جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ميسان
كلية العلوم
قسم الكيمياء

# مراقبة الأدوية العلاجية في الدم

بحث تخرج في الكيمياء التحليلية كمتطلب جزئي لنيل درجة البكالوريوس
علوم في الكيمياء مقدم إلى قسم الكيمياء
كلية العلوم – جامعة ميسان

إعداد الطالبان
عبدالرزاق حسين عبدالسادة
مصطفى حسن جاسم

بإشراف الدكتور
زيدون طارق العقابي

1445 2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

**صدق الله العلي العظيم**

**سورة طه الاية (114)**

# شكر وتقدير

نحمد الله عزّ وجل الذي وفقنا في إتمام هذا البحث العلمي ، والذي ألهمنا الصحة والعافية والعزيمة

فالحمدلله حمدا كثيراً..

نتقدم بجزيل الشكر والتقدير الى الأستاذ الدكتور المشرف (( زيدون طارق العقابي )) على كل ما قدمه لنا من توجهيات ومعلومات قيمة ساهمت في إثراء موضوع دراستنا في جوانبها المختلفة كما نتقدم بجزيل الشكر الى أعضاء لجنة المناقشة الموقرة ..

دون نسيان أساتذتي في مسيرتنا الدراسية في الجامعة.

# الإهداء

إلى خالق اللوح والقلم وبارئ الذر والنسم وخالق كل شي من العدم

إلى من بلغ الرسالة وادى الامانة ونصح الأمة الى نبي الرحمة ونور العالمين

إلى أمير المؤمنين ويعسوب الدين وسيدي علي بن أبي طالب

إلى السادات الأطهار وعروته الوثقى .. أهل بيت النبوة

إلى مراد قلبي والأقرب لي من نفسي المغيب عن الأبصار والكامن بعين البصيرة إلى بقية الله الاعظم .. صاحب العصر والزمان (عج)

إلى من علمني أن الدنيا كفاح .. وسلاحها العلم والمعرفة إلى الذي لم يبخل علي بأي شيء ، إلى من سعى لإجل راحتي ونجاحي إلى أعظم وأعز رجل في الكون ..... أبي العزيز

إلى تلك الحبيبة ذات القلب النقي
إلى من أوصاني الرحمن بها براً وإحساناً إلى من سعت وعانت من أجلي إلى من كان دعائها سر نجاحي .. أمي الحبيبة

إلى من أشاركهم لحظاتي .. إلى من يفرحون لنجاحي وكأنه نجاحهم .. عائلتي بكل حب أهديكم هذا الجهد المتواضع.

# المحتويات

الفصل الأول / المقدمة ..... 7
الفصل الثاني ..... 11
1- الطرق التحليلية المستخدمة في إجـــراء TDM..... 12
1-1 طرق الفصل ..... 12
1-2 طرق غير الفصل ..... 18
المصادر ..... 22

# الفصل الأول

# (المقدمة)

## المقدمة

تُعَد مراقبة الأدوية العلاجية في الدم أحد الجوانب الحيوية في الرعاية الصحية الحديثة، حيث تلعب دوراً بارزاً في تحقيق الرعاية الصحية الشخصية وتحسين نتائج العلاج للمرضى. يهدف هذا المجال إلى قياس تركيزات الأدوية ومركباتها الحيوية المرتبطة بها في الدم لضمان فعالية العلاج وسلامة المريض(1) .

توجد عدة أساليب لمراقبة الأدوية العلاجية في الدم، بما في ذلك تحاليل الدم الروتينية وتقنيات متقدمة مثل الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء والتحليل بواسطة الكتلة. تتيح هذه التقنيات تقديم معلومات دقيقة حول تأثيرات الأدوية في الجسم وتوفير الرعاية الصحية المناسبة بشكل فردي(2).

يُعَد تطبيق مراقبة الأدوية العلاجية في الدم أمراً حيويًا لتحقيق النتائج العلاجية المرجوة وتجنب التفاعلات الدوائية الضارة. كما أنه يساعد في ضبط الجرعات الصحيحة للأدوية وتقليل المضاعفات المحتملة(3).

يتيح تطبيق مراقبة الأدوية العلاجية في الدم فرصة للأطباء والصيادلة لتحسين جودة الرعاية الصحية وزيادة فعالية العلاجات المقدمة للمرضى. فمن خلال قياس تركيزات الأدوية في الدم، يمكن تعديل الجرعات بناءً على استجابة كل فرد بشكل فردي، مما يقلل من خطر التسمم الدوائي ويحسن نتائج العلاج. (4).

ومن خلال الاستفادة من التطورات الحديثة في التكنولوجيا والبحث العلمي، يمكن تحسين أساليب مراقبة الأدوية العلاجية في الدم وجعلها أكثر دقة وفعالية. وبالتالي، يمكن تعزيز جودة الرعاية الصحية وتقليل التكاليف المرتبطة بالعلاجات غير الفعالة أو الضارة (5).

بهذه الطريقة، تظل مراقبة الأدوية العلاجية في الدم ذات أهمية كبيرة في تحسين جودة الرعاية الصحية وتحقيق نتائج علاجية أفضل للمرضى. تبقى البحوث والابتكارات في هذا المجال مهمة لتطوير وتحسين الطرق والتقنيات المستخدمة في مراقبة الأدوية العلاجية في الدم. مراقبة الأدوية العلاجية في الدم تعتبر جزءًا حيويًا من مجال الرعاية الصحية، حيث تساهم في تحسين نتائج العلاج وتقليل المضاعفات الصحية للمرضى. تقوم هذه العملية على تحليل عينات الدم لقياس تركيزات الأدوية ومركباتها الحيوية في الجسم. وتعتبر هذه المعلومات حاسمة لضبط الجرعات الدوائية بشكل دقيق وتقديم العلاج الفعال والآمن للمرضى.

من خلال تطوير التكنولوجيا، تتاح لنا اليوم تقنيات متطورة لمراقبة الأدوية العلاجية في الدم بشكل أكثر دقة وسرعة. فمن خلال تقنيات مثل الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء والتحليل بواسطة الكتلة، يمكن قياس تركيزات الأدوية بدقة فائقة، مما يساعد في تحديد التفاعلات الدوائية وتقديم العلاج الأمثل لكل مريض.

