

تأثیر دوزهای تجمعی دوکسوروبیسین بر مسافت فعالیت بدنی اختیاری در رت های مدل سالمندی فعال

احمد پارسایی فر^۱، ولی الله دبیدی روشن^{۲*}

۱. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

۲. استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: علیرغم مطالعات زیاد در زمینه سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین، تأثیر آن بر عضله اسکلتی در مطالعات داخلی کمتر بررسی شده است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر دوزهای تجمعی دوکسوروبیسین بر مسافت فعالیت بدنی اختیاری در رت های مدل سالمند فعال بود. **روش تحقیق:** تعداد ۲۴ سر رت نژاد ویستار ۱۲ هفته ای به سه گروه سالیین (S)، دوکسوروبیسین (D)، دوکسوروبیسین + فعالیت بدنی اختیاری (DWR) تقسیم شدند. برای ایجاد مدل سالمندی، روزانه ۱۰۰ میلی گرم / کیلوگرم دی گالاکتوز محلول در نرمال سالیین برای ۹ هفته به تمام رت ها تزریق شد. فعالیت بدنی اختیاری بر روی چرخ دوار و همزمان با ۶ هفته آخر القاء سالمندی، به اجرا در آمد. مسافت طی شده توسط آزمودنی ها به صورت روزانه ثبت گردید. در ۱۵ روز پایانی، روزانه ۱ میلی گرم / کیلوگرم دوکسوروبیسین یا سالیین (دوز تجمعی ۱۵ میلی گرم) به شکل درون صفاقی به رت های دریافت کننده دوکسوروبیسین و سالیین تزریق گردید. برای اندازه گیری داده ها از آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری های مکرر و آزمون تحلیل واریانس یک راهه به همراه آزمون تعقیبی LSD استفاده گردید. **یافته ها:** دوکسوروبیسین منجر به کاهش مسافت فعالیت بدنی در رت های گروه DWR شد، اما این کاهش معنی دار نبود ($p < 0/21$). علاوه بر این، دوکسوروبیسین منجر به کاهش معنی دار وزن رت های گروه D ($p < 0/03$) و DWR ($p < 0/01$) در روز پایانی نسبت به هفته هشتم شد. همچنین وزن رت های گروه D ($p < 0/01$) و DWR ($p < 0/02$) نسبت به گروه S در روز پایانی کاهش معنی داری نشان داد. **نتیجه گیری:** دوکسوروبیسین با کاهش وزن و کاهش مسافت فعالیت بدنی اختیاری، رابطه دارد.

واژه های کلیدی: دوکسوروبیسین، سالمندی، فعالیت بدنی اختیاری.

* نویسنده مسئول، آدرس: بابلسر، دانشگاه مازندران، دانشکده علوم ورزشی؛

پست الکترونیک: vdabidiroshan@yahoo.com DOI: 10.22077/jpsbs.2017.250.1105

مقدمه

لذا این عوامل می توانند خستگی ناشی از DOX را در بیماران سالمند، شدیدتر کرده و میزان از کار افتادگی آن ها در انجام امور روزمره زندگی را افزایش دهند. علیرغم نامشخص بودن مکانیسم های دقیق سلولی سمیت عضله اسکلتی ناشی از DOX، گزارش شده است که افزایش تولید گونه های اکسیژن فعال^{۱۵} (ROS)، آسیب اکسایشی^{۱۶}، فعال سازی کالپاین^{۱۷} و سیستم های پرتئولیتیک کاسپاز^{۱۸} و نیز افزایش بیان ژن های اتوفاژی در تارهای عضله اسکلتی؛ با سمیت ناشی از DOX ارتباط دارند (اسمادر و دیگران، ۲۰۱۱).

