

## 종이 기반 농도 구배 형성 칩을 통한 포도당 발색 반응 검사

김태훈<sup>1,2</sup> · 신현영<sup>2,3</sup> · 이윤일<sup>3</sup> · 태기식<sup>1,4</sup> · 김민석<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup>건양대학교 의공학부, <sup>2</sup>대구경북과학기술원 뉴바이올로지학과, <sup>3</sup>대구경북과학기술원 웰에이징연구소,  
<sup>4</sup>건양대학교 의료융합과학기술원, <sup>5</sup>대구경북과학기술원 로봇공학과

### A Colorimetric Glucose Assay via Concentration Gradient Paper Chip

Taehoon H. Kim<sup>1,2</sup>, Hyun Young Shin<sup>2,3</sup>, Yun-Il Lee<sup>3</sup>, Ki-Sik Tae<sup>1,4</sup> and Minseok S. Kim<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Biomedical Engineering, Konyang University, Daejeon, Korea

<sup>2</sup>Department of New Biology, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology(DGIST), Daegu, Korea

<sup>3</sup>Well Aging Research Center, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology(DGIST), Daegu, Korea

<sup>4</sup>Institute of Medical Engineering & Science, Konyang University, Daejeon, Korea

<sup>5</sup>Department of Robotics Engineering, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology(DGIST), Daegu, Korea

(Manuscript received 16 November 2017 ; revised 29 November 2017 ; accepted 13 December 2017)

302

**Abstract:** This paper presents a paper-based concentration gradient chip to analyze colorimetric glucose assay. The paper-based concentration gradient chip was fabricated through a wax patterning technique that can design the fluidic channel by selectively printing hydrophobic and hydrophilic areas. Afterwards, glucose and dilution solutions were loaded into the inlet of a concentration gradient chip and each solution was then mixed sequentially at mixing channel. Finally, concentration gradient was formed at each outlet of the chip. To measure the glucose concentration of the solution in outlets, we conducted colorimetric glucose assay with fixed concentration of glucose solution (0, 5, 10, 15 and 20 mM) and obtained normalized intensity. Subsequently, glucose concentrations of the outlets were calculated by substituting the normalized intensity to linear regression function based on the normalized intensity of fixed glucose concentration. Finally, the concentration gradient of glucose was formed on the chip with the result of colorimetric assay. The concentration gradient paper chip has the potential to accurately analyze unknown glucose concentration.

**Key words:** Microfluidic paper-based analytical devices( $\mu$ PADs), Concentration gradient, Colorimetric glucose assay

## 1. 서 론

개발도상국을 위한 현장진단(Point-of-care, POC)은 시

Corresponding Author : Ki-Sik Tae  
Dept. of Biomedical Engineering, Konyang University, 158  
Gwanjeodong-ro, Seogu, Daejeon 35365, Republic of Korea  
TEL: +82-42-600-8518 / E-mail: tae@konyang.ac.kr  
Corresponding Author : Minseok S. Kim  
Department of New Biology, Daegu Gyeongbuk Institute of  
Science and Technology (DGIST), Daegu, Korea  
TEL: +82-53-785-1740 / E-mail: kms@dgist.ac.kr  
이 연구는 한국연구재단의 지원(NRF-2015R1C1A1A01054292)  
을 받아 수행하였음.

설 기반의 부족, 훈련된 사람의 부족, 의료 감염의 증가, 위  
조약의 증가 그리고 유행병에서 전국적인 유행병으로의 확  
대가능성과 같은 요인들로 인하여 관심이 증대되었다[1]. 현  
장진단장비 중 하나의 종류인 미세유체 종이 기반 분석장치  
(Microfluidic paper-based analytical devices,  $\mu$ PADs)  
는 다른 진단 방법에 비해 저렴하고, 쉬운 사용방법과 빠른  
진단 속도로 인해 많은 주목을 받아오고 있다[2]. 그 예로  
2008년 Whitesides 그룹은 포도당과 단백질을 다중으로 검  
출 가능한 2차원 및 3차원의 종이 기반 구조의 미세유체 종  
이 기반 분석장치를 소개하였다[3,4]. 그 이후, 종이 기반 미  
세유체 분야에 대한 연구는 새로운 디자인 개념의 개발[5,6],

새로운 제작기술 개발[7,8] 및 다양한 분석에 응용을 하기 위한 시제품 개발[9,10]에 집중하며 확장되어 왔다. 이와 더불어 미세유체 종이기반 분석장치 상에서의 분석물 검출 방법들이 다양하게 발전되어 왔다[11,12].