على الرغم من فوائد مراقبة الأدوية العلاجية في الدم، فإنها تواجه تحديات عدة. تشمل هذه التحديات التكلفة، حيث قد تكون بعض التقنيات مكلفة للغاية وغير متاحة في كل المناطق. كما تشمل التحديات

الأخرى الحاجة إلى فريق طبي مدرب بشكل جيد على استخدام هذه التقنيات وتفسير النتائج بشكل صحيح.

يظل دور البحث العلمي والابتكار حيويًا في مجال مراقبة الأدوية العلاجية في الدم. فمن خلال استكشاف وتطوير تقنيات جديدة وتحسين الأساليب الحالية، يمكننا تحسين جودة الرعاية الصحية وتقديم العلاج الأمثل للمرضى.

مراقبة الأدوية العلاجية في الدم ليست فقط عملية تقنية، بل هي جزء لا يتجزأ من توفير الرعاية الصحية الشخصية والمناسبة لكل فرد. تساهم هذه العملية في تحقيق العلاج الفعال وتحسين نوعية الحياة للمرضى، مما يجعلها عنصراً أساسياً في نجاح الرعاية الصحية الحديثة.

تعدّ مراقبة الأدوية العلاجية خدمة سريرية تهدف إلى الاستخدام الأمثل للأدوية ذات النطاق العلاجي الضيق أو التي تعانى من حركية دواء معقدة، وهى تشمل: قياس تركيز الدواء في المصل أو الدم في العينات المأخوذة في أوقات مناسبة ومعلومة بعد تناول الدواء. ومن خلال فهم الملف الدوائي للأدوية التي تم قياسها، ودراسة الملف الشخصي للمريض (البيانات الديموغرافية، والحالة السريرية، والفحوصات المخبرية وغيرها)، يمكن تفسير تركيز الدواء في الدم لاستنباط الجرعة المثلى التي يتم تحديدها وفقًا لاحتياجات المريض الفردية، ويجب اعتبار هذه العناصر متكاملة.

والجدير بالذكر أن استخدام هذه الخدمة على نحو صحيح يسهم إيجابيًا في تحقيق فاعلية العلاج وتقليل حدوث الآثار الضارة. وتشمل فوائد مراقبة الأدوية العلاجية توفيرًا كبيرًا في نفقات العلاج. كما تفيد الأطباء في اتخاذ القرارات السريرية المناسبة، مثل وضع النظام العلاجي الأفضل لمرضى الصرع. وفي هذا السياق، يحتاج مرضى زراعة الأعضاء إلى استخدام الأدوية المثبطة للمناعة مدى الحياة، لذلك يُوصَى بمتابعة تركيزاتها في الدم لضبط الجرعات المناسبة لكل مريض. كما تتيح هذه الخدمة الاستخدام الأمثل لبعض المضادات الحيوية مثل الجنتاميسين، والفانكوميسين، وأيضًا مضادات حيوية أخرى للمرضى تحت الرعاية المركزة، ومنهم كبار السن وحديثو الولادة. والجدير بالذكر أن مراقبة الأدوية العلاجية تتوسع باستمرار لتشمل بعض الأدوية الحديثة لأمراض مختلفة مثل الصرع، ومضادات للفطريات الجهازية،ومضادات الذهان،وأدوية الأورام،وبعض الأدوية للأمراض المناعية مثل إينفليكسيماب (علاج التهاب المفاصل الفقاري)، وفيدوليزوماب ومستحضرات بيولوجية أخرى لعلاج مرض التهاب الأمعاء التقرحى،والذئبة الحمامية الجهازية،والصدفية،والأجسام المضادة وحيدة النسيلة. كما استخدمت مراقبة الأدوية العلاجية مؤخرًا لمتابعة تركيز بعض الأدوية في مرضى كوفيد-19 مثل الرمديسفير،والهيدروكسي كلوركوين.

لا شك في أن مراقبة الأدوية العلاجية تعدّ من الخدمات المعتمدة في الممارسة السريرية، لكنها تحتاج إلى التحسين المستمر لضمان أفضل النتائج. وفي ما يلي إرشادات عملية لتحقيق هذا الهدف المنشود وخاصة في الدول النامية.

وجود مبررات واضحة لقياس تركيز الدواء في الدم . ينبغي وجود هدف واضح لطلب تحليل تركيز الدواء في الدم، مثل الاشتباه في وجود تسمم، أو زيادة الجرعات أو تقييم امتثال المريض للنظام العلاجي.

يؤدي أيض بعض الأدوية إلى مركبات نشطة، لذلك عند تقييم التأثير العلاجي لهذه الأدوية، يجب أخذ ذلك في الاعتبار. على سبيل المثال، يتحول كاربامازيبين إلى مستقلب نشط (كاربامازيبين إيبوكسيد)، كذلك هناك نواتج الأيض النشطة لبعض المؤثرات العقلية والميثوتريكسات.

- **حالات المرض :**

من المعروف أن بعض الأمراض الحادة أو المزمنة تغيّر أنماط التخلص من الأدوية، مثل أمراض الكبد الحادة والقصور الكلوي والفشل القلبي، كما أن المرضى الذين يعانون ضعفًا كلويًا حادًا لديهم مستوى منخفض من الألبومين، لذا يؤثر ذلك في نسبة الدواء الحر في الدم، وينعكس ذلك سريريًا على الأدوية شديدة الارتباط بالدم مثل الفينايتوين والوارفارين (زيادة الفاعلية واحتمال التسمم).

- **العمر :**

يُحدث اختلافًا واضحًا في معاملات حركية الدواء والاستجابة السريرية للأدوية في الأطفال وكبار السن. فعلى سبيل المثال، يُظهر الأطفال حديثو الولادة حجمًا أعلى لتوزيع الأمينوغلايكوسيدات وزمن نصف العمر في الدم أطول مقارنة بالأطفال الأكبر عمرًا، كما يُظهر حديثو الولادة مسارًا أيضيًا متغيرًا للثيوفيلين. ومن المعروف أن وظائف الكلى تنخفض عند المسنين، وينعكس ذلك على قلة تصفية الأدوية المعتمدة على التصفية الكلوية مثل الديجوكسين.

- **الحمل :**

سُجّلت زيادة في وتيرة النوبات الصرعية أثناء الحمل بنسبة عالية لدى المريضات المصابات بالصرع واللاتي يتعاطين الفينياتوين، وربما يكون ذلك بسبب زيادة الأيض، كما أن الحوامل لديهن حجم أكبر للتوزيع الظاهري للأدوية المحبة للماء مثل الأمينوغلايكوسيدات.

