

การตรวจจับครีเอตินินด้วยเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุล

DETECTION OF CREATININE USING MOLECULARLY IMPRINTED POLYMERS  
(MIP) TECHNIQUE



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาวิศวกรรมชีวการแพทย์

คณะวิศวกรรมศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

พ.ศ.2566

KMITL-2023-EN-D-317-022

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Detection of Creatinine Using Molecularly Imprinted Polymers (MIP)  
Technique

Teerachote Pitayataratorn

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT

OF THE REQUIREMENT FOR THE DEGREE OF

MASTER OF ENGINEERING IN BIOMEDICAL ENGINEERING

SCHOOL OF ENGINEERING

KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG

2023

KMITL-2023-EN-D-317-022

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



COPYRIGHT 2023

SCHOOL OF ENGINEERING

**KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG**

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่ สงวนลิขสิทธิ์ สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การตรวจจับครีเอตินินด้วยเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุล
นักศึกษา	นายธีรโชต พิทยธรราร
รหัสประจำตัว	63601059
ปริญญา	วิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชา	วิศวกรรมชีวการแพทย์
พ.ศ.	2565
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	ผศ.ดร.สรินพร วิสิษฐสัทธาพงศ์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผศ.ดร.จักร แสงมา

### บทคัดย่อ

ไบโอเซนเซอร์ (biosensor) แบบความต่างศักย์ไฟฟ้าเคมีซึ่งใช้เทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุล (molecular imprint polymer) ได้ถูกสร้างขึ้นสำหรับการตรวจจับครีเอตินิน โดยมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของเทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลสำหรับนำมาใช้ในการตรวจวัดครีเอตินินและวิเคราะห์ขั้นตอนในการสังเคราะห์พอลิเมอร์ การประทับแบบโมเลกุลรวมไปถึงการใช้ฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ (Functional monomers) ในการสังเคราะห์พอลิเมอร์แต่ละรูปแบบเพื่อศึกษาประสิทธิภาพ ความจำเพาะ (Specificity) และความไว (Sensitivity) ในการตรวจจับครีเอตินินด้วยส่วนประกอบที่แตกต่างกัน โดยส่วนประกอบของพอลิเมอร์ประกอบไปด้วย Azobisisobutyronitrile สำหรับเป็นตัวเริ่มต้น (initiator) และใช้ N,N'-(1,2-Dihydroxyethelene) bisacrylamide เป็นตัวเชื่อมโยงพอลิเมอร์ (cross-linker) ร่วมกับกราฟีนออกไซด์ (Graphene Oxide) ได้ถูกเตรียมขึ้นพร้อมด้วยฟังก์ชันนอลโมโนเมอร์ (functional monomer) ส่วนหนึ่งสำหรับทดสอบประสิทธิภาพการจับคู่มอนอเมอร์สำหรับการตรวจจับครีเอตินิน การทดลองแบ่งออกเป็นพอลิเมอร์ที่ประทับแบบ (Imprint) และไม่ประทับแบบโมเลกุล (Non-imprint) เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความจำเพาะของพอลิเมอร์ต่อครีเอตินิน Creatinine anhydrous ได้ถูกนำมาใช้เป็นโมเลกุลต้นแบบสำหรับการพิมพ์ประทับแบบโมเลกุลลงบนพอลิเมอร์ และสารที่ใช้ในการวิเคราะห์ทั้งหมดถูกเตรียมในน้ำเกลือฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (Phosphate-buffer saline) ที่มีค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) อยู่ที่ประมาณ 7.4 และมีความเข้มข้นตั้งแต่ 0.01 ถึง 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยที่ N-hydroxysuccinimide และ น้ำตาลกลูโคส (D-glucose) ถูกนำมาใช้สำหรับการทดสอบความจำเพาะของพอลิเมอร์ จากการศึกษาสามารถสรุปได้ว่าพอลิเมอร์ที่ประกอบด้วย Methyl methacrylate และ Acrylamide ด้วยอัตราส่วน 1 ต่อ 1 แสดงให้เห็นถึงความไวในการตรวจจับครีเอตินินเมื่อเทียบกับพอลิเมอร์รูปแบบอื่นที่นำมาทดลอง ด้วยค่าขีดจำกัดการตรวจหา (Limit of detection) ที่ 0.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พร้อมทั้งยังมีความจำเพาะต่อครีเอตินินที่โดดเด่นเหนือตัวควบคุมเชิงลบ (Negative control) ชนิดอื่นและเซนเซอร์ยังมีการตอบสนองที่มีความสัมพันธ์แบบเชิงเส้นตั้งแต่ความเข้มข้น 0.01 จนถึง 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า

ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

<b>Thesis</b>	Detection of Creatinine Using Molecularly Imprinted Polymers (MIP) Technique
<b>Student</b>	Mr.Teerachote Pitayataratorn
<b>Student ID.</b>	63601059
<b>Degree</b>	Master of Engineering
<b>Program</b>	Biomedical Engineering
<b>Year</b>	2022
<b>Thesis Advisor</b>	Asst.Prof.Dr.Sarinporn Visitsattapongse
<b>Thesis Co-Advisor</b>	Asst.Prof.Dr.Chak Sangma

## ABSTRACT

An electrochemical potentiometric biosensor based on the molecularly imprinted polymer (MIP) technique has been fabricated for creatinine detection. The objectives of this study are as followed. Firstly, is to investigate the detection of creatinine with molecularly imprinted polymer technique as well as its detection capability, and secondly, is to evaluate the combination of monomers for its effectiveness in creatinine detection. The polymer consists of azobisisobutyronitrile (AIBN) as an initiator together with N, N'-(1,2-Dihydroxyethelene) bisacrylamide (DHEBA) as a cross-linker with graphene oxide (GO) were prepared along with several functional monomers combination to compare each combination's effectiveness in the detection of creatinine. An experiment was divided into imprint and non-imprint polymers for selectivity and to evaluate the performance of the polymers. Creatinine anhydrous were used as template molecules for imprinting the polymer. All of the analytes were prepared in buffer solution (PBS) at a pH of 7.4 with a concentration range from 0.01 mg/dl to 100 mg/dl. N-hydroxy succinimide (NHS) and D-glucose were used for the specificity assessment. This study can conclude that polymer consisting of methacrylate (MMA) and acrylamide (AAM) with a 1:1 ratio shows significant specificity to creatinine with the detection limit of 0.1 mg/dl along with remarkable selectivity to creatinine against other negative control. Furthermore, the polymer shows outstanding sensitivity when compared to other polymer conditions in this study, and the sensor has a response linearly ranging from 0.01 to 100 mg/dl.

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้จะไม่สำเร็จได้หากไม่ได้รับความอนุเคราะห์จากอาจารย์ที่ปรึกษา ผศ.ดร.สรินพร วิสิฐส์ธาทพงษ์ ที่ได้ให้ความกรุณาชี้แนะแนวทาง ให้คำแนะนำในการดำเนินการทดลอง พร้อมทั้งตรวจสอบและแก้ไขวิทยานิพนธ์เล่มนี้จนสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.จักร แสงมา ที่ปรึกษาร่วมที่ได้ให้ข้อคิด ข้อเสนอแนะต่างๆ ไปจนถึงทัศนคติในการทำงาน และให้การต้อนรับอย่างอบอุ่น

ขอขอบพระคุณ ดร.วรรณิสา สุขจี ที่ได้คำปรึกษาและความรู้ พร้อมทั้งชี้แนะแนวทางในการทดลอง และความเอาใจใส่ใจตลอดช่วงระยะเวลาการทดลอง

ขอขอบพระคุณ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง ผู้ให้การสนับสนุนงานวิจัยและให้โอกาสเปิดโลกทัศน์ในการทำสิ่งใหม่ที่ไม่เคยทำมาก่อน

ขอขอบคุณ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ (บางเขน) และเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง ในการเอื้อเฟื้อสถานที่และสิ่งอำนวยความสะดวก

สุดท้ายนี้ความสำเร็จเหล่านี้จะเกิดขึ้นไม่ได้เลยถ้าไม่รับการสนับสนุนจากครอบครัวและบุคคลใกล้ชิดที่เป็นกำลังใจสำคัญของข้าพเจ้า

สำหรับคุณงามความดีอันใดที่เกิดจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ข้าพเจ้าขอมอบให้แก่บิดามารดาซึ่งเป็นผู้ที่ข้าพเจ้าเคารพรักยิ่ง ตลอดจนครูบาอาจารย์ผู้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้และอบรมสั่งสอน พร้อมทั้งชี้แนะแนวทางในการดำเนินชีวิต

ธีรโชต พิทยธารารธร

# สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	I
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	II
กิตติกรรมประกาศ.....	III
สารบัญ.....	IV
สารบัญตาราง.....	VI
สารบัญภาพ.....	VII
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 ความมุ่งหมายและจุดประสงค์ของการศึกษา.....	9
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	10
2.1 พอลิเมอร์และพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุล.....	10
2.2 การประทับแบบโมเลกุล.....	17
2.3 การตรวจวิเคราะห์ครีเอตินิน.....	21
2.4 การเพิ่มสารเติมแต่งในพอลิเมอร์.....	30
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	38
3.1 วัสดุอุปกรณ์.....	38
3.1.1 สารเคมี.....	38
3.1.2 เครื่องมือและอุปกรณ์.....	38
3.2 การเตรียมพอลิเมอร์ก่อนการสังเคราะห์.....	39
3.3 การเตรียมอิเล็กโทรดและการสังเคราะห์พอลิเมอร์.....	44
3.4 การเตรียมสารสำหรับวิเคราะห์.....	48
3.5 การทดลอง.....	50
บทที่ 4 ผลการทดลองและอภิปราย.....	53
4.1 การวิเคราะห์ทางไฟฟ้าเคมี.....	53
4.2 ความจำเพาะของพอลิเมอร์.....	66

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และ IV อ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 5 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ.....	73
5.1 สรุปผลการทดลอง.....	73
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	74
เอกสารอ้างอิง.....	76
ประวัติผู้เขียน.....	87



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และแจ้งอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1.1 ระยะของโรคไตโดยแบ่งตามอัตราการกรองของไต	3
2.1 เปรียบเทียบการประทับแบบโมเลกุลด้วยพันธะที่แตกต่างกัน	12
2.2 แสดงความจำเพาะในการดูดซับครีเอตินินของพอลิเมอร์แต่ละรูปแบบ	25
3.1 ส่วนประกอบของพอลิเมอร์แต่ละรูปแบบ	41
3.2 รูปแบบการเตรียมอิเล็กโทรดสำหรับการทดลอง	45
4.1 การตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ประกอบด้วย Methyl methacrylate และ Acrylamide เมื่อทดสอบกับครีเอตินิน	58
4.2 การตอบสนองของพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลที่ประกอบด้วย N-vinylpyrrolidone : Acrylamide และ N-vinylpyrrolidone เพียงอย่างเดียว เมื่อทดสอบกับครีเอตินิน	61
4.3 การตอบสนองของพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลที่ประกอบด้วย Methyl methacrylate และ Acrylamide เมื่อทดสอบกับตัวควบคุมเชิงลบ	68

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และแจ้งอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## สารบัญภาพ

รูปที่	หน้า
1.1 แผนผังปฏิกิริยา Jaffe reaction	1
1.2 แผนผังแสดงกระบวนการเมตาบอลิซึมของครีเอทีน	2
1.3 หลักการทำงานของพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุล	6
1.4 รูปแบบกราฟไซคลิกโวลแทมโมแกรม (Cyclic Voltammogram)	8
2.1 วิธีการประทับแบบโมเลกุลบนพอลิเมอร์	18
2.2 เปรียบเทียบวิธีการพิมพ์แบบบัลค์และการพิมพ์แบบตกตะกอน	19
2.3 กราฟแสดงความสามารถในการดูดซับครีเอทีนของพอลิเมอร์แต่ละรูปแบบ	26
2.4 การดูดซึมของพอลิเมอร์เมื่อทดสอบกับสารที่มีโครงสร้างคล้ายครีเอทีน	29
2.5 โครงสร้างของอนุภาคนาโนแบบนาโนแคปซูลและนาโนสเฟียร์	31
2.6 เปรียบเทียบการตอบสนองของอิเล็กโทรดต่อส่วนประกอบกราฟีนออกไซด์ที่ต่างกัน	34
2.7 เปรียบเทียบระหว่างกราฟีนและกราฟีนออกไซด์	36
3.1 แสดงการเตรียมพอลิเมอร์ก่อนสังเคราะห์	42
3.2 พอลิเมอร์ที่มีการแข็งตัวจากการให้ความร้อนที่มากเกินไปหรือนานเกินไป	43
3.3 ขั้นตอนการเตรียมอิเล็กโทรดสำหรับการทดลอง	46
3.4 ลักษณะอิเล็กโทรดที่พร้อมใช้งาน	47
3.5 ขั้นตอนการเตรียมสารละลายสำหรับทดสอบ	49
3.6 การหดยาสารสำหรับทดลองลงบนอิเล็กโทรดสำหรับการทดลอง	51
3.7 สภาพแวดล้อมและวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง	52
4.1 แผนภาพวงจรโพเทนชิโอสแตตอย่างง่าย	54
4.2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความต่างศักย์กับเวลาและ กราฟไซคลิกโวลแทมโมแกรม (Cyclic Voltammogram)	56
4.3 กราฟการตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ประกอบไปด้วย Methyl methacrylate และ Acrylamide แบบประทับและไม่ประทับโมเลกุล เมื่อทำการทดสอบกับครีเอทีน	59
4.4 กราฟการตอบสนองของพอลิเมอร์แบบพิมพ์ประทับโมเลกุลที่ประกอบไปด้วย N-vinylpyrrolidone และ Acrylamide เมื่อทำการทดสอบกับครีเอทีน	62
4.5 กราฟการตอบสนองของพอลิเมอร์แบบพิมพ์ประทับโมเลกุลที่ประกอบไปด้วย N-vinylpyrrolidone เมื่อทำการทดสอบกับครีเอทีน	63

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และ VII อ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.6 เปรียบเทียบการตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ได้รับการประทับแบบโมเลกุล ทั้ง 3 รูปแบบเมื่อทดสอบกับครีเอตินิน	65
4.7 โครงสร้างโมเลกุลของครีเอตินินและ N-hydroxysuccinimide	69
4.8 การตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ได้รับการพิมพ์ประทับโมเลกุล ซึ่งประกอบไปด้วย Methyl methacrylate และ Acrylamide เมื่อทำการทดสอบกับ N-hydroxysuccinimide	70
4.9 การตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ได้รับการพิมพ์ประทับโมเลกุลด้วยครีเอตินิน ซึ่งประกอบไปด้วย Methyl methacrylate และ Acrylamide เมื่อทำการทดสอบกับ D-glucose	71
4.10 เปรียบเทียบการตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ได้รับการประทับแบบโมเลกุล ด้วยครีเอตินินเมื่อทำการทดสอบกับครีเอตินินและตัวควบคุมเชิงลบ	72



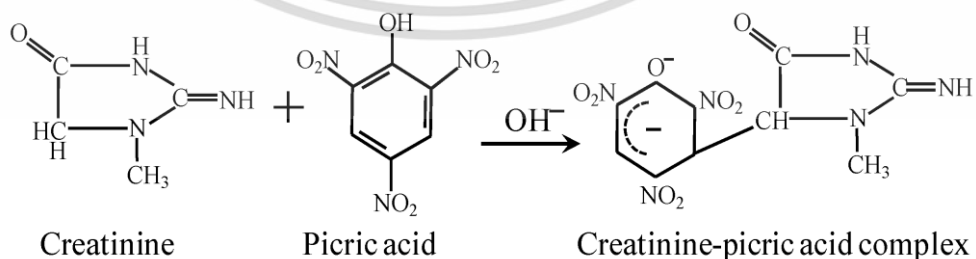
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และ VIII อ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

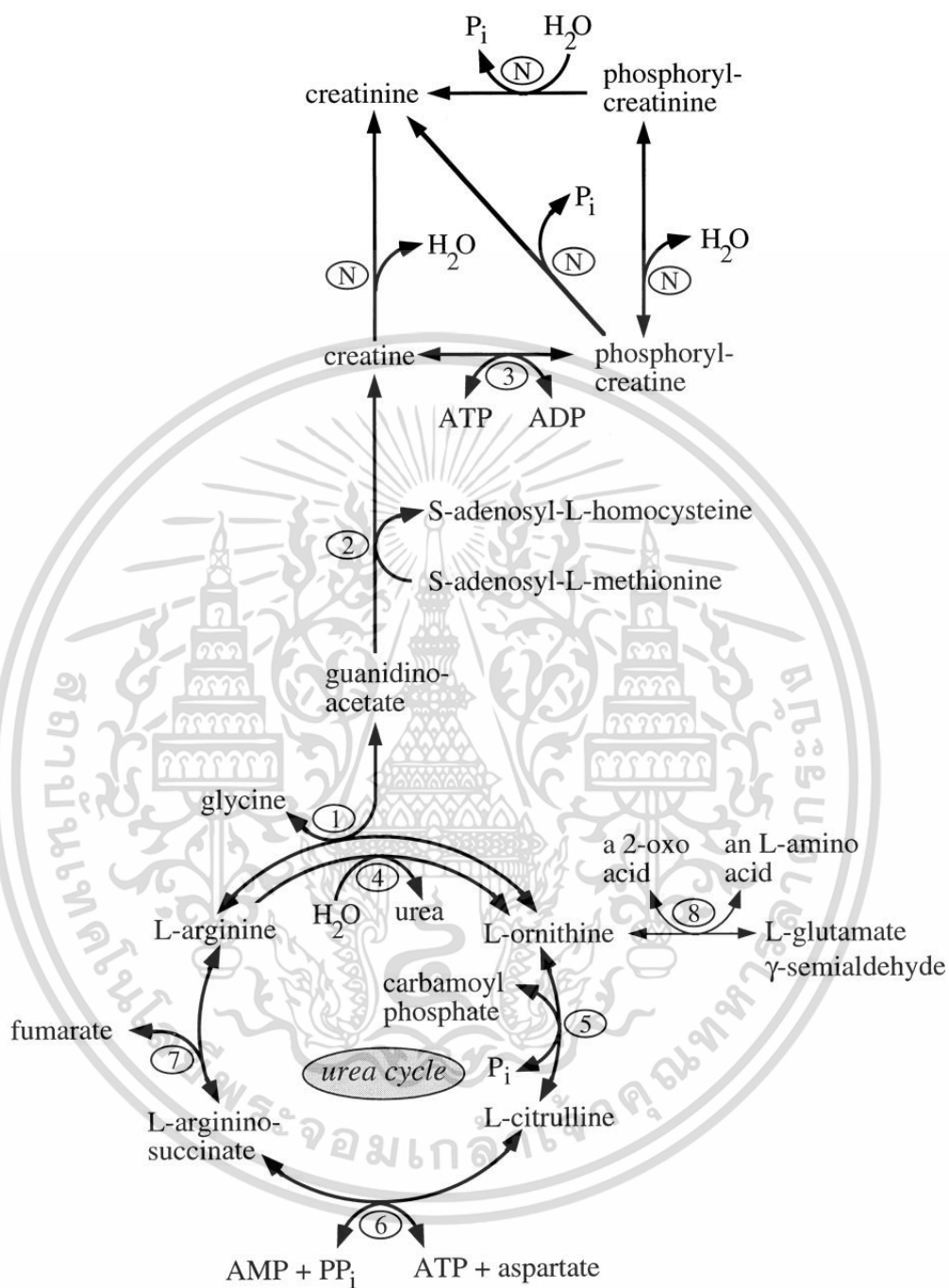
ครีเอตินิน (Creatinine) จัดเป็นสารประกอบไนโตรเจนที่ไม่ใช่สารจำพวกโปรตีน (Non-protein nitrogenous compound) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากกระบวนการสลายสสาร (Catabolism) ของ ครีเอทีน (Creatine) และฟอสโฟครีเอทีน (Phosphocreatine) ที่เกิดขึ้นในส่วนของกล้ามเนื้อลาย และอวัยวะอื่นๆ ด้วยปฏิกิริยาฟอสฟอริเลชัน (Phosphorylation) ซึ่งเป็นกระบวนการสร้างพลังงาน ระดับเซลล์ โดยที่ครีเอทีนนั้นถูกสังเคราะห์ขึ้นจากตับ ตับอ่อน และไตด้วยกระบวนการทรานเอมิเนชัน (Transamination) ที่เป็นกระบวนการนำไนโตรเจนออกจากกรดอะมิโนอาร์จินิน (Arginine) ไกลซีน (Glycine) และ เมไทโอนีน (Methionine) [1] และจะไหลเวียนไปทั่วร่างกายในระบบไหลเวียนโลหิต จากนั้นจะถูกเปลี่ยนเป็นครีเอตินินด้วยกระบวนการที่ได้อธิบายไปข้างต้น ดังแสดงในภาพที่ 1.2 ในภายหลังครีเอตินินจะถูกกำจัดด้วยการกรองจากหน่วยไตและทำการขับออกจากร่างกายทาง ปัสสาวะ โดยครีเอตินินได้ถูกค้นพบเป็นครั้งแรกโดยเภสัชกรชาวเยอรมันนามว่า Max Jaffe ในช่วง ปี ค.ศ. 1854-1942 ช่วงเดียวกันกับที่มีการสังเคราะห์ครีเอตินินขึ้นเป็นครั้งแรก ซึ่งครีเอตินินถูกค้นพบ ด้วยวิธีการคัลเลอร์เมตริก (Colorimetric method) ที่มีหลักการทำงานคือการเติมสารละลายพิคริก (Alkaline picrate solution) ลงในตัวอย่างเพื่อทำให้เกิดปฏิกิริยาเรียกว่า Jaffe reaction ดังแสดง ตามภาพที่ 1.1 ที่จะทำการเปลี่ยนสารประกอบเป็นสีแดงส้มซึ่งเป็นสัดส่วนโดยตรงต่อปริมาณ ครีเอตินิน [2] ซึ่งถือได้ว่าเป็นยุคแรกเริ่มของการเริ่มต้นการตรวจวัดครีเอตินินด้วยวิธีการทางเคมี



ภาพที่ 1.1 แผนผังปฏิกิริยา Jaffe reaction

ที่มา Fu, L.-M.; Tseng, C.-C.; Ju, W.-J.; Yang, R.-J. Rapid Paper-Based System for Human Serum Creatinine Detection. Inventions 2018, 3, 34.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 1.2 แผนผังแสดงกระบวนการเมตาบอลิซึมของครีเอทีน

ที่มา Wyss, Markus, and Rima Kaddurah-Daouk. Creatine and Creatinine Metabolism. *Physiol Rev* 80: 1107–1213, 2000

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

การตรวจวัดปริมาณครีเอตินินในมนุษย์สามารถตรวจพบได้ทั้งในเลือดและปัสสาวะ ซึ่งค่าปกติที่พบได้ในเลือดสำหรับการตรวจวินิจฉัย (Serum creatinine) มีช่วงค่าตั้งแต่ 0.6 ถึง 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร [3] ซึ่งจะมีความแตกต่างกันเล็กน้อยขึ้นอยู่กับมวลกล้ามเนื้อ เพศ เชื้อชาติและช่วงอายุของแต่ละบุคคล [4] การเพิ่มขึ้นหรือลดลงของระดับครีเอตินินสามารถเกิดขึ้นได้ ซึ่งขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น การรับประทานอาหารที่มีส่วนประกอบของโปรตีนในปริมาณมากหรือการออกกำลังกายแบบหนักหน่วงเป็นระยะเวลาานาน ทั้งนี้การเพิ่มขึ้นจะไม่เกินช่วงค่าปกติในบุคคลที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ ค่าที่ได้จากการตรวจวัดจะถูกนำไปคำนวณร่วมกับปัจจัยอื่นๆเพื่อประเมินอัตราการกรองของไตโดยประมาณ (Estimated glomerular filtration rate : eGFR) สำหรับการประเมินประสิทธิภาพการทำงานของไต [5] และนำไปใช้สำหรับการคัดกรองโรคหรือเพื่อการตรวจวินิจฉัยและวางแผนการรักษาต่อไป โดยโรคไตคือความผิดปกติที่ทำให้เกิดความเสียหาย ทำให้สูญเสียหรือทำให้มีความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของไตที่อาจส่งผลกระทบต่ออวัยวะหรือระบบอื่นๆภายในร่างกาย [6] ซึ่งระยะของโรคแบ่งตามระยะเวลาของการดำเนินโรคโดยที่หากมีการทำงานของไตลดลงซึ่งจะสวนทางกับปริมาณของครีเอตินินที่จะเพิ่มขึ้น หากมีการเพิ่มขึ้นของครีเอตินินเป็นระยะเวลาน้อยกว่า 3 เดือนจะถือได้ว่าเป็นโรคไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury) และหากมีการเพิ่มขึ้นที่ยาวนานมากกว่า 3 เดือนขึ้นไปจะทำให้เข้าข่ายโรคไตวายเรื้อรัง (Chronic Kidney Disease : CKD) [7] โดยการดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรังนั้นสามารถแบ่งออกเป็น 5 ระยะตามอัตราการกรองของไต [8] ดังแสดงในตารางที่ 1.1

ตารางที่ 1.1 ระยะของโรคไตโดยแบ่งตามอัตราการกรองของไต

ระยะ	GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	คำบรรยาย
1	≥90	ไตมีการทำงานเป็นปกติ
2	60-89	ไตมีการทำงานลดลงเล็กน้อยหรือเป็นปกติ
3	30-59	การทำงานของไตลดลงในระดับหนึ่ง
4	15-29	การทำงานของไตลดลงขั้นรุนแรง
5	≤15	ภาวะไตวาย

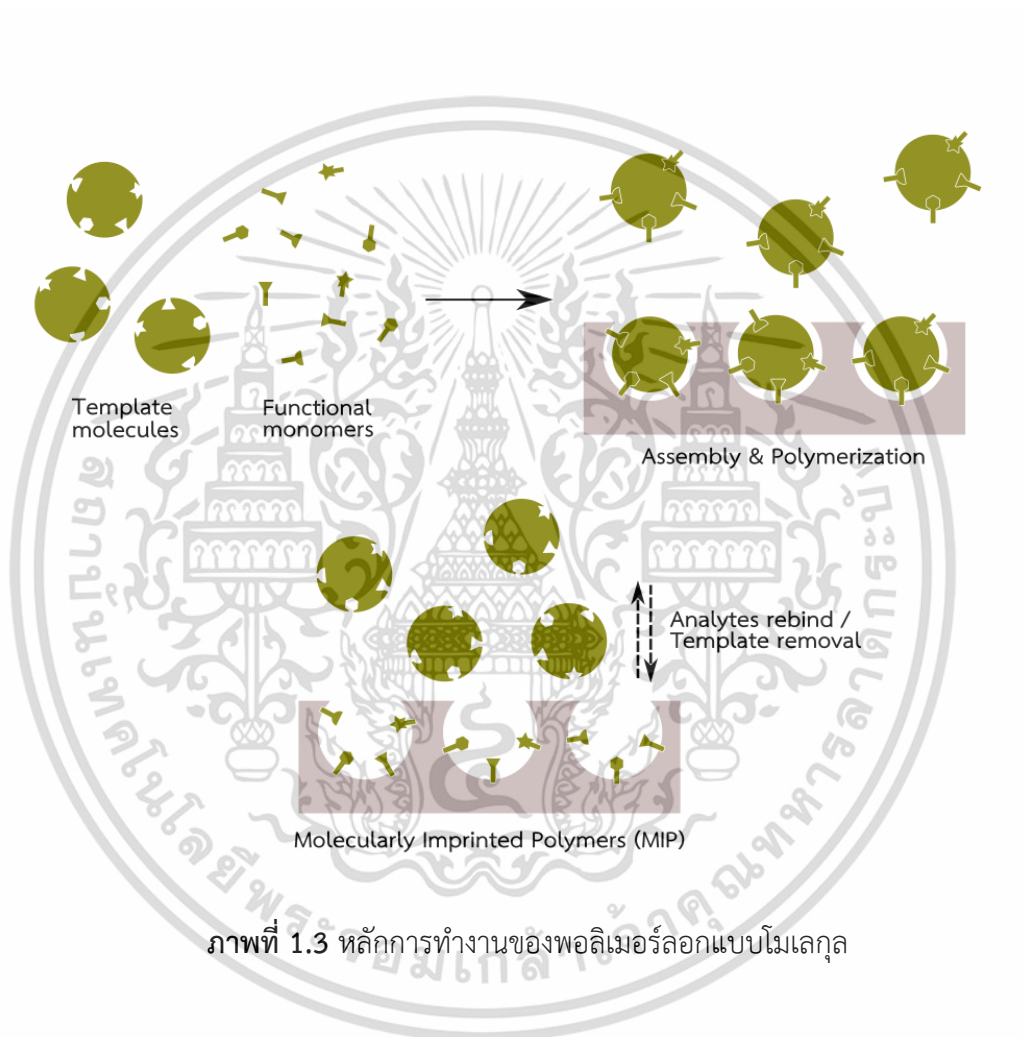
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับใช้เพื่อการศึกษาเท่านั้น มิใช่ข้อมูลที่ใช้ประกอบการตัดสินใจทางการแพทย์ใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

การตรวจวัดปริมาณครีเอตินินได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องโดยการตรวจวิเคราะห์แบบมาตรฐานยังคงนำหลักการคัลเลอร์เมตริกของ Jaffe reaction มาประยุกต์ใช้สำหรับการตรวจวิเคราะห์ [9] โดยแรกเริ่มนั้นวิธีการนี้ยังคงประสบปัญหากับความเฉพาะเจาะจงต่อครีเอตินินทำให้การแปลผลมีความคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง เนื่องจากในเลือดมีส่วนประกอบอื่นนอกเหนือจากครีเอตินินที่สามารถรบกวนการแปลผลได้ เช่น โปรตีน ปริมาณน้ำตาลในเลือด ยาบางชนิดหรือสารชนิดอื่นๆ [10] ทำให้มีการคิดค้นวิธีการเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจวัดอย่างต่อเนื่อง ตัวอย่างเช่น การเพิ่มอุณหภูมิภายในภาชนะบรรจุตัวอย่างสำหรับการตรวจวัดเพื่อลดความคลาดเคลื่อนในการแปลผลจากการใช้ความร้อนเป็นเกณฑ์ในการสร้างสภาวะที่เหมาะสมสำหรับสารที่ต้องการหรือการใช้เอนไซม์เพื่อเปลี่ยนตัวอย่างให้อยู่ในรูปของสารชนิดอื่นเพื่อลดความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากสิ่งเจือปนภายในเลือด ซึ่งเป็นวิธีการที่เป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวางสำหรับใช้ในการตรวจวัดปริมาณครีเอตินินในปัจจุบัน [11] โดยหลักการของวิธีการเอนไซม์ (Enzymatic) คือการใช้ปฏิกิริยาจากเอนไซม์เพื่อทำการออกซิเดชัน (Oxidation) สารที่เกิดจากการใช้เอนไซม์และทำการตรวจวัดด้วยสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (Spectrophotometer) เพื่อลดความคลาดเคลื่อนในการแปลผลที่เกิดจากโปรตีนหรือสารเจือปนอื่นในตัวอย่างทั้งตามธรรมชาติหรือจากปัจจัยภายนอก [12] แต่เนื่องจากต้นทุนในการตรวจที่สูงกว่าการตรวจแบบดั้งเดิมและความยุ่งยากในการจัดเก็บเอนไซม์ที่หากมีการจัดเก็บไม่เหมาะสมจะส่งผลกระทบต่อตรงต่อการแปลผล [13] ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการคัลเลอร์เมตริกที่มีต้นทุนต่ำกว่า ขั้นตอนที่ไม่ยุ่งยากและได้รับการพัฒนาเพื่อหลีกเลี่ยงการแปลผลที่คลาดเคลื่อนให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ [14] จึงทำให้วิธีการเอนไซม์ยังไม่ได้รับความนิยมเท่าที่ควรเมื่อเทียบกับค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น ถึงแม้ว่าจะมีความแม่นยำที่สูงกว่าก็ตามและเนื่องจากข้อจำกัดของทั้งสองวิธี ส่งผลให้การทำให้เป็นมาตรฐานเดียวกันยังคงเป็นอุปสรรคในการเปรียบเทียบผลจากแหล่งตรวจวิเคราะห์ที่ต่างกัน [15] ด้วยเหตุนี้ทำให้การค้นคว้าวิจัยวิธีการตรวจแบบใหม่ที่สามารถก้าวข้ามข้อจำกัดเหล่านั้นอาจเป็นทางออกสำหรับการตรวจวัดครีเอตินินในอนาคตอันใกล้ โดยที่การตรวจวัดในระดับโมเลกุลกำลังเป็นที่สนใจของเหล่านักวิจัย [16] เนื่องมาจากความแม่นยำของการตรวจวัดระดับโมเลกุลโดยในทางทฤษฎีที่เป็นการตรวจวัดที่โมเลกุลโดยตรง ซึ่งไม่ต้องผ่านการตัดแปลงหรือฟิงพาการปฏิสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นในทางอ้อมที่อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการบ่งบอกถึงระดับของสารชนิดนั้นๆ ซึ่งเทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุล (Molecular Imprinting Technology) เป็นหนึ่งในเทคโนโลยีที่ได้รับความสนใจจากนักวิจัยอย่างกว้างขวางเนื่องจากคุณสมบัติเด่นของเทคโนโลยีที่มีความเฉพาะต่อโมเลกุลซึ่งส่งผลโดยตรงต่อความแม่นยำในการตรวจวัด ความเรียบง่ายของขั้นตอนการทำงานและความสามารถในการใช้ซ้ำ [17] ทำให้เทคโนโลยีนี้มีศักยภาพในการตอบสนองความต้องการที่จะเพิ่มมากขึ้น

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

พอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุล (Molecularly imprinted polymers) เป็นเทคนิคที่ใช้ในการสร้างช่องว่างที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อโมเลกุลที่สนใจด้วยการสังเคราะห์พอลิเมอร์ (Polymerization) และทำการพิมพ์ประทับโมเลกุลต้นแบบลงบนพอลิเมอร์ซึ่งจะมีการคัดลอกโครงสร้างของโมเลกุลต้นแบบ (Template molecules) ที่จะสร้างความเฉพาะเจาะจงของช่องว่างที่เกิดขึ้นบนพอลิเมอร์ให้มีความจำเพาะต่อโมเลกุลต้นแบบเปรียบเสมือนการสังเคราะห์ตัวรับ (Artificial receptor) ที่สามารถจับกับโมเลกุลนั้นๆได้เพียงชนิดเดียว [18] โดยในทางทฤษฎีเมื่อโมเลกุลต้นแบบถูกนำออกจากพอลิเมอร์จะมีช่องว่างที่สามารถจับกับโมเลกุลที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับโมเลกุลต้นแบบได้อย่างไม่จำกัดจำนวนครั้ง [19] ดังแสดงในภาพที่ 1.3 จากความได้เปรียบของเทคโนโลยีทำให้การตรวจวัดมีการขยายขอบเขตประสิทธิภาพสำหรับใช้ในการตรวจวิเคราะห์ไปจนถึงระดับโมเลกุลและมีเป้าหมายที่จะนำไปประยุกต์ใช้กับสารทางพันธุกรรมด้วยเช่นกัน เพื่อปรับปรุงให้มีระยะเวลาการทำงานที่รวดเร็วยิ่งขึ้น มีความแม่นยำมากขึ้นและมีค่าใช้จ่ายในการตรวจวิเคราะห์ที่ลดลง ซึ่งเป็นผลพลอยได้จากเทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุล [20] นอกจากนี้ยังได้มีการขยายขอบเขตความเป็นไปได้ในการนำเทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลไปประยุกต์ใช้ในด้านต่างๆไม่ว่าจะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพของยารักษาโรคต่างๆรวมถึงโรคมะเร็งหรือการใช้สำหรับการตรวจหาสารตกค้างและใช้งานในด้านอื่นๆอีกมากมาย เช่น การบำบัดน้ำเสียและการทำให้บริสุทธิ์ในงานด้านอุตสาหกรรม การขนส่งโมเลกุลยาไปยังเป้าหมาย การตรวจวัดไอระเหยของสารเคมีชนิดต่างๆ การตรวจวัดสารชีวโมเลกุลหรือสารอื่นๆที่ใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในกระบวนการกลั่นน้ำมัน เป็นต้น

