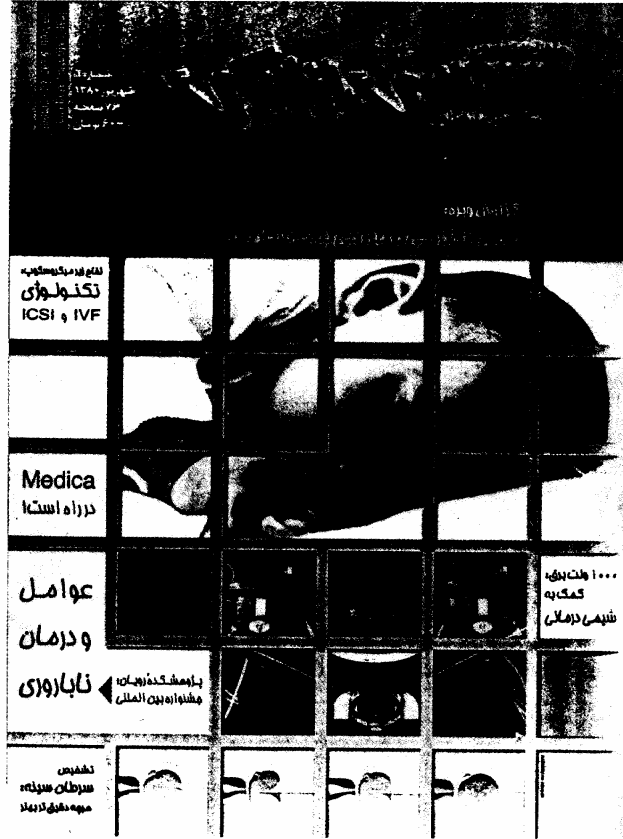


## از دیگران



از پنجمین شماره ماهنامه تخصصی «مهندسی پزشکی و تجهیزات آزمایشگاهی» که صاحب امتیاز و مدیر مسؤول آن آقای مهندس یحیی رضوی و مدیر اجرایی آن آقای صاحب ماکوئی است، مطلبی برگزیده‌ایم که بیانگر نفوذ فن در هنر پزشکی است، تلفیقی که اگر به ریشه‌کن کردن بیماری جانشور سرطان بیانجامد، ناجی جان بیمارانی خواهد شد که تاکنون کمتر روزی به رهایی یافته‌اند. دست این همکاران ارجمند را می‌فشاریم و برای ماهنامه خواندنی - هرچند تخصصی - نشان آرزوی ماندگاری و استمرار داریم. عنوان مقاله انتخابی که با حذف چند جدول فنی از آن درج می‌شود چنین است: «۱۰۰۰ ولت برق به کمک شیمی درمانی می‌آید».

«ماهنامه رازی»

# ۱۰۰۰ ولت برق به کمک شیمی درمانی می‌آید

مهندس آزاده یزدان شاهمراد

## پیشگفتار

شیمی درمانی یکی از درمان‌های سنتی سرطان است. این روش به‌طور معمول، در مرحله خاصی از درمان بسیاری از سرطان‌ها به‌کار گرفته می‌شود. اما با این حال تأثیر آن چندان هم مطلوب نیست. در روش الکتروکموتراپی (ECT) با اعمال پالس‌های الکتریکی تأثیر داروهای شیمی درمانی را زیاد می‌کنند. چگونگی اثر این فرآیند در جذب و اثر داروها و نتایج حاصل از به‌کارگیری این روش در درمان سرطان‌ها موضوع این مقاله است. یکی از راه‌های کنترل و درمان انواع مختلف سرطان، شیمی درمانی است. مزیت شیمی درمانی، نسبت به سایر روش‌های درمانی سرطان، سادگی انجام آن و عدم نیاز به تجهیزات پیشرفته است. ولی عیب اصلی آن این است که در این روش، علاوه بر سلول‌های سرطانی، سلول‌های سالم بدن نیز آسیب می‌بینند. به‌علاوه داروهای شیمی درمانی، عوارض جانبی متعددی دارند که آزاردهنده‌ترین آن‌ها حالت تهوع شدید است.

