

การประยุกต์ใช้วัสดุนาโนสำหรับการพัฒนา glukose เซนเซอร์โดยใช้เอนไซม์และไม่ใช้เอนไซม์

วารากร ลิ้มบุตร^{1,2,3}

Application of Nanomaterials for the Development of Enzymatic and Non-Enzymatic Glucose Sensor.

Warakorn Limbut

¹Department of Applied Science, Faculty of Science, ²Trace Analysis and Biosensor Research Center, ³Center for Innovation in Chemistry, Faculty of Science, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand
E-mail: warakorn.l@psu.ac.th

Songkla Med J 2012;30(1):33-47

บทคัดย่อ:

ปัจจุบันสถานการณ์ของผู้ป่วยโรคเบาหวานในประเทศไทยและทั่วโลกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จึงมีความจำเป็นต้องตรวจวัดกลูโคสเพื่อการติดตามและประเมินผลการรักษา หรือควบคุมระดับปริมาณกลูโคสในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ เนื่องจากข้อจำกัดของวิธีตรวจวัดกลูโคสที่วางจำหน่ายเชิงการค้าบางครั้งให้ผลระดับกลูโคสในเลือดมีค่าต่างไปจากค่าจริงเมื่อมีสารแทรกสอดบางชนิดที่รวมอยู่ในตัวอย่างเลือด ดังนั้นจึงมีการพัฒนาเซนเซอร์สำหรับการตรวจวัดกลูโคสทั้งแบบใช้เอนไซม์ และไม่ใช้เอนไซม์ร่วมกับวัสดุนาโนอย่างต่อเนื่อง เพื่อปรับปรุงสมรรถนะของเซนเซอร์ให้มีความจำเพาะ มีความไว มีค่าการตอบสนองที่เร็ว และมีเสถียรภาพที่ดีขึ้น โดยในกรณีกลูโคสเซนเซอร์แบบใช้เอนไซม์ วัสดุนาโนจะทำหน้าที่ช่วยเพิ่มพื้นที่ผิวทำให้ปริมาณเอนไซม์ที่ถูกตรึงเพิ่มมากขึ้น และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการถ่ายเทอิเล็กตรอนจากเอนไซม์ไปสู่ขั้วไฟฟ้า สำหรับกลูโคสเซนเซอร์แบบไม่ใช้เอนไซม์ วัสดุนาโนจะทำหน้าที่ช่วยเพิ่มพื้นที่ผิว และเป็นตัวเร่งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของกลูโคสโดยตรงแทนการใช้เอนไซม์ ในบทความนี้จะกล่าวถึงการประยุกต์ใช้วัสดุนาโนสำหรับการตรวจวัดกลูโคสทั้งที่เป็นแบบใช้เอนไซม์และไม่ใช้เอนไซม์ ตลอดจนงานวิจัยที่น่าสนใจและควรได้รับการพัฒนาต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ: กลูโคสเซนเซอร์แบบใช้เอนไซม์, กลูโคสเซนเซอร์แบบไม่ใช้เอนไซม์, เลือด, วัสดุนาโน

¹ภาควิชาวิทยาศาสตร์ประยุกต์ คณะวิทยาศาสตร์ ²สถานวิจัยการวิเคราะห์สารปริมาณน้อยและไบโอเซนเซอร์

³ศูนย์นวัตกรรมทางเคมี โครงการพัฒนาบัณฑิตศึกษาและการวิจัยทางเคมี คณะวิทยาศาสตร์

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

รับต้นฉบับวันที่ 10 ตุลาคม 2554 รับลงตีพิมพ์วันที่ 7 ธันวาคม 2554

Abstract:

Nowadays, the trend of diabetes in Thailand and in other countries worldwide is rapidly growing. There is thus a need to measure the glucose levels for the monitoring and evaluation of treatment or controlling blood glucose levels to within normal levels. Due to the limitations of commercially available glucose sensor, sometimes the results of blood glucose levels are different from the actual value because of the interference in blood sample. Consequently, it is necessary to develop an enzymatic and non-enzymatic glucose sensor for measuring glucose in combination with nanomaterials to improve the performance of the sensor with specificity, high sensitivity, fast response time, and stability. For enzymatic glucose sensor, nanomaterials will increase the surface area of the immobilized enzyme and enhance the ability of electron transfer from enzyme to electrode. For non-enzymatic glucose sensor, nanomaterials will increase the surface area and also catalyze the oxidation of glucose directly instead of utilizing enzyme. This paper will summarize the application of nanomaterials in enzymatic and non-enzymatic glucose sensor for monitoring glucose, and propose the research that are interesting and should be further developed in this area.

Key words: blood, enzymatic glucose sensor, nanomaterials, non-enzymatic glucose sensor

บทนำ

เบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขของประเทศไทยและของโลก ซึ่งสถานการณ์ของผู้ป่วยโรคเบาหวานในประเทศไทยและทั่วโลก มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จากข้อมูลรายงานจากองค์การอนามัยโลกได้มีการประมาณการว่าจะมีจำนวนผู้เป็นโรคเบาหวานทั่วโลกเพิ่มขึ้นมากกว่า 366 ล้านรายในปี พ.ศ. 2573¹ สำหรับประเทศไทยข้อมูลจากสำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่ พ.ศ. 2542-2552 พบผู้ป่วยโรคเบาหวานเพิ่มขึ้น 4 เท่า ในปี พ.ศ. 2552 พบผู้ป่วยนอนรักษาตัวที่โรงพยาบาล 558,156 ครั้ง และพบผู้เสียชีวิตจากโรคเบาหวานถึง 7,019 ราย หรือประมาณวันละ 19 ราย² โรคเบาหวานเป็นสาเหตุทำให้เกิดการป่วยและเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนต่อ ตา ไต หัวใจ หลอดเลือด ความดันโลหิต และระบบประสาท³ ในประเทศไทยมีข้อมูลแสดงว่าประมาณเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเบาหวานไม่ทราบว่า

ตนเองป่วยเป็นโรค⁴ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องตรวจวัดระดับกลูโคสในเลือดเพื่อค้นหาผู้ซึ่งไม่มีอาการเพื่อแพทย์ใช้ในการวินิจฉัยและให้การรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มแรก สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานการตรวจวัดระดับกลูโคสมีความสำคัญมากเช่นกันเพื่อใช้ในการติดตามและประเมินผลการรักษาหรือเพื่อปรับปริมาณอินซูลิน หรือควบคุมอาหาร ปัจจุบันมีหลายบริษัทได้ผลิตเครื่องมือมอนิเตอร์ (monitor) กลูโคสสำหรับใช้ที่บ้าน เช่น Bayer Contour[®] Precision Xtra[®] ACCU-CHEK[®] หรือ OneTouch[®] ซึ่งผลิตภัณฑ์เหล่านี้ใช้หลักการเดียวกันคือ แอมเพอโรเมตริกไปโอเซนเซอร์ (amperometric biosensor) นั่นคือแถบกลูโคสสตริปที่มีเอนไซม์ เช่น กลูโคสออกซิเดส (glucose oxidase; GOx) ทำปฏิกิริยากับกลูโคสในตัวอย่างเลือดทำให้เกิดอิเล็กตรอน ซึ่งจะมีตัววัดการไหลของอิเล็กตรอนในรูปกระแสไฟฟ้าและอ่านค่าออกมาเป็นระดับความเข้มข้นของกลูโคสในเลือด ข้อดีของการตรวจด้วยวิธีเหล่านี้คือ ใช้ตัวอย่างเลือด

ปริมาณน้อย วิธีการตรวจไม่ยุ่งยาก และทราบผลการตรวจทันทีโดยไม่ต้องไปโรงพยาบาล แต่อย่างไรก็ตามเครื่องมอนิเตอร์กลูโคสเหล่านี้ยังมีข้อจำกัดตัวอย่างเช่น เครื่องมอนิเตอร์กลูโคสของ ACCU-CHEK® Aviva System ให้ผลระดับกลูโคสในเลือดมีค่าต่างไปจากค่าจริงเมื่อมีมอลโตส (maltose) กาแลคโตส (galactose) ไซโลส (xylose) และลิพิด (lipid) ในตัวอย่างเลือดมากกว่า 13, 10, 6 และ 4,800 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ⁵ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยหรือบุคลากรทางการแพทย์ไม่สามารถให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสมส่งผลให้เกิดอันตรายแก่ชีวิตได้ ตัวอย่างเช่น ในกรณีผู้ป่วยที่ใช้ยาอินซูลินทางช่องท้องจะส่งผลให้ระดับมอลโตสในเลือดเพิ่มสูงขึ้น หากใช้เครื่องมอนิเตอร์กลูโคสที่ไม่มีความจำเพาะจะมีผลรบกวนจากมอลโตสส่งผลให้ค่าระดับกลูโคสที่อ่านได้สูงกว่าความเป็นจริง ทำให้แพทย์หรือผู้ป่วยเพิ่มปริมาณอินซูลินมากเกินไปอาจทำให้หมดสติและอาจเสียชีวิตได้⁶ จากข้อจำกัดดังกล่าวจึงได้มีการพัฒนาเซนเซอร์สำหรับการตรวจวัดกลูโคสทั้งที่เป็นแบบใช้เอนไซม์และไม่ใช้เอนไซม์ร่วมกับวัสดุนาโน (nanomaterials) อย่างต่อเนื่องเพื่อเพิ่มพื้นที่ผิว เพิ่มประสิทธิภาพในการถ่ายเทอิเล็กตรอน เพิ่มคุณสมบัติการเร่งปฏิกิริยาของเซนเซอร์ และช่วยขยายสัญญาณ ทำให้เซนเซอร์มีความจำเพาะ (specificity) ความไว (sensitivity) และเสถียรภาพ (stability) ที่ดีขึ้น

บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่ความรู้วิเคราะห์ วิจัย และเปรียบเทียบการพัฒนาเซนเซอร์สำหรับกลูโคสยุคต่างๆ รวมไปถึงการประยุกต์ใช้วัสดุนาโนที่มีโครงสร้างเป็นฟิล์มระดับนาโน เป็นลวดหรือท่อในระดับนาโน และเป็นอนุภาคระดับนาโน รวมไปถึงการใช้วัสดุผสมนาโน (nanocomposites) สำหรับการตรวจวัดกลูโคสทั้งที่เป็นแบบใช้เอนไซม์และไม่ใช้เอนไซม์ เพื่อให้สามารถเข้าใจถึงประโยชน์และหน้าที่การทำงานของวัสดุนาโนในการพัฒนาเซนเซอร์ ตลอดจนแนวโน้มงานวิจัยในอนาคต

วัสดุนาโน

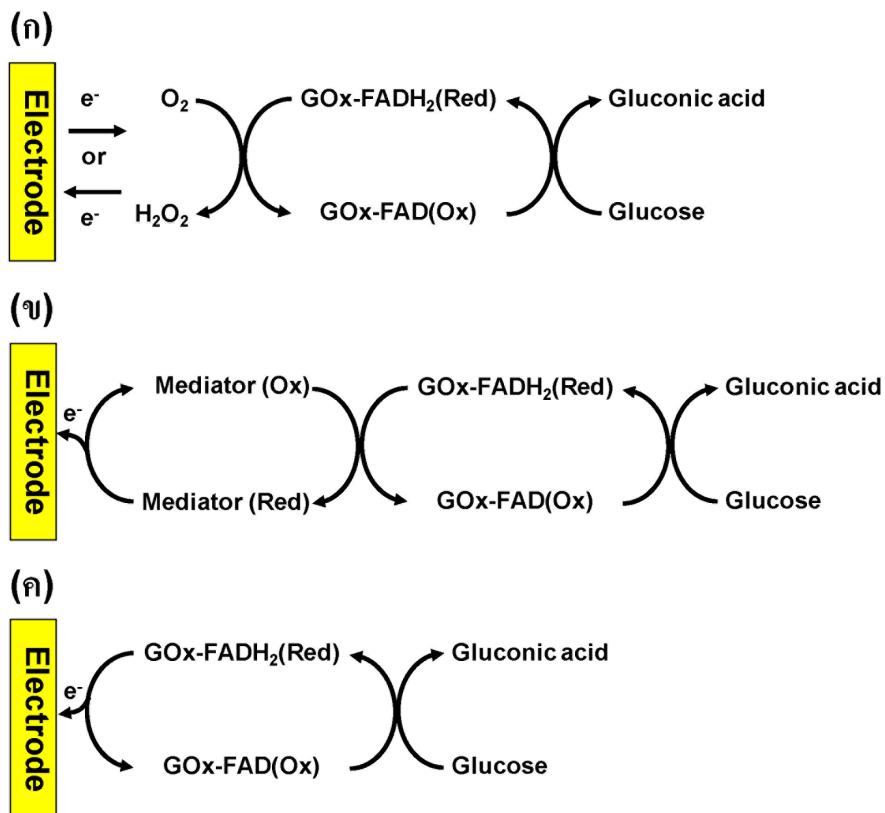
วัสดุนาโนเป็นวัสดุที่มีโครงสร้างด้านใดด้านหนึ่งน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 นาโนเมตร ซึ่งคุณลักษณะเฉพาะที่สำคัญมากอย่างหนึ่งของวัสดุนาโนที่เปลี่ยนแปลงไปมากเมื่อลดสเกลโครงสร้างจากระดับไมโครสเกลลงสู่นาโนสเกล คือ มีอัตราส่วนระหว่างพื้นที่ผิวและปริมาตรสูง โดยสัดส่วนพื้นที่ผิวของอะตอมที่สูงมากดังกล่าวทำให้อนุภาคนาโนมีคุณสมบัติที่แตกต่างไปจากก้อนปริมาตรของวัสดุในขนาดใหญ่ นั่นคือทำให้เพิ่มคุณสมบัติการเร่งปฏิกิริยา ช่วยขยายสัญญาณ และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการถ่ายเทอิเล็กตรอนของสารที่ต้องการวิเคราะห์⁷ จากคุณลักษณะเฉพาะที่โดดเด่นดังกล่าว นักวิทยาศาสตร์จึงนำมาประยุกต์ใช้สำหรับพัฒนาวิธีการตรวจวัดกลูโคสทั้งแบบใช้และไม่ใช้เอนไซม์เพื่อเพิ่มสมรรถนะของเซนเซอร์ให้มีความจำเพาะ มีความไว มีความถูกต้อง และเสถียรภาพที่ดีขึ้น

เซนเซอร์สำหรับการตรวจวัดกลูโคสแบบใช้เอนไซม์

กลูโคสไบโอเซนเซอร์ (glucose biosensor) เป็นเซนเซอร์ที่ได้มีการพัฒนามาแล้วถึง 3 ยุค ซึ่งเป็นเซนเซอร์ที่อาศัยเอนไซม์กลูโคสออกซิเดสเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของกลูโคสได้ผลิตภัณฑ์เป็นกรดกลูโคนิก (gluconic acid) สำหรับกลูโคสไบโอเซนเซอร์ยุคแรกอาศัยหลักการวัดออกซิเจน (oxygen) ที่ถูกใช้ไปหรือไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide) ที่เกิดจากการเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของกลูโคสโดยเอนไซม์ GOx ที่ถูกตรึงอยู่บนผิวหน้าขั้วไฟฟ้า (electrode) (รูปที่ 1(ก))⁸⁻¹⁰ ซึ่ง GOx จะมีฟลาวินอะดีนีนไดนิวคลีโอไทด์ (flavin adenine dinucleotide; FAD) เป็นรีดอกซ์โคแฟกเตอร์ (redox cofactor) โดย GOx-FAD(Ox) ในรูปออกซิไดซ์ (oxidized form) ถูกรีดิวซ์ด้วยกลูโคสกลายเป็น GOx-FADH₂(Red) ในรูปรีดิวซ์ (reduced form) จากนั้น GOx-FADH₂(Red) จะถูกออกซิไดซ์ด้วยออกซิเจนกลับกลายเป็น

GOx-FAD(Ox) ในรูปออกซิไดซ์เต็มและเกิดไฮโดรเจน-เปอร์ออกไซด์ซึ่งปริมาณของออกซิเจนที่ถูกใช้ไปหรือไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ที่เพิ่มแปรผันตรงกับความเข้มข้นของกลูโคสในสารละลาย อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีข้อจำกัด คือ ต้องควบคุมปริมาณออกซิเจนในสารละลายและต้องใช้ค่าศักย์ไฟฟ้าที่ป้อนสูงสำหรับการตรวจวัดด้วยเทคนิคแอมเพโรเมตริกไบโอเซนเซอร์โดยจะเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation reaction) ของสารแทรกสอด (interferences) บางชนิดที่รวมอยู่ในตัวอย่างเลือดทำให้พบผลบวกปลอม (false positive)^{11,12} ดังนั้นจึงมีการพัฒนาโกลโคสไบโอเซนเซอร์ยุคที่ 2 โดยการปรับปรุงด้วยสารรีดอกซ์มีเดียเตอร์ (redox mediator) ร่วมกับเอนไซม์ GOx สารรีดอกซ์มีเดียเตอร์จะทำหน้าที่