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 1.3 หลักการทำงานของพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุล

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

วิธีการในการตรวจจับครีเอตินินด้วยเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลนั้นสามารถแบ่งออกได้เป็นหลากหลายรูปแบบขึ้นอยู่กับเทคนิคที่นำมาใช้ในการตรวจวัด โดยงานวิจัยนี้มุ่งเน้นที่จะนำวิธีการทางไฟฟ้าเคมี (Electrochemical) มาใช้ร่วมกับพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลสำหรับการตรวจวิเคราะห์ระดับครีเอตินิน เนื่องจากเป็นวิธีการที่เป็นที่ยอมรับในด้านความไว (Sensitivity) ต่อการเปลี่ยนแปลงของสารตัวอย่างในปริมาณน้อย [21] ซึ่งหนึ่งในวิธีการทางไฟฟ้าเคมีคือการใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้า (Potentiometric) ที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับพลังงานจากการควบคุมค่าความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ส่งต่อไปยังโมเลกุลของสารที่ต้องการทดสอบผ่านทางอิเล็กโทรด หากสารทดสอบมีความสามารถในการถ่ายทอดอิเล็กตรอนจึงจะทำให้เกิดปฏิกิริยาทางเคมีและเกิดการเหนี่ยวนำกระแสไฟฟ้าขึ้น [22] โดยตัวเครื่องจะทำการวัดค่าความต่างศักย์ทางไฟฟ้าเคมีที่เกิดขึ้นระหว่างขั้วไฟฟ้าอ้างอิง (Reference electrode) และขั้วไฟฟ้าทำงาน (Working electrode) เปรียบเทียบกับขั้วไฟฟ้าอ้างอิงเมื่อไม่มีกระแสไหลผ่านระหว่างขั้วไฟฟ้าทั้งสอง เพื่อแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจากความเข้มข้นของสารที่นำมาทดสอบและทำการแสดงผลออกมาในรูปของกราฟไซคลิกโวลแทมโมแกรม (Cyclic Voltammogram : CV) ดังแสดงตามภาพที่ 1.4 ซึ่งเป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่ากระแสและความต่างศักย์ไฟฟ้า โดยเป็นการป้อนความต่างศักย์ไฟฟ้าแบบเป็นวงรอบให้แก่สารทดสอบผ่านทางขั้วไฟฟ้าที่มีทิศทางไปข้างหน้าและย้อนกลับ เพื่อทำการศึกษาปฏิกิริยารีดอกซ์ (Oxidation-Reduction Reaction) ของสารทดสอบที่เกิดขึ้นบนอิเล็กโทรด [23] โดยเป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความต่างศักย์ที่ทำการป้อนให้แก่ขั้วไฟฟ้าและกระแสไฟฟ้าที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาทางเคมี เมื่อการวิเคราะห์เริ่มต้นขึ้นค่าความต่างศักย์จะมีทิศทางเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางลบมากขึ้นซึ่งเป็นการป้อนอิเล็กตรอนให้กับสารทดสอบ ในขณะที่เดียวกันเมื่อค่าความต่างศักย์ไฟฟ้าดำเนินไปถึงจุดที่กำหนดจะมีการเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางที่ย้อนกลับหรือทิศทางบวกมากขึ้นก่อนที่จะกลับไปยังจุดเริ่มต้น ข้อได้เปรียบของการวิเคราะห์ด้วยเทคนิคไซคลิกโวลแทมเมตริกคือเป็นวิธีการที่สามารถทำได้ง่ายและมีความรวดเร็วในการวิเคราะห์ นอกจากนี้อุปกรณ์ที่ต้องการสำหรับการวิเคราะห์ยังมีจำนวนที่น้อยจึงทำให้มีความคล่องตัวสูง ซึ่งอุปกรณ์ประกอบไปด้วยเครื่องตรวจวัดทางไฟฟ้าเคมีหรือโพเทนชิโอสแตต (Potentiostat) ใช้สำหรับตรวจวัดค่าทางไฟฟ้าและควบคุมการจ่ายความต่างศักย์ไฟฟ้า คอมพิวเตอร์และซอฟต์แวร์สำหรับการแสดงผลและการส่งการจ่ายความต่างศักย์และขั้วไฟฟ้าสำหรับทดสอบสารที่ต้องการวิเคราะห์ [24] สิ่งหนึ่งที่ควรคำนึงถึงสำหรับการตรวจวิเคราะห์ด้วยไฟฟ้าเคมีคือค่าศักย์ไฟฟ้าที่ใช้ในการทดสอบ เนื่องจากหากใช้ค่าที่สูงเกินไปอาจทำให้เกิดปฏิกิริยาที่ไม่ต้องการ อีกทั้งวัสดุบนอิเล็กโทรดอาจเกิดการเสื่อมสภาพก่อนกำหนดและส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของการทดสอบโดยรวมได้ [25]

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 1.4 รูปแบบกราฟไซคลิกโวลแทมโมแกรม (Cyclic Voltammogram)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## 1.2 ความมุ่งหมายและจุดประสงค์ของการศึกษา

จากรายงานสถานการณ์โรคไตของประเทศไทยในปี พ.ศ.2563 [26] พบว่ามีประชากรไทยประมาณ 17.5 เปอร์เซ็นต์ของจำนวนประชากรทั้งหมดหรือประมาณ 11.6 ล้านคน ป่วยเป็นโรคไตชนิดเรื้อรัง (Chronic Kidney Disease) โดยที่ผู้ป่วยจำนวนประมาณ 6 ล้านคนป่วยเป็นโรคไตในระยะลุกลามซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาการดำเนินโรคจะพัฒนาเข้าสู่ระยะสุดท้าย ซึ่งจะทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลงหากไม่ได้รับการวินิจฉัย การวินิจฉัยโรคที่เกี่ยวข้องหรือการประเมินประสิทธิภาพการทำงานของไตนั้นเป็นการตรวจวัดปริมาณของเสียที่ไตสามารถขจัดออกได้เป็นปกติซึ่งเป็นการตรวจวัดในทางอ้อม [27] หากมีปริมาณของเสียที่เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติจึงจะถือว่าการทำงานของไตมีความบกพร่อง การคัดกรองจึงเป็นสิ่งสำคัญในการสร้างความตระหนักให้แก่ผู้ป่วยหรือผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องได้รับทราบถึงความสำคัญของโรคไตที่จะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยหากไม่ได้รับการรักษาในระยะแรกเริ่ม ผู้วิจัยได้เล็งเห็นถึงประสิทธิภาพของเทคโนโลยีลูกแบบโมเลกุล โดยเฉพาะด้านความเฉพาะเจาะจงต่อโมเลกุลเป้าหมายและความสามารถในการนำมาใช้ซ้ำผนวกกับความเรียบง่ายของขั้นตอนการทำงานและต้นทุนที่ต่ำ ได้เปิดโอกาสให้การประเมินสถานะโดยรวมของร่างกายสำหรับการคัดกรองโรคก่อนที่จะมีการดำเนินโรคไปในระยะที่รุนแรงกว่านั้นเป็นไปได้และมีความสะดวกมากยิ่งขึ้นซึ่งนับว่าเป็นการป้องกันที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด [28] และอาจเป็นทางเลือกในการนำมาประยุกต์ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ครีเอตินินสำหรับการตรวจวินิจฉัย ณ จุดดูแลผู้ป่วย (Point of care testing) จึงได้จัดทำงานวิจัยนี้ขึ้นโดยจุดประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของเทคโนโลยีพอลิเมอร์ลูกแบบโมเลกุลสำหรับนำมาใช้ในการตรวจวิเคราะห์ครีเอตินิน นอกจากนี้ยังศึกษาและวิเคราะห์ขั้นตอนการสังเคราะห์พอลิเมอร์ การประทับแบบโมเลกุลและการเลือกใช้ฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ (Functional monomers) ที่ใช้ในการสังเคราะห์พอลิเมอร์แต่ละรูปแบบเพื่อศึกษาและเปรียบเทียบประสิทธิภาพ ความจำเพาะ (Specificity) และความไว (Sensitivity) ในการตรวจวิเคราะห์ครีเอตินินด้วยส่วนประกอบที่แตกต่างกันโดยมุ่งหวังว่าผลจากการศึกษาจะได้รับข้อมูลที่เป็นประโยชน์และสามารถนำไปต่อยอดในการพัฒนาเทคโนโลยีสำหรับการตรวจวิเคราะห์ครีเอตินินในอนาคตต่อไป

## บทที่ 2

# วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

### 2.1 พอลิเมอร์และพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุล

พอลิเมอร์คือสารประกอบขนาดใหญ่ที่เกิดจากการรวมตัวกันของหน่วยย่อยหลายๆหน่วย โดยมีแนวคิดเริ่มแรกเกิดขึ้นในปี ค.ศ. 1920 โดยชาวเยอรมันนามว่า Hermann Staudinger ที่ได้มีการนิยามความหมายของการพอลิเมอไรเซชัน (Polymerization) ขึ้นเป็นครั้งแรก [29] ต่อมาได้มีการค้นพบพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุล (Molecularly Imprinted Polymers) โดยเป็นการสังเคราะห์พอลิเมอร์และสร้างตัวรับที่มีความเฉพาะเจาะจงสูงต่อโมเลกุลเป้าหมาย มีรายงานกล่าวถึงการใช้เทคนิคนี้เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1930 โดย MW Poljakov ได้ค้นพบว่าซิลิกาเจล (Silica gel) ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดยมีสารประกอบไฮโดรคาร์บอนในกลุ่มอะโรมาติก (Aromatic hydrocarbon) เป็นโมเลกุลต้นแบบนั้นมีความสามารถในการดูดซับที่สูงกว่าปกติ [30] หลังจากนั้นนักวิจัยได้มีการเปลี่ยนมาใช้เป็นพอลิเมอร์ทั้งแบบอินทรีย์และอนินทรีย์ จึงทำให้มีการศึกษาที่ลงลึกในรายละเอียดถึงปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลต้นแบบและฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ ซึ่งได้มีการศึกษาเกี่ยวกับปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุล โดยงานวิจัยของ Toru Takagishi และคณะที่ได้พบว่าพอลิเมอร์ที่มีการใช้ตัวเชื่อมโยงพอลิเมอร์ที่เชื่อมโยงกันด้วยพันธะไดซัลไฟด์ (Disulfide cross-linkages) กับสารเมทิลออเรนจ์ (Methyl orange) จะมีจำนวนบริเวณจับ (Binding site) ที่มากกว่าและมีแรงยึดเหนี่ยวที่แข็งแรงกว่าด้วยพันธะโคเวเลนต์ (Covalent bond) เมื่อเปรียบเทียบกับพอลิเมอร์ที่ไม่มีเมทิลออเรนจ์ [31] แต่ในภายหลังได้มีการพิสูจน์ว่าอันตรกิริยานอนโคเวเลนต์ (Non-covalent interaction) ก็สามารถนำมาใช้ในการประทับแบบโมเลกุลได้เช่นเดียวกัน [32] การนำเทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลไปใช้ในเชิงพาณิชย์นั้นยังไม่เป็นที่นิยมมากนักซึ่งการใช้งานส่วนใหญ่จะถูกนำไปใช้สำหรับการคัดแยกมากกว่าในเชิงตรวจวิเคราะห์ เนื่องมาจากข้อจำกัดของการสังเคราะห์พอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลที่ยังไม่สามารถทำให้บริเวณจับมีความสม่ำเสมอหรือการป้องกันการเกิดปฏิสัมพันธ์กับโมเลกุลที่ไม่ใช่โมเลกุลเป้าหมายโดยไม่ได้ตั้งใจ ไม่ว่าจะมาจากการที่ไม่สามารถนำโมเลกุลต้นแบบออกได้ทั้งหมดหรือความสามารถในการตรวจจับโมเลกุลที่ยังไม่มีประสิทธิภาพมากพอ ทำให้เทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลจึงยังคงต้องมีการพัฒนาเพื่อก้าวข้ามขีดจำกัดที่ยังทำให้ประสิทธิภาพไม่อยู่ในเกณฑ์ที่น่าพึงพอใจ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สิ่งที่สำคัญในการพัฒนาขีดความสามารถของพอลิเมอร์คือความเข้าใจต่ออันตรกิริยาระหว่างมอนอเมอร์และโมเลกุลเป้าหมายซึ่งเกิดขึ้นในขั้นตอนการประทับแบบโมเลกุลลงบนพอลิเมอร์และการทำปฏิกิริยากันในขั้นตอนการตรวจวิเคราะห์ โดยวิธีการประทับแบบโมเลกุลด้วยพันธะโคเวเลนต์นั้นมีความสามารถในการจดจำโมเลกุลจากการสร้างและสลายของพันธะระหว่างโมเลกุลต้นแบบและฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ได้ดี ก่อนใช้งานจึงต้องมีการสลายพันธะระหว่างโมเลกุลทั้งสองเป็นผลให้เกิดช่องว่างที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อโมเลกุลนั้นๆเป็นอย่างมาก ทั้งยังลดอันตรกิริยาที่ไม่เฉพาะเจาะจงต่อโมเลกุลต้นแบบจึงทำให้มีความเสถียรและมีความเฉพาะเจาะจงที่มากกว่าการประทับแบบโมเลกุลแบบอันตรกิริยานอนโคเวเลนต์ [33] เนื่องจากมีแรงยึดเหนี่ยวที่มากกว่าทำให้เมื่อเกิดปฏิกิริยาระหว่างพอลิเมอร์และโมเลกุลต้นแบบมีการใช้พลังงานในการสร้างและสลายพันธะที่มากกว่าตามไปด้วย จึงทำให้วิธีการนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับสารได้บางประเภท เช่น สารประกอบในกลุ่มเอมีน (Amines), แอลดีไฮด์ (Aldehyde), แอลกอฮอล์ (Alcohol), คีโตน (Ketone) และกรดอินทรีย์ที่มีหมู่คาร์บอกซิลิก (Carboxylic acid) เป็นต้น [34] ในขณะที่วิธีการประทับแบบโมเลกุลด้วยอันตรกิริยานอนโคเวเลนต์นั้นอาศัยแรงพันธะยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลที่อ่อนกว่า เช่น แรงแวนเดอร์วาลส์ (Van Der Waals force) หรือพันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bond) เป็นต้น ดังแสดงการเปรียบเทียบในตารางที่ 2.1 โดยข้อได้เปรียบของการประทับแบบโมเลกุลด้วยอันตรกิริยานอนโคเวเลนต์คือมีขั้นตอนในการสังเคราะห์ที่เรียบง่ายและโมเลกุลต้นแบบสามารถทำการสลายพันธะเพื่อนำออกไปได้ง่ายกว่าวิธีการประทับแบบโมเลกุลด้วยพันธะโคเวเลนต์ที่มีแรงยึดเหนี่ยวที่แข็งแกร่งกว่า [35] ดังนั้นปัจจัยสำคัญของการนำเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลมาประยุกต์ใช้กับงานต่างๆคืออันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลที่สนใจและฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ที่นำมาเป็นส่วนประกอบของพอลิเมอร์ซึ่งเป็นหัวใจสำคัญในการกำหนดประสิทธิภาพในการทำงานของพอลิเมอร์ต่อสารที่ต้องการตรวจสอบ [36]

ตารางที่ 2.1 เปรียบเทียบการประทับบแบบโมเลกุลด้วยพันธะที่แตกต่างกัน

การพิมพ์ประทับ	โคเวเลนต์ (Covalent)	นอนโคเวเลนต์ (Non-covalent)
อันตรกิริยา	ปฏิกิริยาแบบย้อนกลับ (ketal, acetal, esters, boronate, Schiff's bases)	แรงแบบไอออนิก (Ionic), พันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bond), แรงแวนเดอร์วาลส์ (Van Der Waals forces )
ข้อได้เปรียบ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- พันธะมีความคงทนแข็งแรง</li> <li>- ปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลต้นแบบและมอนอเมอร์มีความเสถียรในขั้นตอนการสังเคราะห์พอลิเมอร์</li> <li>- พอลิเมอร์ที่ได้จะมีช่องว่างที่เป็นไปในทางเดียวกัน</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มีแรงยึดเหนี่ยวที่มีความยืดหยุ่นรวดเร็วและไม่ซับซ้อน</li> <li>- สามารถนำโมเลกุลต้นแบบออกได้ง่าย</li> <li>- มีความสะดวกในการเตรียมโมเลกุลต้นแบบและมอนอเมอร์</li> <li>- ส่งผลให้การลอกแบบโมเลกุลมีความเฉพาะเจาะจงสูงและบริเวณจับที่มีความไว (sensitivity)</li> </ul>
ข้อเสียเปรียบ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- พันธะโคเวเลนต์ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลที่เชื่อมซ้ำ</li> <li>- มีความยุ่งยากในการนำโมเลกุลต้นแบบออก</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อันตรกิริยานอนโคเวเลนต์มีความอ่อนไหวสูง</li> </ul>

ที่มา Nur Hasanah, A., et al., Factors Affecting Preparation of Molecularly Imprinted Polymer and Methods on Finding Template-Monomer Interaction as the Key of Selective Properties of the Materials. *Molecules*, 2021. 26: p. 5612.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ประเภทของเซนเซอร์ที่ใช้เทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลสามารถมีได้หลากหลายรูปแบบ ขึ้นอยู่กับเทคนิคหรือรูปแบบที่นำมาใช้ในการตรวจวิเคราะห์ นอกจากนี้เทคนิคที่นำมาใช้งานยังเป็นตัวกำหนดความสามารถในการตรวจจับหรือค่าขีดจำกัดการตรวจหา (Limit of detection) ซึ่งเป็นปริมาณของสารทดสอบที่ต่ำที่สุดที่เซนเซอร์สามารถตรวจจับได้ นอกเหนือจากการเลือกเทคนิคที่นำมาใช้แล้วการเลือกใช้เทคนิคให้เหมาะสมกับประเภทของงานยังส่งผลต่อประสิทธิภาพของเซนเซอร์โดยรวมเช่นเดียวกัน [37] โดยเทคนิคที่นิยมนำมาใช้กับพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลสามารถแบ่งเป็นกลุ่มหลักๆได้ดังนี้

กลุ่มที่ใช้การวัดการนำไฟฟ้า (Conductometric method) ซึ่งถือเป็นเทคนิคที่ใช้การตรวจวัดความสามารถในการเหนี่ยวนำไฟฟ้าของสารละลายมาใช้กับเทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุล ไม่ว่าจะเป็นวิธีการวัดความต้านทานเชิงเคมี (Chemiresistors), เซนเซอร์ชนิดเก็บประจุ (Capacitance sensors), ทรานซิสเตอร์สนามไฟฟ้า (Field effect transistor) หรืออิมพีแดนซ์สเปกโตรสโกปีเชิงเคมีไฟฟ้า (Electrochemical impedance spectroscopy) ซึ่งการทำงานของกลุ่มนี้มีความต้องการใช้อิเล็กโทรดและพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำไฟฟ้าของพอลิเมอร์ ด้วยการเพิ่มส่วนของวัสดุที่มีคุณสมบัติในการนำไฟฟ้าลงในพอลิเมอร์ เช่น ท่อนาโนคาร์บอน (Carbon nanotubes), อนุภาคโลหะนาโน (Metallic nanoparticles) หรือการใช้มอนอเมอร์ต่างชนิดที่มีความสามารถในการนำไฟฟ้ามาใช้ในการสังเคราะห์พอลิเมอร์ (Conductive copolymer)

กลุ่มต่อมาคือกลุ่มที่ใช้เซนเซอร์ควอตซ์คริสตัลไมโครบาลานซ์ (Quartz crystal microbalance) โดยเป็นการใช้พอลิเมอร์ร่วมกับเพียโซอิเล็กทริก (Piezoelectric) ที่ผลิตจากแร่ควอตซ์ นำมาประกบกันเป็นคู่และใช้ร่วมกับอิเล็กโทรดเพื่อตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงของมวลจากปริมาณของสารที่มาเกาะบนผิวพอลิเมอร์จากความถี่ก่าทอน (Resonance frequency) ที่มีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งมีความได้เปรียบที่สามารถนำไปใช้กับตัวอย่างที่อยู่ในรูปของก๊าซหรือของเหลวได้ทั้งสองแบบ

ถัดมาคือกลุ่มเซนเซอร์ไฟฟ้าเคมี (Electrochemical sensors) โดยใช้อิเล็กโทรดที่ประกอบด้วยขั้วไฟฟ้า 3 แบบ ได้แก่ ขั้วไฟฟ้าทำงาน (Working electrode) ขั้วไฟฟ้าช่วย (Counter electrode) และขั้วไฟฟ้าอ้างอิง (Reference electrode) ร่วมกับพอลิเมอร์ที่จะทำการตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงด้วยความต่างศักย์หรือกระแสที่เกิดขึ้นบนอิเล็กโทรดซึ่งจะแปรผันโดยตรงกับความเข้มข้นของสารที่ทำการทดสอบโดยจะมีชื่อเรียกที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับการตรวจวัดปริมาณไฟฟ้าที่ใช้ในการตรวจวัด หากเป็นการตรวจวัดด้วยกระแสไฟฟ้าจะเรียกว่าวิธีแอมเปอร์เมตรี (Amperometry) โดยจะทำการตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงของกระแสไฟฟ้าในขณะที่จะรักษาความต่างศักย์ให้คงที่

ในทางกลับกันหากเป็นการตรวจวัดด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจะรักษาค่าของกระแสไฟฟ้าในขณะที่ทำการตรวจวิเคราะห์ให้คงที่ซึ่งจะเรียกว่าวิธีโพเทนซิโอเมตริก (Potentiometric)

และในกลุ่มสุดท้ายคือกลุ่มเซนเซอร์ในรูปแบบอื่นไม่ว่าจะเป็นเซอร์เฟซพลาสมอนเรโซแนนซ์ (Surface plasmon resonance : SPR) ที่ใช้การเปลี่ยนแปลงของดัชนีหักเหจากแสงที่มากกระทบกับพอลิเมอร์ที่ได้ทำการประทับแบบโมเลกุลโดยมีวัสดุสะท้อนแสงเคลือบอยู่เพื่อตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น จากการที่มีสารที่ต้องการตรวจมาจับที่พอลิเมอร์หรือเซนเซอร์พอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลแบบใช้แสง (Optical MIP sensors) โดยใช้หลักการของการวาวแสง (Fluorescence quenching) หรือควอนตัมดอต (Quantum dot) ที่สามารถใช้ได้กับตัวอย่างทั้งแบบก๊าซและของเหลว

ในปัจจุบันเทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลได้ถูกนำไปใช้งานในด้านต่างๆทั้งด้านสำหรับการตรวจวัดและด้านอื่นๆ โดยในด้านที่ไม่ใช่การตรวจวัดจะเป็นในรูปแบบของการนำส่งสู่เป้าหมาย (Target drug delivery) การคัดแยกสาร (Separation) หรือการทำสารที่ต้องการให้บริสุทธิ์ (Purification) ด้วยเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลไม่ว่าจะเป็นในด้านอุตสาหกรรมหรือด้านการอนุรักษ์สิ่งแวดล้อม โดยหากเป็นการใช้งานในด้านการตรวจวัดจะสามารถแบ่งออกตามเทคนิคที่นำมาใช้หรือวิธีการตรวจวัดนั้นๆ ได้แก่ การตรวจวัดก๊าซโดยใช้เทคนิคควอตซ์คริสตัลไมโครบาลานส์ ร่วมกับพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลที่ประกอบไปด้วยฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ Methacrylic acid (MAA), Ethylene glycol dimethacrylate (EDGMA) และ Azobisisobutyronitrile (AIBN) เป็นตัวเชื่อมโยง สำหรับการบ่งบอกความสูงของมะม่วงจากสารประกอบอินทรีย์ที่สามารถระเหยเป็นไอได้ง่าย (Volatile organic compounds) ซึ่งสามารถพบได้เฉพาะในผลมะม่วงที่มีอายุระหว่าง 8 ถึง 10 สัปดาห์ [38] นอกจากนี้ยังได้มีการนำไปใช้ในการตรวจวัดไอของไนโตรเบนซีน (Nitrobenzene) ที่สามารถพบได้ในห้องทดลอง การทดลองได้มีการเพิ่มกราฟีนออกไซด์ลงในพอลิเมอร์ที่ทำให้พอลิเมอร์มีความหนืดมากขึ้นและยังช่วยในด้านของความจำเพาะของพอลิเมอร์ต่อสารที่ต้องการ จากรายงานพบว่าเซนเซอร์สามารถตอบสนองได้ตั้งแต่ 0.5 ถึง 60 ppm และมีค่าขีดจำกัดการค้นหาที่ 0.2 ppm [39] และยังมีการใช้สำหรับตรวจจับไอของเอทานอล (Ethanol) ซึ่งมีการใช้ท่อคาร์บอนนาโน (Carbon nanotube) เป็นส่วนเสริมประสิทธิภาพความสามารถในการนำไฟฟ้าของพอลิเมอร์ซึ่งส่งผลให้ประสิทธิภาพโดยรวมในการตรวจจับดีขึ้น [40]

ในด้านของการตรวจวัดสารชีวโมเลกุลได้มีการพัฒนาเซนเซอร์ที่ใช้ร่วมกับพอลิเมอร์สำหรับการตรวจวัดที่หลากหลายไม่ว่าจะเป็นการตรวจวัดสารก่อมะเร็ง สารที่สามารถบ่งชี้การติดเชื้อหรือสารอื่นๆที่เป็นตัวชี้วัดการเป็นโรคที่มีความเฉพาะเจาะจงกับอวัยวะนั้นๆ เช่น การใช้เทคนิคการวาวแสงควอนตัมดอต (Fluorescence quantum dots quenching) ในการตรวจหา

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Vascular endothelial growth factor (VEGF) [41] ซึ่งเป็นสารที่สามารถพบได้ในเซลล์ที่มีการสร้างเส้นเลือดขึ้นมาใหม่ (Angiogenesis) โดยมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดเซลล์มะเร็งเนื่องจากเซลล์มะเร็งมีความต้องการสารอาหารที่ได้จากเลือดเพื่อนำไปใช้สำหรับการแบ่งตัวและหล่อเลี้ยงเซลล์ที่กำลังสร้างขึ้นใหม่โดยที่กลไกปกติของร่างกายไม่สามารถควบคุมได้ หรือว่าจะเป็นการตรวจวิเคราะห์ไมโอโกลบิน (Myoglobin) ซึ่งเป็นสารประเภทโปรตีนที่สามารถพบได้ในกล้ามเนื้อลายของสัตว์ที่มีกระดูกสันหลังและเป็นตัวบ่งชี้ที่เกี่ยวข้องกับภาวะกล้ามเนื้อสลาย (Rhabdomyolysis) และโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial Infarction) ด้วยเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลบนกราฟไฟต์ที่จะทำการการวัดค่าความต่างศักย์ไฟฟ้าที่เกิดขึ้นบนอิเล็กโทรด จากการทดลองพบว่าเซนเซอร์สามารถตรวจจับได้อย่างมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับวิธีการมาตรฐานที่ใช้ในปัจจุบัน [42] นอกจากนี้ยังได้มีการนำเทคนิคนี้ไปใช้ในทางเภสัชศาสตร์ด้วยเช่นกัน ได้แก่ การใช้สำหรับตรวจหาสารเสพติดหรือการตรวจวัดระดับของยาปฏิชีวนะ โดยรายงานล่าสุดจาก Zhang YuFeng และคณะได้ใช้เทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลร่วมกับซิลิกอนไดออกไซด์เพื่อใช้ในการตรวจจับยาปฏิชีวนะอีริโทรไมซิน (Erythromycin) ด้วยเทคนิคการวางแสงของอนุภาคทองแบบนาโน [43] โดยใช้ฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์(3-อะมิโนโพรพิล)ไตรเอทอกซีไซเลน (3-aminopropyltriethoxysilane) เป็นส่วนประกอบในการสังเคราะห์พอลิเมอร์ จากการศึกษาเมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างพอลิเมอร์ที่ประทับและไม่ประทับแบบโมเลกุลพบว่าพอลิเมอร์ที่ได้รับการประทับแบบโมเลกุลนั้นมีการตอบสนองต่อสารทดสอบได้เป็นอย่างดีและมีความจำเพาะต่อโมเลกุลต้นแบบเป็นอย่างมาก ซึ่งในรายงานได้ใช้พอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างแบบมีเปลือกหุ้มและแกนกลาง (Core shell structure) ที่ขูดเด่นในด้านความสามารถในการจับกับโมเลกุลเป้าหมายแบบซ้ำๆได้เป็นจำนวนครั้งที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การประทับโมเลกุลแบบบับเบิล (Bulk imprinting) หากเป็นในด้านของการตรวจจับหรือคัดแยกสารในสิ่งแวดล้อมเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลมักจะถูกนำไปใช้ในรูปของเซนเซอร์หรือใช้ร่วมกับเทคนิคอื่น เช่น การสกัดด้วยตัวดูดซับ (Solid phase extraction) ซึ่งเป็นเทคนิคการเตรียมสารตัวอย่างประเภทหนึ่งที่ใช้สำหรับการสกัด การทำความสะอาดหรือการเพิ่มความเข้มข้นของสารนั้นๆ นิยมใช้ตัวดูดซับที่เป็นในลักษณะของอนุภาคทรงกลมที่มีขนาดเล็กหรือในรูปของฟิล์มบางเคลือบวัสดุชนิดต่างๆ [44] โดยมีความสำคัญในด้านการศึกษาสิ่งที่เป็นอันตรายและเจือปนอยู่ในสิ่งแวดล้อม จากรายงานของ Yao Gui-Hong และคณะที่ได้นำเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลมาใช้ร่วมกับเทคนิคเซอร์เฟซพลาสมอนเรโซแนนซ์สำหรับการตรวจวิเคราะห์ระดับคลอไพริฟอส (Chlorpyrifos) ด้วยการใช้อนุภาคโลหะนาโนซึ่งมีคุณสมบัติความเป็นแม่เหล็กช่วยในการขยายสัญญาณการตรวจจับด้วยโครงสร้างแบบมีเปลือกหุ้มแกนกลาง จากการทดลองพบว่าดัชนีการหักเหเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจจับโดยตรงแบบวิธีมาตรฐาน [45] โดยผู้วิจัยได้ให้เหตุผล

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ด้านประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้นนั้นเกิดจากการประทับแบบโมเลกุลด้วยอนุภาคโลหะนาโนทำให้มีปริมาณบริเวณจับสำหรับโมเลกุลเป้าหมายเพิ่มมากขึ้นจากการที่มีพื้นที่ผิวเพิ่มขึ้นด้วยลักษณะโครงสร้างทรงกลมที่มีอนุภาคโลหะภายในซึ่งถูกเคลือบผิวด้วยพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลบริเวณรอบนอกและดัชนีหักเหที่เพิ่มขึ้นเกิดจากน้ำหนักโมเลกุลของอนุภาคโลหะที่มีส่วนช่วยในการขยายสัญญาณของเซอร์เฟซพลาสมอนเรโซแนนซ์ นอกจากนี้การนำไปใช้งานในด้านต่างๆที่ได้กล่าวไปข้างต้นแล้วนั้นยังมีการนำไปใช้งานในด้านอื่นๆ เช่น ใช้สำหรับการตรวจหาวัตถุระเบิดที่นับว่าเป็นความท้าทายของเทคนิคนี้ก็ได้เนื่องจากรายงานส่วนใหญ่ยังต้องการตัวอย่างให้อยู่ในรูปของสารละลายจึงจะสามารถตรวจวัดได้ ซึ่งความต้องการสำหรับการตรวจหาวัตถุระเบิดนั้นหากสามารถตรวจวัดไอ (Vapor) ของสารประกอบระเบิดได้จะทำให้สามารถตรวจจับวัตถุที่หลบซ่อนอยู่ได้ [37] หรือการนำระเบียบวิธีคำนวณเชิงตัวเลข (Computational method) มาช่วยในการคาดการณ์คุณสมบัติของพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลที่สังเคราะห์ขึ้นสำหรับนำไปใช้งานในด้านต่างๆ

จากที่ได้กล่าวไปข้างต้นจะทราบว่าเทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลนั้นได้มีการนำไปประยุกต์ใช้ในการตรวจวัดสารเจือปนต่างๆไม่ว่าจะเป็นโลหะหนัก สารอินทรีย์ สารอนินทรีย์ สารชีวโมเลกุลหรือสารเคมีตกค้างอื่นๆที่ต้องการ ด้วยศักยภาพของเทคโนโลยีที่มีการปฏิสัมพันธ์คล้ายคลึงกับลูกกุญแจและแม่กุญแจ (Lock and key) ที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อกันตั้งแม่กุญแจและลูกกุญแจจึงสามารถนำมาใช้ในการคัดแยกสิ่งเจือปนหรือจดจำลักษณะที่จำเป็นสำหรับการตรวจวิเคราะห์ที่ได้เป็นอย่างดี จึงเป็นเหตุให้เทคโนโลยีนี้ได้รับความนิยมใช้ในการวิเคราะห์ทางเคมีสำหรับการตรวจวัดหรือการดูดซับสารเพื่อคัดแยกสารที่ต้องการออกจากกัน [46] และยังมีการนำไปประยุกต์ใช้กับพอลิเมอร์อินทรีย์ เช่น การนำเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลไปใช้ร่วมกับไคโตซาน (Chitosan) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ได้จากการสกัดสารไคตินออกมาจากเปลือกกุ้ง กระดองปูหรือสัตว์ทะเลมีเปลือกอื่นๆ สำหรับการนำมาใช้ในการผลิตเยื่อเลือกผ่านในการกรองครีเอตินิน โดยหวังว่าจะเป็นตัวเลือกในการใช้ทดแทนวัสดุสำหรับการฟอกไตในปัจจุบัน [47] ซึ่งจากรายงานพบว่าการใช้เยื่อไคโตซานลอกแบบโมเลกุลนั้นมีประสิทธิภาพในการขย่ายครีเอตินินได้ต่ำกว่าการใช้เยื่อไคโตซานเพียงอย่างเดียว หากแต่มีความเฉพาะเจาะจงที่มากกว่า เนื่องมาจากข้อจำกัดในการนำโมเลกุลต้นแบบออกจากพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ขึ้นทำให้โมเลกุลบางส่วนยังคงติดค้างอยู่ภายใน แสดงให้เห็นว่าการคัดเลือกส่วนประกอบสำหรับการนำมาใช้ในการสังเคราะห์พอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลนั้นเป็นสิ่งที่ไม่ควรมองข้าม นอกจากนี้ยังมีการนำไปใช้สำหรับการบำบัดน้ำเสียซึ่งพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ขึ้นต้องมีประสิทธิภาพในการจับกับสิ่งปนเปื้อนที่มีความหลากหลายเป็นอย่างมากทำให้ข้อจำกัดหลายประการในปัจจุบันยังต้องมีการพัฒนาต่อไป จึงได้มีการนำเทคนิคอื่นมาเสริมประสิทธิภาพของเทคโนโลยี

พอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลไม่ว่าจะเป็นการนำอนุภาคนาโน (Nanoparticle) มาใช้ช่วยในการดูดซึมของพอลิเมอร์หรือการใช้สารเรืองแสง (Fluorescence) สำหรับการตรวจวิเคราะห์และอื่นๆ [48]

