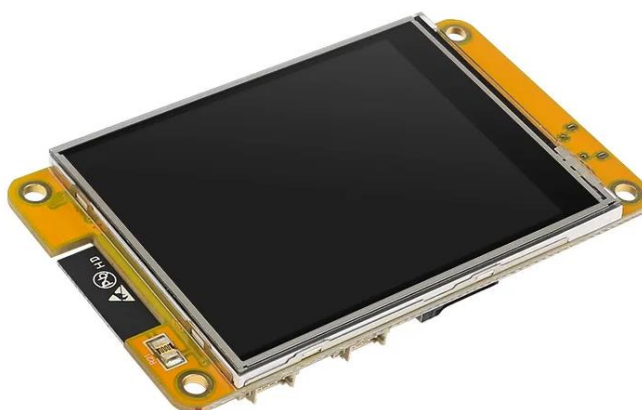
Qua biểu thức (6) ta thấy được để thay đổi độ nhạy cũng như dải đo của hệ điện hóa có thể thiết lập được. Đồng thời hệ được tích hợp khối phát hiện tín hiệu đỉnh (Voltage peak) qua bộ so sánh hồi tiếp âm điều này giúp thiết bị có thể xử lý và đo đạc dễ dàng. Với thiết kế này việc xây dựng một khối điện cực hệ điện dựa trên phương pháp ba điện cực cho phép thiết bị có thể kết nối với các điện cực rời và điện cực in đã được thương mại hóa.

2.3.3. Thiết kế khối hiển thị, truyền thông

Hệ điện hóa được trang bị khối hiển thị và truyền thông nâng cao tính linh hoạt trong quá trình sử dụng. Pontentiostat được tích hợp màn hình hiển thị LCD cảm ứng không chỉ hiển thị, lưu kết quả đo chỉ tiết với giao diện trực quan đồng thời có thể giúp người dùng tương tác và điều khiển thiết bị hoặc kết nối với các thiết bị thông minh khác như điện thoại, máy tính thông qua các dạng truyền thông tích hợp sẵn USB, Bluetooth, Wifi. Ngoài ra việc phát triển một ứng dụng có thể kết nối với thiết bị cảm biến giúp thu thập, lưu các kết quả đo theo chu kỳ qua đó có thể đưa ra những đánh giá, lời khuyên đối với hiện trạng của kết quả của người sử dụng. Trong thiết kế của học viên sử dụng chip CH340 cho phép thiết bị có thể kết nối với máy tính qua cổng USB và đồng thời sử dụng màn hình LCD 2.8 inch ESP32 để hiển thị, tích hợp sẵn truyền thông WIFI hoặc Bluetooth được thể hiện qua Hình 2. 10 và Hình 2.11 .



Hình 2. 11. Sơ đồ nguyên lý khối hiển thị, truyền thông

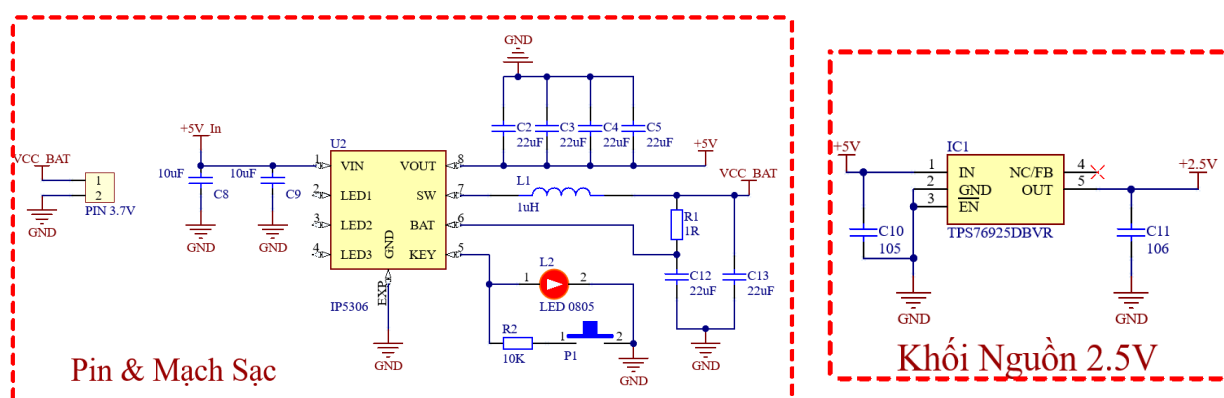


Hình 2. 10. Màn hình LCD 2.8 inch ESP32

2.3.4. Thiết kế khối nguồn

Trong hệ thống cảm biến điện hóa, khối nguồn đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo tính ổn định và độ chính xác của dữ liệu đo lường. Để đạt được sự nhỏ gọn và ổn định, việc tích hợp các thành phần như khối pin, khối sạc pin và khối hạ áp thành một hệ thống thống nhất là điều cần thiết. Học viên đã chọn chip IP5306, một giải pháp tích hợp sẵn chức năng sạc pin, có khả năng cung cấp nguồn 5VDC ổn định cho toàn bộ hệ thống điện hóa. Đồng thời, IC hạ áp TPS76925DBVR cũng được sử dụng để chuyển đổi từ 5VDC xuống 2.5VDC, đảm bảo các yêu cầu về điện áp cho từng thành phần trong hệ thống.

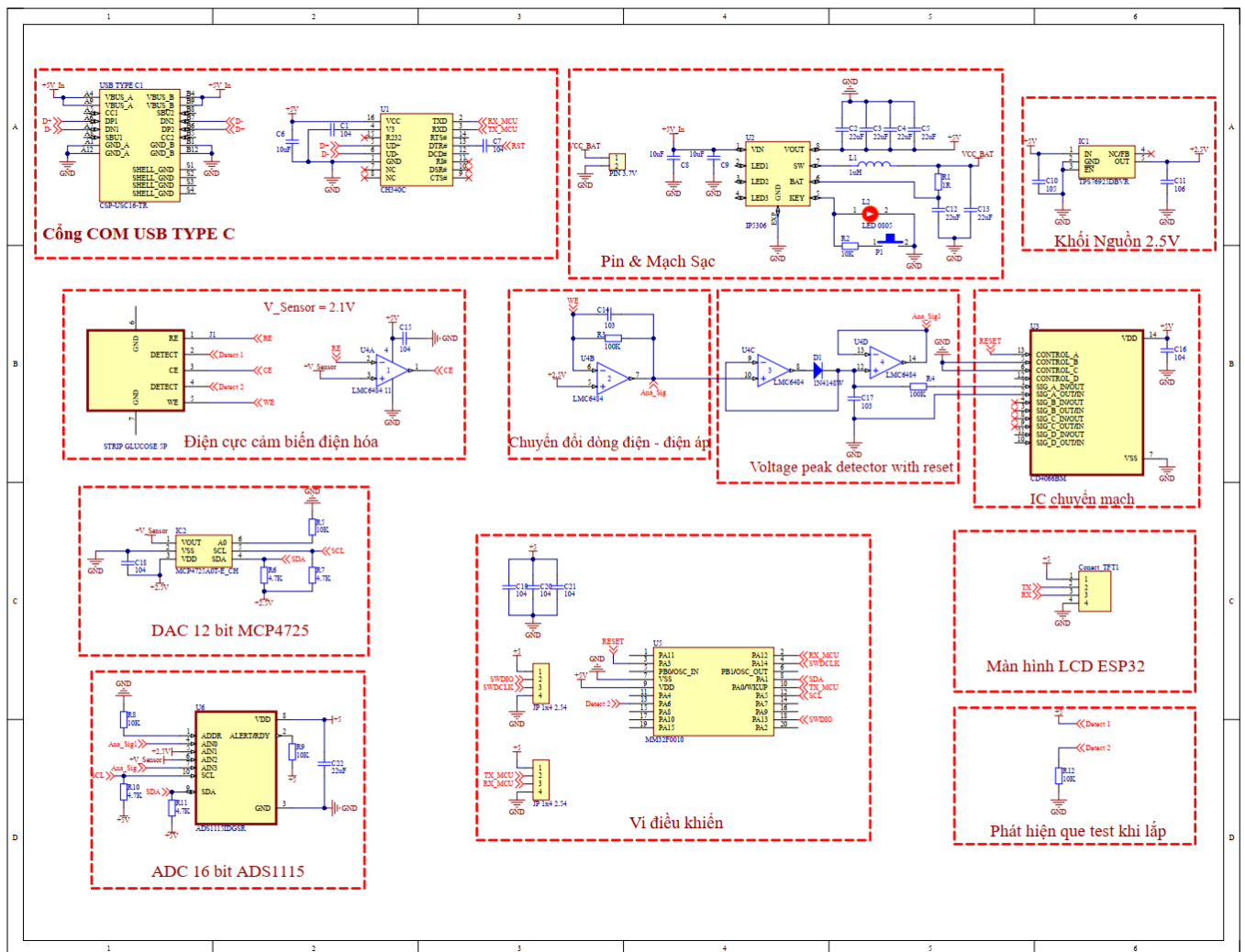
Thiết kế này, được minh họa trong Hình 2.12, cho thấy cổng sạc pin của thiết bị sử dụng USB Type C, không chỉ thực hiện chức năng sạc pin mà còn đóng vai trò là cổng giao tiếp USB với máy tính. Nhờ vào sự tích hợp hiệu quả này, kích thước và khối lượng của khối nguồn được giảm thiểu đáng kể, tăng cường tính linh hoạt trong việc cấp nguồn mà không phụ thuộc vào nguồn điện cố định. Thiết kế này không chỉ nâng cao tính linh hoạt mà còn cải thiện hiệu suất và độ tin cậy của hệ thống cảm biến điện hóa.



