

광학식 전자코에 의한 생체표지자 분석

이승환^{1,+} · 김정식² · 이수욱³

Analysis of Biomarkers Using Optical Electronic-Nose

Seung-Hwan Yi^{1,+}, Jung-Sik Kim², and Su-Uk Yi³

Abstract

The biomarkers related to the colorectal cancers and diseases were surveyed and summarized, and an optical electronic nose was researched and developed for their analysis. The prototyped sensor revealed that it could discriminate two gases: ethanol 2000 ppm and CO₂ 500 ppm. Furthermore, the sensor demonstrated the potential capability of estimation of CO₂ concentration with 95% confidence level. Based on the above experimental results, the developed optical electronic nose was tested with the mixtures of gases (Isopropyl Alcohol, Acetone, Methanol, and Toluene) and the biomarkers were successfully segregated using principal component analysis.

Keywords: Biomarkers, Colorectal diseases, Fabry-Perot interferometer, Infrared sensor, Electronic nose, Optical electronic-nose

1. 서 론

한의학에서는 고대부터 냄새를 통해 병증 진단을 시행하였고, 히포크라테스는 기원전 400 년경 그의 제자들에게 병증을 확인하기 위해 환자들의 호흡 냄새를 맡아보라고 가르쳤다고 하며, 특정 휘발성 유기화합물 (VOCs)은 일반 정상인에게서 볼 수 없는 암 세포로부터의 비정상적인 신진대사 활동의 결과로 발생된다고 알려져 있다[1].

현재까지 연구결과에 의하면 인체에서 총 1849 종의 VOCs가 신진대사 과정에서 발생하고, 이들 중 호흡에서 874 종, 소변에서 279 종, 504 종이 피부에서, 130 종이 혈액에서, 381 종이 대변에서 배출된다고 알려져 있으며, 호흡을 통해 배출되는 VOCs 중에서 15.7%는 소변에서, 11.9%는 피부에서, 8.0%는 혈액, 16.2%는 타액(saliva), 22.8%는 대변에서도 검출된다고 한다[2]. 이러한 VOCs는 암 세포 내에서 유전자 혹은 단백질 변

형(protein alternation)의 결과로서 세포막(cell membranes)의 과산화물(oxidation) 혹은 산화성 피로(oxidative stress)에 의해 만들어지는 신진대사의 마지막 부산물로 판단된다. 또한 이 물질들은 혈액(bloodstream), 허파파리(alveoli), 세뇨관(renal tubules) 혹은 대장(gut)을 통과하여 변(feces or stool)을 통해 배출되기에[3], 호흡과 대·소변을 발효시켜 발생된 특정 가스의 확인과 이들 특정 가스와 질병 간의 상관성을 해석하면 병증의 유무나 기전 상태 혹은 치료 후의 신진대사에의 영향 등을 종합적으로 분석 가능할 것으로 판단된다.

한편 소변(Urine)내에서 검출되는 대부분의 신진대사 물질의 농도는 혈장내에서의 농도와 유사하다고 알려져 있기에 [4], 이들을 분석하면 신진 대사의 불균형 혹은 이상 유무를 확인할 수 있다. 또한 소변 검사는 비침습적인 검사 방법으로 환자에게 불편함을 제공하지 않기 때문에 임상의학 분야에서 널리 시행되고 있다. 또한 대변(fecal or stool) 내에서 VOM (Volatile Organic Metabolites)의 변화는 직·간접적으로 대장내 미생물의 불균형에 의한 것으로 알려져 있으며, 장내 미생물의 불균형은 IBD (inflammatory bowel disease)를 포함한 대장 질환과 연관되어 있음이 알려져 있다[5]. 또한 장내 미생물은 대장암 발병 과정의 주요 인자로 알려져 있고[6], 장내 미생물의 불균형이 이형성 세포(dysplastic cell)의 발육에 잠재적인 요인임이 밝혀졌다[7].