앞에서 살펴 본대로 미세유체 종이기반 분석장치에서 여러 분석물을 검출하였다. 그 중 포도당 농도검사는 고혈당 및 저혈당의 예방차원에서 중요한 검사이다. 그런 점에서 미세유체 종이기반 분석장치를 통하여 포도당의 농도를 측정할 수 있는 장치가 제시되어 왔다[3,4,13]. 포도당 발색 반응 검사는 샘플 내 포함된 포도당이 반응시약과 반응하여 발색 반응을 일으킨 뒤 밝기 강도로써 얻게 되는데 이를 카메라 등 정량적으로 측정하기 위한 방법들이 제시되었지만 개발 도상국 같은 경우 영상장비를 갖추기 어려운 환경이다[4].

따라서 본 연구는 종이기반 농도 형성 칩을 이용하여 기존 발색 반응 기반의 포도당 검사의 발색 반응 강도에 따른 농도 파악을 위한 가이드라인 플랫폼을 제시하였다. 먼저 종이 기반 농도 구배 형성 칩의 빠른 검사결과를 얻기 위하여 종이 종류 별 유속 측정을 통하여 칩의 제작에 이용될 종이의 종류를 결정하였다. 종이 기반 농도 구배 형성 칩은 소수성 영역과 친수성 영역을 설정하여 유체 채널을 설계할 수 있는 왁스 도포 기술을 통하여 제작되었다[14]. 이를 통해 완성된 농도 구배 형성 칩의 농도 구배 형성이 가능함을 확인하기 위하여 녹색 식용 색소를 통하여 농도 구배 형성 실험을 진행하였다. 그 결과, 칩의 각 배출구의 녹색 식용 색소의 정규화 값을 측정한 결과 농도 구배가 형성됨을 확인하였다. 이 결과를 토대로 포도당 용액의 농도 구배 형성을 통한 각 농도 별 발색 강도 차이를 관측하기 위하여 농도가 설정된 포도당 용액(0, 5, 10, 15, 20 mM)을 통한 발색 반응 결과를 얻어내었다. 그 뒤 농도 구배 형성 칩 상에서의 포도당 용액의 농도 구배 형성을 통한 각 농도 별 발색 강도 차이를 관측, 설정된 농도의 포도당 용액별 발색 강도 차이를 비교하여 포도당 농도를 역으로 알아내었다. 결과적으로 농도 구배 형성 칩을 통하여 고정된 농도의 포도당 용액으로부터 단계적으로 희석된 각 농도 별 포도당 용액의 발색 반응을 얻게 되었다. 이를 통하여 특정 포도당 용액의 발색 반응 강도를 얻은 뒤 농도 구배 형성 칩 상의 각 농도 별 발색 반응 강도와 비교하여 농도를 확인 할 수 있는 가이드라인 플랫폼을 제시한다.

## II. 실험 방법

### 1. 종이 종류 별 유속 측정

크로마토그래피 용지(Whatman Chromatography Grade 1, GE Healthcare, Canada)와 여과지(Whatman Filter Grade 1, GE Healthcare, Canada)를 각각 2, 4, 6, 8, 10

mm의 너비, 40 mm의 길이로 조각용 칼을 이용하여 잘라내어 스트립을 제작하였다.

여과지, 크로마토그래피 용지에서 채널 너비에 따른 유속을 측정하기 위해 2 ml의 녹색 식용 색소가 담긴 35 mm × 12 mm 배양접시에 스트립 형태(길이: 40 mm, 너비: 2-10 mm)의 여과지 그리고 크로마토그래피 용지의 주입구(0 mm)를 담근 뒤 배출구(40 mm)까지 도달하는데 걸리는 시간을 측정하였다. 그 뒤 각 너비에 따른 유속은 채널의 총 길이인 40 mm를 배출구에 유체가 도달하는데 걸리는 시간으로 나눔으로써 계산하였다.