เป็นตัวออกซิไดซ์แทนออกซิเจน (รูปที่ 1(ข)) และช่วยลดค่าศักย์ไฟฟ้าที่ใช้สำหรับการตรวจวัด เนื่องจากสารรีดอกซ์มีเดียเตอร์ที่เลือกใช้ต้องมีค่าศักย์ไฟฟ้ารีดอกซ์ (redox potential) ต่ำ ตัวอย่างเช่น เฟอร์โร/เฟอร์ริไซยาไนด์ (ferro/ferricyanide)¹³ เฟอร์โรซีน (ferrocene)¹⁴ ไฮโดรควิโนน (hydroquinone)¹⁵ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม พบว่าสารรีดอกซ์มีเดียเตอร์สามารถเกิดปฏิกิริยากับสารรบกวนที่อยู่ในตัวอย่างเลือดเช่นกัน อีกทั้งมีขั้นตอนการเตรียมขั้วไฟฟ้าหลายขั้นตอน¹⁶ สำหรับโกลโคสไบโอเซนเซอร์ยุคที่ 3 เป็นเซนเซอร์ที่อาศัยหลักการวัดการถ่ายเทอิเล็กตรอน (electron transfer) ระหว่างเอนไซม์ GOx กับขั้วไฟฟ้าโดยตรง (รูปที่ 1(ค)) โดยเมื่อ GOx-FAD(Ox) ถูกรีดิวซ์ด้วย



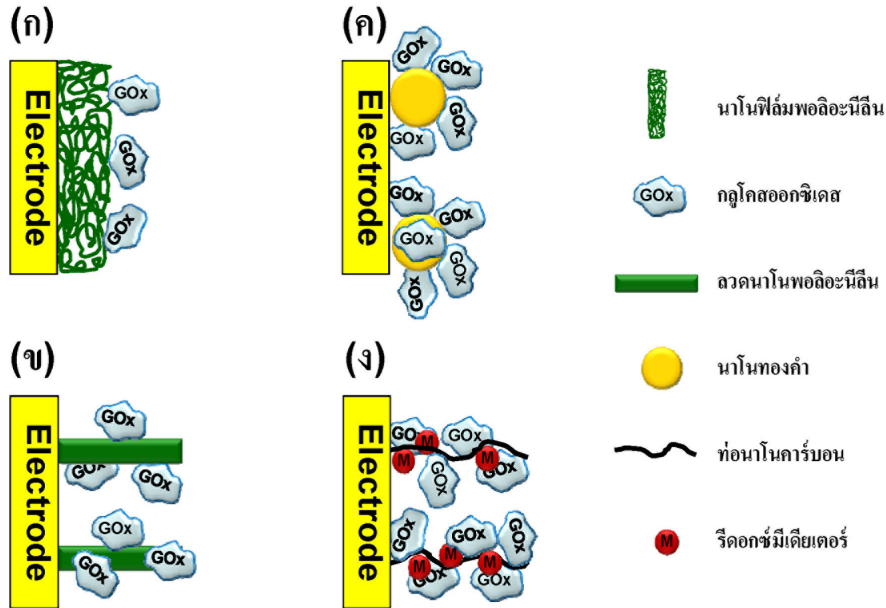
รูปที่ 1 แสดงการพัฒนาโกลโคสไบโอเซนเซอร์ยุคต่างๆ (ก) โกลโคสไบโอเซนเซอร์ยุคที่ 1 (first generation) (ข) โกลโคสไบโอเซนเซอร์ยุคที่ 2 (second generation) (ค) โกลโคสไบโอเซนเซอร์ยุคที่ 3 (third generation)

กลูโคสกลายเป็น $\text{GOx-FADH}_2(\text{Red})$ และกรดกลูโคนิก จากนั้น $\text{GOx-FADH}_2(\text{Red})$ จะถ่ายเทอิเล็กตรอนให้กับ ขั้วไฟฟ้ากลับกลายเป็น $\text{GOx-FAD}(\text{Ox})$ ซึ่งวิธีนี้ทำให้ เซนเซอร์มีความจำเพาะที่ดี เนื่องจากค่าศักย์ไฟฟ้าที่ใช้สำหรับการตรวจวัดเป็นของเอนไซม์ GOx ^{17,18} แต่มีค่าสัญญาณการตอบสนองต่ำเนื่องจาก FAD ที่ทำหน้าที่เป็นรีดอกซ์โคแฟกเตอร์อยู่ภายในเอนไซม์ GOx ทำให้การถ่ายเทอิเล็กตรอนไม่ดี

จากข้อจำกัดดังกล่าวจึงได้มีการปรับปรุงผิวหน้า ขั้วไฟฟ้าร่วมกับวัสดุนาโนที่มีโครงสร้างเป็นฟิล์มระดับ นาโน เช่น การปรับปรุงขั้วไฟฟ้าด้วยนาโนฟิล์มพอลิ-อะนิลีน (polyaniline nanofilm)¹⁹ (รูปที่ 2(ก)) โดยนาโนฟิล์มพอลิอะนิลีนจะช่วยเพิ่มความจำเพาะ และเสถียรภาพของขั้วไฟฟ้า เนื่องจากพอลิอะนิลีน เป็นสารมีเดียเตอร์ซึ่งช่วยในการถ่ายเทอิเล็กตรอนและ ช่วยลดค่าศักย์ไฟฟ้าที่ใช้สำหรับการตรวจวัดและพอลิ-อะนิลีนฟิล์มมีหมู่เอมีน (R-NH_2) สามารถตรึง GOx ได้ด้วยพันธะโคเวเลนต์ (covalent bond) ซึ่งเป็นพันธะที่แข็งแรงโดย GOx ในสภาวะตรึงนี้สามารถใช้งานได้ จนถึง 14 สัปดาห์¹⁹ ต่อมาได้มีการประยุกต์วัสดุนาโน ที่มีโครงสร้างเป็นหลอด หรือท่อในระดับนาโน เช่น ท่อนาโนคาร์บอน (carbon nanotubes)²⁰ หลอดนาโน พอลิอะนิลีน (polyaniline nanowires)²¹ (รูปที่ 2(ข)) และหลอดนาโนทองคำ (gold nanowires)²² เพื่อเพิ่ม พื้นที่ผิวขั้วไฟฟ้าและเพิ่มสัญญาณการตอบสนอง เช่น ในกรณีปรับปรุงขั้วไฟฟ้าด้วยหลอดนาโนพอลิอะนิลีน²¹ หรือหลอดนาโนทองคำ²² พบมีพื้นที่ผิวเพิ่มขึ้น 24 และ 2.5 เท่า ตามลำดับ เมื่อขั้วไฟฟ้ามีพื้นที่ผิวเพิ่มทำให้มี GOx เพิ่มขึ้นซึ่งช่วยเพิ่มสัญญาณการตอบสนองทำให้ เซนเซอร์มีความไวสูงขึ้น

นอกจากนี้ได้มีการนำวัสดุนาโนที่มีโครงสร้างเป็น อนุภาคระดับนาโน เช่น นาโนทองคำ (gold nanoparticles)²³ (รูปที่ 2(ค)) นาโนเงิน (silver nanoparticles)²⁴ และนาโนเงิน-ทองคำ (silver-gold nanoparticles)²⁵ มาประยุกต์ใช้เพื่อเพิ่มพื้นที่ผิว สำหรับการตรึง GOx เพิ่มสัญญาณการตอบสนองและ

เสถียรภาพ เช่น ในกรณีนาโนทองคำนอกจากนาโน ทองคำจะทำหน้าที่ช่วยเพิ่มพื้นที่ผิวแล้วยังช่วยเพิ่ม เสถียรภาพของ GOx ในสภาวะตรึงเนื่องจากทองคำมี คุณสมบัติที่เด่น คือ มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (good biocompatibility)²³ ส่วนในกรณีนาโนเงินทำหน้าที่ ช่วยเพิ่มสัญญาณการตอบสนองและความเร็วในการ ตอบสนองเนื่องจากเงินเป็นโลหะที่มีคุณสมบัติเป็นตัวนำ ที่ดี มีความสามารถในการถ่ายเทอิเล็กตรอนได้ดี ทำให้ ช่วยเพิ่มการตอบสนองสัญญาณทางไฟฟ้า²⁴ จาก คุณสมบัติที่โดดเด่นของทั้งนาโนเงินและนาโนทองคำ จึงได้มีการประยุกต์ใช้ทั้งนาโนเงินและนาโนทองคำ สำหรับการปรับปรุงขั้วไฟฟ้าในการตรึง GOx พบว่า ขั้วไฟฟ้าที่มีการปรับปรุงมีความไวและมีเสถียรภาพ มากกว่ากรณีไม่มือนาโน²⁵ ต่อมาได้มีการใช้วัสดุ ผสมนาโนแบบต่างๆ เช่น วัสดุผสมนาโนระหว่างท่อ นาโนคาร์บอนกับรีดอกซ์มีเดียเตอร์ของเฟอโรซีน²⁶ หรือ ท่อนาโนคาร์บอนกับพอลิอะนิลีน-รีดอกซ์มีเดียเตอร์ ของไซริสเซียนบลู (prussian blue)²⁷ (รูปที่ 2(ง)) โดยท่อนาโนคาร์บอนทำหน้าที่เป็นตัวนำไฟฟ้าที่ดีและ ช่วยเพิ่มพื้นที่ผิว ส่วนรีดอกซ์มีเดียเตอร์จะทำหน้าที่ ช่วยในการถ่ายเทอิเล็กตรอนทำให้ค่าศักย์ไฟฟ้าที่ป้อน สำหรับการตรวจวัดมีค่าลดลงที่ 0.35 โวลต์ และ 0.00 โวลต์ สำหรับเฟอโรซีน²⁶ และไซริสเซียนบลู²⁷ ตามลำดับ และพบว่าวิธีนี้ไม่มีผลรบกวนจากสารแทรกสอดของ ซิสเตอีน (cysteine) กรดยูริก (uric acid) และกรด แอสคอร์บิก (ascorbic acid) สำหรับการตรวจวัด กลูโคส^{26,27} นอกจากนี้มีรายงานผลงานวิจัยหลายเรื่อง ที่ปรับปรุงผิวหน้าขั้วไฟฟ้าด้วยวัสดุผสมนาโนแบบต่างๆ เพื่อประยุกต์ใช้สำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณกลูโคส ในตัวอย่างเลือด ได้แก่ วัสดุผสมนาโนระหว่างท่อ นาโนคาร์บอนกับไคโตซาน (chitosan) และนาโน ทองคำ²⁸ นาโนเงินกับท่อนาโนคาร์บอนและไคโตซาน²⁹ ท่อนาโนคาร์บอนกับนาโนแพลตตินัมและโซล-เจล (sol-gel) ของไคโตซาน³⁰ ซิลิกาโซล-เจล (silica sol-gel) กับท่อนาโนคาร์บอน³¹ ท่อนาโนคาร์บอนกับ เจลาติน (gelatin)³² และแนฟฟิออน-ซิลิกา (nafion-