따라서 장내 미생물의 분포와 이들에 의한 신진대사에의 영향 등이 2006년 Ruth E. Ley *et al.*[8]에 의해 Nature지에 처음 보고된 이후, 현재까지 알려진 장내 미생물의 주요 기능을 제시하면, 1) 상부대장에서 소화되지 않은 물질의 숙성과 분해에 관련된 신진대사 기능, 2) 면역계의 안정성과 면역세포의 증식(proliferation) 과 관련된 영양학적 기능, 3) pH 6~6.9 사이의 조

¹ 한국교통대학교, 융합기술대학 (College of Convergence Technology, Korea National University of Transportation), 50 Daehakro, Chungju-shi, Chungbuk 27469, Rep. of Korea

² 한국교통대학교, 산업경영공학과 (Department of Industrial and Management, Korea National University of Transportation)

³ 동국대학교 한의과대학 (College of Korean Medicine, Dongguk University), 123 Dongdaero, Kyongju-shi, Kyongbuk 38066

⁺ Corresponding author: isaac_yi@ut.ac.kr

(Received: Apr. 17, 2019, Revised: May. 24, 2019, Accepted: May. 28, 2019)

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

건에서 대장 내의 면역력 향상을 들 수 있다. 이들 세 가지 기능을 수행하는 과정에서 음식을 통해 흡수된 섬유질은 짧은 사슬지방산 (Short Chain Fatty Acids: butyrate, propionate, acetate etc.)으로 분해되어 인체 에너지 제공 및 면역력 향상에 기여한다고 알려져 있고, 대부분 장에서 흡수되나 약 5%정도가 대변으로 배출된다고 한다. SCFAs의 고갈은 악성 종양의 생성 및 증식과 관련되고, 에너지 원 (energy source)으로서 SCFAs의 사용 능력 저하는 IBD의 형성과 관련성이 깊다고 알려져 있고, SCFAs 중의 하나인 Butyrate의 인위적 주입은 대장염의 감소에 효과적임이 입증되었다[9]. 또한 Butyrate의 흡수가 증대되면 소변과 호흡으로의 배출이 증가되고, 이는 대변으로의 배출감소를 야기시키는 것으로 알려져 있다[10]. 따라서 장내에서 Butyrate의 증감에 의한 영향과 이의 대장암과의 상관성 연구가 진행되고 있는 상태이다.

E.P. Nyangale *et al.*[9]에 의하면 음식물의 섭취를 통해 흡수된 다당류의 SCFAs로의 변환 과정에서 ethanol, acetic acid, acetone, isopropanol을 포함한 butyrate를 생성시키고, SCFAs의 변환 생성과정은 복잡한 사슬 반응을 거쳐 완성됨을 제시하고 있다. 최종 산물로서 Butyrate의 중요성은 1) 장내 미생물에 에너지를 제공하여 장 건강을 유지하고[9], 2) 유전자 발현 (Gene expression)과 염증 제어를 담당하고 있다. Butyrate를 생성시키는 대장내 미생물은 산소없이(anaerobes) Butyrate를 생성하는 특징을 지니고 있어, 그 항상성(homeostasis) 유지가 중요하다고 알려져 있다[11]. 또한 Petra Louis[11]의 연구결과에 의하면, 음식물 섭취는 장내 pH에 영향을 미치고, 이는 Butyrate 생성을 결정하는 주 요인으로 알려져 있으며, 장내 pH의 변화는 장내 미생물의 구조와 활동성(activity)에 영향을 미치고, 이로 인해 각종 염증과 암 세포의 성장에 영향을 끼쳐, 최종적으로 이런 상태는 장내 점막질과 혈관을 통해 관련 미생물이 이동하여 호흡, 소변과 대변 및 땀을 통해 배출되는 것으로 판단할 수 있다. 즉, 일반인들과 유사한 장내 미생물의 항상성 불균형 혹은 파괴가 인체에서 배출되는 미생물과 이들의 부산물로서의 VOCs에 영향을 준다고 알려져 있으며, 대장암 환자를 포함한 대장 관련 질환자들과 일반인들과 비교되는 VOCs, 즉 생체표지자 (Biomarkers)에 대한 조사 결과를 제시하면 Table 1과 같다.