• **متغيرات متنوعة :**

التدخين، وتركيب الأدوية (اختلاف الاشكال الدوائية)، والتداخل الدوائي مع الغذاء، وعوامل بيئية؛ كما يمكن أن تغيِّر الساعة البيولوجية خصائص الحركية الدوائية لبعض الأدوية.

**إرشادات عملية لتفسير النتائج**

من المؤكد أن قياس مستوى الدواء في المصل من دون تفسير عديمُ الفائدة ويمكن أن يكون مضللًا. لذلك يجب تفسير تركيز الدواء في سياق البيانات السريرية ويشمل ذلك ما يلي :

• مراجعة الفحوصات والتشخيصات السريرية والمخبرية ذات الصلة مثل وظائف الكلى والكبد، ومتابعة قيم كيميائية حيوية معينة.

• استخدام النطاق المرجعي دليلًا، وليس قيمة مطلقة. فعلى سبيل المثال، يعتمد التركيز الأعلى للجنتاميسين المستهدف على شدة الإصابة البكتيرية ونوع العدوى وموقع الإصابة والحالة المناعية.

## الهدف من TDM :

● لضمان التركيز الأمثل للدواء للعلاج في موقع تأثير الدواء (الموقع المستهدف) أو

● لتحديد الآثار الجانبية الخطيرة الآثار السامة لدواء لبعض الأدوية في الوقت المناسب ، على سبيل المثال بسبب جرعة زائدة.

لكل دواء مستوى معين في الدم يكون فيه الدواء أكثر فعالية. وبشكل أكثر تحديدا ، يكون مستوى الدواء في الدم هذا يُعرف باسم "النطاق العلاجي".(6)

# الفصل الثاني

## 1- الطرق التحليلية المستخدمة في إجراء TDM

### 1-1 طرق الفصل Separation Methods :

ان الهدف من الفصل الكيميائي هو الحصول على مكون واحد أو أكثر من مكونات خليط ما بصورة نقية.

ويعرف الفصل الكيميائي بانه الظرف الافتراضي اينما أو حيثما يوجد عزل تام (بواسطة m من المناطق المرئية بالعين المجردة لكل من m من المكونات الكيميائية والتي يتضمنها المزيج، وبعبارة اخر ان الغرض من أي عملية فصل هو عزل m من المكونات باشكالها النقية في m من الاوعية المنفصلة وقلنا افتراضية لان الفصل لا يكون تاما بشكل مطلق ولا تعزل المركبات المفصولة فعليا بل تسجل عملية فصلها على شكل مخطط بياني.

ففي حالة كون A و B مكونين موجودين في طور متجانس لاجل ان نفصل A عن B يجب ان نبحث عن وسيلة لذلك. فمثلا يضاف طور ثاني او يكون طور ثاني نتيجة لتفاعل بحيث يؤدي ذلك الى ان يكون لكل من A و B طور خاص به وهكذا الى عدد n من المكونات ويستلزم وجود عدد n الاطوار.

ان هذه المكونات المتوزعة بين الاطوار او بين طورين تصل الى حالة من التوازن وهذه الحالة حالة نظرية. ويكون لها ثابت توازن ($K_D$) بعد ذلك يمكن فصل الاطوار ميكانيكيا.

**تصنيف طرق الفصل :**

ان الفصل الكيميائي يكون بعدة طرائق ، الغرض مها هو فصل الطورين عن بعضهما ويمكن

تقسيم هذه الطرق الى:

١- الفصل بالترسيب ويكمن ذلك بايجاد مادة عضوية او غير عضوية مرسبة للمكون الأول دون المكونات اللاخرى.

٢ - الفصل بالإستخلاص.

٣- الفصل بالتطاير.

٤- الفصل بالطرائق الكروموتغرافية.

## 1-1-1 capillary electrophoresis :

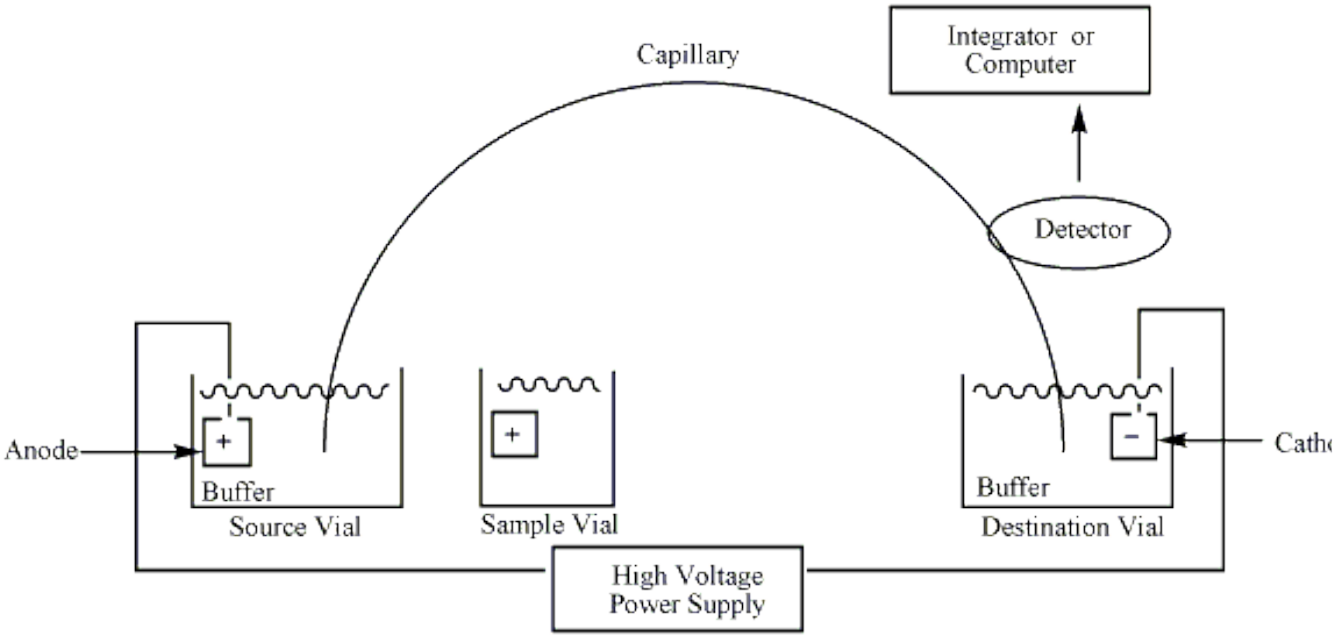
هي تقنية تحليلية تفصل الأيونات بناء على حركتها الكهربية بإستخدام الجهد المطبق. يعتمد التنقل الكهربي على شحنة الجزيء واللزوجة ونصف قطر الذرة. المعدل الذي يتحرك فيه الجسيم يتناسب طردياً مع المجال الكهربائي المطبق - كلما زادت شدة المجال زادت سرعة التنقل. لا تتأثر الأنواع المحايدة ، فقط الأيونات تتحرك مع المجال الكهربائي. إذا اثنين من الأيونات هي نفس الحجم ، واحد مع أكبر تهمة سوف تتحرك أسرع. بالنسبة للأيونات من نفس الشحنة ، يكون للجسيم الأصغر احتكاك أقل ومعدل هجرة أسرع بشكل عام. تستخدم capillary electrophoresis في الغالب لأنه يعطي نتائج أسرع ويوفر فصلا عالي الدقة. وهي تقنية مفيدة لأن هناك مجموعة كبيرة من طرق الكشف المتاحة.(7)