در این روش، هر چه میزان داروی شیمی درمانی کمتر باشد، عوارض ناشی از آن هم کاهش می‌یابد. شیمی درمانی، به‌عنوان یک روش درمانی برای سرطان در مورد داروهایی که از غشاء سلول‌ها به راحتی عبور می‌کنند و زمانی که به درون سلول‌های مورد نظر می‌رسند،

سیتوتوکسیک<sup>۱</sup> هستند، مناسب می‌باشد. با این وجود، در بین داروهای شیمی درمانی که بسیار سیتوتوکسیک هستند، تعدادی در عبور از غشاء و ورود به داخل سلول مشکل دارند.

اخیراً روش جدیدی برای ورود این داروها به داخل سلول به نام «الکتروکموتراپی» ابداع شده است. در این روش با ایجاد نفوذپذیری در غشاء پلاسمای سلول‌ها، به وسیله پالس‌های الکتریکی، باعث تسهیل ورود این داروها به داخل سلول می‌شوند. این روش می‌تواند برای کاهش حجم تومورها قبل از انجام جراحی و یا حتی به‌عنوان جایگزینی برای جراحی به‌کار رود.

## اصول الکتروکموتراپی (ECT)

روش الکتروکموتراپی با استفاده از اصل الکتروپوریشن<sup>۲</sup> و در مورد داروهایی که در حالت عادی غشاء سلول در برابر آن‌ها نفوذناپذیر است، به‌عنوان یک روش درمانی برای بعضی از انواع سرطان‌ها به‌کار می‌رود. الکتروپوریشن، روشی است برای انتقال موادی که در حالت عادی از غشاء پلازما عبور می‌کنند. این روش، یک روش فیزیکی است که در آن با اعمال پالس‌های الکتریکی ولتاژ بالا به سلول‌ها، امکان ورود مولکول‌هایی مانند DNA، آنتی‌بادی‌ها، آنزیم‌ها، رنگ‌ها و داروها را به سلول‌ها افزایش می‌دهند. در واقع، نقش اصلی این پالس‌های الکتریکی، نفوذپذیر نمودن دیواره

## داروهای مورد استفاده در الکتروکموتراپی (ECT)

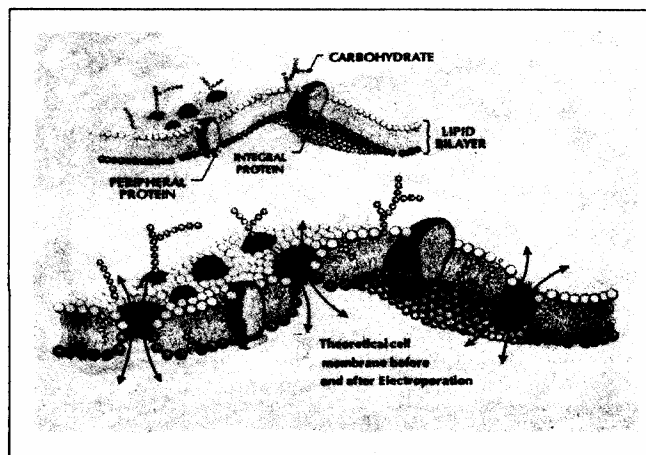
همان طور که قبلاً اشاره شده در بین داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی، تعدادی در عبور از غشای پلازما مشکل دارند. این داروها، کاندیداهای مناسبی برای الکتروکموتراپی هستند.

در بین تمامی داروهای سرطان، بلئومایسین<sup>۳</sup> بهترین دارو برای الکتروکموتراپی می باشد. زمانی که مولکول های بلئومایسین بتوانند در سلول پخش شوند، ۵۰۰ مولکول آن برای کشتن سلول کافی است. اگر مقدار بلئومایسین در سلول کم باشد، اثرات متفاوتی در سلول های سالم و سرطانی مشاهده می شود.

