مقاله پژوهشی

تأثیر تمرینات هوازی منظم بر تولید سلول های بنیادی خون ساز و میزان گلبول های سفید و هموگلوبین بیماران تحت پیوند سلول‌های خون‌ساز اتولوگ

نویسندگان:

معصومه کامیاب نیا [۱]، فرشاد غزالیان [۲*]، عباس حاجی فتحعلی [۳]، شهرام سهیلی [۴]، ماندانا غلامی [۵]

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲- دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۳- استاد، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خون‌ساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شهر قدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۵- دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.20, No.3, Fall 2022

چکیده:

مقدمه: ورزش منظم به عنوان محرک فیزیولوژیک برای رهایی سلول‌های بنیادی خون‌ساز از مغز استخوان محسوب می‌شود. هدف از این مطالعه، تعیین اثر یک هفته تمرین هوازی بر تولید سلول‌های خون‌ساز +CD34 و میزان گلبول های سفید و هموگلوبین بعد از پیوند اتولوگ در بیماران سرطان خون بود.

روش کار: در این مطالعه نیمه‌تجربی، ۳۹ بیمار کاندید پیوند اتولوگ سلول‌های بنیادی مراجعه‌کننده به بیمارستان طالقانی به روش تصادفی به دو گروه تجربی (۱۸ نفر) و کنترل (۲۱ نفر) تخصیص یافتند. هر دو گروه G-CSF دریافت کردند. بیماران گروه تجربی، یک هفته تمرین تردمیل با شدت ۴۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره انجام دادند، اما گروه کنترل هیچ مداخله‌ای دریافت نکرد. نمونه خون بلافاصله پس از تمرین، حین بستری و در زمان ترخیص از دو گروه گرفته شد. به منظور تجزیه و تحلیل داده ها از آزمون t مستقل و وابسته به کمک نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد.

یافته‌ها: سلول‌های +CD34 بعد از تمرین در دو گروه افزایش یافت ($P<۰/۰۰۰۱$)، ولی تفاوت بین دو گروه معنادار نبود. میزان گلبول‌های سفید در زمان ترخیص در دو گروه افزایش معناداری نداشت، اما میزان هموگلوبین در هر دو گروه به طور معناداری کاهش داشت ($P<۰/۰۵$). بین دو گروه تفاوت معناداری در مقدار گلبول‌های سفید و هموگلوبین مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: اگرچه ترکیب درمان G-CSF و تمرین هوازی، بازیابی سریع‌تر سلول‌های خونی را تسهیل نمی‌کند، اما باعث تاخیر بهبودی نیز نمی شود و خطری برای بیمارانی که تحت پیوند اتولوگ سلول های بنیادی خون محیطی قرار گرفتند، ایجاد نمی کند.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز، گلبول سفید، هموگلوبین، پیوند اتولوگ

Pars J Med Sci 2022;20(3):41-49

مقدمه:

طبق برآوردهای سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۹، سرطان اولین یا دومین علت مرگ قبل از ۷۰ سالگی در ۱۱۲ کشور از ۱۸۳ کشور در سطح جهان بوده است و در ایران دومین عامل مرگ‌ومیر است. سرطان عامل مرگ‌ومیر ۱۰ میلیون انسان در جهان در سال ۲۰۲۰ بوده است. به‌طورکلی، بار ابتلا به سرطان و مرگ‌ومیر در سراسر جهان به‌سرعت در حال افزایش است [۱].

پیوند سلول‌های خون‌ساز (HCT) برای درمان بیماران مبتلا به انواع بدخیمی‌ها و اختلالات خونی به کار می‌رود. HCT را می‌توان بسته به شرایط زمینه‌ای، با استفاده از سلول‌های خون‌ساز خود بیمار (اتولوگ) و یا استفاده از سلول‌های سالم اهداکننده سازگار با سیستم ایمنی (آلوژنیک) انجام داد [۲].

* نویسنده مسئول، نشانی: دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران .
تلفن تماس: ۰۲۱-۴۴۸۶۸۴۸۸ پست الکترونیک:Phdghazalian@gmail.com

دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۱۴ اصلاح: ۱۴۰۲/۲/۲۰ پذیرش:۱۴۰۲/۰۲/۲۴

از شیمی‌درمانی میلوآبلاتیو، پیش از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز استفاده می‌شود تا خون‌سازی پاتولوژیک قدیمی از بین برود، بیماری ریشه‌کن شود [۳] و فضایی مناسب برای پیوند در مغز استخوان و سرکوب سیستم ایمنی فراهم شود [۴]. این نوع شیمی‌درمانی با دوز بالا، اگرچه سلول‌های سرطانی مغز استخوان را از بین می‌برد، اما تعداد سلول‌های خون‌ساز طبیعی در مغز استخوان از جمله گلبول‌های سفید (لکوسیت‌ها) و هموگلوبین خون بیمار را نیز کاهش داده و می‌تواند عوارض جانبی شدیدی همچون افزایش خطر عفونت را به همراه داشته باشد [۴، ۵].

اغلب بیماران سرطانی، از دست‌دادن انرژی و ضعف در عملکرد جسمانی را به دنبال بیماری تجربه می‌کنند. این مشکل تا ۷۰ درصد از بیماران سرطانی را در طول شیمی‌درمانی و رادیوتراپی تحت‌تأثیر قرار می‌دهد که از کمبود اریتروسیت‌ها و هموگلوبین و کاهش خون‌رسانی به عضلات حکایت دارد [۶].

