

2 파장 라만 산란을 이용한 비침습적 HbA1c 측정

양주란 · 김형표⁺

Non-Invasive HbA1c Measurement Using Two-Wavelength Raman Scattering

Jooran Yang and Hyungpyo Kim⁺

Abstract

The purpose of this study is to classify the concentration of HbA1c (glycosylated hemoglobin), which is an indicator in the management of accurate blood glucose level in diabetic patients, using a non-invasive optical property measurement method. To measure the optical properties of HbA1c, the optical source uses LEDs and laser diodes of 400 nm in the visible region and 1450 nm in the near-infrared region using thermopile to detect the Raman scattering intensity. An HbA1c control solution was used. As a result, the optical properties of 5% (normal) and 9% (abnormal) HbA1c control solutions showed specificity in which the output values were reversed at 850 nm and 950 nm, respectively. This property was applied to distinguish between normal and abnormal values in diabetes. In addition, considering tissue penetration depths for non-invasive measurements, two wavelengths were determined to be effective in distinguishing the concentrations of HbA1c control solutions at 5%, 7%, and 9%.

Keywords: HbA1c, Two-wavelength Raman scattering, Thermopile, Infrared radiation, NIR (near-infrared), Diabetes, Non-invasive, Optical properties

1. 서 론

당뇨병은 세계적으로 증가하는 추세이며 현재 약 4억 2200만 명이 앓고 있는 질환으로 적절한 시기에 진단을 받지 못하고, 혈당 관리에 어려움이 많아 만성 합병증으로 발전되어 가는 경우가 많다[1,2]. 더욱이 당뇨병에 대한 현재 치료법은 잘 알려져 있지 않으며 정기적 인슐린 주사와 혈당을 주의 깊게 모니터링 하여 일정치 이하의 혈당을 유지하는 것이 유일한 방법이다[2]. 당뇨병의 당 조절과 치료, 합병증의 위험성을 예측하는 중요한 검사항목으로서 표준화된 HbA1c는 혈당 분자가 헤모글로빈에 화학적으로 부착된 헤모글로빈의 비효소 생체 내 글리코실화에 의해 형성된 변형된 헤모글로빈을 말한다. 혈당과는 달리 환자의 식이 상태 등에 관계 없이 모든 임상 환경에서 약 12주 동

안의 평균 혈당을 나타내어 주며 당뇨병의 정확한 진단과 치료를 위해 필수적이다.

현재 체외진단기기의 시장 점유율 2위를 차지하는 자가혈당 측정기는 대부분이 침습적 방법의 글루코스 측정법을 사용하고 있으며 최근 들어 몇몇 회사에서 비침습적 글루코스 측정법을 이용한 장치들이 개발되고 있는 추세이다. 국내·외 혈당측정기기 시장 동향을 살펴보면 국외의 경우 선도국 중심으로 비침습형 혈당측정기기가 점차 확대되고 일부 국가에서 제품을 판매하고 있으나 국내의 경우 침습형 혈당측정 기기의 판매가 99% 이상이며 비침습형은 아직 연구 단계로 관련 선도 기업인 메드트로닉과 비교하면 시제품 단계에도 이르지 못하고 있다[3,4]. 그에 비해 비침습적 HbA1c 측정으로 당뇨를 선별하는 장치는 연구 및 개발 단계에 있다. 국내·외 당뇨병 선별검사방법 관련 연구의 분류를 살펴보면 대부분이 침습적 글루코스 측정에 집중되어있고, 비침습적 방법에 대한 연구는 오래전부터 지속되어 오고 있으나 온도, 피부 환경, 측정 지연 시간, 측정 시스템의 복잡성 등의 단점과 재현성, 신뢰성 등의 관점에서 다수의 논문에서 논의되고 있는 실정이다[5-7]. 현재 당뇨 측정의 지표로 재평가 받고 있는 HbA1c 측정 방법에 관한 연구는 최근 몇 년 동안 활발히 진행되고 있으며, 이온 교환 크로마토그래피, 면역 분석 및 전기 영동, 광학에 이르기까지 다양한 분석 원리에 기반을 두고있다.

