

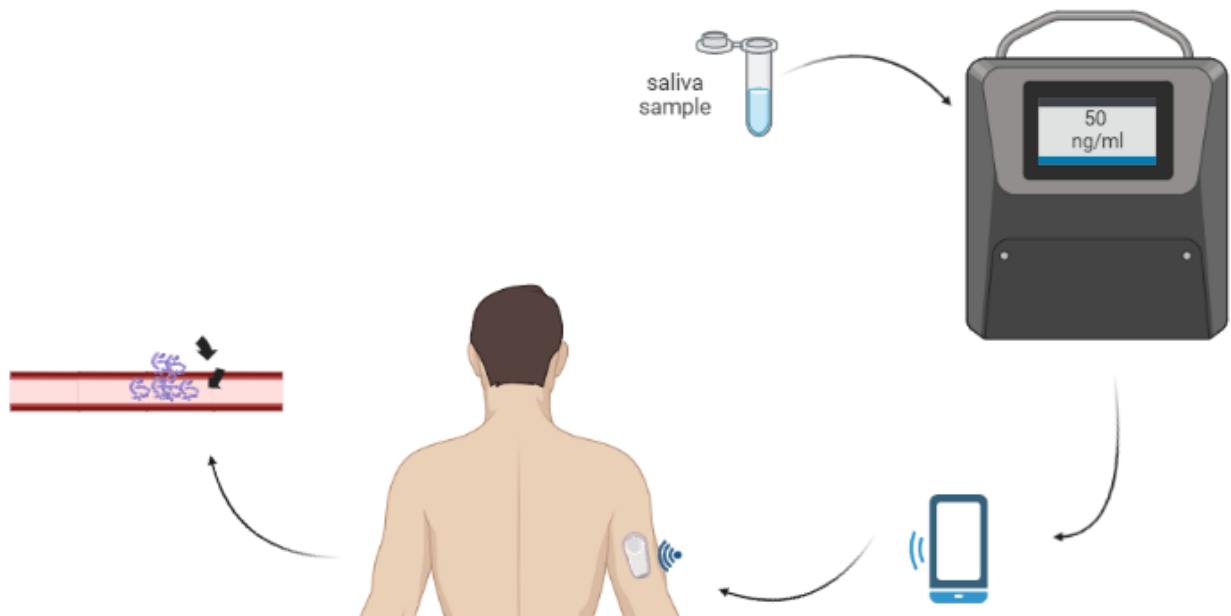


אוניברסיטת בן-גוריון בנגב  
הפקולטה למדעי ההנדסה  
המחלקה להנדסה ביורפואית



פרויקט גמר – ביו סנסורים

מכשיר אוטונומי לצורך גמילה מניקוטין



Created in BioRender.com 

שם הסטודנט : סול אמארה  
שם המרצה: פרופ' הדר בן יואב  
תאריך הגשה: 20.1.2023

## 1. תקציר

במסגרת פרויקט זה אתעסק בהצעה לפתרון עבור בעיית העישון הנמצאת בהיקף נרחב באוכלוסייה (כ-20%). עישון סיגריות הינה פעולה שהוכחה כמזיקה לבריאות ובעלת תופעות לוואי קשות שלעיתים מגיעות אף למוות. אנשים רבים המכורים לעישון סיגריות מעידים כי ניסו לנקוט בפעולות שונות הקיימות כיום בשוק על מנת להפסיק לעשן ללא הצלחה. ההתמכרות לסיגריות נובעת בשל הניקוטין הנמצא בהן וגורם למעשן תחושת הנאה וסיפוק בעת עישון. לאחר ירידת רמת הניקוטין בדם, האדם מתחיל להרגיש תסמיני גמילה כמו עצבנות ולחץ הגורמים לו לדחף לעישון סיגריות נוספת. כיום נמצאים בשוק תחליפי ניקוטין בעזרתם האדם יכול להיגמל מפעולת העישון ולהרגיש את תחושת ההנאה המצויה בניקוטין וכך לעזור לו להיגמל בהדרגה ולהוריד את רמות הניקוטין באופן עצמאי. המכשיר שאני מציעה ישתמש בעקרונות הקיימים בשוק כיום וישפרם. במקום שהמטופל יצטרך לבצע את ההורדה של רמת הניקוטין במדבקות באופן עצמאי, המכשיר ידע לעשות זאת באופן אוטומטי בהתאם לרמת הניקוטין ההתחלתית הנמדדת. את הרמה ההתחלתית אבדוק למשך שבוע באמצעות מכשיר מדידה בייתי באמצעות שילוב בין שיטת MIP ו-QCM לכימות רמת הניקוטין בדגימת רוק פשוטה. לאחר מכן ההפרשה תתבצע על ידי הצמדת החומר על גבי העור בדומה לפעולת המדבקות. שילוב שתי שיטות אלה יכול לתרום רבות ולייעל את תהליך הגמילה מניקוטין ובכך להוריד את שיעור מעשני הסיגריות ולשפר את רמת התחלואה של האוכלוסייה.