이들 생체표지자 분석을 위한 방법으로는 Gas Chromatography-Mass Spectroscopy법 [2,5,16]과 전자 코 (electronic nose) [18, 20]가 주로 사용되고 있다. GC-MS의 경우, 가장 대표적이고 정확한 방법으로 다량의 자료(Database)를 통한 성분 분석이 가능하나, 분석결과의 도출까지 장시간이 소요되는 단점이 있으며, 현용 전자 코의 경우, 임상실험에서 빈번히 사용되나 폴리머 계열의 센서 배열(sensor array)를 사용함으로써 주기적인 교정과정기 신뢰성의 문제가 야기될 수 있는 단점을 내포하고 있다.

따라서 본 연구에서는 대장암과 대장 관련 질환의 조기 진단을 위한 광학식 가스센서의 개념설계, 시작품의 제작 및 특성 측정을 통해 광학식 전자 코로서의 가능성을 확인하였으며, 혼

합 가스내에서 생체표지자 (Biomarkers)를 주성분 분석 (Principal component analysis)으로 구분하였다.

Table 1. Biomarkers surveyed from the articles related to the colorectal diseases and their central absorption wavelength.

Biomarkers	Absorption wavelength (μm)	References
Butyrate	3.36/5.78/6.82	7,12,13
	7.27/7.65/7.95	
	8.50/9.10/9.75	
Acetone	5.80/7.30	1,4,12,14,15, 16,17,18
Propan-1-ol	3.36/3.40/3.47	15,17
	9.45	
Propan-2-ol	3.37/7.24/8.60	15,17,19
	8.85/10.50	
Toluene	3.29/6.65	17
Ethylene Oxide	3.26	4,18
Ethanol	3.35/3.45/9.38	1,12,16
Methanol	3.36/9.45/9.85	12

2. 센서제작과 실험방법 및 분석

2.1 센서 제작

제작된 센서는 Fabry-Perot Interferometer가 내장된 LFP-3144C-337 (Infratec GmbH, Germany) 적외선 센서와 적외선 광원으로 Importec 사의 JSIR350-4로 구성하였다. 적외선 광원 앞에 사파이어 필터를 구비하여 가스의 흐름에 따른 적외선 광원 표면온도가 변함없이 일정하도록 하였다. 또한 외부에서 주입되는 가스 및 가스에 포함되어 있는 수증기가 적외선 센서의 표면에 응축되어 센서 특성에 영향을 주는 것을 방지하기 위해 적외선 센서 앞에도 사파이어 필터를 장착하였다. 적외선 가스센서의 기본 구성 요소중의 하나인 가스 셀은 실린더 형의 길이 20 cm 알루미늄 관 (Aluminum Tube)을 사용하였으며, 제작된 광학적 적외선 센서는 Fig. 1과 같다.

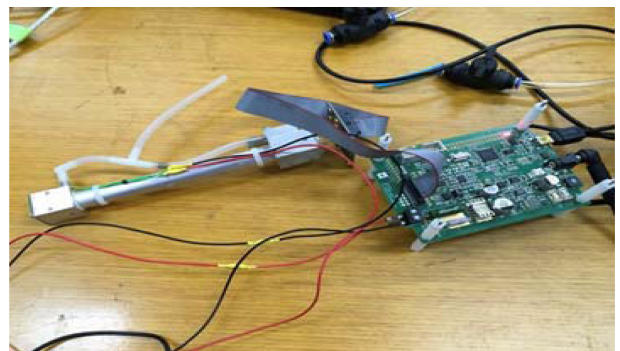


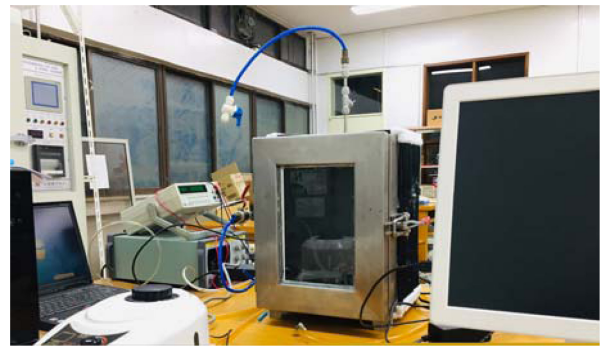
Fig. 1. Optical electronic-nose for screening of colorectal diseases.