Hình 2. 12. Sơ đồ nguyên lý khối nguồn

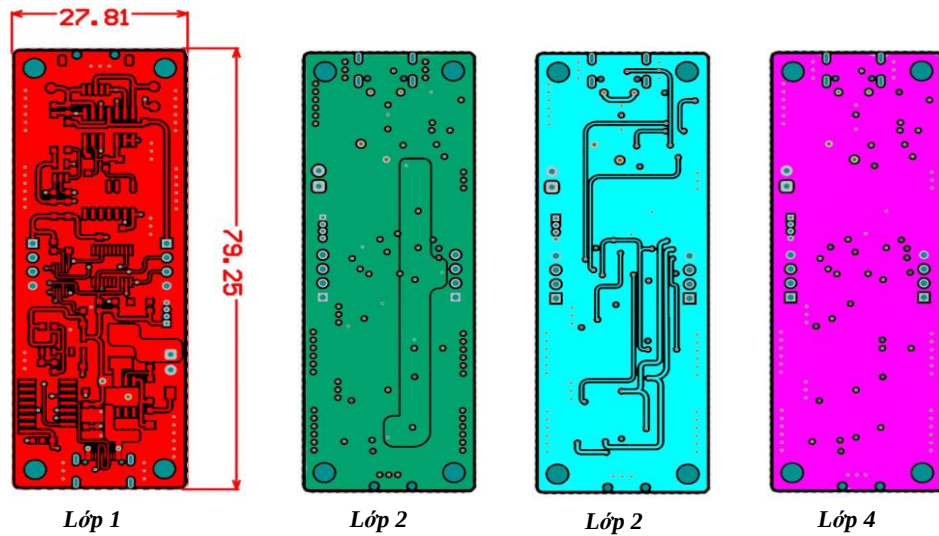
2.3.5. Sơ đồ nguyên lý thiết bị

Sau khi kết hợp nguyên lý của các khối thành phần (khối xử lý trung tâm, khối tạo áp, khối đo dòng, khối điện cực, khối truyền thông, hiển thị và khối nguồn) học viên đưa ra thiết kế nguyên lý toàn diện của hệ điện hóa như Hình 2.13.

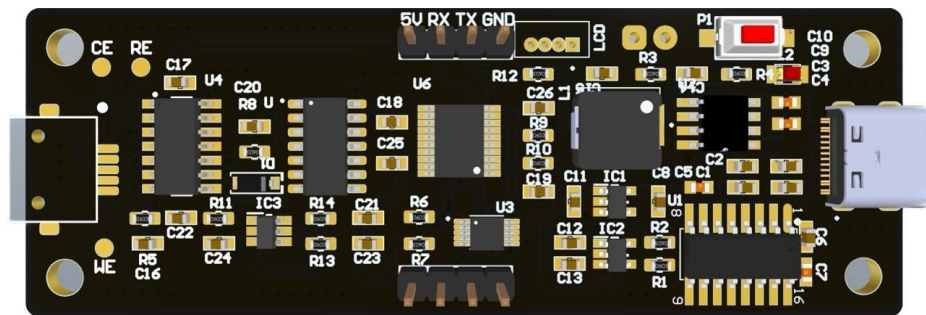


Hình 2. 13. Sơ đồ nguyên lý hoàn thiện của potentiostat

2.3.6. Thiết kế mạch in (PCB)



Hình 2. 14. Các lớp của mạch in potentiostat



Dựa trên nguyên lý đã xây dựng trước đó, thiết kế mạch in (PCB) của thiết bị đo được thực hiện trên phần mềm Altium. Việc sử dụng mạch in 4 lớp cho thiết bị đo không chỉ tạo không gian thiết kế linh hoạt hơn, tối ưu kích thước của thiết bị đo nhằm thuận tiện trong quá trình thử nghiệm mà còn cho phép định vị các thành phần linh kiện một cách hiệu quả và tạo các đường dẫn tín hiệu ngắn hơn giúp giảm độ trễ tín hiệu, nhiễu điện từ và tăng khả năng chống nhiễu. Học viên đã thực hiện thiết kế hoàn thiện mạch in 4 lớp cho bộ thiết bị đo được thể hiện trên Hình 2.14 và Hình 2.15.

2.4. Thiết kế phần mềm và thuật toán

Với việc lựa chọn vi điều khiển ARM Cortex M0 32 bit hệ điện hóa đã được phát triển mã nguồn mở trên trình biên dịch Keil C. Hình 2.16 thể hiện lưu đồ thuật toán của một thiết bị cảm biến định lượng H_2O_2 nhằm xác định glucose.

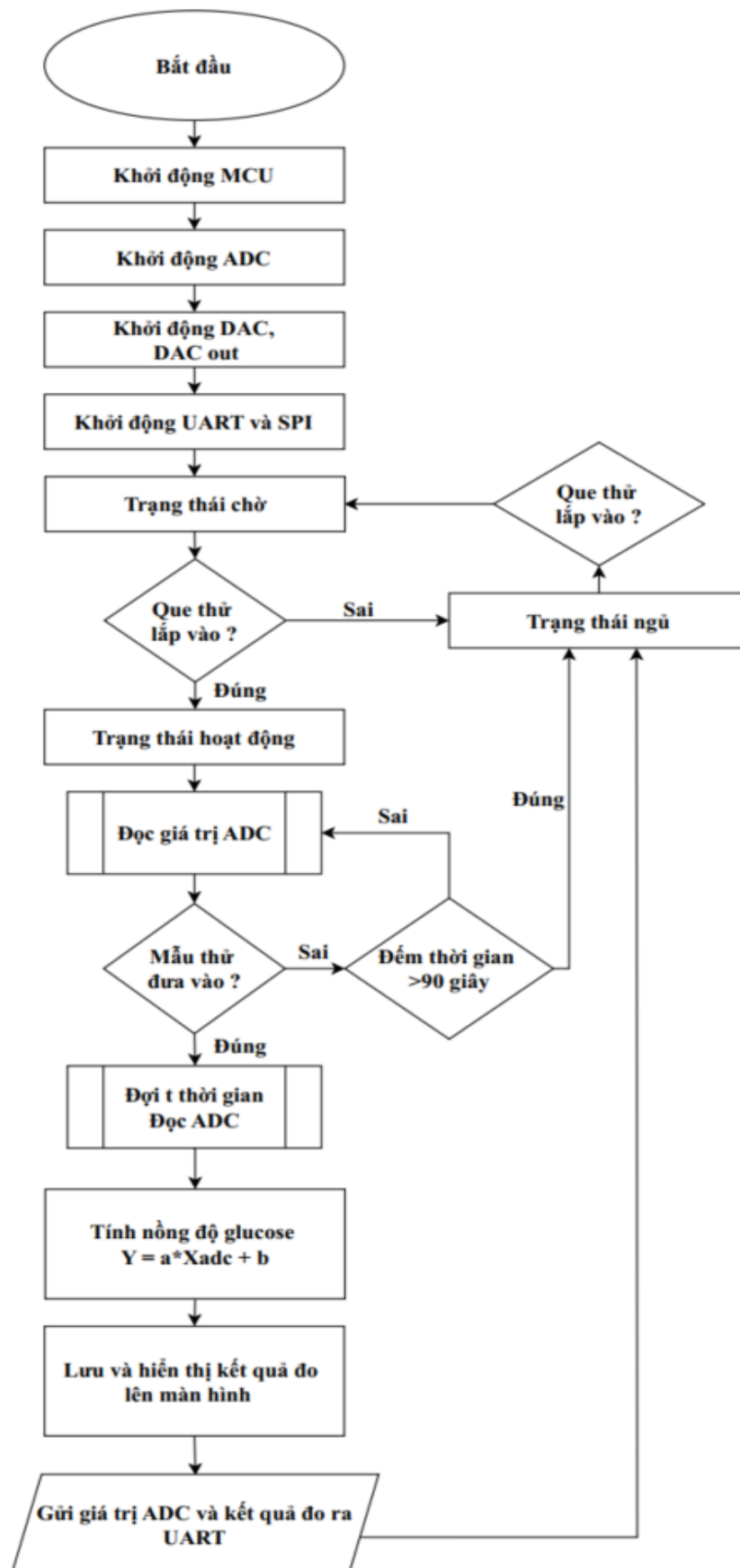
Sau khi được cấp nguồn, thiết bị sẽ thực hiện một chu trình hoạt động tuần tự, tuân theo các bước sau đây với mục đích hoạt động hiệu quả và đáng tin cậy:

- Khởi động MCU: Đầu tiên, vi điều khiển trung tâm (MCU) được khởi động. Quá trình này bao gồm thiết lập các giá trị ban đầu và cấu hình cho MCU, như khởi động các thanh ghi, cài đặt vùng nhớ, khởi động đồng hồ hệ thống, các địa chỉ, tham số cho chế độ hoạt động được chọn, đảm bảo rằng chip đã sẵn sàng cho các chức năng tiếp theo.
- Khởi động ADC: Tiếp theo, ADC (Analog-to-Digital Converter) được khởi động. Quá trình này bao gồm cấu hình các tham số liên quan đến ADC như dải đo, tốc độ lấy mẫu và chế độ hoạt động. Điều này cho phép thiết bị chuyển đổi tín hiệu analog thành dạng số để có thể xử lý được.
- Khởi động DAC, DAC out: Sau khi ADC đã được khởi động, tiếp theo là quá trình khởi động DAC (Digital-to-Analog Converter) và DAC out. Quá trình này bao gồm cấu hình các tham số liên quan đến DAC như dải đo, tốc độ lấy mẫu và chế độ hoạt động. Điều này cho phép thiết bị chuyển đổi tín hiệu số thành dạng analog để có thể đưa ra các tín hiệu V_{out} là 2.1V đến khối khuếch đại và điện cực.
- Khởi động UART: Tiếp theo, giao diện UART (Universal Asynchronous Receiver-Transmitter) được khởi động. Quá trình này bao gồm cấu hình các tham số liên quan đến UART như tốc độ truyền và các thiết lập khác liên quan đến giao tiếp với màn hình hoặc các thiết bị khác.
- Trạng thái chờ: Sau khi các khởi động ban đầu đã hoàn tất, thiết bị chuyển sang trạng thái chờ. Ở trạng thái này màn hình giao diện sẽ hiển thị kết quả đo, biểu đồ đo với các lần đo gần nhất đồng thời sẵn sàng nhận tín hiệu từ que

thử được lắp vào hoặc thao tác từ người dùng và chuyển sang chế độ hoạt động.