HbA1c의 측정은 채혈 유무에 따라 침습형과 비침습형으로 구

경북대학교 전기공학과 (Department of Electrical Engineering, Kyungpook National University)
E8-204, Kyungpook National University, 80 Daehak-ro, Buk-gu, Daegu, 41566, Korea
⁺Corresponding author: hpkim@knu.ac.kr
(Received: Aug. 16, 2019, Revised: Sep. 25, 2019, Accepted: Sep. 27, 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.

분하고, 측정 원리에 따라 분리법, 화학적 방법, 광학적 방법 등 여러 방법으로 이루어지고 있으며 그 중 침습 형태의 광학적 방법은 2017년 M.I.T의 Rishikesh Pandey 외 6인의 미세한 광의 세기를 측정하기 위해 은 또는 금을 코팅하는 전처리 과정이 포함된 Surface Enhancement Raman Scattering (SERS) [8], 비침습 적형태의 광학적 방법은 2014년 Jinan University의 Tao Pan외 3인의 Near-Infrared Spectroscopy (NIR) [9], 2018년 ETRI의 신주영 외 3인의 Photoacoustic (PA) [10] 대표적이라 할 수 있다.

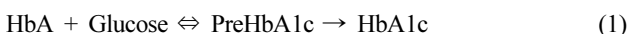
그러나 지금까지 연구한 비침습 광학 HbA1c 측정법은 고가의 분광기를 이용한 측정으로 측정 지연시간, 미세한 출력 신호, 측정시스템의 복잡성 등의 단점을 가지고 있으며 이를 보완하여 보다 저가의 측정 장비, 단순한 측정 방법, 피부 환경의 변화에 안정적인 새로운 기술이 절실히 요구되고 있다.

따라서 본 논문에서는 HbA1c를 비침습적으로 측정하기 위해 근적외선 레이저 2개 파장을 각각 HbA1c 샘플에 방사하여 반사되는 HbA1c의 라만산란광 세기를 Thermopile로 측정하여 HbA1c농도와의 관련성을 검토하고 당뇨병 선별 가능성을 확인 하는 연구를 수행 하였다.

2. 당화혈색소 및 측정원리

2.1 HbA1c와 혈당

일반적으로 혈액 1ul에 4~500만개의 적혈구가 있고 한 개의 적혈구 안에 2억 8천 만개 정도의 Hb(헤모글로빈)가 들어 있다 [11]. 성인의 경우 Hb는 HbA(98%), HbA1(7%), HbA2(2.5%), HbF(0.5%)로 구성되어 있다. HbA1은 글리코실화 과정에 의해 HbA1a, HbA1b, HbA1c로 구성되고 그 중 HbA1c가 포도당과 강하게 결합하여 70%를 이루고 HbA1a, HbA1b는 20% 정도로 된다[12].



식(1)은 HbA가 Glucose와 결합하여 Pre HbA1c를 생성 후 HbA1c화 되는 과정을 식으로 표현한 것으로 HbA1c화는 서서히 진행되며 그 과정에서 결합이 약한 경우에는 원상태로 분리되기도 하고 과정이 완성된 경우는 강한 결합 상태를 형성하게 된다. Fig. 1은 적혈구내 HbA1c의 생성을 표현한 것으로 HbA1c

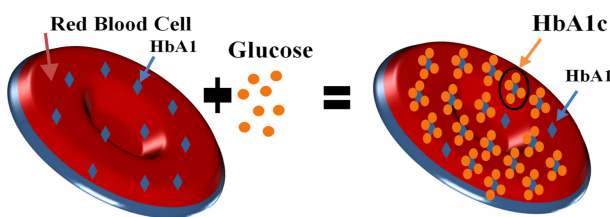


Fig. 1. Creating glycated hemoglobin (HbA1c).