## 2. מבוא

עישון סיגריות הינה תופעה נפוצה מאוד בארץ ובעולם כאשר שיעור המעשנים בישראל בקרב בני 21 ומעלה, נכון לשנת 2020, עומד על כ-20.1%. כמו כן, 25.6% מכלל הגברים בישראל מעשנים ו-14.8% מכלל הנשים בישראל מעשנות. [1] הסיגריה מכילה כ-7,000 כימיקלים שונים בהם כ-350 חומרים רעילים וכ-70 מהם ידועים כחומרים מסרטנים. [2] העישון גורם לתחלואה קשה ובמקרים רבים גם למוות. ההסכמה העולמית היא שהעישון יגרום למותם של שליש עד חצי מהמשתמשים בו ויקצר את חייהם בכ-10 שנים, וכל המשתמשים צפויים לתחלואה שתפגע באיכות חייהם וחי משפחתם. הערכת התמותה העולמית מעישון עומדת על ששה מיליון בני אדם מידי שנה, המהווים 11% מכלל מקרי המוות בגברים ו-7% מכלל מקרי המוות בנשים, במוצא המשותף היא שלעישון יש אחריות לאחד מכל עשרה מקרי מוות בעולם. [3]

הנזקים מעישון נרחבים ביניהם:

- מחלות לב וכלי דם כמו טרשת עורקים העלולה לגרום למחלת לב איסכמית, אירוע מוחי, מפרצת באבי העורקים ועוד.
- סרטן, בעיקר סרטן ריאות.
- מחלות בדרכי הנשימה.
- פגיעה בכושר גופני.
- אסתמה.
- החלשת המערכת החיסונית.

[4]

## 2.1 ההתמכרות לסיגריות:

ההתמכרות לסיגריות מושפעת מהניקוטין שנמצא בתוכן, נצמד לקולטנים במוח וגורם לשחרור של דופמין. שחרור זה גורם לתחושת הנאה אצל המעשן לאחר כל סיגריה כ-10-15 שניות מרגע השאיפה. עם הגעת הניקוטין למוח הוא נקשר לאזורים היוצרים תחושת הנאה ושחרור דופמין. עם ירידת רמות הדופמין, האדם יחוש בתסמיני גמילה כמו עצבנות, חוסר סבלנות ולכן יהיה לו דחף לסיגריה נוספת שתעלים תסמינים אלה. עם הזמן, המוח מסתגל לניקוטין ודורש יותר ממנו, ואם הוא לא מקבל את הרמה הנדרשת ישנם תסמינים כמו לחץ, מתח ועצבנות הגורמים לדחיפות לסיגריה נוספת. כיום, ישנן פתרונות רבים בשוק המנסים להוריד את היקף התופעה.

1. מיסוי גבוה: מחיר הסיגריות עלה ועומד כעת על כ-30 ש"ח.
  2. חקיקה: סימון המוצרים באזהרות בריאות, איסור מכירה מתחת לגיל 18, הגבלת עישון במקומות אזוריים מסוימים.
  3. סדנאות גמילה מעישון וטיפול תמיכה
  4. תחליפי ניקוטין כמו מסטיק, מדבקות: מפרישות ניקוטין לדם ומדמות את ההשפעה של הסיגריות.
  5. כדורי זייבן Zyban: ניתן לקחת את התרופה רק בפיקוח כמו סדנה או טיפול תמיכה קבוצתי. התרופה לא מכילה ניקוטין. אופן פעולתה הינו הפחתה של הפעילות המוגברת במוח כתוצאה מהניקוטין של האיזור האחראי על ההנאה והדחף לעשן. בנוסף, מחלישה את תסמיני הגמילה מהסם.
- תופעות לוואי מרכזיות- יובש בפה, נדנודי שינה, סחרחורת, בחילות.