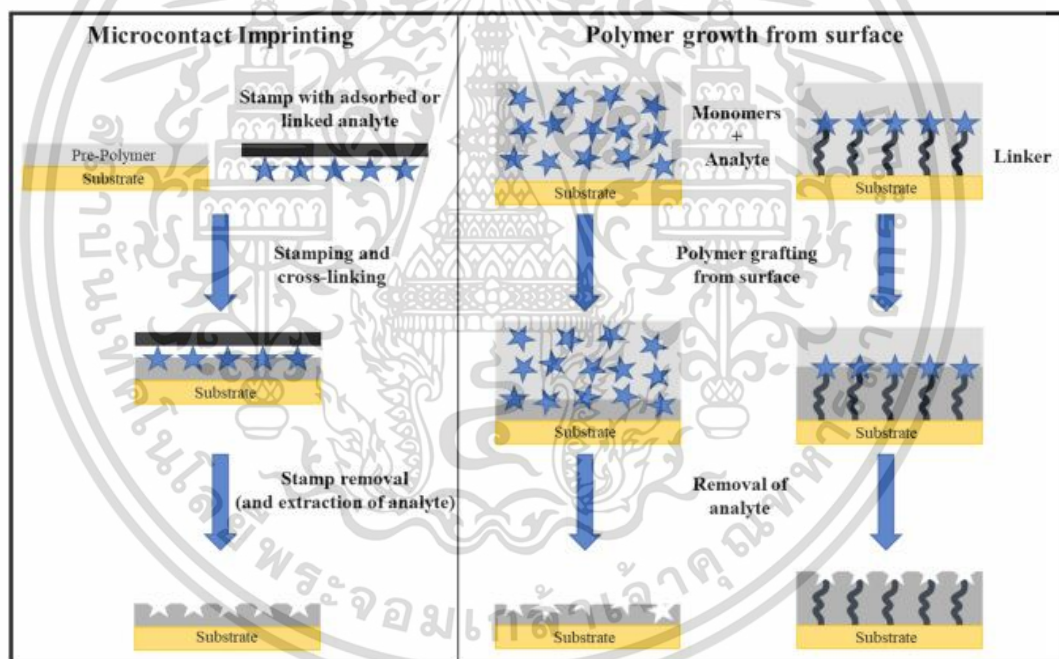
เนื่องจากข้อจำกัดบางประการจึงทำให้เทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลยังไม่ถูกนำไปใช้ในทางปฏิบัติมากนัก ตัวอย่างเช่น การประทับแบบโมเลกุลลงบนพอลิเมอร์ที่ต้องการใช้งานก็นับว่าเป็นความท้าทายอย่างหนึ่ง เหตุด้วยความหลากหลายของพอลิเมอร์และสารที่ต้องการตรวจวัด ประกอบกับวิธีการประทับแบบโมเลกุลที่ต้องการเลือกใช้ให้เหมาะสมกับงานที่ต้องการ จึงต้องมีการศึกษาเพื่อคัดเลือกสภาวะที่เหมาะสมแก่การใช้งานจึงจะสามารถถึงประสิทธิภาพการทำงานออกมาได้มากที่สุด [49] นอกจากการพิมพ์ประทับแล้วการนำโมเลกุลต้นแบบออกเพื่อสร้างช่องว่างที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อสารที่ต้องการก็มีความท้าทายเช่นเดียวกัน เนื่องจากกระบวนการประทับแบบโมเลกุลต้องพึ่งพาการปฏิสัมพันธ์ระหว่างโมเลกุลด้วยพันธะเคมี หากมีการนำโมเลกุลต้นแบบออกไม่หมดจะทำให้เกิด Template leaking กล่าวคือโมเลกุลต้นแบบที่นำออกไปได้ไม่หมดหลุดออกจากช่องว่างด้วยเหตุบังเอิญทำให้สามารถจับกับสารทดสอบและจับกับบริเวณจับที่ได้สร้างไว้ทำให้เกิดผลบวกปลอม (False positive) และส่งผลต่อความแม่นยำได้ [50] ดังนั้นขั้นตอนการผลิตตั้งแต่การเลือกส่วนประกอบพอลิเมอร์ไปจนถึงการนำโมเลกุลต้นแบบออกจากพอลิเมอร์นั้นล้วนมีนัยสำคัญที่จะส่งผลต่อประสิทธิภาพโดยรวมของเซนเซอร์

## 2.2 การประทับแบบโมเลกุล

การประทับแบบโมเลกุลเป็นวิธีการสร้างบริเวณจับที่มีความจำเพาะต่อโมเลกุลที่มีโครงสร้างคล้ายกับโมเลกุลต้นแบบซึ่งมีตั้งแต่ขนาดใหญ่ไปจนถึงโมเลกุลที่มีขนาดเล็ก ด้วยการใช้โมเลกุลต้นแบบในกระบวนการสังเคราะห์พอลิเมอร์ซึ่งหลังจากเสร็จสิ้นกระบวนการแล้วจึงทำการนำโมเลกุลต้นแบบออกจากพอลิเมอร์ด้วยวิธีการต่างๆที่จะทำให้เกิดช่องว่างภายในพอลิเมอร์ขึ้น โดยรูปแบบของการประทับแบบโมเลกุลลงบนพอลิเมอร์ที่ได้รับความนิยมสามารถแบ่งออกเป็น 3 แบบหลัก ได้แก่ การพิมพ์แบบบัลค์ (Bulk imprinting), การพิมพ์บนพื้นผิว (Surface imprinting) และการพิมพ์แบบตกตะกอน (Epitope imprinting) ซึ่งแต่ละวิธีนั้นมีข้อได้เปรียบเสียเปรียบที่แตกต่างกัน โดยการพิมพ์แบบบัลค์นั้นเป็นการใช้โมเลกุลต้นแบบผสมรวมกับพอลิเมอร์แล้วจึงทำการสังเคราะห์เพื่อสร้างบริเวณจับภายในพอลิเมอร์ซึ่งมีข้อดีคือสามารถสร้างบริเวณจับได้เป็นจำนวนมาก [51] จึงนิยมใช้กับโมเลกุลที่มีขนาดเล็ก เนื่องจากขั้นตอนการนำโมเลกุลต้นแบบออกนั้นสามารถทำได้ง่ายกว่าโดยเมื่อต้องการนำไปใช้กับโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่จะทำให้ความเฉพาะเจาะจงของพอลิเมอร์ลดต่ำลงจาก

ช่องว่างที่เกิดขึ้นสามารถปฏิสัมพันธ์กับโมเลกุลขนาดเล็กได้ด้วยเช่นกัน ทำให้เกิดการพัฒนากการพิมพ์เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่นอนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

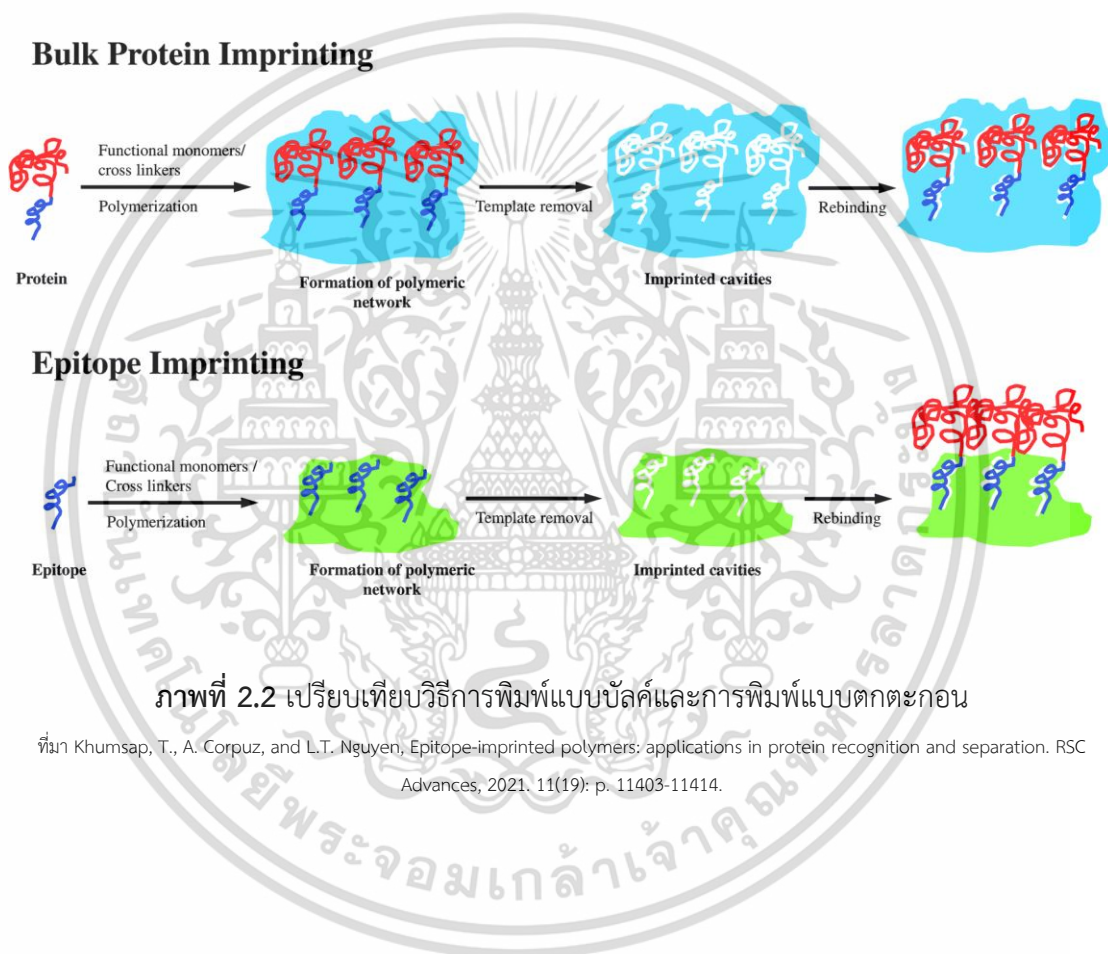
บนพื้นผิวและการพิมพ์แบบตตะกอนเพื่อลดข้อจำกัดของการประทับแบบโมเลกุลที่เกิดขึ้นกับการพิมพ์แบบโมเลกุลขนาดใหญ่ [52] โดยที่การพิมพ์ประทับบนพื้นผิว (Surface imprinting) นั้นสามารถแก้ปัญหาที่เกิดจากการพิมพ์ประทับแบบบัลค์ (Bulk imprinting) ได้เป็นอย่างดี เนื่องจากช่องว่างที่เกิดจากการพิมพ์ประทับอยู่ที่บริเวณพื้นผิวทำให้ขั้นตอนการนำโมเลกุลต้นแบบออกนั้นสามารถทำได้ง่ายกว่า ซึ่งรูปแบบการประทับแบบโมเลกุลได้แสดงให้เห็นตามภาพที่ 2.1 ในส่วนของการพิมพ์ประทับแบบตตะกอนจะต้องมีการเลือกบริเวณเอพิโทป (Epitope) ของโมเลกุลโปรตีนเป้าหมายที่ต้องการประทับแบบโมเลกุลลงบนพอลิเมอร์หลังจากนั้นจึงทำการสังเคราะห์และประทับแบบโมเลกุลลงบนพอลิเมอร์ การตรวจวิเคราะห์จะเกิดขึ้นเมื่อบริเวณเอพิโทปของโมเลกุลโปรตีนเป้าหมายทำการจับกับบริเวณที่ได้ทำการประทับแบบโมเลกุล [53] ดังการเปรียบเทียบวิธีการพิมพ์แบบบัลค์กับการพิมพ์แบบตตะกอนตามภาพที่ 2.2



ภาพที่ 2.1 วิธีการประทับแบบโมเลกุลบนพอลิเมอร์

ที่มา Unger, C. and P.A. Lieberzeit, Molecularly imprinted thin film surfaces in sensing: Chances and challenges. *Reactive and Functional Polymers*, 2021. 161: p. 104855.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 2.2 เปรียบเทียบวิธีการพิมพ์แบบบล็อกและการพิมพ์แบบตักตะกอน

ที่มา Khumsap, T., A. Corpuz, and L.T. Nguyen, Epitope-imprinted polymers: applications in protein recognition and separation. RSC Advances, 2021, 11(19): p. 11403-11414.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากรายงานของ Rimadani Pratiwi และคณะที่ได้ทำการเปรียบเทียบการสังเคราะห์พอลิเมอร์ด้วยการพิมพ์แบบบัลค์และแบบตกตะกอน เพื่อทำการคัดแยกสารอะทีโนลอล (Atenolol) จากผล การทดลองสรุปได้ว่าการพิมพ์แบบบัลค์นั้นมีความสามารถในการดูดซับที่สูงกว่าที่ 7.804 มิลลิกรัมต่อ กรัม เมื่อเปรียบเทียบกับสารสังเคราะห์แบบตกตะกอนที่ 2.96 มิลลิกรัมต่อกรัม ถึงแม้ว่าการพิมพ์ แบบบัลค์มีความสามารถในการดูดซับที่มากกว่าแบบตกตะกอนแต่ทว่ากลับมีความเฉพาะเจาะจงที่ น้อยกว่า [54] ข้อสังเกตของการพิมพ์แบบบัลค์คือมีขั้นตอนในการพิมพ์ที่ต้องดำเนินการร่วมกับการ สังเคราะห์พอลิเมอร์ที่ต้องใช้ความร้อนในระดับหนึ่ง ซึ่งอาจสร้างความยุ่งยากและไม่เหมาะกับโมเลกุล บางประเภทที่ไวต่อความร้อนอาจทำให้โมเลกุลต้นแบบเสียหายได้และการนำโมเลกุลต้นแบบออกนั้น หากไม่สามารถนำออกได้หมดจะทำให้ประสิทธิภาพของพอลิเมอร์ไม่เป็นไปตามที่คาดหวัง โดย รายงานส่วนใหญ่มีจุดประสงค์ในการตรวจวัดโมเลกุลที่มีขนาดเล็กด้วยเทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบ โมเลกุลล้วนมีการใช้วิธีการประทับแบบโมเลกุลด้วยวิธีแบบบัลค์ ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สามารถทำให้ พอลิเมอร์มีความจำเพาะต่อโมเลกุลนั้นๆได้อย่างน่าพอใจ หากแต่ความทั่วถึงของโมเลกุลต้นแบบที่ ต้องการให้กระจายอยู่ในพอลิเมอร์อย่างสม่ำเสมอั้นยังไม่สามารถกำหนดได้และอาจเป็นเหตุให้ ประสิทธิภาพของพอลิเมอร์ด้อยกว่าที่คาดการณ์ไว้ ดังนั้นการเลือกใช้วิธีการพิมพ์ประทับแบบโมเลกุล จึงเป็นหนึ่งในตัวแปรสำคัญที่ต้องคัดเลือกให้เหมาะสมกับประเภทงานที่ต้องการนำไปใช้ ดังเช่น ตัวอย่างจากงานวิจัยของ Rocío Arreguin-Campos และคณะได้นำการพิมพ์บนพื้นผิวมาประยุกต์ใช้ เพื่อตรวจจับเชื้อแบคทีเรียอีโคไล (E.coli) ด้วยเทคนิคการส่งถ่ายความร้อน (Heat-transfer method) แสดงให้เห็นว่าการใช้วิธีการพิมพ์บนพื้นผิวในการผลิตเซนเซอร์ (Sensor) สามารถช่วยย่นระยะเวลา การผลิตลงได้มากถึง 4 เท่าและยังมีความไว (Sensitivity) ในการตรวจวิเคราะห์ที่เพิ่มขึ้น [55]

การประทับแบบโมเลกุลบนผิวพอลิเมอร์จึงเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่เหมาะสมในการประทับแบบ ไม่ว่าจะเป็ นโมเลกุลขนาดใหญ่หรือเล็ก หากแต่ด้วยข้อจำกัดของขนาดพื้นที่ผิวที่สามารถพิมพ์ประทับ ได้นั้นจึงเหมาะสำหรับงานที่ต้องการตรวจวัดระดับของสารในปริมาณน้อย หากเปรียบเทียบกับ การประทับแบบบัลค์ที่มีบริเวณจับทั่วทั้งพอลิเมอร์ในขณะที่การประทับบนพื้นผิวจะมีบริเวณจับอยู่เพียง ผิวหน้าของพอลิเมอร์เท่านั้น นอกจากวิธีการประทับแล้วรูปทรงของพื้นผิวยังส่งผลต่อความสามารถ ในการตรวจจับโมเลกุลเช่นกัน โดยมีรายงานจาก Park และคณะที่ได้ทำการศึกษาการตรวจจับ คาเฟอีนด้วยเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลโดยใช้เซนเซอร์ที่มีทั้งรูปทรงเว้าและโค้งนูนในขณะที่ พื้นที่ผิวของทั้ง 2 แบบนั้นเท่ากัน พบว่าลักษณะของพื้นผิวมีส่วนสำคัญในด้านประสิทธิภาพการ ตรวจวัด [56] โดยที่เซนเซอร์แบบเว้ามีระยะเวลาในการตอบสนองที่ช้ากว่าแบบนูนอย่างน้อย 2 เท่า เนื่องจากรูปทรงแบบเว้าเปรียบเสมือนอ่างที่ทำให้ความเข้มข้นในบริเวณนั้นมากกว่าปกติทำให้เกิด การแย่งกันเข้าจับกับบริเวณจับจึงมีการตอบสนองที่ช้ากว่า ในทางกลับกันเซนเซอร์ที่มีรูปทรงนูน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จะสามารถสัมผัสกับตัวอย่างได้โดยตรงและทั่วถึงทั้งบริเวณของเซนเซอร์ทำให้เกิดการตอบสนองต่อสารเป้าหมายที่รวดเร็วกว่า ในขณะที่การประทับแบบโมเลกุลที่มีขนาดแตกต่างกันย่อมมีข้อจำกัดในการประทับแบบโมเลกุลเช่นเดียวกัน ซึ่งโมเลกุลขนาดใหญ่โดยเฉพาะสารชีวโมเลกุลการประทับแบบโมเลกุลลงบนพอลิเมอร์ย่อมมีความท้าทายที่มากกว่าเมื่อเทียบกับโมเลกุลขนาดเล็ก เนื่องจากโครงสร้างขนาดใหญ่ของสารชีวโมเลกุลที่ยึดเหนี่ยวกันด้วยพันธะเคมีที่สามารถสลายได้ด้วยแรงจากภายนอก ขั้นตอนการประทับแบบโมเลกุลจึงต้องสามารถตัดลอกโครงสร้างดั้งเดิมลงบนพอลิเมอร์ให้ได้มากที่สุดและสามารถคงสภาพโมเลกุลนั้นๆไว้จนเสร็จสิ้นกระบวนการสังเคราะห์พอลิเมอร์ การตัดลอกด้วยวิธีบัลค์นั้นมีข้อดีที่สามารถตัดลอกโครงสร้างส่วนใหญ่ได้เป็นอย่างดีทำให้พอลิเมอร์มีความจำเพาะต่อโมเลกุลนั้นๆเป็นอย่างมากแต่ว่าการนำโมเลกุลออกนั้นสามารถทำได้ยากทำให้ประสิทธิภาพด้อยกว่าที่ควรจะเป็น ในขณะที่การประทับแบบโมเลกุลบนพื้นผิวก็สามารถใช้กับโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่ได้ หากแต่มีโครงสร้างบางส่วนที่การประทับแบบลงบนพอลิเมอร์ไม่ครอบคลุมอาจส่งผลให้ความจำเพาะต่อโมเลกุลนั้นลดลง [57] จึงเห็นได้ว่าการเลือกวิธีการประทับแบบโมเลกุลที่เหมาะสมกับการใช้งานมีส่วนช่วยให้ประสิทธิภาพของเซนเซอร์เพิ่มขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ

### 2.3 การตรวจวิเคราะห์ครีเอตินิน

สารชีวโมเลกุล (Biomolecules) คือสารที่สามารถพบได้ในสิ่งมีชีวิตซึ่งหนึ่งในนั้นคือครีเอตินิน โดยครีเอตินินเป็นของเสียในร่างกายที่เกิดจากการสลายของกล้ามเนื้อ ครีเอตินินจัดเป็นสารประกอบไนโตรเจนที่ไม่ใช่สารจำพวกโปรตีน (Non-protein nitrogenous compound) ได้มีการตรวจวิเคราะห์ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1930 โดย Max Jaffe ด้วยวิธีการคัลเลอร์เมตริก (Colorimetric method) ที่ยังคงใช้เป็นมาตรฐานในการตรวจครีเอตินินจวบจนปัจจุบัน โดยจะทำการเปลี่ยนครีเอตินินเป็นสารประกอบสีแดงสัมพันธ์ตามสัดส่วนความเข้มข้นของปริมาณครีเอตินินและบ่งบอกปริมาณตามความเข้มของสีหรือความสามารถในการดูดกลืนแสง [14] การพัฒนาวิธีการตรวจวิเคราะห์ปริมาณของครีเอตินินเพื่อลดความคลาดเคลื่อนได้ดำเนินการอย่างต่อเนื่อง ดังเช่นในหลายรายงานที่ได้ให้ความสนใจในการเพิ่มอนุภาคนาโนที่จะช่วยในการเสริมประสิทธิภาพการตรวจจับครีเอตินินด้วยวิธีการคัลเลอร์เมตริก [58-60] แต่ทว่าข้อจำกัดต่างๆยังคงอยู่เพียงแต่สามารถนำไปปรับใช้ในภาวะต่างๆได้มากขึ้น [12] เมื่อความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องการค้นหานวัตกรรมหรือรูปแบบใหม่ในการตรวจวิเคราะห์และการก้าวข้ามขีดจำกัดของวิธีการในปัจจุบันจึงเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทำให้เทคนิคที่นำมาปรับใช้ในการตรวจวิเคราะห์สารชีวโมเลกุลจึงมีความหลากหลายเป็นอย่างมากซึ่งล้วนแล้วแต่มีข้อได้เปรียบและเสียเปรียบที่แตกต่างกันออกไปขึ้นอยู่กับ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

คุณสมบัติของสาร ความเหมาะสมหรือความยืดหยุ่นของการตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิคที่นำมาปรับใช้นั้นมีมากน้อยเพียงใด สิ่งหนึ่งที่นักวิจัยให้ความสำคัญคือความจำเพาะ ความไวต่อสารที่ทำให้สามารถตรวจจับได้ในปริมาณเพียงเล็กน้อยหรือขั้นตอนการตรวจวิเคราะห์ที่ควรมีความเรียบง่ายขึ้นเมื่อเทียบกับการตรวจแบบมาตรฐาน สิ่งเหล่านี้ได้ถูกนำมาเป็นจุดเด่นในการพัฒนาวิธีการตรวจวัดสารชีวโมเลกุลชนิดต่างๆที่ดึงดูดความสนใจในการค้นคว้าเพื่อนำเทคนิคต่างๆมาปรับใช้เป็นไปอย่างกว้างขวางรวมถึงการตรวจวิเคราะห์ครีเอตินินด้วยเช่นกัน

วิธีการตรวจวัดด้วยเทคนิคต่างๆที่มีความหลากหลายได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้กับการตรวจวัดครีเอตินิน โดยสามารถแบ่งออกได้หลากหลายรูปแบบตามเทคนิคที่ใช้ในการตรวจวัด ได้แก่ เซนเซอร์แบบไฟฟ้าเคมี (Electrochemical sensors) ที่อาศัยสัญญาณไฟฟ้าในการตรวจจับความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นบนเซนเซอร์, อิมมูโนเซนเซอร์ (Immunosensors) เป็นการตรวจวิเคราะห์ที่ใช้หลักการเดียวกับระบบภูมิคุ้มกันที่มีความจำเพาะในการจับกับเซลล์แอนติบอดีและแอนติเจนเพื่อการตรวจวัดสารที่ต้องการ, ไบโอเซนเซอร์แบบเหนี่ยวนำไฟฟ้า (Conductimetric biosensors) ที่อาศัยการเปลี่ยนแปลงของประสิทธิภาพในการเหนี่ยวนำไฟฟ้าจากปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเพื่อตรวจวัดปริมาณของสิ่งตรวจและยังมีวิธีการอื่นอีกมากมาย โดยหนึ่งในวิธีที่มีการใช้มาอย่างยาวนานและยังคงได้รับความนิยมคือโครมาโทกราฟี (Chromatography) ซึ่งเป็นวิธีการที่ใช้ในการคัดแยกหรือการตรวจสอบความบริสุทธิ์ของสารด้วยหลักการทำให้ละลายและการดูดซับของวัสดุเหล่านั้นต่อสารที่มีคุณสมบัติแตกต่างกัน ส่งผลให้ความเร็วในการเคลื่อนของสารบนสื่อนั้นไม่เท่ากันทำให้เกิดการแยกออกจากกันเป็นสีที่แตกต่างกันบนตัวดูดซับและจากนั้นจึงทำการตรวจสอบได้ด้วยการตรวจวัดด้วยแสงหรือในรูปแบบต่างๆ จากตัวอย่างรายงานของ Zhao และคณะที่ได้ใช้เทคนิค High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ในการตรวจจับดัชนีชี้ตรวจวัดการทำงานของไตอย่างยูเรีย BUN (Blood urea nitrogen) ครีเอตินินและอื่นๆไปพร้อมกัน โดยสามารถตรวจจับได้ในปริมาณน้อยสุดที่ 0.1 ไมโครโมลาร์และตรวจวัดได้ที่ช่วงความเข้มข้น 20 ถึง 280 ไมโครโมลาร์ [61] หรือการใช้วิธีการทางเอนไซม์ (Enzymatic) ที่ทำการเปลี่ยนครีเอตินินเป็น N-methylhydantoin ซึ่งเป็นผลผลิตจากกระบวนการไฮโดรไลซิส (Hydrolysis) ของครีเอตินินด้วยเอนไซม์ครีเอตินินดีเอมิเนส (Creatinine deaminase) และทำการตรวจวัดด้วยวิธีการทางไฟฟ้าเคมี โดยงานของ Pallavi Dasgupta และคณะได้รายงานผลจากการทดลองชี้ให้เห็นว่าเซนเซอร์สามารถตรวจวัดครีเอตินินในตัวอย่างได้ตั้งแต่ช่วงความเข้มข้น 0.2 ถึง 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในตัวอย่างปริมาตร 300 ไมโครลิตรและมีความเสถียรต่อสิ่งรบกวนภายนอก [62] หรือการใช้การตรวจวัดด้วยแสงจากรายงานของ Miguel M. Erenas และคณะที่ใช้การตรวจวัดด้วยแสง (Spectrometer) สำหรับการตรวจวัดครีเอตินินร่วมกับไอโอโนฟอรั (Ionophore) ซึ่งเป็นการช่วยลำเลียงประจุของครีเอตินินไปยังขั้วไฟฟ้าสำหรับตรวจวิเคราะห์ ด้วยการ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จุดเด่นด้านความแม่นยำ ความคลาดเคลื่อนในการตรวจวัดต่ำและการดัดแปลงตัวอย่างที่น้อย [63] นอกจากนี้ยังได้มีการนำวัสดุที่ได้จากการสกัดจากแหล่งกำเนิดตามธรรมชาติ เช่น ไคโตซาน (Chitosan) มาใช้สำหรับการตรวจวัดครีเอตินิน จากงานวิจัยของ Debnath M. และคณะที่ได้นำ ไคโตซานมาใช้ในการตรึงรูปร่างเอนไซม์ (Immobilized enzyme) เพื่อใช้เป็นขั้วไฟฟ้าทำงานร่วมกับ อิเล็กโทรดที่สร้างขึ้น แสดงให้เห็นว่าสามารถตรวจวัดปริมาณครีเอตินินในช่วงความเข้มข้น 0.1 ถึง 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร [64] นอกเหนือจากวัสดุธรรมชาติแล้ววัสดุนาโนยังเป็นที่สนใจในการนำมาใช้ สำหรับการตรวจวิเคราะห์ครีเอตินินด้วยเช่นกัน จากคุณสมบัติเฉพาะตัวของวัสดุนาโนแต่ละชนิด เช่น ช่วยเพิ่มขนาดของพื้นที่ผิวสำหรับการตรวจวิเคราะห์ได้เนื่องจากมีอัตราส่วนพื้นที่ต่อปริมาตรที่สูง เพิ่มประสิทธิภาพการดูดซับของพอลิเมอร์ให้มากขึ้นหรือเป็นส่วนช่วยเร่งปฏิกิริยาจึงทำให้เป็นตัวเลือกเสริมที่นิยมนำมาใช้ในการเพิ่มประสิทธิภาพของพอลิเมอร์ นอกจากนี้วัสดุนาโนที่มีคุณสมบัติ ในการเหนี่ยวนำไฟฟ้ายังเป็นที่ต้องการสำหรับอิเล็กโทรดที่ใช้การตรวจวิเคราะห์ด้วยไฟฟ้าเคมี เนื่องจากมีส่วนช่วยในกระบวนการถ่ายเทอิเล็กตรอนระหว่างบริเวณจับและขั้วไฟฟ้า ดังตัวอย่าง จากงานของ Sandeep Yadav และคณะที่ได้ใช้ท่อนาโนคาร์บอนเป็นส่วนเสริมสำหรับแผ่นฟิล์ม คอมโพสิตสำหรับการตรวจวิเคราะห์ครีเอตินินที่ผลิตจากไคโตซาน [65] จากผลการทดลองพบว่า เซนเซอร์มีค่าขีดจำกัดการตรวจหาที่ 0.5 ไมโครโมลาร์ แต่เนื่องจากการตรวจวัดด้วยวิธีการนี้ยังพบ การรบกวนของสัญญาณจากสารชนิดอื่น เช่น ครีเอติน ที่สามารถพบปะปนอยู่กับครีเอตินินจึงต้อง ใช้การค้นหาปริมาณครีเอตินินที่แท้จริงด้วยวิธีการคำนวณ จะเห็นได้ว่าในหลากหลายเทคนิคการ ตรวจวัดนั้นมีความต้องการเครื่องมือที่มีความซับซ้อนในการทำงานหรือแม้แต่การดัดแปลงตัวอย่าง เพื่อให้สามารถทำงานร่วมกับวิธีการตรวจในรูปแบบนั้นๆหรือเพื่อจำแนกตัวอย่าง จึงทำให้สามารถ ตรวจวัดได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ในสถานการณ์จริงของหลากหลายเทคนิคจึงยังไม่เหมาะกับการนำไปใช้งานจริงไม่ว่าด้านความไม่สะดวกในการใช้งานและไม่เป็นมิตรต่อผู้ใช้งานหรือขั้นตอนการ เตรียมตัวอย่างที่ยังคงมีความซับซ้อน

เทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลนั้นเป็นเพียงหนึ่งในเทคนิคที่ใช้สำหรับการตรวจวัดระดับ ของครีเอตินิน การตรวจวิเคราะห์จะไม่สามารถดำเนินต่อไปได้หากไม่มีวิธีการตรวจวิเคราะห์ที่สามารถบ่งบอกปริมาณของสารได้ตามที่ต้องการ วิธีการตรวจวิเคราะห์จึงเป็นขั้นตอนที่มีส่วนสำคัญ ในการบ่งบอกปริมาณของสารที่ต้องการตรวจวิเคราะห์เมื่อมีการปฏิสัมพันธ์เกิดขึ้นกับพอลิเมอร์ การตรวจจับครีเอตินินด้วยเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลถือว่าเป็นหนึ่งในเทคโนโลยีการตรวจจับ ครีเอตินินที่มีความเรียบง่ายและมีความแม่นยำ ถึงแม้จะมีข้อจำกัดในด้านความจำเพาะและความไว ต่อโมเลกุลเป้าหมายที่ยังคงหาจุดสมดุลระหว่างความต้องการทั้งสองอย่างได้ไม่ถ่วงนักจากการนำไป ทดลองกับตัวอย่างจริงแต่เนื่องจากข้อได้เปรียบของเทคโนโลยีที่มีความต้องการวัตถุดิบสำหรับการ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ผลิตในปริมาณน้อย เนื่องจากการใช้งานส่วนใหญ่เป็นในรูปของแผ่นฟิล์มบาง แบบเจลหรือใช้สำหรับการเคลือบวัสดุที่ต้องการจึงทำให้มีค่าใช้จ่ายในการผลิตที่ต่ำกว่าเทคนิคแบบอื่น การวิจัยและพัฒนาจึงยังคงเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องซึ่งหัวใจสำคัญของเทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลคือการปฏิสัมพันธ์กันระหว่างฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์และสารที่ต้องการ โดยงานวิจัยของ K.sreenivasan และ R.sivakumar ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลและสารครีเอตินินเพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการเลือกใช้มอนอเมอร์สำหรับครีเอตินิน โดยใช้มอนอเมอร์เพียงชนิดเดียวในการสังเคราะห์พอลิเมอร์ ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่ากรดเมทาคริลิก (Methacrylic acid) ที่มีความเป็นขั้วสูงนั้นเมื่อนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในการสังเคราะห์พอลิเมอร์จะทำให้มีความสามารถในการดูดซับครีเอตินินได้มากที่สุด แต่ในทางตรงกันข้ามผลจากการทดลองก็ชี้ให้เห็นว่าเมื่อเปรียบเทียบกับมอนอเมอร์ที่มีความเป็นขั้วน้อยกว่าจะพบว่ามอนอเมอร์ที่มีความเป็นขั้วสูงจะมีความเฉพาะเจาะจงต่อครีเอตินินที่ต่ำกว่า [18] ดังแสดงในตารางที่ 2.2 กล่าวคือพอลิเมอร์ที่มีความเป็นขั้วสูงนั้นสามารถปฏิสัมพันธ์กับครีเอตินินได้ดี หากแต่ยังสามารถปฏิสัมพันธ์กับโมเลกุลอื่นได้ดีด้วยเช่นกันถึงแม้ว่าจะไม่มีบริเวณจับที่เฉพาะเจาะจงต่อโมเลกุลนั้นก็ตาม ซึ่งให้ผลชี้ไปในทิศทางเดียวกันกับงานวิจัยของ Wei-Chih Chen และคณะที่ได้ทำการสังเคราะห์พอลิเมอร์เพื่อทำการทดลองความสามารถในการดูดซับสารที่สนใจด้วยมอนอเมอร์เพียงชนิดเดียวซึ่งเป็นการต่อยอดจากงานของ K.sreenivasan และ R.sivakumar ที่มีการทดสอบกับโมเลกุลที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับครีเอตินินซึ่งสามารถสรุปได้ว่ามอนอเมอร์ที่มีความเป็นขั้วสูงที่สุดในการทดลองคือกรดเมทาคริลิก (Methacrylic acid) จะมีความสามารถในการปฏิสัมพันธ์กับครีเอตินินได้ดีที่สุดเมื่อเทียบกับมอนอเมอร์ชนิดอื่น แต่พบว่ามีเฉพาะเจาะจงต่อโมเลกุลเป้าหมายสูงกว่ามอนอเมอร์ที่มีความเป็นขั้วน้อยกว่าถึง 6 เท่า [66] ดังผลการทดลองตามภาพที่ 2.3 แสดงให้เห็นว่าการประทับแบบโมเลกุลร่วมกับการใช้มอนอเมอร์ที่มีความเป็นขั้วสูงมีส่วนช่วยในการสร้างความเฉพาะเจาะจงให้แก่พอลิเมอร์ต่อครีเอตินินเป็นอย่างมาก จะเห็นได้ว่าเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลนั้นถือว่าเป็นหนึ่งในเทคนิคที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้สำหรับการตรวจวัดระดับของครีเอตินินได้เป็นอย่างดีหากแต่วิธีการตรวจวัดความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นบนพอลิเมอร์เมื่อสัมผัสกับครีเอตินินก็นับเป็นหัวใจสำคัญไม่ยิ่งหย่อนไปกว่ากัน จึงต้องมีการพิจารณาวิธีการตรวจวัดที่มีความสมดุลระหว่างความแม่นยำและความง่ายต่อการใช้งาน เพื่อให้ได้รูปแบบการตรวจวัดที่เหมาะสมแก่การนำไปประยุกต์ใช้ในสถานการณ์จริงได้อย่างมีประสิทธิภาพ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

