مقایسه عمل‌کرد الکتروکموتراپی با پالس‌های الکتریکی کم شدت در فرکانس ۱ هرتز و ۵ کیلوهرتز بر کاهش حجم تومور پستان موش Balb/c

زینب شنکائی [۱](Ph.D)، سید محمد فیروزآبادی [*۱](Ph.D)، زهیر صراف‌حسن [۲](Ph.D)

۱- دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه فیزیک پزشکی

۲- دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه ایمنی‌شناسی

چکیده

سابقه و هدف: مهم‌ترین احساس ناخوشایند در روش نوین الکتروکموتراپی انقباضات عضلانی است. دو راه‌کار جهت رفع این مشکل عبارتند از: ۱- افزایش فرکانس اعمال پالس های الکتریکی به بالاتر از فرکانس تتانیک و ۲- کاهش دامنه ولتاژ اعمالی. پیش از این اثر دو فرکانس ۱ هرتز و ۵ کیلوهرتز در شدت میدان‌های الکتریکی بالا مورد مطالعه قرار گرفته و عدم تفاوت معنی‌دار در بازده درمان گزارش شده است اما تاکنون اثر فرکانس در شدت‌های پایین بررسی نشده است. بنابراین، هدف مطالعه حاضر مقایسه اثر ضد توموری الکتروکموتراپی با شدت پایین در فرکانس ۱ هرتز و ۵ کیلوهرتز بود.

مواد و روش‌ها: الکتروکموتراپی تومور مدل خودبخودی پستانی موش (Spontaneous mouse mammary tumor (کاشته شده در بدن موش Balb/c با تزریق داروی بلومایسین و چهار گروه اعمال پالس: ۱- یک قطار ۸ پالس با پهنای ۵۰ میلی‌ثانیه، فرکانس ۱ هرتز و شدت ۷۰ ولت سانتی‌متر ۲- یک قطار ۴۰۰۰ پالسی با پهنای ۱۰۰ میکروثانیه، فرکانس ۵ کیلوهرتز و شدت ۷۰ ولت بر سانتی‌متر ۳- یک قطار ۸ پالسی با پهنای ۱۰۰ میکروثانیه، فرکانس ۱ هرتز و شدت ۱۰۰۰ ولت بر سانتی‌متر و ۴- یک قطار ۸ پالسی با پهنای ۱۰۰ میکروثانیه، فرکانس ۵ کیلوهرتز و شدت ۱۰۰۰ ولت بر سانتی‌متر، انجام شده است.

یافته‌ها: نتایج تحقیق حاضر تفاوت معنی‌دار در توانایی کاهش رشد تومور در دو فرکانس ۱ هرتز و ۵ کیلوهرتز در شدت ۷۰ v/cm و افزایش معنی‌دار در فرکانس ۵ کیلوهرتز را نشان دادند. اما در گروه الکتروکموتراپی با شدت ۱۰۰۰ v/cm تغییر فرکانس باعث تفاوت در بازده درمان نشد. در مجموع در میان گروه‌های درمانی پالس‌های الکتریکی با فرکانس ۵ کیلوهرتز در شدت ۷۰ ولت بر سانتی‌متر توانایی بیش‌تری در کاهش حجم تومور دارد.

نتیجه‌گیری: بر مبنای نتایج به‌دست آمده، فرکانس در الکتروکموتراپی با شدت پایین دارای نقش مهمی است.

واژه‌های کلیدی: الکتروپوریشن، الکتروکموتراپی، نورویش‌های پستان، موش‌های درون‌زاد بالبسی، فرکانس پالس، دامنه پالس

مقدمه

در سال ۱۹۷۲ برای اولین بار نیومن و همکارانش توانایی پالس‌های الکتریکی در افزایش نفوذپذیری سلول را گزارش کردند که این پالس‌ها با ایجاد کانال‌های الکتریکی در غشا سلول سبب تسهیل ورود ماکرومولکول‌ها، یون‌ها و ... می‌شوند. با ترکیب پالس‌های الکتریکی و تزریق داروهای شیمی‌درمانی، روش الکتروکموتراپی به عنوان روشی نوین در درمان تومورهای سطحی و جامد قابل دست‌یابی است [۲،۱].

