

توسعه یک سنسور رنگ سنجی مبتنی بر نانومشوره‌های نقره برای اندازه‌گیری داروی مرکاپتوپورین با استفاده از گوشی هوشمند

طوبی حلاج^{۱*}، آراز رحیمی^۲

تاریخ دریافت ۱۴۰۳/۰۷/۲۵ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۰۸/۲۶

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: داروی مرکاپتوپورین خاصیت ضد سرطانی دارد، به‌ویژه برای درمان لوسمی حاد کودکانی استفاده می‌شود. مانند سایر داروهای شیمی‌درمانی، این دارو دارای اثرات نامطلوب قابل‌توجهی از جمله سمیت کبدی، سرکوب سیستم ایمنی و سرکوب سلولی است. بنابراین، کنترل دوز مصرفی این دارو در بدن انسان ضروری است. روش‌های مورد استفاده برای اندازه‌گیری مرکاپتوپورین زمان‌بر و پرهزینه هستند. از این‌رو، ارائه‌ی یک روش حساس و ساده برای ارزیابی این دارو اهمیت دارد.

مواد و روش کار: نانومشوره‌های نقره با استفاده از نیترات نقره، پلی ونیل پیرولیدین، هیدروژن پراکسید و سدیم بورهیدرید سنتز شدند. صحت سنتز آن‌ها با رسم طیف جذبی و تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی (TEM) تأیید شد. دیسک‌های ژل آگاروز حاوی نانومشوره‌های نقره تهیه شدند و در شرایط بهینه آزمایشی در معرض غلظت‌های مختلف مرکاپتوپورین قرار گرفتند. در ادامه این دیسک‌ها به محلول یدید اضافه شدند. در نهایت تصویربرداری با گوشی هوشمند برای پردازش میزان شدت رنگ RGB انجام شد.

یافته‌ها: تصاویر TEM نشان داد نانومشوره‌های نقره به‌درستی سنتز شده‌اند. سه پیک اختصاصی رزونانس پلاسمون سطحی نانومشوره‌های نقره در طول موج‌های ۲۳۰، ۴۸۵ و ۷۳۵ نانومتر ظاهر شد. گوشه‌های نانومشوره‌های نقره که در ژل آگاروز تثبیت شده بودند در حضور یدید خورده شدند و تغییر رنگ ژل از آبی (R:۱۰۰) به بنفش (R:۱۲۳) مشاهده شد. مرکاپتوپورین از گوشه‌های نانومشوره‌های نقره در برابر یدید محافظت کرده و رنگ آبی ژل حفظ می‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری: میزان تغییر رنگ دیسک‌های حاوی نانومشوره نقره با غلظت مرکاپتوپورین متناسب بود. بر این اساس روش رنگ سنجی برای سنجش مرکاپتوپورین توسعه داده شد. محدوده خطی روش ۱ تا ۲۰ و حد تشخیص ۰.۹ میکرومولار به دست آمد. از این روش برای اندازه‌گیری مرکاپتوپورین در نمونه قرص تجاری آن استفاده شد و نتایج رضایت بخشی به دست آمد.

کلیدواژه‌ها: مرکاپتوپورین، رنگ سنجی، نانومشوره نقره، گوشی هوشمند

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و پنجم، شماره هفتم، ص ۵۶۷-۵۵۵، مهر ۱۴۰۳

آدرس مکاتبه: ارومیه، بلوار ارشاد، خیابان شفا، پژوهشکده‌ی پزشکی سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تلفن: ۰۴۴۳۳۴۸۶۱۶

Email: Rahimi.a@umsu.ac.ir

مقدمه

با عوارض زیاد، در نظر گرفته می‌شود. پنجره درمانی داروهای ضدسرطان باریک است و اگر مقدار مصرفی دارو در محدوده موردنظر قرار نگیرد منجر به عدم کارایی آن در درمان یا سمیت دارو و اثرات جانبی ناشی از آن می‌شود. به همین دلیل انتخاب دوز درمانی مناسب دارو چالش مهمی در درمان سرطان به شمار می‌رود (۲). مرکاپتوپورین نخستین آنالوگ تیوپورینی بود که معلوم شد در درمان بالینی سرطان مفید است. این دارو در درمان سرطان به‌ویژه برای درمان لوسمی حاد کودکانی استفاده می‌شود. مرکاپتوپورین

بیماری سرطان که دومین دلیل مرگومیر در جهان است به‌عنوان یکی از معضلات جامعه بشری، سلامت و زندگی انسان در تمام گروه‌های سنی را تهدید می‌کند. در اغلب موارد درمان این بیماری فرایند طولانی و مشکلی است. بطوریکه از هر چهار نفری که سرطان دارند، یک نفر جان خود را از دست می‌دهد (۱). شیمی‌درمانی، جراحی و رادیوتراپی از راه‌های درمان این بیماری به شمار می‌رود. شیمی‌درمانی سابتوتوکسیک به‌عنوان یک راه درمانی

^۱ استادیار شیمی تجزیه، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۲ دانشجوی دکتری عمومی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

می‌تواند از طریق مهار سنتز نوپدید^۱ نوکلئوتید پورین و مهار ادغام‌تری فسفات به RNA و DNA از تکثیر سلول سرطانی جلوگیری کند (۱).

آنالیز داروهای ضدسرطان در محیط‌های بیولوژیک مانند خون، سرم، پلاسما، ادرار و... صورت می‌گیرد. این کار به‌منظور مطالعات بنیادی داروهای جدید، مطالعات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک، اندازه‌گیری و پایش محدوده درمانی مؤثر دارو در بدن بیمار، همچنین پایش مقدار دارو در بدن افراد سالمی که در معرض آن قرار می‌گیرند، ضروری است. بر همین اساس توسعه روش تجزیه‌ای ساده و حساس برای آنالیز داروهای ضدسرطان در نمونه‌های بیولوژیکی از اهمیت به سزایی برخوردار است. روش‌های مختلفی ازجمله روش‌های کروماتوگرافی و الکتروشیمی برای اندازه‌گیری چنین ترکیباتی گزارش شده است. اکثر این روش‌ها با دستگاه‌های پیچیده و گران‌قیمت انجام می‌گیرند، یا به زمان طولانی آنالیز و آماده‌سازی نمونه پیش از آنالیز نیاز دارند. روش‌های نوری مانند رنگ سنجی در مقایسه با سایر روش‌های آنالیز به‌عنوان روش‌هایی ساده، ارزان و سریع موردتوجه قرار گرفته‌اند (۳).

همانند سایر داروهای شیمی‌درمانی، مرکاپتوپورین پنجره درمانی بسیار باریکی دارد. بطوریکه مدیریت دوز در پنجره درمانی نیاز به مانیتورینگ دارد. عدم مدیریت منجر به سرکوب سلولی، سرکوب سیستم ایمنی و سمیت کبدی می‌شود. بنابراین کنترل و پایش مقدار مرکاپتوپورین در بدن بیمار از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۲). ازجمله روش‌های مرسوم سنجش غلظت مرکاپتوپورین می‌توان به روش‌های الکتروشیمیایی و کروماتوگرافی اشاره کرد (۴، ۵). و همچنین حسگرهای رنگ سنجی و فلورومتری نیز به کار گرفته می‌شود (۶، ۷). از بارزترین معایب این روش‌ها می‌شود به‌صرفه اقتصادی پایین و زمان‌بر بودنشان اشاره کرد. بنابراین ایجاد یک فن ساده، حساس، مؤثر و درعین‌حال مقرون‌به‌صرفه برای سنجش غلظت مرکاپتوپورین در تجزیه‌وتحلیل بیولوژیکی ضروری است.