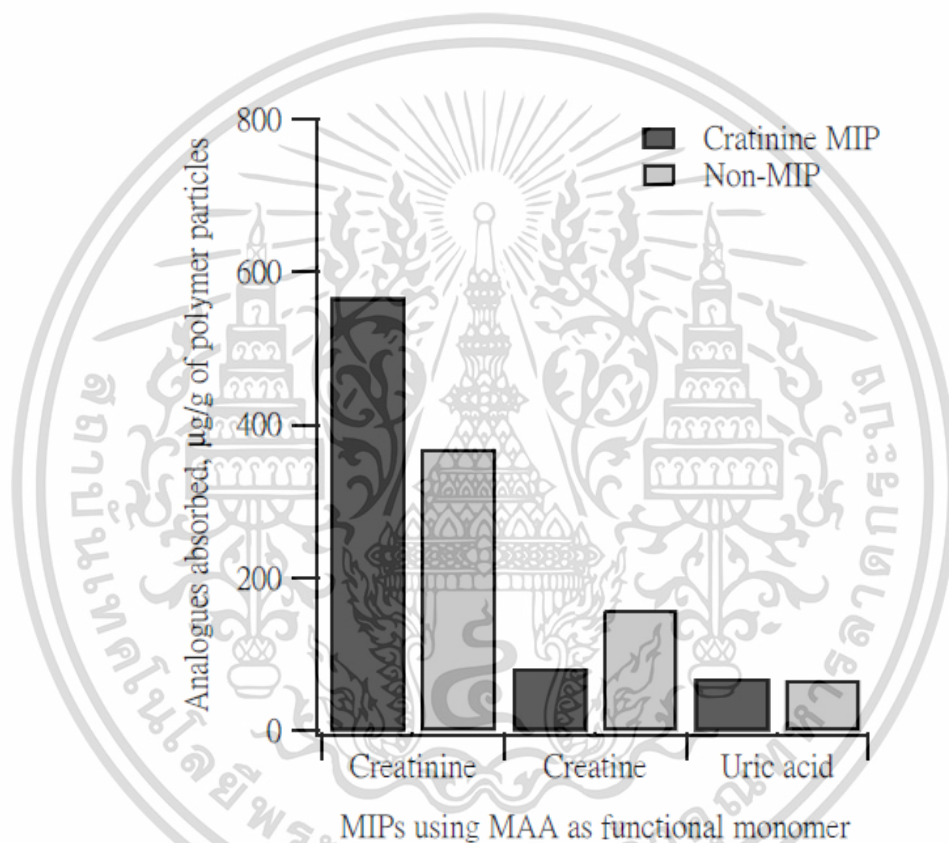
ตารางที่ 2.2 แสดงความจำเพาะในการดูดซับครีเอตินินของพอลิเมอร์แต่ละรูปแบบ

พอลิเมอร์	ปริมาณที่ถูกดูดซับโดยพอลิเมอร์ ควบคุม 100 มิลลิกรัม (C1) (ไมโครกรัม)	ปริมาณที่ถูกดูดซับโดยพอลิเมอร์ลอก แบบโมเลกุล 100 มิลลิกรัม (C2) (ไมโครกรัม)	อัตราส่วน (C2/C1)
Poly (MA)	598	968	1.62
Poly (NVP)	278	638	2.29
Poly (HEMA)	12	108	9.00

\* MA = Methacrylic acid, NVP = N-Vinylpyrrolidone, HEMA = 2-Hydroxy ethyl methacrylate

ที่มา K. SREENIVASAN, R.S., Interaction of Molecularly Imprinted Polymers with Creatinine. JOURNAL OF APPLIED POLYMER SCIENCE, 1997

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



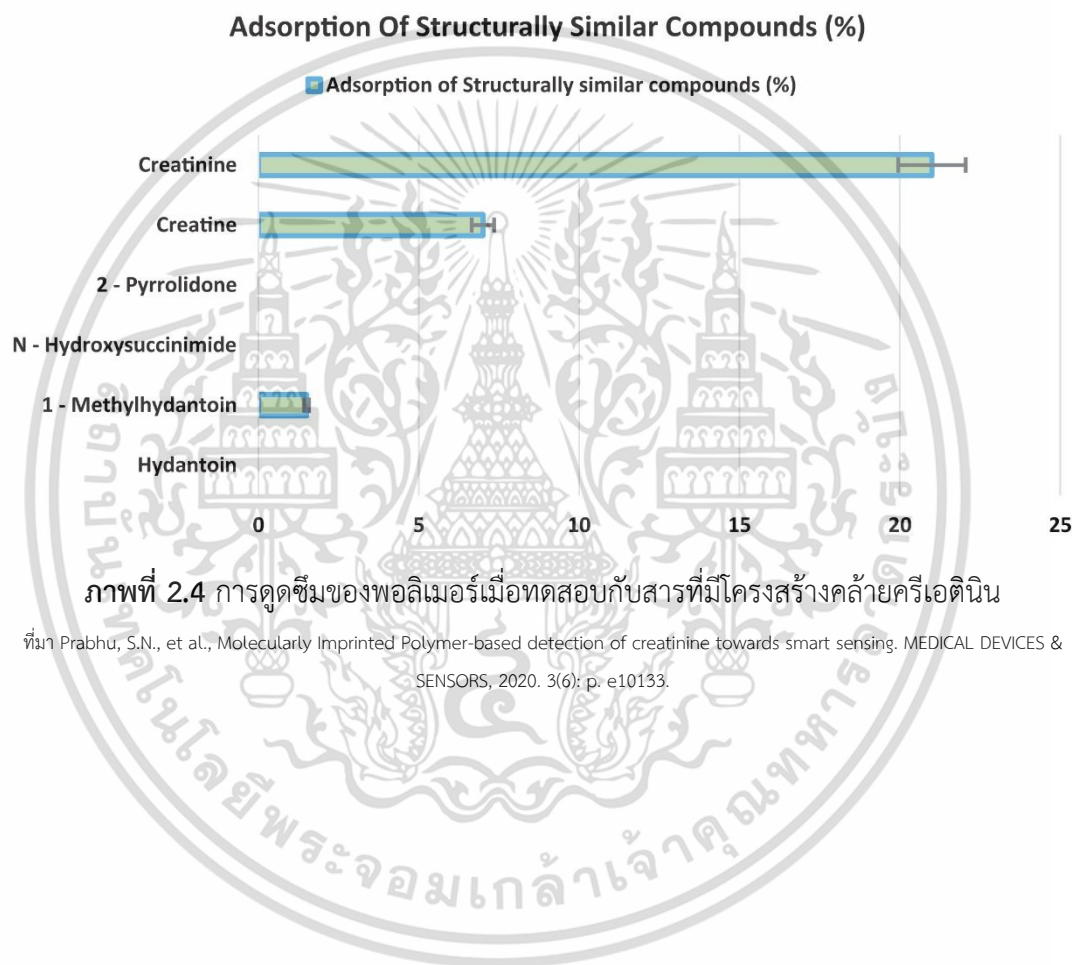
ภาพที่ 2.3 กราฟแสดงความสามารถในการดูดซับครีเอตินินของพอลิเมอร์แต่ละรูปแบบ

ที่มา Wei-Chih, C., L. Hung-Yin, and C. Tse-Chuan. Design of creatinine-imprinted polymers. in Proceedings of the IEEE 31st Annual Northeast Bioengineering Conference, 2005.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

โดยวิธีการที่นำมาใช้สำหรับการตรวจวัดครีเอตินินร่วมกับเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุล สามารถแบ่งได้ตามวิธีการที่ใช้ในการตรวจวัด เช่น วิธีอิมพีแดนซ์สเปกโตรสโกปีเชิงเคมีไฟฟ้า (Electrochemical Impedance Spectroscopy) ซึ่งเป็นการศึกษากระแสไฟฟ้าหรือความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ทำการป้อนให้แก่ระบบในรูปแบบคลื่นรูปไซน์ (Sinusoidal wave) และการทำการวัดผลที่ได้กลับคืนมาจากระบบนั้นๆ [67] ตัวอย่างจากรายงานของ B.Khadro และคณะที่ใช้พอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลสังเคราะห์จากโพลีเอทิลีนโคไวนิลแอลกอฮอล์ (Poly(ehtylene-co-vinyl alcohol)) ที่มีความเป็นขั้วสูงเนื่องจากความสามารถในการละลายน้ำได้ดี [68] สำหรับเป็นสื่อในการตรวจวิเคราะห์ยูเรียและครีเอตินิน [69] จากการทดลองพบว่าเซนเซอร์สามารถตรวจวัดระดับครีเอตินินได้ในช่วงความเข้มข้น 0.05 ถึง 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรและสามารถตรวจวัดยูเรียได้ในช่วงความเข้มข้น 0.02 ถึง 3 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยมีค่าขีดจำกัดการตรวจหาของครีเอตินินและยูเรียที่ 10 และ 40 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ นอกเหนือจากวิธีการที่ได้กล่าวไปข้างต้นซึ่งเป็นการอาศัยปฏิกิริยาระหว่างพอลิเมอร์และโมเลกุลเป้าหมายในการตรวจจับสารที่ต้องการโดยตรงแล้ว การใช้อิมมูโนเซนเซอร์ (immunosensor) ซึ่งเป็นการตรวจวิเคราะห์ที่อาศัยหลักการที่มีความคล้ายคลึงกับการทำปฏิกิริยากันระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดีซึ่งจะมีความเฉพาะเจาะจงต่อกันมาประยุกต์ใช้ในการตรวจวัดครีเอตินินด้วยเช่นกัน [70] โดยตัวอย่างจากรายงานของ A. Benkert และคณะได้มีการสร้างแอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่อครีเอตินินและนำมาใช้ร่วมกับวิธีการอีไลซา (Enzyme-linked Immunosorbent assay : ELISA) ที่สามารถตรวจวัดระดับครีเอตินินได้ในช่วงความเข้มข้น 0.01 ถึง 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรและมีค่าขีดจำกัดการตรวจหาที่ 4.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร [71] จะเห็นได้ว่าการตรวจจับครีเอตินินด้วยเทคโนโลยีพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลนั้นสามารถนำไปปรับใช้กับการตรวจวิเคราะห์ได้หลากหลายรูปแบบขึ้นอยู่กับความเหมาะสมและปริมาณที่ต้องการตรวจ หากแต่สิ่งที่สำคัญคือการเลือกส่วนประกอบพอลิเมอร์และวิธีการที่ใช้ในการตรวจวัดให้เหมาะสมกับสารที่ต้องการ โดยจากงานของ Sumedha N. Prabhu และคณะที่เลือกใช้วิธีอิมพีแดนซ์สเปกโตรสโกปีเชิงเคมีไฟฟ้า (Electrochemical Impedance Spectroscopy) เพื่อตรวจวัดปริมาณครีเอตินินด้วยอิเล็กโทรดที่สร้างขึ้นร่วมกับเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลโดยใช้มอนอเมอร์ Methacrylic acid และ Azobisisobutyronitrile เป็นตัวเริ่มต้น (Initiator) โดยมี Divinyl benzene เป็นตัวเชื่อมโยงพอลิเมอร์แสดงให้เห็นว่าเซนเซอร์ที่พัฒนาขึ้นนั้นสามารถตรวจจับครีเอตินินในปริมาณที่มากกว่าปกติถึงสามเท่าของในเลือดมนุษย์และมีความเฉพาะเจาะจงต่อครีเอตินินสูงเมื่อทำการทดสอบกับสารที่มีโครงสร้างคล้ายกัน [72] ดังแสดงตามภาพที่ 2.4 การนำหลากหลายเทคนิคมาประยุกต์ใช้สำหรับการตรวจวัดครีเอตินินก็นับเป็นหนึ่งในทางเลือกสำหรับการตรวจวัด โดยจากงานวิจัยของ Nongyao Nontawong และคณะที่เลือกใช้เทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบ

โมเลกุลโดยมีฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ Methacrylic acid และ Vinylpyrrolidone เป็นส่วนประกอบของพอลิเมอร์ร่วมกับเทคนิคการตรวจวัดด้วยแอมเปโรเมตรี (Amperometry) และฟลิวอินเจกชันอะนาไลซิส (Flow injection analysis) สำหรับการตรวจวัดครีเอตินินและดีออกซีควาโนซีน (8-OHdG) ในเวลาเดียวกัน โดยพบว่าสามารถตรวจวัดครีเอตินินช่วงตั้งแต่ 0.5 ถึง 150 ไมโครโมลาร์และ 0.005 ถึง 50 ไมโครโมลาร์สำหรับดีออกซีควาโนซีน [73] นอกจากนี้งานวิจัยทางด้านไบโอเซนเซอร์ (Biosensors) ล่าสุดได้มีการนำเทคโนโลยีเครื่องกลไฟฟ้าจุลภาค (Micro-electromechanical system : MEMS) ซึ่งเป็นอุปกรณ์หรือระบบที่มีขนาดเล็กและประกอบไปด้วยระบบไฟฟ้าและระบบกลไกเชิงกลที่ผลิตด้วยกรรมวิธีเดียวกับการผลิตวงจรรวม (Integrated circuit) [74] มาใช้ในการตรวจวิเคราะห์ร่วมกับพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจวัดที่จุดเด่นในเรื่องความจำเพาะต่อปริมาณครีเอตินิน ด้วยจุดเด่นที่ตัวเซนเซอร์ยังสามารถคงความเสถียรแม้มีการจัดเก็บเป็นระยะเวลานาน มีความแข็งแรงทนทานต่อความร้อนและแรงดันจึงเหมาะแก่การนำไปใช้ในสถานการณ์ที่มีสภาวะแวดล้อมที่มีความผันผวนสูง [75] จากหลากหลายรายงานที่ทำการตรวจวิเคราะห์ครีเอตินินด้วยเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลจะพบว่าผู้วิจัยล้วนเลือกใช้พอลิเมอร์ที่ให้ผลิตภัณฑ์หลังการสังเคราะห์ที่มีความเป็นขั้วสูง ซึ่งแสดงให้เห็นถึงหัวใจสำคัญของเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลสำหรับงานด้านการตรวจวิเคราะห์คือการปฏิสัมพันธ์ระหว่างโมเลกุลของพอลิเมอร์กับสารที่สนใจนั้นส่งผลต่อประสิทธิภาพของพอลิเมอร์สำหรับการตรวจวัดสารที่ต้องการ เมื่อสิ่งที่ต้องการตรวจวัดและวิธีการในการตรวจแตกต่างกันส่วนประกอบที่จะนำมาสังเคราะห์พอลิเมอร์ให้เหมาะสมสำหรับการตรวจวัดสารนั้นๆจึงจำเป็นต้องทำการศึกษาและพิจารณาอย่างถี่ถ้วน



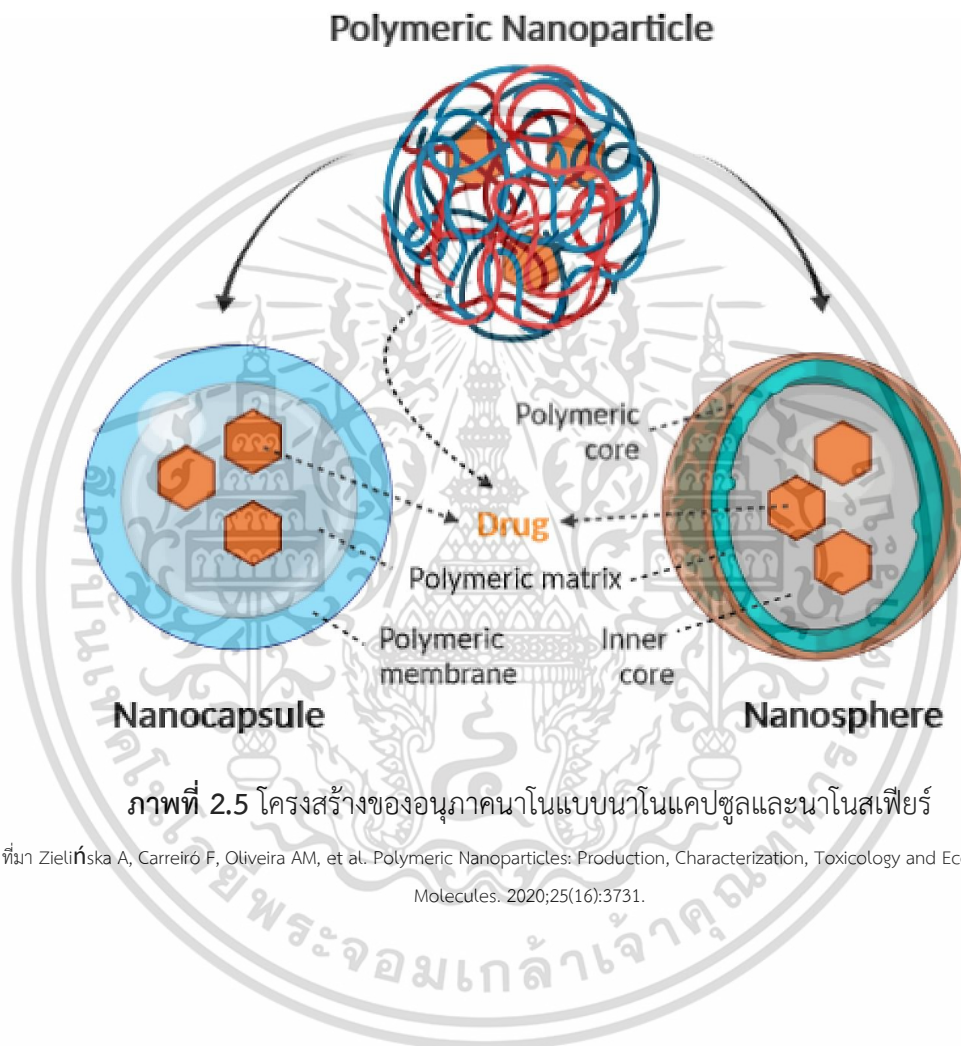
ภาพที่ 2.4 การดูดซึมของพอลิเมอร์เมื่อทดสอบกับสารที่มีโครงสร้างคล้ายครีเอตินิน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## 2.4 การเพิ่มสารเติมแต่งในพอลิเมอร์

การผสมสิ่งอื่นนอกเหนือจากส่วนประกอบหลักสำคัญที่จำเป็นสำหรับการสังเคราะห์พอลิเมอร์ แล้วนั้นเป็นการเติมเพื่อการปรับแต่งหรือเพิ่มประสิทธิภาพของพอลิเมอร์ให้สามารถทำงานได้ตาม จุดประสงค์ที่ผู้สังเคราะห์ต้องการตามคุณสมบัติของสารที่ทำการเติมลงไป โดยจะสามารถพบเห็นได้ ในงานด้านการตรวจวิเคราะห์ที่ต้องการความเฉพาเจาะจงและความไว (Sensitivity) [76] ในการ ตรวจจับสิ่งที่สนใจหรืองานด้านอื่นที่ต้องการให้พอลิเมอร์มีคุณสมบัติในด้านที่ต้องการซึ่งเป็นหัวใจ สำคัญที่จะทำให้ประสิทธิภาพที่ได้สะท้อนถึงความเป็นจริงมากที่สุด อนุภาคนาโน (Nanoparticles) มักเป็นสิ่งที่นิยมในการนำมาใช้สำหรับเติมแต่งลงในพอลิเมอร์ โดยมักอยู่ในรูปของนาโนแคปซูลหรือ นาโนสเฟียร์ที่จะแทรกตัวอยู่ในพอลิเมอร์แมทริกซ์ (Polymer matrix) หรือได้รับการดูดซึมไปยัง แกนกลางของอนุภาค ซึ่งอนุภาคนาโนทั้งสองรูปแบบจะมีการใช้งานที่แตกต่างกันโดยที่นาโนแคปซูล (Nanocapsules) จะประกอบไปด้วยแกนกลางที่มีสารที่ต้องการอยู่ภายในและถูกล้อมรอบด้วย เปลือกที่ผลิตจากพอลิเมอร์ซึ่งมีหน้าที่ในการควบคุมการปลดปล่อยสารออกจากแกนกลางของอนุภาค ในขณะที่นาโนสเฟียร์ (Nanospheres) จะทำหน้าที่ในการดูดซับสารไว้ที่แกนกลางหรือบนพื้นผิว พอลิเมอร์ซึ่งเคลือบอยู่ด้านนอกสุด ดังเปรียบเทียบตามภาพที่ 2.5 การเตรียมอนุภาคนาโนจะแตกต่างกันออกไปขึ้นอยู่กับประเภทหรือเส้นทางที่ต้องการปลดปล่อยสารหรือยาชนิดนั้นๆ [77] โดยที่อนุภาค นาโนนั้นได้มีการพัฒนาขึ้นในช่วงปีค.ศ.1960-1970 ซึ่งเป้าหมายของการพัฒนาในระยะแรกเริ่มนั้นมี จุดประสงค์ที่จะนำไปใช้ในการรักษาโรค หลังจากการพัฒนาอนุภาคนาโนทำให้ความก้าวหน้าทาง เทคนิคในการสังเคราะห์พอลิเมอร์ได้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อรองรับการใช้งานร่วมกับอนุภาคนาโนที่ผลิต จากพอลิเมอร์ [78] ในขณะเดียวกันวัสดุนาโนคอมโพสิต (Nanocomposite materials) ก็เป็นที่สนใจ ของเหล่านักวิจัยที่ต้องการนำมาใช้กับพอลิเมอร์เช่นเดียวกัน โดยได้มีการกล่าวถึงเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ.1950 ด้วยจุดเด่นที่มีอัตราส่วนพื้นผิวต่อปริมาตรที่สูงจึงเหมาะแก่การนำมาใช้เป็นวัสดุร่วมกับ พอลิเมอร์ [79] ส่งผลให้พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเฉพาะตามลักษณะการใช้งานเกิดขึ้นอย่างกว้างขวาง จากการนำอนุภาคนาโนมาประยุกต์ใช้งาน โดยประเภทของวัสดุที่นำมาใช้ในการเติมแต่งขึ้นอยู่กับ คุณสมบัติที่ต้องการเพิ่มให้แก่พอลิเมอร์ไม่ว่าจะเป็นด้านความสามารถในการเหนี่ยวนำไฟฟ้า การเพิ่ม ความแข็งแรงหรือความทนทานให้แก่พอลิเมอร์ การเสริมสร้างให้บริเวณจับมีความเฉพาเจาะจงต่อ โมเลกุลเป้าหมายและในด้านอื่นๆ [80]

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



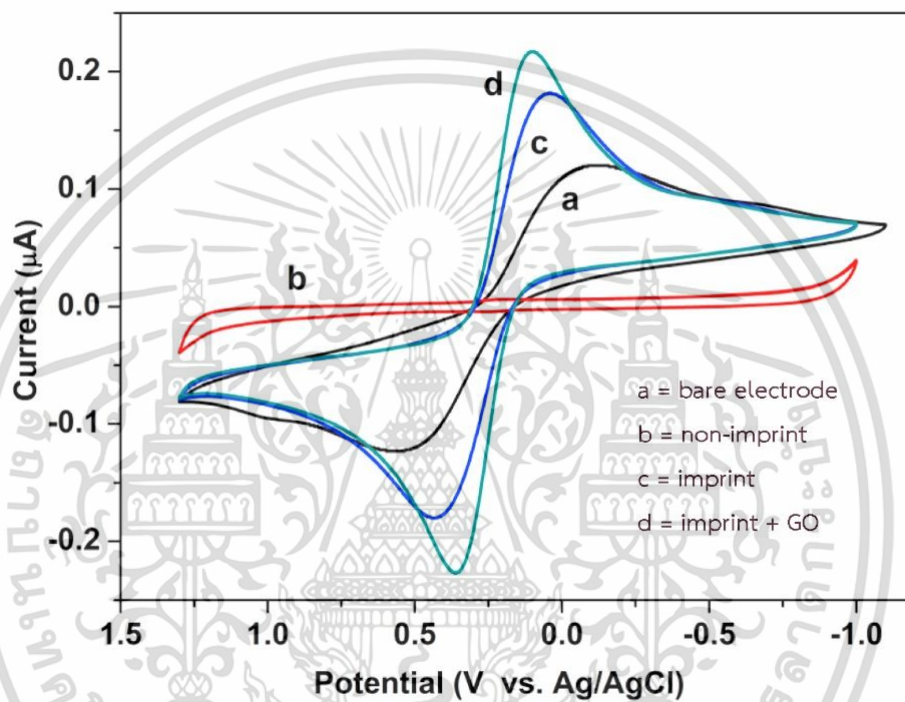
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

การเพิ่มประสิทธิภาพให้แก่พอลิเมอร์สำหรับเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลนั้นมีหลากหลาย ด้านขึ้นอยู่กับความต้องการใช้งาน เช่น การเพิ่มคุณสมบัติเฉพาะให้แก่พอลิเมอร์จากงานวิจัยของ Jingjing Xu และคณะที่ได้มีการนำอนุภาคนาโนที่สังเคราะห์ขึ้นจากพอลิเมอร์มาใช้งานร่วมกับ พอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลเพื่อใช้เป็นแอนติบอดีสำหรับต้านเชื้อ HIV [81] จากผลการทดลองพบว่า แอนติบอดีที่สังเคราะห์ขึ้นจากพอลิเมอร์นั้นมีความไวและความสามารถในการจับที่สูงต่อโปรตีน gp41 บนเปลือกหุ้มของเชื้อไวรัส HIV นอกจากนี้ยังได้มีการนำอนุภาคนาโนมาใช้เป็นตัวกลางในการ สื่อสารระหว่างยารักษาและเซลล์เป้าหมายสำหรับการรักษาโรคมะเร็งร่วมกับเทคนิคพอลิเมอร์ลอก แบบโมเลกุล [82] โดยมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาแนวทางการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาในปัจจุบันด้วย การนำเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลมาปรับใช้สำหรับการหน่วงเวลาให้สารสามารถไหลเวียนอยู่ ในกระแสเลือดได้นานยิ่งขึ้น จากรายงานของ Toshifumi Takeuchi และคณะได้ทำการสังเคราะห์ พอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลแบบนาโนเจลร่วมกับอัลบูมิน (Albumin) [83] ซึ่งเป็นโปรตีนที่สามารถพบ ได้ในเลือดและจากการทดลองในหนูพบว่าหลังทำการฉีดพอลิเมอร์เข้าสู่กระแสเลือด พอลิเมอร์จะเข้า จับกับอัลบูมินทำให้สามารถไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดได้เป็นระยะเวลาที่ยาวนานมากขึ้นเมื่อ เปรียบเทียบกับพอลิเมอร์ที่ไม่ได้รับการลอกแบบโมเลกุลและแทบจะไม่มีสารสะสมที่ตับ นอกจากการ ทำให้ยาสามารถอยู่ในระบบไหลเวียนเลือดได้เป็นระยะเวลานานแล้วการทำให้ยาสามารถเข้าถึง เป้าหมายด้วยการประคับประคองแบบตัวรับลงบนพอลิเมอร์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาในการเข้าถึงเซลล์ ได้มากขึ้น [84] หรือการควบคุมการปลดปล่อยโมเลกุลของยาเมื่อถึงเวลาที่เหมาะสมเพื่อเพิ่ม ประสิทธิภาพในการรักษาให้ตรงเป้าหมายด้วยการใช้โมเลกุลของยาเป็นโมเลกุลต้นแบบในการประคับ แบบโมเลกุลหลังจากนั้นจึงใช้ช่องว่างที่สร้างขึ้นในการบรรจุโมเลกุลของยาที่ นับว่าเป็นผลพลอยได้จากการนำอนุภาคนาโนมาช่วยในการเพิ่มประสิทธิภาพของพอลิเมอร์ จาก งานวิจัยของ Ortensia Ilaria Parisi และคณะที่ใช้พอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลในการควบคุมการ ปลดปล่อยยาสำหรับการรักษาแบบตรงจุด (Targeted therapy) [85] จากรายงานพบว่าพอลิเมอร์ ลอกแบบโมเลกุลสามารถยืดระยะเวลาการปลดปล่อยโมเลกุลออกไปได้นานถึง 48 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับ พอลิเมอร์ที่ไม่ได้รับการประคับประคองแบบโมเลกุลที่จะปลดปล่อยโมเลกุลทั้งหมดภายในระยะเวลาเพียง 6 ชั่วโมง ซึ่งให้เห็นว่าการประยุกต์ใช้เทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลร่วมกับอนุภาคนาโนทำให้สามารถ ยืดระยะเวลาการปลดปล่อยโมเลกุลได้นานกว่าปกติถึง 8 เท่าเมื่อเทียบกับพอลิเมอร์แบบปกติ

นอกจากการใช้อนุภาคนาโนในการเสริมประสิทธิภาพในด้านการขนส่งหรือการดูดซับของ พอลิเมอร์แล้วการใช้วัสดุนาโนคอมโพสิต (Nanocomposite materials) นับเป็นอีกหนทางเลือกที่ เป็นที่นิยมสำหรับการเพิ่มคุณสมบัติให้แก่พอลิเมอร์ ทั้งนี้วัสดุสำหรับการปรับปรุงประสิทธิภาพในด้าน ต่างๆให้แก่พอลิเมอร์สามารถใช้วัสดุที่หลากหลายโดยมีการแบ่งวัสดุออกเป็นกลุ่มที่แตกต่างกันออกไป

ไม่ว่าจะเป็นในด้านคุณลักษณะของวัสดุ มิติทางโครงสร้างของอนุภาค ประเภทของพอลิเมอร์ แมททริกซ์หรือวิธีการสังเคราะห์อนุภาคนั้นๆ ตัวอย่างเช่นหากเป็นการแบ่งตามประเภทของอนุภาค จะสามารถแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มแรกคืออนุภาคนาโนในกลุ่มเมทัลซัลไฟด์ (Metal sulfide) ได้แก่ แคดเมียมซัลไฟด์ (CdS), ซิงค์ซัลไฟด์ (ZnS) และอื่นๆซึ่งมีคุณสมบัติในการสร้างความเสถียรให้แก่พอลิเมอร์ที่อุณหภูมิสูงเนื่องจากสามารถลดการระเหยของวัสดุจากการไม่ส่งถ่ายพลังงานต่อไป ยังโซ่พอลิเมอร์ กลุ่มต่อมาคืออนุภาคนาโนในกลุ่มเมทัลไฮดรอกไซด์ (Metal hydroxide) แมกนีเซียมและอลูมิเนียมไฮดรอกไซด์เป็นอนุภาคที่ได้รับความนิยมในการนำมาใช้งานโดยมักอยู่ในรูปของเส้นใยหรือสาย โดยเป็นที่ยอมรับในคุณสมบัติด้านความทนทานต่ออุณหภูมิสูงและไม่ติดไฟเช่นเดียวกับกับอนุภาคในกลุ่มถัดมาคือเมทัลออกไซด์ (Metal oxide) ตัวอย่างอนุภาคในกลุ่มนี้คือ ซิลิกา เพอร์ริกออกไซด์ ไททาเนียมออกไซด์และโคบอลต์ออกไซด์ และในกลุ่มสุดท้ายคืออนุภาคในกลุ่มซิลิเกต (Silicate) ที่ประกอบด้วยซิลิกอนและออกซิเจนซึ่งมีคุณสมบัติทนความร้อนจากธรรมชาติของอนุภาคเอง [86] จึงทำให้มีการนำไปประยุกต์ใช้ในงานด้านอื่นๆนอกเหนือจากงานด้านการตรวจวิเคราะห์ ตัวอย่างเช่นการพัฒนาพลาสติกสำหรับบรรจุภัณฑ์ซึ่งเป็นที่รู้จักอย่างกว้างขวาง เช่น พลาสติกโพลีเอทิลีนเทอพาทาเลท (Polyethylene terephthalate : PET) และอื่นๆอีกมากมาย ทั้งนี้การแบ่งประเภทของวัสดุออกเป็นกลุ่มทำเพื่อให้ง่ายต่อการจำแนก ทั้งนี้คุณสมบัติของวัสดุชนิดนั้นๆที่นำไปใช้งานร่วมกับพอลิเมอร์จะสามารถเสริมคุณสมบัติให้แก่พอลิเมอร์ได้ตามคุณสมบัติพื้นฐานของวัสดุที่นำมาเติมแต่งลงในพอลิเมอร์ เช่น การใช้สำหรับผลิตเซนเซอร์ตรวจวัดน้ำตาลกลูโคส ตัวอย่างจากงานวิจัยของ Erica S. Forzani และคณะที่ได้ทำการตรวจวัดกลูโคสด้วยพอลิเมอร์โดยไม่พึ่งตัวกลางรีดอกซ์ (Redox mediator) พบว่าพอลิเมอร์ที่สร้างขึ้นสามารถตรวจวิเคราะห์กลูโคสได้อย่างรวดเร็วเนื่องจากมีบริเวณจับขนาดเล็กทำให้มีความต้องการออกซิเจนในปฏิกิริยาออกซิเดชันน้อยลงส่งผลให้มีการตอบสนองที่รวดเร็วยิ่งขึ้น [87] สำหรับงานในด้านการตรวจวิเคราะห์ด้วยไฟฟ้าเคมีที่มีการตรวจวัดความเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้าในปริมาณน้อยที่แสดงถึงการมีอยู่ของสารชนิดนั้นๆโดยมีความเข้มข้นแตกต่างกัน การเพิ่มสารเติมแต่งสำหรับปรับปรุงประสิทธิภาพการเหนี่ยวนำไฟฟ้าให้แก่พอลิเมอร์นับว่าเป็นสิ่งที่สำคัญ เนื่องจากธรรมชาติของพอลิเมอร์โดยส่วนใหญ่มีการนำไฟฟ้าที่ไม่ดีนักความสามารถในการนำไฟฟ้าของพอลิเมอร์จึงนับเป็นคุณสมบัติพื้นฐานที่ควรคำนึงถึงสำหรับงานด้านการตรวจวิเคราะห์ [88] โดยตัวอย่างจากงานวิจัยของ Xiaobing Wei และคณะที่ได้เลือกใช้กราฟีนออกไซด์ในการเพิ่มความสามารถในการเหนี่ยวนำไฟฟ้าของพอลิเมอร์สำหรับการศึกษาตรวจวัดปริมาณซัลฟานิลาไมด์ (Sulfanilamide) โดยพบว่าเซนเซอร์ที่มีการใช้กราฟีนออกไซด์นั้นมีความสามารถในการนำไฟฟ้าได้ดีกว่าแบบที่ไม่มีและยังมีกระบวนการเคลื่อนย้ายอิเล็กตรอนที่รวดเร็วขึ้นอย่างเห็นได้ชัด [89] ดังผลการทดลองตามภาพที่ 2.6

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



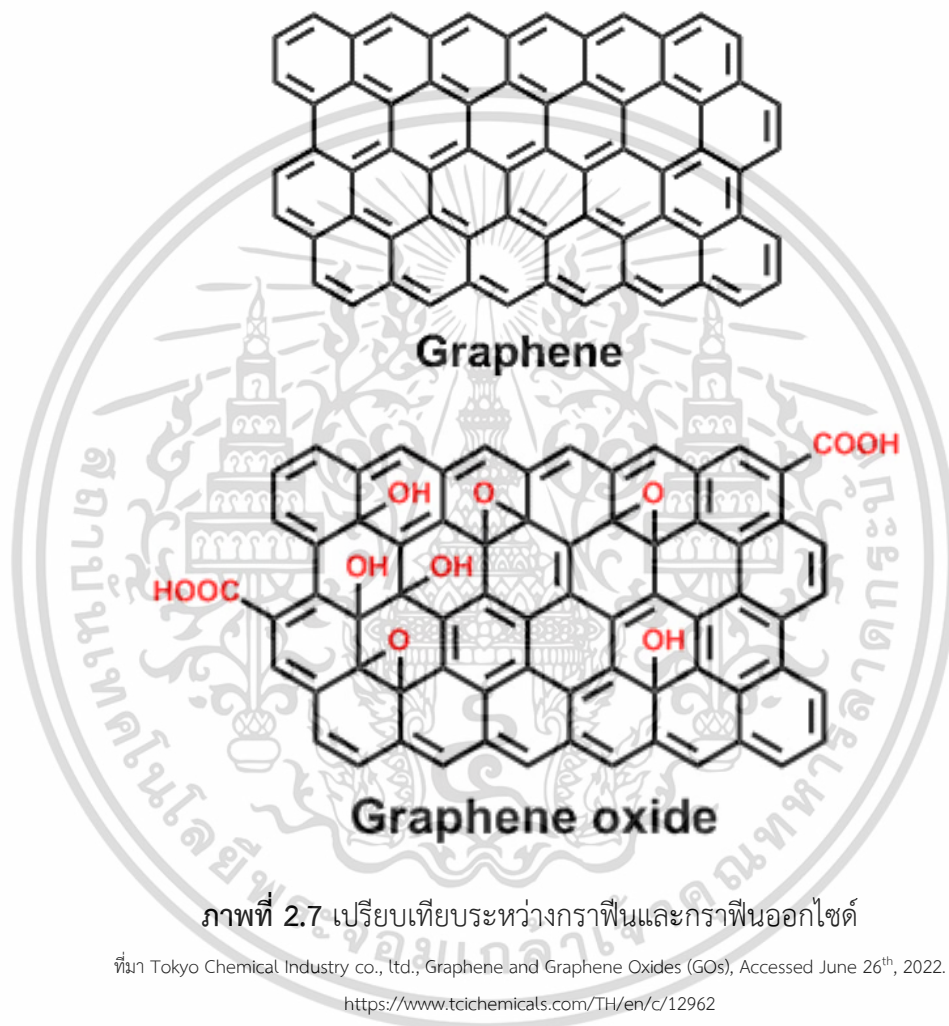
ภาพที่ 2.6 เปรียบเทียบการตอบสนองของอิเล็กโทรดต่อส่วนประกอบกราฟีนออกไซด์ที่ต่างกัน