### 2. 종이기반 농도 구배 형성 칩 제작

마이크로소프트 오피스 파워포인트(Microsoft Office Power Point)를 이용하여 30 × 60 mm 크기의 농도 구배 형성 칩을 설계하였다. 주입구의 직경은 5 mm, 배출구의 직경은 2 mm 그리고 채널의 너비는 3 mm로 설계하였다. 그 뒤 왁스 프린터(ColorQube 8570, Xerox, USA)를 통하여 크로마토그래피 용지에 고해상도로 출력하였다. 그 뒤 Hotplate(C-MAG HS 7, IKA, Germany)를 사용하여 150°C의 온도에서 1분 동안 가열하는 과정을 통해 크로마토그래피 용지에 프린트된 왁스를 녹이고 상온에서 식힘으로써 친수성 채널을 형성, 농도 구배 형성 칩을 제작하였다.

### 3. 농도 구배 형성 칩 상 녹색 식용 색소를 통한 농도 구배 형성

각각의 녹색 식용 색소와 3차 증류수 100  $\mu$ l를 왼쪽 그리고 오른쪽 주입구에 동시에 주입한다. 녹색 식용 색소와 3차 증류수 주입 후 20분 뒤 농도 구배 형성 칩을 디지털 스캐너(SL-C473FW, Samsung Electronics, Korea)를 통해 스캔하였다. 그 뒤 영상분석소프트웨어(Adobe Photoshop, Adobe, California, USA)를 통해 농도 구배 형성 칩의 이미지상 각 배출구의 8비트 그레이 스케일 값(gray scale value)를 측정하였다. 측정된 8비트 그레이 스케일 값은 최대값을 1로써 정규화하였다.

### 4. 각 포도당 농도 별 발색 반응 밝기 측정

5 mm 직경을 가지는 원 형태를 설계하여 왁스 프린터를 통하여 크로마토그래피 용지에 고해상도로 출력하였다. 그 후에 Hotplate를 통하여 설계 된 종이를 150°C의 온도에서 1분 동안 가열하여 포도당 용액의 검출 영역을 형성하였다.

포도당에 발색 반응하는 시약을 제작하기 위하여 겨자무과산화효소(horse radish peroxidase)를 120 units ml<sup>-1</sup>, 포도당산화효소-겨자무과산화효소(glucose oxidase-horse radish peroxidase)를 30 units ml<sup>-1</sup>, 트레할로오스(trehalose)를 0.3 M, 아이오딘화칼륨(potassium iodide)을 0.6 M의 농도로 3차 증류수에 녹였다. 이 시약을 위에서 제

작된 원으로 된 검출 영역에 2  $\mu$ l 주입한 뒤 10분 동안 상온에서 건조시켰다. 그 뒤 각 포도당 농도 별(0, 5, 10, 15 and 20 mM) 용액을 2  $\mu$ l 주입하였다. 검출 영역의 발색 반응 강도를 측정하기 위한 방법으로 포도당 용액의 주입으로부터 20분 뒤 디지털 스캐너를 통해 스캔하였다. 검출 영역의 이미지는 영상분석소프트웨어를 통해 8비트 그레이 스케일 값으로 측정된 뒤 최대 값을 1로써 정규화하였다.

### 5. 농도 구배 형성 칩 상 포도당 발색 반응 검사

제작된 농도 구배 형성 칩의 배출구에 포도당에 반응하여 발색 반응을 나타내는 시약을 0.4  $\mu$ l 주입한 뒤 상온에서 10분간의 건조과정을 거치었다. 그 뒤 각각의 100  $\mu$ l의 20 mM 포도당 용액과 3차 증류수는 왼쪽 그리고 오른쪽 주입구에 동시에 주입된다. 각 용액의 주입으로부터 20분 뒤에 디지털 스캐너를 이용하여 그레이 스케일 값을 얻어 내었다. 그 뒤 그레이스케일 값은 최대값을 1로써 정규화 시켰다. 정규화 값을 사전에 정량적 포도당 농도에 따른 정규화 값과 대응시켜 각 배출구에 반응한 포도당의 농도를 얻어내었다.