از سوی دیگر، نانو ذرات فلزی ناهمسانگرد^۲ ازجمله نانومشوره‌های نقره (AgNPs) به دلیل خواص استثنایی رزونانس پلاسمون سطح موضعی^۳ (LSPR) خود به‌طور گسترده برای طراحی روش‌های رنگ‌سنجی مبتنی بر تغییر رنگ ناشی از تغییر شکل مورداستفاده قرار می‌گیرند (۸، ۹). اساس اصلی این روش‌ها، وابستگی موقعیت پیک LSPR و رنگ محلول به نوع نانوذره، اندازه، شکل و محلول نانو ذرات فلزی است (۱۰). شایان‌ذکر است که به دلیل انتخابی‌تر بودن و اثر محیطی کمتر، روش‌های رنگ سنجی

مبتنی بر تغییر شکل نانوذره مناسب‌تر از روش‌های رنگ‌سنجی مبتنی بر تجمع نانو ذرات برای آنالیز بیولوژیکی هستند (۱۱). AgNPs به‌طور گسترده برای ایجاد روش‌های رنگ سنجی مختلف مورد بهره‌برداری قرار می‌گیرد (۱۲). از میان نانو ساختارهای مختلف نقره، نانومشوره‌های نقره مثلثی به‌واسطه درجه بالای آنیزوتروپی دارای رزونانس پلاسمون سطح قوی‌تری هستند. درنتیجه روش‌های رنگ سنجی مبتنی بر این نانوساختارها از حساسیت بیشتری برخوردارند. همچنین نانومشوره‌های نقره به‌واسطه خواص فیزیکوشیمیایی فعال به‌راحتی اکسید می‌شوند، از این خاصیت می‌توان برای طراحی پروب‌های رزونانس پلاسمون سطح مبتنی بر واکنش‌های اکسیداسیون-احیا استفاده کرد (۱۳).

نانو ذرات طلا و نقره در زمینه‌های مختلف علوم پزشکی کاربرد داشته‌اند (۱۴-۱۶). اگرچه روش‌های رنگ سنجی مبتنی بر نانو ذرات کروی طلا و نقره برای آنالیز داروی مرکاپتوپورین گزارش داده شده‌اند ولی در این روش‌ها از دستگاه‌های تخصصی و گران‌قیمت اسپکتروفتومتر برای اندازه‌گیری شدت رنگ و میزان جذب استفاده می‌شود (۱۷). همچنین آنالیزها در حالت محلول انجام گرفته است. اخیراً از گوشی‌های هوشمند برای اندازه‌گیری شدت رنگ در روش‌های رنگ سنجی استفاده می‌شود. رنگ سنجی تصویر دیجیتال یا Digital Image Colorimetry (DIC) در گوشی‌های هوشمند یک روش آنالیز قدرتمند، سریع و کم‌هزینه برای اندازه‌گیری آنالیت هدف با تغییرات رنگ تصویر دیجیتال به‌دست‌آمده توسط دوربین گوشی هوشمند است. DIC در گوشی‌های هوشمند در آنالیز ترکیبات مختلف ازجمله فلزات و فلزات سنگین (۱۸-۲۴)، آفت‌کش‌ها (۲۵-۲۸)، آنتی‌بیوتیک‌ها (۲۹-۳۱)، بیومولکول‌ها (۳۲-۴۲)، باکتری‌ها (۴۳) و ویروس‌ها (۴۴) به‌کاربرده شده‌اند (۴۵). در مقایسه با روش‌های تجزیه‌ای متداول، سنسورهای مبتنی بر گوشی هوشمند دارای چند مزیت می‌باشند: ۱- همان‌طور که قبلاً ذکر شد گوشی‌های هوشمند توانایی ادغام با طیف گسترده‌ای از سنسورها را دارا هستند طوری که این کار باعث کوچک شدن اندازه دستگاه می‌شود تا جایی که بتواند قابل حمل بوده و قابل استفاده در محل باشد ۲- هزینه‌های تولید گوشی هوشمند به‌مراتب کمتر از تجهیزات تجزیه‌ای آزمایشگاهی مرسوم است که منجر به مقرون‌به‌صرفه‌تر شدن فن می‌شود ۳- با گوشی‌های هوشمند می‌توان حجم عظیمی از داده‌ها را به کمک اپلیکیشن‌های آنالیزور به‌راحتی جمع‌آوری و پردازش کرد ۴- برخلاف تجهیزات حرفه‌ای که بیشتر افراد آموزش‌دیده می‌توانند استفاده کنند، آنالیزهای مبتنی بر گوشی هوشمند به‌صورت ساده طراحی شده‌اند و به‌سادگی

³ Localized Surface Plasmon Resonance

¹ De novo synthesis

² Anisotropic metal nanoparticles

قابل استفاده اند (۴۶). علی‌رغم پیشرفت‌هایی که در زمینه استفاده از گوشی هوشمند به‌عنوان بیوسنسور داشتیم، گوشی‌های هوشمند هنوز از حساسیت و دقت برابر با روش‌های مرسوم آزمایشگاهی برخوردار نیستند. محدودیت‌های قابل‌توجهی به دلیل تداخل نور محیطی و تغییرات حساسیت و دقت بین گوشی‌های هوشمند مختلف وجود دارد. این محدودیت چالش‌هایی ایجاد می‌کند که باید رفع شوند (۴۷).

اساس کار سنسورهای رنگ سنجی مبتنی بر گوشی هوشمند، استفاده از تغییر شدت نور انعکاسی برای اندازه‌گیری آنالیت‌های هدف است. در این روش‌ها از یک نور آزمایش^۱ مثلاً نور کاغذی یا دیسک‌های ژله‌ای، برای تثبیت برخی نانو ذرات یا آنزیم‌ها که برهمکنش‌های خاصی با آنالیت‌های هدف دارند به‌عنوان یک ابزار کمکی استفاده می‌شود. گوشی هوشمند می‌تواند غلظت آنالیت را با ثبت تغییرات شدت رنگ انعکاسی از نور آزمایش تعیین کند. البته قبل از این بایستی منحنی کالیبراسیون بر اساس تغییرات شدت رنگ‌های قرمز، سبز و آبی (RGB) که با تغییر غلظت آنالیت مرتبط است، رسم شود (۴۵).

کیت‌های رنگ سنجی محلول که برای آنالیز کیفی و کمی ترکیبات مختلف به کار می‌روند، از مشکلاتی مانند قابلیت حمل ضعیف، پایداری و شرایط نگهداری، استفاده از چند واکنشگر و عملیات چندمرحله‌ای برخوردار هستند. در مقابل، کیت‌های نواری تست عملکرد سریع، راحت، بدون محدودیت‌های ذکرشده در بالا را نشان می‌دهند. باوجوداینکه، آن‌ها عمدتاً برای آنالیز کیفی یا نیمه کمی مناسب هستند ولی ممکن است یکنواختی رنگ پایینی را در ناحیه تشخیص نشان دهند. به‌منظور دستیابی به تشخیص دقیق و پایدار، نیاز به توسعه سایر سنسورهای فاز جامد که قابلیت استفاده در محل را داشته باشند، ضروری است. هیدروژل‌های آبدوست، متخلخل و زیست سازگار محیطی نسبتاً بی‌اثر را فراهم می‌کنند که به تثبیت پروب‌های رنگ سنجی بدون آسیب رساندن به آن‌ها کمک می‌کند. علاوه بر این، هیدروژل‌ها را می‌توان به اشکال مختلف قالب‌گیری کرد و امکان ایجاد سنسورهای زیستی شخصی‌سازی‌شده را فراهم کرد که با محلول یا کاغذ به دست نمی‌آیند (۴۸-۵۰).