پس از تاثیر بلئومایسین بر DNA سلول و گسسته شدن رشته DNA، سلول ها می میرند. بنابراین این دارو، به طور موثری بر روی سلول های در حال تقسیم مانند سلول های سرطانی، تاثیرگذار خواهد بود. متأسفانه بدون اعمال پالس های الکتریکی، بلئومایسین یک

اکثریت سلول های بافت مورد نظر است. از الکتروپوریشن در روش های درمانی مختلف مانند الکتروکموتراپی و ژن درمانی (فرستادن DNA به داخل سلول) استفاده می شود. در سال ۱۹۷۰ مشخص شد که اعمال پالس های الکتریکی به وسیله میدان های الکتریکی مناسب به سلول های زنده باعث ایجاد تغییرات موقتی در غشاء سلول می شوند. در شکل بالا این تغییرات نشان داده شده اند: همان طور که در شکل ۱ دیده می شود، پس از اعمال پالس های الکتریکی کانال هایی برای عبور مولکول ها در غشا سلول ایجاد شده اند که ایجاد این کانال ها باعث افزایش نفوذپذیری غشا نسبت به مولکول ها می شود. مدت زمان باز بودن این کانال ها با مدت زمان پالس اعمالی (پهنای پالس) متناسب است. از زمان مشخص شدن این مسأله تاکنون، حدود ۴۰۰۰ آزمایش علمی در این مورد انجام شده و موفقیت آمیز بودن استفاده از الکتروپوریشن برای تزریق ژن ها، داروها و پروتئین ها به داخل انواع سلول ها به اثبات رسیده است.

شکل ۱



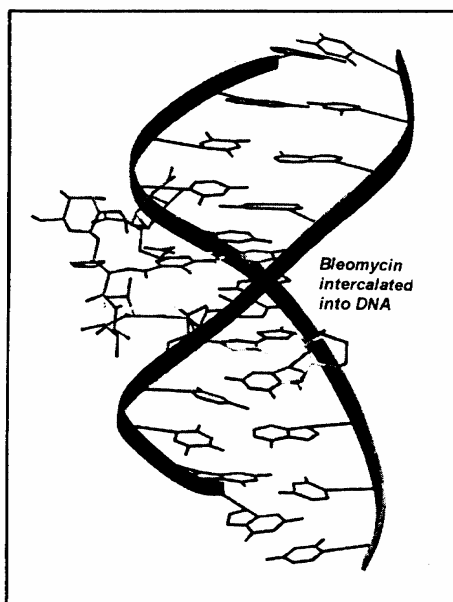
جدول ۱ - خلاصه آزمایشات الکتروکموترابی melanoma های بدخیم

درمان	تعداد بیماران	تعداد تومورها	پاسخ به درمان (درصد)
داخل وریدی: ECT - BLM	۱۴	۹۴	۸۹
CDDP	۹	۱۸	۲۲
ECT - CDDP	۹	۲۷	۴۸
داخل توموری: ECT - BLM	۱۰	۷۱	۹۹
CDDP	۱۰	۲۷	۳۸
ECT - CDDP	۱۰	۸۲	۷۸

الکتریکی به بافت مورد نظر اعمال می‌شوند.

#### تحقیقات در مورد الکتروکموترابی

همان طور که قبلاً اشاره شد، الکتروپوریشن

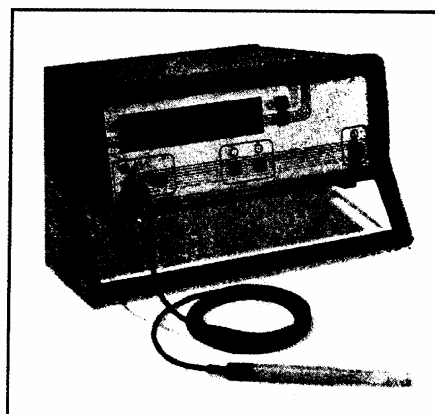


شکل ۲ - تغییرات درونی سلول پس از ورود بلنومایسین به سلول

داروی قدیمی به شمار می‌رود که در بسیاری از درمان‌های سرطانی بلااستفاده است.