خستگی اثرات برجسته ای بر توانایی بیماران جهت اجرای فعالیت های روزمره زندگی دارد (استریکر^{۱۹} و دیگران، ۲۰۰۴) و نشان داده شده است که درمان با DOX مستقیماً با عملکرد طبیعی عضله اسکلتی تداخل پیدا می کند (گیلیام و کلایر، ۲۰۱۱؛ بردآل و دیگران، ۲۰۱۶)، به طوری که گزارش شده است حتی یک نوبت تزریق DOX، نیروی عضلات تنفسی را کاهش می دهد (گیلیام و دیگران، ۲۰۰۹؛ گیلیام و کلایر، ۲۰۱۱). علیرغم مطالعات متعددی که ابعاد مختلف درمان با DOX را بر ساختار و عملکرد عضله اسکلتی بررسی کرده اند، اما همچنان پیچیدگی های زیادی در این زمینه وجود دارد. تا آنجا که ما می دانیم، این اولین مطالعه داخلی در این زمینه است که مستقیماً به بررسی تأثیر دوزهای تجمعی^{۲۰} DOX بر مسافت فعالیت بدنی اختیاری^{۲۱} در رت های سالمند می پردازد. با توجه به این که سالمندی به لحاظ مشکلات طبیعی مرتبط با سن در عملکرد عضله اسکلتی، ممکن است بیشتر تحت تأثیر اثرات جانبی درمان با DOX قرار گیرد، در این مطالعه از آزمودنی های مدل سالمندی استفاده شد که این خود ویژگی دیگر مطالعه حاضر است. در این مطالعه فرض شد که درمان با دوزهای تجمعی DOX، مسافت دویدن اختیاری در رت های سالمند را کاهش می دهد؛ لذا تأثیر دوزهای تجمعی DOX بر مسافت فعالیت بدنی اختیاری در رت های مدل سالمندی فعال بررسی گردید.

دوکسوروبیسین^۱ (DOX) به عنوان یک دارو برای درمان موثر انواع سرطان به کار می رود (هایدوک^۲ و دیگران، ۲۰۰۹). با این وجود نشان داده شده است که DOX، اثرات مخربی بر روی بافت ها و ارگان های بدن، از جمله عضله قلبی و اسکلتی دارد (وان نورن^۳ و دیگران، ۲۰۰۹؛ اسمادر^۴ و دیگران، ۲۰۱۱). در همین رابطه، مطالعات متعددی نشان داده اند که DOX می تواند منجر به سمیت عضله اسکلتی^۵ شود (اسمادر و دیگران، ۲۰۱۱؛ گیلیام و کلایر^۶، ۲۰۱۱؛ بردآل^۷ و دیگران، ۲۰۱۶)، به گونه ای که خستگی (گیلیام و کلایر، ۲۰۱۱؛ بردآل و دیگران، ۲۰۱۶)، اختلال عملکرد^۸ (گیلیام و کلایر، ۲۰۱۱؛ بردآل و دیگران، ۲۰۱۶) و از دست رفتن قابل توجه عضله (اسمادر و دیگران، ۲۰۱۱) از پیامدهای آن به شمار می رود. در بیمارانی که تحت درمان با DOX قرار می گیرند، خستگی یکی از اثرات جانبی شایع شیمی درمانی بوده (وان نورن و دیگران، ۲۰۰۹) و به دلیل اثرات مستقیمی که بر روی فعالیت های روزمره زندگی (شوارتز^۹، ۲۰۰۰؛ بردآل و دیگران، ۲۰۱۶) از جمله غذا خوردن، لباس پوشیدن و مراقبت های عمومی از خود (گروو^{۱۰} و دیگران، ۲۰۱۰؛ بردآل و دیگران، ۲۰۱۶) دارد؛ همواره با نگرانی هایی همراه بوده است (شوارتز، ۲۰۰۰؛ بردآل و دیگران، ۲۰۱۶). احتمالاً خستگی ناشی از DOX هم علل جسمی نظیر آنمی، اختلالات متابولیکی، تغذیه نامناسب ناشی از بی اشتها، تهوع، استفراغ؛ و هم علل روانی مثل افسردگی، اضطراب و کمبود خواب دارد (لوپ^{۱۱} و دیگران، ۲۰۰۴). همچنین رهایش سایتوکاین های^{۱۲} التهابی درونزا در بعضی از بیماران نیز بر شدت خستگی تأثیر دارد (گلاسی^{۱۳}، ۲۰۰۱؛ لوپ و دیگران، ۲۰۰۴). مشکلات ناشی از سمیت DOX در عضله اسکلتی ممکن است سالمندان را بیشتر تحت تأثیر قرار دهد، زیرا سالمندی با کاهش توده عضله اسکلتی و نیز کاهش تدریجی در عملکرد عضله، از جمله کاهش ظرفیت تولید نیرو، کاهش سرعت بیشینه کوتاه شدن و کند شدن کلی چرخه انقباض و انبساط همراه است (رایال^{۱۴} و دیگران، ۲۰۰۸).

- | | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| 1. Doxorubicin | 11. Lop |
| 2. Hydock | 12. Cytokines |
| 3. Van norren | 13. Glaspy |
| 4. Smuder | 14. Ryall |
| 5. Skeletal muscle toxicity | 15. Radical oxygen species |
| 6. Gilliam & Ciar | 16. Oxidative damage |
| 7. Bredahl | 17. Calpain |
| 8. Dysfunction | 18. Caspase-3 proteolytic system |
| 9. Schwartz | 19. Stricker |
| 10. Grov | 20. Cumulative dose |

21. Voluntary physical activity

روش تحقیق

کیلوگرم بود.

تمامی داده ها بر اساس میانگین و انحراف معیار گزارش شد (جدول ۱). از آزمون کولموگوروف- اسمیرنوف^۳ جهت بررسی طبیعی بودن توزیع داده ها استفاده گردید. همچنین برای اندازه گیری میزان تغییرات فعالیت بدنی و وزن آزمودنی ها در روزها و هفته های متوالی از آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری های مکرر و برای مقایسه وزن آزمودنی های گروه های مختلف در روز پایانی، از آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی LSD در سطح معنی داری $p \leq 0.05$ استفاده گردید.

یافته ها

مقادیر مسافت طی شده بر روی چرخ دوار توسط رت های گروه DWR طی ۶ هفته و نیز ۱۶ روز آخر و همزمان با تزریق DOX در شکل ۱ و ۲ نشان داده شده است. اطلاعات موجود در شکل ۱ نشان می دهد که مسافت طی شده بر روی چرخ دوار توسط رت های گروه DWR از هفته اول تا هفته چهارم افزایش پیدا کرده است، اما همزمان با شروع تزریق DOX از هفته پنجم و به ویژه هفته ششم، مسافت طی شده کاهش پیدا کرده است. در واقع، DOX منجر به کاهش مسافت دویدن اختیاری در گروه DWR در دو هفته پایانی شد (شکل ۱)، اما این کاهش معنی دار نبود. همچنین به منظور بررسی دقیق تر تأثیر DOX بر روی مسافت طی شده بر روی چرخ دوار، مسافت های طی شده در ۱۶ روز پایانی و همزمان با تزریق DOX در شکل ۲ آورده شده است. همان گونه که مشاهده می شود، علیرغم برخی نوسانات در ۸ روز اول تزریق DOX، مسافت های طی شده از اولین روز تزریق DOX تا روز پایانی به تدریج کاهش یافت، اما این مقادیر به سطح معنی داری نرسید. همچنین اطلاعات مربوط به وزن آزمودنی ها در هر سه گروه در جدول ۱ گزارش شده است. نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری های نشان داد که وزن آزمودنی های گروه D و DWR، به طور قابل توجهی از هفته اول تا هفته هشتم که در واقع اولین هفته تزریق DOX بود، افزایش یافت (به ترتیب $p < 0.01$ و $p < 0.02$). با این حال، از هفته هشتم تا روز پایانی، کاهش معنی دار وزن رت های هر دو گروه D ($p < 0.03$) و DWR ($p < 0.01$) مشاهده شد. علاوه بر این، نتایج بدست آمده از آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که

در تحقیق حاضر که از مطالعات تجربی بود، ۲۴ سر رت نر نژاد ویستار ۱۲ هفته ای از مرکز انستیتو پاستور آمل خریداری و سپس به آزمایشگاه جانوری دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران منتقل شدند. به منظور سازگاری با محیط جدید، ابتدا حیوانات به مدت یک هفته به صورت گروه های ۴ تایی در قفس های مخصوص نگهداری حیوانات و در شرایط کاملاً استاندارد و مطابق با دستورالعمل های نگهداری و استفاده حیوانات آزمایشگاهی آکادمی ملی علوم (گاربر^۱ و دیگران، ۲۰۱۱)، در دمای ۲۴-۲۰ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵۵-۴۵ درصد و چرخه تاریکی/روشنایی ۱۲ ساعته همراه با دسترسی آزاد به آب و غذا؛ نگهداری شدند. پس از سازگاری اولیه با محیط آزمایشگاه، موش ها به سه گروه ۸ تایی شامل گروه سالیین (S)، گروه DOX (D) و گروه DOX + فعالیت بدنی اختیاری (DWR) تقسیم شدند. سالمندی از طریق تزریق روزانه ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم دی گالاکتوز (شرکت سیگما، ساخت کشور آلمان) محلول در نرمال سالیین به شکل درون صفاقی برای مدت ۹ هفته القاء شد (لی^۲ و دیگران، ۲۰۱۴).