ورزش به‌عنوان محرک فیزیولوژیک برای رهایی سلول‌های بنیادی خون‌ساز از مغز استخوان محسوب می‌شود [۷]. ورزش موجب افزایش مواد محلول پلاسما از جمله گلوکوکورتیکوئیدها، هورمون رشد، سایتوکین‌هایی مانند IL- 6 و عامل محرک کلونی گرانولوسیت (فیلگراستیم G-CSF) می‌شود که سلول‌های میلوئیدی از مغز استخوان را بسیج می‌کند [۸–۱۱]. عضلات اسکلتی، ظرفیت تولید و بیان سایتوکین‌ها و فاکتورهای رشد مرتبط با خون‌سازی (مانند IL- 6، IL8، IL15) [۹، ۱۲] را دارا است. همچنین، در برگیرنده فاکتور مهارکننده و بازدارنده لوسمی (LIF) هستند که سایتوکین متعلق به ابرخانواده IL- 6 است و در ترمیم بافت استخوان نقش دارد [۱۳]. انقباض عضلات اسکلتی منبعی غنی از فاکتورهای رشد است که می‌تواند وارد گردش خون شود [۱۴]. شایان ذکر است که سایتوکین‌ها و کموکاین‌ها می‌توانند فعال‌سازی سلول‌های خونی را القاء کرده و به فرآیند لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی به محفظه مغز استخوان کمک کنند [۱۵].

با توجه به شواهد موجود، ورزش منظم با شدت متوسط مفید بوده و باعث افزایش هموگلوبین و تقویت سیستم ایمنی می‌شود، به طوری که تقریباً همه زیرمجموعه‌های اصلی گلبول‌های سفید در حین ورزش در نتیجه تنش برشی همودینامیک و یا اثر کاتکول‌آمین‌ها روی گیرنده‌های β2 آدرنرژیک لکوسیت افزایش می‌یابند [۱۱].

تکثیر آنتی‌ژن سلولی پیش‌ساز سلول‌های خون‌ساز +CD34 از مغز استخوان به خون، با تزریق عامل تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت (G-CSF) افزایش می‌یابد. این عامل، تکثیر نوتروفیل‌ها و آزادسازی پروتئازها را تحریک می‌کند [۱۶]. با توجه به مطالعات انجام شده، میزان آنتی‌ژن سلولی پیش‌ساز سلول‌های خون‌ساز +CD34 در دونده‌های ورزیده نسبت به افراد غیرفعال چهار برابر بالاتر است [۱۷]. همچنین میزان بالاتری از سلول‌های +CD34 و هموگلوبین در افراد ورزشکار نسبت به افراد بی‌تحرک مشاهده شده است [۱۸].

پیوند موفق خون‌ساز که طی آن سلول‌های بنیادی خون‌ساز از خون به مغز استخوان می‌روند و سلول‌های خونی جدید تولید می‌کنند [۱۹]، عاملی کلیدی در شروع موفقیت‌آمیز پیوند خون‌ساز است [۲۰]. چنان چه سه روز متوالی، تعداد گلبول سفید بیمار بیش از ۱۰۶× ۱۰۰۰ در لیتر باشد، روز اول، روز پیوند پذیری و یا زمان بهبودی گلبول‌های سفید (Recovery Time) در نظر گرفته می‌شود [۱۵].

بنا بر آنچه گفته شد، هدف از این مطالعه، بررسی اثر یک هفته تمرینات هوازی منظم بر میزان آزادسازی سلول‌های خون‌ساز +CD34 به خون و میزان گلبول های سفید و هموگلوبین در بیماران تحت پیوند سلول‌های خون‌ساز اتولوگ می‌باشد. به عبارت دیگر، هدف اصلی تعیین ظرفیت بازسازی مغز استخوان در تولید گلبول های سفید و هموگلوبین جدید، بعد از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز اتولوگ است.

روش کار:

در این مطالعه نیمه‌تجربی، ۳۹ بیمار کاندید پیوند سلول‌های بنیادی اتولوگ که در سال ۱۴۰۰ در بیمارستان طالقانی بستری شده بودند بررسی شدند. شرایط ورود به مطالعه شامل بیماری بدخیم با نشانه HSCT، پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی به روش اتولوگ، سن بین ۲۲ و ۶۲ سال، انجام تست ورزش تحت‌نظر متخصص قلب برای بررسی وضعیت قلبی ـ عروقی بیمار، وضعیت عملکردی مناسب بیمار برای راه‌رفتن روی نوار گردان (تردمیل) ، عدم سابقه درمان و انجام رادیوتراپی و نبود بیماری‌های مزمن همراه همچون فشارخون، نارسایی شدید قلبی، بیماری تنفسی و آلرژی، دیابت، نارسایی کلیه و مشکلات ارتوپدی بود. از شرایط خروج بیماران می‌توان به قطع انجام تمرینات هوازی توسط بیمار، افت هموگلوبین به زیر هشت میکروگرم بر لیتر، شکایت جسمی حاد، کاهش پلاکت زیر ۵۰۰۰۰ در هر میکرولیتر و مشاهده علائم تب و نوتروپنی، خونریزی، تهوع و استفراغ اشاره کرد. بیماران واجد شرایط به طور تصادفی انتخاب و به دو گروه تجربی (۱۸ نفر) و کنترل (۲۱ نفر) تخصیص یافتند. پیش از اجرای مداخله، اهداف پژوهش برای بیماران توضیح داده شد و در خصوص محرمانه ماندن اطلاعات به آن ها اطمینان داده شد. شرکت در پژوهش داوطلبانه بود و بیماران می‌توانستند هر زمان که می‌خواستند از پژوهش خارج شوند. برای اجرای پژوهش، تمامی شرکت‌کنندگان فرم رضایت‌نامه آگاهانه را امضا کردند.

