Downloaded from ijbd.ir at 9:00 +0430 on Wednesday August 15th 2018

ORIGINAL ARTICLE

Iranian Quarterly Journal of Breast Disease 2018; 11(1):7.

Changes in Monocyte Populations Following Acute Aerobic Exercise in Breast Cancer Survivors

Khosravi N: Physical Education & Sport Sciences Department, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran & Department of Exercise & Sport Science, Exercise Oncology Research Laboratory, University of North Carolina, Chapel Hill, NC USA
Hanson ED: Department of Exercise & Sport Science, Exercise Oncology Research Laboratory, University of North Carolina, Chapel Hill, NC USA
Farajivafa V: Physical Education & Sport Sciences Department, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran & Department of Exercise & Sport Science, Exercise Oncology Research Laboratory, University of North Carolina, Chapel Hill, NC USA
Agha-Alinejad H: Physical Education & Sport Sciences Department, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
Haghighat S: Quality of Life Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran
Molannouri Shamsi M: Physical Education & Sport Sciences Department, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
Evans WS, Lee JT, Danson E, Wagoner CW, Harrell EP: Department of Exercise & Sport Science, Exercise Oncology Research Laboratory, University of North Carolina, Chapel Hill, NC USA
Nyrop KA, Muss HB: Department of Hematology Oncology University of North Carolina, Chapel Hill, NC USA
Bartlett DB: Department of Medicine, Duke University, Durham NC, USA
Battaglini CL: Department of Exercise & Sport Science, Exercise Oncology Research Laboratory, University of North Carolina, Chapel Hill, NC USA

Corresponding Author: Hamid Agha-Alinejad, halinejad@modares.ac.ir

Archive of SID

Abstract

Introduction: Exercise is now strongly recommended for breast cancer patients to improve their overall health and quality of life. Monocytes play an important role in the cancer immune system and a better understanding of how acute exercise alters the monocyte subsets would aid in exercise prescription.

Methods: Ten breast cancer survivors (age: 59 ± 7.1) who completed their primary cancer treatment within the previous year were evaluated in this study. Using flow cytometry, monocyte subset percentages were evaluated before, immediately after, and 1 hour after 45 minutes of acute, intermittent exercise. Exercise intensity was 60% of peak wattage obtained from a cardiopulmonary exercise test.

Results: The percentage of $CD14^+$ monocytes and $CD14^+CD16^-$ monocyte subsets changed significantly across the trial (p= 0.016 and p = 0.016, respectively), with a small, non-significant increase immediately after exercise ($CD14^+$: 9%, p= 0.314; $CD14^+CD16^-$: 5%, p= 0.594) followed by a larger significant decrease 1 hour after exercise relative to baseline ($CD14^+$: -26%, p= 0.015; $CD14^+CD16^-$: -28%, p= 0.021). $CD14^+CD16^+$ subpopulation showed a tendency to change across the trial but this did not quite reach significance (p= 0.097).

Conclusion: These findings suggest that acute intermittent exercise mobilizes $CD14^+$ monocytes and $CD14^+CD16^-$ monocyte subsets in breast cancer survivors in a manner that is comparable to previous reports in healthy individuals. Further studies are warranted to determine the functionality of the mobilized monocytes and the effects of exercise training.

Keywords: Exercise, Breast Cancer, Monocyte, Immune System

www.SID.ir

مقاله پژوهشی

فصلنامهٔ بیماری‌های پستان ایران، سال یازدهم، شماره اول، بهار ۱۳۹۷؛ (۱۶-۸)

تاریخ ارسال: ۹۶/۱۲/۱۳ | تاریخ پذیرش: ۹۷/۲/۱۸

تاثیر یک وهله ورزش تناوبی هوازی بر زیرگروه‌های مونوسیت‌ها در بیماران مبتلا به سرطان پستان

نسیم خسروی: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

اریک هنسن: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، آزمایشگاه تحقیقات ورزش و سرطان، دانشگاه کارولینای شمالی، چپل هیل، ایالات متحده آمریکا

وحید فرجی‌وفا: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران و گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، آزمایشگاه تحقیقات ورزش-سرطان شناسی، دانشگاه کارولینای شمالی، چپل هیل، ایالات متحده آمریکا

حمید آقا علی‌نژاد*: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

شهپر حقیقت: گروه پژوهشی کیفیت زندگی مبتلایان به سرطان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

مهدیه ملانوری شمسی: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی،دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

ویلیام ایوانز، جردن لی، ایلای دنسون، چاد واگونر، الیزابت هارل: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، آزمایشگاه تحقیقات ورزش و سرطان، دانشگاه کارولینای شمالی، چپل هیل، ایالات متحده آمریکا

کریستین نایروپ، هی موس: گروه هماتولوژی آنکولوژی دانشگاه کارولینای شمالی، چپل هیل، ایالات متحده آمریکا

دیوید بارتلت: گروه پزشکی، دانشگاه دوک، دورهام، ایالات متحده آمریکا

کلودیو باتاگلینی: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، آزمایشگاه تحقیقات ورزش و سرطان، دانشگاه کارولینای شمالی، چپل هیل، ایالات متحده آمریکا

Downloaded from ijbd.ir at 9:00 +0430 on Wednesday August 15th 2018

Archive of SID

چکیده

مقدمه: امروزه ورزش برای بهبود کیفیت زندگی و سلامت عمومی بیماران مبتلا به سرطان پستان قویا توصیه می‌شود. مونوسیت‌ها نقش بسیار مهمی در ایمنی این بیماران ایفا می‌کنند و درک بهتر پاسخ این سلول‌ها به ورزش می‌تواند در تجویز هرچه بهتر ورزش در این بیماران کمک کند. هدف این مطالعه بررسی تغییرات زیرگروه‌های مختلف مونوسیت‌ها در پی یک وهله ورزش تناوبی هوازی در بیماران مبتلا به سرطان پستان است.