ที่มา Wei, X., et al., Molecularly imprinted polymer/graphene oxide modified glassy carbon electrode for selective detection of sulfanilamide. Progress in Natural Science: Materials International, 2017. 27(3): p. 374-37

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กราฟีน (Graphene) เป็นวัสดุนาโนที่มีโครงสร้างแบบ 2 มิติที่มีความหนาของโมเลกุลเพียงหนึ่งอะตอมซึ่งแตกต่างจากกราฟีนออกไซด์ (Graphene oxide) โดยมีความแตกต่างกันที่กราฟีนออกไซด์เป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการออกซิเดชันของกราฟีนทำให้เกิดหมู่ฟังก์ชันที่อุดมไปด้วยออกซิเจน ดังแสดงตามภาพที่ 2.7 และการที่กราฟีนออกไซด์มีหมู่ฟังก์ชันทำให้สามารถกระจายตัวอยู่ในสารละลายได้เป็นอย่างดี [90] จากโครงสร้างแบบสองมิติที่มีความหนาเพียงหนึ่งอะตอมจึงทำให้มีพื้นที่ผิวเป็นบริเวณกว้าง ทุกอะตอมจึงสามารถถูกเข้าถึงได้และเกิดปฏิกิริยาพร้อมกันส่งผลให้พอลิเมอร์มีความเสถียรที่สูง [91] จากความสามารถในการเหนี่ยวนำไฟฟ้าเมื่อนำมาใช้ร่วมกับพอลิเมอร์จะส่งผลให้พอลิเมอร์สามารถเหนี่ยวนำไฟฟ้าได้เป็นอย่างดี ทั้งยังเสริมความเสถียรให้มากขึ้นที่อุณหภูมิสูงหรือเพิ่มความยืดหยุ่นให้แก่พอลิเมอร์ทำให้มีความแข็งแรงมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าการผสมกราฟีนออกไซด์ลงในพอลิเมอร์ยังมีส่วนช่วยในการดูดซับให้มีความเสถียรและเพิ่มความสามารถในการจับกันระหว่างโมเลกุล [92] จึงทำให้เป็นหนึ่งในวัสดุที่หลายงานวิจัยเลือกนำไปเป็นส่วนเสริมในพอลิเมอร์สำหรับงานในด้านต่างๆ รวมถึงการตรวจวิเคราะห์ เช่น การใช้วัสดุคอมโพสิต [TMS/PMMA-GO-co-HEMA/MMA] ซึ่งประกอบไปด้วยกราฟีนออกไซด์, trimethyl silane propyl methacrylate, 2-hydroxymethacrylate และ methyl methacrylate ในการสังเคราะห์พอลิเมอร์สำหรับการตรวจวิเคราะห์ปริมาณครีเอตินินด้วยเทคนิคไฟฟ้าเคมี [93] โดยพบว่าเซนเซอร์สามารถทำงานได้ดีในสภาพแวดล้อมที่เป็นกลาง pH 7.4 และใช้เวลาในการตอบสนองเพียง 2 นาที หรือการใช้อนุภาคของทองแบบนาโนร่วมกับกราฟีนออกไซด์ในการตรวจวัดครีเอตินินที่ให้ผลเป็นที่น่าพอใจด้วยค่าขีดจำกัดการตรวจหาที่  $1.5 \times 10^{-11}$  โมลาร์ [94] จะเห็นได้ว่ากราฟีนออกไซด์มีการนำไปประยุกต์ใช้สำหรับการตรวจวิเคราะห์ครีเอตินินได้เป็นอย่างดี นอกเหนือจากงานด้านการตรวจวิเคราะห์แล้วยังมีการนำกราฟีนออกไซด์ไปต่อยอดในการพัฒนาด้านการผลิตอุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ เช่น ทรานซิสเตอร์สนามไฟฟ้า (Field effect transistor : FET) โซลาร์เซลล์ อุปกรณ์ออปโตอิเล็กทรอนิกส์ [95] ที่ต้องการความได้เปรียบของกราฟีนออกไซด์จากคุณสมบัติการเหนี่ยวนำไฟฟ้าและความโปร่งแสงสำหรับการนำไปประยุกต์ใช้ในงานด้านต่างๆ หรือการนำไปใช้งานในด้านไฟฟ้าเคมีที่กราฟีนได้รับความสนใจเป็นอย่างมากจากคุณสมบัติที่ได้กล่าวไปข้างต้น ไม่ว่าจะเป็นการนำไปใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาไฟฟ้า (Electrocatalysis) โดยจากการศึกษาพบว่ากราฟีนออกไซด์ช่วยทำให้เกิดการถ่ายเทอิเล็กตรอนได้เป็นอย่างดีและจากคุณสมบัติการถ่ายเทอิเล็กตรอนจึงได้มีการใช้กราฟีนสำหรับงานด้านการตรวจวิเคราะห์ด้วยการแปลงแสงทางเคมีไฟฟ้าที่เกิดจากการถ่ายเทอิเล็กตรอนพลังงานสูงระหว่างโมเลกุลเพื่อใช้เป็นตัวชี้วัดในการตรวจวิเคราะห์ เช่น การตรวจวิเคราะห์กลูต้าไธโอน (Glutathione) [96]

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
 ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

นอกเหนือจากกราฟีนออกไซด์แล้วยังมีวัสดุอื่นๆที่นำมาใช้กับพอลิเมอร์ไม่ว่าจะเป็นไทเทเนียม ไดออกไซด์, อนุภาคทองคำนาโน, ท่อนาโนคาร์บอนและอนุภาคอื่นๆ โดยที่ไทเทเนียมไดออกไซด์ได้มีการนำมาใช้กับพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลจากคุณสมบัติการเหนียวนำไฟฟ้าเมื่อถูกกระตุ้นด้วยแสงและนอกจากนี้ยังสามารถทำให้เกิดอนุมูลซูเปอร์ออกไซด์ (Superoxide radicals) ที่นำไปสู่การเสื่อมสภาพของสารประกอบอินทรีย์ทำให้มีประสิทธิภาพในการกำจัดจุลินทรีย์ส่วนใหญ่ได้ [97] การนำไปใช้งานจึงมีความหลากหลายเป็นอย่างมาก ดังตัวอย่างการนำพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลมาใช้ร่วมกับไททาเนียมไดออกไซด์เพื่อนำไปใช้ในด้านการคัดแยกยาปฏิชีวนะนอร์ฟลอกซาซิน (Norfloxacin) จากรายงานพบว่าการประทับแบบโมเลกุลเพิ่มความสามารถในการดูดซับของพอลิเมอร์ได้มากขึ้นเมื่อเทียบกับพอลิเมอร์ที่ไม่ได้รับการประทับแบบโมเลกุลและมีประสิทธิภาพในการดูดซับที่จำเพาะต่อนอร์ฟลอกซาซินและสารอื่นที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกัน [98] ในส่วนของอนุภาคทองคำนาโนที่มีคุณสมบัติเด่นในด้านอัตราส่วนพื้นที่ต่อปริมาตรที่สูงและความเข้ากันได้ทางชีวภาพที่ดีเยี่ยมแล้วยังมีความเป็นพิษต่ำจึงเป็นที่สนใจสำหรับงานด้านไบโอนาโนเทคโนโลยี [99] จากการศึกษาพบว่าการนำไปใช้ร่วมกับพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลช่วยเพิ่มประสิทธิภาพด้านความจำเพาะและความไวของพอลิเมอร์ต่อโมเลกุลเป้าหมายโดยที่ไม่ต้องมีการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของพอลิเมอร์หรือรูปแบบการประทับแบบโมเลกุลเพิ่มเติมและยังสามารถนำไปใช้กับโมเลกุลได้หลากหลาย [100] ด้านท่อนาโนคาร์บอนที่มีโครงสร้างทรงกระบอกหรือกรวยที่เกิดจากการดัดแปลงแผ่นกราฟีนจึงทำให้มีคุณสมบัติด้านการนำไฟฟ้าได้ดี มีความแข็งแรงและความยืดหยุ่นโดยจะแตกต่างกันออกไปขึ้นอยู่กับสถานะที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นทำให้มีความหลากหลายในการนำไปใช้งาน [101] หนึ่งในตัวอย่างการนำไปใช้งานคือการใช้ร่วมกับพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลที่ผลิตจากโคโคซานสำหรับการตรวจวิเคราะห์ทริปโตเฟน (Tryptophan) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนจำเป็นจากธรรมชาติและเป็นโมเลกุลแบบไม่มีขั้ว จากรายงานพบว่าเซนเซอร์มีการตอบสนองที่มีความสัมพันธ์แบบเส้นตรงระหว่างค่ากระแสและความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้เซนเซอร์ยังมีความเสถียรและสามารถทำซ้ำได้เป็นอย่างดีซึ่งแสดงให้เห็นถึงการตอบสนองและความเสถียรของเซนเซอร์ [102] จะเห็นได้ว่าอนุภาคนาโนหรือวัสดุคอมโพสิตที่มีการนำมาใช้งานกับพอลิเมอร์นั้นมีความหลากหลายเป็นอย่างมาก หากแต่แก่นสำคัญของการนำมาประยุกต์ใช้คือการเพิ่มประสิทธิภาพในด้านต่างๆหรือคุณสมบัติให้แก่วัสดุที่ต้องการซึ่งขึ้นอยู่กับขนาด รูปร่าง อัตราส่วนรวมไปถึงองค์ประกอบและการปฏิสัมพันธ์กันระหว่างโมเลกุลที่จะส่งผลโดยตรงต่อคุณสมบัติในภาพรวมของวัสดุ [103]

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## บทที่ 3

# วิธีดำเนินการวิจัย

### 3.1 วัสดุอุปกรณ์

#### 3.1.1 สารเคมี

สารเคมีและสารละลายที่ใช้ในการวิจัยนี้เป็นเกรดสำหรับการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ สารตัวอย่างที่ใช้ในการวิเคราะห์จะถูกทำละลายด้วยน้ำกลั่นที่ปราศจากไอออน (Deionized water) ซึ่งวัสดุที่ใช้ในการทดลองจะประกอบไปด้วย Creatinine anhydrous โดยมีสูตรโครงสร้างทางเคมีคือ  $C_4H_7N_3O$  ความบริสุทธิ์ 99%, Azobisisobutyronitrile (AIBN), N, N'-(1,2-Dihydroxyethelene) bisacrylamide (DHEBA), Dimethyl sulfoxide (DMSO), ไวนิลไพโรลิโดน (N-Vinylpyrrolidone : NVP), เมทิลเมทาคริเลต (Methyl methacrylate : MMA), อะคริลาไมด์ (Acrylamide : AAM), N-hydroxysuccinimide (NHS), น้ำตาลกลูโคส (D-glucose), น้ำเกลือฟอสเฟตบัฟเฟอร์หรือสารละลายบัฟเฟอร์ (Phosphate-buffer saline) ที่มีค่าความเป็นกรด-ด่างที่ (pH) 7.4 และกราฟีนออกไซด์ (Graphene oxide)

#### 3.1.2 เครื่องมือและอุปกรณ์

ข้อมูลไซคลิกโวลแทมเมตรี (Cyclic voltammetry) ที่นำมาวิเคราะห์ได้มาจากเครื่องตรวจวัดทางไฟฟ้าเคมี (Potentiostat) รุ่น  $\mu$ Stat 8000 โดยใช้งานร่วมกับโปรแกรม DropView8400 เวอร์ชัน 2.2 บนคอมพิวเตอร์สำหรับการตรวจวัดวิเคราะห์ความต่างศักย์ของไฟฟ้าเคมีและอิเล็กโทรดพิมพ์สกรีนด้วยทองคำ (Screen-printed gold electrode) รุ่น 220BT โดยมีขนาดมิติ กว้าง 10 มิลลิเมตร ยาว 33 มิลลิเมตรและความหนาที่ 0.5 มิลลิเมตร ผลิตโดยบริษัท Metrohm AG จำกัด ซึ่งขั้วไฟฟ้าประกอบไปด้วยขั้วไฟฟ้าทำงาน (Working electrode) และขั้วไฟฟ้าช่วย (Auxiliary electrode) ที่มีส่วนประกอบของทองคำ โดยขั้วไฟฟ้าทำงานมีพื้นที่ผิวประมาณ 12.57 ตาราง มิลลิเมตร (เส้นผ่านศูนย์กลาง 4 มิลลิเมตร) และขั้วไฟฟ้าอ้างอิง (Reference electrode) มีส่วนประกอบที่ทำจากแร่เงิน (ข้อมูลจาก [www.dropsens.com](http://www.dropsens.com))

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

### 3.2 การเตรียมพอลิเมอร์ก่อนการสังเคราะห์

ขั้นแรกทำการผสม Azobisisobutyronitrile (AIBN) ซึ่งเป็นตัวเริ่มต้นรวมกับตัวเชื่อมโยง (Cross-linker) พอลิเมอร์ N, N'-(1,2-Dihydroxyethelene) bisacrylamide (DHEBA) และตัวทำละลาย Dimethyl sulfoxide (DMSO) ร่วมกับฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ที่จะมีปริมาณต่างกันออกไปตามเงื่อนไขในการทดลอง ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 รูปแบบ ดังนี้

รูปแบบที่ 1 ประกอบไปด้วยฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์เมทิลเมทาคริเลต (MMA) และอะคริลาไมด์ (AAM) ที่อัตราส่วน 1:1

รูปแบบที่ 2 ประกอบไปด้วยฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ไวนิลไพโรลิโดน (NVP) และอะคริลาไมด์ (AAM) ที่อัตราส่วน 1:1

รูปแบบที่ 3 ประกอบด้วยฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ไวนิลไพโรลิโดน (NVP) เพียงเท่านั้น

การเลือกส่วนประกอบของพอลิเมอร์ที่มีส่วนประกอบของฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ที่แตกต่างกันนั้น เพื่อสร้างความแตกต่างและคุณสมบัติเฉพาะตัวให้แก่พอลิเมอร์แต่ละรูปแบบ โดยที่พอลิเมอร์รูปแบบที่ 1 ซึ่งประกอบไปด้วยมอนอเมอร์เมทิลเมทาคริเลตและอะคริลาไมด์ ซึ่งโมเลกุลทั้งสองมีความเป็นขั้วที่สูงจากการมีอยู่ของหมู่ฟังก์ชันคาร์บอนิล (Carbonyl) และเอไมด์ (Amide) ตามลำดับ เมื่อทั้งสองโมเลกุลถูกนำมาใช้ในการสังเคราะห์พอลิเมอร์ร่วมกันทำให้เกิดแรงดึงดูดอิเล็กตรอนอิสระจากพันธะคู่ ส่งผลให้เกิดประจวบในการสร้างสายโซ่พอลิเมอร์และสร้างเสถียรภาพให้แก่อนุมูลอิสระขนาดใหญ่ (Macroradicals) เป็นผลให้เกิดการสร้างพันธะกับโมเลกุลอื่นได้ง่ายและยังมีส่วนช่วยในกระบวนการสังเคราะห์พอลิเมอร์อีกด้วย [104] ในขณะที่พอลิเมอร์รูปแบบที่ 2 ซึ่งประกอบไปด้วยไวนิลไพโรลิโดน (NVP) และอะคริลาไมด์ (AAM) นั้นปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลทั้งสองที่เกิดขึ้นในขั้นตอนการสังเคราะห์ได้ให้ผลิตภัณฑ์ที่มีความเป็นขั้วโดยรวมที่น้อยที่สุดเมื่อเทียบกับตัวเลือกในการศึกษา เนื่องจากความเป็นขั้วที่ต่ำจึงเลือกที่จะนำมาเป็นทางเลือกสำหรับการใช้ตรวจจับครีเอตินินเพื่อมุ่งหวังความได้เปรียบจากปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างโมเลกุลที่มีความเป็นขั้วน้อยที่สุด โดยคาดหวังว่าความเป็นขั้วที่ลดลงจะสามารถลดจำนวนปฏิกิริยาที่ไม่ต้องการที่อาจเกิดขึ้นนอกเหนือบริเวณจับที่ได้สร้างขึ้นและคาดว่าอาจมีส่วนช่วยลดความคลาดเคลื่อนของปฏิกิริยาเมื่อทำการตรวจวิเคราะห์ [105, 106] และพอลิเมอร์รูปแบบสุดท้ายประกอบด้วยไวนิลไพโรลิโดน (NVP) เพียงอย่างเดียว โดยมีความเป็นขั้วรองลงมาจากพอลิเมอร์รูปแบบที่ 1 เพียงเท่านั้นและยังมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (Biocompatibility) เป็นอย่างดี [107] จึงทำให้เป็นหนึ่งในตัวเลือกที่มีความเป็นขั้วอยู่ระหว่างกลางจากบรรดาตัวเลือกในการศึกษา เพื่อให้เป็นทางเลือกในการตรวจจับครีเอตินินที่ต้องพึ่งพาความเป็นขั้วสำหรับการเกิดปฏิกิริยาและสร้างความเฉพาะเจาะจงจากความได้เปรียบของความเป็นขั้วที่น้อยกว่าพอลิเมอร์รูปแบบแรก

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ซึ่งรายละเอียดของปริมาณส่วนประกอบที่ใช้ในการสังเคราะห์พอลิเมอร์แต่ละรูปแบบจะแสดงให้เห็นดังตารางที่ 3.1 โดยการเตรียมก่อนสังเคราะห์พอลิเมอร์ทั้ง 3 รูปแบบ ใช้วิธีการเดียวกันดังต่อไปนี้ เริ่มต้นด้วยการนำภาชนะที่บรรจุส่วนประกอบพอลิเมอร์ทั้งหมดที่ได้นำมาผสมกันแล้ว แช่ลงในน้ำกลั่นบนเครื่องกวนสาร (Magnetic stirrer) ทำการกวนและให้ความร้อนไปพร้อมกันที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 3 ชั่วโมงโดยประมาณ ดังแสดงตามภาพที่ 3.1 ทำการกวนและให้ความร้อนจนกระทั่งพอลิเมอร์มีลักษณะที่ใสเป็นเนื้อเดียวกัน คล้ายเจล มีความหนืดเพิ่มขึ้นจากตอนเริ่มต้นแต่ไม่จับตัวกันแข็งเป็นก้อน สามารถสังเกตได้จากการพลิกหลอดไมโครทิวบ์ (Microtube) ไปมาจะพบว่าของเหลวภายในไหลมารวมกันอย่างรวดเร็วไม่เกาะติดข้างผนังหลอดหรือมีบ้างเพียงเล็กน้อย โดยมีข้อควรระวังคือหากใช้ความร้อนที่มากกว่า 70 องศาเซลเซียสจะช่วยให้ระยะเวลาที่ใช้ในการเตรียมสั้นลง ในขณะที่เดียวกันก็มีความเสี่ยงที่จะสูญเสียพอลิเมอร์จากการแข็งตัวที่รวดเร็วเกินไป ดังแสดงตามภาพที่ 3.2 เมื่อให้ความร้อนพอลิเมอร์มากเกินไปหรือระยะเวลาในการให้ความร้อนที่นานเกินไปจะทำให้มีลักษณะสีขาวขุ่นหรือขาวใสทั้งนี้ขึ้นอยู่กับพอลิเมอร์แต่ละรูปแบบ โดยจะจับตัวเป็นของแข็งหรือมีบางส่วนที่จับตัวกันเป็นก้อนจะทำให้ไม่สามารถนำมาใช้งานได้ หลังจากขั้นตอนการเตรียมเสร็จสิ้นเรียบร้อยแล้วจะทำการผสมกราฟีนออกไซด์จากการเตรียมด้วยวิธี modified Hammer method [108] กับพอลิเมอร์ด้วยความเข้มข้น 0.15 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ทำการเติมลงไปเ็นพอลิเมอร์ด้วยอัตราส่วนพอลิเมอร์ 3 ส่วนต่อกราฟีนออกไซด์ 2 ส่วนเพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการนำไฟฟ้าของพอลิเมอร์ที่โดยปกติแล้วมีความสามารถในการนำไฟฟ้าที่ต่ำและสำหรับพอลิเมอร์บางประเภทการเติมกราฟีนออกไซด์ยังสามารถเพิ่มจุดหลอมเหลวให้แก่พอลิเมอร์ทำให้สามารถทนต่อความร้อนได้เป็นอย่างดี การให้ความร้อนพอลิเมอร์ในขั้นตอนการเตรียมนั้นเป็นการสร้างสายพอลิเมอร์สั้นๆแต่จะยังไม่เป็นพอลิเมอร์สายยาว ขั้นตอนดังกล่าวคือการจัดวางโมเลกุลอย่างเป็นระเบียบได้ด้วยตนเองหรือเรียกว่า Self-assembly [109] ทำขึ้นเพื่อเตรียมความพร้อมของพอลิเมอร์สำหรับการสังเคราะห์ที่จะเกิดขึ้นในขั้นตอนถัดไปและเตรียมความพร้อมสำหรับการทำปฏิกิริยากับโมเลกุลต้นแบบที่ต้องการพิมพ์ประทับลงบนพอลิเมอร์สำหรับการสร้างความจำเพาะให้แก่พอลิเมอร์

ตารางที่ 3.1 ส่วนประกอบของพอลิเมอร์แต่ละรูปแบบ

สารประกอบ (หน่วย)	MMA: AAM (1:1)	NVP: AAM (1:1)	NVP
AIBN (มิลลิกรัม)	1.5	1.5	1.5
DHEBA (มิลลิกรัม)	47	47	47
DMSO (ไมโครลิตร)	300	300	300
MMA (ไมโครลิตร)	32	-	-
AAM (มิลลิกรัม)	21.3	21.3	-
NVP (ไมโครลิตร)	-	32	64

\*AIBN = Azobisisobutyronitrile, DHEBA = N, N'-(1,2-Dihydroxyethelene) bisacrylamide, DMSO = Dimethyl sulfoxide, MMA = Methyl methacrylate, AAM = Acrylamide, NVP = N-vinylpyrrolidone

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 3.1 แสดงการเตรียมพอลิเมอร์ก่อนสังเคราะห์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 3.2 พอลิเมอร์ที่มีการแข็งตัวจากการให้ความร้อนมากเกินไปหรือนานเกินไป

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

### 3.3 การเตรียมอิเล็กโทรดและการสังเคราะห์พอลิเมอร์

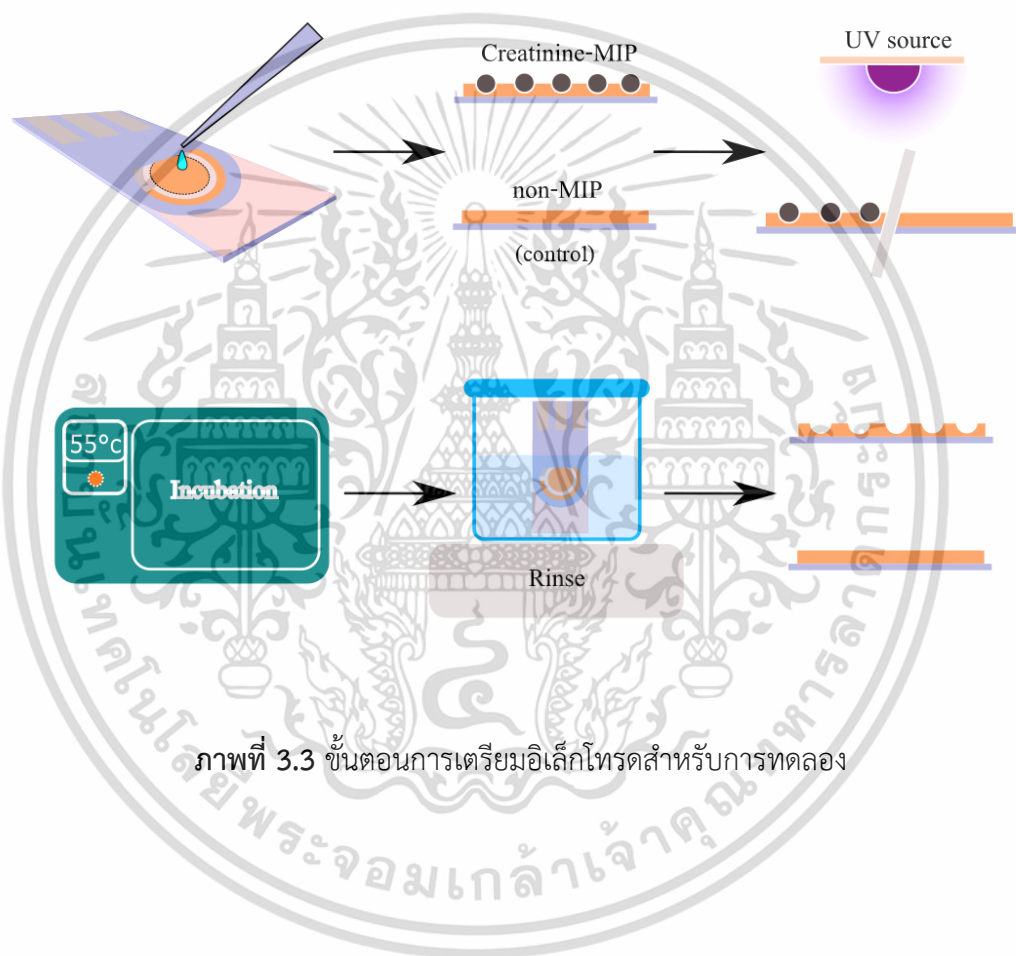
ในการศึกษาจะแบ่งการทดลองออกเป็น 2 แบบคืออิเล็กโทรดที่พอลิเมอร์ได้รับการพิมพ์ประทับแบบโมเลกุล (Imprint) และไม่ได้รับการพิมพ์ประทับแบบโมเลกุล (Non-Imprint) สำหรับใช้เป็นพอลิเมอร์ควบคุม (Control) พร้อมกับรูปแบบการทดลองที่ได้ทำการทดสอบกับอิเล็กโทรดแต่ละประเภท ดังแสดงในตารางที่ 3.2 การเตรียมอิเล็กโทรดเริ่มต้นด้วยการใช้พอลิเมอร์ที่ได้รับการผสมกับกราฟีนออกไซด์เรียบร้อยแล้วปริมาตร 1 ไมโครลิตร หยดลงบนบริเวณขั้วไฟฟ้าทำงานและทำการเกลี่ยพอลิเมอร์ให้ทั่วทั้งบริเวณโดยหลีกเลี่ยงการสัมผัสกับขั้วไฟฟ้าเพื่อป้องกันความเสียหายที่อาจเกิดขึ้น หลังจากนั้นปล่อยให้แห้งหรือใช้ลมร้อนช่วยในการทำให้แห้ง ซึ่งการแห้งของพอลิเมอร์บนอิเล็กโทรดจะมีลักษณะที่สามารถสะท้อนแสงได้ในระดับหนึ่งและไม่แห้งสนิทจนมีผิวด้านไม่สะท้อนแสง จะสังเกตได้ว่าหากนำพื้นผิวบริเวณพอลิเมอร์ส่องสะท้อนแสงจะปรากฏเป็นชั้นลักษณะคล้ายเจลบนขั้วไฟฟ้าทำงานและไม่มีของเหลวหลงเหลืออยู่ ขั้นตอนต่อไปนี้จะนำไปใช้กับอิเล็กโทรดที่พอลิเมอร์ได้รับการพิมพ์ประทับแบบโมเลกุลเท่านั้น โดยหลังจากที่ทำการทำให้ชั้นของพอลิเมอร์แห้งแล้วนำสารละลายครีเอตินินที่ได้รับการทำละลายด้วยน้ำกลั่นที่ปราศจากไอออน ซึ่งจะใช้เป็นโมเลกุลต้นแบบสำหรับการพิมพ์ประทับลงบนพอลิเมอร์ โดยจะใช้ความเข้มข้นที่ 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาตร 1 ไมโครลิตร หยดลงบนพอลิเมอร์ที่แห้งและทำการเกลี่ยให้ทั่วบริเวณพื้นที่ของขั้วไฟฟ้าทำงาน โดยข้อควรระวังในการเกลี่ยคือขณะเกลี่ยไม่ควรสัมผัสกับชั้นของพอลิเมอร์ด้านล่างเพื่อไม่ให้เกิดการรบกวนโครงสร้างของพอลิเมอร์ด้านล่าง แล้วจึงปล่อยให้แห้งที่อุณหภูมิห้องเป็นระยะเวลา 5 นาที หลังจากนั้นนำขั้วไฟฟ้าทั้งสองแบบเข้าฉายรังสีอัลตราไวโอเล็ตเป็นระยะเวลา 3 ชั่วโมงก่อนที่จะนำเข้าตู้อบต่อไป โดยใช้อุณหภูมิที่ 55 องศาเซลเซียสในการอบเป็นระยะเวลา 15 ชั่วโมง เพื่อทำการระเหยตัวทำละลายออกจากพอลิเมอร์ เมื่อเสร็จสิ้นกระบวนการอบแล้วต้องทำการล้างอิเล็กโทรดเพื่อนำโมเลกุลต้นแบบออกจากพอลิเมอร์ด้วยการแช่อิเล็กโทรดลงในภาชนะที่บรรจุน้ำกลั่นที่ปราศจากไอออนบนเครื่องกวนสาร ใช้อุณหภูมิประมาณ 60 องศาเซลเซียสและทำการกวนเป็นระยะเวลา 30 นาที หลังจากนั้นทำการเปลี่ยนสารละลายจากน้ำกลั่นเป็นเอทานอล 5% และทำการกวนต่อเป็นระยะเวลา 30 นาทีโดยไม่ใช้ความร้อน ดังแสดงขั้นตอนในภาพที่ 3.3 ข้อควรระวังในขั้นตอนการล้างอิเล็กโทรดนั้นไม่ควรใช้ความร้อนที่สูงเกินไปเนื่องจากความร้อนที่มากเกินไปจะเป็นการรบกวนกระบวนการสังเคราะห์พอลิเมอร์ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพลดลงได้ หลังขั้นตอนการล้างจึงถือเป็นอันเสร็จสิ้นกระบวนการเตรียมอิเล็กโทรดสำหรับใช้ในการทดลองต่อไป โดยแสดงให้เห็นลักษณะของอิเล็กโทรดที่พร้อมใช้งานตามภาพที่ 3.4 ก่อนเริ่มต้นการทดลองขั้นตอนต่อไป ต้องทำให้แน่ใจว่าอิเล็กโทรดแห้งสนิทเพื่อลดความคลาดเคลื่อนของผลการทดลอง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 3.2 รูปแบบการเตรียมอิเล็กโทรดสำหรับการทดลอง

รูปแบบที่	ส่วนประกอบ พอลิเมอร์	การประทับแบบโมเลกุล		สารทดสอบ	
		พิมพ์ประทับ (Imprint)	ไม่พิมพ์ประทับ (non-Imprint)	ครีเอตินิน	ตัว ควบคุม เชิงลบ
1	Methyl methacrylic : Acrylamide	✓	✓	✓	✓
2	N-vinylpyrrolidone : Acrylamide	✓	✗	✓	✗
3	N-vinylpyrrolidone	✓	✗	✓	✗

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 3.3 ขั้นตอนการเตรียมอิเล็กโทรดสำหรับการทดลอง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 3.4 ลักษณะอิเล็กทรอนิกส์ที่พร้อมใช้งาน

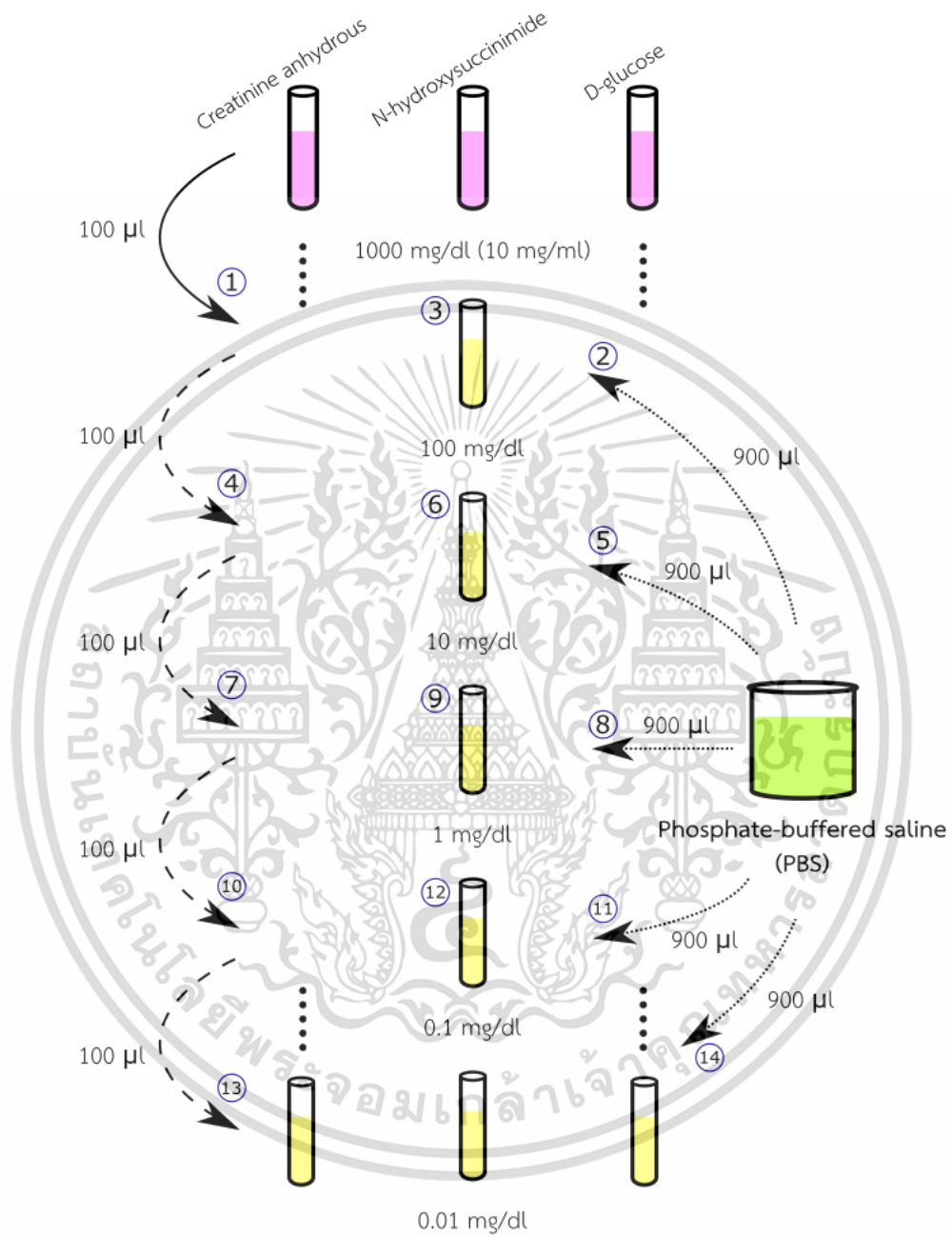
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