## مقدمة :

بدأت المساعي في capillary electrophoresis (CE) في وقت مبكر من أواخر 1800. بدأت التجارب مع استخدام أنابيب الزجاج U و تجارب كل من الجل والحلول المجانية.(7)
في عام 1930 ، أظهر أرنيس تيسيليوس لأول مرة قدرة الرحلان الكهربائي في تجربة أظهر فصل البروتينات في المحاليل الحرة. (8). كان عمله قد ذهب دون أن يلاحظها أحد حتى قدم هيرتن استخدام الشعيرات الدموية في في عام 1960. ومع ذلك ، لم يتم التعرف على مؤسساتهم على نطاق واسع حتى نشر جورجينسون ولوكاش ورقات تظهر قدرة capillary electrophoresis على إجراء عمليات فصل بدت غير قابلة للتحقيق. توظيف الشعرية في الكهربائي كان حل بعض المشاكل الشائعة في الكهربائي التقليدي. على سبيل المثال ، زادت الأبعاد الرقيقة للشعيرات الدموية بشكل كبير نسبة السطح إلى الحجم ، والتي تقضي على ارتفاع درجة الحرارة بواسطة الفولتية العالية. زيادة الكفاءة والفصل المذهل حفزت قدرات capillary electrophoresis اهتماما متزايدا بين المجتمع العلمي لتنفيذ المزيد من التطورات في هذه التقنية.

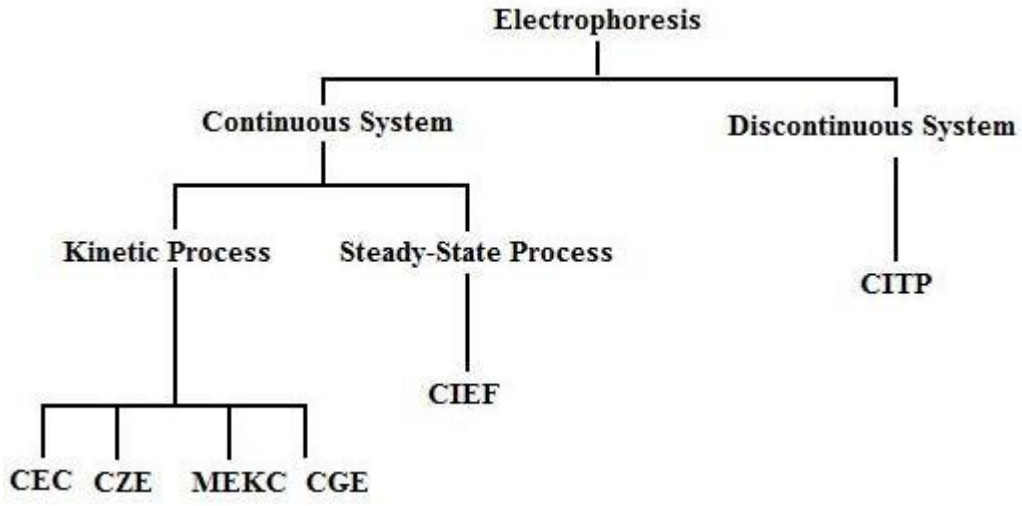
## الإعداد الآلي

يتكون نظام capillary electrophoresis النموذجي من مصدر طاقة عالي الجهد ونظام إدخال العينة وأنبوب شعري وكاشف وجهاز إخراج. تشتمل بعض الأدوات على جهاز للتحكم في درجة الحرارة لضمان نتائج قابلة للتكرار. وذلك لأن فصل العينة يعتمد على الرحلان الكهربائي، كما أن لزوجة المحاليل تنخفض مع زيادة درجة حرارة العمود.(9). ويتم توصيل كل جانب من مصدر الطاقة عالي الجهد بقطب كهربائي. تساعد هذه الأقطاب الكهربائية على تحفيز مجال كهربائي لبدء حركة العينة من القطب الموجب إلى الكاثود عبر الأنبوب الشعري. يتكون الأنبوب الشعري من السيليكا المنصهرة ويتم تغليفه أحيانًا بمادة بوليميد.(9) يتم غمس كل جانب من الأنبوب الشعري في قارورة تحتوي على القطب الكهربائي ومحلول إلكتروليت أو مائي. قبل إدخال العينة في العمود، يجب مسح الشعيرات الدموية بالمحلول المنظم المطلوب. عادة ما تكون هناك نافذة صغيرة بالقرب من الطرف الكاثودي للشعيرات الدموية والتي تسمح لضوء UV-VIS بالمرور عبر الحليلة وقياس الامتصاص. يتم أيضًا توصيل أنبوب مضاعف ضوئي في الطرف الكاثودي من الأنبوب الشعري، مما يسمح ببناء طيف كتلي، مما يوفر معلومات حول نسبة الكتلة إلى الشحنة للأنواع الأيونية.




## طرق capillary electrophoresis

هناك ستة أنواع من التفريق الكهربائي الشعرية المتاحة : capillary zone electrophoresis (CZE) ، capillary gel electrophoresis (CGE) ، micellar electrokinetic capillary chromatography (MEKC) ، capillary electrochromatography (CEC) ، capillary isoelectric focusing (CIEF), و capillary isotachophoresis (CITP) . يمكن تصنيفها إلى أنظمة مستمرة ومتقطعة على النحو التالي يظهر في الشكل أدناه. يحتوي النظام المستمر على إلكتروليت في الخلفية يعمل في جميع أنحاء الشعيرات الدموية كمخزن مؤقت. هذا يمكن أن يكون مقسمة إلى عمليات حركية (تكوين إلكتروليت ثابت) وحالة مستقرة (تكوين إلكتروليت متغير). A نظام متقطع يحافظ على العينة في مناطق متميزة مفصولة اثنين من الشوارد المختلفة.