제작된 광학식 가스센서 모듈은 프로그램의 설정에 따라 연속적으로 조사되는 적외선의 파장을 FPI에 인가되는 전압을 조절함으로써 내부에 있는 초전형 적외선 센서에 도달하는 적외선 중심 파장을 30 nm 간격으로 조절 가능하며, 이에 따른 각 중심 파장에서의 출력전압을 측정하게 된다. 따라서 고순도 질소가스 (99.9999 %)를 주입한 상태에서의 출력전압을 각 중심 파장에서의 기준 값으로 설정한 후, 측정 대상 혼합가스가 존재하는 상태에서 측정된 출력과 이들의 차이를 계산하여 기준 값에 대한 측정 대상 가스 상태에서의 전압 변화에 대한 정량분석을 실시하였다.

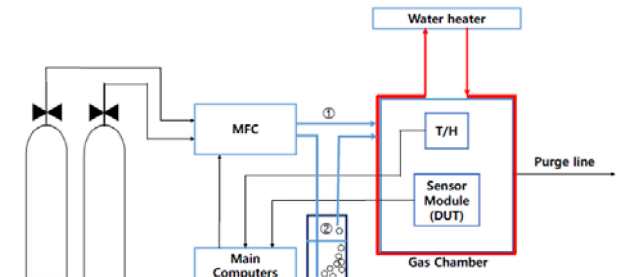
2.2 실험방법 및 자료분석

대장암을 포함한 대장 질환자의 몸에서 배출되는 가스를 분석하기 위해 기존의 연구들은 배설물(대변, 소변)과 호기를 사용하고 있으며, 이들을 인체 온도와 유사한 온도에서 발효하여 생체 온도와 유사한 온도에서 측정된 결과를 분석하고 있다. 따라서 본 연구에서도 측정시의 온도는 인체의 온도와 비슷하게 하고자 하였으며, 고안된 실험 장치의 사진을 제시하면 Fig. 2 a)와 같으며, 실험과정에서의 온도변화에 따른 영향을 배제하기 위해 가스챔버의 온도는 온도센서가 내장된 온수 펌프와 온수 파이프를 사용하여 안정시킨 후 센서 출력을 측정하였다.

Figure 2 b)에 제시된 개략도와 같이 표준 가스를 사용할 시, 가스는 첫번째 채널(①)을 통하여 센서 모듈에 가스가 공급되었고, 생체표지자 가스는 고순도 질소를 반송 가스(carrier gas)로 하여 반응조에 담겨 있는 대상 액체를 통과시킴(②)으로써 생체표지자 가스 성분을 측정할 수 있도록 하였다. 즉, 본 실험에서는 두 가지 가스 균을 사용하였는데, 하나는 표준 가스(에탄올 2000 ppm, 이산화탄소 500/1000/1500/5000 ppm)이고, 또 다른 혼합 가스는 생체표지자 가스를 가스챔버에 공급하기 위해 순수 (Deionized water, 500 ml)에 IPA(Iso-propanol), Methanol과 Toluene 및 음용수(Sprite)를 각각 25 ml씩 순차적으로 혼합한 뒤, 고순도 질소 가스를 반송 가스로 하여 가스 챔버내에 설치된 광학적 가스센서의 가스 셀을 통과시킨 가스이다. 이때 가스 챔버의 온도는 Sensirion 사의 온·습도 센서 모듈로 측정하였으며, 가스 챔버의 온도는 온수 조절기(water heater)로 가열된 온수가 가스챔버의 외관을 순환하게 함으로써, 약 38.5°C로 일정하게 유지되도록 하였다. 또한 각 혼합가스를 이용한 센서 출력전압 확인 전, 고순도 질소 가스를 가스 라인과 센서 내부에 흘려 줌으로써 VOCs가 없는 상태를 확보하였고, 각각의 가스에 대한 실험은 총 10회 반복한 후 그 평균값을 최종 분석에 이용하였다. 한편 측정 결과에 의한 주성분 분석(principal components analysis)은 IBM®사의 다변량 분석 프로그램인 SPSS-Version 25를 사용하였고, 추가적 자료 분석에 Sigma plot-12.5를 활용하였다.