### 3.4 การเตรียมสารสำหรับวิเคราะห์

สารละลายสำหรับการทดสอบจะถูกเตรียมในสารละลายบัฟเฟอร์ (Phosphate-buffered saline) เนื่องจากมีค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ที่ใกล้เคียงกับเลือดมนุษย์และยังมีความเสถียรของระดับความเป็นกรด-ด่างอยู่ที่ประมาณ 7.4 นอกจากนี้ยังมีส่วนช่วยในกระบวนการถ่ายทอดอิเล็กตรอน (Electron transport chain) [110, 111] ซึ่งเป็นหัวใจสำคัญของการทดลอง ขั้นตอนการเตรียมสารละลายเริ่มต้นด้วยการชั่งน้ำหนัก Creatinine anhydrous, N-Hydroxysuccinimide (NHS) และ D-glucose อย่างละ 10 มิลลิกรัม แล้วจึงทำการละลายสารแต่ละชนิดในน้ำกลั่นที่ปราศจากไอออนปริมาณ 1 มิลลิลิตรจะทำให้ได้สารละลายที่มีความเข้มข้น 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (1000 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) โดยสารละลายสำหรับการวิเคราะห์จะถูกเตรียมขึ้นด้วยการนำสารที่ได้มาละลายแล้วปริมาตร 100 ไมโครลิตรและสารละลายบัฟเฟอร์ปริมาตร 900 ไมโครลิตรมาผสมรวมกันจะได้สารละลายที่มีความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) หลังจากนั้นนำสารละลายที่ก่อนหน้านี้ได้ทำการผสมกับสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ปริมาตร 100 ไมโครลิตรมาผสมกับสารละลายบัฟเฟอร์ปริมาตร 900 ไมโครลิตรอีกครั้งเพื่อทำการเจือจางสารละลายให้มีความเข้มข้นห่างจากความเข้มข้นเริ่มต้น 10 เท่าหรือที่เรียกว่า Serial dilution จะได้สารละลายที่มีความเข้มข้น 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (10 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ทำซ้ำขั้นตอนดังกล่าวจนได้สารละลายที่มีความเข้มข้นสุดท้ายเท่ากับ 0.0001 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (0.01 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) สำหรับสารทดสอบแต่ละประเภท ดังแสดงตามภาพที่ 3.5 โดยสารละลายสำหรับการทดสอบมีจำนวนทั้งหมด 3 ตัวอย่าง ตัวอย่างละ 5 ความเข้มข้น แต่ละความเข้มข้นห่างกัน 10 เท่า

เนื่องด้วยหน่วยวัดทางคลินิกที่ใช้เป็นมาตรฐานสำหรับการตรวจวิเคราะห์ครีเอตินินนั้นใช้หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร [112] ดังนั้นผลการทดลองจากการศึกษานี้จึงเลือกใช้หน่วยวัดเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในการแสดงผลเพื่อความเข้าใจที่ตรงกันและสามารถเปรียบเทียบกับหน่วยวัดมาตรฐานได้สะดวก เป็นผลให้ช่วงความเข้มข้นสำหรับการศึกษามีดังนี้  $100 > 10 > 1 > 0.1 > 0.01$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ช่วงความเข้มข้นดังกล่าวเป็นผลจากการศึกษานี้ต้องการเลียนแบบความเข้มข้นของครีเอตินินที่พบได้ในตัวอย่างเลือดของมนุษย์ โดยช่วงความเข้มข้นที่สามารถพบได้ในเลือดของคนที่สุขภาพดีมีช่วงอยู่ที่ประมาณ 0.6 ถึง 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร [113] และสามารถมีระดับเพิ่มขึ้นสูงได้มากถึง 73.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามที่ได้มีการบันทึกและรายงาน [114] ดังนั้นช่วงความเข้มข้นตั้งแต่ 0.01 ถึง 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในการศึกษานี้จึงครอบคลุมตลอดช่วงระดับความเข้มข้นของครีเอตินินที่สามารถพบได้ในเลือดมนุษย์ทั้งที่ปกติและไม่ปกติ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



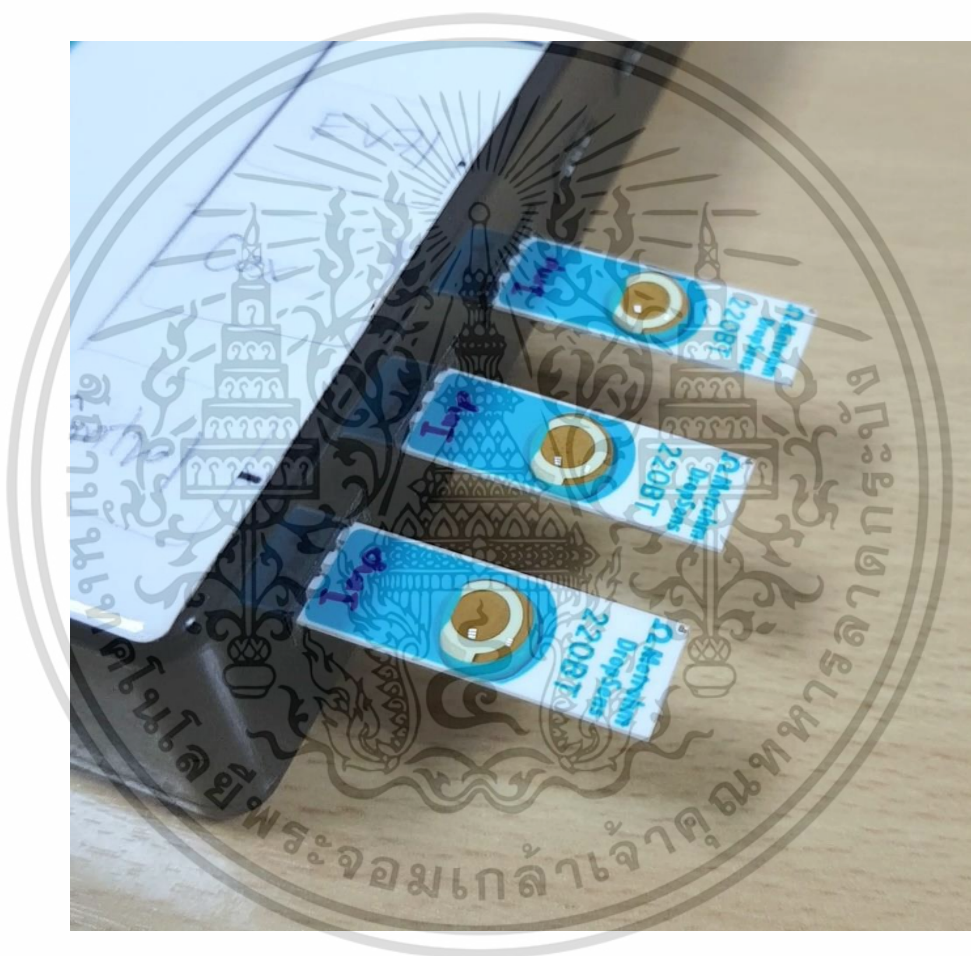
ภาพที่ 3.5 ขั้นตอนการเตรียมสารละลายสำหรับทดสอบ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

### 3.5 การทดลอง

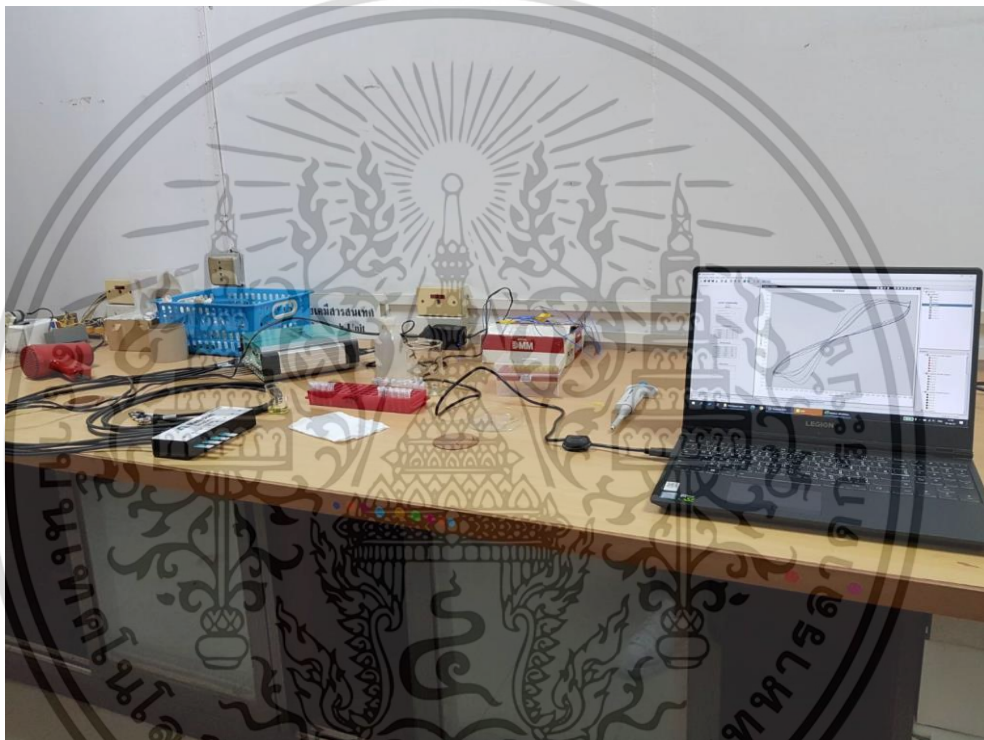
การทดลองเริ่มจากการตั้งค่าของเครื่องตรวจวัดไฟฟ้าเคมี (Potentiostat) ดังนี้ อัตราการสแกนที่ 0.05 โวลต์ต่อวินาที โดยมีขั้นของการสแกน (Stepping) ที่ 0.002 โวลต์ ซึ่งจะทำให้การสแกน 3 วงรอบต่อหนึ่งความเข้มข้นและความต่างศักย์ที่ใช้ในการวิเคราะห์หรือสวิตชิงโพเทนเชียล (Switching potential) เริ่มต้นที่ -0.5 โวลต์ต่อเนื่องไปจนถึง 0.8 โวลต์ โดยจะนำผลจากการสแกนครั้งสุดท้ายมาใช้ในการวิเคราะห์ผลและนำผลการทดลองซ้ำเป็นจำนวนอย่างน้อยสามครั้งมาทำการหาค่าเฉลี่ยเพื่อวิเคราะห์ผลต่อไป เนื่องจากความเสถียรของวัสดุที่ใช้ทำอิเล็กโทรดและพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ขึ้นในแต่ละครั้งอาจมีความคลาดเคลื่อนในการผลิตที่แตกต่างกันออกไปเล็กน้อยขึ้นอยู่กับล็อตที่ผลิตและการเก็บรักษา การสแกนเป็นจำนวนที่มากกว่าหนึ่งครั้งมีจุดประสงค์เพื่อสร้างความเสถียรให้แก่อิเล็กโทรดและชั้นพอลิเมอร์ที่ใช้สำหรับการทดสอบและการทดสอบจำนวนมากครั้งสามารถทำให้ทราบถึงความเสถียรในการตรวจวัดของเซนเซอร์ที่ได้ทำขึ้น โดยในขั้นตอนแรกของการทดลองให้นำสารละลายบัฟเฟอร์ปริมาตร 100 ไมโครลิตร หยดลงบนอิเล็กโทรดทั้งสองแบบให้ครอบคลุมบริเวณขั้วไฟฟ้าทั้งสาม ดังแสดงในภาพที่ 3.6 เพื่อใช้เป็นแหล่งอ้างอิงในการตรวจวัดความต่างศักย์ระหว่างสารละลายที่สนใจ (Analyte) และสารละลายควบคุม (Control solution) หลังจากเสร็จสิ้นกระบวนการแล้ว ทำการล้างอิเล็กโทรดด้วยการใช้น้ำกลั่นชำระล้างสารทดสอบเดิมออกทั้งหมดและทำให้แห้งก่อนดำเนินการทดลองขั้นตอนต่อไปด้วยสารละลายที่ต้องการวิเคราะห์ การล้างอิเล็กโทรดให้ทำการล้างแบบใช้น้ำไหลผ่านบริเวณขั้วไฟฟ้าเพื่อป้องกันความเสียหายต่อพอลิเมอร์ที่อาจเกิดขึ้นจากแรงดันน้ำที่ฉีดลงไปยังอิเล็กโทรดโดยตรง ซึ่งอิเล็กโทรดหนึ่งชิ้นจะใช้ในการทดลองกับสารประเภทเดียวกันที่มีความเข้มข้นแตกต่างกันเท่านั้น การทดลองเริ่มจากสารละลายที่มีความเข้มข้นน้อยที่สุดไปจนถึงความเข้มข้นสูงสุดเสมอและทำการล้างอิเล็กโทรดทุกครั้งหลังเสร็จสิ้นวงรอบการทดสอบด้วยน้ำกลั่นปราศจากไอออน (Deionized water) ก่อนทำการทดลองต่อไปทำให้แน่ใจว่าอิเล็กโทรดนั้นแห้งสนิททุกครั้งเพื่อความเที่ยงตรงของผลการทดลอง การทดลองจะดำเนินการภายใต้สภาพแวดล้อมเปิดโล่งและมีอากาศถ่ายเทได้สะดวกที่อุณหภูมิห้องหรือ 25 องศาเซลเซียสโดยประมาณ โดยแสดงให้เห็นถึงสภาพแวดล้อมพร้อมทั้งวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลองดังภาพที่ 3.7 และจากตารางที่ 3.2 จะเห็นได้ว่าพอลิเมอร์ทั้ง 3 รูปแบบนั้นได้ถูกนำมาทดสอบในรูปแบบประทับแบบโมเลกุลด้วยครีเอตินินเพื่อทดสอบความเฉพาะเจาะจงต่อครีเอตินิน หากผลการทดสอบพบว่าพอลิเมอร์รูปแบบใดมีความเฉพาะเจาะจงต่อครีเอตินิน จึงจะนำไปทดสอบกับตัวควบคุมเชิงลบที่เลือกไว้ให้มีความสัมพันธ์ที่ใกล้เคียงในด้านต่างๆกับสารที่สนใจเพื่อตรวจสอบความความเฉพาะเจาะจงของบริเวณจับที่สร้างขึ้น หลังจากนั้นจึงทดสอบโดยไม่ประทับแบบโมเลกุลกับครีเอตินินเพื่อทดสอบความจำเพาะต่อครีเอตินิน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 3.6 การหดยดสารสำหรับทดลองลงบนอิเล็กทรอนิกส์โทรดสำหรับการทดลอง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 3.7 สภาพแวดล้อมและวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

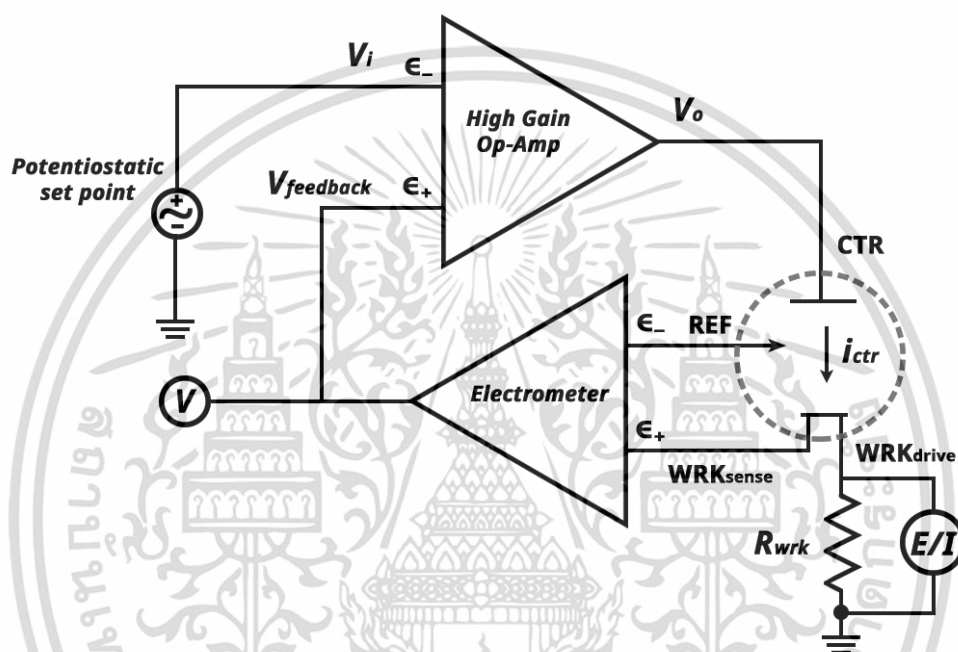
## บทที่ 4

# ผลการทดลองและอภิปราย

### 4.1 การวิเคราะห์ทางไฟฟ้าเคมี

ข้อมูลที่ได้รับจากเครื่องตรวจวัดทางไฟฟ้าเคมีเป็นการบ่งบอกถึงค่าทางไฟฟ้าที่ต้องการตรวจวัดจากสารละลายควบคุมหรือสารละลายที่สนใจในขณะที่ทำการทดสอบ ในรูปของกราฟที่สร้างจากความสัมพันธ์ระหว่างค่าทางไฟฟ้าต่างๆที่ต้องการซึ่งจะแตกต่างกันออกไปตามประสงค์ของผู้ใช้งาน โดยการทดลองนี้ใช้เครื่องมือที่ชื่อว่าโพเทนชิโอสแตต (Potentiostat) โดยเป็นเครื่องมือที่ถูกออกแบบให้สามารถควบคุมค่าศักย์ไฟฟ้าของขั้วไฟฟ้าทำงานที่หลากหลายในเซลล์ไฟฟ้าเคมี (Electrochemical cell) เพื่อตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงความต้านทานของระบบ โดยปกติแล้วจะประกอบไปด้วยขั้วไฟฟ้าทำงาน (Working electrode) ขั้วไฟฟ้าช่วย (Auxillary electrode) และขั้วไฟฟ้าอ้างอิง (Reference electrode) ที่จะมีการตรวจวัดและส่งข้อมูล feedback กันระหว่างขั้วไฟฟ้าเพื่อให้เป็นไปตามข้อกำหนดที่ผู้ใช้งานต้องการ ซึ่งกลไกในการควบคุมกระบวนการต่าง ๆ นั้นแตกต่างกันออกไปขึ้นอยู่กับเทคโนโลยีของผู้ผลิตแต่ละราย [115] หากแต่สามารถอธิบายหลักการทำงานโดยสังเขปดังแสดงตามภาพที่ 4.1 โดยเริ่มจากผู้ใช้งานกำหนดค่าที่ต้องการให้แก่เครื่องมือที่จุด Potentiostat set point ความต่างศักย์ขาเข้า ( $V_i$ ) จะถูกส่งผ่านไปยังออปแอมป์ (Op-Amp) เพื่อขยายออกมาเป็นความต่างศักย์ขาออก ( $V_o$ ) และส่งต่อไปยัง CTR (Counter electrode lead หรือขั้วไฟฟ้าช่วย) จากนั้นกระแสจะถูกส่งผ่านเซลล์ไฟฟ้าเคมีไปยังขั้วไฟฟ้าต่างๆที่อยู่ในระบบ แต่เนื่องจากออปแอมป์มีความต้านทานขาเข้า (Input impedance) ที่สูงทำให้กระแสไม่สามารถผ่านได้จึงสามารถไหลผ่านทาง WRKdrive ได้เท่านั้น และจากภาพจะเห็นได้ว่ากระแสจะวิ่งผ่านตัวต้านทาน ( $R_{wrk}$ ) และมีโวลต์มิเตอร์ (E/I) ที่คอยตรวจวัดความต่างศักย์ที่เปลี่ยนแปลงและไหลผ่านตัวต้านทานที่ทราบค่าความต้านทานและนำมาแปลงเป็นค่ากระแสตามกฎของโอห์ม เมื่อกระแสวิ่งผ่านเซลล์ไฟฟ้าเคมีจะทำให้ความต่างศักย์ลดลงเป็นสัดส่วนกับความต้านทานของสารละลายนั้นๆ ซึ่งความเปลี่ยนแปลงของความต่างศักย์ที่เกิดขึ้นจะเกิดขึ้นเฉพาะที่ขั้วไฟฟ้าทำงาน (WRKsense) ที่เชื่อมต่อกับ WRKdrive เพียงอย่างเดียวเนื่องจากขั้วไฟฟ้าอ้างอิง (REF) ถูกออกแบบมาให้คงความต่างศักย์ไว้ให้คงที่ และเมื่อมีความต่างศักย์ระหว่างขั้วไฟฟ้าอ้างอิง (REF) และขั้วไฟฟ้าทำงาน (WRKsense) Electrometer จะส่งต่อความต่างศักย์นั้นไปยังโวลต์มิเตอร์เพื่อวัดความต่างศักย์ไฟฟ้าที่เกิดขึ้นและป้อนกลับไปยังออปแอมป์เพื่อปรับความต่างศักย์ของขาเข้าทั้งสองให้เท่ากัน ( $V_i = V_{feedback}$ ) [116]

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 4.1 แผนภาพวงจรโพเทนชิโอสแตตอย่างง่าย

ที่มา Neil Spinner, What is a Potentiostat and how does it work?

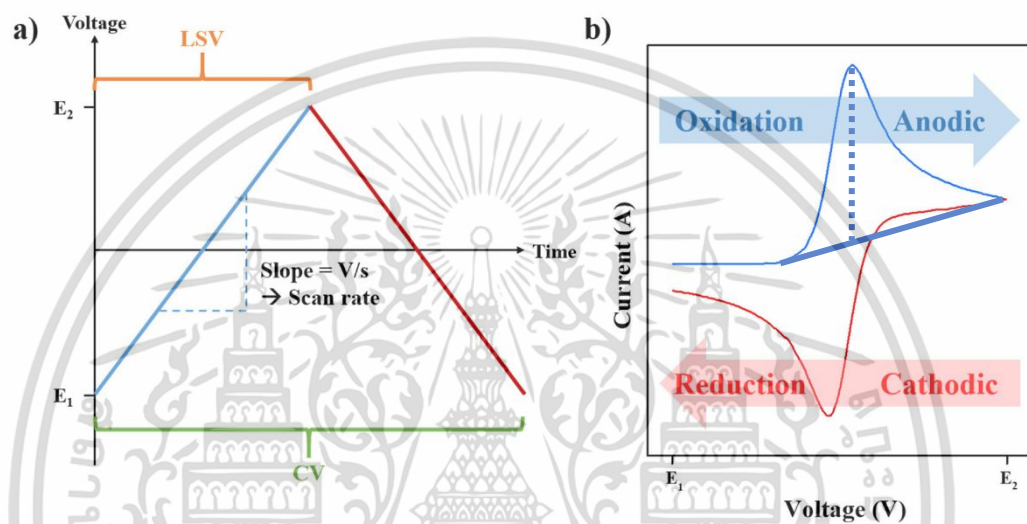
<https://pineresearch.com/shop/kb/theory/instrumentation/what-potentiostat-does/>

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ซึ่งในงานวิจัยนี้ได้เลือกใช้การวิเคราะห์ด้วยโวลแทมเมตรี (Voltammetry) ที่เป็นการตรวจวัดกระแสไฟฟ้าที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาเคมีในขณะที่ค่าศักย์ไฟฟ้าที่กระทำและทำการวิเคราะห์ด้วยการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่ากระแสไฟฟ้าระหว่างสารละลายควบคุมและสารละลายที่สนใจ จากหลากหลายงานวิจัยที่เลือกใช้วิธีการนี้ซึ่งเป็นที่ยอมรับในด้านความเฉพาะเจาะจงและต้นทุนที่ไม่สูงสำหรับการตรวจวัดในเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพ [117-120] โดยผลการทดลองที่ได้จากเครื่องโพเทนชิโอสแตตจะออกมาเป็นในรูปแบบของกราฟเรียกว่าไซคลิกโวลต์แอมโกรม (Cyclic Voltammogram) ซึ่งเป็นกราฟที่พล็อตความสัมพันธ์ระหว่างกระแสและความต่างศักย์ที่เกิดขึ้นด้วยการจ่ายความต่างศักย์ที่ได้ตั้งค่าไว้เป็นวงรอบ โดยที่ต้องประกอบไปด้วย Initial segment (กราฟเส้นสีฟ้า) และ Final Segment (กราฟเส้นสีแดง) ดังแสดงตามภาพที่ 4.2(a) โดยรูปแบบของกราฟอาจจะแตกต่างกันออกไปขึ้นอยู่กับค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ได้แก่ Initial Potential, Switching Potential, Final Potential และอัตราการสแกนหรือความชันของกราฟ

การวิเคราะห์สามารถทำได้จากการวัดจุดสูงสุดของกราฟด้วยโปรแกรม ซึ่งกราฟไซคลิกโวลต์แอมโกรมจะแบ่งจุดสูงสุดออกเป็นฝั่งออกซิเดชันและรีดักชัน โดยโปรแกรมจะทำการหาค่ากระแสไฟฟ้าที่ได้ในการตอบสนองจากจุดสูงสุดของกราฟนั้นๆออกมาเป็นตัวเลขในหน่วยไมโครแอมป์ ซึ่งสามารถตรวจสอบได้ด้วยการลากเส้นจากบริเวณฐานของกราฟออกซิเดชันหรือรีดักชันในกรณีที่ปฏิกิริยาทางเคมีสามารถเกิดขึ้นได้ทั้งแบบไปข้างหน้าและย้อนกลับ จากจุดหนึ่งไปยังอีกจุดหนึ่งแล้วจึงหาค่ากระแสจากความยาวของเส้นตรงที่ทำการลากจากจุดสูงสุดของกราฟและเส้นตั้งฉากกับแกน X มาบรรจบกับเส้นตรงที่ได้ทำการกำหนดไว้บริเวณฐานของกราฟ ดังแสดงในภาพที่ 4.2(b) เมื่อได้ค่ากระแสแล้วจึงจะนำมาทำการคำนวณหาความแตกต่างของกระแส โดยการนำค่ากระแสของสารละลายควบคุมที่ไม่มีสารที่ต้องการตรวจวิเคราะห์ที่กลับกับค่ากระแสที่ได้จากการทดสอบสารละลายที่ต้องการวิเคราะห์ เช่นเดียวกันกับความเข้มข้นอื่นๆของสารละลายที่ทำการทดสอบต้องมีการเปรียบเทียบกับค่ากระแสที่เกิดจากสารละลายควบคุมซึ่งจะถือเป็นค่ากระแสสำหรับการตอบสนองของเซนเซอร์ต่อสารละลายทดสอบนั้นๆ กล่าวคือเมื่อโมเลกุลเป้าหมายเข้าจับกับตัวรับที่สังเคราะห์ขึ้นส่งผลให้กระแสมีค่าสูงขึ้น เนื่องจากเมื่อมีการจับกันระหว่างโมเลกุลเป้าหมายและตัวรับที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นเพื่อให้ความเฉพาะเจาะจงต่อโมเลกุลนั้นๆ โดยที่โมเลกุลดังกล่าวจะเข้าไปเติมช่องว่างบนพอลิเมอร์ที่เกิดขึ้นจากการประทับแบบโมเลกุล ส่งผลให้พอลิเมอร์มีค่าความต้านทานลดลงและกระแสไฟฟ้าที่ไหลผ่านสารทดสอบไปยังขั้วไฟฟ้าจึงตรวจวัดได้ค่าที่สูงขึ้นเมื่อความเข้มข้นสูงขึ้น

[121]



ภาพที่ 4.2 (a) กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความต่างศักย์กับเวลา และ  
(b) กราฟไซคลิกโวลแทมโมแกรม (Cyclic Voltammogram)

ที่มา Kim Taewhan, Choi Woosung, Shin Heon-Cheol, Choi Jae-Young, Kim Ji Man, Park Min-Sik, Yoon Won-Sub.

Mini-Review Applications of Voltammetry in Lithium Ion Battery Research. J. Electrochem. Sci. Technol Journal of Electrochemical Science and Technology.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

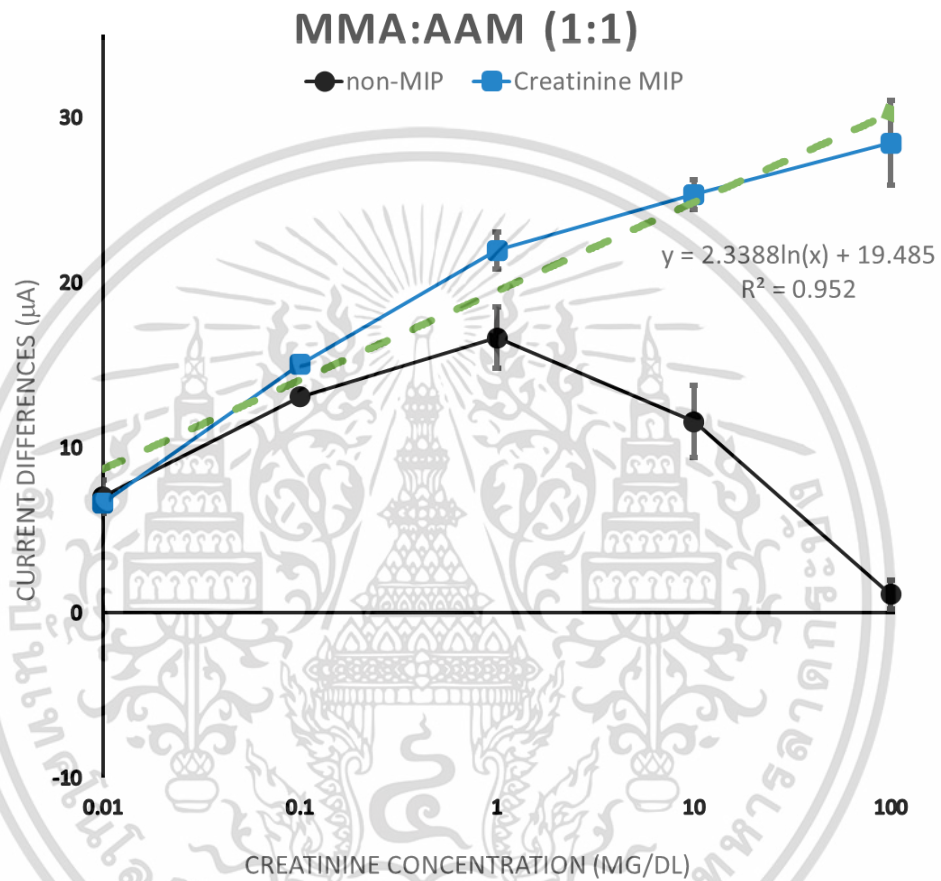
จากการศึกษาพบว่าพอลิเมอร์ที่ได้รับการประทับแบบโมเลกุลซึ่งประกอบไปด้วยคู่ฟังก์ชัน นอลมोनอเมอร์เมทิลเมทาคริเลต (MMA) และอะคริลาไมด์ (AAM) ได้แสดงให้เห็นถึงการตอบสนองที่มีนัยสำคัญต่อสารละลายครีเอตินินเมื่อเปรียบเทียบกับพอลิเมอร์รูปแบบเดียวกันที่ไม่ได้รับการประทับแบบโมเลกุลด้วยครีเอตินิน โดยที่การตอบสนองมีความแตกต่างของกระแสไฟฟ้ามากขึ้นเมื่อความเข้มข้นของครีเอตินินเพิ่มขึ้นหากเทียบกับสารละลายควบคุมและพบว่าการตอบสนองที่เป็นความสัมพันธ์แบบเชิงเส้นกับความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นของครีเอตินิน ในขณะที่พอลิเมอร์ที่ไม่ได้รับการประทับแบบโมเลกุลมีการตอบสนองที่เพิ่มขึ้นจนถึงจุดหนึ่งและลดลงเมื่อความเข้มข้นของครีเอตินินเพิ่มมากขึ้น ดังแสดงตามภาพที่ 4.3 สาเหตุของการตอบสนองในช่วงแรกเกิดจากการที่โมเลกุลที่เลือกใช้ในการสังเคราะห์พอลิเมอร์นั้นมีความเป็นขั้วสูง จึงส่งผลให้สามารถมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างฟังก์ชัน นอลมोनอเมอร์และสารละลายที่ทำการทดสอบผ่านทางพื้นผิวด้านนอกซึ่งสัมผัสกันโดยตรง ทำให้เกิดการเหนี่ยวนำกระแสไฟฟ้าแม้ว่าจะไม่มีบริเวณจับก็ตาม แต่เมื่อความเข้มข้นเพิ่มขึ้นผลของการประทับแบบโมเลกุลจึงเข้ามามีบทบาทในการตอบสนองมากขึ้น การประทับแบบโมเลกุลจึงแสดงให้เห็นถึงผลของการสร้างความจำเพาะให้แก่พอลิเมอร์ได้เป็นอย่างดี

ข้อมูลที่ได้รับจากเครื่องตรวจวัดทางไฟฟ้าเคมีสำหรับการทดลองกับครีเอตินิน ดังแสดงตามตารางที่ 4.1 เมื่อทำการวิเคราะห์และสร้างกราฟจากข้อมูลข้างต้นจะพบว่าการตอบสนองต่อความเข้มข้นของครีเอตินินที่เพิ่มขึ้นสำหรับพอลิเมอร์ที่ได้รับการประทับแบบโมเลกุลนั้นมีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับกรณีที่ไม่ประทับแบบโมเลกุล จะเห็นได้ว่าค่ากระแสโดยเฉลี่ยของพอลิเมอร์ที่ได้รับการประทับแบบโมเลกุลนั้นมีค่าสูงขึ้นเมื่อความเข้มข้นมากขึ้น เนื่องจากในทางไฟฟ้าเคมีค่ากระแสจะแปรผันตรงกับความเข้มข้นของสารละลาย [122] หากแต่เมื่อเปรียบเทียบกับพอลิเมอร์ที่ไม่ได้รับการประทับแบบโมเลกุลจะพบว่าเมื่อความเข้มข้นมากขึ้นค่ากระแสที่ตรวจวัดได้กลับมีค่าลดลง ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการประทับแบบโมเลกุลที่เข้ามามีบทบาทในการบ่งบอกความจำเพาะของพอลิเมอร์ต่อครีเอตินิน

ตารางที่ 4.1 การตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ประกอบด้วย Methyl methacrylate และ Acrylamide เมื่อทดสอบกับครีเอตินิน

ความเข้มข้นสาร ทดสอบ (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)	ค่ากระแสไฟฟ้าจากการทดลอง (ไมโครแอมป์)			ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน
	1	2	3		
ลอกแบบโมเลกุล (imprint)					
0.01	9.38	6.17	5.59	6.66	1.16
0.1	12.18	13.39	13.64	15.04	0.81
1	20.51	16.35	13.09	21.94	2.26
10	6.58	14.66	13.52	25.33	1.84
100	-0.89	1.97	2.22	28.45	5.13
ไม่ลอกแบบโมเลกุล (non-imprint)					
0.01	6.55	7.88	5.56	7.05	2.04
0.1	14.17	15.77	15.19	13.07	0.78
1	20.51	20.77	24.55	16.65	3.72
10	23.71	24.92	27.33	11.59	4.37
100	31.3	31.51	22.53	1.11	1.71