بنابراین چون بلنومایسین به وسیله روش الکتروپوریشن می‌تواند تا هزاران برابر افزایش یابد، استفاده از دارو در بسیاری از درمان‌های انکولوژی میسر خواهد بود.

داروی دیگری که در این روش درمانی قابل استفاده خواهد بود، سیس پلاتین<sup>۴</sup> است. در حال حاضر سیس پلاتین داروی بسیار مناسبی برای درمان تومورهای مختلف است. چون با اعمال پالس الکتریکی به سلول می‌توان میزان وارد شدن دارو به سلول و در نتیجه اثرات ضدسرطانی سیس پلاتین را تا چند برابر افزایش داد، استفاده از سیس پلاتین برای الکتروکموترابی مطرح است. در الکتروکموترابی بهترین تأثیر ضدسرطانی در درمان، زمانی مشاهده می‌شود که بیشترین غلظت دارو در بیرون سلول باشد و بدین ترتیب انتقال آن به درون سلول و اثر سیتوتوکسیک به بیشترین حد خود می‌رسد. در الکتروکموترابی ابتدا داروی مورد نظر تزریق شده و پس از گذشت حدود ۳ دقیقه پالس‌های



شکل ۳- یک دستگاه الکتروکموتراپی

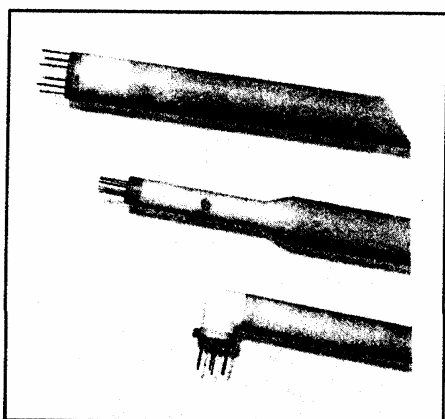
می تواند در انتقال مولکولها به درون سلول و عبور آنها از غشاء پلاسما و در نتیجه تاثیر سیتوتوکسیک آنها موثر باشد. افزایش اثر سیتوتوکسیک داروها، به وسیله الکتروپوریشن سلولها در آزمایشگاه برای چندین داروی شیمی درمانی نشان داده شده است. ولی بهترین نتایج در مورد سیس پلاتین و بلئومایسین مشاهده شده است و اثر سیتوتوکسیک بلئومایسین پس از الکتروپوریشن سلولها حدود ۱۰۰ برابر و در مورد سیس پلاتین ۷۰ برابر افزایش می یابد.

الکتروپوریشن به وسیله ۸ پالس مربعی ولتاژ بالا بین ۸۰۰ تا ۱۳۰۰ ولت بر سانتی متر، با فرکانس یک هرتز و پهنای پالس ۱۰۰ میکروثانیه انجام می گیرد.

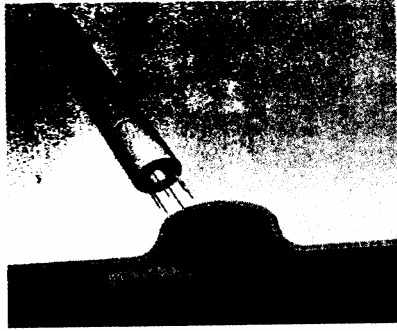
الکتروپوریشن اثر سیتوتوکسیک سیس پلاتین را کمتر از بلئومایسین افزایش می دهد، اما سیس پلاتین به تنهایی و بدون الکتروپوریشن مقداری اثر سیتوتوکسیک اعمال می کند. به دست آمدن این اطلاعات در آزمایشگاه راه