* نویسنده مسئول، تلفن: ۸۲۸۸۳۸۲۱-۰۲۱ نمابر: ۸۲۸۸۳۸۲۸ - ۰۲۱

Email: pourmir@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۶/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۱/۲۹

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

در روش الکتروکموتراپی استاندارد و کلینیکی ۸ پالس با پهنای ۱۰۰ میکروثانیه، فرکانس ۱ هرتز و شدت میدان ۱۰۰۰ الی ۱۳۰۰ ولت بر سانتی‌متر، چند دقیقه پس از تزریق داروی شیمی‌درمانی به صورت موضعی بر تومور اعمال می‌شود که سبب افزایش نفوذ دارو شده و بازده درمان را به‌طور چشم‌گیری بهبود می‌بخشد [۳]. این روش نوین در کنار مزایای خود معایبی را نیز به همراه دارد که از آن جمله می‌توان به ایجاد سوختگی در بافت درمان شده و ۸ انقباض عضلانی در پی اعمال پالس‌های الکتریکی و در نتیجه القا حس ناخوشایند در بیماران تحت درمان، اشاره کرد که عامل این دو مشکل، شدت میدان الکتریکی بالا و فرکانس پایین پالس‌های اعمالی است [۵،۴]. بنابراین دو راه‌کار استفاده از پالس‌هایی با شدت پایین و فرکانس بالا، توسط محققین پیشنهاد شده است [۱۱-۴].

اولین گروه از مطالعات جهت کاهش درد ناشی از درمان، بر مبنای استفاده از پالس های الکتریکی با فرکانس ۵ کیلوهرتز استوار بود که بر مبنای مطالعات اولیه تفاوت معنی‌داری در تغییرات نفوذپذیری در شرایط سلولی و بازده درمانی در شرایط حیوانی در مقایسه با روش استاندارد مشاهده نشد [۵،۴]. دومین گروه مطالعات به بررسی اثر الکتروکموتراپی با شدت میدان الکتریکی پایین به ازای افزایش پهنای پالس الکتریکی پرداختند [۹-۶]. که مقبولیت چندانی در بین محققان نیافت. بر مبنای مطالعات صورت گرفته، نشان داده شده بود که در روش الکتروکموتراپی شدت میدان الکتریکی آستانه جهت ایجاد نفوذپذیری نیاز است که این آستانه در شدت ۳۰۰ ولت بر سانتی‌متر قابل دست‌یابی است بنابراین شدت‌های بیش از این میزان جهت دست‌یابی به نفوذپذیری قابل قبول مورد نیاز است که این عامل استفاده از روش دوم را با مانع روبه‌رو می‌کرد [۱۲]. اما برای اولین بار نویسندگان این مقاله شرایط هیبرید پالس‌های الکتریکی کم شدت و فرکانس بالا را مورد بررسی قرار دادند [۱۱،۱۰]. نتایج این تحقیق نشان داد در صورت شکست پهنای پالس‌های الکتریکی کم شدت به بازه میکروثانیه و افزایش تعداد آن، بازده درمان مشابه با روش استاندارد، قابل دست‌یابی است. با توجه به این‌که در این روش فاصله پالس‌ها نیز به میکروثانیه کاهش می‌یابد، انتظار می‌رود که قبل از این‌که اثر پالس‌های ابتدایی از بین برود، پالس بعدی اعمال شده و بنابراین دست‌یابی به شدت میدان آستانه در شدت‌ها پایین‌تر نیز امکان‌پذیر شود [۱۳]. بر مبنای مطالعات صورت گرفته ۴۰۰۰ پالس در فرکانس ۵ کیلوهرتز با پهنای ۱۰۰ میکروثانیه و شدت ۷۰ ولت بر سانتی‌متر به عنوان بهترین گزینه در الکتروکموتراپی با شدت پایین و فرکانس بالا انتخاب شد [۱۱،۱۰]. اما نقش فرکانس در شدت میدان های پایین همانند شدت های بالا پیش از این مورد مطالعه قرار نگرفته بود. با توجه به این‌که مطالعه حاضر و دو مطالعه گذشته [۱۱،۱۰] سعی در بهتر کردن روش الکتروکموتراپی دارد و با استفاده از پالس‌های الکتریکی کم شدت و فرکانس بالا این روش را برای بیمار قابل تحمل‌تر می‌کنند، در صورتی‌که این پالس‌ها بتوانند در مقایسه با روش آزموده شده در شدت پایین (با فرکانس ۱ هرتز) پاسخ قابل قبولی را در کاهش حجم تومور در پی داشته باشند، می‌توانند جهت مطالعات بیش‌تر جهت آزموده شدن در کلینیک مطرح شود. بنابراین هدف این مطالعه تخمین اثر الکتروکموتراپی با فرکانس ۱ هرتز و ۵ کیلوهرتز در شدت میدان الکتریکی ۷۰ ولت بر سانتی‌متر است. در ادامه نیز جهت تعیین نقش کلیدی فرکانس در الکتروکموتراپی با شدت پایین، نتایج به دست آمده در بخش ابتدایی را با دو روش استاندارد (شدت ۱۰۰۰ ولت بر سانتی‌متر، پهنای ۱۰۰ میکروثانیه و فرکانس ۱ و ۵ کیلوهرتز) مورد مقایسه قرار دادیم.