## III. 연구 결과 및 고찰

### 1. 농도 구배 형성 칩의 구조 및 원리

종이 상에서 샘플의 고정된 농도로부터 다양한 농도 구배를 형성하기 위하여 크리스마스 트리 형태의 농도 구배 형성 칩을 설계하였다(그림 1). 그림 1의 농도 구배 형성 칩의 구조를 보면 검은 부분은 왁스 도포로 인하여 소수성을 띄어 물이 침투하지 못하는 반면 하얀 부분은 종이 본래의 친수성으로 인하여 유체의 통로로써 역할을 한다. 칩의 상단 부분에는 두개의 주입구가 위치하여 있는데 왼쪽의 주입구의 경우 농도 구배를 형성하고자 하는 샘플을 주입하게 되며 오른쪽 주입구는 샘플을 희석시키는 희석액이 주입된다. 이 둘의 액체가 주입되었을 미세관 효과에 의하여 주입된 액체는 주입구로부터 배출구 쪽으로 흐르게 된다. 그림 1의 빨간색 화살표는 액체의 흐름방향을 나타낸다. 두 액체는 배출구 쪽으로 흐르는 과정에서 혼합채널(mixing channel)을 만나게 되는데 이 과정에서 두 액체는 섞이게 되어 샘플의 농도가 낮아지게 된다. 총 3단계의 혼합채널이 구성되어 최종적으로는 5개의 배출구에서 농도 구배를 형성하게 된다. 왼쪽 첫 번째의 배출구에서 샘플의 농도가 가장 높게 형성이 되는 반면 가장 오른쪽의 배출구에서는 가장 낮은 샘플 농도를 갖게 된다. 이로써 샘플의 고정된 농도로부터 다양한 범위를 가지는 농도 구배를 형성 할 수 있다.

### 2. 종이 종류 별 유속 측정 및 비교

종이 기반의 진단에서 빠른 진단을 위해서는 종이에서의

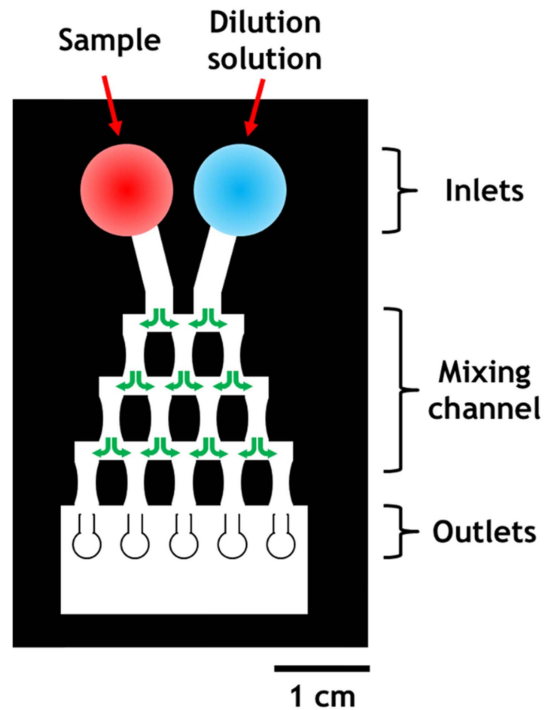


그림 1. 종이 기반 농도 구배 형성 칩 개략도(Scale bar = 1 cm). 샘플용액과 희석용액 주입을 위한 주입구가 상단에 위치함. 주입된 샘플용액과 희석용액이 섞이는 채널이 중간부분에 위치함. 녹색 화살표가 유체의 흐름을 보여줌. 최종적으로 농도 별로 희석된 샘플용액이 칩의 하단의 배출구로 흐름.

Fig. 1. Schematic image of paper-based gradient generator (Scale bar = 1 cm). Inlets for sample and dilution solution are placed on top of the chip. Sample and dilution solutions are mixed at the mixing channel. Green arrows indicate the flow direction of each fluid. Mixed sample is contained at the outlets of the chip.

빠른 유속을 필요로 한다. 종이 스트립의 너비, 종이 종류에 따라서 채널 내의 유체 진행 속도 또한 달라지게 된다[15]. 따라서 각 조건 별로 스트립 상에서의 유속을 비교하여 어떤 조건에서 빠른 유속을 가지는지를 비교하였다( $n = 10$ ). 종이의 종류는 종이 기반 미세유체 장치에서 보편적으로 사용되는 종이인 여과지와 크로마토그래피 용지를 선택하였고 너비가 각 2, 4, 6, 8, 10 mm로 제작 된 스트립을 실험에 사용하였다(그림 2B). 그 결과 여과지와 크로마토그래피 용지 모두 공통적으로 채널의 너비가 넓어질수록 유속이 증가하였다(그림 2A). 너비가 좁은 채널에서 더 느린 유속을 갖는데 유체의 흐름 반대로 작용하는 소수성 주변부에서의 표면장력으로 인한 현상이다[15]. 따라서 2, 4, 6, 8, 10 mm의 너비를 갖는 스트립상에서는 채널의 너비가 유속에 비례한다는 것을 알 수 있다. 또한 각 10 mm 너비의 여과지와 크로마토그래피 용지에서의 유속을 비교하였을 때 여과지의 경우  $5.90 \pm 0.29$  mm/min 인 반면 크로마토그래피 용지에