را برای آزمایش این دو دارو در الکتروکموتراپی روی تومورها در بدن موشها، خرگوشها، گربهها و سگها هموار نمود. اثرات ضدتوموری بلئومایسین و سیس پلاتین به وسیله چندین گروه تحقیقاتی و در آزمایشات متعددی اثبات شده است. نتایج به دست آمده نشان می دهد که دوز داروی تزریق شده، زمان تزریق دارو و پهنای پالسهای الکتریکی در درمان بسیار موثر می باشند. همچنین ثابت شده که برای این که اثرات ضدتوموری دارو به خوبی دیده شود، باید بیشترین غلظت دارو در درون تومور باشد. اعمال پالسهای الکتریکی به تومورهای جامد، به وسیله الکترودهای سوزنی یا صفحه ای، درمانهای کامل و یا ناقصی را برای تومورهای سرطانی موجب شده است.

با تزریق دارو داخل تومور یا داخل ورید و انجام الکتروکموتراپی، سارکوماها، Carcinomaها و تومورهای melanoma را با درصد بالایی درمان کرده اند. نتایج این آزمایشها، اطلاعات کاملی فراهم کرده است که



شکل ۴- انواع اپلیکاتورها



شکل ۶- فرو بردن الکترودها به داخل تومور

بلئومایسین و سیس پلاتین وارد آزمایشات کلینیکی شد. در طی آزمایش‌ها، کارایی این دو دارو در درمان تومورهای پوستی و زیر پوستی متعددی به روش الکتروکموترابی به اثبات رسید. اکثر این تومورها به درمان، پاسخ‌هایی بین ۶۰ تا ۱۰۰ درصد دادند.

در این آزمایشات تزریق دارو هم به داخل تومور و هم به داخل ورید انجام شده است. در این تحقیقات معلوم شده است که الکتروکموترابی به عنوان یک درمان موضعی، روی اکثر تومورهایی که مورد آزمایش قرار گرفته‌اند، موثر است.

از دیگر نتایج این تحقیقات این است که الکتروکموترابی می‌تواند به عنوان تنها روش درمان و یا به عنوان درمانی در کنار شیمی درمانی اعمال شود.

در این آزمایش‌ها، بین اثرات ضدتوموری الکتروکموترابی با بلئومایسین و سیس پلاتین که به داخل تومور یا ورید تزریق شده‌اند، در درمان تومورهای پوستی (melanomaهای بدخیم)، مقایسه‌ای صورت گرفته است. نتایج این مقایسات در جدول (۱) آمده است.

نتایج نشان می‌دهند که الکتروکموترابی با

اثبات می‌کند الکتروکموترابی با بلئومایسین یا سیس پلاتین برای درمان تومورهای جامد موثر است.

قابل ذکر است که کاربرد این داروها به تنهایی تاثیر بسیار کمی در جلوگیری از رشد تومورها دارد و حتی در بعضی موارد بی‌تاثیر است. همچنین اعمال پالس‌های الکتریکی به تنهایی و بدون استفاده از داروها تقریباً در رشد تومورها بی‌تاثیر است.

علاوه بر اثر الکتروکموترابی در افزایش انتقال دارو به داخل سلول‌های سرطانی، چند مکانیزم دیگر هم ممکن است در پاسخ تومور به الکتروکموترابی رخ دهند:

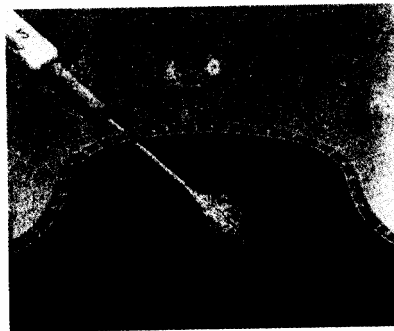
۱- طولانی شدن زمان حضور دارو در تومور که نتیجه کاهش جریان خون بعد از اعمال پالس‌های الکتریکی است.