Table 1. Correlation of HbA1c with eAG

HbA1c [%]	Status	eAG [mg/dL]
5.0	Normal	100
5.5		118
6.0		135
6.5	Pre-Diabetes	153
7.0		170
7.5		187
8.0	Diabetes	204
8.5		222
9.0	Diabetes	212

수치는 적혈구의 2~3개월까지의 혈중 순환 혈당 수치의 가중 평균을 반영하여 당뇨병 환자의 장기 혈당 관리에 대한 중요한 정보를 제공한다 [12]. 평균 혈당을 측정하는데 사용되는 HbA1c는 이전의 연구들에서 평균 혈당과 HbA1c 사이에 선형 관계를 보였으며 의학계에서 널리 사용하고 있다 [13].

$$\text{AG (mg/dl)} = 28.7 \times \text{HbA1c} - 46.7 \quad (2)$$

식 (2)로 HbA1c와 AG(average glucose) 값 사이의 선형 회귀 분석의 가장 밀접한 상관 관계를 제공하여 추정된 평균 포도당(eAG)을 계산할 수 있다. A1c 값과 선형 회귀 방정식은 연령, 성별, 당뇨병 유형, 인종, 민족성 또는 흡연 상태에 따라 하위 그룹에서 크게 다르지 않다[13].

근래 침습적 HbA1c 측정이 정확해지고 표준화되면서 2009년 국제 전문가위원회는 새로운 당뇨병의 진단기준으로 사용할 것을 권고하면서 표준화된 표기법 HbA1c 농도를 평균혈당치로 변환하였으며 Table 1은 그 값을 보여준다. 이를 기준으로 본 연구에서 측정하는 HbA1c의 농도별 광출력 값을 평균 혈당 값과 비교할 수 있다.

2.2 측정 원리

위 절과 같이 혈중 평균 혈당 농도와 HbA1c의 선형적 관계를 이용하여 당뇨 선별에 적용할 수 있다. 제안하는 HbA1c 검출은 특정 파장의 레이저를 발광하는 LED(light emitting diode) 또는 LD(laser diode)를 HbA1c 용액에 조사하여 반사되어 나오는 광 중에서 라만산란광을 Thermopile로 검출하여 전기적 신호로 측정한다.

레이저를 HbA1c에 조사할 때 산란되는 광은 레일리산란과 라만산란이 있으나 HbA1c 농도에 따라 레일리산란광의 세기보다 더 큰 라만산란광의 세기를 측정한다. 두 산란광의 세기 비교는 3.2절에서 실험을 통해 확인하였다.

기존의 라만산란특성 측정은 분광법으로 크고 고가인 분광기를 필요로하지만 제안하는 기술은 Thermopile을 이용하여 라만산란광을 검출하고 그 세기를 전기적 신호로 출력하는 것으로

Table 2. Dependencies of the refractive index of Hb and HbA1c solutions

Wavelength	800 nm	850 nm	900 nm	950 nm	1000 nm
Hb	1330.21	1329.58	1328.75	1327.92	1325.62
HbA1c	1330.42	1329.79	1328.75	1327.71	1325.62
Hb - HbA1c	-0.21	-0.21	0	0.21	0

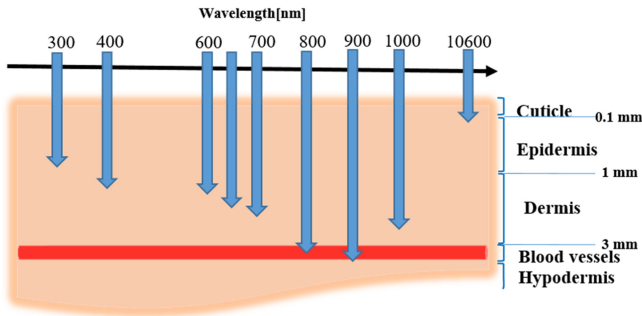


Fig. 2. Tissue penetration depth with the laser wavelength.

기존 방법과의 차이점이라 할 수 있으며 당뇨병 선별 장치의 새로운 기술이라 하겠다.

특히 혈중에 분포하는 Hb와 HbA1c의 구분은 두 물질 간 서로 다른 굴절률을 이용하여 할 수 있으며, 굴절률은 반사광의 진행 경로에 변화를 주며 그 결과 산란광의 세기가 다르게 측정된다[14-18]. 또한 비침습적 HbA1c 측정을 위해 레이저의 피부 침투 깊이를 고려하여 혈관까지 침투하는 두 파장을 선정하였다.