## Capillary Zone Electrophoresis (CZE)

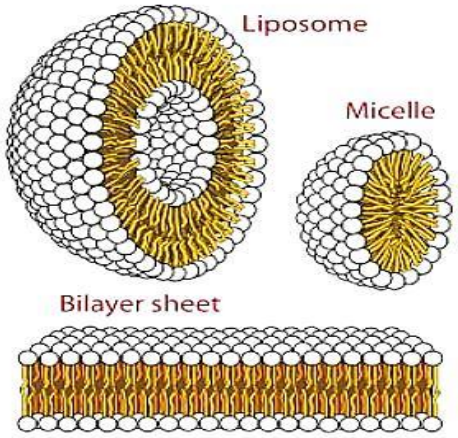
والمعروف أيضاً المحلول الحر، وهو الأكثر استخدامًا في الطرق الستة. يمكن فصل الخليط الموجود في المحلول إلى مكوناته الفردية بسرعة وسهولة ويستند الانفصال على الاختلافات في الحركة الكهربي، والتي يتم توجيهها بما يتناسب مع الشحنة على الجزيء، ويتناسب عكسياً مع لزوجة المذيب ونصف قطر الذرة. والسرعة التي يتحرك بها الأيون تكون مباشرة يتناسب مع الحركة الكهربي وحجم المجال الكهربائي.

## Capillary Gel Electrophoresis (CGE)

يستخدم CGE بناءً على الاختلاف في حجم المذاب أثناء هجرة الجزيئات عبر الجل. المواد الهلامية مفيدة لأنها تقلل انتشار المذاب الذي يسبب توسيع المنطقة، ومنع جدران الشعيرات الدموية من امتصاص
المذاب، والحد من الحرارة نقل عن طريق إبطاء الجزيئات. هنالك جهاز هلامي شائع الاستخدام لفصل البروتينات هو SDS-PAGE الشعري. هو نظام حساس للغاية ولا يتطلب سوى كمية صغيرة من العينة.

## Micellar Electrokinetic Capillary Chromatography (MEKC)

هي تقنية فصل تعتمد على تقسيم المواد المذابة بين المذيلات والمذيب. Micelles عبارة عن مجاميع من
جزيئات الفاعل بالسطح التي تتشكل عند إضافة الفاعل بالسطح إلى محلول أعلى من تركيز المذيلة الحرج. المجاميع لها أسطح قطبية سالبة الشحنة وتنجذب بشكل طبيعي إلى القطب الموجب الشحنة. بسبب التناضح الكهربائي تتدفق المذيلات نحو الكاثود، ويتم سحب المذيلات إلى الكاثود أيضًا، ولكن بمعدل أبطأ. سوف تنفق الجزيئات الكارهة للماء معظم وقتها في المذيلة، في حين أن الجزيئات المحبة للماء سوف تهاجر بشكل أسرع من خلال المذيب.




عندما تكون المذيلات غير موجود، سوف تهاجر الجزيئات المحايدة مع التدفق الكهروتناضحي ولن يحدث أي انفصال. وجود المذيلات يؤدي إلى وقت استبقاء حيث يكون للمذاب تفاعل مذيل قليل ووقت استبقاء حيث يكون المذاب بقوة يتفاعل. سيتم فصل الجزيئات المحايدة في وقت ما . العوامل التي تؤثر على

التدفق الكهروتناضحي في MEKC هي: الرقم الهيدروجيني، وتركيز الفاعل بالسطح، والمواد المضافة، وطلاءات البوليمر لجدار الشعيرات الدموية.

## 1-1-2 كروموتوغرافيا :

الكروماتوغرافيا هي طريقة تحليلية متعددة الأغراض تستخدم لفصل وتحديد وقياس مكونات الخليط. تعتمد هذه التقنية على الاختلافات في كيفية تفاعل الجزيئات التحليلية مع الطور الثابت والمتحرك. وتنفصل المكونات عند مرور المزيج عبر جهاز الكروماتوغرافي، مما يتيح فحص كل منها على حدة.

### 1-1-2-1 التطبيقات :

تستخدم كرومتوغرافيا السائل عالية الأداء في العديد من القطاعات المختلفة، بما في ذلك الكيمياء الحيوية والتحليل العقلي البيئي واختبار الأطعمة والمشروبات والأدوية. إنه ضروري لتحديد وقياس المكونات في مجموعات معقدة.

**فيما يلي بعض الفئات الرئيسية للطرق الكروماتوغرافية :**

**أ. كروماتوغرافيا الغاز (GC):**

- المبدأ : يستخدم الطور الثابت للعمود الكروماتوغرافي وضغط البخار لفصل المواد المتطايرة.
- المكونات : تتكون من طور ثابت سائل أو صلب وطور غازي متحرك.
- التطبيقات : يستخدم عادة لتقييم الملوثات البيئية، والمواد الكيميائية العضوية المتطايرة، وتكوين الخليط.

**ب. كروماتوغرافيا السائل (LC) :**

- المبدأ: يميز المكونات حسب كيفية تفاعلها مع الطور السائل المتحرك والطور الثابت السائل.
- المكونات : أنواع مختلفة، مثل كروماتوغرافيا الطور العادي، وكروماتوغرافيا الطور المعكوس ، والسائل عالي الأداء
- التطبيقات : يتم استخدام هذه التقنية متعددة الاستخدامات في اختبارات الأطعمة المشروبات، والدراسات البيئية، والمستحضرات الصيدلانية، وغيرها من المجالات.

## ج . كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء (HPLC):

- الاختلاف اللوني السائل: يزيد من كفاءة الفصل عن طريق تطبيق الضغط العالي.
- المبدأ: الضغط العالي وأحجام الجسيمات الأصغر في الطور الثابت يعطي نتيجة مشابهة للكروماتوغرافيا السائلة التقليدية.
- وتشمل التطبيقات الكيمياء الحيوية، والرصد البيئي، والتحليل الصيدلاني باستخدام الفصل عالي الدقة.