مواد و روش‌ها

موش و تومور. در این مطالعه از موش‌های ماده Balb/c با سن ۶ الی ۸ هفته‌ای استفاده شده است. این موش‌ها پس از خرید از انستیتوپاستور تهران در حیوان‌خانه دانشگاه تربیت مدرس در دمای ۲۲ درجه به مدت یک هفته قبل از پیوند تومور جهت انطباق با محیط، نگه‌داری شدند.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

تومورهای پیوند شده، تومور خودبخودی پستانی موش(spontaneous mouse mammary tumor, *SMMT*) از نوع Invasive ductal carcinoma هستندکه در ابعاد ۵×۵×۵ mm^3 در پهلوی موش‌های سالم پیوند زده شدند. حدود دو هفته پس از القا تومور، قطر بزرگ تومور به حدود ۱ سانتی‌متری رسیده که در این زمان موش‌ها به طور تصادفی در گروه های درمانی تقسیم شدند (۱۰ گروه هر گروه ۱۰ موش).

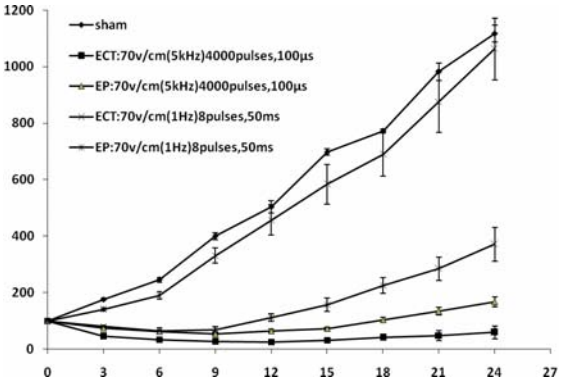
الکتروکموتراپی. شیمی‌درمانی با تزریق داخل توموری ۰،۰۱۶ میلی‌لیتر بر گرم داروی بلومایسین (Nippon Kayaku Co. Ltd.,Tokyo, Japan) حل شده در سالین انجام شده است. دو دقیقه پس از تزریق دارو پالس‌های الکتریکی به صورت موضعی با استفاده از سیستم ECT-SBDC (طراحی شده در آزمایشگاه بیوالکترومغناطیس گروه فیزیک پزشکی دانشگاه تربیت مدرس) و الکترودهای صفحه‌ای از جنس استیل زنگ نزن بر تومور اعمال شده است. الکتروکموتراپی با شدت بالا در دو پرتکل: ۸ پالس مربعی با شدت میدان الکتریکی ۱۰۰۰ ولت بر سانتی‌متر، پهنای ۱۰۰ میکروثانیه با دو فرکانس ۱ هرتز و ۵ کیلوهرتز و با شدت میدان پایین در دو پروتکل: ۸ پالس مربعی با شدت میدان ۷۰ ولت بر سانتی‌متر، پهنای پالس ۵۰ میلی‌ثانیه و فرکانس ۱ هرتز و ۴۰۰۰ پالس مربعی (برابر با ۸ پالس با پهنای پالس ۵۰ میلی‌ثانیه‌ای) با شدت میدان ۷۰ ولت بر سانتی‌متر، پهنای ۱۰۰ میکروثانیه و فرکانس ۵ کیلوهرتز، صورت گرفته است.