Table 2는 Hb와 HbA1c의 파장대별 굴절률을 비교한 것으로 800 nm, 850 nm와 950 nm, 에서의 굴절률은 상반된 특성을 나타내며, 900 nm와 1000 nm에서는 동일하게 나타난다[14]. Hb와 HbA1c는 각기 다른 파장대에서 굴절률이 변함은 반사광 진행 경로의 변화를 일으켜 산란 광 검출에 영향을 준다.

Fig. 2는 레이저 파장별 피부 침투 깊이를 나타낸 것으로 혈관 층까지 도달하는 레이저는 800 nm에서 900 nm 대역임을 알 수 있다[19]. Table 2의 굴절률 특성과 Fig. 2의 레이저 피부 침투 깊이를 고려하여 비침습적 측정에 적용가능한 두 파장을 선정할 수 있었다.

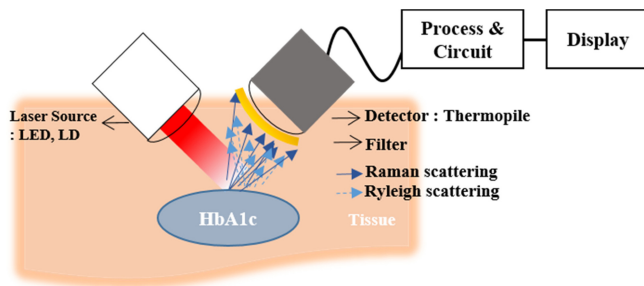


Fig. 3. Schematic structure of the proposed HbA1c sensor system.

적외선 센서인 Thermopile의 기본 측정 원리는 대상 물체의 온도와 표면 상태에 따라 절대온도 0도 이상을 갖는 모든 물체의 적외선 방출 측정한다. 이때 방출되는 에너지는 절대 온도의 4제곱에 비례하는 스테판-볼츠만의 법칙을 따른다[20].

측정에 사용한 Thermopile은 센서의 크기가 작고 응답속도가 빠르며 온도변화에 민감하며 컷온 파장이 5 um이고 컷다운이 14 um 인 밴드 패스 필터 특성이 있으며 입사 IR 복사에 비례하여 응답하며 일정한 신호 응답 특성을 가진다.

Fig. 3은 레이저 소스 (LED, LD) 를 피부에 조사하고 Thermopile 을 이용하여 HbA1c의 라만산란을 검출하는 센서 시스템의 개략도이다. 기존의 라만산란을 측정하는 원리나 장치에 비교하여 간단하며 소형이며 저가로 센서 시스템을 제작할 수 있는 장점이 있다.

3. 실험 및 결과

3.1 센서 시스템

본 논문에서 제안하는 HbA1c 측정 방법은 2파장 라만산란 광 특성을 이용한 것으로 HbA1c 대조 용액의 농도 차에 따른 전기적 신호를 측정한다. Fig. 4는 HbA1c대조 용액의 라만산란광 실험을 위한 장치로 400 nm ~ 2500 nm파장대에서 광 투과 특성이 우수한 quartz cuvette에 HbA1c 대조 용액을 넣어 안정되게 실험 하였다. HbA1c 대조 용액에 광을 조사하기 위하여 레이저 다이오드(InGaAs/InP)와 레이저산란광을 측정하기 위해 포토다이오드를 이용하였고, 라만산란광을 측정하기 위해 Thermopile을 이용하였다. 레이저 다이오드와 포토다이오드는 특정 파장의 광을 발광하고 수광 할 수 있는 장점이 있으며 가격이 저렴하고 구동 전기회로 구성이 간단하여 용액의 광 특성 측정에 용이하다. 또 스펙트럼 폭이 좁은 단일 파장으로 위상이 일정하고 지향성이 높은 빛을 출력하므로 에너지 제어가 용이하다는 특징을 갖는 소자로 광 특성 측정에 우수한 소자라고 할 수 있다.

실험에 사용한 HbA1c 샘플 용액은 CareUTM A1c 대조 용

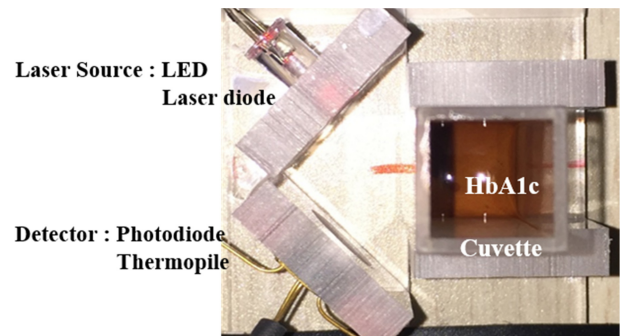


Fig. 4. Prototype experiment device to measure Rayleigh scattering and Raman scattering of HbA1c.