روش بررسی: ده بیمار مبتلا به سرطان پستان که درمان‌های اولیه آنها حداکثر در طی سال گذشته به اتمام رسیده بود وارد مطالعه شدند. در ابتدا از بیماران یک آزمون قلبی- تنفسی برای برآورد حداکثر اکسیژن مصرفی آنها گرفته شد سپس براساس آن یک ورزش تناوبی با ۶۰٪ حداکثر بارکاری به دست آمده انجام شد. مونوسیت‌ها قبل، بلافاصله و یک ساعت بعد از آن با فلوسایتومتری مورد بررسی قرار گرفتند. برای بررسی اثر زمان بر تغییرات مونوسیت‌ها و زیر دسته‌های آن از آزمون فریدمن استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سنی شرکت‌کنندگان ۷٫۱±۵۹ بود. در پاسخ به ورزش تغییرات معناداری در درصد مونوسیت‌های CD14+(p=0.016) و CD14+CD16- (p=0.016) مشاهده شد. به این صورت که در ابتدا افزایش ($CD14^+$: 9%, p= 0.314) ($CD14^+$: -26%, p= 0.015; $CD14^+CD16^-$: -28%, p= 0.021) و سپس رو به کاهش ($CD14^+CD16^-$: 5%, p= 0.594) گذاشتند. مونوسیت‌های CD14+CD16+ هم تغییراتی داشتند هر چند این تغییرات از نظر آماری معنادار نبود (p= 0.097).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان گفت که یک جلسه ورزش تناوبی با افزایش درصد مونوسیت‌های CD14+ و CD14+CD16- بلافاصله پس از ورزش و کاهش آن در یک ساعت بعد همراه است. اما به نظر می‌رسد مونوسیت‌های CD14+CD16+ پاسخ معناداری به یک جلسه ورزش نمی‌دهند. مطالعات بیشتری لازم است تا عملکرد این تغییرات در پاسخ به ورزش و تاثیر تمرین ورزشی در این بیماران بررسی شود.

واژه‌های کلیدی: ورزش، سرطان پستان، مونوسیت، سیستم ایمنی

* نشانی نویسنده مسئول: تهران، تقاطع بزرگراه جلال آل احمد و چمران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، حمید آقاعلی‌نژاد.
نشانی الکترونیک: halinejad@modares.ac.ir

www.SID.ir

Downloaded from ijbd.ir at 9:00 +0430 on Wednesday August 15th 2018

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در بین زنان است. این بیماری پس از سرطان ریه، کشنده‌ترین نوع سرطان در بین زنان نیز محسوب می‌شود (۱). با این وجود مرگ و میر ناشی از سرطان پستان به علت بهبود روش‌های تشخیصی و درمانی در سال‌های اخیر کاهش یافته است اما افزایش طول عمر این بیماران موجب ایجاد چالش‌های جدید در سیستم‌های مراقبتی و بهداشتی شده است. بی‌توجهی به این افراد و رها کردن آنها در پی درمان‌های معمول و سخت، موجب کاهش چشمگیر کیفیت زندگی آنها می‌شود (۲). ورزش به عنوان یک رفتار قابل تغییر برای بهبود سلامت عمومی و افزایش کیفیت زندگی، قویا برای این بیماران توصیه می‌شود (۳). یکی از اجزایی که به نظر می‌رسد ورزش می‌تواند بر آن مؤثر باشد سیستم ایمنی در این بیماران است (۴، ۵). سیستم ایمنی نقش بسیار مهمی در ابتلا و پیش آگهی بیماری سرطان پستان دارد (۶). یکی از مهم‌ترین سدهای دفاعی اولیه مونوسیت‌ها هستند که نقش مهمی در دفاع بر علیه بدخیمی‌ها دارند (۷). مونوسیت‌ها بر هم کنش‌های مختلفی با سایر اجزای سیستم ایمنی دارند و قادر به راه‌اندازی واکنش‌های مختلفی در بافت تومور هستند (۸). مونوسیت‌های را می‌توان با شاخص +CD14 شناسایی کرد و آنها را به دو زیردسته تقسیم کرد: ۱) مونوسیت‌های-CD14+CD16 که به‌عنوان مونوسیت‌های کلاسیک شناخته می‌شوند و بخش عمده آنها را تشکیل می‌دهند و ۲) مونوسیت‌های +CD14+CD16 که زیرگروه کوچک‌تری از دسته قبل هستند و به عنوان مونوسیت‌های التهابی شناخته می‌شوند (۹). افزایش مونوسیت‌های التهابی +CD14+CD16 در برخی از بیماری‌هایی مانند سرطان گزارش شده است (۱۰).