پیگیری درمان. رشد تومور با اندازه‌گیری اقطار تومور در دو راستای عمود بر هم به مدت ۲۴ روز پس از درمان و هر ۳ روز یک‌بار انجام پذیرفته است. حجم تومور با استفاده از رابطه $V=\pi ab^2/6$ که در آن a قطر کوچک و b قطر کوچک تومور است، محاسبه شده است.

آنالیز آماری. آنالیز آماری با استفاده از برنامه spss16 صورت گرفته است. جهت مقایسه بین گروه‌ها از آنالیز One-Way ANOVA استفاده شده است P.values کم‌تر از ۰،۰۵ به عنوان معنی داری در رد فرضیه صفر مد نظر قرار گرفته است.

نتایج

اثر فرکانس در الکتروکموتراپی با شدت میدان الکتریکی پایین. الکتروکموتراپی با اعمال پالس‌های الکتریکی در پی تزریق داروی شیمی صورت گرفته است. پالس‌های الکتریکی با دو پرتکل: ۴۰۰۰ پالس با شدت میدان ۷۰ ولت بر سانتی‌متر، پهنای پالس ۱۰۰ میکروثانیه، فرکانس ۵ کیلوهرتز و ۸ پالس مربعی با شدت میدان ۷۰ ولت بر سانتی‌متر، پهنای پالس ۵۰ میلی‌ثانیه و فرکانس ۱ هرتز بر تومور اعمال شده است. گروه‌های پالس تنها، شیمی‌درمانی تنها و بدون درمان به عنوان گروه‌های کنترل مدنظر قرار گرفته‌اند. نتایج به صورت درصد حجم نرمال شده در شکل ۱ نشان داده شده است. بر مبنای این نمودار در تمامی گروه‌های درمانی به جز پالس تنها در فرکانس ۱ هرتز، رشد تومور در روزهای ابتدایی پس از درمان کاهش می‌یابد. در روش الکتروکموتراپی نیز تفاوت معنی‌دار در دو پرتکل ۱ هرتز و ۵ کیلوهرتز در شدت میدان الکتریکی ۷۰ ولت بر سانتی‌متر قابل مشاهده است ($P<0/05$).

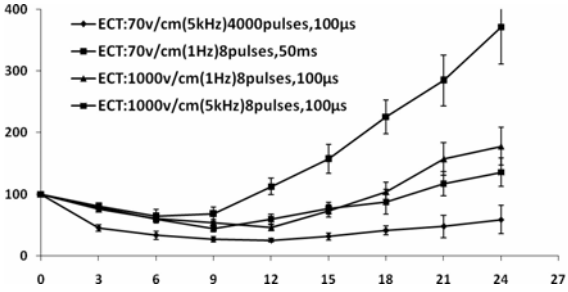


شکل ۱. اثر فرکانس ۱ هرتز و ۵ کیلوهرتز در الکتروکموتراپی با شدت ۷۰ ولت بر سانتی‌متر بر کاهش حجم تومور. نتایج به صورت Mean ± S.E. گزارش شده است.

مقایسه الکتروکموتراپی با شدت میدان الکتریکی بالا و پایین در دو فرکانس ۱ هرتز و ۵ کیلوهرتز. در این بخش ما به مقایسه پرتکل‌های الکتروکموتراپی و پالس‌های الکتریکی

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

تنها در شدت‌های ۱۰۰۰ و ۷۰ ولت بر سانتی‌متر در دو فرکانس ۱ هرتز و ۵ کیلوهرتز پرداختیم. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، هر دو گروه پرتکل‌های الکتروکموتراپی اعمالی، قابلیت کاهش حجم تومور را به صورت معنی‌دار دارا می‌باشند (P<۰/۰۵). برای ۲۴ روز پس از درمان، در گروه‌های درمانی با شدت بالا تفاوت معنی‌داری قابل مشاهده نبود اما پروتکل پیشنهادی ما (۴۰۰۰ پالس با شدت میدان ۷۰ ولت بر سانتی‌متر، پهنای پالس ۱۰۰ میکروثانیه و فرکانس ۵ کیلوهرتز) بازده بهتری نسبت به گروه‌های درمانی با پروتکل‌های استاندارد را نشان داد (P<۰/۰۵). بر خلاف پروتکل‌های با شدت بالا که تغییر فرکانس سبب ایجاد تفاوت معنی‌دار در نتیجه درمان نشد، در شدت میدان ۷۰ ولت بر سانتی‌متر فرکانس نقش مهمی در بازده درمان داشت (شکل ۲).