۲- اثرات عروقی در منطقه هدف

۳- ایجاد مشکل برای پاسخ دفاعی آن ارگانیسم.

### مطالعات کلینیکی

پس از تحقیقات آزمایشگاهی در مورد الکتروکموترابی و بر اساس اطلاعات به دست آمده از این تحقیقات، الکتروکموترابی به وسیله



شکل ۵- تزریق به داخل تومور

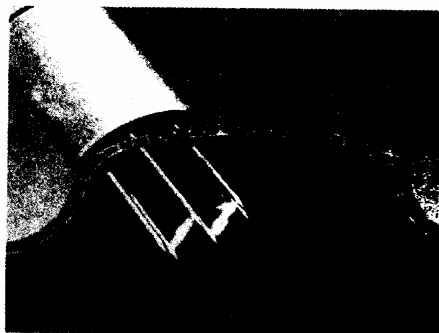
### جنس الکترودها

معمولاً الکترودهای سوزنی که در بافتها به کار می‌روند، از جنس فولاد ضد زنگ (Stainless steel) هستند. مساله‌ای که در مورد جنس الکترودها در این جا مطرح می‌شود این است که آیا پرو یا توخالی بودن الکترودها در میدان‌های ناشی از آنها موثر خواهد بود یا نه؟ نتایج آزمایشات در این مورد نشان داد که پرو یا توخالی بودن الکترودها تأثیری در میدان‌های ایجاد شده ندارد.

### قطر الکترودها

قطر الکترودهایی که معمولاً در الکتروکموترایی به کار می‌روند ۰/۵ میلی‌متر است. در آزمایش‌ها دو الکترودها با قطرهای ۰/۵ میلی‌متر و ۰/۶ میلی‌متر با هم مقایسه شده‌اند. مشخص شده که قطر الکترودها در جریان و میدان الکترودها موثر است و در ساخت آنها باید دقت ویژه‌ای مبذول شود.

در سه شکل فوق چگونگی تزریق دارو و سپس فرو بردن الکترودها به داخل تومور مشاهده می‌شود: همان طور که در شکل‌های ۶ و ۷ دیده می‌شود، به جای دو الکترودها، ۶ الکترودها سوزنی به داخل تومور فرو برده شده‌اند. ولی



شکل ۷- اعمال پالس‌های الکتریکی به تومور

بلئومایسین وقتی دارو به داخل تومور یا ورید تزریق شود، تقریباً اثرات یکسانی دارد. اما الکتروکموترایی با سیس پلاتین زمانی که دارو به داخل تزریق شود، مؤثرتر خواهد بود. همان طور که آمار جدول ۱ نشان می‌دهد، مزیت الکتروکموترایی با سیس پلاتین این است که دارو به تنهایی و بدون اعمال پالس‌های الکتریکی می‌تواند اثرات ضدتوموری قابل توجهی از خودش نشان دهد.

### الکترودها

همان طور که قبلاً گفته شد در روش درمانی الکتروکموترایی، با اعمال پالس‌های الکتریکی به بافت مورد نظر، درمان صورت می‌گیرد. اعمال این پالس‌های الکتریکی به تومور و بافت‌های سرطانی به وسیله دو الکترودها سوزنی و میدان الکتریکی که بین این دو الکترودها برقرار می‌شود، انجام می‌گیرد.

در طراحی این الکترودها، عواملی که در میدان الکتریکی ایجاد شده بین دو الکترودها جریان ناشی از آن موثرند، باید مورد توجه قرار گیرند. عواملی مانند شکل، جنس الکترودها و قطر آنها از آن جمله‌اند.