- **Trạng thái hoạt động:** Khi có yêu cầu hoặc tín hiệu đầu vào, thiết bị chuyển sang trạng thái hoạt động. Trong trạng thái này, thiết bị sẽ tiến hành thực hiện các chức năng đọc giá trị của tín hiệu đo liên tục và phát hiện khi dung dịch mẫu được đưa vào que thử và tính toán cần thiết để đáp ứng yêu cầu hoặc xử lý tín hiệu.
- **Đọc giá trị ADC:** Sau khi phát hiện dung dịch thử đã được cho vào, trong khoảng sau thời gian là t giây, lúc này khối ADC sẽ đọc giá trị tín hiệu analog được chuyển đổi từ tín dòng điện thành điện áp (TIA) sang dạng số. Điều này giúp vi điều khiển dễ dàng đọc và tính toán.
- **Tính nồng độ glucose:** Dựa trên giá trị ADC đọc được, thiết bị sẽ áp dụng thuật toán hồi quy để tính nồng độ glucose tương đương với giá trị điện áp đọc được từ khối cảm biến điện hóa.
- **Lưu và hiển thị kết quả đo lên màn hình:** Sau khi tính toán hoàn tất, kết quả đo được lưu trữ và hiển thị lên màn hình. Thiết bị sẽ hiển thị thông tin về nồng độ glucose hoặc kết quả đo khác để người dùng có thể quan sát và theo dõi qua giao diện.
- **Truyền giá trị đo ADC và kết quả đo qua UART:** Đồng thời với việc hiển thị kết quả lên màn hình, thiết bị cũng có khả năng truyền giá trị đo từ ADC và kết quả đo thông qua giao diện UART. Điều này cho phép thiết bị gửi dữ liệu đến các thiết bị khác hoặc truyền thông tin đo đạc đến các hệ thống ngoại vi qua các truyền thông như Wifi và Bluetooth.
- **Trạng thái ngủ:** Sau khi hoàn thành việc xử lý và truyền dữ liệu, trong một khoảng thời gian thiết bị có thể chuyển sang trạng thái ngủ để tiết kiệm năng lượng. Trong trạng thái này, các chức năng không cần thiết tạm ngừng hoạt động và thiết bị chỉ duy trì mức tiêu thụ điện năng tối thiểu.

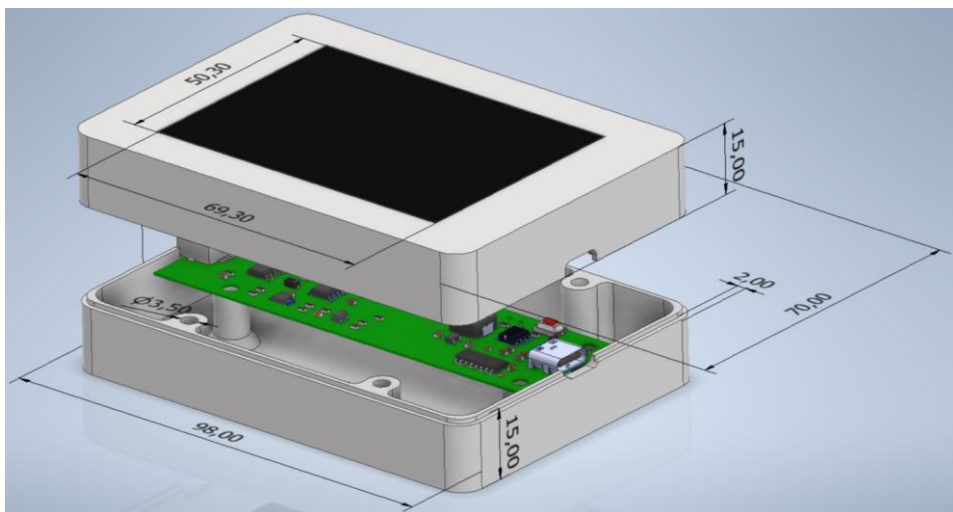
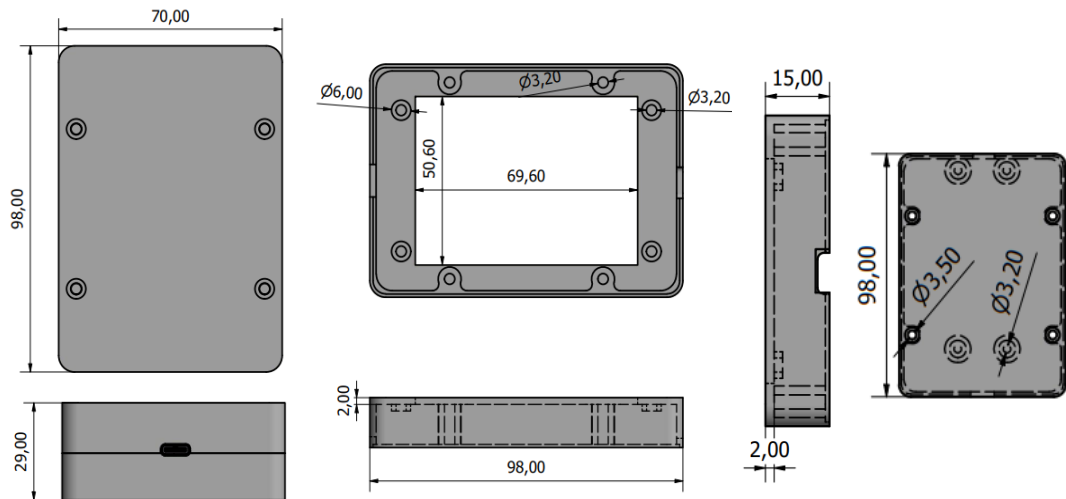
Qua chu trình hoạt động trên, thiết bị đạt được sự tuần tự và tối ưu hóa các chức năng cần thiết để đo nồng độ glucose và thực hiện các tác vụ liên quan.



Hình 2. 16. Lưu đồ thuật toán chương trình cảm biến

2.5. Thiết kế vỏ hộp

Để đáp ứng với mục tiêu thiết kế nhỏ gọn, tiện lợi vỏ hộp cho thiết bị được học viên thiết kế trên phần mềm Solidworks với việc tối ưu kích thước dựa trên kích thước của mạch in đã được thiết kế. Hình dáng 3D và kích thước cụ thể của vỏ hộp được thể hiện như Hình 2. 17.



Hình 2. 17. Thiết kế vỏ hộp của pontentiostat



Hình 2. 18. Hộp in 3D pontentiostat

Hình 2.18 thể hiện hình ảnh thực tế của vỏ hộp thiết bị sau khi được thiết kế và in 3D bằng nhựa nguyên sinh với kích thước chính xác 98x70x30mm. Việc chọn nhựa nguyên sinh làm vật liệu in không chỉ đảm bảo độ bền cao mà còn cung cấp khả năng chống chịu tốt trước các yếu tố môi trường khắc nghiệt. Công nghệ in 3D được áp dụng không chỉ giúp tạo ra sản phẩm với độ chính xác mà còn đảm bảo sự đồng nhất trong cấu trúc và thiết kế. Thiết kế vỏ hộp này không chỉ mang tính thẩm mỹ mà còn đóng vai trò quan trọng trong việc bảo vệ các linh kiện bên trong khỏi tác động cơ học và môi trường, đảm bảo tính ổn định và độ tin cậy của hệ thống cảm biến điện hóa trong quá trình hoạt động. Vỏ hộp của thiết bị vừa gọn nhẹ, vừa bền vững, đồng thời tăng cường khả năng tích hợp và ứng dụng thực tiễn trong nhiều điều kiện khác nhau.

KẾT LUẬN CHƯƠNG 2

Trong chương này, học viên đã trình bày chi tiết về thiết kế và mục tiêu của cảm biến cầm tay dùng để định lượng H_2O_2 , với mục đích xác định nồng độ glucose dựa trên nguyên lý điện hóa. Thiết bị này đã được học viên phát triển thông qua quá trình nghiên cứu kỹ lưỡng, bao gồm việc xây dựng sơ đồ khối, sơ đồ chức năng và thiết lập các yêu cầu kỹ thuật cũng như mục tiêu cụ thể của thiết bị.

Kết quả ban đầu cho thấy hệ thống điện hóa được phát triển đã đáp ứng tốt các mục tiêu thiết kế, bao gồm tính nhỏ gọn, sự ổn định, và chi phí thấp. Hệ thống này được xây dựng dựa trên nền tảng vi xử lý ARM Cortex M0 32-bit, với mã nguồn mở, tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiếp cận và phát triển thêm. Hệ điện hóa được thiết kế với khả năng đo dòng trong dải từ $-250\ \mu\text{A}$ đến $250\ \mu\text{A}$ và có khả năng thực hiện quét điện thế vòng tuần hoàn (CV) trong khoảng rộng từ 0VDC đến 5VDC. Những tính năng này không chỉ giúp thiết bị đáp ứng được các yêu cầu về độ chính xác và hiệu quả mà còn mở ra tiềm năng cho việc áp dụng trong nhiều điều kiện và môi trường khác nhau.

CHƯƠNG 3: CHẾ TẠO, THỬ NGHIỆM VÀ ĐÁNH GIÁ THIẾT BỊ

3.1. Kết quả thiết kế và chế tạo thiết bị

Qua quá trình nghiên cứu và phát triển thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 nhằm xác định glucose, các hình dưới đây là kết quả sau khi hoàn thiện của thiết bị. Thiết bị bao gồm các thành phần chính sau:

- Mạch PCB của cảm biến sau khi hoàn thiện và điện cực cảm biến ba điện cực (strip test).