(a)



(b)

Fig. 2. Experimental setup for testing optical e-nose: (a) photo of measurement system, (b) block diagram of measurement system.

3. 결과 및 고찰

고순도 질소 가스를 제작된 센서에 주입 시와 이산화탄소 500 ppm과 에탄올 2000 ppm의 주입 후 적외선 센서의 측정 전압 차의 중심 파장 의존성을 나타내면 Fig. 3과 같다.

Figure 3은 중심 파장(center wavelength)를 30 nm씩 증가시켜가며 측정된 출력 전압 차로 이산화탄소 가스를 주입시 약 4.0 μm 근처부터 전압 변화가 나타났으며, 에탄올의 경우 3.18 ~ 3.80 μm 대역에서 출력 전압 차가 명확하게 계산됨을 보였다. 이는 이산화탄소와 에탄올 가스의 경우 각각 4.26 μm와 3.35/3.45 μm에서 적외선 흡수의 중심 파장이 나타남을 제시한 결과와 정확하게 일치함을 보여주는 것이다[21,22]. 따라서 연구에 사용된 적외선 센서의 중심 파장을 변화시킴으로써 Table 1에 제시된 각종 생체표지자 유무를 측정할 수 있는 가능성을 제시하였다고 판단할 수 있다.

한편 누적 전압 차의 이산화탄소 가스 농도 의존성 결과를 제시하면 Fig. 4와 같으며, 측정된 결과는 95% 신뢰도 범위로 가스 농도를 정확하게 추정할 수 있음을 제시하고 있다. 따라서 일정 중심 파장 구간에서, 예를 들어 측정 가능한 이산화탄소 가스의 흡수 파장 대역인 4.0~4.4 μm에서, 총 누적 전압의 상관성 해석과 이를 응용한 알고리즘을 확보하면 이산화탄소 가

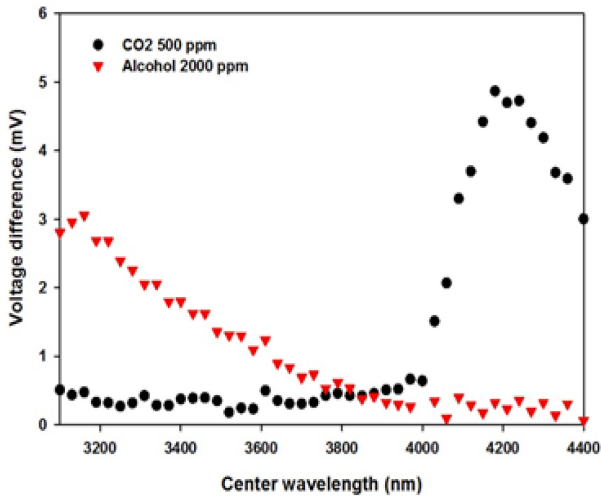


Fig. 3. Voltage differences of optical gas sensor as a function of center wavelength.

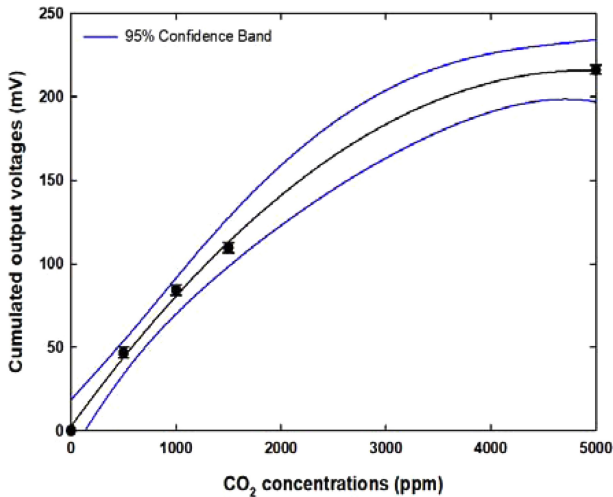


Fig. 4. Cumulated output voltage difference as a function of CO₂ concentrations.