اطلاعات جمعیت شناختی بیماران از قبیل جنسیت، سن، قد، وزن، گروه خونی و نوع بیماری ثبت شد.

الف) پروتکل درمانی

تمامی بیماران بعد از بستری و قبل از انجام پیوند، ابتدا حدود ۷ روز تحت موبیلیزاسیون و آزادسازی سلول‌های بنیادی به خون محیطی قرار گرفتند. عامل محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF)، قبل از پیوند به مدت ۵ روز به میزان ۱۰-۵ میکروگرم بر کیلوگرم در روز به هر بیمار تزریق شد و بعد از شیمی‌درمانی نیز تا یک روز قبل از ترخیص، تزریق ادامه داشت.

جداسازی سلولی در بیماران با استفاده از دستگاه و توسط کاتترهای وریدی که در رگ مرکزی قرار داده شده بود، انجام شد. بیماران گروه تجربی، طی دوره موبیلیزاسیون برنامه تمرینات ورزشی روزانه را به مدت هفت روز انجام دادند، اما گروه کنترل غیر از مراقبت‌های معمول، مداخله‌ای دریافت نکرده و هیچ تمرین ورزشی انجام ندادند. بعد از گذشت دوره هفت‌روزه، تمامی بیماران شیمی‌درمانی با دوز بالا (با استفاده از داروی اصلی ملفالان در دوز ۱۰۰ تا ۱۲۰ میلی‌گرم، دو روز قبل از پیوند (در روز منفی یک و منفی دو) دریافت کردند. سپس در روز پیوند (روز صفر)، سلول‌های بنیادی خون محیطی به صورت داخل وریدی (رگ مرکزی) برای ایجاد خون‌سازی‌های جدید به تمامی بیماران تزریق شد و همگی تحت درمان با روش پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی اتولوگ قرار گرفتند. پروتکل درمانی برای هر دو گروه به‌صورت یکسان انجام شد.

ب) پروتکل تمرینی

ابتدا بیماران گروه تجربی از نحوه کار با نوار گردان و مدت‌زمان انجام مطالعه آگاه شدند. در روز اول، پیش از شروع کار روی نوار گردان و انجام پیش‌آزمون، ضربان قلب در حالت استراحت برای هر بیمار پس از حداقل ۵ دقیقه استراحت (به حالت نشسته و یا خوابیده)، توسط آزمونگر مجرب ثبت شد. از آن جا که پاسخ ضربان قلب به‌راحتی در پی عوامل محیطی (گرما یا رطوبت)، رژیم غذایی (به عنوان نمونه، کافئین یا آخرین وعده غذایی) و رفتاری (همچون اضطراب یا سیگارکشیدن) تغییر می‌کند [۲۱]، بیماران حداقل ۳۰ دقیقه قبل از اندازه‌گیری از سیگارکشیدن یا مصرف کافئین منع شدند. در اولین روز تمرین که روز اول موبیلیزاسیون بود، از هر بیمار ۵ سی‌سی نمونه خون گرفته شد. در هر جلسه تمرین، هر بیمار بعد از ۵ دقیقه حرکات کششی و هوازی، تمرین روی نوار گردان را با شیب صفر، شدت اولیه حدود ۴۰ درصد ضربان قلب ذخیره (HR Reserve)، [ضربان قلب استراحت - ضربان قلب حداکثر (سن - ۲۲۰) = ضربان قلب ذخیره]، آغاز کرد. در هر روز، ۵ درصد بر شدت تمرین افزوده شد تا این که در روز هفتم، تقریباً شدت تمرین به ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره افزایش یافت. در ۵ دقیقه پایان برنامه تمرینی هر جلسه، سرعت به‌تدریج تا توقف کامل کم می شد [۲۱]. افزایش سرعت با توجه به توانایی بیمار و کنترل ضربان قلب انجام شد و ضربان قلب به طور مداوم حین انجام آزمون نظارت و در هر مرحله توسط آزمونگر (فیزیولوژیست ورزشی) اندازه گیری و ثبت می‌شد. در ضمن، در حین انجام فعالیت ها، بیمار تحت نظارت کامل قرار داشت. بعد از ۷ روز متوالی انجام تمرین ورزشی در دوره موبیلیزاسیون، مداخله تمرینی پایان یافت و به منظور ارزیابی تعداد سلول‌های +CD34، از هر بیمار ۵ سی‌سی نمونه خونی بلافاصله پس از تمرین گرفته شد. همچنین از آزمودنی‌های گروه کنترل نیز همانند گروه تجربی به همان حجم و دقیقاً در همان بازه زمانی، پس از ۷ روز دوره موبیلیزاسیون گرفته شد. قابل ذکر است که نمونه‌های خون در زمان بستری و ترخیص برای تعیین میزان گلبول‌های سفید و هموگلوبین، از بیماران هر دو گروه گرفته شد. برای اندازه گیری میزان سلول‌های +CD34 از دستگاه Spectra Optia (Terumo BCT, Lakewood, CO) و برای شمارش گلبول‌های سفید و هموگلوبین از دستگاه اتو آنالایزر (sysmex, Japan) استفاده شد.