6. צ'מפיקס Champix: נקשרת אל קולטני הניקוטין ומעכבת את שחרור הדופמין וכך מפחיתה את ההנאה בעישון ואת תסמיני הגמילה מניקוטין. מינון משתנה עם הזמן של לקיחת התרופה. תופעות לוואי מרכזיות- חילות, הפרעות בשינה, עצירות, הצטברות גזים בקיבה, הקאות. [5]

פתרונות אלה לא עובדים שכן בכל שנה אחוז המעשנים גדל ומעשנים רבים מעידים על ניסיונות חוזרים ונשנים של הפסקת עישון בדרכים שונות ללא הצלחה. דוגמא לחוסר הצלחת הפתרונות האלו הינו מחקר באוניברסיטת תל אביב שנעשה על ידי ד"ר לאה רוזן ובדק את יעילות של שלוש תרופות נפוצות: זייבן (חומר פעיל- בופורפין), תחליפי ניקוטין (NRT), וצ'מפיקס (חומר פעיל וניקלין), מצא כי רק 8% מהמעשנים שקיבלו תרופות לגמילה מעישון המשיכו להפיק מהן תועלת לאחר שנה. לאחר 12 חודשים, שיעורי הפסקת העישון היו: בופורפין: 19.9%; NRT: 19.8%; ורניקלין: 18.7%. [6] בנוסף, לתרופות ישנן תופעות לוואי קשות כמצוין למעלה וכל אלא פוגעים באורח חיי המטופל.

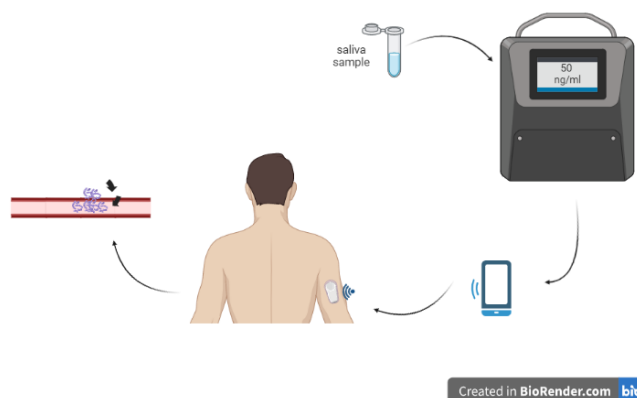
בשל כך, ברור כי תופעת עישון הסיגריות הינה תופעה מזיקה לציבור המעשנים ובעלת תופעות לוואי קטלניות. בנוסף, כעת הפתרונות שנמצאים בשוק לא מספיקים על מנת לעזור לציבור המעשנים להפסיק לעשן ולצמצם משמעותית את היקף התופעה שכן 20% מעשנים הינם חתך נרחב באוכלוסייה. בפרויקט זה אתמקד במציאת פתרון חדש לצורך גמילה מסיגריות, שיוכל להועיל יותר מהפתרונות הקיימים כיום. הרעיון שלי מתמקד בשיפור פתרון קיים שהוא תחליפי הניקוטין שקיימים בשוק שמטרתם לבצע גמילה הדרגתית ומבוקרת מניקוטין. מדבקות הניקוטין מחקות את פעולת הסיגריות ומפרישות ניקוטין לדם המטופל הגורם לשחרור דופמין והתהליך שהסברתי קודם. הקשיים הנלווים לגמילה באמצעות מדבקות אלה מלבד לתסמיני הגמילה הינם קושי בהדבקת המדבקות והיכולות להתמיד בהורדה הדרגתית של המינון בצורה מבוקרת ונכונה. כתוצאה מכך, חלק מהמטופלים מפתחים התמכרות למדבקות אלה כיוון שאינם יודעים להשתמש בהן כמו שצריך. כמו כן, בשל חוסר היכולות לבצע בקרה על המינון, מטופלים בעלי מחלות רקע מסוימות כמו חולי סכרת, יתר לחץ דם, תרופות נוגדות דיכאון ופסיכოזה ועוד, אינם יכולים להשתמש במדבקות אלה. [7] מחקרים רבים מראים כי מעשנים מתאימים את תכיפות העישון שלהם כך שהם שומרים על ריכוז ניקוטין ספציפי לאורך כל זמן היום. [8] מכך אשער כי ניתן לבצע מספר מדידות למשך כשבוע על מנת לכמת את ריכוז זה לכל מעשן באופן פרטני. ההצעה שלי הינה שימוש בביוסנסור בייתי להערכת רמת הניקוטין למשך שבוע כמספר פעמים ביום. פעולה זו תאפשר לנתר את רמת הניקוטין אליה מורגל המטופל ולאחר מכן לבצע שימוש במכשיר נוסף שיבצע בצורה אוטונומית הפרשה ושינוי הדרגתי של כמות הניקוטין המופרש לדם עד גמילה מוחלטת מהניקוטין וימנע את אחריות המטופל על הפעולה שיכולה להוביל לסיכונים שהזכרתי קודם. הצעה זו יכולה לפתור את הבעיות שטמונות בתחליפי הניקוטין הקיימים.