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 4.3 กราฟการตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ประกอบไปด้วย Methyl methacrylate และ Acrylamide แบบประทับและไม่ประทับโมเลกุล เมื่อทำการทดสอบกับครีเอตินิน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เมื่อทำการเปรียบเทียบกับพอลิเมอร์อีก 2 รูปแบบที่ได้รับการประทับแบบโมเลกุลด้วย ครีเอตินินจากข้อมูลตามตารางที่ 4.2 และนำมาสร้างกราฟตามภาพที่ 4.4 และ 4.5 ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าการตอบสนองของพอลิเมอร์ทั้งสองรูปแบบนั้น มีการตอบสนองต่อครีเอตินินในระดับหนึ่งแต่เมื่อเปรียบเทียบกับ การตอบสนองของพอลิเมอร์รูปแบบที่ 1 จะพบว่ามีการตอบสนองในระดับที่ต่ำกว่า โดยตลอดช่วงความเข้มข้นที่ทำการทดสอบพบว่าพอลิเมอร์รูปแบบที่ 1 มีความแตกต่างของค่ากระแสไฟฟ้าในการตอบสนองต่อครีเอตินินที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับพอลิเมอร์รูปแบบที่ 2 และ 3 โดยเฉลี่ยที่ 2.7 เท่า และ 22 เท่า แสดงให้เห็นว่าเมื่อมีการจับกันของโมเลกุลเป้าหมายและบริเวณจับบนพอลิเมอร์ที่ถูกสร้างขึ้น ทำให้เกิดการเหนี่ยวนำไฟฟ้าจากขั้วไฟฟ้าทำงาน (Working electrode) ไปยังขั้วไฟฟ้าช่วย (Auxillary electrode) ผ่านทางสารละลายทดสอบซึ่งแสดงถึงการนำไฟฟ้าเมื่อโมเลกุลของครีเอตินินเข้ามาเติมช่องว่างที่ถูกสร้างขึ้นเปรียบเสมือนวงจรไฟฟ้าที่ครบวงจรจึงทำให้สามารถเหนี่ยวนำไฟฟ้าได้ เป็นผลมาจากฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ทั้งสองที่นำมาเป็นส่วนประกอบของพอลิเมอร์มีปริมาณอิเล็กตรอนที่พร้อมสร้างพันธะเป็นจำนวนมาก ทำให้สามารถเกิดพันธะได้ง่ายจึงส่งผลให้การมีส่วนร่วมในการสังเคราะห์พอลิเมอร์เกิดขึ้นได้เป็นอย่างดี [104] และจากภาพที่ 4.3 จะพบว่าการตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ประทับและไม่ประทับแบบโมเลกุลที่ความเข้มข้น 0.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรนั้นมีการตอบสนองต่อความเข้มข้นของครีเอตินินที่ไม่ทับซ้อนและแยกออกจากกันอย่างชัดเจน แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการแยกแยะปริมาณครีเอตินินที่มีอยู่ในสารละลายที่ความเข้มข้นนั้นๆ กล่าวคือเมื่อนำสารละลายครีเอตินินมาทดสอบเซนเซอร์จะสามารถระบุได้ว่าสารละลายนั้นมีครีเอตินินอยู่เท่าใดในความเข้มข้นน้อยที่สุดที่สามารถตรวจวัดได้ที่ 0.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยเรียกว่า “ขีดจำกัดการตรวจหา (Limit of Detection : LOD) ” [123] จึงถือว่าค่าขีดจำกัดในการตรวจหาของพอลิเมอร์การศึกษานี้คือ 0.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

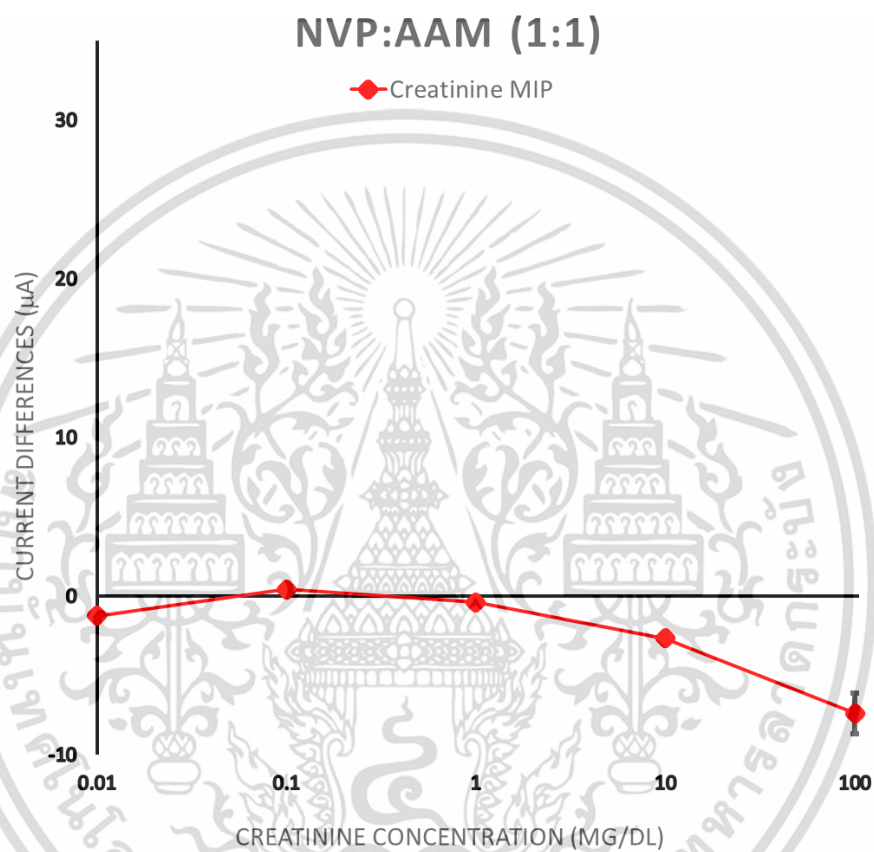
ตารางที่ 4.2 การตอบสนองของพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลที่ประกอบด้วย

N-vinylpyrrolidone : Acrylamide และ N-vinylpyrrolidone เพียงอย่างเดียว

เมื่อทดสอบกับครีเอตินิน

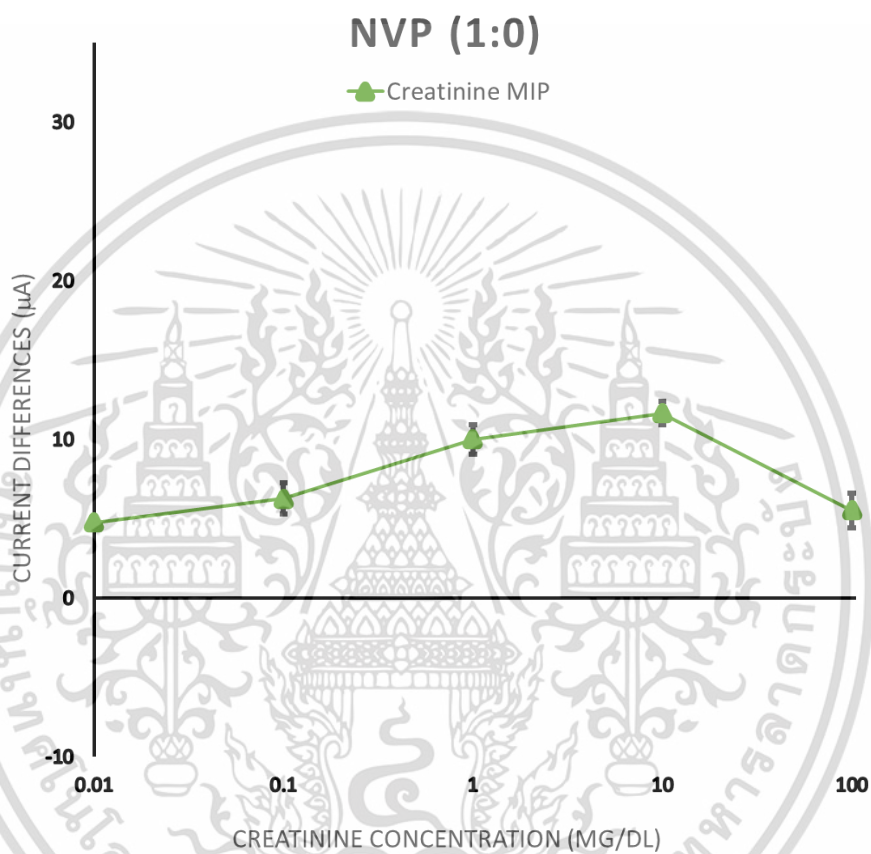
ความเข้มข้นสาร ทดสอบ (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)	ค่ากระแสไฟฟ้าจากการทดลอง (ไมโครแอมป์)			ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน
	1	2	3		
N-vinylpyrrolidone (NVP) และ Acrylamide (AAM)					
0.01	-0.63	-1.96	-1.11	-1.23	0.67
0.1	-0.17	0.28	0.84	0.43	0.36
1	0.01	-1.05	-0.10	-0.38	0.58
10	-2.95	-2.33	-2.71	-2.66	0.31
100	-10.15	-5.08	-6.94	-7.39	2.56
N-vinylpyrrolidone (NVP)					
0.01	3.97	5.03	5.33	4.77	0.72
0.1	5.87	8.44	4.51	6.27	1.99
1	9.47	12.07	8.49	10.01	1.85
10	10.91	13.33	10.71	11.65	1.46
100	4.74	8.00	3.82	5.52	2.20

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 4.4 กราฟการตอบสนองของพอลิเมอร์แบบพิมพ์ประตัมโมเลกุลที่ประกอบไปด้วย N-vinylpyrrolidone และ Acrylamide เมื่อทำการทดสอบกับครีเอตินิน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



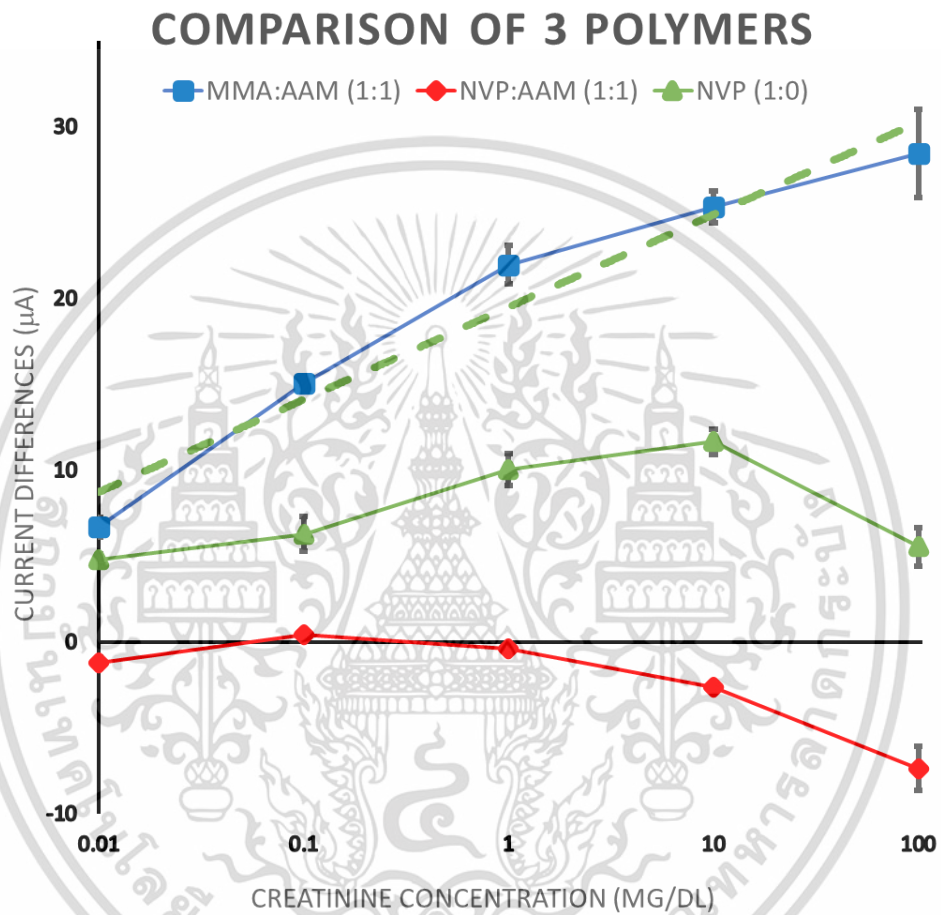
ภาพที่ 4.5 กราฟการตอบสนองของพอลิเมอร์แบบพิมพ์ประตัทโมเลกุลที่ประกอบไปด้วย N-vinylpyrrolidone เมื่อทำการทดสอบกับครีเอตินิน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

การตอบสนองต่อครีเอตินินของพอลิเมอร์รูปแบบที่ 2 ดังแสดงตามภาพที่ 4.4 ซึ่งประกอบด้วย ฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ไวนิลไพโรลิโดน (NVP) และอะคริลาไมด์ (AAM) จะพบว่าเมื่อเปรียบเทียบ ความแตกต่างของค่ากระแสระหว่างสารละลายที่มีครีเอตินินและสารละลายควบคุม จะพบว่ามีความ แตกต่างจากสารละลายควบคุมเพียงเล็กน้อยเท่านั้นและการตอบสนองต่อความเข้มข้นยังมีการทับ ซ้อนกับความเข้มข้นในช่วงอื่นหรืออีกนัยหนึ่งคือพอลิเมอร์ไม่สามารถระบุการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น ของกระแสไฟฟ้าระหว่างสารละลายครีเอตินินและสารละลายควบคุมที่ไม่มีครีเอตินินอยู่ได้จึงเป็นผล ให้มีการตอบสนองต่อครีเอตินินต่ำที่สุดในตัวเลือกจากการทดลอง ดังนั้นพอลิเมอร์ที่ประกอบไปด้วย ไวนิลไพโรลิโดนและอะคริลาไมด์จึงไม่ใช่ตัวเลือกที่เหมาะสมสำหรับการตรวจวัดครีเอตินินด้วยวิธีการ ในการทดลองนี้

ในส่วนของพอลิเมอร์รูปแบบที่ 3 ที่ใช้ฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ไวนิลไพโรลิโดน (NVP) เป็น ส่วนประกอบในการสังเคราะห์พอลิเมอร์เพียงอย่างเดียว มีการตอบสนองต่อครีเอตินินดังแสดงตาม ภาพที่ 4.5 พบว่าพอลิเมอร์มีการตอบสนองต่อความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นของครีเอตินินและลดลงที่ความ เข้มข้นสุดท้ายของการทดลอง ซึ่งพบว่าจากกราฟการตอบสนองของสัญญาณจากการทดลองมีความ แปรปรวน (Variation) ที่ซ้ำซ้อนกันในแต่ละช่วงความเข้มข้นของครีเอตินินและมีระดับการ เปลี่ยนแปลงของค่ากระแสไฟฟ้าที่ซ้ำซ้อนกับการตอบสนองในช่วงความเข้มข้นอื่น กล่าวคือเซนเซอร์ ไม่สามารถแยกแยะความเข้มข้นของครีเอตินินได้ถึงแม้ว่าจะมีการตอบสนองที่เพิ่มขึ้นตามความ เข้มข้นบางส่วน หากแต่มีการทับซ้อนของการตอบสนองที่ความเข้มข้นอื่นด้วยเช่นกัน จึงสรุปได้ว่า พอลิเมอร์ที่ใช้ส่วนประกอบไวนิลไพโรลิโดนในการสังเคราะห์เพียงอย่างเดียวนั้นไม่ใช่พอลิเมอร์ที่จะ เป็นทางเลือกสำหรับการตรวจวัดครีเอตินิน

จากการเปรียบเทียบการตอบสนองของพอลิเมอร์ทั้ง 3 รูปแบบ ดังภาพที่ 4.6 จะพบว่าพอลิเมอร์ ที่ใช้ฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์เมทิลเมทาคริเลต (MMA) และอะคริลาไมด์ (AAM) เป็นส่วนประกอบใน การสังเคราะห์นั้นมีการตอบสนองต่อครีเอตินินที่มีความสัมพันธ์แบบเชิงเส้นกับความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น และมีการตอบสนองที่สามารถสะท้อนถึงปริมาณของครีเอตินินได้เป็นอย่างดี ในทางกลับกันพอลิเมอร์ อีก 2 รูปแบบซึ่งใช้ส่วนประกอบที่ต่างกันออกไปมีการตอบสนองต่อการเพิ่มขึ้นของปริมาณครีเอตินิน ในช่วงความเข้มข้นต่างๆที่ซ้ำซ้อนกับการตอบสนองในช่วงความเข้มข้นสำหรับทดสอบ ซึ่งชี้ให้เห็นว่า พอลิเมอร์ทางเลือกที่นำมาทดสอบทั้งสองรูปแบบที่มีส่วนประกอบของฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ ไวนิลไพโรลิโดนและอะคริลาไมด์หรือไวนิลไพโรลิโดนเพียงชนิดเดียวนั้นไม่สามารถคัดแยกความ แตกต่างของปริมาณครีเอตินินที่เพิ่มขึ้นในสารละลายได้



ภาพที่ 4.6 เปรียบเทียบการตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ได้รับการปรับแบบโมเลกุลทั้ง 3 รูปแบบ เมื่อทดสอบกับครีเอตินิน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## 4.2 ความจำเพาะของพอลิเมอร์

การประทับแบบโมเลกุลบนพอลิเมอร์เป็นการสร้างความเฉพาะเจาะจงให้แก่พอลิเมอร์ต่อโมเลกุลที่ทำการพิมพ์ประทับด้วยการสร้างช่องว่างและอันตรกิริยาที่มีความเฉพาะต่อโมเลกุลต้นแบบ โดยวิธีการที่เลือกใช้ในการทดลองนี้คือวิธีการพิมพ์บนพื้นผิว (Surface imprinting) ที่มีข้อได้เปรียบจากการนำโมเลกุลต้นแบบออกจากพอลิเมอร์ได้ง่ายเพื่อเปิดโอกาสให้โมเลกุลเป้าหมายสามารถจับกับบริเวณจับได้มากขึ้น [124] จากการทดลองแสดงให้เห็นว่าการตอบสนองระหว่างพอลิเมอร์ชนิดเดียวกันที่ได้รับการประทับแบบโมเลกุลและไม่ได้รับการประทับแบบโมเลกุลนั้นมีความแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัด ซึ่งเป็นผลโดยตรงจากการประทับแบบโมเลกุลที่สร้างความจำเพาะให้แก่พอลิเมอร์ต่อครีเอตินิน หากแต่ว่าโมเลกุลที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงหรือสามารถพบปะปนอยู่ในตัวอย่างที่ต้องการทดสอบได้นั้นอาจรบกวนประสิทธิภาพในการตรวจจับของพอลิเมอร์ ในขั้นตอนต่อไปจึงต้องการทดสอบความจำเพาะของพอลิเมอร์ต่อสารอื่นๆที่สามารถพบปะปนอยู่กับโมเลกุลเป้าหมายหรือมีโครงสร้างทางเคมีที่มีความคล้ายคลึงกันเพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพของพอลิเมอร์ที่ได้รับการประทับแบบโมเลกุลในการจำแนกโมเลกุลที่ต้องการออกจากโมเลกุลอื่นๆ

ตัวควบคุมเชิงลบ (Negative control) ในการศึกษาที่ถูกนำมาใช้เพื่อทดสอบความจำเพาะ (Specificity) ของพอลิเมอร์ที่ได้รับการประทับแบบโมเลกุล เพื่อแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของพอลิเมอร์และวิธีการประทับแบบโมเลกุลในการจำแนกครีเอตินินออกจากโมเลกุลอื่นที่คล้ายคลึงกัน หรือสามารถพบรวมอยู่กับโมเลกุลเป้าหมายที่ต้องการตรวจวิเคราะห์ โดยสารที่เลือกนำมาทดสอบตัวแรกคือ N-hydroxysuccinimide (NHS) มีโครงสร้างทางเคมีที่มีความคล้ายคลึงกับครีเอตินิน ดังแสดงตามภาพที่ 4.7 และมีน้ำหนักโมเลกุลใกล้เคียงกัน โดยมีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ที่ 115.09 กรัมต่อโมลาร์ ในขณะที่ครีเอตินินมีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ที่ 113.12 กรัมต่อโมลาร์ โดยมีค่ากระแสไฟฟ้าจากการทดลองดังแสดงตามตารางที่ 4.3 และเมื่อนำมาสร้างกราฟดังแสดงในภาพที่ 4.8 จะพบว่าพอลิเมอร์มีการตอบสนองต่อตัวควบคุมเชิงลบที่ต่ำตลอดช่วงความเข้มข้นของการทดลองเมื่อเปรียบเทียบกับ การตอบสนองต่อครีเอตินิน สังเกตได้ว่าการตอบสนองเพิ่มขึ้นเล็กน้อยที่ช่วงความเข้มข้นระหว่าง 0.01 ถึง 0.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งคาดว่าเป็นผลมาจากอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นบริเวณผิวของพอลิเมอร์กับโมเลกุลที่ทำการทดสอบ เนื่องจากฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ทั้งสองที่เลือกใช้นั้นมีความเป็นขั้วสูงทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของสารทดสอบและผิวของพอลิเมอร์และเกิดการนำไฟฟ้าจากผิวพอลิเมอร์ไปสู่ขั้วไฟฟ้าข้างเคียง [18] แต่เมื่อความเข้มข้นเพิ่มมากขึ้นบริเวณจับที่มีความจำเพาะต่อครีเอตินินได้เข้ามามีบทบาทสำคัญในการจำกัดการเหนี่ยวนำไฟฟ้าของพอลิเมอร์เมื่อสารที่ไม่ใช่ครีเอตินินไม่สามารถจับกับบริเวณจับได้เป็นผลให้การเหนี่ยวนำไฟฟ้าไม่เกิดขึ้น แสดงให้เห็นถึงบริเวณจับที่ถูกสร้างขึ้นบนพอลิเมอร์มีความเฉพาะเจาะจงต่อโมเลกุลของครีเอตินินมากกว่ากว่าสารที่มี

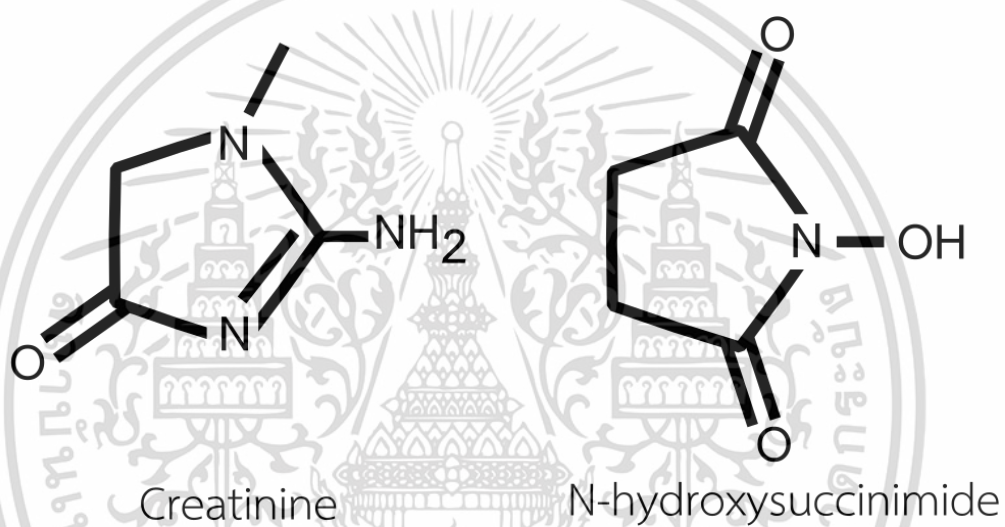
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

โครงสร้างใกล้เคียงกัน ซึ่งเป็นเหตุมาจากการประทับแบบโมเลกุลจะมีการปฏิสัมพันธ์กันระหว่างโมเลกุลต้นแบบและฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์โดยใช้แรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลแบบมีขั้ว (dipole-dipole interaction) ซึ่งเป็นการปฏิสัมพันธ์กันระหว่างโมเลกุลที่มีทั้งขั้วประจุบวกและขั้วประจุลบแยกกัน อยู่ภายในโมเลกุลเดียวกัน [125] ในกรณีของครีเอตินินและฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์จะปฏิสัมพันธ์กันผ่านทางพันธะไฮโดรเจนทั้งในขั้นตอนการประทับแบบโมเลกุลและการตรวจจับโมเลกุลเป้าหมาย [93] แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการประทับแบบโมเลกุลที่สามารถสร้างช่องว่างให้มีความเฉพาะเจาะจงต่อครีเอตินินได้เป็นอย่างดี เช่นเดียวกับ D-glucose ที่นำมาเป็นตัวเลือกในการทดสอบเนื่องจากเป็นสารที่สามารถพบได้ในเลือดมนุษย์ทั้งในสภาวะปกติและภาวะที่มีความผิดปกติเกิดขึ้นกับร่างกายที่อาจแทรกแซงและทำให้เกิดสัญญาณรบกวนในการตรวจวัด ที่จะเป็นสาเหตุให้การตรวจวิเคราะห์ขาดความแม่นยำ จากการนำข้อมูลมาสร้างกราฟตามภาพที่ 4.9 จะพบว่ามี การตอบสนองที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับการตอบสนองที่ทดสอบด้วยครีเอตินิน เนื่องจากเมื่อกลูโคสถูกทำลายโมเลกุลของกลูโคสนั้นไม่ได้แตกตัวเป็นไอออนปะปนไปในน้ำ หากแต่เป็นการที่หมู่ฟังก์ชันไฮดรอกซิล (Hydroxyl group) ของโมเลกุลกลูโคสทำปฏิกิริยากับโมเลกุลของน้ำโดยใช้แรงยึดเหนี่ยวแบบมีขั้วซึ่งมีความแข็งแรงมากกว่าแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลของกลูโคส ซึ่งกลูโคสเองไม่ใช่สารประเภทอิเล็กโทรไลต์จึงไม่สามารถนำไฟฟ้าได้และด้วยขนาดของโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่กว่าครีเอตินินจึงมีโครงสร้างที่แตกต่างจากโมเลกุลต้นแบบที่ได้ทำการลอกแบบโมเลกุลไว้จึงไม่สามารถทำให้เกิดการตอบสนองของพอลิเมอร์ เมื่อนำการตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ประกอบด้วยเมทิลเมทาคริเลต (MMA) และอะคริลาไมด์ (AAM) ต่อตัวควบคุมเชิงลบมาเปรียบเทียบกับ การตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ทำการทดสอบกับครีเอตินินดังภาพที่ 4.10 จะพบว่าตัวควบคุมเชิงลบนั้นมีการตอบสนองที่แยกออกจากครีเอตินินอย่างชัดเจนและไม่มีการตอบสนองเข้ามารบกวนการตอบสนองของพอลิเมอร์ต่อครีเอตินิน โดยพอลิเมอร์ที่ได้รับการประทับแบบโมเลกุลนั้นมีการตอบสนองต่อครีเอตินินสูงกว่าการตอบสนองต่อตัวควบคุมเชิงลบที่ทั้งสองโดยเฉลี่ยที่ 10.7 เท่า แสดงให้เห็นถึงความเฉพาะเจาะจงของพอลิเมอร์ที่มีต่อครีเอตินินเป็นอย่างมากถึงแม้จะมีโมเลกุลที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับครีเอตินินอยู่ก็ตาม

**ตารางที่ 4.3** การตอบสนองของพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลที่ประกอบด้วย  
Methyl methacrylate และ Acrylamide เมื่อทดสอบกับตัวควบคุมเชิงลบ

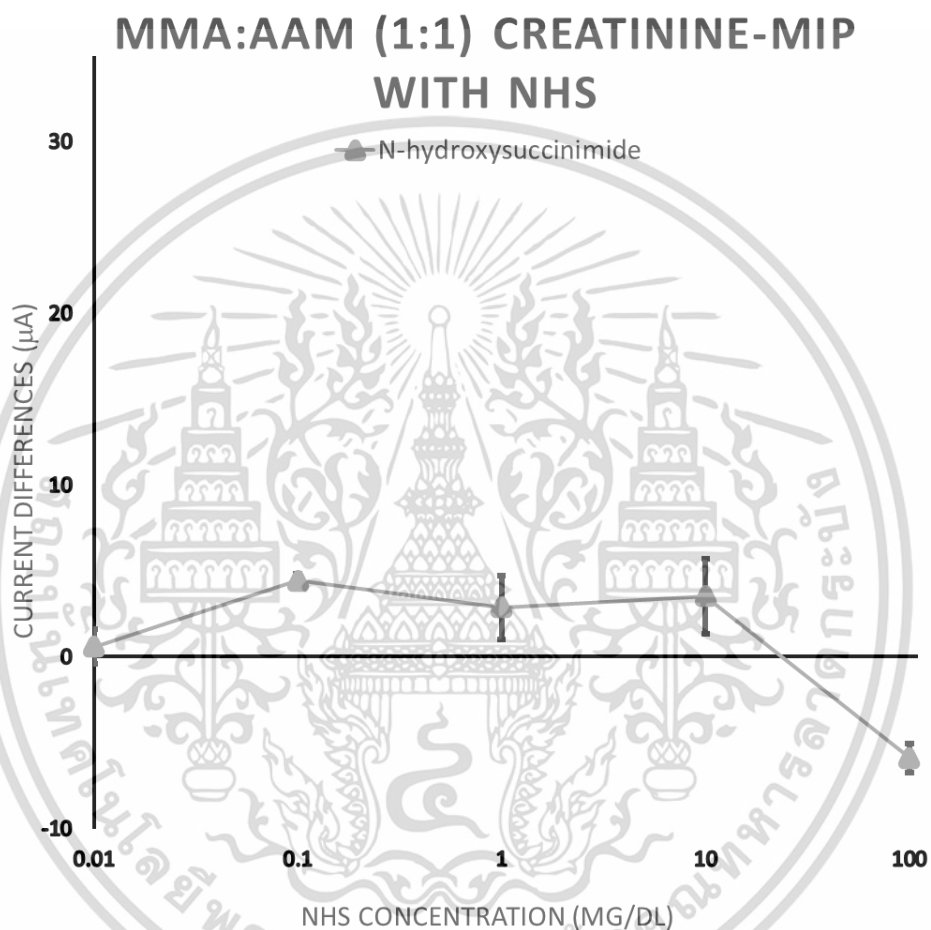
ความเข้มข้นสาร ทดสอบ (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)	ค่ากระแสไฟฟ้าจากการทดลอง (ไมโครแอมป์)			ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน
	1	2	3		
N-hydroxysuccinimide (NHS)					
0.01	0.98	0.61	0.19	0.60	0.40
0.1	3.11	4.67	5.51	4.43	1.22
1	3.12	-0.02	5.54	2.88	2.79
10	2.42	3.19	5.01	3.54	1.33
100	-7.66	-6.14	-3.84	-5.88	1.92
D-glucose					
0.01	-4.94	-6.18	-5.67	-5.59	0.6.
0.1	-3.08	-3.62	-3.63	-3.44	0.31
1	2.01	2.24	2.64	2.60	0.32
10	2.17	2.69	2.39	2.42	0.26
100	-1.49	-0.53	-3.12	-1.71	1.31

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 4.7 โครงสร้างโมเลกุลของครีเอตินินและ N-hydroxysuccinimide

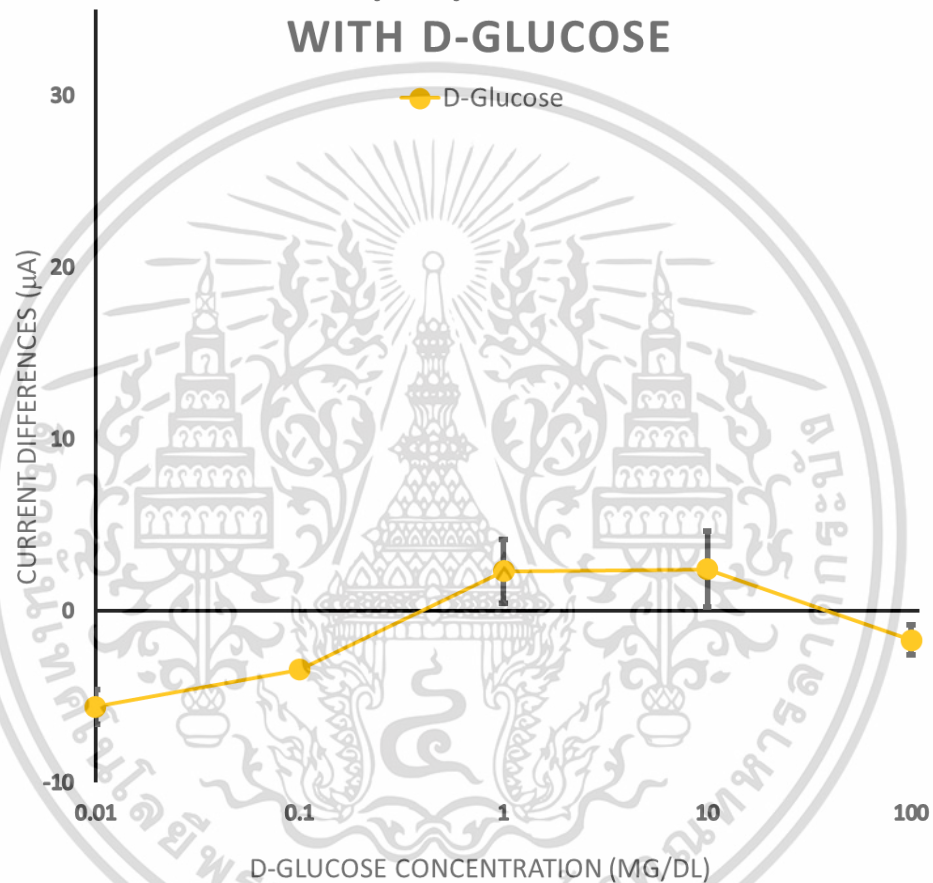
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 4.8 การตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ได้รับการพิมพ์ประทับโมเลกุล ซึ่งประกอบไปด้วย Methyl methacrylate และ Acrylamide เมื่อทำการทดสอบกับ N-hydroxysuccinimide

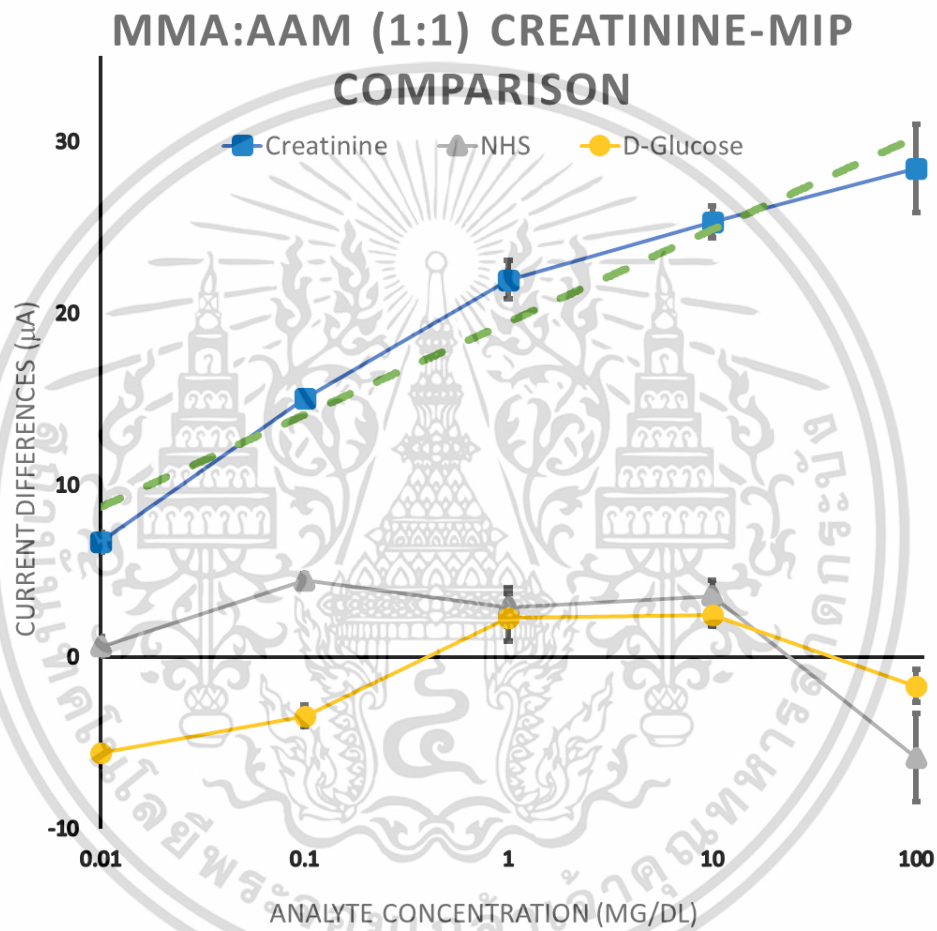
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