รูปที่ 2 แสดงการปรับปรุงผิวหน้าอิเล็กโทรดโดยการประยุกต์ใช้ (ก) วัสดุนาโนมีโครงสร้างเป็นฟิล์มของนาโนฟิล์มพอลิอะนิลีน (ข) วัสดุนาโนที่มีโครงสร้างเป็นลวดหรือท่อของลวดนาโนพอลิอะนิลีน (ค) วัสดุนาโนที่มีโครงสร้างเป็นอนุภาคของนาโนทองคำ (ง) วัสดุดมสนนาโนระหว่างท่อนาโนคาร์บอนกับรีดอกซ์มีเดียเตอร์

silica) กับท่อนาโนคาร์บอนและโพลีอะนิลีน³³ พบว่าการปรับปรุงขั้วไฟฟ้าด้วยวิธีเหล่านี้ช่วยเพิ่มความไว ความจำเพาะ เสถียรภาพ และความเร็วในการตอบสนองของสัญญาณ (วินาที) สามารถประยุกต์ใช้ในการตรวจวัดกลูโคสในตัวอย่างเลือดได้ดี มีความถูกต้องโดยไม่ต้องมีการเตรียมตัวอย่างก่อนการวิเคราะห์แค่ทำการเจือจางตัวอย่างด้วยสารละลายบัฟเฟอร์ที่เหมาะสมของระบบนั้นๆ (ตารางที่ 1)^{22,28-33}

ถึงแม้กลูโคสไบโอเซนเซอร์ที่ได้มีการพัฒนาร่วมกับวัสดุนาโนจะมีความไว และความจำเพาะสูง แต่อย่างไรก็ตาม พบว่า เสถียรภาพของกิจกรรมของเอนไซม์จะลดลงหากใช้งานในที่ที่มีค่าพีเอช (pH) ของสารละลายน้อยกว่า 2 หรือมากกว่า 8 และอุณหภูมิสูงกว่า 40 องศาเซลเซียส และมีความสามารถในการทำซ้ำได้ (reproducibility) ต่ำ เนื่องจากมีขั้นตอนการเตรียมขั้วไฟฟ้าสำหรับตรึง GOx หลายขั้นตอน^{8,34} จาก

ข้อจำกัดดังกล่าวจึงทำให้นักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่มพยายามพัฒนาเซนเซอร์ทางเคมีไฟฟ้า (electrochemistry) แบบไม่ใช้เอนไซม์สำหรับตรวจวัดกลูโคส โดยอาศัยการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของกลูโคสบนผิวหน้าขั้วไฟฟ้าโดยตรง หรือบนผิวหน้าขั้วไฟฟ้าที่ปรับปรุงด้วยวัสดุนาโนก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ได้รับ ความสนใจมากในปัจจุบัน

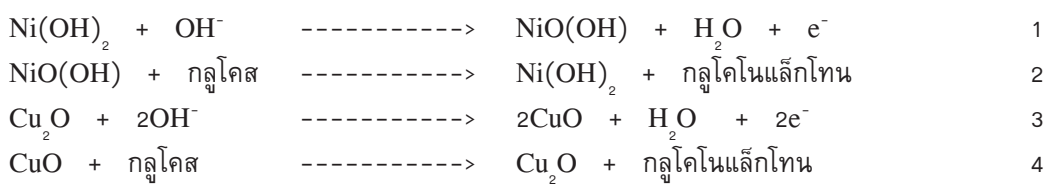
เซนเซอร์สำหรับการตรวจวัดกลูโคสแบบไม่ใช้เอนไซม์

กลูโคสเป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวมีจำนวนไอโซเมอร์ (isomer) สามรูปคือ อัลฟา กลูโคส (α -glucose) เบต้า กลูโคส (β -glucose) และแกมมา กลูโคส (γ -glucose) โดยแกมมา กลูโคสมีโครงสร้างแบบไขเปิดเป็นน้ำตาลที่ไม่เสถียรพบน้อยมาก และในสภาวะสมดุลพบอัตราส่วนของไอโซเมอร์ทั้งสามเท่ากับ 37:63:0.003 ตามลำดับ

ดังนั้น แสดงว่าน้ำตาลกลูโคสส่วนใหญ่อยู่ในรูปเบต้าและอัลฟาไกลูโคส³⁵ ซึ่งเบต้าและอัลฟาไกลูโคสสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันทางเคมีไฟฟ้า (electrochemical oxidation) ได้โดยตรง และได้ผลิตภัณฑ์เป็นกลูโคนอแล็กโทน (gluconolactone) ซึ่งกลูโคนอแล็กโทนก็จะถูกไฮโดรไลซ์เกิดเป็นกรดกลูโคนิก ที่ผ่านมาก็ได้มีการพัฒนาเซนเซอร์ทางเคมีไฟฟ้าแบบไม่ใช้เอนไซม์อย่างต่อเนื่องโดยอาศัยขั้วไฟฟ้าโลหะ (metal electrode) และขั้วไฟฟ้าที่มีการปรับปรุงด้วยโลหะออกไซด์ (metal-oxide) หรือวัสดุนาโน ได้แก่ ฟิล์มบางนาโน ไฟเบอร์นาโน ลวดนาโน อนุภาคนาโน และวัสดุผสมนาโน

ขั้วไฟฟ้าโลหะหลายชนิดที่สามารถนำมาใช้ตรวจวัดกลูโคสได้โดยตรง เช่น ขั้วไฟฟ้าทองคำ (gold) แพลทินัม (platinum) นิกเกิล (nickel) และคอปเปอร์ (copper) โดยกรณีขั้วไฟฟ้าทองคำการตรวจวัดจะอาศัยไฮดรอสโกลด์ออกไซด์ (hydrous gold oxide; AuOH) ที่เกิดจากการดูดซับของไฮดรอกไซด์ไอออน (hydroxide ion; OH⁻) บนผิวหน้าทองคำ ซึ่งจะทำหน้าที่เร่งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของกลูโคสได้โดยตรง³⁶ สำหรับขั้วไฟฟ้าแพลทินัมมีกลไกการเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของกลูโคสบนผิวหน้าขั้วไฟฟ้าเช่นเดียวกับทองคำ^{36,37} ส่วนขั้วไฟฟ้านิกเกิล และคอปเปอร์ กลูโคสสามารถเกิดออกซิเดชันทางไฟฟ้าในสารละลายสภาวะเบสโดยอาศัยกระบวนการเร่งปฏิกิริยาเชิงไฟฟ้าของคู่ปฏิกิริยารีดอกซ์ของนิกเกิลไฮดรอกไซด์/นิกเกิลออกไซด์ไฮดรอกไซด์ (nickel hydroxides/nickel oxyhydroxide; Ni(OH)₂/NiO(OH))³⁸ สำหรับขั้วไฟฟ้านิกเกิล (ปฏิกิริยาที่ 1 และ 2) และคู่ปฏิกิริยารีดอกซ์ของคูปรัสออกไซด์/คูปริกออกไซด์ (cuprous oxide/cupric oxide, Cu₂O/CuO) สำหรับขั้วไฟฟ้าคอปเปอร์ ดังแสดงในปฏิกิริยาที่ 3 และ 4