Hình 2. 19. Mạch PCB cảm biến và điện cực cảm biến ba điện cực

- Màn hình giao diện hiển thị LCD của thiết bị cảm biến và giao diện phần mềm ứng dụng theo dõi trên thiết bị thông minh.



Hình 2. 20. Giao diện hiển thị kết quả đo cảm biến và phần mềm ứng dụng theo dõi

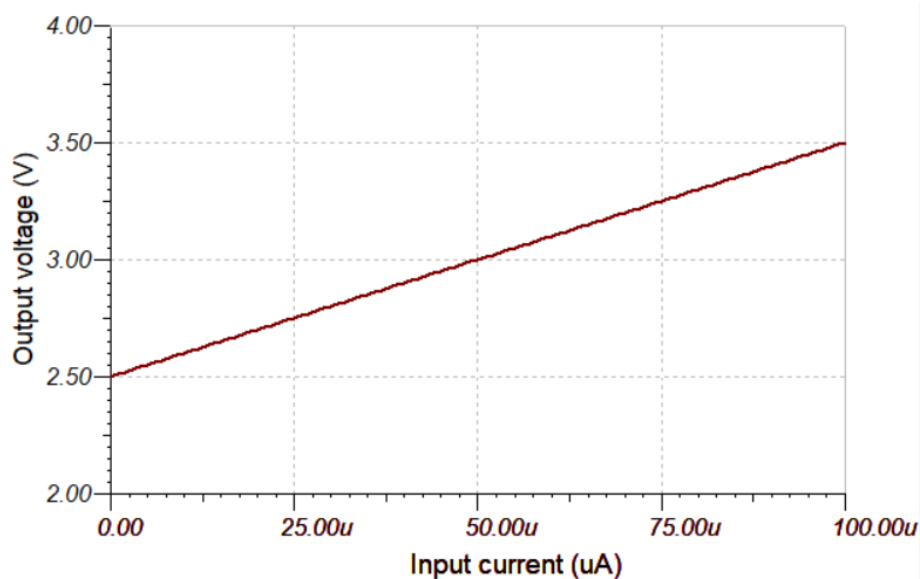
- Thiết bị cảm biến cầm tay hoàn chỉnh.



Hình 2. 21. Thiết bị cảm biến cầm tay hoàn thiện

Ban đầu, học viên đã tiến hành quy trình đo đạc và kiểm tra chi tiết từng chức năng riêng lẻ của các khối, cũng như đánh giá kết cấu tổng thể và kích thước của hộp thiết bị để đảm bảo rằng tất cả các yếu tố này đều đáp ứng được cho quá trình thực nghiệm tiếp theo. Quy trình này bao gồm việc kiểm tra tính ổn định của nguồn cung cấp điện, và đảm bảo tính chính xác trong việc chuyển đổi tín hiệu. Hình 2.22 dưới đây mô tả đặc tuyến Volt – Ampe của hệ điện hóa, từ đó cho thấy rằng tín hiệu đầu vào, cụ thể là dòng điện sinh ra giữa hai điện cực làm việc (WE) và điện cực đối chiếu (CE), duy trì mối quan hệ tuyến tính với điện áp đầu ra thông qua bộ khuếch đại phản hồi dòng điện (TIA). Kết quả dải đo từ 0 μA đến 150 μA , tương ứng với dải điện áp đầu ra từ 2.5V đến 4V.

Những kết quả này không chỉ chứng minh rằng hệ điện hóa đã được thiết kế và xây dựng đúng theo các nguyên lý ban đầu, mà còn đảm bảo rằng hệ thống có khả năng hoạt động ổn định trong dải đo yêu cầu. Điều này rất quan trọng vì tính tuyến tính và độ chính xác của các phép đo Volt – Ampe là yếu tố then chốt trong việc đánh giá hiệu suất của hệ thống cảm biến. Qua đó, có thể kết luận rằng hệ điện hóa đã đáp ứng các yêu cầu kỹ thuật đảm bảo thực hiện quá trình thực nghiệm thiết bị cảm biến.



Hình 2. 22. Đường đặc tuyến Volt-Ampe của hệ điện hóa

3.2. Thực nghiệm thiết bị

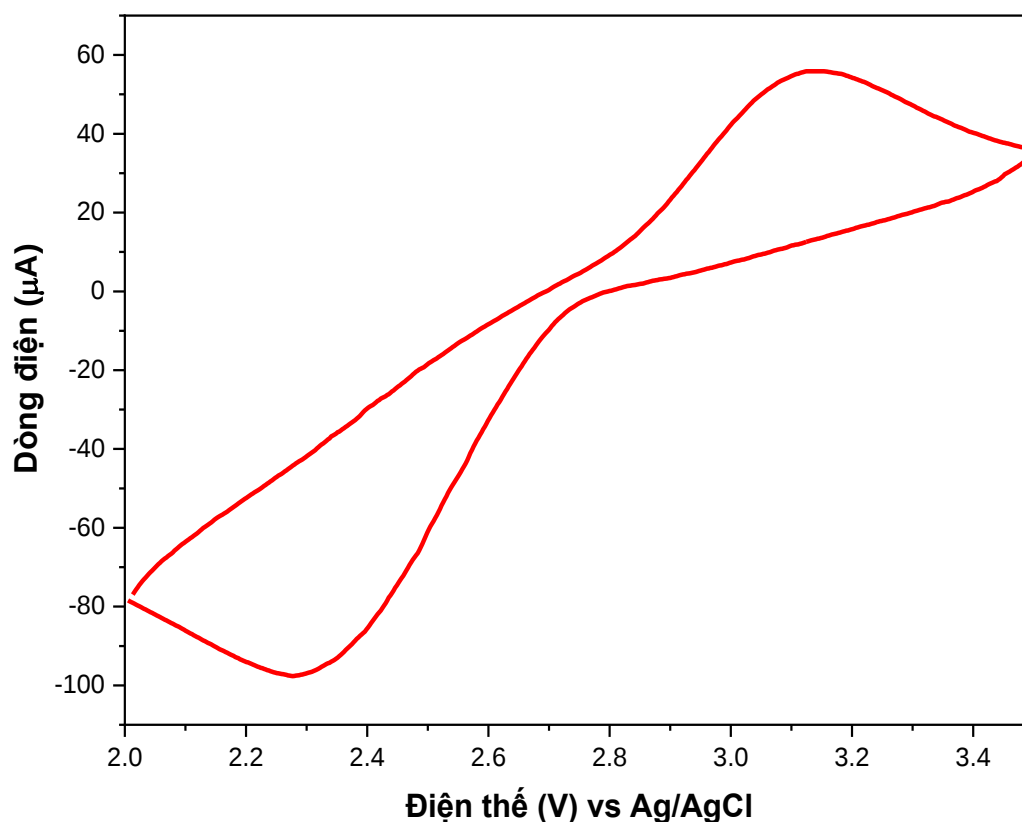
3.2.1. Khảo sát đặc tính CV của thiết bị cảm biến

Tiếp theo, học viên đã tiến hành một chuỗi các thí nghiệm nhằm khảo sát đặc tính điện hóa của thiết bị cảm biến cầm tay bằng phương pháp đo đường đặc tính điện thế tuần hoàn (CV). Để đảm bảo độ chính xác và tính lặp lại của kết quả, các điện cực được sử dụng bao gồm: điện cực bạc – bạc clorid Ag/AgCl (điện cực so sánh RE), điện cực cacbon thủy tinh GCE (điện cực đối CE) và điện cực bạch kim platinum (điện cực làm việc WE). Cụ thể, điện cực Ag/AgCl đóng vai trò là điện cực tham chiếu, cung cấp một điểm chuẩn cố định cho các phép đo thế điện, trong khi điện cực cacbon thủy tinh được chọn làm điện cực đối, có chức năng hoàn thành mạch điện và phân bố dòng điện. Điện cực làm việc bạch kim, với độ bền cao và khả năng chống oxy hóa, được sử dụng để tiến hành các phản ứng điện hóa trên bề mặt của nó.

Học viên đã chuẩn bị dung dịch khảo sát bao gồm $K_3Fe(CN)_6$ (Kali ferricyanide) và 0.1M KCL (Kali clorua). Trước khi bắt đầu thí nghiệm, các điện cực được làm

sạch bằng nước khử ion và làm khô hoàn toàn bề mặt, nhằm loại bỏ các tạp chất có thể gây nhiễu trong quá trình đo lường.

Quá trình khảo sát bắt đầu bằng việc nhỏ khoảng 150 μL dung dịch $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ và KCl lên bề mặt các điện cực, đảm bảo dung dịch phủ đều phạm vi hoạt động của cả ba điện cực. Thí nghiệm CV được thực hiện với điện thế quét từ 2V đến 3.5V, trong đó các giá trị điện thế và dòng điện được ghi nhận và tổng hợp liên tục trong suốt 9 giây sau khi dung dịch được áp lên điện cực. Kết quả của thí nghiệm này được thể hiện qua Hình 2.23 mô tả đường đặc tính CV của thiết bị với tốc độ quét là 0.16 V/s. Kết quả cho thấy giá trị đỉnh thế đạt $E = 3.15\text{V}$ và dòng điện $I = 55.88\text{ }\mu\text{A}$, minh chứng cho khả năng hoạt động của thiết bị potentiostat mà học viên đã phát triển. Các kết quả này cho thấy thiết bị cảm biến phát triển có thể thực hiện các phép phân tích điện hóa bằng kỹ thuật CV.



Hình 2. 23. Đường đặc tính CV của thiết bị cảm biến

3.2.2. Khảo sát phát hiện Glucose của thiết bị

Để tiến hành thực hiện quá trình khảo sát phát hiện glucose của thiết bị cảm biến sẽ thực hiện thông qua việc đo định lượng H_2O_2 có trong dung dịch, vì H_2O_2 là sản phẩm của quá trình oxi hóa glucose đã được học viên trình bày ở Chương 1. Phép khảo sát được thực hiện giữa thiết bị phát triển điện hóa và thiết bị so sánh đo thương mại On Call Plus.