تحلیل آماری

به منظور مقایسهٔ ویژگی‌های جمعیت شناختی بین دو گروه، از آزمون کای مربع برای متغیرهای کیفی اسمی و آزمون تی مستقل برای متغیرهای کمی استفاده شد. آزمون تی مستقل برای مقایسهٔ میانگین متغیرها بین دو گروه، و آزمون تی وابسته برای مقایسه میانگین تغییرات متغیرها در درون گروه ها به‌کار رفت. نرم افزار آماری مورد استفاده برای تجزیه و تحلیل داده‌ها SPSS نسخهٔ ۲۲ بود و سطح معنا داری آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

در این مطالعه نیمه تجربی، گروه تجربی شامل ۱۸ بیمار و گروه کنترل شامل ۲۱ بیمار بود. میانگین گروه سنی گروه تجربی و کنترل به ترتیب ۴۶/۱۳ ±۱۴/۲۶ و ۴۷/۷۴ ±۱۵/۲۶ بود. جدول ۱ نشان می‌دهد که مقادیر P برای تمامی متغیرها بیشتر از ۰/۰۵ است. بنا بر این می‌توان نتیجه گرفت که میانگین متغیرهای سن و شاخص توده بدنی بین دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معناداری با یک دیگر ندارند. همچنین توزیع فراوانی متغیرهای جنسیت، نوع بیماری و گروه خونی بین گروه‌ها از لحاظ آماری تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند.

جدول ۲ نشان می‌دهد که تعداد سلول‌های +CD34 بلافاصله بعد از دوره موبیلیزاسیون و یک هفته انجام تمرینات ورزشی هوازی به‌طور معناداری درهر دو گروه افزایش داشته است (P<۰/۰۰۰۱).
با توجه به نتایج جدول ۳، بر اساس مقدار P آزمون تی وابسته که از ۰/۰۵ بیشتر شده است، تفاوت معناداری در تعداد گلبول‌های سفید خون بین این دو بازه زمانی در گروه تجربی که تمرینات هوازی را انجام داده، مشاهده نشد (P =۰/۴۸).
مقایسه میانگین میزان هموگلوبین در گروه تجربی بین این دو بازه زمانی تفاوت معناداری وجود دارد و میزان هموگلوبین در زمان ترخیص نسبت به زمان بستری کاهش داشته است (P <۰/۰۰۸).
همچنین مقایسه میانگین میزان گلبول‌های سفید خون در گروه کنترل در زمان ترخیص و در زمان بستری تفاوت معناداری در گروه کنترل دیده نشد (P =۰/۹۰). با این حال، میزان سلول‌های هموگلوبین در زمان ترخیص نسبت به زمان بستری کاهش معناداری داشته است (P<۰/۰۰۱).
با توجه به جدول ۴، تفاوت معناداری بین دو گروه در تعداد سلول‌های +CD34 بعد از دوره موبیلیزاسیون و انجام تمرینات ورزشی هوازی مشاهده نشد (p=۰/۵۱).
جدول ۵، نتایج آزمون تی مستقل را نشان می دهد که در آن مقدار P به‌دست‌آمده در مقایسه میانگین میزان گلبول‌های سفید و هموگلوبین در زمان ترخیص بین دو گروه به ترتیب ۰/۱۶ و ۰/۰۸ می باشد که بیشتر از ۰/۰۵ است. بنابراین، از لحاظ آماری تفاوت معناداری در میانگین تعداد گلبول‌های سفید و هموگلوبین در زمان ترخیص بین دو گروه وجود ندارد.

جدول ۱: وضعیت متغیرهای جمعیت شناختی در گروه‌ها

متغیرها	فراوانی (٪)/M ±SD – گروه تجربی (N=۱۸)	فراوانی (٪)/M ±SD – گروه کنترل (N=۲۱)	آماره	P-Value
سن	۴۶٫۱۳ ±۱۴٫۲۶	۴۷٫۷۴ ±۱۵٫۲۶	۰٫۳۳	۰٫۷۳
جنسیت			۰٫۳	۰٫۵۸
مرد	۱۱ (٪۶۱٫۱)	۱۱ (٪۵۲٫۴)		
زن	۷ (٪۳۸٫۹)	۱۰ (٪۴۷٫۶)		
نوع بیماری			۰٫۰۲	۰٫۸۸
لنفوم	۹ (٪۵۰)	۱۱ (٪۵۲٫۴)		
مالتیپل میلوما	۹ (٪۵۰)	۱۰ (٪۴۷٫۶)		
شاخص توده بدن	۲۷٫۳۳ ± ۴٫۴۴	۲۵٫۶۹± ۳٫۸۴	−۱٫۲۳	۰٫۲۲
گروه خونی			۰٫۵۱	۰٫۹۱
A	۴(٪۲۲٫۲)	۶(٪۲۸٫۶)		
B	۶(٪۳۳٫۳)	۵(٪۲۳٫۸)		
AB	۱(٪۵٫۶)	۱(٪۴٫۸)		
O	۷(٪۳۸٫۹)	۹(٪۴۲٫۹)		

جدول۲: مقایسه تعداد سلول‌های +CD34 در زمان بستری و بلافاصله بعد از دوره موبیلیزاسیون در دو گروه