스에 대한 정확한 농도 분석도 가능함을 시사하고 있다. 또한 Fig. 3에서 알 수 있듯이 30 nm 간격으로 중심 파장을 변화시키면, 이산화탄소 가스의 적외선 흡수에 따른 센서 출력 전압에의 영향을 측정 분석할 수 있음을 제시한다. 즉 중심 파장을 30 nm 혹은 60 nm 간격으로 변화시키면, 특정 가스와 혼합 가스에 대한 측정 분석이 가능한 광학적 센서 배열 (optical sensor array)이 연속적인 적외선 광원과 FPI를 장착한 적외선 센서로 제작할 수 있음을 보여준다. 따라서 혼합 가스 상태로 생체표지자가 존재할 때, 대장 질환자에서 발생하는 생체 표지자를 중심으로, 이들을 측정하고 분리할 수 있는지에 대한 평가를 진행하였으며, 그 결과를 제시하면 Fig. 5와 같다.

Figure 5는 각종 가스가 주입되었을 때 측정된 센서의 출력 전압과 고순도 질소가스 상태에서 총 10 회의 출력 전압차를 구하여 주성분 분석 (Principal component analysis)을 수행한 결

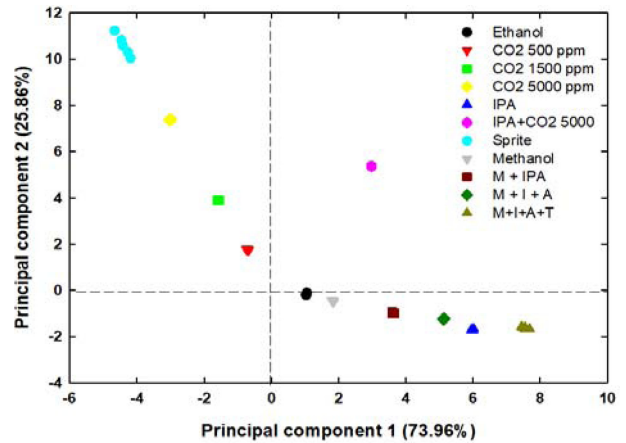


Fig. 5. Principal component analysis (PCA) of CO₂ and ethanol gases and mixtures of gases: Iso-propyl alcohol (IPA), methanol (M), acetone (A) and toluene (T).

과를 제시한 것이다. 탄산음료인 sprite를 포함한 이산화탄소 성분은 주성분 분석 결과 상의 2사분면에 위치하며, 가스 농도가 높을수록 제 1 주성분과 제 2 주성분의 절대값이 증가하는 상태로 제 2 사분면에 위치함을 알 수 있다. 또한 에탄올 가스와 메탄올을 포함한 혼합 가스 계열은 주성분 분석 그래프 상의 제 4 사분면에 위치하였으며, 이소프로필 알코올과 이산화탄소 혼합 가스의 경우 제 1 사분면에 위치하고 있음을 알 수 있었다. 즉 가스상태에서 주입된 가스, 액체상태에서 발생된 가스군 및 이들의 혼합된 양상도 PCA 분석으로 구분할 수 있었다.

한편 Table 1에 제시된 대장암 혹은 대장 질환자에게서 방출되는 생체표지자 (Biomarkers)인 IPA, 아세톤, 에탄올과 메탄올 및 톨루엔 성분이 혼합된 가스를 주성분 분석 기법을 통해 정확하게 구분할 수 있음을 본 연구결과를 통해 확인하였으며, FPI를 장착한 적외선 센서는 기존 폴리머 혹은 산화물 반도체 가스센서 배열 (Polymer or oxide semiconductor sensors' array)을 대체할 수 있는 광학식 전자 코의 가능성을 제시하였다. 그러나 Table 1에 제시된 가스 중 대표적인 Butyrate의 적외선 흡수 파장은 3.36에서 9.75 μm까지 대역 폭이 넓기 때문에 둘 이상의 적외선 센서 배열 구조를 이용한 광학식 전자 코를 제작하는 것이 정확한 측정 및 분석에 효과적일 것으로 사료된다.