یک جلسه فعالیت ورزشی با تغییراتی در سلول‌های سیستم ایمنی از جمله مونوسیت‌ها همراه است. به دنبال یک جلسه ورزش، مونوسیتوز (افزایش سلول‌های مونوسیت) در افراد سالم گزارش شده است که می‌تواند تا دو ساعت ادامه داشته باشد (۱۱). هر چند مطالعاتی نیز تغییر در مونوسیت‌ها در زنان را به دنبال یک وهله ورزش متوسط را غیرمعنادار گزارش کرده‌اند (۱۲). با توجه به اینکه بیماران مبتلا به سرطان پستان درمان‌های متعددی دریافت می‌کنند و این ممکن است ماهیت پاسخ سیستم ایمنی آنها را به ورزش تغییر دهد، بنابراین ضرورت دارد تا مکانیسم‌های دقیق سلولی مولکولی این فرآیند به دقت آشکارشوند. بنابر اطلاعات ما، تا کنون هیچ تحقیقی در این مورد در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام نشده است. بدیهی است آشکار شدن این مکانیسم‌ها و شناسایی رفتار مونوسیت‌ها و زیر گروه‌های مختلف آن که هر کدام ویژگی‌های مختلفی دارند در پاسخ به یک وهله ورزش می‌تواند راه‌گشای ارزشمندی در تدوین پروتکل‌های موثر ورزشی در این بیماران باشد. هدف از انجام این تحقیق اکتشافی این است که پاسخ زیرگروه‌های مختلف مونوسیت‌ها در بیماران مبتلا به سرطان پستان در طی یک وهله فعالیت ورزشی هوازی مشخص و با پاسخ افراد سالم مقایسه شود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه پیش‌آزمون-پس‌آزمون اکتشافی است و در بین سال‌های ۲۰۱۶ تا ۲۰۱۸ در Chapel Hill, North Carolina, USA انجام شده است.

شرکت‌کنندگان: ده زن که برای آنها تشخیص سرطان پستان داده شده بود وارد این مطالعه شدند. همه بیماران در مرحله یک، دو یا سه بیماری بوند و درمان‌های اصلی خود شامل جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی را به پایان رسانده بودند و بیشتر از یک سال از آخرین درمان آنها نگذشته بود. همه بیماران از بیمارستان the North Carolina Cancer Hospital (Chapel Hill, NC, USA) و برای شرکت در برنامه the Get REAL and HEEL breast cancer rehabilitation program گردآوری شدند. پروتکل طرح به‌وسیله the Oncology Protocol Review Committee at the Lineberger Comprehensive Cancer Center and by the UNC Institutional Review Board تایید شد. همه شرکت‌کنندگان در ابتدا فرم رضایت‌نامه تایید شده در کمیته اخلاق را امضا کردند. مداخله یک جلسه فعالیت ورزشی تناوبی هوازی بود و برای انجام بررسی‌های مورد نظر، بیمارن سه جلسه در طی روزهای جداگانه به the Exercise Oncology Laboratory Research آمده و ارزیابی‌های لازم روی آنها انجام شد.

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from ijbd.ir at 9:00 +0430 on Wednesday August 15th 2018

جلسه اول: ارزیابی اولیه و آشنایی

در این جلسه بیماران براساس راهنمای ACSM[1] مورد بررسی پزشکی قرار گرفتند تا مشخص شود برای انجام ورزش و تست ورزشی مشکلی نداشته باشند (۱۳). این ارزیابی‌ها شامل EKG[2] استراحتی، تاریخچه پزشکی، و پرسشنامه the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q) بود. همه این ارزیابی‌ها و نتیجه آنها توسط یک پزشک تایید شد. پس از ارزیابی‌ها بیماران با نحوه انجام تست آمادگی قلبی تنفسی (CPET)[3] آشنا شدند. برای این کار ابتدا بیماران ماسک مناسب خود را پوشیدند. ارتفاع صندلی مناسب برای هر بیمار مشخص و ثبت شد. سپس بیماران شروع به پدال زدن کردند. آشناسازی با تست زمانی پایان داده شد که بیماران به ۷۵٪ ضربان قلب ذخیره خود رسیده باشند.

جلسه دوم: تست آمادگی قلبی تنفسی (CPET)

در جلسه دوم بیماران به آزمایشگاه بازگشتند تا برای آنها CPET انجام شود. از بیماران درخواست شد تا دو ساعت قبل از تست از خوردن غذا یا قهوه پرهیز کنند و حداقل از ۱۲ ساعت قبل نیز ورزش نکنند. تست CPET روی دوچرخه کارسنج و با پروتکل رمپ افزایش ۱۵ وات در دقیقه انجام شد. در ابتدا بیماران به مدت ۵ دقیقه آهسته پدال زدند تا گرم شوند و سپس تست بر اساس پروتکل و با رعایت استانداردهای ACSM (۱۳) انجام شد. گازهای تنفسی در طول کل زمان تست جمع‌آوری و توسط سیستم متابولیک (Parvo Medics, Salt Lake City, UT) TrueMax 2400 آنالیز شد. فشارخون بیماران قبل از آغاز تست و بلافاصله پس از اتمام تست اندازه‌گیری و ثبت شد. ضربان قلب و میزان فشار درک شده (RPE)[4] در طول کل زمان تست پایش و به صورت مرتب ثبت شد. تست زمانی به اتمام می‌رسید که یا بیماران به خستگی رسیده باشند و یا محقق تصمیم به تمام کردن آن بگیرد که معمولا در هنگامی رخ می‌داد که علی‌رغم افزایش بار کار، اکسیژن مصرفی کاهش می‌یافت. همچنین درصورتی که علایمی غیرعادی نظیر تغییر و نامنظم شدن ضربان قلب مشاهده می‌شد تست قطع می‌شد. و در نهایت VO2peak با استفاده از متوسط سه پیک VO2 ثبت شده محاسبه شد. بارکاری که هنگام پایان تست ثبت می‌شد به عنوان بارکاری حداکثر (PW)[5] در نظر گرفته شد. ۶۰٪ از PW به عنوان بارکاری مدنظر برای وهله ورزشی روز سوم در نظر گرفته شد.