در کار پژوهشی حاضر تلاش بر این بوده که با استفاده از نانومشورهای نقره یک سنسور رنگ سنجی ساده و ارزان مبتنی بر گوشی هوشمند برای سنجش غلظت داروی مرکاپتوپورین ارائه شود. به همین منظور دیسک‌های ژل آگاروز حاوی نانومشورهای نقره که آبی‌رنگ بودند، تهیه شدند. بررسی‌ها نشان داد که زمانی که این دیسک‌ها در معرض یدید قرار می‌گیرند رنگ آن‌ها از آبی به بنفش

تغییر پیدا می‌کند. حضور داروی مرکاپتوپورین مانع از تغییر رنگ دیسک‌ها می‌شد. میزان تغییر رنگ از آبی به بنفش متناسب با غلظت مرکاپتوپورین بود. از یک گوشی هوشمند برای پردازش میزان شدت رنگ RGB تصاویر دیجیتال استفاده شد. از مقدار R به‌دست‌آمده از پردازش تصاویر دیجیتال به‌عنوان پاسخ تجزیه‌ای مرتبط با غلظت مرکاپتوپورین استفاده شد. روش طراحی‌شده برای اندازه‌گیری مرکاپتوپورین در نمونه تجاری قرص به کاربرده شد و نتایج رضایت بخشی حاصل شد.

مواد و روش کار

دستگاه‌ها:

شکل و اندازه نانو ذرات به‌وسیله میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM; Philips EM 208, Germany) اندازه‌گیری شد. طیف‌های جذبی با استفاده از دستگاه spectrophotometer (SPEKOL 2000, Analytik Jena, Germany) رسم شدند. از گوشی هوشمند Samsung Galaxy A 50s به‌عنوان وسیله سنجش میزان سیگنال رنگ قرمز-سبز-آبی (RGB) استفاده شد. با توجه به اینکه تصویربرداری با گوشی هوشمند باید در شرایط یکسان نور و فاصله دوربین تا نمونه انجام گیرد، از جعبه دست‌ساز با نور آل ای دی (LED) برای ایجاد محیط کنترل‌شده با فاصله ثابت دوربین از نمونه و نور ثابت و حذف نور محیطی استفاده شد.

مواد مورد استفاده:

نقره نیترات، تری سدیم سیترات، گلیسین، هیدروژن پروکسید، سدیم بوروهیدرید و سدیم یدید از شرکت Merck (Darmstadt, Germany) تهیه شد. پلی وینیل پیرولیدین (PVP; MW= 10.000 g/mol) و مرکاپتوپورین از شرکت Sigma-Aldrich تهیه شد. پودر آگاروز نیز از شرکت یکتا تجهیز آزما (YTA) تهیه شد.

سنتز نانومشور نقره:

برای سنتز نانومشورهای نقره، $240\ \mu\text{L}$ هیدروژن پروکسید به محلول حاوی $250\ \mu\text{L}$ نقره نیترات (0.02M)، 3mL سدیم سیترات (0.03M) و 3mL پلی وینیل پیرولیدین (0.07mM) در 49.75mL آب دیونیزه، اضافه شد. پس از ۱۰ دقیقه هم زدن با سرعت بالا 1mL 0.5M سدیم بوروهیدرید (0.1M) به محلول اضافه می‌شود. هم‌زمان با اضافه شدن سدیم بوروهیدرید، محلول زرد کم‌رنگ می‌شود. سپس در مدت ۴۰ دقیقه به آرامی رنگ محلول از زرد به قرمز، سبز و آبی

^۱ Test Strip

R (میزان رنگ Red) به‌عنوان پاسخ تجزیه‌ای برای اندازه‌گیری مرکاپتوپورین استفاده شد.

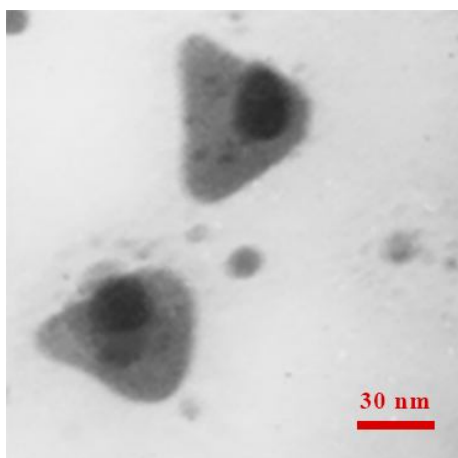
روش تهیه‌ی نمونه حقیقی:

قرص مرکاپتوپورین از داروخانه‌های محلی تهیه شد. یک عدد قرص که حاوی ۵۰ mg ماده دارویی مرکاپتوپورین بود در آب دیونیزه حل شد و پس از صاف کردن با کاغذ صافی واتمن باند آبی در بالن ژوژه‌ی ۱۰۰ mL به حجم رسانده شد. محلولی به غلظت ۰.۱ mM از محلول فوق تهیه شد و پس از ۲۰ برابر رقیق‌سازی میزان داروی مرکاپتوپورین در قرص با روش پیشنهادی مورد اندازه‌گیری قرار گرفت.

یافته‌ها

مشخصات نانومنشورهای نقره:

صحت تشکیل نانومنشورهای نقره با استفاده از تصویربرداری TEM و رسم طیف جذبی فرابنفش-مرئی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. همان‌گونه که در شکل (۱) مشاهده می‌شود تصاویر TEM شکل مثلی نانومنشورهای سنتز شده را تأیید می‌کرد. اندازه نانومنشورها حدود ۵۰ nm بود. همچنین طیف جذبی نانومنشورهای نقره (شکل ۲)، سه پیک در طول موج‌های ۴۸۵، ۳۳۰ و ۷۳۵ نانومتر نشان داد که از ویژگی‌های تشخیصی نانومنشورها است و صحت سنتز نانومنشورها را تأیید می‌کرد.



شکل (۱): تصویر TEM نانومنشورهای نقره. در این تصویر شکل مثلی و ابعاد نانومنشورها قابل مشاهده است.

تبدیل می‌شود. ایجاد رنگ آبی نشان‌دهنده‌ی تشکیل نانومنشور نقره است. سپس محلول به یخچال با دمای ۴ درجه سانتی‌گراد منتقل می‌شود تا به مدت ۲۴ ساعت فرایند تشکیل نانومنشور کامل شود (۵۱). نانومنشورهای نقره حاصل در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد برای ادامه کار نگهداری می‌شوند. ۱۲ mL محلول نانومنشور تهیه‌شده به مدت ۱۵ دقیقه در دور ۱۰۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شدن. پس از جدا کردن حلال رویی، نانومنشورهای ته‌نشین شده مجدداً در ۱ mL آب دیونیزه پخش شدند و برای تهیه ژل آگاروز از آن‌ها استفاده شد.