4. 결 론

본 연구에서는 문헌 분석을 통해 대장암을 포함한 대장 질환자의 배설물에서 검출되는 생체표지자를 확정하고, 확정된 생체 표지자를 측정할 수 있는 광학적 가스센서 모듈의 제작 및 광학식 전자 코로서의 응용 가능성을 주성분 분석을 통해 확인하고자 하였다.

제작된 시작품 센서 모듈을 통한 누적 출력 전압 차의 가스

농도 의존성 실험결과를 통해 이산화탄소 가스 농도 5000 ppm 까지 95% 신뢰성을 갖고 측정 가능함을 확인했으며, 각종 가스가 혼재하는 상태에서 측정된 출력 전압 차를 이용한 주성분 분석(PCA)을 통해 각각의 가스를 정확하게 분리할 수 있음으로 광학식 전자 코의 응용 가능성을 확인하였다. 그러나 정확성과 신뢰성을 확보할 수 있는 대장 질환 조기 검진 시스템의 제작 및 평가를 위해서 다채널 광학식 전자 코의 연구가 추가적으로 수행되어야 할 것으로 판단된다.

감사의 글

이 논문은 2018년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업입니다. (No. 2018R1D1A3B07047542).

REFERENCES

- [1] I. Oakley-Girvan and S.W. Davis, "Breath based volatile organic compounds in the detection of breast, lung, and colorectal cancers: A systematic review", *Cancer Biomark.*, pp. 29-39, 2018.
- [2] W. Filipiak, P. Mochalski, A. Filipiak, C. Ager, R. Cumeras, C.E. Davis, A. Agapiou, K. Unterkofler, and J. Troppmair, "A compendium of volatile organic compounds (VOCs) released by human cell lines", *Curr. Med. Chem.*, Vol. 23, No. 20, pp. 2112-2131, 2016.
- [3] M. D. Lena, F. Porcelli, and D. F. Altomare, "Volatile organic compounds as new biomarkers for colorectal cancer: a review", *Colorectal Dis.*, Vol.18, No. 17, pp.654-663, 2016.
- [4] C. L. Silva, M. Passos, and J. S. Camara, "Investigation of urinary volatile organic metabolites as potential cancer biomarkers by solid-phase microextraction in combination with gas chromatography-mass spectrometry", *Brit. J. Cancer*, Vol.105, No. 12, pp. 1894-1904, 2011.
- [5] I. Ahmed, R. Greenwood, B. Costello, N. Ratcliffe, and C.S. Probert, "Investigation of faecal volatile organic metabolites as novel diagnostic biomarkers in inflammatory bowel disease", *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Vol. 43, No. 5, pp. 596-611, 2016.
- [6] J. C. Arthur and C. Jobin, "The struggle within: microbial influences on colorectal cancer", *Inflamm. Bowel Dis.* Vol. 17, No. 1, pp. 396-409, 2011.
- [7] C. Pagnini, V. D. Corleto, M. L. Mangoni, E. Pillozzi, M. S. Torre, R. Marchese, A. Carnuccio, E. D. Giulio, and G. F. Delle, "Alteration of local microflora and alpha-defensins hyper-production in colonic adenoma mucosa", *J. Clin. Gastroenterol.*, Vol. 45, No. 7, pp. 602-610, 2011.
- [8] R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein, and J. I. Gordon, "Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity", *Nature*, Vol. 444, No. 7122, pp.1022-1023, 2006.
- [9] E. P. Nyangale, D. S. Mottram, and G. R. Gibson, "Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis", *J. Proteome. Res.*, Vol. 11, No. 12, pp. 5573-5585, 2012.
- [10] D. Monleon, J.M. Morales, A. Barrasa, J. A. Lopez, C. Vazquez, and B. Celda, "Metabolite profiling of fecal water extracts from human colorectal cancer", *NMR Biomed.* Vol. 22, No. 3, pp. 342-348, 2009.
- [11] P. Louis and H. J. Flint, "Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine", *FEMS Microbiol. Lett.*, Vol. 294, No. 1, pp. 1-8, 2009.