جلسه سوم: وهله ورزشی

در جلسه سوم بیماران یک وهله ورزشی انجام دادند. از بیماران خواسته شد تا از ۲ ساعت قبل از جلسه ورزشی از نوشیدن قهوه و مواد کافئین دار و از ۲۴ ساعت قبل از انجام ورزش خودداری کنند. قبل از شروع ورزش یک کاتتر در رگ بیماران قرار داده شد. بیماران پس از کاتترگذاری به مدت ۵ دقیقه دراز کشیدند و علایم حیاتی آنها کنترل شد. پس از آن اولین خونگیری انجام شد. سپس بیماران به چرخ کارسنج منتقل شدند تا وهله ورزشی آغاز شود. برای بررسی مورد نظر از یک وهله ورزش تناوبی هوازی استفاده شد زیرا مطالعات نشان داده‌اند که پاسخ سلول‌های ایمنی در این نوع ورزش بیشتر از ورزش‌های پیوسته است (۱۴).

در شروع برای گرم کردن بیماران به مدت یک دقیقه بدون هیچ مقاومتی و یک دقیقه بعدی با ۵۰٪ PW محاسبه شده به پدال زدن پرداختند. وهله ورزشی از ده اینتروال ۳ دقیقه‌ای با ۶۰٪ PW و ۱,۵ دقیقه استراحت در بین اینتروال‌ها تشکیل شده بود. کل وهله ورزشی در مدت ۴۵ دقیقه کامل می‌شد. بلافاصله پس از اتمام ورزش خونگیری دوم انجام شد.

سپس بیماران به صندلی راحتی منتقل شدند تا به مدت یک ساعت استراحت کنند. علایم حیاتی بیماران مجددا کنترل شد. در مدت ریکاوری آنها اجازه داشتند تنها آب بخورند و از خوردن غذا و قهوه منع شدند. در پایان یک ساعت ریکاوری مجددا خونگیری انجام شد. همه نمونه‌های خونی در یخ نگه‌داری می‌شد تا زمان انتقال به The Applied Physiology Laboratory in the Department of Exercise and Sport Science at UNC-Chapel Hill برسد.

رنگ‌آمیزی سلولی: دو میلی‌لیتر خون کامل محیطی در لوله‌های هپارینه جمع‌آوری شد. صد میکرولیتر RPMI در تیوپ‌ها ریخته شد تا بستری برای سلول‌ها در طول

[1] American College of Sports Medicine
[2] Electrocardiogram
[3] Cardiopulmonary exercise test
[4] Rate of Perceived Exertion
[5] Peak Wattage

www.SID.ir

Downloaded from ijbd.ir at 9:00 +0430 on Wednesday August 15th 2018

انکوباسیون فراهم شود. سپس صد میکرولیتر از خون هپارینه در داخل تیوپ‌ها ریخته شد تا برای رنگ‌آمیزی آماده شوند. نمونه‌های خون با 1 µg/ml LPS (eBioscience, San Diego, CA, USA) تحریک شدند. برای کنترل یک نمونه بدون تحریک LPS نیز آماده رنگ‌آمیزی شد. پس از آن نمونه‌ها به مدت چهار ساعت در درمای ۳۷ درجه و با 5% CO2 انکوبه شدند. پس از پایان چهار ساعت، نمونه‌ها بلافاصله با CSB شسته شدند.

برای شناسایی مونوسیت‌ها نمونه‌ها با CD14/pacific blue (Biolegend, San Diego, CA, USA) و CD16/PE cy7 (Biolegend, San Diego, CA, USA) به مدت ۲۰ الی ۳۰ دقیقه در تاریکی و دمای اتاق انکوبه شدند. پس از آن برای حذف گلبول‌های قرمز از خون، نمونه‌ها با ۲ میلی‌لیتر red blood cell lysis buffer (Biolegend, San Diego, CA, USA) به مدت ۱۰ دقیقه در تاریکی و دمای اتاق انکوبه شدند. پس از آن نمونه‌ها با PBS شسته شدند. در انتها سلول‌ها مجدداً با PBS شسته شدند و در ۲۰۰ میکرولیتر CSB معلق شده و با دستگاه فلوسایتومتری بررسی شدند.

فلوسایتومتری: نمونه‌ها با دستگاه BD LSR Fortessa (BD, Bioscience, CA, USA) بررسی و با نرم افزار FlowJo v10 software (FlowJo, LLC Ashland, Oregon, USA) تجزیه وتحلیل شد. سلول‌های منفرد با استفاده از forward scatter characteristics for area (FSC-A) و height (FSC-H) شناسایی شدند.