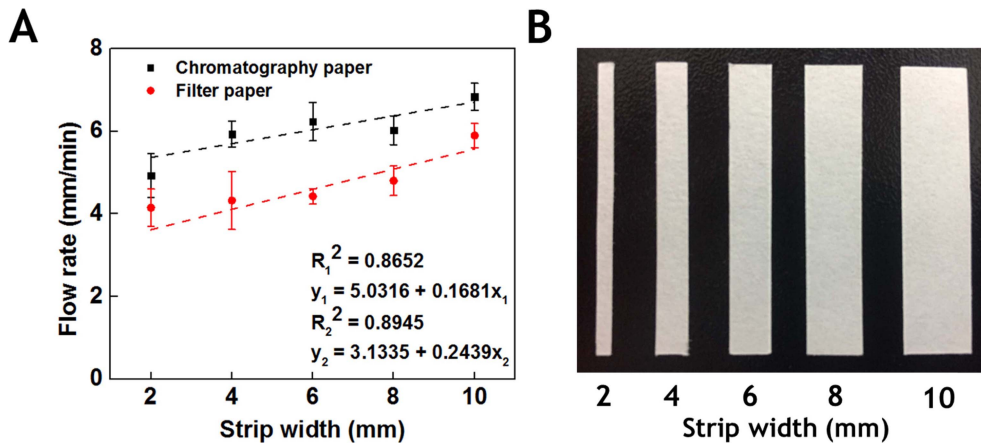


그림 2. 종이 종류 별 유속 비교. (A) 크로마토그래피 용지( $R_1^2 = 0.8652$ ,  $y_1 = 5.0316 - 0.1681x_1$ )와 여과지( $R_2^2 = 0.8945$ ,  $y_2 = 3.1335 + 0.2439x_2$ )의 스트립 상태에서의 각 너비 별(2, 4, 6, 8, 10 mm) 유속 측정 그래프( $n = 10$ ). (B) 너비 별(2, 4, 6, 8, 10 mm) 크로마토그래피 용지 사진.

Fig. 2. Comparison of flow rate by paper type. (A) Graph of flow rate for each width(2, 4, 6, 8 and 10 mm) in the strip state of chromatography paper( $R_1^2 = 0.8652$ ,  $y_1 = 5.0316 - 0.1681x_1$ ) and filter paper( $R_2^2 = 0.8945$ ,  $y_2 = 3.1335 + 0.2439x_2$ ) ( $n = 10$ ). (B) Photographs of chromatography paper with each width(2, 4, 6, 8 and 10 mm).

서의 유속은  $6.84 \pm 0.29$  mm/min로 약 1 mm/min의 증가된 유속을 보였다. 결과적으로 여과지보다 크로마토그래피 용지에서 같은 거리상의 유속이 상대적으로 빠른 것을 알아내었다. 따라서 본 연구에서는 종이 상에서 빠른 유속을 얻기 위하여 크로마토그래피 용지를 통하여 농도 구배 형성 칩을 제작하였다.

### 3. 녹색 식용 색소를 통한 농도 구배 형성 칩의 농도 구배 형성 확인

먼저 녹색 식용 색소를 사용하여 농도 구배 형성 칩의 농도 구배 형성이 가능함을 확인하였다. 각각의 100  $\mu$ l의 녹색 식용 색소와 3차 증류수는 왼쪽 그리고 오른쪽 주입구에 동시에 주입된다. 녹색 식용 색소와 3차증류수는 혼합채널에서 섞이게 되므로 최종적으로 배출구마다의 녹색 식용 색소 밝기차이를 보인다(그림 3A). 각 배출구의 밝기를 정규화 값으로 변경하여 비교한 결과 배출구 1에서 녹색 식용 색소의 정규화 값이  $0.53 \pm 0.02$  로 가장 높았고 배출구 2 ( $0.48 \pm 0.02$ ), 배출구 3( $0.41 \pm 0.03$ ), 배출구 4( $0.31 \pm 0.05$ ), 배출구 5( $0.19 \pm 0.02$ ) 순으로 점차 정규화 값이 낮아짐을 확인하였다(그림 3B). 이로써 농도 구배 형성 칩의 농도 구배 형성이 가능함을 보였다.