โดยขั้วไฟฟ้าโลหะเหล่านี้สามารถนำไปใช้สำหรับการตรวจวัดกลูโคสโดยตรงในระบบแอมเพอโรเมตริก และ/หรือโวลแทมเมตริก (voltammetric system) โดยไม่จำเป็นต้องใช้เอนไซม์ GOx อย่างไรก็ตาม พบว่าระบบตรวจวัดมีความไวและมีความจำเพาะต่ำ เนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของกลูโคสเกิดช้า และใช้ค่าศักย์ไฟฟ้าที่ป้อนสูงทำให้สารแทรกสอดที่มีอยู่ในตัวอย่างเลือดสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันร่วม^{36, 40,41} นอกจากนี้พบว่าในกรณีขั้วไฟฟ้าแพลทินัมและทองคำจะให้ผลลวงทางลบเมื่อนำไปใช้สำหรับการตรวจวัดกลูโคสในตัวอย่างเลือดเนื่องจากในตัวอย่างเลือดมีคลอไรด์ไอออน (chloride ion; Cl⁻) อยู่มากซึ่งคลอไรด์ไอออนจะดูดซับบนผิวแพลทินัมและทองคำทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของกลูโคสลดลง^{36,42} เพื่อกำจัดข้อจำกัดเหล่านี้ได้มีการนำโลหะออกไซด์ (metal-oxide) เช่น คอปเปอร์ออกไซด์ (copper oxide)⁴³ หรือคอปเปอร์ออกไซด์/คอปเปอร์ออกซาลेट (copper oxide/copper oxalate)⁴⁴ มาปรับปรุงผิวหน้าขั้วไฟฟ้าด้วยวิธีแอนโนไดเซชัน (anodisation) โดยคอปเปอร์ออกไซด์จะทำหน้าที่เร่งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของกลูโคสโดยอาศัยคู่ปฏิกิริยารีดอกซ์ของ Cu(II)/Cu(III) ทำให้ระบบมีความไวในการตรวจวัดสูงขึ้น มีสัญญาณค่าการตอบสนองที่เร็วมาก มีค่าขีดจำกัดของการตรวจวัดกลูโคสระดับไมโครโมลาร์ (ตารางที่ 2) ไม่มีผลรบกวนจากกรดยูริก กรดแอสคอร์บิก^{43,44} ต่อมาได้มีการปรับปรุงผิวหน้าขั้วไฟฟ้าโดยใช้วัสดุนาโนที่มีโครงสร้างเป็นฟิล์มระดับนาโน ได้แก่ ทองคำนาโนฟิล์ม⁴⁵ และคอปเปอร์ออกไซด์นาโนฟิล์ม⁴⁶ ในกรณีทองคำนาโนฟิล์มจะช่วยเพิ่มการเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของกลูโคสผ่านไฮดรอสโกลด์ออกไซด์ที่ค่าศักย์ไฟฟ้า -0.15 โวลต์ ซึ่ง



ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบเซนเซอร์สำหรับการตรวจวัดกลูโคสแบบใช้เอ็นไซม์

ชนิดของวัสดุนาโน	เวลา การตอบสนอง	ความไว	ขีดจำกัด ของการตรวจวัด	ช่วงความ เป็นเส้นตรง	อายุ การใช้งาน	การเตรียม ตัวอย่างเลือด
นาโนฟิล์มพอลิอะนิลีน ¹⁹	ไม่มีข้อมูล	1.05×10^{-4} มิลลิแอมแปร์ ต่อ มิลลิกรัม-ลูบาศก์เดซิลิตร	50 มิลลิกรัมต่อ ลูบาศก์เดซิลิตร	50-400 มิลลิกรัมต่อ ลูบาศก์เดซิลิตร	14 สัปดาห์	ไม่มีข้อมูล
ท่อนาโนคาร์บอน ²⁰	<10 วินาที	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	1 เดือน	ไม่มีข้อมูล
ลวดนาโนพอลิอะนิลีน ²¹	<10 วินาที	2.5 มิลลิแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	50 ไมโครโมลาร์	0.25-8 มิลลิโมลาร์	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
ลวดนาโนทองคำ ²²	<8 วินาที	ไม่มีข้อมูล	5 ไมโครโมลาร์	0.01-20 มิลลิโมลาร์	1 เดือน	เจือจาง 20 เท่าด้วย 60 มิลลิโมลาร์ ฟอสเฟต บัฟเฟอร์ pH 6.98
นาโนทองคำ ²³	<15 วินาที	8.8 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	8.2 ไมโครโมลาร์	0.02-5.7 มิลลิโมลาร์	1 เดือน	ไม่มีข้อมูล
นาโนเงิน ²⁴	<20 วินาที	ไม่มีข้อมูล	0.1 มิลลิโมลาร์	0.1-2.5 มิลลิโมลาร์	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
นาโนเงินและนาโนทอง ²⁵	ไม่มีข้อมูล	19 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	0.1 มิลลิโมลาร์	0.1-2.5 มิลลิโมลาร์	1 เดือน	ไม่มีข้อมูล
วัสดุผสมนาโนระหว่างท่อนาโนคาร์บอน กับรีดอกซ์มีเดียเตอร์ของเฟอร์ไรต์ ²⁶	<5 วินาที	25 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	3 ไมโครโมลาร์	0.012-3.8 มิลลิโมลาร์	>1 เดือน	ไม่มีข้อมูล
วัสดุผสมนาโนระหว่างท่อนาโนคาร์บอน กับพอลิอะนิลีน-รีดอกซ์มีเดียเตอร์ ของใช้ปรีสเทียบลู ²⁷	<15 วินาที	15.36 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	10 ไมโครโมลาร์	1-11 มิลลิโมลาร์	>1 เดือน	ไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 1 (ต่อ)

ชนิดของวัสดุนาโน	เวลาการตอบสนอง	ความไว	ขีดจำกัดของการตรวจวัด	ช่วงความเป็นเส้นตรง	อายุการใช้งาน	การเตรียมตัวอย่างเลือด
วัสดุผสมนาโนระหว่างทองคำนาโนคาร์บอนกับโพลีเอทานอลและนาโนทองคำ ²⁸	<6 วินาที	ไม่มีข้อมูล	3 ไมโครโมลาร์	0.006-5 มิลลิโมลาร์	>10 วัน	เจือจาง 4 เท่าด้วย 67 มิลลิโมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.0
วัสดุผสมนาโนระหว่างนาโนเงินกับทองคำนาโนคาร์บอนและโพลีเอทานอล ²⁹	<15 วินาที	135.9 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์	0.1 ไมโครโมลาร์	0.5-50 ไมโครโมลาร์	40 วัน	เจือจาง 500 เท่าด้วย 100 มิลลิโมลาร์ บิริตัน-โรบินสัน บัฟเฟอร์ pH6.0
วัสดุผสมนาโนระหว่างทองคำนาโนคาร์บอนกับนาโนแพลตตินัม และซิล-เจลของโพลีเอทานอล ³⁰	<5 วินาที	4.94 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์	0.3 ไมโครโมลาร์	0.002-12 มิลลิโมลาร์	30 วัน	เจือจาง 25 เท่าด้วย 20 มิลลิโมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8
วัสดุผสมนาโนระหว่างซิงค์ออกไซด์-เจลกับทองคำนาโนคาร์บอน ³¹	<5 วินาที	196 นาโนแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์	50 ไมโครโมลาร์	0.2-20 มิลลิโมลาร์	3 สัปดาห์	เจือจางด้วย 50 มิลลิโมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4
วัสดุผสมนาโนระหว่างทองคำนาโนคาร์บอนกับเจลาติน ³²	ไม่มีข้อมูล	2.47 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	ไม่มีข้อมูล	6.30-20.09 มิลลิโมลาร์	>2 สัปดาห์	เจือจางด้วย 50 มิลลิโมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.0
วัสดุผสมนาโนระหว่าง แนนพ็อน-ซิงค์กับทองคำนาโนคาร์บอนและโพลีเอทานอล ³³	~6 วินาที	5.01 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์	0.1 ไมโครโมลาร์	1-10 มิลลิโมลาร์	>20 วัน	เจือจางด้วย 100 มิลลิโมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 7.0

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบเซนเซอร์สำหรับการตรวจวัดกลูโคสแบบไม่ใช้เอนไซม์