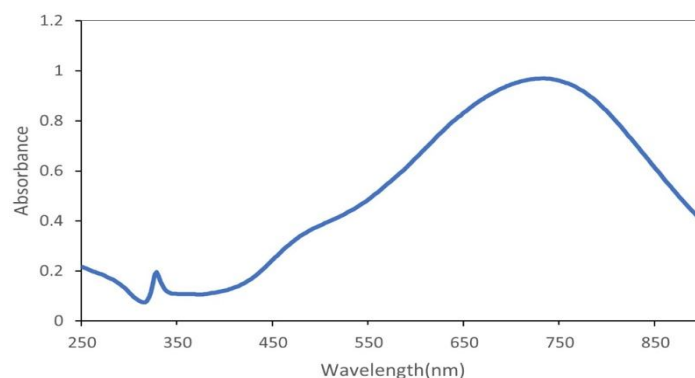
تهیه دیسک آگاروز حاوی نانومنشور نقره:

برای تهیه ژل آگاروز ابتدا ۰.۷g آگاروز در ۷ mL آب دیونیزه حاوی بافر گلاسیسین (۰.۱M, PH=۱۰) در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه حل شد. ۱ mL نانومنشور تغلیظ شده به محلول آگاروز در حال به هم خوردن اضافه شد. محلول تهیه‌شده به درون پلیت پلاستیکی ۸ سانتی‌متری منتقل و با سرد شدن محلول به حالت ژل درآمد. پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در یخچال انکوبه شدند تا ژل حاصل قوام بیشتری داشته باشد. در نهایت دیسک‌های ژلی آگاروز حاوی نانوذره (ضخامت: یک میلی‌متر، قطر ۰.۵ سانتی‌متر) برای استفاده در ادامه‌ی کار تهیه شدند.

روش رنگ‌سنجی مبتنی بر گوشی هوشمند برای اندازه‌گیری غلظت مرکاپتوپورین:

به‌منظور سنجش مرکاپتوپورین با استفاده از روش رنگ‌سنجی با گوشی هوشمند، دیسک‌های حاوی نانومنشورهای نقره‌ی تهیه‌شده با ۱ mL از محلول‌های مرکاپتوپورین با غلظت‌های مختلف به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق (۲۵ درجه سانتی‌گراد) انکوبه شدند. سپس ۲۵ μL سدیم یدید (۰.۵ mM) به‌عنوان خورنده به هر یک از محلول‌ها اضافه شد و پس از ۵ دقیقه دیسک‌ها از محلول خارج شدند و شاخصه‌های رنگی (RGB) آن‌ها را به کمک گوشی هوشمند اندازه‌گیری شد. بدین منظور، محلول‌های آماده‌شده در جعبه‌ای با منبع نور ثابت و فاصله ثابت از گوشی هوشمند قرار داده شدند. این جعبه اثر عوامل محیطی مانند نور محیطی را کم می‌کند و فاصله گوشی هوشمند از نمونه را ثابت نگه می‌دارد. و به‌طور کلی، حساسیت و تکرارپذیری روش را افزایش می‌دهد. روش کار چنین است که نمونه درون جعبه‌ای با نور ثابت LED قرار داده می‌شود درحالی‌که گوشی هوشمند در موقعیت ثابتی روی جعبه قرار داشت.

در این کار پژوهشی با استفاده از اپلیکیشن Colorimeter free نسخه ۱.0.3 شاخصه‌های رنگی RGB به دست آمد و از شاخصه

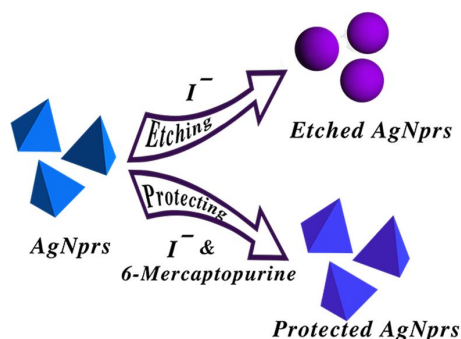


شکل (۲): طیف جذبی نانومشوره‌های نقره

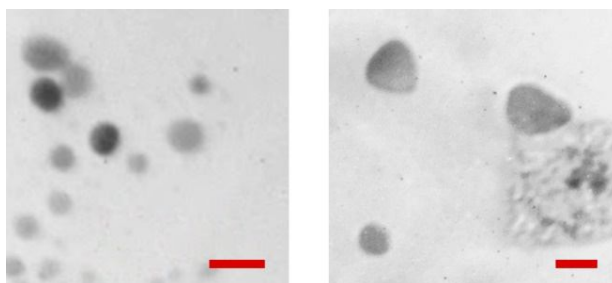
کار قبلی خود نشان دادیم که این تغییر رنگ با تغییر در موقعیت پیک LSPR محلول AgNPs همراه است (۱۹). طبق تصاویر TEM این تغییر رنگ ناشی از تغییر شکل نانومشورها از شکل منشوری به کروی می‌باشد که ناشی از خورده شدن گوشه‌های AgNPs توسط یون یدید می‌باشد (شکل ۴). در واقع، میل ترکیبی اتم‌های نقره به گوگرد بیشتر از یدید است که منجر به تشکیل پیوند Ag-S در گوشه‌ها و محافظت از نانومشورها در مقابل خورده شدن می‌شود (۵۲). بر اساس همین مکانیسم روش جدیدی برای اندازه‌گیری داروی مرکاپتوپورین ارائه شد.

مکانیسم اندازه‌گیری مرکاپتوپورین با استفاده از دیسک‌های AgNPs:

در این کار پژوهشی یک سنسور رنگ سنجی مبتنی بر گوشی هوشمند با استفاده از دیسک‌های ژلی حاوی AgNPs و یدید برای تشخیص مرکاپتوپورین طراحی شد. در این سنسور، اثر یدید، به‌عنوان یک عامل خورنده، بر روی AgNPs، به‌عنوان پروب رنگ سنجی بررسی شد. همان‌طور که در شکل (۳) نشان داده شده است، رنگ دیسک‌ها با افزودن یون یدید از آبی به بنفش تغییر یافت. در



شکل (۳): شمایی از مکانیسم تشخیصی سنسور رنگ سنجی مبتنی بر نانومشورنقره-یدید برای اندازه‌گیری داروی مرکاپتوپورین. در سمت راست تصویر دیسک‌های آگارز حاوی نانومشور نقره-یدید در غیاب (بالا-بنفش) و حضور مرکاپتوپورین (پایین-آبی).

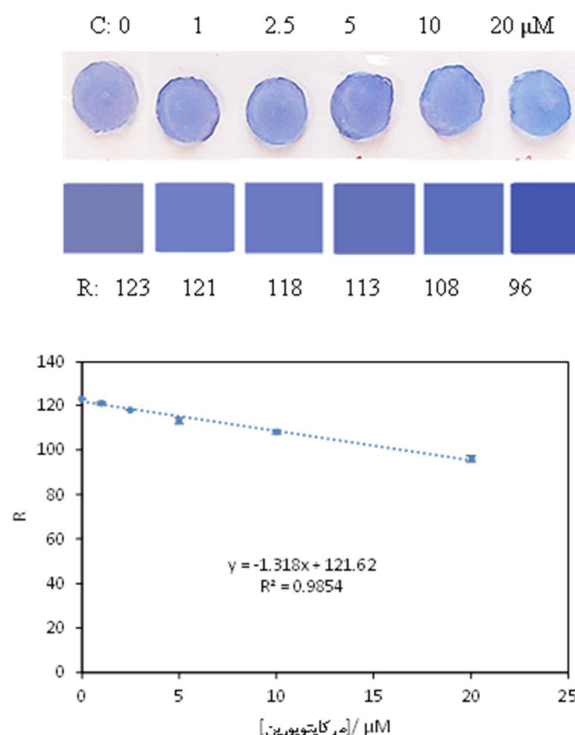


شکل (۴): تصاویر TEM (الف) نانومشور نقره در حضور یون یدید، (ب) نانومشور حفاظت شده توسط مرکاپتوپورین در حضور یون یدید.