## د. كروموتوغرافيا الأيون (IC)

- المبدأ : يتم فصل الخطوط وفقًا لمدى تمسكها بالطور الثابت المشحون
- المكونات : تتكون من طور أيوني متحرك وعمود قادر على التبادل الأيوني
- التطبيقات : فحص الأنواع المشحونة في عينات مثل المياه المحيطة بما في ذلك الأحماض العضوية والأيونات غير العضوية وغيرها.

## هـ. كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)

- مبدأ العمل : فصل المكونات على سطح مستو مطلي بطبقة رقيقة من الطور الثابت، عادة ما تكون السيليكا.
- المكونات: تنتقل العينة خلال المرحلة الثابتة عن طريق العمل الشعري بعد ملاحظتها على اللوحة.
- وتشمل التطبيقات فصل الخليط، والتحليل النوعي، ومراقبة التفاعل.

## و. كروموتوغرافيا التقارب:

- المبدأ: بناءً على تفاعلات معينة بين الجزيء الحيوي والربيطة المثبتة في الطور الثابت، يتم فصل الجزيئات.
- التطبيقات: تنقية البروتينات والإنزيمات والجزيئات الحيوية الأخرى بدرجة عالية من الانتقائية .

## ز. كروماتوغرافيا استبعاد الحجم (SEC) أو كروماتوغرافيا الترشيح الهلامية:

- المبدأ: الفكرة هي أن الجزيئات يتم فصلها حسب الحجم، حيث يتم التخلص من الجزيئات الأكبر بسرعة أكبر.
- وتشمل التطبيقات تحليل البوليمرات، وتحديد توزيع الوزن الجزيئي، وتنقية الجزيئات الكبيرة.

## ح . اللوني ورقة :

- المبدأ: المرحلة الثابتة في عملية الفصل هذه هي الورقة.
- التطبيقات: للتحليل النوعي وفصل الأصباغ في المستخلصات النباتية، يتم استخدام هذه التقنية بشكل متكرر في السياقات التعليمية.

### ط. تحليل كروماتوغرافي للسوائل فوق الحرجة (SFC):

- المبدأ: الطور المتحرك عبارة عن سوائل فوق حرجة، معظمها ثاني أكسيد الكربون.
- التطبيقات: تشمل تحليل الدهون، وتحليل المركبات اللولبية، وفصل المواد غير القطبية والمتوسطة القطبية.

## 2-1 طرق غير الفصل Non-separation

### 1-2-1 Immunoassays

وتصدر الضوء بأطوال موجية محددة، للكشف عن مجمعات الأجسام المضادة للمستضد. تشمل الأصباغ الفلورية المستخدمة بشكل شائع في المقايسات المناعية الفلورية فلوريسئين إيزوثيوك يانات (FITC)، ولوسيفر الأصفر، والرودامين. على غرار RIA، يعتمد FPIA على مفهوم الربط التنافسي. في هذه الطريقة، تتنافس المستضدات ذات العلامات الفلورية في العينة مع المستضدات غير المسماة على مواقع ربط الأجسام المضادة. تؤدي إعادة التوجيه الجزيئي في المحلول إلى استقطاب الفلورة، وهي ظاهرة تستخدمها FPIA لقياس مدى ارتباط الأجسام المضادة . يؤدي هذا إلى انخفاض الاستقطاب ودرجة عالية من تباين الخواص ، كما هو موضح في الشكل أدناه. يؤدي ربط الملصق إلى تقليل درجة الدوران والتباين اللاحق، مما يؤدي إلى زيادة الاستقطاب. ترتبط كمية المستضد في العينة ارتباطًا مباشرًا بتغير الاستقطاب.