ชนิดของวัสดุ	เวลาการตอบสนอง	ความไว	ขีดจำกัดของการตรวจวัด	ช่วงความเป็นเส้นตรง	อายุการใช้งาน	การเตรียมตัวอย่างเลือด
คอมเปอร์ออกไซด์ ⁴³	<1 วินาที	7.17 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	1 ไมโครโมลาร์	2 ไมโครโมลาร์ - 20 มิลลิโมลาร์	>1 เดือน	เจือจางด้วย 0.1 โมลาร์ โซเดียมไฮดรอกไซด์
คอมเปอร์ออกไซด์/คอมเปอร์ออกไซด์ ⁴⁴	<1 วินาที	1.890 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	0.05 ไมโครโมลาร์	0.05 ไมโครโมลาร์ - 15 มิลลิโมลาร์	>1 เดือน	เจือจาง 500 เท่า ด้วย 0.1 โมลาร์ โซเดียมไฮดรอกไซด์
ทองคำนาโนฟิล์ม ⁴⁵	<2 วินาที	ไม่มีข้อมูล	3.6 ไมโครโมลาร์	57.5 ไมโครโมลาร์ - 30 มิลลิโมลาร์	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
คอมเปอร์ออกไซด์นาโนฟิล์ม ⁴⁶	ไม่มีข้อมูล	2.9 มิลลิแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	0.14 ไมโครโมลาร์	1 ไมโครโมลาร์ - 0.1 ไมลาร์	>1 เดือน	เจือจาง 25 เท่าด้วย โซเดียมไฮดรอกไซด์
ลวดนาโนทองคำ ⁴⁷	<2 วินาที	309.0 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	50 ไมโครโมลาร์	1-10 มิลลิโมลาร์	2 เดือน	ไม่มีข้อมูล
ลวดไฮดรอนอกไซด์ออกไซด์ ⁴⁸	ไม่มีข้อมูล	12.13 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์	7.8 ไมโครโมลาร์	15 ไมโครโมลาร์ - 3 มิลลิโมลาร์	>1 เดือน	ไม่มีข้อมูล
คอมเปอร์ออกไซด์นาโนไฟเบอร์ ⁴⁹	~1 วินาที	431.3 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	0.8 ไมโครโมลาร์	6 ไมโครโมลาร์ - 2.5 มิลลิโมลาร์	>2 เดือน	เจือจางด้วย 0.1 โมลาร์ โซเดียมไฮดรอกไซด์
โคบอลต์ออกไซด์นาโนไฟเบอร์ ⁵⁰	<7 วินาที	36.25 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	0.97 ไมโครโมลาร์	0.97 ไมโครโมลาร์ - 2.04 มิลลิโมลาร์	ไม่มีข้อมูล	เจือจางด้วย 0.1 โมลาร์ โซเดียมไฮดรอกไซด์
นาโนทองคำ ⁵¹	ไม่มีข้อมูล	1.13 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	10 ไมโครโมลาร์	1-42.5 มิลลิโมลาร์	>3 วัน	ไม่มีข้อมูล
นาโนทิกเกลออกไซด์ ⁵²	<5 วินาที	43.9 นาโนแอมแปร์ ต่อ ไมโครโมลาร์	0.16 ไมโครโมลาร์	1-110 ไมโครโมลาร์	1 เดือน	ไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ชนิดของวัสดุ	เวลาการตอบสนอง	ความไว	ขีดจำกัดของการตรวจวัด	ช่วงความเป็นเส้นตรง	อายุการใช้งาน	การเตรียมตัวอย่างเลือด
นาโนเงินเคลือบเยื่อกระดาษไฮโดรเจล ⁵³	<4 วินาที	ไม่มีข้อมูล	1.25 ไมโครโมลาร์ - 2.5 มิลลิโมลาร์	5 ไมโครโมลาร์ -	>2 สัปดาห์	ไม่มีข้อมูล
วัสดุผสมนาโนระหว่างคอปเปอร์ออกไซด์กับท่อนาโนคาร์บอน ⁵⁴	<2 วินาที	2,190 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	800 นาโนโมลาร์ - 3.0 มิลลิโมลาร์	0.8 ไมโครโมลาร์ - 0.1 ไมลาร์	2 สัปดาห์	เจือจางด้วย 250 เท่า ด้วยโซเดียมไฮดรอกไซด์
วัสดุผสมนาโนระหว่างคอปเปอร์นาโนกับท่อนาโนคาร์บอน ⁵⁵	<1 วินาที	1,096 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	0.1 ไมโครโมลาร์	0.1 ไมโครโมลาร์ - 7.5 มิลลิโมลาร์	2 สัปดาห์	เจือจาง 1,000 เท่า ด้วย 0.1 ไมลาร์ โซเดียมไฮดรอกไซด์
วัสดุผสมนาโนระหว่างคอปเปอร์กับลวดนาโนของคอปเปอร์ออกไซด์ ⁵⁶	<1 วินาที	8.59 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์	50 ไมโครโมลาร์	0.1-12 มิลลิโมลาร์	100 วัน	เจือจางด้วย 0.1 ไมลาร์ โซเดียมไฮดรอกไซด์
วัสดุผสมนาโนระหว่างเงินเคลือบออกไซด์กับท่อนาโนคาร์บอน ⁵⁷	<5 วินาที	1.77 มิลลิแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	2 ไมโครโมลาร์	2 ไมโครโมลาร์ - 7.0 มิลลิโมลาร์	ไม่มีข้อมูล	เจือจางด้วย 250 เท่า ด้วย 0.2 ไมลาร์ โซเดียมไฮดรอกไซด์
วัสดุผสมนาโนระหว่างเงินเคลือบออกไซด์กับผงกราฟต์ และของเหลวที่ประกอบด้วยไอออนของออกทิวาไรดีนัม-เยาะอะฟลูออโรสเฟต ⁵⁸	5-7 วินาที	202 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	6 ไมโครโมลาร์	50 ไมโครโมลาร์ - 23 มิลลิโมลาร์	100 วัน	เจือจางด้วย 200 เท่า ด้วย 0.5 ไมลาร์ โซเดียมไฮดรอกไซด์
วัสดุผสมนาโนระหว่างนาโนทองคำกับดีดีซาน ⁵⁹	ไม่มีข้อมูล	9.55 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์	0.37 มิลลิโมลาร์	0.4-10.7 มิลลิโมลาร์	2 สัปดาห์	เจือจางด้วย 25 เท่า ด้วย 0.1 ไมลาร์ โซเดียมไฮดรอกไซด์
วัสดุผสมนาโนระหว่างนาโน-พลาตตินัมกับท่อนาโนคาร์บอน ⁶⁰	~3 วินาที	160 ไมโครแอมแปร์ ต่อ มิลลิโมลาร์-ตารางเซนติเมตร	0.2 ไมโครโมลาร์	0.5-17 มิลลิโมลาร์	1 เดือน	เจือจางด้วย 100 มิลลิโมลาร์ ฟอสเฟต-บัฟเฟอร์ pH 7.4

ที่ค่าศักย์นี้ไม่มีผลรบกวนจากกรดยูริก กรดแอสคอร์บิก⁴⁵ นอกจากนี้ได้มีการปรับปรุงผิวขั้วไฟฟ้าโดยอาศัยวัสดุนาโนที่มีโครงสร้างเป็นลวด ท่อ ไฟเบอร์ และอนุภาคในระดับนาโน ได้แก่ ลวดนาโนทองคำ⁴⁷ ลวดไฮดรอกซีออกไซด์เหล็ก (iron oxyhydroxide)⁴⁸ คอปเปอร์ออกไซด์นาโนไฟเบอร์⁴⁹ โคบอลต์ออกไซด์นาโนไฟเบอร์ (cobalt oxide nanofibers)⁵⁰ นาโนทองคำ⁵¹ นาโนนิกเกิลออกไซด์⁵² และนาโนนิกเกิลเฮกซะไซยาโนเฟอร์เรต⁵³ ซึ่งวิธีการเหล่านี้ช่วยเพิ่มพื้นที่ผิวขั้วไฟฟ้า ทำให้ความสามารถในการเร่งการเกิดปฏิกิริยาทางออกซิเดชันของกลูโคสเพิ่มขึ้น มีผลให้สัญญาณกระแสที่วัดได้เพิ่มขึ้น ความไวสูงขึ้น มีค่าการตอบสนองที่เร็ว (ชว่นน้อยกว่า 1-7 วินาที) ขั้วไฟฟ้ามีความเสถียรภาพสูง และที่สำคัญพบว่าไม่มีผลรบกวนจากสารแทรกสอดที่มีอยู่ในตัวอย่างเลือด ได้แก่ กรดยูริก กรดแอสคอร์บิก และโดปามีน (dopamine) เนื่องจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของกลูโคสที่เกิดที่ผิวขั้วไฟฟ้าเกิดที่ศักย์ไฟฟ้าต่ำซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดของวัสดุนาโนที่ใช้ เช่น ที่ศักย์ไฟฟ้า 0.59, 0.5, 0.4, 0.25 และ -0.4 โวลต์ สำหรับโคบอลต์ออกไซด์นาโนไฟเบอร์⁵⁰ นาโนนิกเกิลเฮกซะไซยาโนเฟอร์เรต⁵³ คอปเปอร์ออกไซด์นาโนไฟเบอร์⁴⁹ นาโนทองคำ⁵¹ และลวดนาโนทองคำ⁴⁷ ตามลำดับ และเมื่อไม่นานมานี้มีหลายบทความที่มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพเซนเซอร์ตรวจวัดให้ดีขึ้นโดยการนำวัสดุผสมนาโนแบบต่างๆ มาปรับปรุงขั้วไฟฟ้า ได้แก่ วัสดุผสมนาโนระหว่างคอปเปอร์ออกไซด์กับท่อนาโนคาร์บอน⁵⁴ คอปเปอร์นาโนคิวบ์ (Cu nanocubes) กับท่อนาโนคาร์บอน⁵⁵ คอปเปอร์กับลวดนาโนของคอปเปอร์ออกไซด์⁵⁶ นิกเกิลออกไซด์กับท่อนาโนคาร์บอน⁵⁷ นิกเกิลออกไซด์กับผงกราฟไฟต์ และของเหลวที่ประกอบด้วย ไอออนของออกทิวไพริดีนัมเฮกซะฟลูออโรฟอสเฟต (octylpyridinium hexafluorophosphate)⁵⁸ นาโนทองคำกับโคโคซาน⁵⁹ และนาโนพาลาเดียม (palladium nanoparticle) กับท่อนาโนคาร์บอน⁶⁰ เช่น กรณีปรับปรุงผิวหน้าด้วยวัสดุผสมนาโนระหว่างคอปเปอร์ออกไซด์กับท่อนาโนคาร์บอน⁵⁴ ให้ความไวสูงกว่ากรณีที่ไม่มีท่อนาโนคาร์บอน 3 เท่า