گروه تجربی					گروه کنترل				
میانگین تعداد سلول‌های CD34 زمان بستری	میانگین تعداد سلول‌های CD34 بعداز دوره موبیلیزاسیون	خطای معیار	مقدار آماره t	P-Value	میانگین تعداد سلول‌های CD34 زمان بستری	میانگین تعداد سلول‌های CD34 بعداز دوره موبیلیزاسیون	خطای معیار	مقدار آماره t	P-Value
۰٫۰۴۳	۵٫۳۰	۴٫۰۳	−۵٫۵۲	<۰٫۰۰۰۱	۰٫۰۴۵	۶٫۰۸	۳٫۳۴	−۸٫۲۷	<۰٫۰۰۰۱

جدول ۳: مقایسه تعداد گلبول های سفید و هموگلوبین در زمان بستری و زمان ترخیص در بیماران گروه تجربی و گروه کنترل

	گروه تجربی					گروه کنترل				
	میانگین تعداد در زمان بستری	میانگین تعداد در زمان ترخیص	خطای معیار	مقدار آماره t	P-Value	میانگین تعداد در زمان بستری	میانگین تعداد در زمان ترخیص	خطای معیار	مقدار آماره t	P-Value
گلبول‌های سفید	۵۹۳۷/۵	۶۷۹۳/۷۵	۴۸۰۴/۷۱	-۰/۷۱	۰/۴۸	۴۹۷۱/۴۳	۵۰۶۵/۷۱	۳۶۴۰/۳۴	-۰/۱۱	۰/۹۰
هموگلوبین	۱۱/۹۲	۱۰/۲۱	۲/۲۵	۳/۰۳	۰/۰۰۸	۱۱/۸۹	۹/۲۶	۲/۱۱	۵/۷۰	<۰/۰۰۱

جدول ۴: مقایسه تعداد سلول‌های +CD34 بعد از دوره موبیلیزاسیون بین دو گروه

	میانگین در گروه تجربی	میانگین در گروه کنترل	خطای معیار	مقدار آماره t	P-Value
سلول‌های +CD34 بعد از دوره موبیلیزاسیون	۶/۰۸	۵/۳۰	۱/۱۸	۰/۶۶	۰/۵۱

جدول ۵: مقایسه تعداد گلبول‌های سفید و هموگلوبین در زمان بستری و ترخیص بین دو گروه

	زمان بستری					زمان ترخیص				
	میانگین تعداد در گروه تجربی	میانگین تعداد در گروه کنترل	مقدار آماره t	درجه آزادی	P-Value	میانگین تعداد در گروه تجربی	میانگین تعداد در گروه کنترل	مقدار آماره t	درجه آزادی	P-Value
گلبول‌های سفید	۵۹۳۷/۵	۴۹۷۱/۴	-۱/۲۵	۳۵	۰/۲۱	۶۸۳۵/۲۹	۵۰۶۵/۷۱	-۱/۴۱	۳۶	۰/۱۶
هموگلوبین	۱۱/۹۲	۱۱/۸۹	-۰/۰۴	۳۵	۰/۹۶	۱۰/۲۱	۹/۲۶	-۱/۸۰	۳۶	۰/۰۸

بحث:

راهبردهای تحریک سلول‌های بنیادی خون‌سازی که امروزه به وفور در کلینیک‌ها به کار گرفته می شود، عمدتاً مبتنی بر سایتوکین G-CSF است که به‌خوبی تحمل می‌شود، اما تعداد سلول‌های بنیادی خون‌سازی که تولید می‌کند اغلب کمتر از حد مطلوب است. طبق نتایج برخی مطالعات، تمرینات ورزشی می‌توانند تا اندازه ای موجب تقویت تحریک برای سیگنال‌دهی به داخل مغز استخوان و افزایش تعداد سلول‌های بنیادی خون‌ساز برای پیوند شوند.

اغلب مطالعات پیشین به مزایای ورزش و ارزیابی اثرات ورزش بر دوره موبیلیزاسیون و بر بقاء طولانی تر در بیماران تحت پیوند سلول‌های خون‌ساز اشاره داشته‌اند [۲]. با این‌همه، مطالعات انجام شده در زمینه پاسخ تمرین ورزشی بر دوره لانه‌گزینی پیوند بسیار نادر است [۱۵]. از این‌رو، این مطالعه به بررسی اثر یک هفته تمرین ورزشی هوازی توسط بیماران کاندید پیوند سلول‌های بنیادی اتولوگ بر تکثیر سلول‌های +CD34 در خون و رهایی از مغز استخوان در دوره موبیلیزاسیون و همچنین بهبود ظرفیت بازسازی مغز استخوان در تولید لکوسیت‌ها و هموگلوبین پرداخته است.

نتایج مطالعه حاضر نشان‌دهنده افزایش تعداد گلبول‌های سفید خون در دو بازه زمانی بستری و ترخیص در هر دو گروه تجربی و کنترل بود، اما این افزایش معنادار نبود. همچنین نتایج نشان داد که بین دو گروه در زمان ترخیص، تفاوت معناداری از نظر تعداد گلبول‌های سفید وجود ندارد. بااین‌حال، میزان هموگلوبین در دو بازه زمانی بستری و ترخیص در گروه تجربی و گروه کنترل کاهش معناداری را نشان داد. در زمان ترخیص میزان هموگلوبین تفاوت معناداری بین دو گروه نداشت.