شکل ۲. اثر الکتروکموتراپی با شدت ۷۰ ولت بر سانتی‌متر در فرکانس ۱ هرتز و ۵ کیلوهرتز بر کاهش حجم تومور در مقایسه با الکتروکموتراپی با شدت ۱۰۰۰ ولت بر سانتی‌متردر دو فرکانس ۱هرتز و ۵ کیلوهرتز . نتایج به صورت mean ± S.E. گزارش شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که فرکانس در الکتروکموتراپی با شدت میدان الکتریکی پایین، نقش مهمی دارد. بر خلاف الکتروکموتراپی با شدت میدان‌های الکتریکی پایین، تغییر فرکانس از ۱ هرتز به ۵ کیلوهرتز سبب تغییر در بازده درمان در الکتروکموتراپی با شدت بالا نمی‌شود.

الکتروکموتراپی با بازده بالای درمانی به عنوان روشی جدید در درمان سرطان مطرح است. در این روش با توجه به موضعی بودن و قابلیت افزایش جذب داروی شیمی‌درمانی در داخل سلول‌های سرطانی، در این دارو کاهش یافته و در نتیجه آسیب‌های جانبی ناشی از تزریق این دارو نیز تقلیل می‌یابد. کاهش متاستاز از دیگر مزایای این روش جدید است [۲،۱]. اما این روش سبب درد و ایجاد سوختگی در محل درمان می‌شود. به منظور کاهش این آثار جانبی دو راه‌کار مورد بررسی قرار گرفته‌اند: ۱- افزایش فرکانس و ۲- کاهش شدت میدان [۹-۵]. برای اولین بار نویسندگان این مقاله پیشنهادات حاضر را به صورت ترکیبی در درمان سرطان موش مورد بررسی قرار دادند [۱۱،۱۰]. اما نقش فرکانس در شدت میدان‌های الکتریکی پایین تاکنون بررسی نشده است. اغلب مطالعات صورت گرفته در تعیین نقش فرکانس بر الکتروکموتراپی، بر شدت میدان‌های بالا متمرکز شده‌اند. در این مطالعات در بخش سلولی نشان داده است که اعمال پالس‌های الکتریکی با فرکانس ۵ کیلوهرتز و شدت ۱۰۰۰ ولت بر سانتی‌متر سبب تسهیل در ورود مولکول‌های غیر قابل نفوذ می‌شوند [۵]. در ادامه مطالعات حیوانی مشخص کرده است که نتایج درمانی در فرکانس ۵ کیلوهرتز قابل مقایسه با فرکانس ۱ هرتز است [۶]. نتایج تحقیق حاضر در بخش شدت میدان‌های الکتریکی بالا نیز عدم تفاوت معنی‌دار دو فرکانس را همانند دیگر مطالعات نشان می‌دهد. این مطالعات سپس با وارد شدن در بخش کلینیکی، قابل تحمل شدن درد ناشی از اعمال پالس‌های الکتریکی در بیماران را گزارش نموده‌اند [۱۴]. بنابراین این روش به عنوان جای‌گزینی برای پروتکل کلینیکی- تجاری اولیه (۸ پالس با فرکانس ۱ هرتز) مد نظر قرار گرفته است [۱۴].

پیش از این اثر پالس‌های الکتریکی با شدت پایین و پهنای پالس بلند و فرکانس پایین نیز در درمان تومور موش، مورد مطالعه قرار گرفته است [۹-۶]. چنین پالس‌هایی دارای بازده مناسبی در درمان تومور بودند اما این مشخصات سبب می‌شوند تا الکتروکموتراپی از حالت غیرگرمایی خارج شود. مقدار گرما ناشی از این پالس‌ها را می‌توان با رابطه: $Q(J)= V^2 \times T/ (4.2\ R)$ محاسبه کرد که در این رابطه Q گرما (ژول)، V ولتاژ، R مقاومت (اهم) و T بازه بارگیری (ثانیه) است [۶]. بنابراین گرمای تولید شده در روش

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

الکتروکموتراپی با شدت پایین و پهنای پالس طولانی به کار رفته در این تحقیقات تقریباً ۵ برابر روش استاندارد است. در نتیجه می‌توان چنین فرض کرد که این بازده درمانی ناشی از افزایش مقدار انرژی گرمایی است.