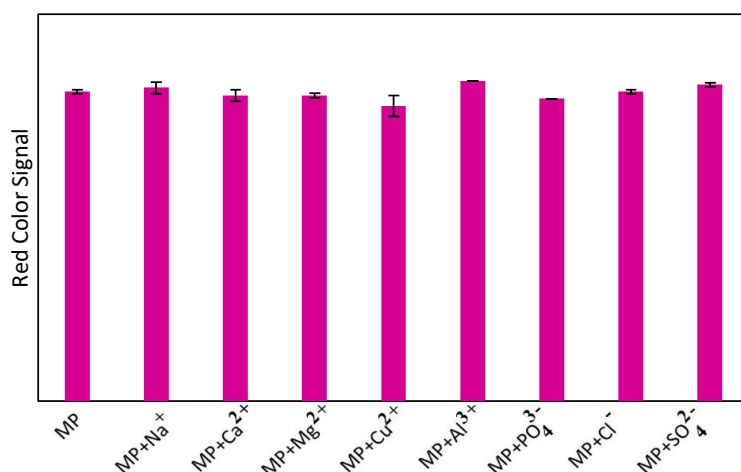
ویژگی‌های تجزیه‌ای روش رنگ‌سنجی مبتنی بر گوشی هوشمند

دیسک‌های آبی رنگ حاوی نانومنشورهای با استفاده از ژل آگاروز ساخته شدند. بررسی‌ها نشان داد که این دیسک‌ها نفوذپذیری خوبی نسبت به یدید و مرکاپتوپورین دارند. زمانیکه این دیسک‌ها درون محلول حاوی مرکاپتوپورین و یدید قرار گرفتند همان تغییر رنگهایی که در محلول نانومنشورهای نقره در حضور یدید و مرکاپتوپورین رخ می‌داد، در دیسک‌های تهیه شده نیز اتفاق افتاد. این امر نشان می‌دهد که یدید و مرکاپتوپورین به راحتی در ژل نفوذ می‌کنند و همان واکنش‌هایی که در محلول انجام می‌گرفت در این حالت نیز رخ می‌دهد. همان گونه که در شکل (۵) مشاهده می‌شود، دیسک‌های حاوی نانومنشورهای نقره که آبی رنگ هستند در حضور یدید در اثر واکنش خوردگی میان یدید و نقره در گوشه‌های نانومنشور به بنفش تغییر رنگ می‌دهند. در حالی که در حضور مرکاپتوپورین نانومنشورهای نقره در مقابل یدید محافظت می‌شوند و خوردگی و تغییر رنگ کمتری در دیسک‌ها مشاهده می‌شود. بررسی‌ها نشان داد که میزان تغییر رنگ دیسک حاوی نانومنشورهای نقره در حضور یدید بسته به غلظت مرکاپتوپورین از

بنفش به آبی تغییر می‌کند. ما نشان دادیم که این تغییر رنگ توسط گوشی هوشمند به کمک نرم افزار Colorimeter free قابل سنجش است. از میان داده‌های (RGB) تغییرات R با غلظت نسبت به بقیه بیشتر بود و نوسان کمتری داشت، بنابراین از آن به عنوان پاسخ تجزیه‌ای استفاده شد. همان طور که در شکل (۵) مشاهده می‌شود با افزایش غلظت مرکاپتوپورین میزان R کاهش پیدا می‌کند. برای رسیدن به بهترین پاسخ فاکتورهایی مانند PH، غلظت یدید، زمان انکوباسیون و غلظت نانومنشور بهینه شدند. تحت شرایط بهینه به دست آمده (بافر گلاسیسین ۲.۵mM (PH=۱۰)، یون یدید ۵μM، زمان انکوباسیون ۵ دقیقه و میزان نانومنشور ۵۰۰ μL) میان غلظت مرکاپتوپورین و میزان R در محدوده‌ی غلظتی ۱-۲۰ میکرومولار رابطه خطی وجود داشت. حد تشخیص روش ۰.۹ میکرومولار بدست آمد. دقت و تکرارپذیری روش با محاسبه انحراف استاندارد نسبی علاوه بر این، گزینش پذیری سنسور توسعه یافته برای تعیین ۱۰ میکرومولار مرکاپتوپورین در حضور برخی از یون‌ها (۱mM) که در مایعات بیولوژیکی یافت می‌شوند، مورد بررسی قرار گرفت. نتایج گزارش شده در شکل ۶ گزینش پذیری قابل قبول روش پیشنهادی را برای تشخیص مرکاپتوپورین تأیید کرد.



شکل (۵): (الف) تصویر دیسک‌های آگاروز حاوی نانومنشورهای نقره که در حضور غلظت‌های مختلف مرکاپتوپورین و یدید. از چپ به راست با افزایش غلظت مرکاپتوپورین، گوشه‌ها بیشتر حفاظت می‌شوند و رنگ دیسک‌ها از بنفش به آبی تغییر می‌کند. (ب) نمودار کالیبراسیون مرکاپتوپورین با روش پیشنهادی



شکل (۶): بررسی مزاحمت برخی از یون‌ها که در مایعات بیولوژیکی یافت می‌شوند در اندازه‌گیری مرکاپتوپورین

نمونه قرص:

برای تأیید کارایی سنسور در آنالیز دارو در نمونه‌های واقعی، از روش پیشنهادی برای اندازه‌گیری مرکاپتوپورین در قرص تجاری مرکاپتوپورین استفاده شد. نتایج آزمایش سنجش غلظت مرکاپتوپورین در جدول آمده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود

تفاوت قابل ملاحظه‌ای میان مقدار به دست آمده با روش پیشنهادی و مقداری که روی قرص نوشته شده بود وجود نداشت. نتایج به دست آمده برای بازده و آزمون آماری t-test صحت روش پیشنهادی را تأیید می‌کند.

جدول (۱): اندازه‌گیری داروی مرکاپتوپورین در نمونه‌ی قرص

نمونه	مقدار نوشته شده (mg)	مقدار اندازه‌گیری شده (mg) a	درصد بازیابی	آزمون آماری t-
قرص مرکاپتوپورین	۵۰	۵۱.۳ ± ۲.۰	۱۰۲.۷ ± ۴	۱.۱

^a میانگین سه اندازه‌گیری ± انحراف استاندارد. b مقدار t بحرانی برای ۳ بار تکرار با $p=0.05$ به ترتیب برابر ۴/۳ می‌باشد.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه یک سنسور رنگ سنجی مبتنی بر گوشی هوشمند با استفاده از دیسک‌های ژلی حاوی AgNPrs و یدید برای تشخیص مرکاپتوپورین طراحی شد. در این سنسور یدید به‌عنوان یک عامل خورنده و AgNPrs تثبیت شده در ژل آگاروز به‌عنوان پروب رنگ سنجی عمل می‌کردند. به همین منظور نانومنشورهای نقره سنتز شدند و با استفاده از تصویربرداری TEM و طیف سنجی جذبی مشخصه یابی شدند. سپس دیسک‌های ژل آگاروز حاوی نانومنشورهای نقره که آبی رنگ بودند، تهیه شدند. بررسی‌ها نشان داد که زمانی که این دیسک‌ها در معرض یدید قرار می‌گیرند رنگ