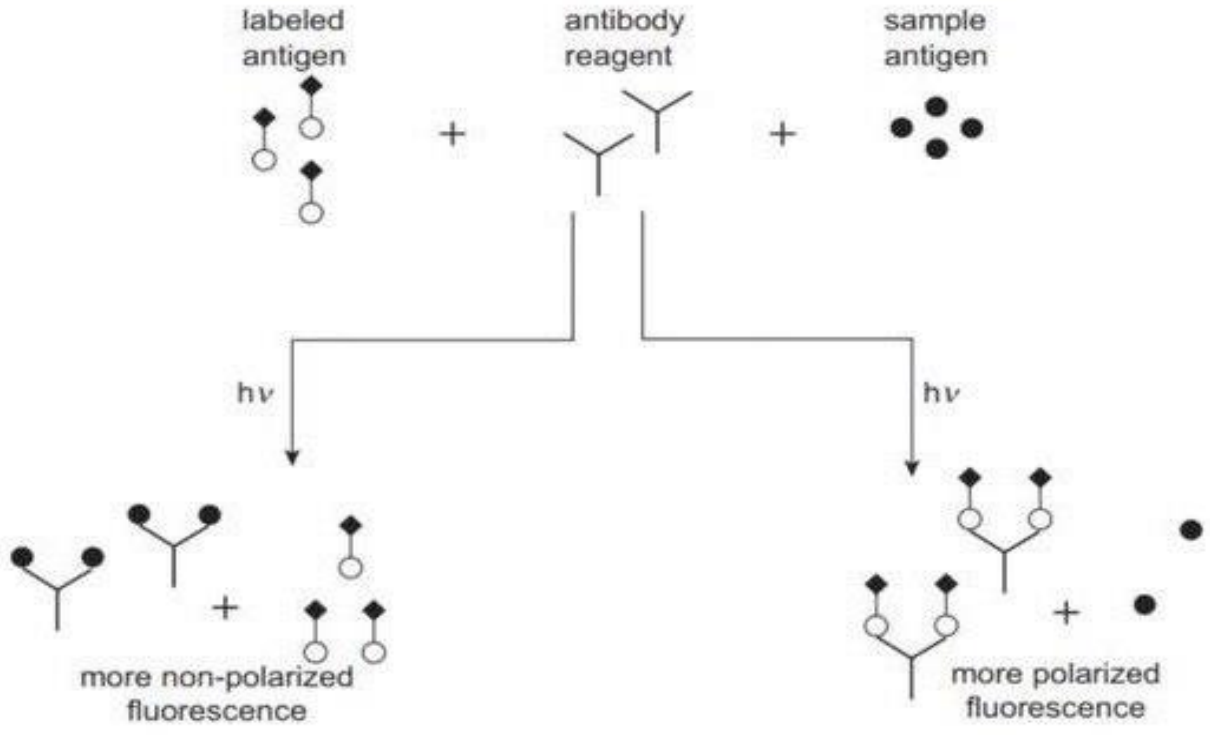



**Figure : Fluorescence polarisation immunoassay**

تكمن ميزة FPIA في كفاءتها، حيث إنها تلغي الحاجة إلى خطوة فصل بسبب تأثير ارتباط الجسم المضاد على سلوك المستضد. وهو يبرز كبديل أكثر أمانًا للمقايسة المناعية الإشعاعية ويظهر حساسية في الكشف عن تركيزات الحليلة المنخفضة. ومع ذلك، فإن العيب الملحوظ في هذه التقنية هو التداخل الكبير في الخلفية الذي يعزى إلى مضان المواد البيولوجية، بما في ذلك البيليروبين والبروتينات والأدوية ومستقلباتها. يجد FPIA تطبيقًا في مراقبة الأدوية العلاجية (TDM) ، خاصة بالنسبة لمثبطات المناعة مثل السيكلوسبورين A والمضادات الحيوية مثل الجنتاميك.

## Fluorescence Energy Transfer

في هذا النهج، يتم تصنيف الأجسام المضادة بشكل مزدوج، مما يشير إلى أن الجزيء المستقبل مرتبط بالجسم المضاد، ويتم ربط النظير في البداية بالفلوروفور المانح. يتم إعاقة مضان المتبرع ونقل الطاقة إلى المستقبل عندما يكون المستضد والجسم المضاد على مقربة من بعضهما البعض. بهذه الطريقة، يؤدي ربط الجسم المضاد إلى تغيير إشارة الملصق، مما يسهل إجراء اختبار مناعي متجانس أكثر انسيابية . تشترك هذه التقنية في العديد من المزايا والقيود التي تظهر في FPIA. وقد تم استخدامه في مراقبة الأدوية العلاجية لأدوية القلب ومضادات الصرع.

## ELISA stands for Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

يستخدم ELISA، الذي يرمز إلى مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم، محفزات بيولوجية مثل بيتا جالاكتوزيداز، أو بيروكسيداز الفجل، أو الفوسفاتيز القلوي، أو جلوكوز 6 - ديهيدروجينيز في المقايسات القائمة على الإنزيم. تتعاون هذه الإنزيمات مع الركائز لإنتاج منتج ملون يمكن قياسه لاحقًا. غالبًا ما يتم استخدام المراقبة الضوئية لربط تركيز الحليلة بكثافة المنتج الملون . بالإضافة إلى ذلك، يمكن إنتاج وتحليل المواد الفلورية مثل الأمبليفيرون. في بعض الحالات، يخضع المنتج الوسيط من التفاعل الأولي بين الإنزيم والركيزة لتفاعل إنزيمي ثانٍ، مما يؤدي إلى تضخيم الإشارة النهائية وتعزيز خصوصية الاختبار. في تكوين المقايسة المناعية الساندويتش المستخدمة في ELISA، يتم تثبيت الجسم المضاد الملتقط على دعامة صلبة، مثل الآبار المغلفة بالجسم المضاد. وفي الوقت نفسه، يتم ربط إنزيم بالجسم المضاد المتتبع. يؤدي إدخال عينة تحتوي على المستضد إلى تكوين مستضد مضاد.

## Immunoassays for Monitoring Therapeutic Drug Levels

يمكن العثور على تركيزات الجزيئات الكبيرة في السوائل وقياسها باستخدام المقايسات المناعية، التي تستخدم الطرق الكيميائية الحيوية النوعية للتفاعلات بين الأجسام المضادة ومولد الضد. للاستخدام في تطبيقات المقايسة المناعية، تعتبر الأجسام المضادة ذات ثوابت الارتباط العالية (Ka) والارتباط الانتقائي للغاية مثالية. وبالتالي، باستخدام الأجسام المضادة، تتيح هذه الاختبارات تحديد وقياس كمية التحاليل في السوائل البيولوجية المعقدة مثل البول أو الدم أو العرق أو المصل أو اللعاب أو الخلط الزجاجي . تظهر الأجسام المضادة التي تنتمي إلى فئة البروتين السكري انتقائية ملحوظة عند الارتباط بالمستضدات الطبيعية أو المولدة صناعيًا. هناك خمس مجموعات من الأجسام المضادة: IgG، وIgM، وIgA، وIgD، وIgE. الجسم المضاد الأكثر استخدامًا في المقايسات المناعية هو IgG. يتكون IgG

من سلسلتين ثقيلتين متشابهتين من الناحية الهيكلية ، ترتبطان بسلسلتين خفيفتين متطابقتين بواسطة روابط ثاني كبريتيد.

## biosensors 1-2-2

**مزايا أجهزة الاستشعار الحيوية :**

توفر أجهزة الاستشعار الحيوية العديد من المزايا في التقنيات التحليلية المحمولة، مما يجعلها أدوات لا تقدر بثمن في مختلف المجالات. بعض هذه الفوائد تشمل:

أ) التحليل السريع وفي الوقت الحقيقي: توفر أجهزة الاستشعار الحيوية تحليلاً سريعًا وفي الوقت الحقيقي، مما يسهل اتخاذ القرار السريع. وهذا مفيد بشكل خاص في المواقف التي تكون فيها النتائج الفورية حاسمة.

ب) حساسية وخصوصية عالية: تظهر أجهزة الاستشعار الحيوية حساسية وخصوصية عالية، مما يضمن الحصول على نتائج دقيقة وموثوقة. إن قدرتها على اكتشاف وقياس مواد معينة بدقة تجعلها ذات قيمة في التطبيقات المختلفة.

ج) قابلية النقل: إن قابلية أجهزة الاستشعار الحيوية تجعلها ملائمة للاستخدام في بيئات مختلفة. ويسمح تصميمها المدمج بإجراء الاختبارات والتحليلات أثناء التنقل، مما يجعلها مناسبة للعمل الميداني وتطبيقات نقاط الرعاية.

في المجال الطبي، لعبت أجهزة استشعار الجلوكوز تاريخيًا دورًا حيويًا في إدارة مرض السكري. يتم استخدامها لمراقبة مستويات الجلوكوز في الدم، والتي تظل مؤشرا حاسما لمرض السكري. تعد أجهزة الاستشعار الحيوية أدوات أساسية تمكن الأفراد من التحكم في مستويات السكر المستهدفة.