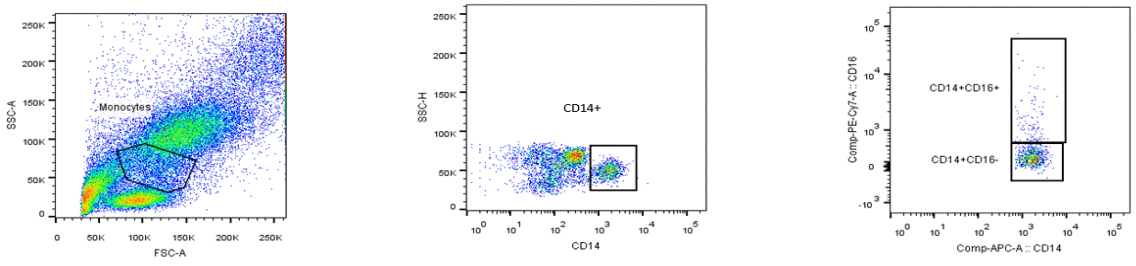
سپس مونوسیت‌ها براساس forward scatter area (FSC-A) vs. side scatter area (SSC-A) شناسایی شدند. برای شناسایی زیرگروه مونوسیت‌ها از CD14 و CD16 استفاده شد. استراتژی شناسایی مونوسیت‌ها در شکل شماره ۱ نشان داده شده است.

برای افزایش دقت فلوسایتومتری از flow cytometry compensation beads (Invitrogen™, Thermo Fisher, USA) برای کنترل تک رنگ استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری: با توجه به نوع مطالعه که یک مطالعه اکتشافی است، محققان حجم نمونه ۱۰ نفر را در نظر گرفتند تا درگام اول به بررسی مکانیسم‌های مورد نظر بپردازند و براساس نتایج اولیه، مطالعات بیشتر با حجم نمونه بزگتر انجام شود.

اثر زمان (قبل، بلافاصله و یک ساعت بعد از وهله ورزشی) بر تغییرات مونوسیت‌ها و زیرگروه‌های مختلف آن شامل سلول‌های CD14+، CD14+CD16+ و CD14+CD16- مورد بررسی قرار گرفت. برای بررسی تغییرات متغییرهای مورد نظر در طی زمان از آزمون فریدمن استفاده شد. در مواردی که نتیجه تست فریدمن معنادار بود، آزمون ویلکاکسون انجام شد تا تفاوت بین گروه‌ها به صورت دو به دو مقایسه شوند. سطح معناداری ۰/۰۵ برای همه آزمون‌ها در نظر گرفته شد. همه تجزیه و تحلیل‌ها با استفاده از SPSS version 22 انجام شد.

شکل ۱: استراتژی شناسایی مونوسیت‌ها



یافته‌ها

شرکت‌کنندگان در این طرح ۱۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان مرحله یک تا سه با میانگین سنی ۷/۱±۵۹ بودند که درمان‌های ابتدایی خود شامل جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی را حداکثر در طی یک سال گذشته تمام کرده بودند. مشخصات جمعیتی و بالینی این افراد در جدول ۱ ارایه شده است.

مونوسیت‌های CD14+: تاثیر یک جلسه ورزش تناوبی بر تغییرات زیر دسته‌های مختلف سلول‌های مونوسیت در

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from ijbd.ir at 9:00 +0430 on Wednesday August 15th 2018

جدول‌های ۲ و ۳ نشان داده شده است. نتایج نشان داد که اثر زمان بر تغییرات مونوسیت‌های+CD14 معنادار بود (p=0.016). الگوی تغییرات این دسته از سلول‌ها به این صورت بود که بلافاصله بعد از ورزش افزایش یافتند (+9%, p=0.314) و یک ساعت پس از ورزش به میزان کمتر از میزان اولیه بازگشتند (-26%, p=0.015) (شکل ۱-۲).

جدول ۱: مشخصات جمعیتی و بالینی شرکت‌کنندگان در طرح

	میانگین	انحراف معیار
سن (سال)	۵۹	۷/۱
درصد چربی بدن (٪)	۴۲/۳	۴/۶
وزن (kg)	۷۷/۳	۱۳/۳
VO2peak (mL/kg/min)	۲۰/۰۱	۳/۸
	تعداد	**درصد**
نژاد		
سفیدپوست	۸	۸۰
آفریقایی-آمریکایی	۲	۲۰
مرحله بیماری		
۱	۲	۲۰
۲	۶	۶۰
۳	۲	۲۰
وضعیت یائسگی		
یائسه	۶	۶۰
غیریائسه	۴	۴۰

VO2 peak, peak oxygen consumption

اعداد برای داده‌های پیوسته به صورت میانگین و انحراف معیار و برای داده‌های گسسته به صورت تعداد و درصد نمایش داده شده است

جدول ۲: تغییرات زیر گروه‌های مختلف مونوسیت‌ها به دنبال یک وهله ورزش تناوبی

	قبل از ورزش	بلافاصله بعد از ورزش	یک ساعت بعد از ورزش	P value
مونوسیت‌های +CD14 (٪)	۲۲/۵±۹/۹	۲۴/۵±۱۴/۲	۱۶/۵±۸/۶	*۰/۰۱۶
مونوسیت‌های -CD14+CD16 (٪)	۱۹/۴±۸/۹	۲۰/۳±۱۲/۹	۱۳/۸±۷/۵	*۰/۰۱۶
مونوسیت‌های +CD14+CD16 (٪)	۲/۶±۱/۴	۳/۳±۱/۷	۲/۲±۱/۳	۰/۰۹۷