Table 3. Device specification

Device	Items	Remark
LED	400 nm, 500 nm,	Marktech Optoelectronics, Inc.
	570 nm, 670 nm	
LD	850 nm	Marktech Optoelectronics, Inc.
	950 nm	
	1450 nm	
PD	800 nm-1750 nm	Marktech Optoelectronics, Inc.
	400 nm-1100 nm	
Thermopile	OTP-537A	Oriental system technology

액으로 Normal(5% HbA1c)과 Abnormal(9% HbA1c) 의 2개의 레벨을 갖는다. 이 대조 용액은 HbA1c 물질에 대한 검사결과 의 정확성을 확인하기 위해 사용된다.

Fig. 4에서와 같이 레이저 다이오드와 포토 다이오드, Thermopile 을 HbA1c 대조 용액이 든 큐벳과 반사광이 큰 각으로 고정 시 키기 위한 장치를 제작 하였으며 측정 장치에 사용되는 소자의 규격은 Table 3에 정리한 바와 같다.

3.2 실험 결과

2.2 절에서 언급한 레일리산란과 라만산란의 세기를 확인하는 실험을 수행하였다. Fig. 5 는 포토다이오드를 이용한 레일리산 란광의 세기를 측정 한 결과이다. 5% 와 9% HbA1c의 산란광 세기는 가시광 영역에서 차이가 0.01 μV 에서 0.6 μV , 근적외 선 영역에서는 0.6 μV 에서 1 μV 로 미세하게 관측되고 반복 실험 오차는 10% 이내 였다. Fig. 5의 그래프에서 뚜렷한 차이 가 보이지 않음 정도로 두 대조 용액의 레일리산란광 세기의 차이는 없는 것으로 확인 되었으며 HbA1c 농도 측정에 적합하 지 않은 것으로 판단된다.

Fig. 6은 Thermopile을 이용한 라만산란광의 세기를 측정 한 결 과이다. 5%와 9% HbA1c의 산란광 세기는 가시광 영역에서 차 이가 4 μV 에서 60 μV , 근적외선 영역에서는 0.7 μV 에서 6 μV 로 가시광 영역에서는 레일리산란광의 세기의 약 10배, 근적외 선 영역에서는 약 6배 크게 관측되고 반복 실험 오차는 5%이내였다.

Fig. 5와 Fig. 6 의 결과에서 레일리산란보다 라만산란의 세 기가 더 크게 측정되는 것과 HbA1c농도 측정에 적합하다는 것 을 확인하였다. Fig. 6의 라만산란광 측정 실험 결과는 가시광 영 역의 400 nm 파장에서 근적외선 영역의 1450 nm까지의 레 이저를 HbA1c 대조 용액에 조사하여 얻은 라만산란광의 출력 신호가 파장별, HbA1c 농도별 차이가 있음을 보여준다. 이는 HbA1c의 굴절률이 각 파장별로 다를 수 의미하고 굴절률의 크 기에 따라 산란광의 세기가 다르다는 것을 실험을 통해 알 수 있었다. 가시광 영역의 파장 400 nm에서 670 nm까지의 HbA1c 광특성은 5%와 9%의 농도에서 각각 구분되어 나타나지만, 비

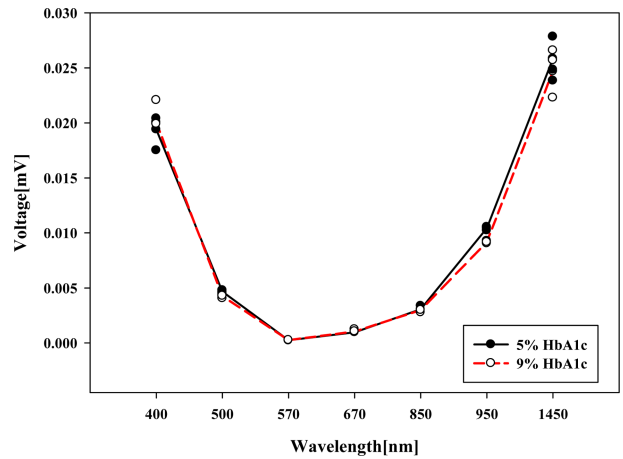


Fig. 5. Measurement of electrical signal of Rayleigh scattering of HbA1c using photodiode.