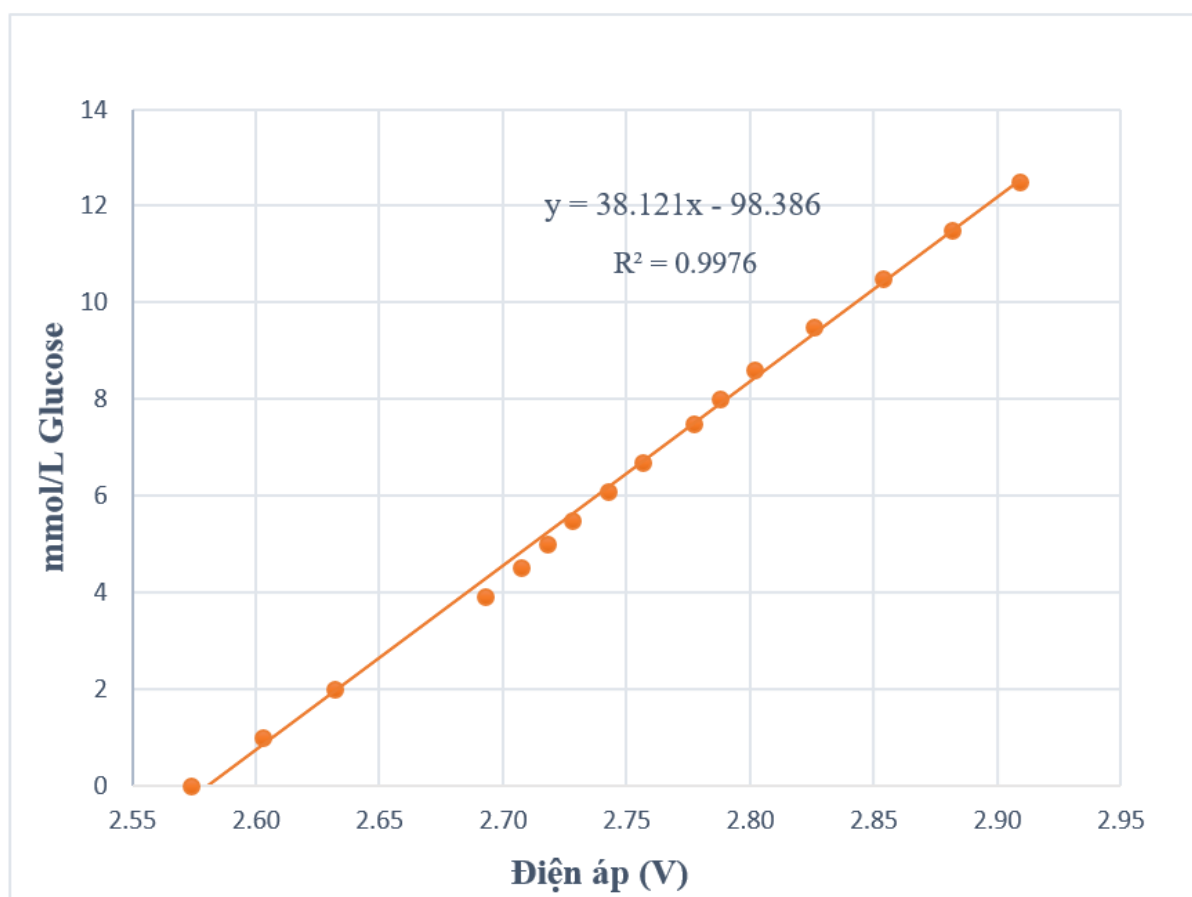
Đầu tiên, một loại que thử thương mại đã được chọn để làm điện cực, và dung dịch mẫu thử ở đây là dung dịch hiệu chuẩn (control solution) hay còn gọi là máu giả. Việc sử dụng dung dịch hiệu chuẩn thay vì máu thật sẽ đảm bảo tính an toàn và hiệu quả hơn trong quá trình khảo sát.



Hình 2. 24. Dung dịch hiệu chuẩn (control solution)

Các dung dịch mẫu thử được tạo bằng cách lấy cùng liều lượng dung dịch hiệu chuẩn và pha loãng chúng với nước cất theo các tỷ lệ khác nhau. Tiếp theo, để xác định nồng độ glucose có trong từng mẫu dung dịch thử bằng cách thực hiện phép đo trên máy đo thương mại On Call Plus và đánh nhãn từng dung dịch với nồng độ glucose lần lượt 1.2 mM; 2mM; 4.16mM; 4.5 mM; 5 mM; 5.5 mM; 6.1 mM; 6.7 mM; 7.5 mM; 8 mM; 8.6 mM; 9.5 mM; 10.5 mM; 11.5 mM; 12.5 mM. Để xác định phương trình hồi quy, các mẫu thử lần lượt được thực hiện phép đo trên hệ điện hóa phát triển thu nhận được tín hiệu dòng điện. Giá trị điện áp sẽ được đo liên tục qua khối ADC 16 bit. Sau khoảng 5 giây sau khi dung dịch mẫu thử được đặt trên que thử, các giá trị ADC trung bình có tính biến thiên tuyến tính đối với nồng độ glucose của các dung dịch mẫu thử khác nhau (có thể lấy nhiều số đọc ADC trong khoảng thời gian ngắn và lấy trung bình để có kết quả chính xác hơn). Cuối cùng xác định

mối quan hệ giữa tín hiệu điện và nồng độ glucose, từ đó tạo ra đường đặc tuyến xác định nồng độ glucose của thiết bị cảm biến bằng cách sử dụng hàm poly-fit trong MATLAB, tính năng hồi quy trong Microsoft Excel hoặc bất kỳ công cụ toán học nào khác. Hình 2.25 thể hiện đường đặc tuyến xác định nồng độ glucose của thiết bị cảm biến điện hóa với độ nhạy 3 $\mu\text{A}/\text{mM}$ (mmol/L).

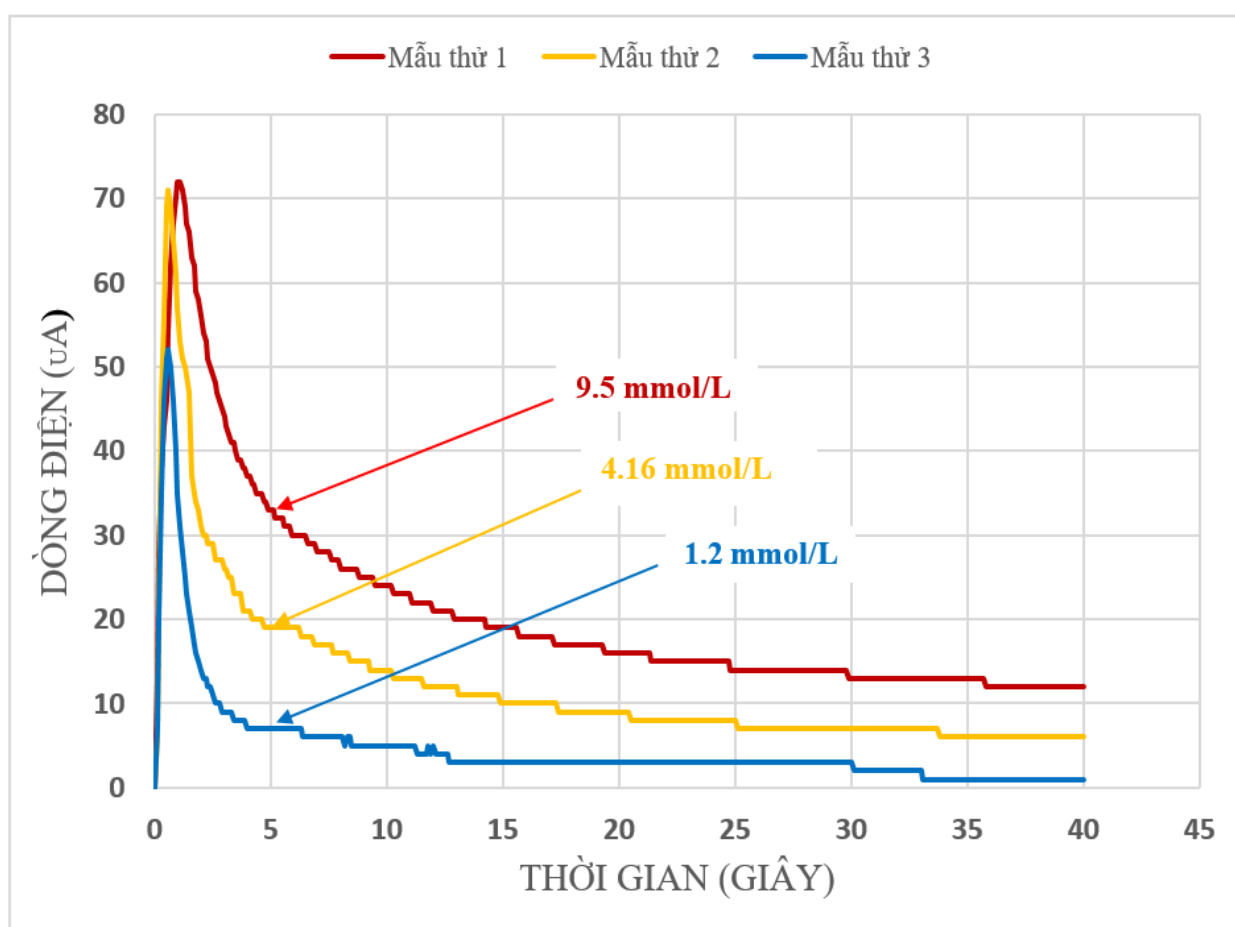


Hình 2. 25. Đường đặc tuyến xác định nồng độ glucose

Tiếp theo, Hình 2.26 thể hiện mối quan hệ tương quan khi que thử được nạp dung dịch mẫu thử và với một điện thế 400mV được đặt giữa điện làm việc (WE) và điện cực tham chiếu (RE). Độ dốc của đường đặc tính tăng lên rất nhanh, tương ứng với thời điểm xuất hiện của dung dịch mẫu thử được nạp vào que thử cho thấy sự nhạy bén của thiết bị trong việc phát hiện sự hiện diện của dung dịch. Cụ thể, trong khoảng thời gian xấp xỉ 1 giây xuất hiện tín hiệu đỉnh (peak) của dòng điện qua đó máy đo có thể nhận biết được que thử đã được nạp dung dịch mẫu thử. Sau khi đạt

được đỉnh tín hiệu, giá trị dòng điện bắt đầu giảm dần. Điều này phản ánh quá trình oxy hóa glucose đã xảy ra và các sản phẩm phản ứng tập trung dồn về vị trí xung quanh gần điện cực làm việc rồi suy giảm cho đến hết.