آن‌ها از آبی به بنفش تغییر پیدا می‌کند. حضور داروی مرکاپتوپورین مانع از تغییر رنگ دیسک‌ها می‌شد. تصاویر TEM نانومنشورهای نقره در حضور و غیاب یدید و دارو نشان داد که این تغییر رنگ ناشی از تغییر شکل نانومنشورها از منشور به کره می‌باشد که می‌توان آن را به خورده شدن گوشه‌های AgNPrs توسط یون یدید نسبت داد. شایان‌ذکر است که انرژی سطحی و فعالیت اتم‌های Ag در گوشه‌های نانومنشورها زیاد است که به عدد کوئوردیناسیون^۱ پایین اتم‌های نقره نسبت داده می‌شود (۵۳). بنابراین، اتم‌های نقره‌ای که در گوشه‌ها قرار می‌گیرند می‌توانند به راحتی توسط یون یدید جدا شوند که منجر به تبدیل مورفولوژیکی نانومنشورها از شکل مثلثی

^۱ Coordination number

دارویی در محیط زیست این روش علاوه بر کاربرد در بخش کنترل کیفیت کارخانه‌های داروسازی می‌تواند برای پایش کیفی و کمی پسماندهای مراکز درمانی و کارخانه‌های داروسازی به کار برده شود. همچنین، با توجه به حساسیت روش پیشنهادی انتظار می‌رود این روش قابلیت اندازه‌گیری دارو در نمونه‌های خون بیماران را نیز داشته باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از دانشگاه علوم پزشکی ارومیه بابت حمایت مالی طرح کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی با شماره ۱۲۷۶۶ کد اخلاق IR.UMSU.REC.1403.031 نهایت تشکر را دارند. همچنین از آزمایشگاه جامع تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی ارومیه که قسمتی از کارهای عملی این طرح در آنجا انجام شده است سپاسگزار هستند.

منابع مالی

این کار پژوهشی با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با شماره گرنت ۱۲۷۶۶ انجام شد.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تضاد منافع مرتبط با نگارش و انتشار این مقاله ندارند.

مشارکت مؤلفان

نویسندگان به صورت فعال در تمام مراحل اجرا و تحلیل نتایج مطالعه و همچنین تألیف مقاله مشارکت داشته و نسخه نهایی آن را مطالعه و تأیید می‌نمایند.

ملاحظات اخلاقی

در اجرای پژوهش ملاحظات اخلاقی مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه در نظر گرفته شده است، و کد اخلاق به شماره IR.UMSU.REC.1403.031 دریافت شده است.

به کروی می‌شود. مشاهده کردیم که در حضور مرکاپتوپورین، رنگ دیسک‌های تهیه شده به رنگ آبی اولیه باقی می‌ماند. این مسئله را می‌توان به اثر محافظتی مرکاپتوپورین بر روی AgNPs که ناشی از حضور گوگرد در ساختار آن است، نسبت داد. Ksp پیوند Ag_2S (1.6×10^{-49}) کمتر از پیوند AgI (8.49×10^{-17}) است که نشان دهنده محکم‌تر بودن پیوند AgS نسبت به AgI است. بنابر این یون‌های یدید قادر به حمله کردن به گوشه‌های نانومنشورها در حضور مرکاپتوپورین نیستند (۵۴). در واقع، میل ترکیبی اتم‌های نقره به گوگرد بیشتر از یدید است که منجر به تشکیل پیوند Ag-S در گوشه‌ها و محافظت از نانومنشورها در مقابل خورده شدن می‌شود (۵۲). بر اساس همین مکانیسم روش جدیدی برای اندازه‌گیری داروی مرکاپتوپورین با گوشی هوشمند ارائه شد.

بررسی‌های ما نشان داد که میزان تغییر رنگ از آبی به بنفش متناسب با غلظت مرکاپتوپورین می‌باشد. از یک گوشی هوشمند برای پردازش میزان شدت رنگ RGB تصاویر دیجیتال استفاده شد. از مقدار R به دست آمده از پردازش تصاویر دیجیتال به عنوان پاسخ تجزیه‌ای مرتبط با غلظت مرکاپتوپورین استفاده شد. براین اساس روش رنگ سنجی مبتنی بر گوشی هوشمند برای سنجش مرکاپتوپورین در محدوده خطی ۱ تا ۲۰ میکرومولار و با حد تشخیص ۰.۹ میکرومولار طراحی و توسعه داده شد. گستره خطی خوب، حد تشخیص پایین و تکرارپذیری بالا بیانگر ارزشمندی روش پیشنهادی در اندازه‌گیری مقادیر مرکاپتوپورین بود. علی‌رغم پیشرفت‌هایی که در زمینه استفاده از گوشی هوشمند به عنوان سنسور داشتیم، گوشی‌های هوشمند همچنان حساسیت و دقت برابر با روش‌های مرسوم آزمایشگاهی را ندارند. مهم‌ترین محدودیت روش استفاده شده تغییرات حساسیت و دقت بین گوشی‌های هوشمند مختلف است. این محدودیت چالش‌هایی ایجاد می‌کند که باید رفع شوند (۴۷). همچنین، با توجه به قابل حمل بودن دیسک‌های تهیه شده و گوشی هوشمند، روش پیشنهادی قابلیت اجرا برای اندازه‌گیری دارو در محل را دارد. روش طراحی شده برای اندازه‌گیری مرکاپتوپورین در نمونه تجاری قرص به کار برده شد و نتایج رضایت بخشی حاصل شد. با توجه به اهمیت پیشگیری از آلودگی‌های

References:

1. Vanderah TW, Katzung BG. Vanderah TW, editor. New York, NY: McGraw-Hill; 2024.
2. Knezevic CE, Clarke W. Cancer Chemotherapy: The Case for Therapeutic Drug Monitoring. Ther Drug Monit 2020;42(1):6-19. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000701>
3. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. Eur J Clin Pharmacol 2008;64(8):753-67. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0478-6>
4. Al-Ghobashy MA, Hassan SA, Abdelaziz DH, Elhosseiny NM, Sabry NA, Attia AS, El-Sayed MH. Development and validation of LC-MS/MS