تحقیقاتی در مورد تأثیر شکل، جنس و قطر الکترودها انجام شده است که نتایج آن در زیر ذکر می‌شود:

### شکل الکترودهای سوزنی

اگر شکل مقطع این الکترودهای سوزنی ۸ ضلعی باشد، مدل سازی و محاسبات میدان‌های ایجاد شده بسیار آسان خواهد بود. آزمایشاتی روی سه شکل مختلف الکترودها انجام گرفته که نشان می‌دهد شکل مقطع الکترودها در میدان ایجاد شده و جریان ناشی از آن تأثیر زیادی ندارد.

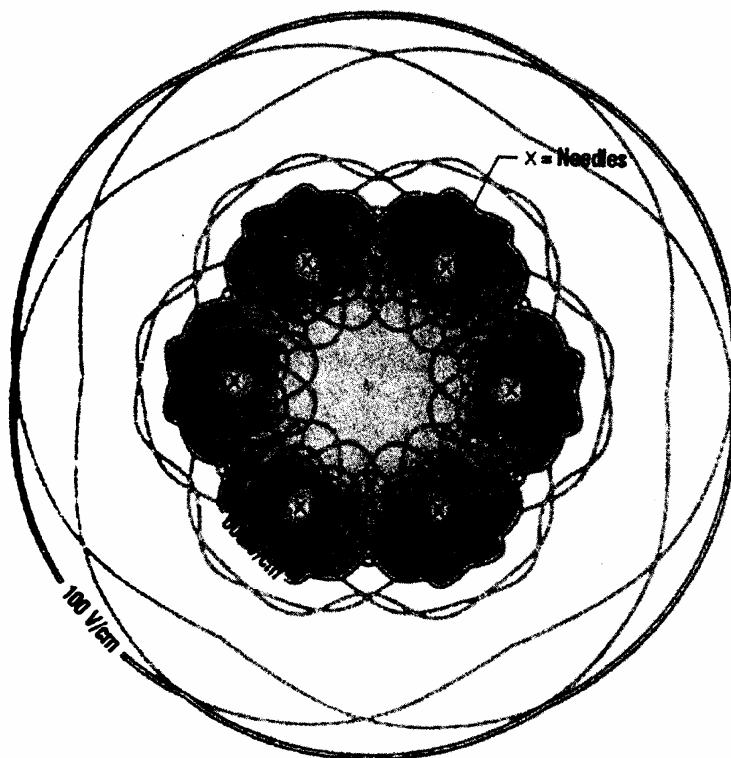
میدان، میدان یکنواختی در بافت ایجاد می‌شود. شکل خاص الکترودها باعث شده است که در آزمایشات کلینیکی الکتروکموترابی تومورهای سطحی و پوستی را درمان کنند. با گسترش الکترودهای جدید، درمان تومورهای عمقی ارگان‌های درونی هم امکان‌پذیر خواهد بود.

#### تأثیرات الکتروکموترابی در بافت

بافت زنده از سلول‌هایی تشکیل شده است که اطراف آن‌ها را مایعی رسانا پر کرده است. غشاء سلول‌ها ماده‌ای عایق است و در برابر عبور جریان الکتریسیته به داخل سلول مقاومت می‌کند. مقاومت غشاء سلول در برابر جریان‌های

استفاده از ۶ الکترودها به جای ۲ الکترودها، یکنواخت‌تر کردن میدان اعمالی به بافت است. زمانی که فقط از ۲ الکترودها استفاده شود میدان غیر یکنواختی ایجاد می‌شود. با استفاده از ۶ الکترودها (۳ جفت الکترودها) میدان یکنواختی در بافت ایجاد می‌کنند.