### 4. 농도 구배 형성 칩 상 포도당 농도 구배 형성

녹색 식용 색소를 통하여 농도 구배 형성 칩의 농도 구배 형성이 가능함을 위에서 확인하였다. 따라서 이에 대한 응용으로써 포도당 농도 구배를 형성하여 배출구에 형성된 각 포도당 농도 별 발색 반응 결과를 보여줌으로써 포도당 검

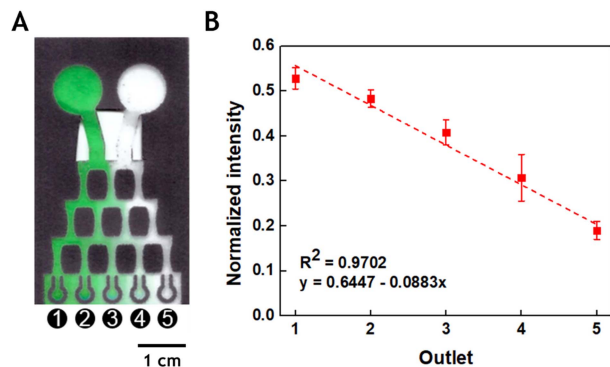


그림 3. 녹색 식용 색소를 통한 종이 기반 농도 구배 형성 칩 상에서의 농도 구배 형성. (A) 각 주입구에 녹색 식용 색소(왼쪽 주입구)와 3차 증류수(오른쪽 주입구) 주입 후 20분 경과 뒤의 농도 구배 형성 사진. (B) 농도 구배 형성 뒤 각 배출구 별 정규화 값 그래프( $R^2 = 0.9702$ ;  $n = 3$ ).

Fig. 3. Gradient generation on the paper-based gradient chip. (A) A photograph of gradient generation by introducing dye(the left inlet) and distilled water(the right inlet) on each inlet. (B) A graph of normalized intensity of each outlets after gradient generation( $n = 3$ ).

사의 가이드라인을 제공하고자 한다.

포도당 발색 반응은 포도당이 물과 산소와 함께 글루코스 산화효소(Glucose oxidase)을 촉매로 하여 글루콘산(Gluconic acid)과 과산화수소를 반응물로 얻는다. 이 과산화수소는 아이오딘화칼륨과 함께 저자무과산화효소를 촉매로 하여 반응하고 그 결과 아이오딘화칼륨이 산화됨에 따라서 갈색의 발색 반응을 얻어낸다.

먼저 각 고정된 포도당 농도 별(0, 5, 10, 15, 20 mM) 발

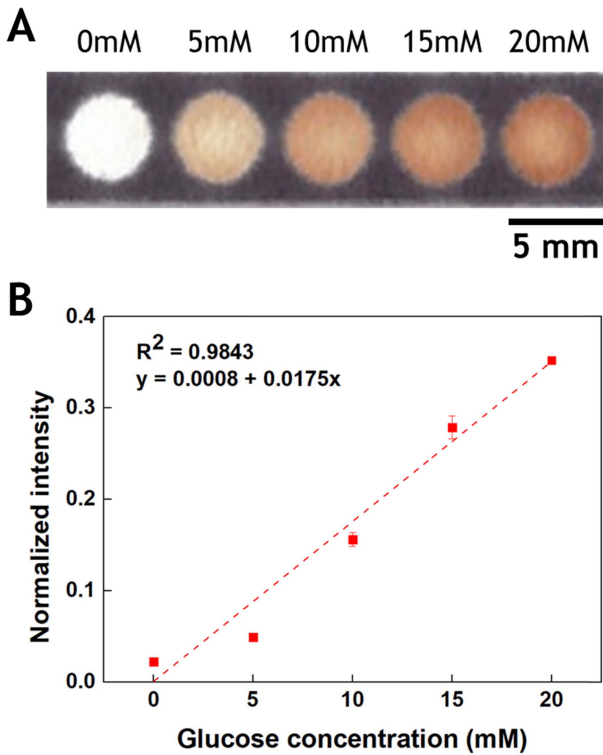


그림 4. 각 포도당 용액 농도 별(0, 5, 10, 15, 20 mM) 종이 발색 강도 측정. (A) 각 포도당 용액 농도 별(0, 5, 10, 15, 20 mM) 발색 반응 이미지. (B) 포도당 용액 농도 별(0, 5, 10, 15, 20 mM) 발색 반응 결과에 대한 정규화 값 그래프( $R^2 = 0.9843$ ;  $n = 3$ ).