### MMA:AAM (1:1) CREATININE-MIP WITH D-GLUCOSE



ภาพที่ 4.9 การตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ได้รับการพิมพ์ประทับโมเลกุลด้วยครีเอตินิน ซึ่งประกอบไปด้วย Methyl methacrylate และ Acrylamide เมื่อทำการทดสอบกับ D-glucose

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 4.10 เปรียบเทียบการตอบสนองของพอลิเมอร์ที่ได้รับการปรับแบบโมเลกุลด้วยครีเอตินิน เมื่อทำการทดสอบกับครีเอตินินและตัวควบคุมเชิงลบ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

### 5.1 สรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาการตรวจจับครีเอตินินด้วยเทคนิคพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลสามารถสรุปได้ดังนี้

1. พอลิเมอร์ที่มีส่วนประกอบของฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์เมทิลเมทาคริเลต (MMA) และอะคริลาไมด์ (AAM) ซึ่งได้รับการพิมพ์ประทับแบบโมเลกุลสามารถสร้างความเฉพาะเจาะจงต่อครีเอตินินให้แก่พอลิเมอร์ได้เป็นอย่างดี ซึ่งเป็นผลให้พอลิเมอร์สามารถระบุการมีอยู่ของครีเอตินินได้เมื่อเทียบกับพอลิเมอร์รูปแบบเดียวกันที่ไม่ได้รับการพิมพ์ประทับแบบโมเลกุล ดังภาพที่ 4.3 แสดงให้เห็นถึงการตอบสนองของพอลิเมอร์ต่อครีเอตินินที่และยังเป็นการตอบสนองที่เป็นความสัมพันธ์แบบเชิงเส้นตลอดช่วงความเข้มข้น 0.01 ถึง 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งครอบคลุมค่าปกติที่สามารถตรวจพบได้ในเลือดมนุษย์ พร้อมค่าขีดจำกัดการตรวจหา (Limit of detection) ที่ 0.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
2. การตอบสนองของพอลิเมอร์ทั้ง 3 รูปแบบต่อครีเอตินินสามารถเรียงลำดับความไว (Sensitivity) จากมากไปน้อยได้ดังนี้ เมทิลเมทาคริเลต (MMA) และอะคริลาไมด์ (AAM) -> ไวนิลไพโรลิโดน (NVP) -> ไวนิลไพโรลิโดน (NVP) และอะคริลาไมด์ (AAM) โดยที่พอลิเมอร์ที่มีส่วนประกอบของฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ เมทิลเมทาคริเลต (MMA) และอะคริลาไมด์ (AAM) นั้นมีความต่างของค่ากระแสไฟฟ้าเมื่อเปรียบเทียบการตอบสนองต่อครีเอตินินกับสารละลายควบคุมที่สูงกว่าพอลิเมอร์รูปแบบอื่นโดยเฉลี่ยที่ 2.7 เท่า และ 22 เท่า ตามลำดับ บ่งบอกถึงความไวในการตอบสนองต่อการมีอยู่ของครีเอตินินในสารทดสอบที่โดดเด่นเหนือพอลิเมอร์รูปแบบอื่นในการศึกษานี้
3. ความเฉพาะเจาะจง (Specificity) ของพอลิเมอร์มีส่วนประกอบฟังก์ชันนอลมอนอเมอร์ เมทิลเมทาคริเลต (MMA) และอะคริลาไมด์ (AAM) ได้มีการเปรียบเทียบการตอบสนองต่อตัวควบคุมเชิงลบทั้ง 2 ได้แก่ N-hydroxysuccinimide และ D-glucose กับครีเอตินิน ดังแสดงตามภาพที่ 4.10 จะพบว่าการตอบสนองต่อตัวควบคุมเชิงลบที่ต่ำเมื่อเทียบกับครีเอตินิน โดยที่ที่มีการตอบสนองต่อครีเอตินินสูงกว่าตัวควบคุมเชิงลบโดยเฉลี่ย 10.7 เท่า และไม่มีสัญญาณการตอบสนองของพอลิเมอร์ต่อตัวควบคุมเชิงลบเข้าไปรบกวนการตอบสนองต่อครีเอตินินตลอดช่วงความเข้มข้นของการทดสอบ แสดงให้เห็นถึงความจำเพาะจงต่อครีเอตินิน ซึ่งสามารถแยกแยะครีเอตินินออกจากสารอื่นที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกันหรืออาจพบเจือปนอยู่ในสารที่ต้องการทดสอบร่วมกับครีเอตินิน

## 5.2 ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาจะเห็นว่าพอลิเมอร์ที่ประกอบด้วยเมทิลเมทาคริเลต (MMA) และอะคริลาไมด์ (AAM) นั้นมีประสิทธิภาพในการตรวจจับครีเอตินินได้เป็นอย่างดี จึงเหมาะสมแก่การนำไปใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป แต่เนื่องด้วยข้อจำกัดด้านระยะเวลาและทรัพยากรทำให้การศึกษายังมีบางส่วนที่สามารถปรับปรุงหรือเปลี่ยนแปลงเพื่อให้สามารถสะท้อนถึงประสิทธิภาพและข้อจำกัดของพอลิเมอร์ที่แท้จริงได้ดียิ่งขึ้น โดยจะกล่าวแยกเป็นส่วนๆ ดังนี้

ในส่วนแรกคือความไวของพอลิเมอร์ต่อครีเอตินิน จากภาพที่ 4.1 จะเห็นได้ว่าการตอบสนองของพอลิเมอร์ประทับแบบโมเลกุล (Imprint) ในช่วงความเข้มข้น 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรนั้นการตอบสนองมีแนวโน้มของกราฟที่ลดลง ซึ่งอาจเป็นเหตุมาจากจำนวนบริเวณจับที่อาจมีไม่เพียงพอเนื่องจากในการทดลองมีการใช้อิเล็กโทรดซ้ำตั้งแต่ความเข้มข้นเริ่มต้นไปจนถึงความเข้มข้นสุดท้าย ประกอบกับปริมาณโมเลกุลต้นแบบที่ทำการพิมพ์ประทับลงไปนั้นอาจสร้างบริเวณจับได้ไม่มากเพียงพอสำหรับการใช้ซ้ำหรือขั้นตอนการล้างอิเล็กโทรดยังไม่สามารถนำโมเลกุลที่ถูกทดสอบก่อนหน้าออกจากบริเวณจับได้ทั้งหมดทำให้ไม่มีพื้นที่เพียงพอสำหรับการทดสอบในความเข้มข้นที่สูงขึ้น ดังนั้นหากมีการเพิ่มปริมาณความเข้มข้นของโมเลกุลต้นแบบสำหรับการประทับแบบโมเลกุลหรือปรับเปลี่ยนวิธีการล้างอิเล็กโทรดให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น และเปลี่ยนการใช้อิเล็กโทรดในการทดลองเป็นหนึ่งชิ้นต่อหนึ่งความเข้มข้นอาจทำให้สะท้อนศักยภาพในภาพรวมของการตรวจวัดได้ดีกว่าเดิม

ในส่วนต่อมาคือความจำเพาะของพอลิเมอร์ต่อครีเอตินินจากการทดลองจะเห็นว่าสามารถจำแนกออกจากสารอื่นได้เป็นอย่างดี ดังภาพที่ 4.7 แต่เนื่องจากในเลือดมนุษย์นั้นยังมีสารอื่นอีกมากมายที่อาจรบกวนการทำงานของเซนเซอร์ โดยเฉพาะสารประเภทอิเล็กโทรไลต์ที่สามารถเหนี่ยวนำไฟฟ้าได้หรือสารชีวโมเลกุลอื่นๆที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกับครีเอตินินซึ่งอาจส่งผลให้มีสัญญาณเข้ามารบกวนการตอบสนองต่อโมเลกุลที่ต้องการได้ ในกรณีที่ไม่สามารถทดสอบกับตัวอย่างเลือดได้การเพิ่มจำนวนตัวควบคุมเชิงลบ (Negative control) ที่สามารถพบได้ในเลือดมนุษย์จึงมีความจำเป็นสำหรับการทดสอบ ซึ่งจะช่วยให้สามารถศึกษาขีดจำกัดในการทำงานภายใต้สภาวะแวดล้อมที่มีสิ่งรบกวนหลากหลายของพอลิเมอร์ได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้การสร้างอิเล็กโทรดต้นแบบเพื่อรองรับการตรวจวิเคราะห์ด้วยพอลิเมอร์ลอกแบบโมเลกุลสำหรับการตรวจวัดก็เป็นอีกหนึ่งในข้อเสนอแนะที่ควรพิจารณาเนื่องจากการมีต้นแบบอิเล็กโทรดที่สามารถปรับเปลี่ยนความเข้ากันได้ร่วมกับพอลิเมอร์ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นจะช่วยขยายขอบเขตความสามารถของการตรวจวัดให้สูงยิ่งขึ้น และเข้าใกล้การต่อยอดเพื่อนำไปสู่การผลิตในเชิงพาณิชย์มากยิ่งขึ้น

และในส่วนสุดท้ายการทดลองยังเป็นเพียงการตรวจวัดในสารละลายบัฟเฟอร์ที่เป็นสภาวะแวดล้อมที่สามารถควบคุมได้ หากเปรียบเทียบกับตัวอย่างเลือดมนุษย์ที่มีสารต่างๆมากมายที่สามารถรบกวนการตรวจวิเคราะห์ได้ การจะนำไปปรับใช้จึงต้องมีการขยายการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการทดสอบในตัวอย่างจริงเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของเซนเซอร์เมื่อนำไปใช้งาน เก็บข้อมูลและหาแนวทางการพัฒนาเพื่อต่อยอดในอนาคตต่อไป



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## เอกสารอ้างอิง

1. Salazar, J.H., "Overview of Urea and Creatinine". **Laboratory Medicine**, 2014. 45(1): p. e19-e20.
2. Delanghe, J.R. and M.M. Speeckaert, "Creatinine determination according to Jaffe-what does it stand for?". **NDT plus**, 2011. 4(2): p. 83-86.
3. Patel, S.S., et al., "Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: results of a cross-sectional study and review of literature". **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, 2013. 4(1): p. 19-29.
4. Hosten, A.O., "BUN and Creatinine", in **Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations**, rd, et al., Editors. 1990: Boston.
5. Stevens, L.A., et al., "Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate". **New England Journal of Medicine**, 2006. 354(23): p. 2473-2483.
6. Ilyas, H., et al., "Chronic kidney disease diagnosis using decision tree algorithms". **BMC Nephrol**, 2021. 22(1): p. 273.
7. Levey, A.S., A. Levin, and J.A. Kellum, "Definition and Classification of Kidney Diseases". **American Journal of Kidney Diseases**, 2013. 61(5): p. 686-688.
8. Levey, A.S., et al., "Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)". **Kidney International**, 2005. 67(6): p. 2089-2100.
9. Schmidt, R.L., et al., "A Risk Assessment of the Jaffe vs Enzymatic Method for Creatinine Measurement in an Outpatient Population". **PLOS ONE**, 2015. 10(11): p. e0143205.
10. Wyss, M. and R. Kaddurah-Daouk, "Creatine and Creatinine Metabolism". **Physiological Reviews**, 2000. 80(3): p. 1107-1213.
11. Peake, M. and M. Whiting, "Measurement of serum creatinine--current status and future goals". **Clin Biochem Rev**, 2006. 27(4): p. 173-84.
12. Panteghini, M., "Enzymatic assays for creatinine: Time for action". **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, 2008. 68(sup241): p. 84-88.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

13. Thungkham, K., "Study of appropriate methods for plasma creatinine screening for renal function assessment according to the international standard". **Journal of Associated Medical Sciences**, 2017. 50(3): p. 360.
14. Hoste, L., et al., "Routine serum creatinine measurements: how well do we perform?". **BMC Nephrology**, 2015. 16(1): p. 21.
15. Bargnoux, A.-S., et al., "Serum creatinine: advantages and pitfalls". **Journal of Laboratory and Precision Medicine**, 2018. 3.
16. Narimani, R., et al., "Trend in creatinine determining methods: Conventional methods to molecular-based methods". **Analytical Science Advances**, 2021. 2(5-6): p. 308-325.
17. Chen, L., et al., "Molecular imprinting: perspectives and applications". **Chemical Society Reviews**, 2016. 45(8): p. 2137-2211.
18. K. SREENIVASAN, R.S., "Interaction of Molecularly Imprinted Polymers with Creatinine". **JOURNAL OF APPLIED POLYMER SCIENCE**, 1997.
19. Cui, B., et al., "Molecularly imprinted polymers for electrochemical detection and analysis: progress and perspectives". **Journal of Materials Research and Technology**, 2020. 9(6): p. 12568-12584.
20. Nawaz, N., et al., "Molecularly imprinted polymers-based DNA biosensors". **Analytical Biochemistry**, 2021. 630: p. 114328.
21. Wang, J., R. Liang, and W. Qin, "Molecularly imprinted polymer-based potentiometric sensors". **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, 2020. 130: p. 115980.
22. Elgrishi, N., et al., "A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry". **Journal of Chemical Education**, 2018. 95(2): p. 197-206.
23. Pundir, C.S., P. Kumar, and R. Jaiwal, "Biosensing methods for determination of creatinine: A review". **Biosens Bioelectron**, 2019. 126: p. 707-724.
24. Kissinger, P.T. and W.R. Heineman, "Cyclic voltammetry". **Journal of Chemical Education**, 1983. 60(9): p. 702.
25. สุขศรีเมือง, ธ., "การวิเคราะห์สมบัติทางไฟฟ้าเคมีโดยวิธีไซคลิกโวลแทมเมตรี (Cyclic Voltammetry)", in **Materials Characterization**. 2005, ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุศาสตร์. p. 76-79.
26. Kanjanabuch, T. and K. Takkavatakarn, "Global Dialysis Perspective: Thailand". **Kidney360**, 2020. 1(7): p. 671-675.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

27. Kimura, T., R. Snijder, and K. Nozaki, "Diagnosis Patterns of CKD and Anemia in the Japanese Population". **Kidney Int Rep**, 2020. 5(5): p. 694-705.
28. Ecdet, T., "Early diagnosis saves lives: focus on patients with chronic kidney disease". **Kidney International Supplements**, 2013. 3(4): p. 335-336.
29. landmarks, A.C.S.I.H.C. "Foundations of Polymer Science: Hermann Staudinger and Macromolecules". [cited 2022 June 27th]; Available from: <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/staudingerpolymerscience.html>
30. Poljakov, M., "Adsorbzionne svojstva silikagelja i ego struktura". **Russian J. Phys. Chem**, 1931. 2: p. 799-805.
31. Takagishi, T. and I.M. Klotz, "Macromolecule-small molecule interactions; introduction of additional binding sites in polyethyleneimine by disulfide cross-linkages". **Biopolymers**, 1972. 11(2): p. 483-491.
32. Huang, Y.J., R. Chang, and Q.J. Zhu, "Synthesis and Characterization of a Molecularly Imprinted Polymer of Spermidine and the Exploration of Its Molecular Recognition Properties". **Polymers** (Basel), 2018. 10(12).
33. Nur Hasanah, A., et al., "Factors Affecting Preparation of Molecularly Imprinted Polymer and Methods on Finding Template-Monomer Interaction as the Key of Selective Properties of the Materials". **Molecules**, 2021. 26: p. 5612.
34. Sajini, T. and B. Mathew, "A brief overview of molecularly imprinted polymers: Highlighting computational design, nano and photo-responsive imprinting". **Talanta Open**, 2021. 4: p. 100072.
35. Shah, N., et al., "A brief overview of molecularly imprinted polymers: From basics to applications". **J. Pharm. Res**, 2012. 5(3309): p. e3317.
36. Hasanah, A.N., et al., "Factors Affecting Preparation of Molecularly Imprinted Polymer and Methods on Finding Template-Monomer Interaction as the Key of Selective Properties of the Materials". **Molecules**, 2021. 26(18): p. 5612.
37. BelBruno, J.J., "Molecularly Imprinted Polymers". **Chemical Reviews**, 2019. 119(1): p. 94-119.
38. Hawari, H.F., et al., "Highly selective molecular imprinted polymer (MIP) based sensor array using interdigitated electrode (IDE) platform for detection of mango ripeness". **Sensors and Actuators B: Chemical**, 2013. 187: p. 434-444.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

39. Alizadeh, T. and L. Hamedsoltani, "Graphene/graphite/molecularly imprinted polymer nanocomposite as the highly selective gas sensor for nitrobenzene vapor recognition". **Journal of Environmental Chemical Engineering**, 2014. 2(3): p. 1514-1526.
40. Alizadeh, T. and F. Rezaei, "A new chemiresistor sensor based on a blend of carbon nanotube, nano-sized molecularly imprinted polymer and poly methyl methacrylate for the selective and sensitive determination of ethanol vapor". **Sensors and Actuators B: Chemical**, 2013. 176: p. 28-37.
41. Cecchini, A., et al., "In Vivo Recognition of Human Vascular Endothelial Growth Factor by Molecularly Imprinted Polymers". **Nano Letters**, 2017. 17(4): p. 2307-2312.
42. Moreira, F.T.C., et al., "Detection of cardiac biomarker proteins using a disposable based on a molecularly imprinted polymer grafted onto graphite". **Microchimica Acta**, 2015. 182(5): p. 975-983.
43. Zhang, Y., et al., "SiO<sub>2</sub>-MIP core-shell nanoparticles containing gold nanoclusters for sensitive fluorescence detection of the antibiotic erythromycin". **Microchimica Acta**, 2017. 184(7): p. 2241-2248.
44. Chongdee Thammakhet, P.K., "Nanomaterials for the Development of Sorbent Based Extraction Techniques". **The Journal of KMUTNB**, 2013. 23(2): p. 513-524.
45. Yao, G.-H., et al., "Surface Plasmon Resonance Sensor Based on Magnetic Molecularly Imprinted Polymers Amplification for Pesticide Recognition". **Analytical Chemistry**, 2013. 85(24): p. 11944-11951.
46. Gao, M., et al., "Recent Advances and Future Trends in the Detection of Contaminants by Molecularly Imprinted Polymers in Food Samples". **Frontiers in Chemistry**, 2020. 8.
47. Sulistyaningsih, E., "Application of molecularly imprinted polymer technique on chitosan membranes for increasing creatinine transport effectiveness". **Research Journal of Chemistry and Environment**, 2018. 22: p. 58-64.
48. Huang, D.-L., et al., "Application of molecularly imprinted polymers in wastewater treatment: a review". **Environmental Science and Pollution Research**, 2015. 22(2): p. 963-977.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

49. Refaat, D., et al., "Strategies for Molecular Imprinting and the Evolution of MIP Nanoparticles as Plastic Antibodies—Synthesis and Applications". **International Journal of Molecular Sciences**, 2019. 20(24): p. 6304.
50. Pirzada, M. and Z. Altintas, "Template Removal in Molecular Imprinting: Principles, Strategies, and Challenges". **Molecular Imprinting for Nanosensors and other Sensing Applications**, 2021. p. 367-406.
51. Unger, C. and P.A. Lieberzeit, "Molecularly imprinted thin film surfaces in sensing: Chances and challenges". **Reactive and Functional Polymers**, 2021. 161: p. 104855.
52. Ertürk, G. and B. Mattiasson, "Molecular Imprinting Techniques Used for the Preparation of Biosensors". **Sensors** (Basel, Switzerland), 2017. 17(2): p. 288.
53. Khumsap, T., A. Corpuz, and L.T. Nguyen, "Epitope-imprinted polymers: applications in protein recognition and separation". **RSC Advances**, 2021. 11(19): p. 11403-11414.
54. Pratiwi, R., et al., "Comparison of Bulk and Precipitation Polymerization Method of Synthesis Molecular Imprinted Solid Phase Extraction for Atenolol using Methacrylic Acid". **Journal of Young Pharmacists**, 2018. 11: p. 12-16.
55. Arreguin-Campos, R., et al., "Biomimetic sensing of Escherichia coli at the solid-liquid interface: From surface-imprinted polymer synthesis toward real sample sensing in food safety". **Microchemical Journal**, 2021. 169: p. 106554.
56. Park, J.Y., "Effect of lithographically designed structures on the caffeine sensing properties of surface imprinted films". **Analyst**, 2016. 141(20): p. 5709-5713.
57. Saylan, Y., et al., "Molecular Imprinting of Macromolecules for Sensor Applications". **Sensors** (Basel, Switzerland), 2017. 17(4): p. 898.
58. Xia, Y., et al., "Highly Sensitive and Selective Colorimetric Detection of Creatinine Based on Synergistic Effect of PEG/Hg(2+)-AuNPs". **Nanomaterials** (Basel, Switzerland), 2019. 9(10): p. 1424.
59. Du, J., et al., "Colorimetric Detection of Creatinine Based on Plasmonic Nanoparticles via Synergistic Coordination Chemistry". **Small**, 2015. 11(33): p. 4104-4110.

60. Feng, S., et al., "Colorimetric detection of creatinine using its specific binding peptides and gold nanoparticles". **New Journal of Chemistry**, 2020. 44(37): p. 15828-15835.
61. Ambrose, R., D. Ketchum, and J. Smith, "Creatinine determined by" high-performance" liquid chromatography". **Clinical chemistry**, 1983. 29(2): p. 256-259.
62. Dasgupta, P., et al., "Serum Creatinine Electrochemical Biosensor on Printed Electrodes Using Monoenzymatic Pathway to 1-Methylhydantoin Detection". **ACS Omega**, 2020. 5(35): p. 22459-22464.
63. Erenas, M.M., et al., "Ionophore-Based Optical Sensor for Urine Creatinine Determination". **ACS Sensors**, 2019. 4(2): p. 421-426.
64. Debnath, M., J. Chatterjee, and K. Biswas. "Development of a Disposable Blood Creatinine Sensor". in **2020 IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC)**. 2020.
65. Yadav, S., et al., "Tri-enzyme functionalized ZnO-NPs/CHIT/c-MWCNT/PANI composite film for amperometric determination of creatinine". **Biosensors and Bioelectronics**, 2011. 28(1): p. 64-70.
66. Wei-Chih, C., L. Hung-Yin, and C. Tse-Chuan. "Design of creatinine-imprinted polymers". in **Proceedings of the IEEE 31st Annual Northeast Bioengineering Conference**, 2005. 2005.
67. Magar, H.S., R.Y.A. Hassan, and A. Mulchandani, "Electrochemical Impedance Spectroscopy (EIS): Principles, Construction, and Biosensing Applications". **Sensors (Basel, Switzerland)**, 2021. 21(19): p. 6578.
68. Hassanzadeh, F., et al., "Poly (ethylene-co-vinyl alcohol)-based polymeric thermo-responsive nanocarriers for controlled delivery of epirubicin to hepatocellular carcinoma". **Research in pharmaceutical sciences**, 2017. 12(2): p. 107-118.
69. Khadro, B., et al., "Molecularly imprinted polymers (MIP) based electrochemical sensor for detection of urea and creatinine". **Procedia Engineering**, 2010. 5: p. 371-374.
70. Lim, S.A. and M.U. Ahmed, "CHAPTER 1 Introduction to Immunosensors, in **Immunosensors**". 2019, **The Royal Society of Chemistry**. p. 1-20.

71. Benkert, A., et al., "Development of a Creatinine ELISA and an Amperometric Antibody-Based Creatinine Sensor with a Detection Limit in the Nanomolar Range". **Analytical Chemistry**, 2000. 72(5): p. 916-921.
72. Prabhu, S.N., et al., "Molecularly Imprinted Polymer-based detection of creatinine towards smart sensing". **MEDICAL DEVICES & SENSORS**, 2020. 3(6): p. e10133.
73. Nontawong, N., et al., "Novel dual-sensor for creatinine and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine using carbon-paste electrode modified with molecularly imprinted polymers and multiple-pulse amperometry". **Sensors and Actuators B: Chemical**, 2021. 334: p. 129636.
74. Ozevin, D., "10 - Micro-electro-mechanical-systems (MEMS) for assessing and monitoring civil infrastructures", in **Sensor Technologies for Civil Infrastructures**, M.L. Wang, J.P. Lynch, and H. Sohn, Editors. 2014, Woodhead Publishing. p. 265-302e.
75. Prabhu, S.N., S.C. Mukhopadhyay, and G. Liu, "Sensors and Techniques for Creatinine Detection: A Review". **IEEE Sensors Journal**, 2022. 22(12): p. 11427-11438.
76. Wackerlig, J. and P.A. Lieberzeit, "Molecularly imprinted polymer nanoparticles in chemical sensing – Synthesis, characterisation and application". **Sensors and Actuators B: Chemical**, 2015. 207: p. 144-157.
77. Zielińska, A., et al., "Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology". **Molecules**, 2020. 25(16).
78. Devasier, B.S., Kim, "Polymer Nanoparticles for Smart Drug Delivery", in **Application of Nanotechnology in Drug Delivery**, A.D. Sezer, Editor. 2014.
79. Okpala, C.C., "Nanocomposites - An Overview". **Internation Journal of Engineering Research and Development**, 2013. 8(11): p. 17-23.
80. Fresco-Cala, B., A.D. Batista, and S. Cárdenas, "Molecularly Imprinted Polymer Micro- and Nano-Particles. A review". **Molecules** (Basel, Switzerland), 2020. 25(20): p. 4740.
81. Xu, J., et al., "Molecularly Imprinted Polymer Nanoparticles as Potential Synthetic Antibodies for Immunoprotection against HIV". **ACS Applied Materials & Interfaces**, 2019. 11(10): p. 9824-9831.

82. Xu, S., L. Wang, and Z. Liu, "Molecularly Imprinted Polymer Nanoparticles: An Emerging Versatile Platform for Cancer Therapy". **Angewandte Chemie** (International ed. in English), 2021. 60(8): p. 3858-3869.
83. Takeuchi, T., et al., "Molecularly Imprinted Nanogels Acquire Stealth In Situ by Cloaking Themselves with Native Dysopsonic Proteins". **Angew Chem Int Ed Engl**, 2017. 56(25): p. 7088-7092.
84. Han, S., et al., "A molecularly imprinted composite based on graphene oxide for targeted drug delivery to tumor cells". **Journal of materials science**, 2019. 54(4): p. 3331-3341.
85. Parisi, O.I., et al., "Magnetic molecularly imprinted polymers (MMIPs) for carbazole derivative release in targeted cancer therapy". **Journal of Materials Chemistry B**, 2014. 2(38): p. 6619-6625.
86. Sharma, A., P. Bhalla, and B.S. Kaith, "Polymer Nanocomposite Matrices: Classification, Synthesis Methods, and Applications". **Handbook of Polymer and Ceramic Nanotechnology**, 2019. p. 1-26.
87. Forzani, E.S., et al., "A Conducting Polymer Nanojunction Sensor for Glucose Detection". **Nano Letters**, 2004. 4(9): p. 1785-1788.
88. Ramanavicius, S., A. Jagminas, and A. Ramanavicius, "Advances in Molecularly Imprinted Polymers Based Affinity Sensors (Review)". **Polymers**, 2021. 13(6): p. 974.
89. Wei, X., et al., "Molecularly imprinted polymer/graphene oxide modified glassy carbon electrode for selective detection of sulfanilamide". **Progress in Natural Science: Materials International**, 2017. 27(3): p. 374-379.
90. Woo, Y.C., et al., "Introduction: Membrane Desalination Today, Past, and Future, in Current Trends and Future Developments on (Bio-) Membranes", A. Basile, E. Curcio, and Inamuddin, **Editors**. 2019, Elsevier. p. xxv-xlvi.
91. Thangamuthu, M., et al., "Graphene- and Graphene Oxide-Based Nanocomposite Platforms for Electrochemical Biosensing Applications". **International journal of molecular sciences**, 2019. 20(12): p. 2975.
92. Chen, X. and N. Ye, "A graphene oxide surface-molecularly imprinted polymer as a dispersive solid-phase extraction adsorbent for the determination of cefadroxil in water samples". **RSC Advances**, 2017. 7(54): p. 34077-34085.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

93. Anirudhan, T.S., J.R. Deepa, and N. Stanly, "Fabrication of a molecularly imprinted silylated graphene oxide polymer for sensing and quantification of creatinine in blood and urine samples". **Applied Surface Science**, 2019. 466: p. 28-39.
94. Zhang, Z., "Molecular Imprinting Electrochemical Sensor for Sensitive Creatinine Determination". **International Journal of Electrochemical Science**, 2018. 13: p. 2986-2995.
95. Potts, J.R., et al., "Graphene-based polymer nanocomposites". **Polymer**, 2011. 52(1): p. 5-25.
96. Wang, Y., et al., "Graphene Oxide Amplified Electrogenerated Chemiluminescence of Quantum Dots and Its Selective Sensing for Glutathione from Thiol-Containing Compounds". **Analytical Chemistry**, 2009. 81(23): p. 9710-9715.
97. Sun, L., et al., "Synthesis and Applications of Molecularly Imprinted Polymers Modified TiO<sub>2</sub> Nanomaterials: A Review". **Polymers**, 2018. 10(11): p. 1248.
98. Li, S., et al., "Enhanced adsorption of norfloxacin on modified TiO<sub>2</sub> particles prepared via surface molecular imprinting technique". **Desalination and Water Treatment**, 2016. 57(1): p. 408-418.
99. Yeh, Y.-C., B. Creran, and V.M. Rotello, "Gold nanoparticles: preparation, properties, and applications in bionanotechnology". **Nanoscale**, 2012. 4(6): p. 1871-1880.
100. Matsui, J., et al., "Composite of Au Nanoparticles and Molecularly Imprinted Polymer as a Sensing Material". **Analytical Chemistry**, 2004. 76(5): p. 1310-1315.
101. Shoukat, R. and M.I. Khan, "Carbon nanotubes: a review on properties, synthesis methods and applications in micro and nanotechnology". **Microsystem Technologies**, 2021. 27(12): p. 4183-4192.
102. Wu, Y., et al., "Rapid recognition and determination of tryptophan by carbon nanotubes and molecularly imprinted polymer-modified glassy carbon electrode". **Bioelectrochemistry**, 2020. 131: p. 107393.
103. Karak, N., "Chapter 1 - Fundamentals of Nanomaterials and Polymer Nanocomposites, in Nanomaterials and Polymer Nanocomposites", N. Karak, **Editor**. 2019, Elsevier, p. 1-45.

104. Hadi Mohammed, A. and S. Jubair, "Study of Copolymerization Acrylamide with Methyl Methacrylate". **International Journal of Biology and Medicine**, 2020: p. 01-09.
105. Babazadeh, M., "Synthesis, characterization, and in vitro drug-release properties of 2-hydroxyethyl methacrylate copolymers". **Journal of Applied Polymer Science**, 2007. 104(4): p. 2403-2409.
106. Nam, I., et al., "Poly( N -isopropylacrylamide- coN -vinylpyrrolidone) as a novel implant materials: Preparation and thermo-gelling behavior". **Macromolecular Research - MACROMOL RES**, 2002. 10: p. 115-121.
107. Haaf, F., A. Sanner, and F. Straub, "Polymers of N-Vinylpyrrolidone: Synthesis, Characterization and Uses". **Polymer Journal**, 1985. 17(1): p. 143-152.
108. Shao, G., et al., "Graphene oxide: the mechanisms of oxidation and exfoliation". **Journal of Materials Science**, 2012. 47(10): p. 4400-4409.
109. Varga, M., "Chapter 3 - Self-assembly of nanobiomaterials, in Fabrication and Self-Assembly of Nanobiomaterials", A.M. Grumezescu, **Editor**. 2016, William Andrew Publishing. p. 57-90.
110. Purwidyantri, A., et al., "Influence of the Electrolyte Salt Concentration on DNA Detection with Graphene Transistors". **Biosensors**, 2021. 11(1).
111. Martin, N.C., et al., "The use of phosphate buffered saline for the recovery of cells and spermatozoa from swabs". **Sci Justice**, 2006. 46(3): p. 179-84.
112. Asif, A.A., H. Hussain, and T. Chatterjee, "Extraordinary Creatinine Level: A Case Report". **Cureus**, 2020. 12(7): p. e9076.
113. Culleton, B.F., et al., "Prevalence and Correlates of Elevated Serum Creatinine Levels: The Framingham Heart Study". **Archives of Internal Medicine**, 1999. 159(15): p. 1785-1790.
114. Yang, X., et al., "Combining combretastatin A4 phosphate with ginsenoside Rd synergistically inhibited hepatocellular carcinoma by reducing HIF-1 $\alpha$  via PI3K/AKT/mTOR signalling pathway". **The Journal of pharmacy and pharmacology**, 2021. 73(2): p. 263-271.
115. Snizhko, D., et al., "Potentiostat design keys for analytical applications". **Journal of Electroanalytical Chemistry**, 2023. 936: p. 117380.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

116. Spinner, N. "What is a Potentiostat and how does it work?" 2023 3/6/23 [cited 2023 April, 15]; Available from: <https://pineresearch.com/shop/kb/theory/instrumentation/what-potentiostat-does/>.
117. Batchelor-McAuley, C., et al., "Recent Advances in Voltammetry". **ChemistryOpen**, 2015. 4(3): p. 224-260.
118. da Silva, H., et al., "Molecularly imprinted sensor for voltammetric detection of norfloxacin". **Sensors and Actuators B: Chemical**, 2015. 219: p. 301-307.
119. Zaroni, C., et al. "Voltammetric Detection of Irbesartan by Molecularly Imprinted Polymer (MIP)-Modified Screen-Printed Electrodes". **Chemosensors**, 2022. 10, DOI: 10.3390/chemosensors10120517.
120. Salvo-Comino, C., et al., "Voltammetric Sensor Based on Molecularly Imprinted Chitosan-Carbon Nanotubes Decorated with Gold Nanoparticles Nanocomposite Deposited on Boron-Doped Diamond Electrodes for Catechol Detection". **Materials** (Basel), 2020. 13(3).
121. Zihni Onur, U., et al., "Molecularly Imprinted Sensors — New Sensing Technologies, in Biosensors", R. Toonika, **Editor**. 2015, IntechOpen: Rijeka. p. Ch. 3.
122. Scholz, F., "Voltammetric techniques of analysis: the essentials". **ChemTexts**, 2015. 1(4): p. 17.
123. Shrivastava, A., "Methods for the determination of limit of detection and limit of quantitation of the analytical methods". **Chronicles of Young Scientists**, 2011. 2: p. 21-25.
124. Abo Dena, A., A. Ali, and I. El-Sherbiny, "Surface-Imprinted Polymers (SIPs): Advanced Materials for Bio-Recognition". **Sensors** (Basel), 2020. 8: p. 1-19.
125. Urbakh, M. and J. Klafter, "Dipole-dipole interactions near interfaces". **The Journal of Physical Chemistry**, 1993. 97(13): p. 3344-3349.

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-นามสกุล	ธีรโชต พิทยธารารธร
วันเดือนปีเกิด	31 สิงหาคม 2536
ที่อยู่	159/104 หมู่ที่ 2 ซอยบ้านสวน-สุขุมวิท 22 ตำบลบ้านสวน อำเภอเมืองชลบุรี จังหวัดชลบุรี 20000
ประวัติการศึกษา	2560 แพทยศาสตรบัณฑิตและศัลยศาสตรบัณฑิต (MBBS) มหาวิทยาลัยการแพทย์ด้าเหลียน (Dalian Medical University) สาธารณรัฐประชาชนจีน
ประสบการณ์การทำงาน	พ.ศ. 2561 - 2562 ตำแหน่งแพทย์ฝึกหัด โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา พ.ศ. 2565 - ปัจจุบัน ผู้จัดการสาขา บริษัท เนชั่นแนล เฮลท์แคร์ ซิสเต็มส์ จำกัด ประจำโรงพยาบาลกรุงเทพพญาไทและโรงพยาบาลจอมเทียน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้