شش هفته فعالیت اختیاری دویدن بر روی چرخ دوار اجرا شد. ابتدا حیوانات به مدت یک هفته با نحوه فعالیت بر روی چرخ دوار آشنا شدند. سپس برنامه فعالیت بدنی همزمان با شروع هفته چهارم القاء سالمندی شروع و تا آخر ادامه پیدا کرد. هر یک از رت های گروه تمرینی به صورت انفرادی برای مدت ۶ هفته، در قفس های مجهز به چرخ دوار و شمارشگر مسافت (ساخت دانشکده علوم ورزشی مازندران) قرار گرفتند و مقدار مسافت طی شده توسط هر یک از آن ها هر روز ساعت ۱۶ یادداشت گردید. دستگاه چرخ دوار مورد استفاده، محیطی برابر یک متر داشت که یک شمارشگر مسافت دیجیتالی بر روی آن نصب بود و با هر دور آن، دستگاه شمارشگر مسافت یک متر را ثبت می نمود (هایدوک و دیگران، ۲۰۰۹). در ۱۵ روز آخر به هر یک از موش های دریافت کننده DOX یا سالیین، روزانه ۱ میلی گرم/کیلوگرم داروی DOX (دوکسوروبیسین هیدروکلراید، ساخت کشور استرالیا) یا سالیین به شکل درون صفاقی تزریق شد (هایدوک و دیگران، ۲۰۱۲). هدف از این برنامه، رسیدن به دوز جمعی ۱۵ میلی گرم/

1. Garber

2. Lee

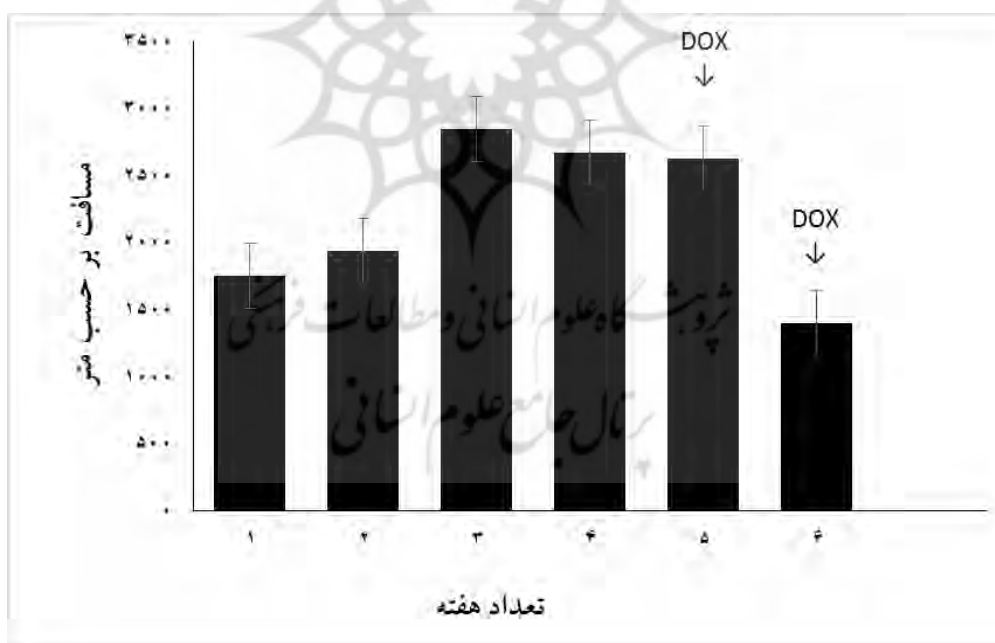
3. Kolmogorov- Smirnov test

کاهش وزن آزمودنی های هر دو گروه D و DWR در روز پایانی گروه DWR در روز پایانی کاهش یافت، اما این مقدار معنی دار نسبت به گروه S معنی دار (به ترتیب $p < 0.001$ و $p < 0.002$) نبود (جدول ۳). این در حالی است که وزن رت های شده است (جدول ۳). همچنین وزن رت های گروه D نسبت به گروه S، تا روز پایانی به افزایش خود ادامه داده است (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد وزن در گروه های سالین، دوکسوروبیسین و دوکسوروبیسین + فعالیت بدنی اختیاری