بررسی اثر ترکیب شدت میدان الکتریکی پایین و فرکانس بالا به عنوان شرایط مناسب‌تر پیش از این توسط نویسندگان مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج قابل قبولی را نیز در پی داشته است [۱۱،۱۰]. گرمای تولید شده در این روش کم‌تر از پروتکل استاندارد است بنابراین مزیت الکتروکموتراپی (غیر گرمایی بودن این روش) حفظ می‌شود و با توجه به کاهش زمان اعمال دو پالس به ۱۰۰ میکروثانیه، انتظار می‌رود که شکست غشایی در شدت میدان‌های الکتریکی کم‌تر از مقدار آستانه نیز قابل دسترس بوده و نفوذپذیری مناسبی در این روش قابل دست‌یابی باشد [۱۳]. اما به هر حال مطالعات بیش‌تری جهت تعیین نحوه اثر پالس‌های کم شدت و با فرکانس بالا نیاز است. جهت تکمیل این مطالعات لازم بود تا برای اولین بار اثر فرکانس در شدت‌های پایین نیز مورد مطالعه قرار گیرد تا بتوان بازده درمان این دو روش نیز مورد مقایسه قرار گیرد که نتایج تحقیق حاضر موید اهمیت نقش فرکانس در میزان بازده الکتروکموتراپی در شدت میدان الکتریکی پایین است. هر چند مطالعه بر تغییرات دمایی می‌تواند به عنوان قدم بعدی و بخش باقی‌مانده این مطالعه مد نظر قرار گیرد.

به طور خلاصه، نتایج این تحقیق نشان داد، شدت میدان ۱۰۰۰ ولت بر سانتی‌متر فرکانس ۱ هرتز و ۵ کیلوهرتز دارای بازده درمانی یک‌سان در کاهش رشد تومور هستند اما در شدت میدان ۷۰ ولت بر سانتی‌متر فرکانس نقش مهمی را در توانایی کاهش حجم تومور دارا می‌باشد و افزایش فرکانس سبب می‌شود تا توانایی پالس‌های الکتریکی در کاهش حجم تومور به طور معنی‌داری افزایش یابد.

تشکر و قدردانی

با توجه به اجرای تحقیق فوق در دانشگاه تربیت مدرس لازم می‌دانیم از این دانشگاه به دلیل حمایت‌های مالی تشکر و قدردانی نماییم.

منابع

[1] Giardino R, Fini M, Bonazzi V, Cadossic R, Nicolini A, Carpi A. Electrochemotherapy a novel approach to the treatment of metastatic nodules on the skin and subcutaneous tissues. Biomed Pharmacother 2006; 60: 458-462.

[2] Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG, Garbay JR, Billard V, et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the CliniporatorTM by means of invasive or noninvasive electrodes. EJC Suppl 2006; 4: 14 -25.

[3] Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M, Rudolf Z, Pucihar G, Snoj M. Electrochemotherapy in treatment of tumours. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 232-240.

[4] Miklavcic D, Pucihar G, Pavlovec M, Ribaric S, Mali M, Macek-Lebar A, et al. The effect of high frequency electric pulses on muscle constraction and antitumor efficiency in vivo for a potential use in clinical electrochemothrapy. Bioelectrochemistry 2005; 65: 121-128.

[5] Pucihar G, Mir LM, Miklavcic D. The effect of pulse repetition frequency on the uptake into electropermeabilized cells in vitro with possible applications in electrochemotherapy. Bioelectrochemistry 2002; 57: 167-172.

[6] Horiuchi A, Nikaido T, Mitsushita J, Toki T, Konishi I, Fujii S. Enhancement of antitumor effect of bleomycin by low voltage in vivo electroporation: a study of human uterine leiomyosarcomas in nude mice. Int J Cancer 2000; 88: 640-644.