- assay for the simultaneous determination of methotrexate, 6-mercaptopurine and its active metabolite 6-thioguanine in plasma of children with acute lymphoblastic leukemia: Correlation with genetic polymorphism. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2016;1038:88-94. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.10.035>
5. Safaei M, Shishehore MR. A review on analytical methods with special reference to electroanalytical methods for the determination of some anticancer drugs in pharmaceutical and biological samples. *Talanta* 2021;229:122247. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122247>
 6. Sun Z, Liu Y, Li Y. Selective recognition of 6-mercaptopurine based on luminescent metal-organic frameworks Fe-MIL-88NH₂. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2015;139:296-301. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.12.009>
 7. Rawat K, Singhal R, Kailasa S. One-pot synthesis of silver nanoparticles using folic acid as a reagent for colorimetric and fluorimetric detections of 6-mercaptopurine at nanomolar concentration. *Sens. Actuat. B: Chem* 2017;249. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.04.018>
 8. Zhang P, Wang L, Zeng J, Tan J, Long Y, Wang Y. Colorimetric captopril assay based on oxidative etching-directed morphology control of silver nanoprisms. *Microchim. Acta* 2020;187. <https://doi.org/10.1007/s00604-019-4071-8>
 9. Yoon S-J, Nam Y-s, Lee H-J, Lee Y, Lee K-B. Colorimetric probe for Ni²⁺ based on shape transformation of triangular silver nanoprisms upon H₂O₂ etching. *Sens. Actuat. B: Chem* 2019;300:127045. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.127045>
 10. Sabela M, Balme S, Bechelany M, Janot J, Bisetty K. A Review of Gold and Silver Nanoparticle-Based Colorimetric Sensing Assays. *Adv. Eng. Mater.* 2017;19:1700270. <https://doi.org/10.1002/adem.201700270>
 11. Zhang Z, Wang H, Chen Z, Wang X, Choo J, Chen L. Plasmonic colorimetric sensors based on etching and growth of noble metal nanoparticles: Strategies and applications. *Biosens. Bioelectron.* 2018;114:52-65. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.05.015>
 12. Wang Y, Yang Y, Liu W, Ding F, Zhao Q, Zou P, et al. Colorimetric and fluorometric determination of uric acid based on the use of nitrogen-doped carbon quantum dots and silver triangular nanoprisms. *Microchim Acta* 2018;185(6):281. <https://doi.org/10.1007/s00604-018-2814-6>
 13. Chen Z, Zhang C, Wu Q, Li K, Tan L. Application of triangular silver nanoplates for colorimetric detection of H₂O₂. *Sens. Actuat. B: Chem* 2015;220:314-7. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.05.085>
 14. Shirmardi S, Zare Mehrjardi H. Effect of cytotoxicity of silver nanoparticles synthesized with thymus vulgaris extract on molt-4 leukemia cell line. *Stud Med Sci* 2022;33(6):404-12. <https://doi.org/10.52547/umj.33.6.404>
 15. Nekouian R, Rasouli BS. Trial to use Anti-PSA conjugated gold nanoparticles for detection of PSA. *Stud Med Sci* 2017;28(2):112-8.
 16. Nateq Golestan M, Abbasi MR, Rakhshandeh H, Taghavizadeh Yazdi ME. Facile fabrication and characterization of silver nanoparticles by sunn pest (*Eurygaster integriceps puton*) damaged wheat and evaluation of its antibacterial and cellular toxicity toward liver cancer cell lines. *Stud Med Sci* 2023;34(10):586-97. <https://doi.org/10.61186/umj.34.10.586>
 17. Zuo P, Lu X, Sun Z-G, Guo Y, He H. A review on syntheses, properties, characterization and bioanalytical applications of fluorescent carbon dots. *Microchim Acta* 2016;183. <https://doi.org/10.1007/s00604-015-1705-3>
 18. Pessoa KD, Suarez WT, Dos Reis MF, de Oliveira Krambeck Franco M, Moreira RPL, Dos Santos

- VB. A digital image method of spot tests for determination of copper in sugar cane spirits. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2017;185:310-6.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.05.072>
19. Kumar A, Bera A, Kumar S. A Smartphone-Assisted Sensitive, Selective and Reversible Recognition of Copper Ions in an Aqueous Medium. *ChemistrySelect* 2020;5:1020-8.
<https://doi.org/10.1002/slct.201904399>
20. Wongthanyakram J, Masawat P. Rapid Low-Cost Determination of Lead(II) in Cassava by an iPod-Based Digital Imaging Colorimeter. *Anal. Lett.* 2018;52:1-12.
<https://doi.org/10.1080/00032719.2018.1476526>
21. El Kaoutit H, Estévez P, García FC, Serna F, García JM. Sub-ppm quantification of Hg(II) in aqueous media using both the naked eye and digital information from pictures of a colorimetric sensory polymer membrane taken with the digital camera of a conventional mobile phone. *Anal. Methods* 2013;5(1):54-8.
<https://doi.org/10.1039/C2AY26307F>
22. Firdaus M, Aprian A, Meileza N, Hitsmi M, Elvia R, Rahmidar L, Khaydarov R. Smartphone Coupled with a Paper-Based Colorimetric Device for Sensitive and Portable Mercury Ion Sensing. *Chemosensors* 2019;7:25.
<https://doi.org/10.3390/chemosensors7020025>
23. Choodum A, Sriprom W, Wongniramaikul W. Portable and selective colorimetric film and digital image colorimetry for detection of iron. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2019;208:40-7.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.09.062>
24. Firdaus M, Alwi W, Trinoveldi F, Rahayu I, Rahmidar L, Warsito K. Determination of Chromium and Iron Using Digital Image-based Colorimetry. *Procedia Environ. Sci.* 2014;20:298-304. <https://doi.org/10.1016/j.proenv.2014.03.037>
25. Sicard C, Glen C, Aubie B, Wallace D, Jahanshahi-Anbui S, Pennings K, et al. Tools for water quality monitoring and mapping using paper-based sensors and cell phones. *Water Res.* 2015;70:360-9.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.12.005>
26. Guo J, Wong JX, Cui C, Li X, Yu HZ. A smartphone-readable barcode assay for the detection and quantitation of pesticide residues. *Anlyst* 2015;140(16):5518-25.
<https://doi.org/10.1039/C5AN00874C>
27. Pohanka M, Zakova J, Sedlacek I. Digital camera-based lipase biosensor for the determination of paraoxon. *Sens. Actuat. B: Chem* 2018;273:610-5.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.06.084>
28. Wang Y, Zeinhom MMA, Yang M, Sun R, Wang S, Smith JN, et al. A 3D-Printed, Portable, Optical-Sensing Platform for Smartphones Capable of Detecting the Herbicide 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid. *Anal. Chem.* 2017;89(17):9339-46.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b02139>
29. Urapen R, Masawat P. Novel method for the determination of tetracycline antibiotics in bovine milk based on digital-image-based colorimetry. *Int. Dairy J.* 2015;44:1-5.
<https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2014.12.002>
30. Ait Errayess S, Idrissi L, Amine A. Smartphone-based colorimetric determination of sulfadiazine and sulfasalazine in pharmaceutical and veterinary formulations. *Instrum. Sci. Technol.* 2018;46(6):656-75.
<https://doi.org/10.1080/10739149.2018.1443943>
31. Lin B, Yu Y, Cao Y, Guo M, Zhu D, Dai J, Zheng M. Point-of-care testing for streptomycin based on aptamer recognizing and digital image colorimetry by smartphone. *Biosens. Bioelectron.* 2018;100:482-9.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.09.028>
32. Devadhasan JP, Oh H, Choi CS, Kim S. Whole blood glucose analysis based on smartphone camera