Qua Hình 2.26 cũng trình bày ba đường đặc tính tương ứng với các mẫu thử có nồng độ glucose khác nhau trong mẫu thử: mẫu thử với nồng độ thấp (1,2 mmol/L), mẫu thử với nồng độ trung bình (4,16 mmol/L), và mẫu thử với nồng độ cao (9,5 mmol/L). Các đường đặc tính cho thấy rằng các tín hiệu đỉnh của dòng điện có sự tương quan tuyến tính rõ rệt với nồng độ glucose trong mẫu thử.



Hình 2. 26. Khảo sát phát hiện glucose của thiết bị

Như vậy, dựa trên kết quả sau những quá trình thực nghiệm thiết bị cảm biến phát triển của học viên, ta có thể kết luận rằng thiết bị đã đáp ứng và đạt yêu cầu về tính năng cũng như kỹ thuật được trình bày trong Chương 2. Cụ thể thiết bị cảm biến đã

được hoàn thiện với kích thước nhỏ gọn, đảm bảo tính cơ học và di động, đồng thời thiết bị được trang bị màn hình hiển thị kết quả đo cũng như khả năng kết nối không dây. Hơn nữa thiết bị cảm biến đã chứng minh khả năng thực hiện các phép phân tích điện hóa bằng kỹ thuật CV, định lượng được H_2O_2 làm cơ sở để xác định nồng độ glucose trong nhiều dải đo khác nhau với thời gian đáp ứng nhanh và đạt độ nhạy $3 \mu\text{A}/\text{mM}$ (mmol/L). Qua đó, thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 nhằm xác định glucose do học viên phát triển hoàn toàn có thể thực hiện các phép đo thực tế và so sánh với các sản phẩm thương mại có trên thị trường để tiếp tục đánh giá hiệu quả của thiết bị.

3.3. So sánh và đánh giá kết quả đo lường với các thiết bị và phương pháp đo lường khác

Trong phần này, học viên tiến hành phân tích so sánh và đánh giá về kết quả đo lường của thiết bị cảm biến cầm tay do học viên phát triển với các thiết bị và phương pháp đo lường phổ biến khác hiện có trên thị trường. Hiện nay, các thiết bị đo đường huyết thương mại chủ yếu dựa vào phương pháp đo enzyme, một phương pháp đã chứng minh hiệu quả cao trong việc xác định nồng độ glucose trong máu. Ba loại enzyme thường được sử dụng trong các thiết bị đo đường huyết bao gồm Hexokinase, Glucose Oxidase (GOD), và Glucose Dehydrogenase (GDH), mỗi loại enzyme này đều có các đặc tính riêng biệt, phù hợp với những ứng dụng cụ thể và yêu cầu kỹ thuật khác nhau. Trong đó, Glucose Oxidase (GOD) được biết đến rộng rãi và được sử dụng phổ biến nhất nhờ tính ổn định cao, độ nhạy lớn và khả năng chọn lọc đối với glucose và cũng là phương pháp mà học viên làm nền tảng cho việc phát triển thiết bị cảm biến cầm tay. Sử dụng máy đo đường huyết thương mại On Call Plus - một thiết bị đo sử dụng cùng loại enzyme Glucose Oxidase (GOD) - làm thiết bị đối chứng trong quá trình so sánh và đánh giá kết quả.

Để tiến hành quá trình so sánh kết quả đo, thay vì sử dụng mẫu máu từ người thật, học viên đã sử dụng dung dịch hiệu chuẩn (control solution) làm mẫu thử nghiệm. Đây là một lựa chọn không chỉ đảm bảo tính an toàn mà còn giúp kiểm soát

tốt hơn các biến số, tạo điều kiện cho việc so sánh giữa hai thiết bị trở nên chính xác và tin cậy hơn. Dung dịch hiệu chuẩn được lựa chọn là một dạng "máu giả" được thiết kế đặc biệt để mô phỏng các đặc tính hóa học của máu thật, cho phép thực hiện các phép đo mà không cần lo ngại về các vấn đề liên quan đến an toàn sinh học hay pháp lý. Hình 2.27 thể hiện màn hình chờ khi đã lắp que thử của thiết bị phát triển và thiết bị thương mại.



*Hình 2. 27. Lắp que thử trên cảm biến phát triển và
máu thương mại On Call Plus*

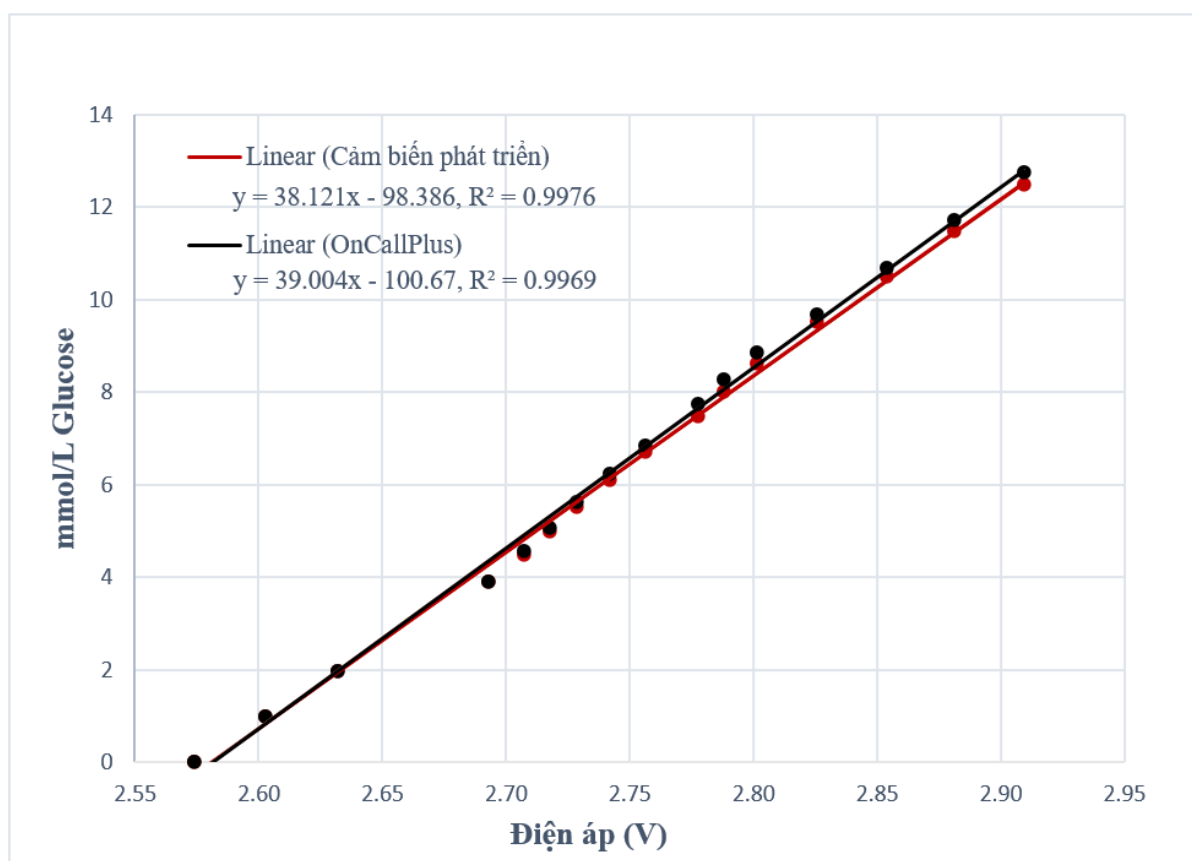
Quy trình thử nghiệm được tiến hành như sau: Sau khi chuẩn bị dung dịch mẫu thử, học viên sử dụng cùng một lượng dung dịch cho cả hai thiết bị cảm biến, đảm bảo các điều kiện thử nghiệm được duy trì nhất quán. Que thử được lắp vào cả hai thiết bị, đồng thời đưa dung dịch mẫu vào que thử. Trong quá trình này, mỗi thiết bị sẽ tự động hút một lượng nhỏ dung dịch, khoảng 1 μ L, và tiến hành quá trình đo đạc. Điều kiện nhiệt độ phòng trong các phép thử nghiệm được duy trì ở mức 25°C để đảm bảo tính ổn định và tương đồng của phép đo trên hai thiết bị. Trong quá trình đo, một tín hiệu đỉnh (peak) của dòng điện xuất hiện, nhận biết của thiết bị về việc dung dịch mẫu đã được nạp vào que thử. Quá trình này diễn ra nhanh chóng, và sau khoảng 5 giây, thiết bị cảm biến cầm tay do học viên phát triển đã hiển thị kết quả

đo, trong khi thiết bị thương mại On Call Plus cần khoảng 10 giây để hoàn thành quá trình đo và hiển thị kết quả được thể hiện trên Hình 2.27



Hình 2. 28. Kết quả đo của thiết bị cảm biến phát triển và thiết bị thương mại On Call Plus

Như vậy, dựa trên kết quả đo trên Hình 2.28 với 4.84 mmol/L trên thiết bị cảm biến phát triển và kết quả đo 4.9 mmol/L của thiết bị thương mại cho thấy được thiết bị cảm biến do học viên phát triển có kết quả đo tương đồng và thời gian đáp ứng nhanh hơn so với thiết bị thương mại. Hình 2.29 trình bày đường đặc tuyến kết quả định lượng H_2O_2 của loạt dung dịch mẫu thử với cả hai thiết bị. Đường đặc tuyến của thiết bị cảm biến cảm tay do học viên phát triển được biểu thị bằng đường màu đỏ, trong khi đường đặc tuyến của thiết bị On Call Plus được biểu thị bằng đường màu đen, cả hai đường đặc tuyến là tuyến tính và khá tương đồng. Sự so sánh này cung cấp một cái nhìn tổng quan về hiệu suất của thiết bị cảm biến phát triển, đặc biệt là về độ nhạy và khả năng đáp ứng với các nồng độ khác nhau của glucose.