این ۶ الکترودها همان‌طور که در شکل ۸ دیده می‌شود روی یک دایره و به فواصل مساوی قرار گرفته‌اند. هر پالس به دو الکترودها روبروی هم اعمال می‌شود، پس از اعمال پالس به این دو الکترودها، پالس به دو الکترودهای بعدی اعمال می‌شود و بدین ترتیب میدان الکتریکی چرخشی برابر ۶۰ درجه خواهد داشت. با چرخش این



شکل ۸- میدان الکتریکی ایجاد شده از ۶ الکترودها



DC و کم فرکانس زیاد است و این جریان‌ها فقط در مایع بین سلولی برقرار خواهند شد. با افزایش فرکانس، امیدانس غشاء سلول کاهش می‌یابد. بنابراین اگر فرکانس پالس‌های اعمالی به بافت زیاد باشد، امیدانس بافت کاهش می‌یابد. این اثر یعنی کاهش امیدانس بافت، اثری است که پس از الکتروکموترابی مشاهده می‌شود.

از دیگر تاثیرات الکتروکموترابی در بافت تغییر جریان خون آن می‌باشد. قطع کامل جریان خون بافت پس از الکتروکموترابی با بلئومایسین مشاهده شده است و در مورد سیس پلاتین ۵۰ درصد جریان خون بافت قطع شده است. کاهش جریان خون تومور پس از الکتروکموترابی کاملاً با اثرات ضدتوموری آن متناسب است.

این کاهش جریان خون برای درمان تومور بسیار مطلوب است و بنابراین نتیجه الکتروکموترابی افزایش تحول دارو به سلول و در نتیجه افزایش تاثیر آن و همچنین کاهش جریان خون تومور است.

### مزایای الکتروکموترابی نسبت به سایر روش‌های درمانی سرطان

مزایای این روش نسبت به شیمی درمانی و سایر روش‌های درمانی سرطان، سهولت انجام آن، زمان کوتاه انجام درمان، رسیدن دوز کم به بیمار، اثرات جانبی جزئی، و کاهش درد هستند. علاوه بر این در این روش لزومی ندارد که بیمار در بیمارستان بستری شود. نتایج تحقیقات در الکتروکموترابی نشان می‌دهد که این روش برای درمان بسیاری از سرطان‌ها موثر است و امید است که در آینده با پیشرفت‌هایی که در این روش حاصل می‌شود، در درمان انواع بیشتری از سرطان‌ها و بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرد.

همان‌طور که قبلاً گفته شد، از این روش برای درمان سرطان‌های پوستی و سطحی استفاده می‌شود که در مقایسه با جراحی که با اسکارهای پوستی و بخیه همراه است، عوارض کمتری به بیمار وارد می‌کند. این روش علاوه بر سرطان‌های پوست، بر روی متاستازهای پوستی انواع مختلف سرطان هم می‌تواند موثر باشد. در مطالعه‌ای که در اسلوانی روی مبتلایان به متاستازهای پوستی سرطان سینه با استفاده از الکتروکموترابی با سیس پلاتین، انجام شده پاسخ درمانی مناسبی دیده شده است.

### دورنمای الکتروکموترابی

پیش‌بینی تمام کاربردهای کلینیکی الکتروکموترابی مشکل است.

برای قدم اول آزمایشات کنترل شده بیشتری برای محاسبه پاسخ درمانی انواع مختلف تومورها نیاز است. برای مثال تاثیراتی که در مرزها و حاشیه‌های تومور (مانند بافت‌های سالم که در اطراف تومور قرار دارند) بر اثر الکتروکموترابی دیده می‌شود، با در نظر گرفتن میزان دوز بلئومایسین و نحوه اعمال دارو (داخل تومور یا داخل ورید) باید تحلیل شوند.

مسئله در آینده با پیشرفت‌هایی در ساخت الکترودها و انجام الکتروکموترابی این روش درمانی به صورت وسیع‌تری به تنهایی و یا در ترکیب با سایر روش‌های درمانی به کار خواهد رفت.

### زیرنویس

۱. اثر سمی خاص بر روی سلول‌های بافت‌ها

2. Electroporation
3. Bleomycin = BLM
4. Cisplatin = CDDP