وفهم أفضل للاستجابات البيئية للمرض. إلى جانب إدارة مرض السكري، تساهم أجهزة الاستشعار الحيوية في تشخيص المرض بشكل أسرع والمراقبة المستمرة للحالة الصحية للمرضى.

بشكل عام(11-10)، تلعب أجهزة الاستشعار الحيوية دورًا حاسمًا في تطوير التقنيات التحليلية المحمولة، وتقديم حلول سريعة ودقيقة ومحمولة في مجالات مثل الرعاية الصحية. والرصد البيئي والتشخيص.

**تلعب أجهزة الاستشعار الحيوية دورًا حيويًا في الرعاية الصحية لأسباب مختلفة:**

أ) المراقبة الصحية المستمرة: تتيح أجهزة الاستشعار الحيوية المراقبة المستمرة وفي الوقت الحقيقي لمختلف المعايير الصحية. تعتبر هذه القدرة ذات قيمة في تحديد الانحرافات أو التغيرات في الظروف الصحية على الفور، مما يسمح بالتدخل الفوري والعلاج المخصص.

ب) الوقاية من الأمراض والكشف المبكر عنها: تساهم أجهزة الاستشعار الحيوية بشكل فعال في الوقاية من الأمراض من خلال الكشف عن المؤشرات الحيوية المرتبطة بحالات معينة في مراحلها المبكرة. ويدعم التشخيص المبكر التدخل الطبي في الوقت المناسب، مما يزيد من فرص نجاح العلاج ويقلل من أعباء الرعاية الصحية الشاملة.

ج) أساليب العلاج الأمثل: تساعد أجهزة الاستشعار الحيوية في تحسين خطط العلاج من خلال توفير رؤى في الوقت الحقيقي حول استجابات المريض للأدوية. يتيح ذلك لمتخصصي الرعاية الصحية تعديل استراتيجيات العلاج بناءً على احتياجات المريض الفردية، مما يحسن فعالية التدخلات العلاجية.

د) التكامل في الأجهزة الذكية القابلة للارتداء: يعد دمج أجهزة الاستشعار الحيوية في الأجهزة الذكية القابلة للارتداء اتجاهًا متزايدًا. يمكن لهذه الأجهزة مراقبة المقاييس الصحية المختلفة، بما في ذلك معدل ضربات القلب ومستويات الجلوكوز في الدم والنشاط البدني، مما يوفر للمستخدمين معلومات قابلة للتنفيذ حول صحتهم. يشجع هذا الاتجاه على اتباع نهج استباقي للصحة والرفاهية يتجاوز التمارين التقليدية.

هـ) الرعاية الصحية التنبؤية: تعمل أجهزة الاستشعار الحيوية، خاصة عند دمجها في التقنيات المتقدمة، على تمكين الرعاية الصحية التنبؤية. ومن خلال المراقبة المستمرة للمعايير الصحية، يمكن لهذه المستشعرات التنبؤ بالمشكلات الصحية المحتملة أو مخاطر الأمراض، وتمكين الأفراد ومقدمي الرعاية الصحية من تنفيذ التدابير الوقائية.

و) مراقبة المرضى عن بعد: تعمل أجهزة الاستشعار الحيوية على تسهيل مراقبة المرضى عن بعد، مما يسمح لمتخصصي الرعاية الصحية بتتبع حالتهم الصحية دون الحاجة إلى زيارات شخصية متكررة. وهذا مفيد بشكل خاص للأفراد الذين يعانون من أمراض مزمنة أو أولئك الذين يحتاجون إلى مراقبة مستمرة.

ز) الطب الشخصي: تساهم أجهزة الاستشعار الحيوية في عصر الطب الشخصي من خلال توفير بيانات فردية عن الاستجابات الفسيولوجية للمرضى. تسمح هذه الإمكانية لمقدمي الرعاية الصحية بتصميم خطط علاجية بناءً على الخصائص الفريدة للمريض، مما يؤدي إلى تحسين نتائج العلاج.

ح) الرعاية الصحية المبنية على البيانات: تدعم البيانات الناتجة عن أجهزة الاستشعار الحيوية اتباع نهج يعتمد بشكل أكبر على البيانات في مجال الرعاية الصحية. يمكن أن يؤدي تحليل مجموعات البيانات الشاملة من الأجهزة المجهزة بأجهزة الاستشعار البيولوجية إلى الحصول على رؤى قيمة، ودعم البحوث الطبية، وتعميق فهمنا لمختلف الحالات الصحية.

باختصار، تعد أجهزة الاستشعار الحيوية ضرورية في مجال الرعاية الصحية نظرًا لدورها في المراقبة المستمرة والوقاية من الأمراض والكشف المبكر وتحسين العلاج وتطوير نماذج الرعاية الصحية الشخصية والتنبؤية. إن دمج أجهزة الاستشعار الحيوية في ممارسات الرعاية الصحية يعزز اتباع نهج استباقي يركز على المريض لتحقيق الرفاهية العامة.

**المصادر :**


**1-** “ Therapeutic Drug Monitoring: Newer Drugs and Biomarkers” by Amitava Dasgupta 2012 )

**2-** “ Drug Monitoring in Clinical Practice” by Thomas L. Pazdernik and Thomas L. Pazdernik 2017 )

**3-** “ Therapeutic Drug Monitoring : A Comprehensive Review” by Katarzyna Turniak and Ryszard Maciejewski in the International Journal of Molecular Sciences 2020. )

**4-** “ Therapeutic Drug Monitoring: A Pharmacist’s Perspective” by Mary H. H. Ensom in the Canadian Journal of Hospital Pharmacy (2002)

**5-** “ Therapeutic Drug Monitoring: A Comprehensive Review” by Katarzyna Turniak and Ryszard Maciejewski in the International Journal of Molecular Sciences (2020)

**6-** https://www.arabiclaborlexicon.com/

**7-** Boyer, Rodney. Modern Experimental Biochemistry (Second Edition). Redwood City: The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., 1993.

**8-** Williams, Bryan and Wilson, Keith. A Biologist's Guide to Principles and Techniques of Practical Biochemistry. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1975

**9-** Plummer, David. An introduction to Practical Biochemistry (Third Edition). London: McGraw-Hill Book Company (UK) Ltd., 1987

**10-** Bhalla N., Jolly P., Formisano N., Estrela P. Introduction to .7 biosensors. Essays Biochem.

**11-** S. Kamel, T. A Khattab Recent advances in cellulose-based biosensors for medical diagnosis .