Hình 2. 29. Đường đặc tuyến kết quả đo glucose của thiết bị cảm biến phát triển và máy thương mại On Call Plus

3.4. Tiềm năng phát triển và ứng dụng của thiết bị cảm biến

Trong lĩnh vực y tế, việc đo lường nồng độ glucose trong máu là một thước đo quan trọng để chẩn đoán và quản lý bệnh tiểu đường. Hiện nay, các thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 đã tạo ra một tiềm năng lớn trong việc xác định nồng độ glucose một cách nhanh chóng và thuận tiện. Trên cơ sở đó, ứng dụng của thiết bị cảm biến này trong việc xác định nồng độ glucose dựa trên định lượng H_2O_2 :

- Theo dõi glucose tại nhà: Thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 cho phép người bệnh tự theo dõi nồng độ glucose một cách đơn giản tại nhà. Người dùng có thể đo lường glucose hàng ngày và theo dõi sự biến đổi của nồng độ glucose trong quá trình điều trị bệnh tiểu đường.
- Quản lý bệnh tiểu đường: Thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 có thể giúp người bệnh tiểu đường quản lý tốt hơn bệnh của mình. Khi biết nồng độ glucose hiện tại, người bệnh có thể điều chỉnh chế độ ăn uống và liều lượng insulin một cách chính xác, từ đó giúp kiểm soát và duy trì mức đường huyết ổn định.
- Sử dụng trong các thiết bị y tế thông minh: Thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 có thể tích hợp vào các thiết bị y tế thông minh như đồng hồ thông minh, vòng đeo tay hoặc các ứng dụng di động. Điều này mang lại sự tiện lợi và liên tục trong việc theo dõi nồng độ glucose, giúp người dùng có được thông tin cần thiết mọi lúc, mọi nơi.
- Hỗ trợ trong nghiên cứu cảm biến điện hóa: Thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 cung cấp một công cụ quan trọng trong nghiên cứu y học liên quan đến tiểu đường. Nó có thể được sử dụng để thu thập dữ liệu về nồng độ glucose và phân tích các xu hướng và biến đổi trong mẫu dữ liệu lớn. Điều này có thể đóng góp vào việc hiểu rõ hơn về cách tiểu đường ảnh hưởng đến sức khỏe và phát triển các phương pháp điều trị mới.

KẾT LUẬN CHƯƠNG 3

Trong chương này, học viên đã tổng kết và phân tích kết quả của thiết bị cảm biến cầm tay được phát triển để định lượng H_2O_2 và xác định nồng độ glucose dựa trên phương pháp điện hóa. Thiết bị cảm biến này được thiết kế và chế tạo thành công dưới dạng một hệ điện hóa nhỏ gọn, sử dụng kỹ thuật volt-ampe vòng (cyclic voltammetry). Kết quả thực nghiệm cho thấy thiết bị này đạt độ chính xác nhất định, khi so sánh với thiết bị đo đường huyết thương mại On Call Plus, cho kết quả đo nồng độ glucose tương đồng với độ nhạy đạt được là $3 \mu\text{A}/\text{mM}$ (mmol/L). Điểm đáng chú ý là hệ điện hóa này không chỉ dừng lại ở khả năng đo lường mà còn được tích hợp thêm các tính năng quản lý và theo dõi dữ liệu thông qua ứng dụng trên các thiết bị thông minh, mang lại sự tiện lợi và khả năng theo dõi sức khỏe từ xa. Việc phát triển hệ thống này không chỉ đáp ứng nhu cầu hiện tại mà còn mở ra cơ hội nghiên cứu và phát triển thêm các thiết bị điện hóa tiên tiến, phục vụ cho các ứng dụng y tế và nghiên cứu khoa học. Hi vọng hệ cảm biến sẽ trở thành một nền tảng cơ bản, hỗ trợ cho những nhà nghiên cứu mới bắt đầu tiếp cận và phát triển các thiết bị điện hóa với chi phí hợp lý và tính ứng dụng cao.

III. KẾT LUẬN

Sau quá trình nghiên cứu và thực hiện luận văn, dưới sự hướng dẫn tận tình của thầy giáo - Tiến sĩ Lê Trọng Hiếu, học viên đã hoàn thành đề tài “Nghiên cứu thiết kế chế tạo thử nghiệm thiết bị cảm biến cầm tay định lượng H_2O_2 nhằm xác định nồng độ glucose”. Đề tài này có ý nghĩa quan trọng và cấp thiết do nhu cầu ngày càng cao trong việc giám sát và quản lý nồng độ glucose trong máu, đặc biệt đối với bệnh nhân tiểu đường. Học viên đã thành công trong việc thiết kế và chế tạo một thiết bị cảm biến cầm tay, có khả năng định lượng H_2O_2 để xác định nồng độ glucose dựa trên kỹ thuật điện hóa. Thiết bị này được xây dựng trên nền tảng lõi ARM Cortex M0 32 bit, sử dụng mã nguồn mở, tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiếp cận, phát triển và mở rộng. Hệ thống cảm biến có khả năng thực hiện phân tích điện hóa bằng kỹ thuật Cyclic Voltammetry (CV) và có thể hoạt động như một cảm biến sinh học khi kết hợp với que điện cực gồm 3 điện cực phù hợp. Thiết bị đã đạt được các mục tiêu đặt ra như tích hợp nhỏ gọn, hoạt động ổn định, chi phí thấp, và dễ dàng tiếp cận đối với người sử dụng và phát triển. Kết quả đo nồng độ glucose của thiết bị này đã cho thấy sự tương đồng đáng kể so với thiết bị đo thương mại với độ nhạy đạt $3 \mu A/mM$ (mmol/L). Các thông số kỹ thuật cơ bản của thiết bị cảm biến phát triển:

- Kích thước: 98x70x30mm
- Nguồn hoạt động: 5 VDC (USB hoặc nguồn pin)
- Dung lượng pin: 2000 mAh
- Cổng sạc và kết nối: USB Type C
- Giao tiếp: USB hoặc Bluetooth
- Điện cực tương thích: điện cực in và điện cực que rời 3 điện cực
- Dải điện áp quét: $0 \div 5$ VDC
- Dải dòng điện đo: $- 250 \mu A \div 250 \mu A$
- Phần mềm theo dõi: Glucose Meter
- Có khả năng thực hiện pháp phân tích điện hóa bằng kỹ thuật CV và CA.

Trong quá trình nghiên cứu và xây dựng hệ điện hóa, học viên đã đạt được một số kết quả nhất định. Dưới đây là những thành tựu quan trọng mà em đã đạt được:

- Thiết kế và chế tạo cảm biến: Qua quá trình này, học viên đã nắm vững các nguyên tắc cơ bản về cảm biến điện hóa.
- Đánh giá hiệu suất cảm biến: Học đã tiến hành các thử nghiệm để đánh giá hiệu suất của cảm biến điện hóa. Qua quá trình này, em đã xác định được độ nhạy, độ chính xác và độ ổn định của cảm biến. Kết quả đạt được trong việc đánh giá hiệu suất này sẽ đóng góp quan trọng cho việc tối ưu hóa và cải tiến thiết kế cảm biến trong tương lai.
- Phân tích và xử lý dữ liệu: Học viên đã thu thập dữ liệu từ các thí nghiệm và sử dụng các phương pháp phân tích và xử lý dữ liệu để tìm hiểu sự tương quan giữa nồng độ H_2O_2 và nồng độ glucose. Qua quá trình này, học viên đã áp dụng các kỹ thuật thống kê và các phương pháp phân tích dữ liệu để tìm ra mô hình và quy luật trong dữ liệu thu được.
- Đóng góp cho lĩnh vực nghiên cứu: Kết quả nghiên cứu và xây dựng hệ điện hóa của em có thể đóng góp cho lĩnh vực cảm biến điện hóa và ứng dụng trong việc định lượng nồng độ glucose. Các kết quả này có thể cung cấp thông tin quan trọng cho các nhà nghiên cứu và kỹ sư trong việc phát triển và cải tiến các cảm biến điện hóa, từ đó nâng cao hiệu suất và độ tin cậy của các thiết bị đo lường glucose.

Đồng thời luận văn còn một số hạn chế:

- Chưa tối ưu hóa hoàn toàn hiệu suất cảm biến: Mặc dù thiết bị đã đạt được các kết quả khả quan, nhưng vẫn cần tiếp tục nghiên cứu để nâng cao hơn nữa độ nhạy và độ ổn định của cảm biến, đặc biệt khi ứng dụng trong các môi trường khác nhau.

- Hạn chế trong việc tích hợp công nghệ truyền thông: Mặc dù đã có tích hợp quản lý qua ứng dụng thông minh, nhưng việc kết hợp với các công nghệ truyền thông tiên tiến như IoT và AI vẫn chưa được triển khai đầy đủ.