### 3. מבנה המעבדה על שבב ועקרון החישה

המעבדה על שבב מורכבת משני רכיבים עיקריים כאשר הראשון יינטר את רמת הניקוטין ההתחלתית למשך שבוע, והשני יבצע הפרשה אוטונומית של ניקוטין עם ירידה הדרגתית עד לגמילה לדם המטופל. אציון כי ניקוטין ניתן לזיהוי בבדיקה רק למשך מספר שעות מלקיחתו ולכן יש חשיבות לבצע ניטור בצורה תכופה של רמות הניקוטין. כמו כן, הוא ניתן לזיהוי באמצעות בדיקת דם, שתן או רוק, או על ידי הערכתו מכימות רמת הקוטנין בכל אחת מסוגי בדיקות אלה. הקוטנין נחשב לאינדיקטור הטוב ביותר להערכת שימוש בסיגריות, כיוון שיש לו זמן מחצית ארוך יותר מניקוטין, אך כיוון שמטרת המדידה הינה ניטור בתכיפות גבוהה למשך שבוע למציאת רמת הניקוטין הממוצעת, במכשיר זה ניתן להשתמש בניטור ישיר של רמות הניקוטין. כלומר, עבור קבוצת היעד של המחקר, אנשים המכורים לסיגריות, ניטור של 3 פעמים ביום למשך שבוע יוכל להעריך את רמת הניקוטין הממוצעת של האדם (אשר מחקרים הוכיחו כי נשאת קבועה בממוצע). [8]

בניסוי שבדק את היכולת לשימוש בשילוב של QCM ו MIP לצורך כימות ניקוטין נמצא כי ניתן לבצע זאת מתוך דגימות ביולוגיות של שתן ורוק. המחקר מראה כי ניתוח של רוק שנאסף לאחר לעיסת מסטיקים בריכוזים שונים, מאפשר הפרדה ברורה בין הדגימות. בשל כך, הביוסנסור במחקר זה ישתמש בטכנולוגיה המוכחת הנ"ל לצורך כימות רמת הניקוטין של המטופל. [9]

כפי שציינתי, את הכימות אעשה מתוך בדיקת רוק שכן בדיקה זו פשוטה יותר לאיסוף, לא פולשנית, ומונעת כאב ואי נוחות של ביצוע דקירה לצורך בדיקת דם. בנוסף, נמצא כי יש מתאם טוב בין ריכוזי הניקוטין בדם וברוק באמצעות מודל power כלומר ניתן לבצע התאמה בין הריכוזים לצורך פעילות הביוסנסור. [10] הדגימה עצמה מכילה את הניקוטין כתוצאה מפעולת העישון, אותו נרצה לזהות ולכמת. לאחר מכן, באמצעות אפליקציה נעביר מידע לביוסנסור שממוקם על גבי העור כך שיבצע הפרשה של החומר לתוך מחזור הדם. האזור הבא ממחיש זאת:



איור 1: המחשת התהליך

### 3.1 MIP : Molecularly imprinted polymers

MIP הינם קולטנים סינתטיים שיכולים לקשור באופן סלקטיבי מולקולות מטרה בדגימות מורכבות במשקל נמוך יחסית. הפולימר עובר עיבוד בטכניקת הטבעה מולקולרית שלאחריה נותרים חללים בו עם זיקה למולקולת תבנית מסוימת (במקרה זה *l-nicotine*), בספציפיות וזיקה גבוהות. כמו כן, ניתן לייצר אותם באופן פשוט וזול והם בעלי חיי מדף ארוכים, ולכן מאפשרים שימוש באופן פשוט זול ויעיל למטרת הפרויקט. לשיטה זו יש שתי גישות עיקריות:

1. Self-assembly : "הרכבה עצמית", היווצרות באמצעות אינטראקציות מולקולריות היוצרות את הפולימר עם מולקולת התבנית. היתרונות של שיטה זו הינם יצירת אתר קישור טבעי וגמישות בסוכי המונומרים.
2. השיטה הקוולנטית : קישור קוולנטי של מולקולת ההתחמה למונומר. לאחר פילמור, המונומר מבוקע ממולקולת התבנית. הסלקטיביות נקבעת על ידי האינטראקציות בין מולקולת המטרה למונומר. היתרונות של שיטה זו הינם שיש יותר אתרי קישור הומוגניים. עם זאת, על מנת לבצע את הקישור יש לסנתז מולקולת חותם נגזרת שלא בהכרח תחכה תנאים טבעיים.