- module. *J. Biomed. Opt.* 2015;20(11):117001-.
<https://doi.org/10.1117/1.JBO.20.11.117001>
33. Mahato K, Chandra P. Paper-based miniaturized immunosensor for naked eye ALP detection based on digital image colorimetry integrated with smartphone. *Biosens. Bioelectron.* 2019;128:9-16.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.12.006>
 34. Ravazzi CG, Krambeck Franco MdO, Vieira MCR, Suarez WT. Smartphone application for captopril determination in dosage forms and synthetic urine employing digital imaging. *Talanta* 2018;189:339-44. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.07.015>
 35. Wu TH, Chang CC, Vaillant J, Bruyant A, Lin CW. DNA biosensor combining single-wavelength colorimetry and a digital lock-in amplifier within a smartphone. *Lab Chip* 2016;16(23):4527-33.
<https://doi.org/10.1039/C6LC01170E>
 36. Mathaweensurn A, Maneerat N, Choengchan N. A mobile phone-based analyzer for quantitative determination of urinary albumin using self-calibration approach. *Sens. Actuat. B: Chem* 2017;242:476-83.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.11.057>
 37. Krambeck M, Suarez W, Santos V. Digital Image Method Smartphone-Based for Furfural Determination in Sugarcane Spirits. *Food Anal. Methods* 2017;10. <https://doi.org/10.1007/s12161-016-0605-4>
 38. Porto ISA, Santos Neto JH, dos Santos LO, Gomes AA, Ferreira SLC. Determination of ascorbic acid in natural fruit juices using digital image colorimetry. *Microchem. J.* 2019;149:104031.
<https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104031>
 39. Choi W, Shin J, Hyun K-A, Song J, Jung H-I. Highly sensitive and accurate estimation of bloodstain age using smartphone. *Biosens. Bioelectron.* 2019;130:414-9.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.09.017>
 40. Ogirala T, Eapen A, Salvante KG, Rapaport T, Nepomnaschy PA, Parameswaran AM. Smartphone-based colorimetric ELISA implementation for determination of women's reproductive steroid hormone profiles. *Med Biol Eng Comput* 2017;55(10):1735-41.
<https://doi.org/10.1007/s11517-016-1605-7>
 41. Böck F, Helfer G, Costa A, Dessuy M, Ferrao M. Rapid Determination of Ethanol in Sugarcane Spirit Using Partial Least Squares Regression Embedded in Smartphone. *Food Anal. Methods* 2018;11. <https://doi.org/10.1007/s12161-018-1167-4>
 42. Erenas MM, Carrillo-Aguilera B, Cantrell K, Gonzalez-Chocano S, Perez de Vargas-Sansalvador IM, de Orbe-Payá I, Capitan-Vallvey LF. Real time monitoring of glucose in whole blood by smartphone. *Biosens. Bioelectron.* 2019;136:47-52.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.04.024>
 43. Huang J, Sun J, Warden A, Ding X. Colorimetric and photographic detection of bacteria in drinking water by using 4-mercaptophenylboronic acid functionalized AuNPs. *Food Control* 2019;108:106885.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.106885>
 44. Draz MS, Vasan A, Muthupandian A, Kanakasabapathy MK, Thirumalaraju P, Sreeram A, et al. Virus detection using nanoparticles and deep neural network-enabled smartphone system. *Sci. Adv.* 2020;6(51):eabd5354.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abd5354>
 45. Fan Y, Li J, Guo Y, Xie L, Zhang G. Digital image colorimetry on smartphone for chemical analysis: A review. *Meas.* 2021;171:108829.
<https://doi.org/10.1016/j.measurement.2020.108829>
 46. Chen W, Yao Y, Chen T, Shen W, Tang S, Lee HK. Application of smartphone-based spectroscopy to biosample analysis: A review. *Biosens Bioelectron* 2021;172:112788.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112788>

47. McCracken KE, Yoon J-Y. Recent approaches for optical smartphone sensing in resource-limited settings: a brief review. *Anal. Methods* 2016;8(36):6591-601.
<https://doi.org/10.1039/C6AY01575A>
48. Gunatilake UB, Garcia-Rey S, Ojeda E, Basabe-Desmonts L, Benito-Lopez F. TiO₂ Nanotubes Alginate Hydrogel Scaffold for Rapid Sensing of Sweat Biomarkers: Lactate and Glucose. *ACS Appl Mater Interfaces* 2021;13(31):37734-45.
<https://doi.org/10.1021/acsami.1c11446>
49. Liu S, Yang Y, Shi M, Shi H, Mao D, Mao X, Zhang Y. Smartphone-Based Pure DNase Hydrogel Platform for Visible and Portable Colorimetric Detection of Cell-Free DNA. *ACS Sensors* 2022;7(2):658-65.
<https://doi.org/10.1021/acssensors.1c02662>
50. Peng J, Cao J, Wang L, Guo Z, Hou X. A portable hydrogel kit based on Au@GM88A/I combined with mobile phone for polychromatic semi-quantitative and quantitative sensing analysis. *Biosens. Bioelectron.* 2024;266:116682.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.116682>
51. Amjadi M, Hallaj T, Salari Basmenj R. A highly sensitive plasmonic sensor for detection of selenium based on the shape transformation of silver nanoprisms. *Sens. Actuat. B: Chem* 2018;273.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.07.027>
52. Li Y, Li Z, Gao Y, Gong A, Zhang Y, Hosmane NS, et al. "Red-to-blue" colorimetric detection of cysteine via anti-etching of silver nanoprisms. *Nanoscale* 2014;6(18):10631-7.
<https://doi.org/10.1039/C4NR03309D>
53. An J, Tang B, Zheng X, Zhou J, Dong F, Xu S, et al. Sculpturing Effect of Chloride Ions in Shape Transformation from Triangular to Discal Silver Nanoplates. *J. Phys. Chem. C* 2008;112(39):15176-82.
<https://doi.org/10.1021/jp802694p>
54. Amjadi M, Hallaj T, Salari R. A sensitive colorimetric probe for detection of 6-thioguanine based on its protective effect on the silver nanoprisms. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2019;210:30-5.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.11.002>

DEVELOPMENT OF A COLORIMETRIC SENSOR BASED ON SILVER NANOPRISMS FOR MERCAPTOPURINE DETECTION BY SMARTPHONE

Tooba Hallaj^{1*}, Araz Rahimi²

Received: 16 October, 2024; Accepted: 16 November, 2024

Abstract

Background & Aims: Mercaptopurine (MP) is an anti-cancer drug specifically applied for the treatment of childhood acute leukemia. However, like other chemotherapy drugs, it can cause notable adverse effects including hepatotoxicity, immunosuppression, and myelosuppression. Therefore, it is imperative to regularly monitor the dosage of this medication in the human body. Currently used methods are time-consuming and expensive. Hence, the creation of a sensitive and cost-effective approach for MP detection is of importance.

Materials & Methods: AgNPrs were synthesized from silver nitrate, trisodium citrate, poly(vinylpyrrolidone), hydrogen peroxide, and sodium borohydride. The formation of AgNPrs was confirmed by TEM imaging and absorbance spectrum recording. The agarose gel discs containing AgNPrs were prepared and exposed to different concentrations of MP. Then, the discs were placed into an I⁻ solution and RGB signals were taken via imaging by a smartphone.

Results: The prepared AgNPrs were characterized by UV-Vis absorption spectroscopy and TEM imaging. TEM images confirmed the triangular shape of AgNPrs. Additionally, three SPR characteristic peaks of AgNPrs appeared at 330, 485, and 735 nm. The corner sites of AgNPrs placed in agarose gel were dissociated by I⁻, leading to a color change of the AgNPr discs from blue to purple. In the presence of MP, AgNPrs were protected from etching by I⁻, resulting in the discs returning to a bluish color.

Conclusion: The color variations of the prepared AgNPr discs were proportional to the concentration of MP. Based on this fact, a colorimetric sensor was developed for the determination of MP. The sensor's linear concentration range was obtained from 1 to 20 µM with a LOD of 0.9 µM. The developed method was applied for the determination of MP in pharmaceutical compounds (6-MP tablets, 50 mg) with satisfactory results.

Keywords: Silver nanoprism, Smartphone, Mercaptopurine, Colorimetry

Address: Urmia University of Medical Science, Urmia, Iran

Tel: +98443348616

Email: Rahimi.a@umsu.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2024; 35(7): 567 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Cellular and Molecular Research Center, Cellular and Molecular Medicine Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)

² Student Research Committee, Urmia University of Medical Science, Urmia, Iran