(2,190 เปรียบเทียบกับ 717 ไมโครแอมแปร์ต่อมิลลิโมลาร์ ตารางเซนติเมตร, $\mu\text{A mM}^{-1} \text{cm}^{-2}$) และมีขีดจำกัดของการตรวจวัดดีขึ้นเนื่องจากท่อนาโนคาร์บอนมีคุณสมบัติเป็นตัวนำไฟฟ้าที่ดี และมีอัตราส่วนของพื้นที่ผิวต่อปริมาตรสูงมาก ทำให้มีปริมาณของคอปเปอร์ออกไซด์ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวเร่งการเกิดปฏิกิริยาเพิ่มขึ้น มีผลให้สัญญาณกระแสที่วัดได้เพิ่มขึ้น นอกจากนี้พบว่ามียางานหลายฉบับได้นำวิธีการตรวจวัดกลูโคสแบบไมใช้เอนไซม์ไปทดสอบตัวอย่างเลือดจริงโดยไม่จำเป็นต้องมีการเตรียมตัวอย่างแค่เจือจางในสารละลายไฮดรอกไซด์ (sodium hydroxide)^{3,44,46,49,50,54-59} หรือสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์⁶⁰ (ตารางที่ 2) จากผลการทดสอบตัวอย่างเลือดพบว่าให้ผลการทดลองที่สอดคล้องกับวิธีมาตรฐาน

สรุป

การประยุกต์ใช้วัสดุนาโนสำหรับการพัฒนาตัวตรวจวัดกลูโคสทั้งแบบไมใช้เอนไซม์และไมใช้เอนไซม์พบว่า วัสดุนาโนมีผลให้สมรรถนะของตัวตรวจวัดดีขึ้น กล่าวคือ มีความไว และความจำเพาะสูงขึ้น เพิ่มขีดจำกัดของการตรวจวัด ให้ค่าการตอบสนองของสัญญาณเร็ว ขั้วไฟฟ้ามีความเสถียรภาพสูงสามารถนำไปใช้ตรวจสอบกับตัวอย่างเลือดได้จริง และมีความถูกต้อง นอกจากนี้พบว่าตัวตรวจวัดกลูโคสแบบไมใช้เอนไซม์มีขั้นตอนการปรับปรุงขั้วไฟฟ้าที่ง่ายกว่า มีค่าการตอบสนองที่เร็วกว่า (น้อยกว่า 1-7 วินาที และ 5-20 วินาที สำหรับกรณีไมใช้และใช้เอนไซม์ ตามลำดับ) และขั้วไฟฟ้ามีความเสถียรภาพสูงกว่าแบบไมใช้เอนไซม์ งานวิจัยที่น่าสนใจและควรได้รับการพัฒนาต่อไปในอนาคตคือ การพัฒนาตัวตรวจวัดกลูโคสในเลือดแบบไมใช้เอนไซม์ร่วมกับวัสดุนาโนเป็นแถบสตรีปใช้ครั้งเดียวทิ้ง (disposable strip) โดยอาศัยคุณสมบัติที่โดดเด่นของวัสดุนาโนที่สามารถลดผลรบกวนจากสารแทรกสอดที่อยู่ในเลือด ซึ่งจะช่วยลดปัญหาของเครื่องมอนิเตอร์กลูโคสที่ไม่จำเพาะ และช่วยให้ผล

การวัดระดับกลูโคสมีความถูกต้องทำให้ผู้ป่วยหรือบุคลากรทางการแพทย์สามารถให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสมส่งผลให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.ปณิต ถาวรังกูร และรองศาสตราจารย์ ดร.เพริศพิชญ์ คณาธารณา ซึ่งเป็นครูของผู้เขียน ที่ได้ให้ความรู้ แนวคิดที่ดี และคำแนะนำที่มีประโยชน์ต่อผู้เขียนมาโดยตลอด

เอกสารอ้างอิง

- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047 - 53.
- Bureau of Policy and Strategy [homepage on the Internet]. Bangkok: Public Health Statistics A.D. 1998-2009, Ministry of Public Health [cited 2011 April 6]. Available from: <http://bps.ops.moph.go.th/index.php?mod=bps&doc=5>
- Bureau of Non Communicable Disease [homepage on the Internet]. Nonthaburi: Bureau of Non Communicable Disease: 2010 [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://thaincd.com/document/hot%20news/diabetes.pdf>
- Vannasaeng S. Problem of diabetes in Thailand. In: Nitiyanan W, Vannasaeng S, Deerochanawong C, editors. Situation of diabetes in Thailand: 2007. Bangkok: Diabetes Association of Thailand; 2007; p.1 - 16.
- Point of Care Diagnostics [homepage on the Internet]. Basel: Roche Diagnostics: 2009 [cited 2011 Jan 25]. Available from: http://www.poc.roche.com/en_US/pdf/Aviva_Evaluations_White_Paper.pdf
- Baxter [homepage on the Internet]. Bangkok: Baxter Healthcare Corporation: 2011 [cited 2011 Jan 23]. Available from: <http://www.glucosafety.com/th/pdf/ERM%20V2%20HCP%20letter%20w%20Reference%20Page.pdf>
- Pukird S, Tipparach U, Saipin T. Nanomaterials. *Sci J UBU* 2006; 1: 27 - 40.
- Wilson R, Turner APF. Glucose oxidase: an ideal enzyme. *Biosens Bioelectron* 1992; 7: 165 - 85.
- Guilbault GG, Lubrano GJ. An enzyme electrode for the amperometric determination of glucose. *Anal Chim Acta* 1973; 64: 439 - 55.
- Clark LC Jr, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Ann N Y Acad Sci* 1962; 102: 29 - 45.
- Liu J, Wang J. A novel improved design for the first-generation glucose biosensor food technol. *Biotechnol* 2001; 39: 55 - 8.
- Freire RS, Pessoa CA, Mello LD, et al. Direct electron transfer: an approach for electrochemical biosensors with higher selectivity and sensitivity. *J Braz Chem Soc* 2003; 14: 230 - 43.
- Bartlett PN, Ali Z, Eastwick-Field V. Electrochemical immobilisation of enzymes, Part 4.- Co-immobilisation of glucose oxidase and ferro/ferricyanide in poly(N-methylpyrrole) filmst. *J Chem Soc Faraday Trans* 1992; 88: 2677 - 83.
- Dong S, Wang B, Liu B. Amperometric glucose sensor with ferrocene as an electron transfer mediator. *Biosens Bioelectron* 1992; 7: 215 - 22.
- Wang P, Amarasinghe S, Leddy J, et al. Enzymatically prepared poly(hydroquinone) as a mediator for amperometric glucose sensors. *Polymer* 1998; 39: 123 - 7.
- Gorton L, Lindgren A, Larsson T, et al. Direct electron transfer between heme-containing enzymes and electrodes as basis for third generation biosensors. *Anal Chim Acta* 1999; 400: 91 - 108.
- Cai C, Chen J. Direct electron transfer of glucose oxidase promoted by carbon nanotubes. *Anal Biochem* 2004; 332: 75 - 83.
- Wang Z, Liu S, Wu P, et al. Detection of glucose based on direct electron transfer reaction of glucose oxidase immobilized on highly ordered polyaniline nanotubes. *Anal Chem* 2009; 81: 1638 - 45.
- Dhand C, Sumana G, Datta M, et al. Electro-phoretically deposited nano-structured polyaniline film for glucose sensing. *Thin Solid Films* 2010; 519: 1145 - 50.