- [12] H. Wang, V. Tso, C. Wong, D. Sadowski, and R. N. Fedorak, "Development and validation of a highly sensitive urine-based test to identify patients with colonic adenomatous polyps", *Clin. Transl. Gastroenterol.*, Vol. 5, No. 3, pp. e54(1)-e54(8), 2014.
- [13] J. R. Marchesi, E. Holmes, F. Khan, S. Kochhar, P. Scanlan, F. Shanahan, I. D. Wilson, and Y. Wang, "Rapid and non-invasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease", *J. Proteome. Res.*, Vol. 6, No. 2, pp. 546-551, 2007.
- [14] S. R. Markar, S. T. Chin, A. Romano, T. Wiggins, S. Antonowicz, P. Paraskeva, P. Ziprin, A. Darzi, and G. B. Hanna, "Breath Volatile Organic Compound Profiling of Colorectal Cancer Using Selected Ion Flow-tube Mass Spectrometry", *Ann. Surg.*, Vol. 269, No. 5, pp. 903-910, 2019.
- [15] S. Esfahani and J. A. Covington, "Low cost optical electronic nose for biomedical applications", *Proc. Eurosens.*, Vol.1, No. 4, pp. 589(1)-589(4), 2017.
- [16] H. Amal, M. Leja, K. Funka, I. Lasina, R. Skapars, A. Sivins, G. Ancans, I. Kikuste, A. Vanags, I. Tolmanis, A. Kirsners, L. Kupcinskis, and H. Haick, "Breath testing as potential colorectal cancer screening tool", *Int. J. Cancer*, Vol. 138, No. 1, pp. 229-236, 2016.
- [17] E. Westenbrink, R. P. Arasaradnam, N. O'Connell, C. Bailey, C. Nwokolo, K. D. Bardhan, and J. A. Covington, "Development and application of a new electronic nose instrument for the detection of colorectal cancer", *Biosens. Bioelectron.*, Vol. 67, pp. 733-738, 2015.
- [18] R. P. Arasaradnam, M. J. McFarlane, C. Ryan-Fisher, E. Westenbrink, P. Hodges, M. G. Thomas, S. Chambers, N. O'Connell, C. Bailey, C. Harmston, C. U. Nwokolo, K. D. Bardhan, and J. A. Covington, "Detection of colorectal cancer (CRC) by urinary volatile organic compound analysis", *PLoS One*, Vol. 9, No. 9, pp. e108750(1)-e108750(6), 2014.
- [19] J. A. Covington, E. W. Westenbrink, N. Oualet, R. Harbord, C. Bailey, N. O'Connell, J. Cullis, N. Williams, C. U. Nwokolo, K. D. Bardhan, and R. P. Arasaradnam, "Application of a novel tool for diagnostic bile acid diarrhoea", *Sensors*, Vol.13, No. 9, pp. 11899-11912, 2013.
- [20] R. P. Arasaradnam, N. Quraishi, I. Kyrou, C. U. Nwokolo, M. Joseph, S. Kumar, K. D. Bardhan, and J. A. Covington, "Insights into 'fermentonomics': evaluation of volatile organic compounds (VOCs) in human disease using an electronic 'e-nose'", *J. Med. Eng. Technol.*, Vol. 35, No. 2, pp. 87-91, 2011.
- [21] J. Hodgkinson, R. Smith, W. O. Ho, J. R. Saffell, and R. P. Tatam, "Non-dispersive infra-red (NDIR) measurement of

carbon dioxide at 4.2 μm in a compact and optically efficient sensor”, *Sens. Actuator B Chem.*, Vol. 186, pp. 580-588, 2013.

[22] H. Hussain, J. H. Kim, and S. H. Yi, “Characteristics and

temperature compensation of non-dispersive infrared (NDIR) alcohol gas sensors according to incident light intensity, *Sensors*, Vol.18, No. 9, pp. 2911-2916, 2018.