אציין כי פולימר הינו חומר העשוי מיחידות חוזרות (מונומר), הקשורות ביניהן בקשרים קוולנטים או קשרים חזקים אחרים. הפעולה הכימית בה יחידות המונומרים מתחברים ליצירת הפולימר נקראת פילמור. לאחר הפילמור נקבל את מולקולת התבנית בה יש חללים מותאמים בהם ניתן לקשור את מולקולת התבנית באופן סלקטיבי.

הכנת MIP מתבצעת על פי השיטה הראשונה בצורה הבאה:

- הכנת תערובת של:  $MMA [12.5 \text{ mmol}]$ ,  $EGDM [25.5 \text{ mmol}]$ ,  $AIBN [0.66 \text{ mmol}]$
- המסת התערובת 7 ml של הקסאן יחד עם מולקולת התבנית (*l-nicotine*).
- פילמור - שמירת התמיסה באופן אטום באמבט מים תרמוסטטי ב- $60^\circ\text{C}$
- טחינת MIP המוצק עם מרגמה מכנית (mechanical mortar), והעברה דרך מסננת של 25 micrometer
- שטיפה עם מתנול למשך 48 שעות
- שטיפה עם תערובת של חומצה אצטית או אצטרוניטריל (ביחס של 1\1) למשך 48 שעות
- שטיפה עם מתנול למשך 12 שעות

מתוך תהליך זה, נקבל את הפולימר המוטבע עבור *l-nicotine*.

[11] [9]

### 3.2 QCM : quartz crystal microbalance

QCM הינה שיטה למדידת שינוי מסה ליחידת שטח על ידי מדידת שינוי תדירות של גביש קוורץ. את מדידות התדר ניתן לעשות בקלות ובדיוק גבוה מה שהופך את שיטה זו לנוחה ומדויקת עד כדי  $1 \text{ micro} - \text{gram}/\text{cm}^2$ . השימוש בגביש קוורץ נובע מכך שהוא מושפע מהאפקט הפיזואלקטרי, תכונה המאפשרת ליצירת מתח חשמלי בתגובה ללחץ מכני. התדירות תלויה בעובי הגביש המשתנה בהתאם למסה הנמצאת עליו (ככל שהמסה גדלה התדירות תקטן). באמצעות מדידת השינוי בתדירות כתוצאה מהוספת מסה על הגביש, ניתן יהיה לחשב את המסה שהוספה על ידי משוואת Sauerbrey:

$$\Delta m = -C \cdot \frac{\Delta f}{n} \quad [12]$$

הקבוע  $C$  מתאר את רגישות הגביש למסה וקשור לתכונותיו והפרמטר  $n$  הינו מספר ההרמוניות (תנודות) והוא מספר אי זוגי. כלומר, האות הנמדד הינו התדירות ממנה תחושב המסה הרצויה. MIP ה משולב בקריסטל חיישן QCM-D על ידי שיקום שלהם לתוך שכבת PVC מצופה ספין על גבי אלקטרודת הזהב העליונה. מתוך הניסוי עולה כי את הדילול של דגימת הרוק כדאי לעשות באמצעות  $dH_2O$ .

לסיכום, שערך רמת הניקוטין יעשה באמצעות שילוב בין שיטת MIP לצורך יצירת קולטן שקושר באופן סלקטיבי את ה-1 nicotine ומחובר לגביש קוורץ. כתוצאה מקישור הניקוטין לגביש, נקבל שינוי בעוביו ולכן שינוי בתדירות הנמדדת. לאחר חישוב התדירות הנמדדת באמצעות משוואת Sauerbrey נחשב את ריכוז הניקוטין ברוק. את הריכוז ברוק נמיר באמצעות המודל:  $Plasma_{conc.} = Saliva_{conc.}^{\beta}$  עבור  $\beta = 0.467 [0.44 \ 0.49]$  (בסוגריים ערכי CI עבור 95%) עליו ארחיב בפרק הבא. [10]

[12] [13]

### 3.3 רמות הניקוטין

בעת שימוש בסיגריות, רמות הניקוטין מגיעות לפיק של  $50 - 30 \left[ \frac{ng}{ml} \right]$ . לאחר כשבועיים ללא שימוש כלל בסיגריות הן יורדות מתחת ל-  $3 \left[ \frac{ng}{ml} \right]$ . [14] המינון המקובל כיום לצורך גמילה מחולק לפי סוג התחליף:

גומי לעיסה- מינון מקובל: 6-12 מסטיקים ביום. מינון מרבי: 25 מסטיקים של 2 מיליגרם או 15 מסטיקים של 4 מיליגרם.

לכסנויות למציצה-

עבור אנשים המעשנים מעל 20 סיגריות ביום: מינון מרבי: 15 לכסנויות של 2 מיליגרם.  
עבור אנשים המעשנים פחות מ-20 סיגריות ביום: מינון מרבי של 30 לכסנויות של 1 מיליגרם.