Fig. 4. Intensity measurement of colorimetric glucose assay with each concentration of glucose solutions(0, 5, 10, 15 and 20 mM) on the paper. (A) A photograph of colorimetric glucose assay with each concentration of glucose solution(0, 5, 10, 15 and 20 mM). (B) A normalized intensity graph for colorimetric glucose assay result for each concentration of glucose solution(0, 5, 10, 15 and 20 mM) ( $R^2 = 0.9843$ ;  $n = 3$ ).

색 반응의 정규화 값을 구함으로써 특정 포도당 농도의 발색 반응 정규화 값을 통해 포도당 농도를 역으로 구할 수 있다(그림 4B). 연구방법에서 설명한 포도당과 반응하여 발색 반응을 일으키는 시약을 농도 구배 형성 칩의 배출구에 주입하여 건조된 칩을 준비하였다. 그 뒤 왼쪽의 주입구에는 20 mM의 포도당 용액을 100  $\mu$ l 주입하고 오른쪽의 주입구에는 3차 증류수 100  $\mu$ l를 주입 한 후 20분 뒤 각 배출구의 발색 반응결과를 정규화 값으로 측정하였다(그림 5A). 그 뒤 각 배출구의 정규화 값을 그림 4B에서의 포도당 농도에 따른 정규화 함수( $y = 0.0008 + 0.0175x$ )에 대입하여 농도 값을 계산하였다. 그 결과 배출구 1의 농도가  $20 \pm 0.7$  mM로 가장 높게 측정되었고 배출구 2( $16.9 \pm 0.8$  mM), 배출구 3( $8.2 \pm 1.1$  mM), 배출구 4( $2.1 \pm 0.1$  mM), 배출구 5( $1.5 \pm 0.1$  mM)순으로 점차 낮아짐을 보였다(그림 5B). 결

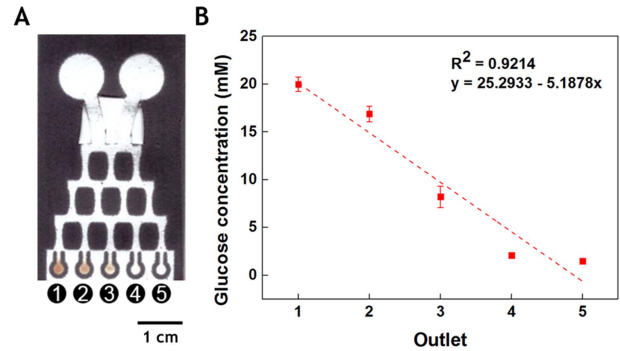


그림 5. 통한 종이 기반 농도 구배 형성 칩 상에서의 농도 구배 형성. (A) 각 주입구에 포도당 용액(왼쪽 주입구)과 3차 증류수(오른쪽 주입구) 주입 후 20분 경과 뒤의 농도 구배 형성 사진. (B) 농도 구배 형성 뒤 각 배출구별 포도당 농도 그래프( $R^2 = 0.9214$ ;  $n = 3$ ).

Fig. 5. Concentration gradient generation on the paper-based gradient chip by glucose solution. (A) A photograph of gradient generation by introducing glucose solution(20 mM, the left inlet) and distilled water(the right inlet) on each inlet. (B) A graph of glucose concentration of each outlet after gradient generation( $R^2 = 0.9214$ ;  $n = 3$ ).

과적으로 농도 구배 형성 칩에 주입된 포도당 용액과 3차 증류수로부터 포도당 농도 구배를 형성하여 각 농도에 따른 발색 강도 차이를 형성 가능함을 보여준다. 이를 통하여 여러 농도의 포도당 용액을 제조하지 않고도 고정된 농도의 포도당 용액으로부터 농도 구배를 형성이 가능함을 보였다. 또한 이는 특정 농도를 가지는 포도당 용액의 발색 반응 결과와 그 농도를 비교 할 수 있는 가이드라인으로써 역할을 가능하게 한다.

#### IV. 결 론

본 연구에서는 종이 기반 농도 구배 형성 칩을 설계하여 포도당 용액의 농도 별 발색 반응 결과를 얻어 내었고 이를 통해서 특정 농도를 가지는 포도당 용액의 발색 반응과 비교 하여 농도를 확인 할 수 있는 플랫폼을 구현하였다. 이를 통하여 개발도상국 등 의료적 시설이 부족한 환경에서 포도당 검사를 저가로 간편하게 할 수 있을 것이라 본다.