نتایج مطالعه باومان و همکاران با عنوان بررسی اثرات ورزش درمانی روی ۶۴ بیمار تحت پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (آلوژنیک و اتولوگ) تفاوت‌های درون‌گروهی معناداری بین زمان بستری و زمان ترخیص برای لکوسیت‌ها مشاهده نشد و اکثر بیماران ارزیابی شده، پیوند نوتروفیلی پایداری را در طول دوره تمرین نشان دادند. هموگلوبین در هر دو گروه به دلیل شیمی‌درمانی قبل از پیوند کاهش داشت [۲۲]. نتایج این مطالعه در مورد لکوسیت و هموگلوبین همسو با نتایج مطالعه حاضر است .مطالعه دیمو و همکاران در رابطه با بررسی اثر مداخلات ورزش درمانی در طول دوره پیوند ۳۳ بیمار سرطانی دریافت‌کننده شیمی‌درمانی با دوز بالا و به دنبال آن، پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی اتولوگ، از مرحله بستری تا زمان ترخیص مشخص شد که غلظت هموگلوبین و هماتوکریت بین گروه‌ها در هنگام بستری یا ترخیص تفاوتی نداشته است [۲۳]. با در مطالعه حاضر نیز هیچ تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر غلظت هموگلوبین در زمان ترخیص و زمان بستری مشاهده نشده است.

در مطالعه دیگری که در آن به بررسی اثرات ورزش بر پارامترهای خونی پرداخته شده است، ورزش روی تعداد گلبول‌های سفید تغییر معناداری ایجاد نکرده است، اما باعث افزایش میزان هموگلوبین و هماتوکریت در افراد جوان و سالم از هر دو جنسیت شده است [۱۸]. نتایج این مطالعه در خصوص لکوسیت همسو با نتایج مطالعه حاضر و در مورد هموگلوبین مغایر است.

پیاکه و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان دادند که ورزش تعداد نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها و در نتیجه، تعداد کل لکوسیت‌های در گردش را تا ۶ ساعت پس از توقف تمرین افزایش می‌دهد [۱۱]. در این مطالعه بیان شده است که انجام پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی اتولوگ باعث تغییرات نامطلوب در لکوسیت می‌شود [۲۴]. نیایج مطالعه‌ای که به بررسی اثرات تمرین ورزشی قبل از پیوند روی نتایج پیوند ۷۱۱ بیمار کاندید پیوند اتولوگ و آلوژنیک پرداخته، نشان داد که ورزش سبک تا متوسط قبل از پیوند، هیچ تأثیری بر پیوندپذیری نوتروفیل و بقای بیماران ندارد [۲۵].

باتوجه به نتایج متفاوت این مطالعات در پارامترهای خون‌شناسی می‌توان به تأثیر فیزیولوژیکی ورزش بر تحریک سلول‌های بنیادی اشاره کرد.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تعداد سلول‌های +CD34 بلافاصله بعد از دوره موبیلیزاسیون نسبت به زمان بستری در هر دو گروه به طور معناداری افزایش دارد. با این حال، بین دو گروه از لحاظ تعداد سلول‌های +CD34 تفاوت معناداری مشاهده نشد. همچنین نتایج مطالعه‌ای که به منظور تعیین اثرات برنامه تمرینی منظم بر بسیج سلول‌های بنیادی خون‌ساز قبل از پیوند سلول‌های بنیادی اتولوگ اجرا شده هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر است. هر چند که میانگین تعداد سلول‌های بنیادی +CD34 جمع‌آوری‌شده در گروه تمرین در این مطالعه افزایش داشته، ولی تفاوت معناداری بین گروه تمرین و کنترل مشاهده نشده است. به نظر می‌رسد ورزش تأثیر مثبت بر بسیج سلول‌های بنیادی دارد، هرچند که این تاثیر از لحاظ آماری معنادار نشده است [۲۶].

طبق یافته‌های پیشین، ورزش‌های هوازی و استقامتی باعث افزایش غلظت سلول‌های پیش‌ساز G-CSF و +CD34 در گردش خون حداکثر به مدت ۲۴ ساعت می‌شود. این افزایش اولیه در G-CSFناشی از ورزش با افزایش سلول‌های بنیادی در گردش بلافاصله پس از ورزش همبستگی مثبت دارد [۲۷]. ورزش استقامتی باعث آزادشدن واسطه‌ها و فاکتورهای رشد فعال بر روی مغز استخوان می‌شود. در این راستا، مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که تعداد سلول‌های پیش‌ساز خون‌ساز در گردش +CD34 در دوندگان، در فاصله زمانی بلافاصله پس از ورزش سه تا چهار برابر بیشتر از گروه بی‌تحرک بوده، اما صبح روز بعد از مسابقه کاهش داشته است. این موضوع نشان‌دهنده این است که افزایش سلول‌های پیش‌ساز خون‌ساز در گردش +CD34، IL-6 ، G-CSF و همچنین آزادسازی مکرر نوتروفیل‌ها و واسطه‌های التهابی، منعکس‌کننده پاسخ مرتبط با ورزش و تعدیل فعالیت مغز استخوان با دویدن معمولی در فاصله زمانی بلافاصله پس از ورزش است [۱۷]. باتوجه به گزارش‌های اخیر، غلظت سلول‌های پیش‌ساز در خون محیطی بلافاصله پس از ورزش به اوج خود خواهد رسید و به مدت ۱۵ دقیقه بالا خواهد ماند و سپس یک ساعت پس از ورزش در افراد کم‌تحرک به سطح پایه باز خواهد گشت [۲۸، ۲۹]. در واقع می‌توان گفت با توجه به پاسخ‌های کوتاه‌مدت ورزش، در صورت توقف تمرین، بعضی از پاسخ‌های بدن نسبت به ورزش از جمله پاسخ به افزایش غلظت سلول‌های بنیادی از بین خواهد رفت و بدن به حالت قبل از ورزش باز خواهد گشت [۲۷].