*معنادار از نظر آماری

جدول ۳: داده‌های آزمون تعقیبی

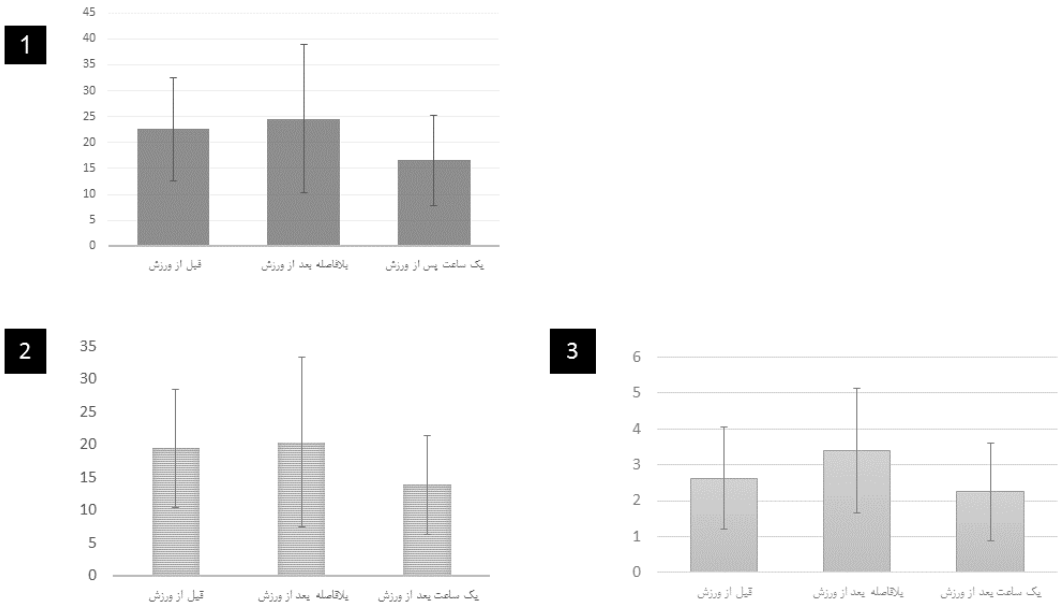
		مونوسیت‌های +CD14 (٪)	مونوسیت‌های -CD14+CD16 (٪)
		P value	P value
قبل از ورزش	بلافاصله بعد از ورزش	۰/۳۱۴	۰/۵۹۴
بلافاصله بعد از ورزش	یک ساعت پس از ورزش	*۰/۰۲۸	*۰/۰۲۸
یک ساعت پس از ورزش	قبل از ورزش	*۰/۰۱۵	*۰/۰۲۱

*معنادار از نظر آماری

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from ijbd.ir at 9:00 +0430 on Wednesday August 15th 2018



شکل ۲: تغییرات سلول‌های مونوسیت به دنبال یک وهله ورزش تناوبی ۱-۲) مونوسیت‌های +CD14 (٪) ۲-۲) مونوسیت‌های -CD14+CD16 (٪) و ۳-۲) مونوسیت‌های +CD14+CD16 (٪)

مونوسیت‌های -CD14+CD16: تغییرات مونوسیت‌های CD14+CD16- نیز معنادار بود (p=0.016) به این صورت که بلافاصله بعد از ورزش افزایش کم (+5%, p=0.594) و در یک ساعت بعد کاهش معناداری داشتند (-28%, p=0.021) (شکل ۲-۲).

مونوسیت‌های +CD14+CD16: این دسته از مونوسیت‌ها نیز تغییراتی داشتند هر چند این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود (p=0.097). الگوی تغییرات این دسته از مونوسیت‌ها نیز مانند دو دسته قبل بود به این معنی که بلافاصله بعد از ورزش افزایش (+27%) و در یک ساعت بعد کاهش نشان دادند (-14%) (شکل ۳-۲).

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که یک جلسه ورزش تناوبی با تغییرات معناداری در مونوسیت‌های +CD14 و CD14+CD16- همراه است. این سلول‌ها بلافاصله بعد از ورزش افزایش کم و غیرمعنادار داشته و سپس در یک ساعت بعد شروع به کاهش کردند. الگوی تغییرات مونوسیت‌های CD14+CD16+ نیز شبیه تغییرات مونوسیت‌های دیگر بود به این صورت که بلافاصله بعد ورزش افزایش و در یک ساعت بعد کاهش معناداری داشت. با این وجود مونوسیت‌های CD14+CD16+ بلافاصله بعد از ورزش افزایش بیشتری نسبت به دو گروه دیگر نشان دادند.