또한 종이 기반 농도 구배 형성 칩은 포도당 용액뿐만 아니라 소변 내 단백질 농도 검사 등의 농도 별 발색 반응을 가져오는 검사에 응용이 가능할 것으로 사료된다.

#### 참고문헌

- [1] A. Yetisen, M. Akram and C. Lowe, "Paper-based microfluidic point-of-care diagnostic devices," *Lab Chip*, vol. 13, no. 12, pp. 2210, 2013.
- [2] A. Martinez, S. Phillips, G. Whitesides and E. Carrillo,

- “Diagnostics for the Developing World: Microfluidic Paper-Based Analytical Devices,” *Anal. Chem.*, vol. 82, no. 1, pp. 3-10, 2010.
- [3] A. Martinez, S. Phillips, M. Butte and G. Whitesides, “Patterned Paper as a Platform for Inexpensive, Low-Volume, Portable Bioassays,” *Angew. Chem.*, vol. 119, no. 8, pp. 1340-1342, 2007.
- [4] A. Martinez, S. Phillips, E. Carrilho, S. Thomas, H. Sindi and G. Whitesides, “Simple Telemedicine for Developing Regions: Camera Phones and Paper-Based Microfluidic Devices for Real-Time, Off-Site Diagnosis,” *Anal. Chem.*, vol. 80, no. 10, pp. 3699-3707, 2008.
- [5] A. Martinez, S. Phillips and G. Whitesides, “Three-dimensional microfluidic devices fabricated in layered paper and tape,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 105, no. 50, pp. 19606-19611, 2008.
- [6] W. Dungchai, O. Chailapakul and C. Henry, “Use of multiple colorimetric indicators for paper-based microfluidic devices,” *Anal. Chim. Acta.*, vol. 674, no. 2, pp. 227-233, 2010.
- [7] S. McCalla, C. Ong, A. Sarma, S. Opal, A. Arntstein and A. Tripathi, “A Simple Method for Amplifying RNA Targets (SMART),” *J Mol Diagn.*, vol. 14, no. 4, pp. 328-335, 2012.
- [8] X. Li, J. Tian, T. Nguyen and W. Shen, “Paper-Based Microfluidic Devices by Plasma Treatment,” *Anal. Chem.*, vol. 80, no. 23, pp. 9131-9134, 2008.
- [9] E. Fu, T. Liang, P. Spicar-Mihalic, J. Houghtaling, S. Ramachandran and P. Yager, “Two-Dimensional Paper Network Format That Enables Simple Multistep Assays for Use in Low-Resource Settings in the Context of Malaria Antigen Detection,” *Anal. Chem.*, vol. 84, no. 10, pp. 4574-4579, 2012.
- [10] N. Pollock, J. Rolland, S. Kumar, P. Beattie, S. Jain, F. Noubary, V. Wong, R. Pohlmann, U. Ryan and G. Whitesides, “A Paper-Based Multiplexed Transaminase Test for Low-Cost, Point-of-Care Liver Function Testing,” *Sci. Transl. Med.*, vol. 4, no. 152, pp. 152-129, 2012.
- [11] D. Cate, J. Adkins, J. Mettakoonpitak and C. Henry, “Recent Developments in Paper-Based Microfluidic Devices,” *Anal. Chem.*, vol. 87, no. 1, pp. 19-41, 2014.
- [12] E. Nery and L. Kubota, “Sensing approaches on paper-based devices: a review,” *Anal Bioanal Chem.*, vol. 405, no. 24, pp. 7573-7595, 2013.
- [13] X. Yang, O. Forouzan, T. Brown and S. Shevkoplyas, “Integrated separation of blood plasma from whole blood for microfluidic paper-based analytical devices,” *Lab Chip*, vol. 12, no. 2, pp. 274-280, 2012.
- [14] E. Carrilho, A. Martinez and G. Whitesides, “Understanding Wax Printing: A Simple Micropatterning Process for Paper-Based Microfluidics,” *Anal. Chem.*, vol. 81, no. 16, pp. 7091-7095, 2009.
- [15] N. Walji and B. MacDonald, “Influence of Geometry and Surrounding Conditions on Fluid Flow in Paper-Based Devices,” *Micromachines*, vol. 7, no. 5, pp. 73, 2016.