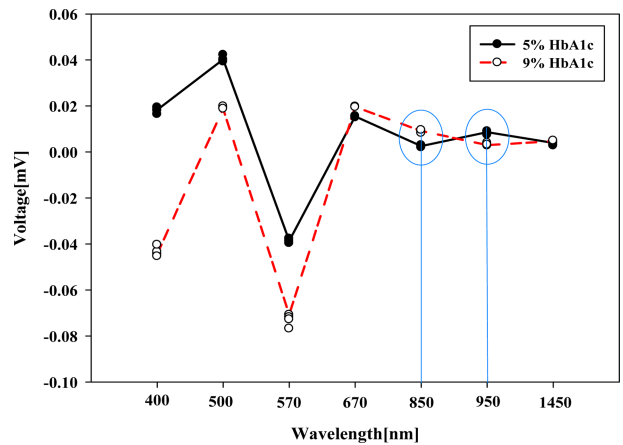


Fig. 6. Measurement of electrical signal of Raman scattering of HbA1c using thermopile.

침습적 측정시 피부 침투 깊이에 도달하지 못하므로 비침습적 HbA1c 센서 시스템에 적용이 부적합하다.

근적외선 영역의 파장 850 nm에서 1450 nm까지의 HbA1c 광특성은 5%와 9%의 농도에서 각각 구분되어 나타나고 특히 850 nm와 950 nm 에서 출력이 반전되어 라만산란광의 세기의 변화가 명확히 나타난다.

주의 깊게 보아야 할 부분은 Fig. 6에서 작은 원으로 표시된 곳으로 850 nm 에서는 5% HbA1c 대조 용액의 라만산란광 세 기가 950 nm 보다 크고, 950 nm 에서는 9% HbA1c 대조 용액 의 라만산란광 세기가 850 nm 보다 크게 측정된다는 것이다. 이러한 특성을 이용하여 당뇨의 정상과 비정상을 구분할 수 있 으며 근적외선 영역의 파장 850 nm와 950 nm의 라만산란광 세 기 측정 결과는 HbA1c의 농도 구분이 가능하다고 할 수 있다.

Fig. 5에서 측정 한 레일리 산란은 입사광과 동일한 파장으로 입자의 크기, 입사광의 파장, 시료의 편극을 등에 의해 변화되 나 입자의 특성에 무관하게 산란 되므로 HbA1c의 농도별 산란

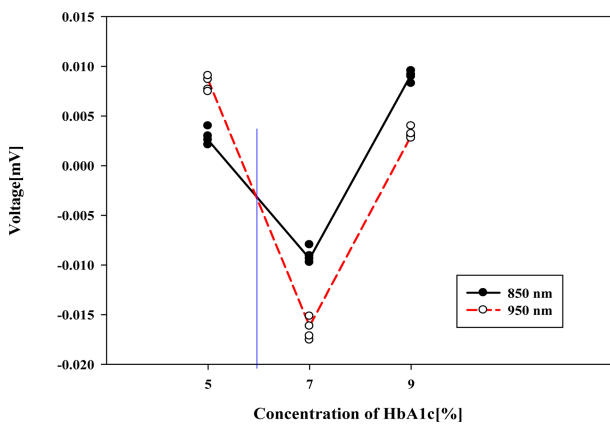


Fig. 7. Raman scattering of HbA1c using 2 wavelengths.