Hướng phát triển của luận văn:

- Nghiên cứu và tối ưu hóa các yếu tố cảm biến: Tiếp tục nghiên cứu và cải tiến các yếu tố cảm biến để nâng cao độ nhạy, độ chính xác và độ ổn định của cảm biến điện hóa. Qua đó, tăng khả năng đo lường các chất phân tích khác và mở rộng ứng dụng của cảm biến trong các lĩnh vực khác nhau.
- Tích hợp công nghệ truyền thông: Kết hợp cảm biến điện hóa với công nghệ truyền thông như Internet of Things (IoT) và trí tuệ nhân tạo (AI) để phát triển hệ thống giám sát và theo dõi nồng độ glucose tự động và từ xa. Điều này sẽ mang lại lợi ích lớn trong việc quản lý bệnh tiểu đường và cung cấp thông tin chính xác và kịp thời cho người dùng.
- Nghiên cứu về tính đa năng của cảm biến: Khám phá các ứng dụng tiềm năng khác của cảm biến điện hóa, không chỉ trong lĩnh vực y tế mà còn trong môi trường, nông nghiệp, công nghiệp và các lĩnh vực khác. Việc nghiên cứu và phát triển các cảm biến đa năng sẽ mở ra nhiều cơ hội và ứng dụng mới cho công nghệ này.
- Mở rộng phạm vi nghiên cứu: Tiếp tục nghiên cứu và khám phá các khía cạnh mới của cảm biến điện hóa, bao gồm việc tối ưu hóa hiệu suất, độ tin cậy và tuổi thọ của cảm biến. Đồng thời, tìm hiểu về các phương pháp và công nghệ mới để cải tiến quá trình chế tạo và tích hợp cảm biến vào các hệ thống thực tế.

DANH MỤC CÁC TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bhagawati Charan Patel, G R Sinha and Naveen Goel, “*Advances in Modern Sensors Chapter 1 Introduction to sensor*”, IOP Publishing Ltd 2020.
- [2] Turner, A.P., “*Current trends in biosensor research and development. Sensors and Actuators*”, 1989.
- [3] Collings, A. and F. Caruso, “Biosensors: recent advances. Reports on Progress in Physics”, 1997. 60(11): p. 1397.
- [4] Wang, J. “*Electrochemical biosensors: towards point-of-care cancer diagnostics. Biosensors & bioelectronics*”, 21(10), 1887-1892, 2006.
- [5] Nguyễn Kim Phụng, “*Ứng dụng cảm biến sinh học để phát hiện nhanh vi khuẩn Escherichia coli trong thực phẩm*”. Tạp chí Khoa học và Công nghệ, 23, 1-10, (2013).
- [6] G. Hanrahan, D.G. Patil, J. Wang, “*Electrochemical sensors for environmental monitoring: design, development and applications*”, J. Environ. Monit. 6 (2004) 657–664.
- [7] R.Y. Lai, E.T. Lagally, S.-H. Lee, H. Soh, K.W. Plaxco, A.J. Heeger, Rapid,”*Sequence- specific detection of unpurified PCR amplicons via a reusable, electrochemical sensor*”, P. Natl. Acad. Sci. 103 (2006) 4017–4021.
- [8] Ventura, E.E.; Davis, J.N.; Goran, M.I. “*Sugar content of popular sweetened beverages based on objective laboratory analysis: Focus on fructose content*”. Obesity 2011, 19, 868–874.
- [9] Herman, W.H. “*The global burden of diabetes: An overview. In Diabetes Mellitus in Developing Countries and Underserved Communities*”; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2017.
- [10] Bộ Y tế. (2023). “*Việt Nam tỷ lệ người mắc bệnh đái tháo đường đang gia tăng nhanh*”. Truy cập ngày 25 tháng 05 năm 2024, từ https://moh.gov.vn/tin-noi-bat/-/asset_publisher/3Yst7YhbKA5j/content/viet-nam-hien-ty-le-nguoi-mac-benh-ai-thao-uong-ang-gia-tang-nhanh.
- [11] Heller, A.; Feldman, “*B. Electrochemical glucose sensors and their applications in diabetes management*”. Chem. Rev. 2008, 108, 2482–2505.
- [12] Borgmann, S., et al., “*Amperometric biosensors. Advances in Electrochemical Science and Engineering*”, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011.

- [13] Karyakin, A.A.; Gitelmacher, O.V.; Karyakina, “*E.E. Prussian blue-based first-generation biosensor. A sensitive amperometric electrode for glucose. Anal. Chem*”. 1995, 67, 2419–2423.
- [14] Gough, D.A.; Lucisano, J.Y.; Tse, P.H.S. “*Two-dimensional enzyme electrode sensor for glucose. Anal. Chem*”. 1985, 57, 2351–2357.
- [15] Mehmeti, E.; Stanković, D.M.; Chaiyo, S.; Zavasnik, J.; Žagar, K.; Kalcher, K. “*Wiring of glucose oxidase with graphene nanoribbons: An electrochemical third generation glucose biosensor*”. *Microchim. Acta* 2017, 184, 1127–1134.
- [16] Willner, I.; Heleg-Shabtai, V.; Blonder, R.; Katz, E.; Tao, G.; Bückmann, A.F.; Heller, “*A. Electrical wiring of glucose oxidase by reconstitution of FAD-modified monolayers assembled onto Au-electrodes*”. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 10321–10322.
- [17] Wongkaew, N.; Simsek, M.; Griesche, C.; Baeumner, A.J. “*Functional nanomaterials and nanostructures enhancing electrochemical biosensors and lab-on-a-chip performances: Recent progress, applications, and future perspective*”. *Chem. Rev.* 2018, 119, 120–194.
- [18] Eryiğit, M.; Çepni, E.; Urhan, B.K.; Doğan, H.Ö.; Özer, T.Ö. “*Nonenzymatic glucose sensor based on poly (3, 4-ethylene dioxythiophene)/electroreduced graphene oxide modified gold electrode*”. *Synth. Met.* 2020, 268, 116488.
- [19] Phạm Văn Thiêm; Lê Trọng Hiếu, (2023), “*Nghiên cứu thiết kế thiết bị đo glucose cầm tay trên cơ sở kỹ thuật điện hóa*”. Hội nghị Quốc gia về Điện tử, Truyền thông và Công nghệ Thông tin REV-ECIT 2023, Trang 163-167, ISBN 978-604-80-8932-0.
- [20] Trương Ngọc Liên, “*Điện hóa lý thuyết*”. Hà Nội: Nxb Khoa học và Kỹ thuật, 2000.
- [21] Bard, A. J., & Faulkner, L. R. “*Electrochemical methods: fundamentals and applications*”. Wiley, (2001).
- [22] Kissinger, P. T., & Heineman, W. R. “*Cyclic voltammetry*”. *Journal of Chemical Education*, 60(9), 702, (1983).
- [23] Davies, M. J. “*Protein oxidation and peroxidation*”. *Biochemical Journal*, 473(7), 805-825, 2016.
- [24] B. Halliwell, M.V. Clement, L.H. Long, “*Hydrogen peroxide in the human body*”, *FEBS Lett.* 486 (2000) 10–13.
- [25] R.J. Mailloux, D. Gardiner, M. O’Brien, “*2- Oxoglutarate dehydrogenase is a more significant source of $O_2\bullet^-$ / H_2O_2 than pyruvate dehydrogenase in cardiac*

and liver tissue”, Free Radic. Biol. Med. 97 501–512, 2016.

[26] S.L. Brooks, R.E. Ashby, A.P. Turner, M.R. Calder, D.J. Clarke, “*Development of an on-line glucose sensor for fermentation monitoring*”, Biosens 3, 45–56, 1087.

[27] Y. Lin, K. Liu, P. Yu, L. Xiang, X. Li, L. Mao, “*A facile electrochemical method for simultaneous and on-line measurements of glucose and lactate in brain microdialysate with prussian blue as the electrocatalyst for reduction of hydrogenperoxide*”, Anal. Chem. 79, 9577–9583, 2007.

[28] E.-H. Yoo and S.-Y. Lee, “*Glucose Biosensors: An Overview of Use in Clinical Practice*”, Sensors (Basel), 10(5): p. 4558-4576, 2010.

[29] Grieshaber, D., et al., “*Electrochemical Biosensors - Sensor Principles and Architectures*”. Sensors, 2008. 8(3): p. 1400-1458.

[30] Richard G Compton, C.E.B., “*Understanding Voltammetry*”. Vol. 2. 2011, London: Imperial College Press. 429.

[31] Ronkainen, N.J., H.B. Halsall, and W.R. Heineman, “*Electrochemical biosensors*”. Chemical Society Reviews, 2010. 39(5): p. 1747-1763.

[32] Heller, A. “*Electrical connection of enzyme redox centers to electrodes*”. J. Phys. Chem. 1992, 96, 3579–3587.

[33] Clark, L.C., Jr.; Lyons, C. “*Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery*”. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1962, 102, 29–45.

[34] Updike, S.; Hicks, G. “*The enzyme electrode*”. Nature 1967, 214, 986–988.

[35] Sekretaryova, A.N.; Vokhmyanina, D.V.; Chulanova, T.O.; Karyakina, E.E.; Karyakin, A.A. “*Reagentless biosensor based on glucose oxidase wired by the mediator freely diffusing in enzyme containing membrane*”. Anal. Chem. 2012, 84, 1220–1223.

[36] Lee, J.; Hyun, K.; Kwon, Y. “*A study on the stability and sensitivity of mediator-based enzymatic glucose sensor measured by catalyst consisting of multilayer stacked via layer-by-layer*”. J. Ind. Eng. Chem. 2021, 93, 383–387.

[37] Sekretaryova, A.N.; Vokhmyanina, D.V.; Chulanova, T.O.; Karyakina, E.E.; Karyakin, A.A. “*Reagentless biosensor based on glucose oxidase wired by the mediator freely diffusing in enzyme containing membrane*”. Anal. Chem. 2012, 84, 1220–1223.