مطالعه‌ای به ارزیابی بازسازی خون‌سازی اولیه و دیررس در ۲۷ بیمار مبتلا به لنفوم پیشرفته، بیماری هوچکین و سرطان سینه یا تخمدان پس از درمان با استفاده از رژیم‌های آماده‌سازی با دوز بالا / میلوآبلاتیو و پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی اتولوگ پرداخته است. نتایج نشان داد بیمارانی که تعداد سلول‌های +CD34بالاتری دریافت می‌کردند، از پارامترهای خونی بهتری در تمام زمان‌های مورد بررسی (۱۸۰ روز و ۳۶۰ روز پس از پیوند) برخوردار بودند و هموگلوبین به شدت با دوز سلول +CD34 ارتباط داشت. بنابراین، به نظر می‌رسد که محتوای سلول +CD34 پیوند، بر کیفیت و عملکرد دیررس خون‌سازی موثر است [۳۰]. مطالعه دیگری نیز نشان داد که تعداد لکوسیت‌ها طی سه ماه پس از پیوند به حالت عادی باز می‌گردد [۲۵]. میزان بالاتری از سلول های +CD34 و هموگلوبین در افراد ورزشکار نسبت به افراد بی‌تحرک نیز ممکن است در اثر سازگاری به فشار ورزشی مداوم در طولانی مدت باشد [۱۸].

علت عدم همسویی این مطالعات می تواند به میزان زیادی مرتبط با نوع بیماری، نوع پیوند و مرحله انجام آن ، نوع رژیم شیمی درمانی و همچنین نوع، شدت و مدت تمرین ورزشی و میزان فعالیت های ورزشی و غیر ورزشی پیشین بیمار باشد.

طبق یافته‌های مطالعه حاضر و سایر مطالعات مرتبط می‌توان نتیجه گرفت که ترکیب درمان G-CSF و تمرین هوازی احتمالاً از طریق بهبود جریان دوطرفه موبیلیزاسیون و لانه‌گزینی در ارتقا کارایی سلول‌های پیش‌ساز و همچنین بهترشدن عملکرد و کارایی سلول‌های خونی جدید، روی کیفیت و عملکرد دیررس خون‌سازی و درنتیجه موفقیت پیوند سلول های بنیادی خون‌ساز اتولوگ موثر است. به منظور دست یابی به نتایج قطعی‌تر، انجام مطالعات با اجرای تمرینات ورزشی پس از ترخیص از بیمارستان و با تعداد

نمونه‌های بیشتر به همراه پیگیری های بلندمدت‌تر پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری:

باتوجه‌به یافته‌ها، اگرچه شرکت در برنامه تمرینی هوازی به مدت یک هفته در دوره موبیلیزاسیون، بازیابی سریع‌تر تعداد سلول‌های خونی (گلبول‌های سفید و هموگلوبین) را در مدت‌زمان محدود اقامت بیمار در بیمارستان تسهیل نمی‌کند، اما برنامه تمرینی باعث به تأخیر انداختن بهبودی نیز نمی‌شود و خطرات اضافی برای بیماران که تحت پیوند اتولوگ سلول‌های بنیادی خون محیطی قرار گرفته‌اند، ایجاد نمی‌کند.

تشکر و قدردانی:

این پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه شهید بهشتی با کد IR.SBMU.REC.1401.030 تأیید و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران با شناسه IRCT20220708055415N1 ثبت شده است. مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری خانم معصومه کامیاب نیا است. از ریاست و کارکنان محترم مرکز تحقیقات و بخش پیوند سلول‌های بنیادی خون ساز بیمارستان طالقانی تهران که امکان انجام این مطالعه را فراهم نمودند، تشکر و قدردانی می شود.

تعارض منافع:

بدین وسیله نویسندگان تصریح می نمایند که هیچگونه تضاد منافعی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

References:

1- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
2- Morales-Rodriguez E, Pérez-Bilbao T, San Juan AF, Calvo JL. Effects of Exercise Programs on Physical Factors and Safety in Adult Patients with Cancer and Haematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health 2022;19(3):1288.
3- Reca R, Wysoczynski M, Yan J, Lambris JD, Ratajczak MZ. The role of third complement component (C3) in homing of hematopoietic stem/progenitor cells into bone marrow. Current Topics in Complement. 2006;3:51-5.
4- National Heart,lung and Blood Institue; Available from:https://www.nhlbi.nih.gov/health/thrombocytopenia.
5- lab tests online.org.uk; Available from: https://labtestsonline.org.uk/tests/platelet-count.
6- Dimeo FC, Tilmann MH, Bertz H, Kanz L, Mertelsmann R ,Keul J. Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. Cancer. 1997;79(9):1717-22.
7- Stout NL, Brown JC, Schwartz AL, Marshall TF, Campbell AM, Nekhlyudov L, et al. An exercise oncology clinical pathway: Screening and referral for personalized interventions. Cancer. 2020;126(12):2750.
8- Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. J Biotechnol Biomed 2010;2010.
9- Farrell PA, Joyner MJ, Caiozzo V. ACSM's advanced exercise physiology: Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2011.
10- Mak TW, Saunders ME, Jett BD. Primer to the immune response: Newnes; 2013.
11- Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. J Appl Physiol. 2017;122(5):1077-87.
12-Pedersen BK. Exercise and cytokines. Immunol Cell Biol. 2000;78(5):532-5.
13- Nicola NA, Babon JJ. Leukemia inhibitory factor (LIF). Cytokine Growth Factor Rev. 2015;26(5):533-44.
14- Baker J, De Lisio M, Parise G. Endurance exercise training promotes medullary hematopoiesis. FASEB J. 2011;25(12):4348-57.
15- Whetton AD, Graham GJ. Homing and mobilization in the stem cell niche. Trends Cell Biol. 1999;9(6):233-8.
16-Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med Overseas Ed Overseas ed. 2006;354(17):1813-26.
17- Bonsignore MR, Morici G, Santoro A, Pagano M, Cascio L, Bonanno A, et al. Circulating hematopoietic progenitor cells in runners. J Appl Physiol . 2002;93(5):1691-7.
18- Wardyn GG, Rennard SI, Brusnahan SK, McGuire TR, Carlson ML ,Smith LM, et al. Effects of exercise on hematological parameters, circulating side population cells, and cytokines. Exp Hematol. 2008;36(2):216-23.
19- National Cancer Institute; [Available from: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries./
20- Ratajczak M. A novel view of the adult bone marrow stem cell hierarchy and stem cell trafficking. Leukemia. 2015;29(4):776-82.
21- Pescatello LS, Riebe D, Thompson PD. ACSM's gudl Exerc test & prscrptn: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 3 p.
2۲- Baumann F, Kraut L, Schüle K, Bloch W, Fauser A. A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing