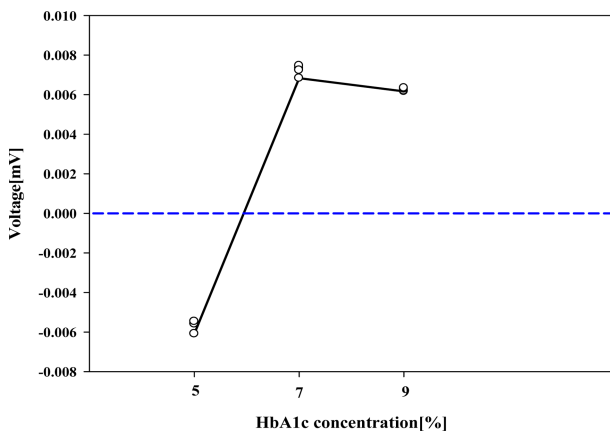


Fig. 8. The difference in Raman scattering intensity between 850 nm and 950 nm.

세기 차이가 작게 나타나고, Fig. 6 에서 측정된 라만산란은 분 석물의 화학적 구조에 따라 입사광과 다른 파장을 산란하는데, 이것은 분자의 진동에너지만큼 흡수하거나 방출하는 것으로 HbA1c의 농도별 산란 세기 차이가 크게 나타난다[21].

Fig. 6의 결과를 바탕으로 HbA1c 대조 용액의 농도를 5%, 7%, 9%로 나누어 2 파장 라만산란광의 세기를 측정된 결과의 평균 값으로 Fig. 7 과 Fig. 8로 나타낸 것이다.

Fig. 7의 그래프에서 보여지는 HbA1c 농도 5%와 7% 사이의 크로스 지점은 HbA1c 농도 6%에 해당되며 Table 1을 기준으로 당뇨의 Normal 상태 경계 값이 된다. 이 경계지점을 중심으로 850 nm와 950 nm파장에서 5%와 7% HbA1c의 측정 값이 반전되어 나타나며 그 특성으로 당뇨의 Normal과 Abnormal을 판별할 수 있다. 그리고 7%와 9% HbA1c에서 측정 값이 선형적으로 증가하는 것을 볼 수 있으며 두 출력 값의 차가 거의 일정한 비율로 나타난다.

Fig. 8은 850 nm와 950 nm에서 라만산란광의 출력 신호 값의 차를 나타낸 것으로 5%와 7%에서는 반전된 값을 나타내고 7%에서 9%사이에는 거의 일정한 차를 보여준다. 이를 적용하여

1% 단위의 농도 구분이 가능할 것으로 본다. 이 결과값은 측정 시 발생할 수 있는 주변 요소를 제거한 오직 HbA1c의 농도에 대한 값으로 볼 수 있으며 측정 값의 기준으로 정할 수 있는 장점이 있다.

4. 결 론

HbA1c의 광학 특성은 본 연구에서 뿐만 아니라 여러 연구에서도 미세하게 관측된다는 보고가 있으며 미세한 광신호의 안정된 측정과 광특성 측정 장치의 소형화가 연구자들의 관심을 집중시키고 있다.

본 연구에서는 HbA1c를 비침습적으로 측정하기 위해 근적외선 레이저 850 nm와 950 nm의 2 파장을 각각 HbA1c 대조 용액에 방사하여 5%와 7% HbA1c 사이에 반전되는 경계점을 중심으로 당뇨의 Normal과 Abnormal을 판별할 수 있었다. 또 7%와 9% HbA1c에서 측정 값이 선형적으로 증가하고 두 출력 값의 차가 거의 일정한 것을 적용하여 1% 단위의 농도 구분이 가능할 것으로 본다. 이 두 가지의 연구 결과는 라만산란광 세기를 Thermopile로 측정하여 광신호의 안정된 측정과 측정 장치의 소형화에 근접한 결과를 할 수 있다. 이후 연구 진행을 혈액과 인체에 확장한다면 새로운 자가 혈당 모니터링 장치 개발에 적용할 수 있을 것으로 예상된다.