מדבקות ניקוטין- מיועד לאנשים המעשנים מעל ל-20 סיגריות ביום.

3-4 שבועות ראשונים, מדבקה אחת ביום של 14 או 21 מיליגרם.

3-4 שבועות לאחר מכן, מדבקה אחת ביום של 7 או 14 מיליגרם.

3-4 שבועות אחרונים, מדבקה אחת ביום של 7 מיליגרם.

[15]

מדבקות הניקוטין מפרישות את הניקוטין ישירות לתוך דם המטופל ונרצה להחליף את פעולתן למכשיר אוטונומי. אופן פעולת המכשיר יחולק למספר שלבים:

**שלב ראשון-** מדידה במשך שבוע של רמות הניקוטין ביום וחישוב ממוצע פר יום לקביעת הרף ההתחלתי. כמובן שמינון הניקוטין שינתן דרך הביוסנסור לא יעלה על רמה זו.

**שלב שני -** בהתאם לרמה ההתחלתית יינתן במשך שלושה שבועות מינון של 14-21 מיליגרם.

**שלב שלישי -** בשלושה שבועות הבאים יינתן במשך שלושה שבועות נוספים 7-14 מיליגרם בהתאם לרמה של השלב הראשון.

**שלב רביעי -** החל מהמינון שנתיב בשלב השלישי, נבצע ירידה הדרגתית של 1 מיליגרם ניקוטין ב-3 ימים (במדבקות יש ירידה של 7 מיליגרם ניקוטין בין השלבים, את הגמילה הסופית אעשה בצורה הדרגתית יותר) עד הגעה ל-0 מיליגרם וגמילה סופית.

הביו סנסור שמפריש את הניקוטין לתוך זרם הדם יעבוד בעקרון דומה למדבקות הניקוטין. הוא יוצמד לפני העור ויפריש את החומר בהתאם למינון המוגדר. כיוון שמכשיר זה לא פולשני אין הגבלות על החומר ממנו הוא עשוי.

### 4. תוצאות פעילות המעבדה על שבב

מתוך המחקר שהצגתי עולה כי יש צורך ל-40 ml של רוק לכל בדיקה. כמו כן, הפרמטרים לבניית המודל הינם:  $C$  המתאר את רגישות הגביש למסה וקשור לתכונותיו והפרמטר  $n$  המתאר את מספר ההרמוניות (תנודות) - לצורך חישוב השינוי במסה:

$$\Delta m = -C \cdot \frac{\Delta f}{n}$$

מאפייני המעבדה של שבב:

- אי הוודאות של מדידת התדר הינה  $1.7 [Hz]$ .
- ה LOD מייצג את אומדן לגבול הגילוי וערכו  $10.6 [\mu M]$ .
- ה LOQ מייצג אומדן לגבול הכימות וערכו  $17.7 [\mu M]$ .

דוגמא למדידה מתוך המחקר: ריכוז של  $20 \mu\text{L}$  גורם לשינוי תדר של  $10 \pm 4 \text{ [Hz]}$ . בנוסף, עבור גומי ניקוטין בריכוזים של  $2-4 \text{ mg}$ , הם מדדו שינוי של  $10-20 \text{ Hz}$  מתוך דגימת רוק של  $40 \text{ ml}$ . רמות הניקוטין בסיגריות בודדת נעים בין  $7.5-13 \text{ mg}$  וראינו כי זמן מחצית חיים של ניקוטין הוא כשעה-שעתיים. מכאן, שאם ניקח לדוגמא אדם המעשן 2 סיגריות בשעה ניתן להשוות זאת לרמת ניקוטין נצרכת של  $30 \text{ mg}$  שהמכשיר יכול לזהות (משתנה לפי הזמן בין עישון הסיגריות לביצוע הבדיקה אך אשתמש בדוגמה זו לשם הערכה). ערך זה הוא פי 15 מהטווח שנמדד במחקר ולכן אצפה לקבל שינוי תדירות בסדר גודל של  $150-300 \text{ Hz}$  עבור אותה כמות של דגימת רוק.

אציין כי המחקר הצליח לבצע הפרדה ברורה בין כמויות בקפיצות של  $2 \text{ mg}$  ניקוטין, וכיוון שבסיגריות אחת יש כמות גדולה פי 6 ניתן להסיק שהמכשיר יאפשר הפרדה טובה ומדויקת בין רמת ההתמכרות של מעשני הסיגריות ובכך יאפשר לבצע התאמה טובה של רמות הניקוטין המופרשות.