20. Wang SG, Zhang Q, Wang R, et al. A novel multi-walled carbon nanotube-based biosensor for glucose detection. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311: 572 - 6.
21. Hornng YY, Hsu YK, Ganguly A, et al. Direct-growth of polyaniline nanowires for enzyme-immobilization and glucose detection. *Electrochem Commun* 2009; 11: 850 - 3.
22. Lu Y, Yang M, Qu F, et al. Enzyme-functionalized gold nanowires for the fabrication of biosensors. *Bioelectrochemistry* 2007; 71: 211 - 6.
23. Zhang S, Wang N, Yu H, et al. Covalent attachment of glucose oxidase to an Au electrode modified with gold nanoparticles for use as glucose biosensor. *Bioelectrochemistry* 2005; 67: 15 - 22.
24. Ren X, Meng X, Chen D, et al. Using silver nanoparticle to enhance current response of biosensor. *Biosens Bioelectron* 2005; 21: 433 - 7.
25. Ren X, Meng X, Tang F. Preparation of Ag-Au nanoparticle and its application to glucose biosensor. *Sensor Actuat B-Chem* 2005; 110: 358 - 63.
26. Qiu J-D, Zhou W-M, Guo J, et al. Amperometric sensor based on ferrocene-modified multiwalled carbon nanotube nanocomposites as electron mediator for the determination of glucose. *Anal Biochem* 2009; 385: 264 - 9.
27. Zou Y, Sun LX, Xu F. Biosensor based on polyaniline-prussian blue/multi-walled carbon nanotubes hybrid composites. *Biosens Bioelectron* 2007; 22: 2669 - 74.
28. Wang Y, Wei W, Liu X, et al. Carbon nanotube/chitosan/gold nanoparticles-based glucose biosensor prepared by a layer-by-layer technique. *Mater Sci Eng C* 2009; 29: 50 - 4.
29. Lin J, He C, Zhao Y, et al. One-step synthesis of silver nanoparticles/carbon nanotubes/chitosan film and its application in glucose biosensor. *Sensor Actuat B-Chem* 2009; 137: 768 - 73.
30. Kang X, Mai Z, Zou X, et al. Glucose biosensors based on platinum nanoparticles-deposited carbon nanotubes in sol-gel chitosan/silica hybrid. *Talanta* 2008; 74: 879 - 86.
31. Salimi A, Compton RG, Hallaj R. Glucose biosensor prepared by glucose oxidase encapsulated sol-gel and carbon-nanotube-modified basal plane pyrolytic graphite electrode. *Anal Biochem* 2004; 333: 49 - 56.
32. Periasamy AP, Chang YJ, Chen SM. Amperometric glucose sensor based on glucose oxidase immobilized on gelatin-multiwalled carbon nanotube modified glassy carbon electrode. *Bioelectrochemistry* 2011; 80: 114 - 20.
33. Gopalan AI, Lee KP, Ragupathy D, et al. An electrochemical glucose biosensor exploiting a polyaniline grafted multiwalled carbon nanotube/perfluorosulfonate ionomer-silica nanocomposite. *Biomaterials* 2009; 30: 5999 - 6005.
34. Li J, Lin X. Glucose biosensor based on immobilization of glucose oxidase in poly (o-aminophenol) film on polypyrrole-Pt nanocomposite modified glassy carbon electrode. *Biosens Bioelectron* 2007; 22: 2898 - 905.
35. Largeaud F, Kokoh KB, Beden B, et al. On the electrochemical reactivity of anomers: electrocatalytic oxidation of alpha- and beta-d-glucose on platinum electrodes in acid and basic media. *J Electroanal Chem* 1995; 397: 261 - 9.
36. Vassilyev YB, Khazova OA, Nikolaeva NN. Kinetics and mechanism of glucose electrooxidation on different electrode-catalysts: part II. effect of the nature of the electrode and the electrooxidation mechanism. *J Electroanal Chem Interfac* 1985; 196: 127 - 44.
37. de Mele MFL, Videla HA, Arvia AJ. The electro-oxidation of glucose on platinum electrodes in buffered media. *Bioelectrochem Bioenerg* 1983; 10: 239 - 49.
38. Zhao C, Shao C, Li M, et al. Flow-injection analysis of glucose without enzyme based on electrocatalytic oxidation of glucose at a nickel electrode. *Talanta* 2007; 71: 1769 - 73.
39. Kano K, Takagi K, Inoue K, et al. Copper electrodes for stable subpicomole detection of carbohydrates in high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 1996; 721: 53 - 7.

40. Gebhardt U, Luft G, Richter GJ, et al. 253-Development of an implantable electrocatalytic glucose sensor. *Bioelectrochem Bioenerg* 1978; 5: 607 - 24.
41. Gough DA, Anderson FL, Giner J, et al. Effect of coreactants on electrochemical glucose oxidation. *Anal Chem* 1978; 50: 941 - 4.
42. Skou EM. The inhibition of the electrochemical oxidation of glucose at platinum at pH = 7.4 by chloride ions. *Acta Chem Scand* 1973; 27: 2239 - 41.
43. Babu TGS, Ramachandran T, Nair B. Single step modification of copper electrode for the highly sensitive and selective non-enzymatic determination of glucose. *Microchim Acta* 2010; 169: 49 - 55.
44. Babu TGS, Ramachandran T. Development of highly sensitive non-enzymatic sensor for the selective determination of glucose and fabrication of a working model. *Electrochim Acta* 2010; 55: 1612 - 8.
45. Zhao W, Xu JJ, Shi CG, et al. Fabrication, characterization and application of gold nanostructured film. *Electrochem Commun* 2006; 8: 773 - 8.
46. Cherevko S, Chung CH. The porous CuO electrode fabricated by hydrogen bubble evolution and its application to highly sensitive non-enzymatic glucose detection. *Talanta* 2010; 80: 1371 - 7.
47. Cherevko S, Chung CH. Gold nanowire array electrode for non-enzymatic voltammetric and amperometric glucose detection. *Sensor Actuat B-Chem* 2009; 142: 216 - 23.
48. Xia C, Ning W. A novel non-enzymatic electrochemical glucose sensor modified with FeOOH nanowire. *Electrochem Commun* 2010; 12: 1581 - 4.
49. Wang W, Zhang L, Tong S, et al. Three-dimensional network films of electrospun copper oxide nanofibers for glucose determination. *Biosens Bioelectron* 2009; 25: 708 - 14.
50. Ding Y, Wang Y, Su L, et al. Electrospun Co₃O₄ nanofibers for sensitive and selective glucose detection. *Biosens Bioelectron* 2010; 26: 542 - 8.
51. Zhou YG, Yang S, Qian QY, et al. Gold nanoparticles integrated in a nanotube array for electrochemical detection of glucose. *Electrochem Commun* 2009; 11: 216 - 9.
52. Mu Y, Jia D, He Y, et al. Nano nickel oxide modified non-enzymatic glucose sensors with enhanced sensitivity through an electrochemical process strategy at high potential. *Biosens Bioelectron* 2011; 26: 2948 - 52.
53. Wang X, Zhang Y, Banks CE, et al. Non-enzymatic amperometric glucose biosensor based on nickel hexacyanoferrate nanoparticle film modified electrodes. *Colloid Surface B* 2010; 78: 363 - 6.
54. Yang J, Jiang LC, Zhang WD, et al. A highly sensitive non-enzymatic glucose sensor based on a simple two-step electrodeposition of cupric oxide (CuO) nanoparticles onto multi-walled carbon nanotube arrays. *Talanta* 2010; 82: 25 - 33.
55. Yang J, Zhang W-D, Gunasekaran S. An amperometric non-enzymatic glucose sensor by electrodepositing copper nanocubes onto vertically well-aligned multi-walled carbon nanotube arrays. *Biosens Bioelectron* 2010; 26: 279 - 84.
56. Wang G, Wei Y, Zhang W, et al. Enzyme-free amperometric sensing of glucose using Cu-CuO nanowire composites. *Microchim Acta* 2010; 168: 87 - 92.
57. Zhang WD, Chen J, Jiang LC, et al. A highly sensitive nonenzymatic glucose sensor based on NiO-modified multi-walled carbon nanotubes. *Microchim Acta* 2010; 168: 259 - 65.
58. Safavi A, Maleki N, Farjami E. Fabrication of a glucose sensor based on a novel nanocomposite electrode. *Biosens Bioelectron* 2009; 24: 1655 - 60.
59. Feng D, Wang F, Chen Z. Electrochemical glucose sensor based on one-step construction of gold nanoparticle-chitosan composite film. *Sens Actuators B Chem* 2009; 138: 539 - 44.
60. Ling M, Juan J, Gaixiu Y, et al. Nonenzymatic electrochemical detection of glucose based on palladium single walled carbon nanotube hybrid nanostructures. *Anal Chem* 2009; 81: 7271 - 80.