به پدیده افزایش مونوسیت‌ها مونوسیتوز گفته می‌شود. مطالعاتی که در این زمینه وجود دارد بیشتر در افراد سالم انجام شده است. مرور مطالعات نشان می‌دهند که به‌صورت کلی یک جلسه ورزش با مونوسیتوز همراه است که می‌تواند تا دو ساعت طول بکشد (۱۱). علت این پدیده جابجا شدن مونوسیت‌ها از قسمت‌های مختلف مانند حواشی عروق به گردش خون است (دمارژیناسیون). این پدیده در اثر تغییرات همودینامیک و/یا تغییر در میزان کورتیزول یا کاتکولامین‌ها رخ می‌دهد. در مطالعه‌ای نشان داده شده است که مصرف بتابلاکرها موجب کاهش مونوسیتوز ناشی از ورزش شده است (۱۱). در مطالعه حاضر نیز مونوسیتوز ۶ درصدی، هر چند غیرمعنادار، در بیماران مبتلا به سرطان پستان دیده شد که در یک ساعت بعد با کاهش ۲۷ درصدی و معناداری همراه بود. همسو با نتایج مطالعه حاضر در مطالعه‌ای بر روی زنان با میانگین سنی ۳۶ سال، نیمن و همکاران نشان دادند که ۴۵ دقیقه راه رفتن با تغییر معناداری در مونوسیت‌ها همراه نبوده است (۱۲). اما الگوی تغییرات در مطالعه

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from ijbd.ir at 9:00 +0430 on Wednesday August 15th 2018

نیمن نیز مانند مطالعه حاضر بوده است به این صورت که بلافاصله بعد از ورزش سلول‌ها کمی افزایش یافته و سپس در یک ونیم ساعت بعد رو به کاهش گذاشتند. در مطالعه دیگری در مردان سالم و جوان نیز گزارش شد که مونوسیت‌ها به دنبال یک وهله ورزش با ۶۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی خود الگوی مشابهی در افزایش بلافاصله بعد از ورزش و کاهش معنادار یک ساعت پس از آن داشتند (۱۵). بنابراین هر چند مطالعه مشابه‌ای برای مقایسه وجود ندارد اما می‌توان گفت در پاسخ به یک وهله ورزش تناوبی با شدت متوسط، سلول‌های مونوسیت در بیماران مبتلا به سرطان پستان که درمان‌های آنها به پایان رسیده است، پاسخ مشابهی در مقایسه با افراد سالم دارد.

در این مطالعه فنوتیپ‌های مختلف مونوسیت‌ها نیز بررسی شدند. مونوسیت‌های CD14+CD16- بخش عمده مونوسیت‌ها را تشکیل می‌دهند و به آنها مونوسیت‌های کلاسیک گفته می‌شود. در مطالعه حاضر دیده شد که به دنبال این ورزش تناوبی تغییرات معناداری در این دسته از سلول‌ها ایجاد شد. الگوی تغییرات این زیرگروه از مونوسیت‌ها از مونوسیت‌های CD14+ تبعیت می‌کرد.

در مطالعه‌ای که توسط شانتسیلا و همکاران ۲۰۱۲ انجام شد نتایج مشابهی در افراد سالم مشاهده شد (۱۶). در این مطالعه به دنبال یک وهله ورزش بر روی نوارگردان مشاهده شد که این سلول‌ها ۱۵ دقیقه بعد از ورزش افزایش یافته و در یک ساعت بعد رو به کاهش گذاشتند (۱۶). بنابراین الگوی تغییرات این زیردسته از مونوسیت‌ها نیز قابل مقایسه با افراد سالم است.

مونوسیت‌های CD14+CD16+ بخش کوچک‌تری از مونوسیت‌ها را تشکیل می‌دهند و در فرآیندها التهابی نقش مهمی دارند. به نظر می‌رسد که مونوسیت‌های CD14+CD16+ سلول‌های بالغ‌تر مونوسیت‌ها باشند که برای ورود به بافت آماده هستند (۱۱). در بسیاری از بیماری‌های بالینی افزایش در این دسته از مونوسیت‌ها گزارش شده است. در یک مطالعه دیده شد که افرادی که دچار تغییرات در قطعه ST نوار قلب شده‌اند تغییرات مرتبطی با تغییرات در این دسته از مونوسیت‌ها دارند (۱۷). در سرطان نیز افزایش این دسته از مونوسیت‌ها گزارش شده است (۹). نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که الگوی تغییرات این سلول‌ها مانند زیردسته‌های دیگر مونوسیت است یعنی بلافاصله بعد ورزش افزایش و سپس رو به کاهش گذاشته است اما تفاوت معناداری در این تغییرات دیده نشد. در مطالعه شانتسیلا و همکاران ۲۰۱۲ نیز تغییرات سلول‌های CD14+CD16+ باوجودی‌که الگوی مشابهی با سایر سلول‌های مونوسیت داشت اما از نظر آماری معنادار نبود (۱۶). هر چند برخی از محققیان بر این عقیده هستند که چون مونوسیت‌های CD14+CD16+ سلول‌های بالغ‌تری هستند بنابراین به احتمال بیشتری در اثر فرآیند مارژیناسیون وارد جریان خون می‌شوند (۱۱). در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد که بلافاصله بعد از ورزش درصد افزایش این دسته از سلول‌ها ۲۷٪ بود که در مقایسه با افزایش ۹ و ۵ درصدی مونوسیت‌های CD14+ و CD14+CD16- بسیار قایل توجه بود.