haematopoietic stem cell transplantation. BMT . 2010;45(2):355-62.
۲۳- Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. Blood. 1997;90(9):3390-4.
24- Wingard JR, Wood WA, Martens M, Le-Rademacher J, Logan B, Knight JM, et al. Pretransplantation exercise and hematopoietic cell transplantation survival: a secondary analysis of Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0902). Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(1):161-4.
25- Keser I, Suyani E, Aki SZ, Sucak AGT. The positive impact of regular exercise program on stem cell mobilization prior to autologous stem cell transplantation. Transfus Apher Sci. 2013;49(2):302-6.
26- Kiss J, Rybka W, Winkelstein A, deMagalhaes-Silverman M, Lister J, D'Andrea P, et al. Relationship of CD34+ cell dose to early and late hematopoiesis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. BMT. 1997;19(4):303-10.
27- Wang J-S, Lee M-Y, Lien H-Y, Weng T-P. Hypoxic exercise training improves cardiac/muscular hemodynamics and is associated with modulated circulating progenitor cells in sedentary men. Int J Cardiol. 2014;170(3):315-23.
28- Emmons R, Niemiro GM, Owolabi O, De Lisio M. Acute exercise mobilizes hematopoietic stem and progenitor cells and alters the mesenchymal stromal cell secretome. J Appl Physiol. 2016;120(6):624-32.
29- Möbius-Winkler S, Hilberg T, Menzel K, Golla E, Burman A, Schuler G, et al. Time-dependent mobilization of circulating progenitor cells during strenuous exercise in healthy individuals. J Appl Physiol. 2009;107(6):1943-50.
30- Hayes S, Rowbottom D, Davies P, Parker T, Bashford J. Immunological changes after cancer treatment and participation in an exercise program. Med Sci Sports Exerc. 2003;35(1):2-9.
31- Persoon S, Kersten MJ, van der Weiden K, Buffart LM, Nollet F, Brug J, et al. Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2013;39(6):682-90.
32- Wiskemann J, Huber G. Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. BMT. 2008;41(4):321-9.

Original Article

The effect of regular aerobic exercise on the production of hematopoietic stem cells, white blood cells and hemoglobin in patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation

Masoomeh Kamyabnia, Farshad GHazalian, Abbas Hajifathali, Shahram Sohaily, Mandana Gholami

Received:2023-03-05 Revised:2023-05-10 Accepted: 2023-05-14

1. Department of Physical Education and Sports Sciences, Science and Research Unit, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2. Associate Professor, Department of physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
3. Professor, hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Assistant Professor, Department of physical Education and Sport Sciences, Shahr-e-Qods Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
5. Associate Professor, Department of physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.20, No.3, Fall 2022

Abstract:

Pars J Med Sci 2022;20(3):41-49

Introduction:
Regular exercise is considered as a physiological stimulus for the release of hematopoietic stem cells from the bone marrow. The aim of this study is to determine the effect of one week of aerobic training on the production of CD34+ hematopoietic cells and the amount of white blood cells and hemoglobin after autologous transplantation in leukemia patients.

Materials and Methods:
In this semi-experimental study, 39 patients who were candidate for autologous stem cell transplantation referred to Taleghani Hospital were randomly divided into two experimental and control groups. The experimental group exercised on the treadmill with an intensity of 40-60% of the reserve heart rate for one week. But the control group did not receive any intervention. The blood sample was taken from each patient immediately after training and at the time of hospitalization and discharge. T-test was used to analyze the data using SPSS22 software.

Results:
The number of CD34+ cells increased after training in both groups (P >0.0001), But there was no significant difference between the two groups. The amount of white blood cells did not increase significantly in two groups. The amount of hemoglobin decreased significantly in both groups (P>0.05). However, at the time of discharge, there was no significant difference between the two groups in the amount of white blood cells and hemoglobin.

Conclusion:
Although the combination of G-CSF treatment and aerobic exercise does not facilitate faster recovery of blood cells, it does not delay recovery and does not pose a risk to patients who underwent autologous peripheral blood stem cell transplantation.

Keywords: Aerobic Exercise, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Leukocyte, Hemoglobin, Autologous Transplantation

* Corresponding author Email: Phdghazalian@gmail.com