[7] Miyazaki S, Gunji Y, Matsubara H, Shimada H, Uesato M, Suzuki T, et al. Possible involvement of antitumor immunity in the eradication of Colon 26 induced by low-voltage electrochemotherapy with bleomycin. Surg Today 2003; 33: 39-44.

[8] Kitamura A. Bleomycin-mediated electrochemotherapy in mouse NR-S1 carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2003; 51: 359-362.

[9] Plotnikov A, Fishman,D, Tichler T, Korenstein R, Keisari Y. Low electric field enhanced chemotherapy can cure mice with CT-26 colon carcinoma and induce anti-tumour immunity. Clin Exp Immunol 2004; 138: 410-416.

[10] Shankayi Z, Firoozabadi SMP, Hssan ZM. The effect of rectangular electric pulse number in electrochemotherapy by low voltage and high frequency on breast tumors in Balb/c mice. Cell J Yakhteh 2010; 12: 381-384. (Persian).

[11] Shankayi Z, Firoozabadi SM. Tumor growth inhibited by low voltage amplitude and 5 kHz frequency electrochemotherapy. J Membr Biol 2011; 244: 121-128.

[12] Teissie J, Escoffre JM, Rols MP, Golzio M. Time dependence of electric field effects on cell membranes.A review for a critical selection of pulse duration for therapeutical applications. Radiol Oncol 2008; 42: 196-206.

[13] Lebar AM, Troiano GC, Tung L, Miklavcic D. Inter-Pulse interval between rectangular voltage pulses affects electroporation threshold of artificial lipid bilayers. IEEE Trans Nanobioscience 2002; 1: 116-120.

[14] Snoj M, Cemazar M, Slekovec Kolar B, Sersa G. Effective treatment of multiple unresectable skin melanoma metastases by electrochemotherapy. Croat Med J 2007; 48: 91-95.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

Comparison of low voltage amplitude electrochemotherapy with 1 Hz and 5 kHz frequency in volume reduction of mouse mammary tumor in Balb/c Mice

Zeinab Shankayi (Ph.D)[1], Seyed Mohammad Firoozabadi (Ph.D)[*1], Zahir Mohammad Hassan (Ph.D)[2]
1 – Dept. of Medical Physics, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2 – Dept. of Immunology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

(Received: 17 Sep 2011 Accepted: 18 Feb 2012)

Introduction: Electrochemotherapy (ECT) is an efficient technique that high intensity electric pulses in combination with chemotherapeutic drugs are applied to tumor cells. The most important unpleasant sensation of electrochemotherapy is muscle contraction. To resolve this problem, there are two solutions: first, increasing the repetition frequency of electric pulses above the tetanic frequency; and, second, reducing the voltage amplitude. ECT using 1 Hz or 5 kHz frequency at high amplitude examined and no difference response of the tumor treatment was observed. But the role of frequency in low amplitude ECT not examined. Therefore, the present study compared the anti-tumor effectiveness of electrochemotherapyusing electric pulses with frequencies of 1 Hz and 5 kHz at 70 v/cm amplitude.

Materials and Methods: ECT of spontaneous mouse mammary tumor (SMMT) transplanted in Balb/c was performed with intratumoral injection of bleomycine and applied four different electric pulse protocols: 1- a train of 8 pulses with duration 50 ms, 1 Hz frequency and 70 v/cm amplitude, 2- a train of 4000 pulses with duration 100 µs, 5k Hz frequency and 70 v/cm amplitude,3- a train of 8 pulses with duration 100 µs, 1 Hz frequency and 1000 v/cm amplitude,4- a train of 8 pulses with duration 100 µs, 5 kHz frequency and 1000 v/cm amplitude.

Results: Our data demonstrate significant differences in tumor volumes between mice treated by 70 V/cm and 5 kHz frequencycompared to1 Hz frequency but inhibited tumor growth in high amplitude with 1 Hz and 5 kHz is comparable. Based on these results, the pulses with 70 v/cm and 5 kHz frequency are most effective.

Conclusion: On the basis of these results the frequency effect of electric pulses is important in low amplitude ECT.

Key words: Electroporation, Electrochemotherapy, Pulse frequency, Pulse amplitude, Breast neoplasms, Mice, Inbred BALB C

* Corresponding author: Fax: +98 21 82883828; Tel: +98 21 82883821
pourmir@modares.ac.ir

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]