بنابراین افزایش مونوسیت‌های درگردش به دنبال یک وهله ورزشی در این بیماران را می‌توان مربوط به این دسته از سلول‌ها دانست. با این وجود کاهش این دسته از سلول‌ها در یک ساعت بعد از ورزش در مقایسه با میزان پایه، ۱۴٪ بود در حالی که مونوسیت‌های CD14+ و زیرگروه کلاسیک مونوسیت‌ها کاهش بیشتری نشان دادند (به ترتیب ۲۶ و ۲۸ درصد) و این نشان دهنده این موضوع است که با وجودی‌که در اثر ورزش مونوسیت‌های CD14+CD16- بیشتری وارد جریان خون شده بودند اما برداشت مونوسیت‌های CD14+CD16- بیشتر بود.

در این مطالعه برای اولین بار به بررسی اثر یک وهله ورزش تناوبی بر مونوسیت‌ها و فنوتیپ‌های مختلف آن پرداخته شده است. نتایج حاضر بخشی از مطالعه بزرگتری است که در دانشگاه University of North Carolina, Chapel Hill, USA بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شده است. پیگیری بیماران ادامه دارد و نتایج آن متعاقباً منتشر خواهد شد. با توجه به هدف اولیه که اکتشاف مکانیسم‌های دخیل در این فرآیند بود، گروه کنترل در این مطالعه طراحی نشد. قطعا مطالعات بیشتر با گروه کنترل و در قالب کارآزمایی بالینی تصادفی می‌تواند شواهد موجود در این زمینه را تقویت کند و این می‌تواند بینش ما را برای تجویز هر چه مؤثرتر ورزش در این بیماران افزایش دهد.

Archive of SID

www.SID.ir

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر می‌توان اینطور نتیجه‌گیری کرد که ورزش تناوبی می‌تواند موجب تغییراتی در مونوسیت‌ها شود و این تغییرات قابل مقایسه با افراد سالم است. این یافته‌ها می‌تواند در طراحی تمرین برای این بیماران مورد استفاده قرار بگیرد. نتیجه این مطالعه قطعه‌ای از پازل ورزش، سیستم ایمنی و سرطان است. مطالعات بیشتری نیاز است تا اجزای دیگر این پازل شناسایی و نهایتا نقش ورزش در سیستم دفاعی بیماران مبتلا به سرطان به صورت واضح و دقیق آشکار شود.

تقدیر و تشکر

این مطالعه مستخرج از پایان‌نامه دکتری نسیم خسروی در دانشگاه تربیت مدرس است. که با همکاری University of North Carolina at Chapel Hill انجام شده است.

References

1. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. CA: a cancer journal for clinicians 2014; 64(1):52-62.
2. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of Life in Long-Term, Disease-Free Survivors of Breast Cancer: a Follow-up Study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2002; 94(1):39-49.
3. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. Medicine & Science in Sports & Exercise 2010; 42(7):1409-26.
4. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Mackey JR. Physical exercise and immune system function in cancer survivors: a comprehensive review and future directions. Cancer 2002; 94(2):539-51
5. Kruijsen-Jaarsma M, Revesz D, Bierings MB, Buffart LM, Takken T. Effects of exercise on immune function in patients with cancer: a systematic review. Exerc Immunol Rev 2013; 19:120-43.
6. De Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. Nature reviews cancer 2006; 6(1):24.
7. Adams DO, Hamilton TA. The cell biology of macrophage activation. Annual review of immunology 1984; 2(1):283-318.
8. Richards DM, Hettinger J, Feuerer M. Monocytes and Macrophages in Cancer: Development and Functions. Cancer Microenvironment 2013; 6(2):179-91.
9. Feng AL, Zhu JK, Sun JT, Yang MX, Neckenig M, Wang XW, et al. CD16+ monocytes in breast cancer patients: expanded by monocyte chemoattractant protein-1 and may be useful for early diagnosis. Clinical & Experimental Immunology 2011; 164(1):57-65.
10. Belge KU, Dayyani F, Horelt A, Siedlar M, Frankenberger M, Frankenberger B, et al. The proinflammatory CD14+CD16+DR++ monocytes are a major source of TNF. Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950) 2002; 168(7): 3536-42.
11. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop N, et al. Position statement part one: immune function and exercise 2011.
12. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Donohue KM, Chritton D, Haddock BL, Stout RW, et al. The effects of acute moderate exercise on leukocyte and lymphocyte subpopulations. Medicine and science in sports and exercise 1991; 23(5): 578-85.
13. Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins. 2013.
14. Cameron K. Haematological profiles and polyclonal lymphocyte function in

Downloaded from ijbd.ir at 9:00 +0430 on Wednesday August 15th 2018

Archive of SID

www.SID.ir

continuous and intermittent exercise University of Western Australia 1987.

15. Shinkai S, Shore S, Shek P, Shephard R. Acute exercise and immune function. International journal of sports medicine 1992; 13(06):452-61.

16. Shantsila E, Tapp LD, Wrigley BJ, Montoro-Garcia S, Ghattas A, Jaipersad A, et al. The effects of exercise and diurnal variation on monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates. European journal of clinical investigation 2012; 42(8): 832-9.

17. Tapp LD, Shantsila E, Wrigley BJ, Pamukcu B, Lip GY. The CD14++CD16+ monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patients with ST-elevation myocardial infarction. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH 2012; 10(7):1231-41.

Downloaded from ijbd.ir at 9:00 +0430 on Wednesday August 15th 2018

Archive of SID

www.SID.ir