לאחר כימות רמת הניקוטין ברוק, יש לבצע המרה לרמת הניקוטין בדם לפיה יבוצע שחרור החומר בצורה אוטונומית. את ההמרה ניתן לעשות לפי מודל  $Power$  שהוכח כיעיל במחקר שבדק יכולת לבצע המרה זו. לצורך הערכת המודל הם השתמשו בקריטריון המידע של  $Akaike (AIC)$ , שהוא אומדן של טעות חיזוי עבור מודל נתון. שיטה זו מעריכה את הכמות היחסית של המידע שאבד ולכן ככל שערכו נמוך יותר נסיק שהמודל איכותי יותר. החישוב מתבצע על ידי:

$$AIC = 2k - 2 \ln(\hat{L})$$

כאשר  $k$  מייצג את מספר הפרמטרים המשוערכים במודל, ו $\hat{L}$  את הערך המקסימלי של פונקציית הסבירות של המודל. [16]

המודל הטוב ביותר שהמחקר מצא הינו:  $Plasma_{conc} = Saliva_{conc}^{\beta}$  עבור  $\beta = 0.467 [0.44 \ 0.49]$  (בסוגריים ערכי  $CI$  עבור 95%). [10]

## 5. דיון בתוצאות המעבדה על שוב ומסקנות לעתיד

כפי שהסברתי בסעיפים הקודמים, השיטות הקיימות כיום בשוק אינן מספקות פתרון לבעיה שכן שיעור המעשנים נשאר גבוהה מאוד ומעשנים רבים מעידים כי ניסו להיגמל מעישון ללא הצלחה בעזרת שיטות אלה. כמו כן המחקר שהצגתי ממחיש זאת באופן מספרי. הפתרון שהצעתי מציג שדרוג לפתרון קיים ומאפשר שימוש בטוח יותר במדבקות הניקוטין שכן הוא מונע את הסיכון בהתמכרות לניקוטין שבמדבקות באמצעות הורדה הדרגתית אוטונומית ללא צורך התערבות מצד האדם. בנוסף, בעזרת הכימות ההתחלתי בבדיקות רוק פשוטות וביתיות שיאספו בשבוע הראשון לפני תחילת הטיפול, ניתן לבצע התאמה אישית של רמת הניקוטין לאדם ובכך לאפשר גמילה יעילה יותר.

הבעיות במעבדה על שוב הינן חלק משיפור עתידי אותו ניתן לבצע מפני שניטור התחלתי לא מצביע על האופן בו המטופל מגיב לטיפול ולגמילה ההדרגתית מניקוטין. כאן השתמשתי במידע קיים מתוך המינון המומלץ של המדבקות שהן בעלות מספר מינונים קבועים (7, 14, 21 מיליגרם). עם זאת אני מאמינה שלכל אדם אופן גמילה ותגובה שונה, ולכן פתרון כללי זה איננו אידאלי. ניתן לייעל את אופן פעולת המכשיר על ידי ניסויים בעזרתם ניתן יהיה לראות מה הירידה ההדרגתית המומלצת עבור המכשיר. כמו כן, ניתן יהיה לשלב ניטור רציף של רמות הניקוטין ולא רק ניטור התחלתי. הניטור הרציף יאפשר בחינת מצב המטופל העכשווי והתאמת המשך הטיפול בהתאם לכך. למשל, ברגע שהמכשיר יזהה ירידה ברמת הניקוטין יוכל להעלות אותה ולשמור עליה קבועה. כך האדם יוכל להסתגל לתחליף תוך שמירה על רמת הניקוטין אליה הוא רגיל ולאחר תקופת זמן כזו יוכל להתחיל ירידה הדרגתית של רמת הניקוטין. הצעת שדרוג עתידית נוספת יכולה לכלול שילוב אלגוריתם בו המטופל יוכל לעדכן מה מצב התסמינים אותם הוא חווה (האם הגמילה קלה או קשה לו) ובהתאם לכך יהיה עדכון של המינון (למשל אדם הסובל מתסמינים קשים יוכל לקבל ירידה הדרגתית יותר בעוד שאדם עם תסמינים קלים יוכל לבצע ירידות מינון גדולות יותר).