REFERENCES

- [1] World Health Organization (WHO), *Global Report on Diabetes*, WHO press, Geneva, 2016.
- [2] H. Lee, "The role of HbA1C testing in diagnosing diabetes", *Korean J. Med.*, Vol. 79, No. 5, pp. 495-499, 2010.
- [3] Commercializations Promotion Agency for R&D Outcomes, "In Vitro Diagnostic Device Market Trend", *S&T Mark. Rep.*, Vol. 40, pp. 1-30, 2016.
- [4] K. Lee, S. Lee, H. Paik, S. Lee, "Status of Non-Invasive Biometric Information Processing Technology", *PD Issue Rep.*, Vol. 18-3, No. 4, pp. 84-106, 2018.
- [5] W. V. Gonzales, A. T. Mobashsher, and A. Abbosh, "The Progress of Glucose Monitoring-A Review of Invasive to Minimally and Non-Invasive Techniques" *Sensors*, Vol.19, No. 4, pp. 1-45, 2019.
- [6] C. Weykamp, "HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects". *Ann. Lab. Med.*, Vol. 33, No. 6, pp. 393-40, 2013.
- [7] J. Sundararajan, V. Palanisamy, and M. Sandeep, "A Novel and Proven System for Non-Invasive Blood Glucose Monitoring using HbA1c", *Asian J. Appl. Sci.*, Vol. 2, No. 3, pp. 253-274, 2009.
- [8] R. Pandey, S. K. Paidi, T. A. Valdez, C. Zhang, N. Spegazzini, A. R. Dasari, and I. Barman, "Noninvasive Monitoring of Blood Glucose with Raman Spectroscopy", *Acc. Chem. Res.*, Vol. 50, No. 2, pp. 264-272, 2017.
- [9] T. Pan, M. Li, J. Chen, and H. Xue, "Quantification of gly-

- cated hemoglobin indicator HbA1c through near-infrared spectroscopy", *J. Innov. Opt. Health Sci.*, Vol. 7, No. 4, pp. 1350060(1) - 1350060(9), 2014.
- [10] J. Y. Sim, C.-G. Ahn, E.-J. Jeong, and B. K. Kim, "In vivo Microscopic Photoacoustic Spectroscopy for Non-Invasive Glucose Monitoring Invulnerable to Skin Secretion Products", *Sci. Rep.*, Vol. 8, No. 1, pp. 1059(1)-1059(11), 2018.
- [11] <https://ko.wikipedia.org/wiki/>(retrieved on Aug. 14, 2019).
- [12] <http://www.labpedia.net/test/82>(retrieved on Aug. 14, 2019).
- [13] D. M. Nathan, J. Kuenen, R. Borg, H. Zheng, D. Schoenfeld, and R. J. Heine, "Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values", *Diabetes Care*, Vol. 31, No. 8, pp. 1473-1478, 2008.
- [14] E. N. Lazareva, A.Y. Zyubina, I. G. Samuseva, V. A. Slezhkind, V. I. Kochubey, and V. V. Tuchin, "Refraction, fluorescence, and Raman spectroscopy of normal and glycated hemoglobin", *SPIE*, Vol. 10685, No. 1068540, pp. 1-8, 2018.
- [15] S. Lee, "Novel Detection Technology for Glycated Hemoglobin using Gold Nanoparticles", *J. Sens. Sci. Technol.*, Vol. 25, No. 6, pp. 435-439, 2016.
- [16] H. Kim, S. Lee, H. Kim, K. Yang, Y. Sohn, "Characteristics of Gold and Silver Bimetallic Surface Plasmon Resonance Chip in Intensity Measurement Mode and Calculation of Refractive Index using Critical Angle", *J. Sens. Sci. Technol.*, Vol. 24, No. 6 pp. 423-428, 2015.
- [17] R. GhoshMoulick, J. Bhattachary, S. Roy, S. Basak, and A. Kr. Dasgupta, "Compensatory secondary structure alterations in protein glycation", *Biochim. Biophys. Acta.*, Vol. 1774, No. 2, pp. 233-242, 2007.
- [18] A. I. Erokhin, "Temperature dependence of the refractive index in condensed media", *J. Exp. Theor. Phys.*, Vol. 47, No. 4, pp.669-701, 1978.
- [19] <http://bmoic.com/technologies.html>(retrieved on Aug. 14, 2019).
- [20] N. Min, *Introduction to Sensor Engineering*, Dongilbook, pp. 82-83, 2013.
- [21] S. Lee, J. Kim, G. Song, M. Yang, Y. Lee, *Application of Analytical Chemistry of Lasers*, Kyungnam University Press, pp. 111-121, 1998.