## 6. ביבליוגרפיה

- [1] "שיעורי העישון באוכלוסייה הבוגרת בישראל", *GOV.IL*. <https://www.gov.il/he/departments/general/smoking-rates-israel> (accessed Nov. 09, 2022).
- [2] "האגודה למלחמה בסרטן - מה נכנס לגוף בכל שאיפה של סיגרית?" [https://www.cancer.org.il/template/default.aspx?PageId=6522&gclid=Cj0KCQiA37KbBhDgARIsAIZce14LF6nvIilb-zrpa5dWA8nOnWo91T6ohpCm1EYA9VK4F1ynvNvLWW4aAh-yEALw\\_wcB](https://www.cancer.org.il/template/default.aspx?PageId=6522&gclid=Cj0KCQiA37KbBhDgARIsAIZce14LF6nvIilb-zrpa5dWA8nOnWo91T6ohpCm1EYA9VK4F1ynvNvLWW4aAh-yEALw_wcB) (accessed Nov. 10, 2022).
- [3] סקירה: חקיקה בתחום המאבק העישון, "צמצום העישון ונקיון". [https://www.health.gov.il/Subjects/KHealth/smoking/Pages/Smoking\\_Legislation.aspx](https://www.health.gov.il/Subjects/KHealth/smoking/Pages/Smoking_Legislation.aspx) (accessed Nov. 10, 2022).

- [4] “הכול על עישון.” [https://www.clalit.co.il/he/medical/medical\\_diagnosis/Pages/smoking.aspx](https://www.clalit.co.il/he/medical/medical_diagnosis/Pages/smoking.aspx) (accessed Nov. 10, 2022).
- [5] תרופות לגמילה מעישון - זייבן וצ'מפיקס, “האגודה למלחמה בסרטן.” <http://www.cancer.org.il/template/default.aspx?PageId=6508> (accessed Nov. 10, 2022).
- [6] L. J. Rosen, T. Galili, J. Kott, M. Goodman, and L. S. Freedman, “Diminishing benefit of smoking cessation medications during the first year: a meta-analysis of randomized controlled trials,” *Addiction*, vol. 113, no. 5, pp. 805–816, 2018, doi: 10.1111/add.14134.
- [7] “מאמרים-על-עישון-ועל-גמילה/מדבקות-ניקוטין-איך-זה-שהן-לא-מספיק-אפקטיביות?,” *מכון אברהמסון*, Jul. 07, 2020. <https://www.abrahamson.co.il/מאמרים-על-עישון-ועל-גמילה/מדבקות-ניקוטין-איך-זה-שהן-לא-מספיק-אפקטיביות?> (accessed Nov. 14, 2022).
- [8] T. P. Moyer *et al.*, “Simultaneous Analysis of Nicotine, Nicotine Metabolites, and Tobacco Alkaloids in Serum or Urine by Tandem Mass Spectrometry, with Clinically Relevant Metabolic Profiles,” *Clin. Chem. Baltim. Md*, vol. 48, no. 9, pp. 1460–1471, 2002, doi: 10.1093/clinchem/48.9.1460.
- [9] J. Alenus *et al.*, “Molecularly imprinted polymers as synthetic receptors for the QCM-D-based detection of L-nicotine in diluted saliva and urine samples,” *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 405, no. 20, pp. 6479–6487, 2013, doi: 10.1007/s00216-013-7080-1.
- [10] V. Teneggi, L. Squassante, L. Iavarone, S. Milleri, A. Bye, and R. Gomeni, “Correlation and predictive performances of saliva and plasma nicotine concentration on tobacco withdrawal-induced craving,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 54, no. 4, pp. 407–414, Oct. 2002, doi: 10.1046/j.0306-5251.2002.01650.x.
- [11] “Molecularly imprinted polymer,” *Wikipedia*. Oct. 24, 2022. Accessed: Jan. 15, 2023. [Online]. Available: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Molecularly\\_imprinted\\_polymer&oldid=1118031668](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Molecularly_imprinted_polymer&oldid=1118031668)
- [12] “What is the Sauerbrey equation?” <https://www.biolinscientific.com/blog/what-is-the-sauerbrey-equation> (accessed Jan. 15, 2023).
- [13] “Quartz crystal microbalance,” *Wikipedia*. Oct. 25, 2022. Accessed: Jan. 15, 2023. [Online]. Available: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Quartz\\_crystal\\_microbalance&oldid=1118174708](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Quartz_crystal_microbalance&oldid=1118174708)
- [14] S. A. McGrath-Morrow *et al.*, “The Effects of Nicotine on Development,” *Pediatrics*, vol. 145, no. 3, p. e20191346, Mar. 2020, doi: 10.1542/peds.2019-1346.
- [15] “מדריך התרופות | שירותי בריאות כללית - (Nicotinell) ניקוטיןל.” <https://www.clalit.co.il/he/medical/pharmacy/Pages/medicines.aspx> (accessed Jan. 15, 2023).
- [16] “Akaike information criterion,” *Wikipedia*. Dec. 04, 2022. Accessed: Jan. 15, 2023. [Online]. Available: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Akaike\\_information\\_criterion&oldid=1125506755](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Akaike_information_criterion&oldid=1125506755)