روز پایانی	هفته هشتم	هفته اول	گروه ها
$381/87 \pm 64/12^*$	$355/12 \pm 57/13^*$	$262/25 \pm 43/87$	سالین (S)
$280/42 \pm 47/74^{* \#}$	$335/57 \pm 41/83^*$	$265/71 \pm 43/62$	دوکسوروبیسین (D)
$301/71 \pm 23/32^{* \#}$	$359/14 \pm 33/43^*$	$276/55 \pm 23/08$	دوکسوروبیسین + فعالیت بدنی اختیاری (D و DWR)

* افزایش معنی دار وزن در هفته هشتم نسبت به هفته اول در هر سه گروه؛ # کاهش معنی دار وزن در روز پایانی نسبت به هفته هشتم در گروه D و DWR؛ * کاهش معنی دار وزن در روز پایانی در گروه های D و DWR نسبت به گروه S.



شکل ۱. مقادیر مسافت طی شده توسط گروه DWR طی ۶ هفته فعالیت بدنی بر روی چرخ دوار. کاهش میزان فعالیت بدنی در هفته پنجم و ششم نسبت به هفته های قبل معنی دار نشده است. (DOX: دوکسوروبیسین)



شکل ۲. مقادیر مسافت طی شده بر روی چرخ دوار توسط گروه DWR در ۱۶ روز آخر و در حین تزریق DOX. اطلاعات جدول حاکی از کاهش غیر معنی دار میزان فعالیت بدنی در روزهای پایانی نسبت به روز قبل از تزریق DOX است. گروه: دوکسوروبیسین + فعالیت بدنی اختیاری. DOX: دوکسوروبیسین.

جدول ۲. نتایج آزمون LSD در خصوص مقایسه زوجی وزن در هفته های مختلف بین گروه های مختلف (مقایسه درون گروهی)

گروه ها	مقایسه های زوجی	تفاضل میانگین ها	سطح معنی داری
گروه دوکسوروبیسین	هفته هشتم - هفته اول	۱۹۴/۱۲ [*]	۰/۰۱
	هفته هشتم - روز پایانی	-۲۹/۳ [#]	۰/۰۰۳
دوکسوروبیسین + فعالیت بدنی اختیاری	هفته هشتم - هفته اول	۱۶۹/۰۱ [*]	۰/۰۰۲
	هفته هشتم - روز پایانی	-۵۵/۴ [#]	۰/۰۰۱

* افزایش معنی دار وزن در هفته هشتم نسبت به هفته اول در هر دو گروه دوکسوروبیسین و دوکسوروبیسین + فعالیت بدنی اختیاری؛
کاهش معنی دار وزن در روز پایانی نسبت به هفته هشتم در هر دو گروه.

جدول ۳. نتایج آزمون LSD در خصوص مقایسه زوجی وزن گروه ها در روز آخر (مقایسه بین گروهی)

گروه ها	آماره	تفاضل میانگین ها	سطح معنی داری
گروه دوکسوروبیسین / گروه سالین		-۱۰۱/۴۴ [*]	۰/۰۰۱
گروه دوکسوروبیسین / گروه دوکسوروبیسین + فعالیت بدنی اختیاری		-۲۴/۲۸	۰/۳۶
گروه دوکسوروبیسین + فعالیت بدنی اختیاری / گروه سالین		۷۷/۱۶ [#]	۰/۰۰۲

* کاهش معنی دار وزن در روز پایانی در گروه دوکسوروبیسین نسبت به گروه سالین؛ # کاهش معنی دار وزن در روز پایانی در گروه دوکسوروبیسین + فعالیت بدنی اختیاری نسبت به گروه سالین.

بحث

بر اساس دانش ما، این اولین مطالعه داخلی است که به بررسی تأثیر دوزهای تجمعی DOX بر مسافت فعالیت بدنی اختیاری در رت های مدل سالمندی فعال می پردازد. در این مطالعه سعی شده است تا مکانیسم های احتمالی درگیر در اختلال ناشی از درمان با DOX در فعالیت بدنی اختیاری مورد بحث قرار گیرند. یافته های این مطالعه نشان داد که درمان با DOX منجر به کاهش میزان فعالیت بدنی اختیاری در رت های گروه DWR شد، اما این کاهش معنی دار نبود. همان گونه که در شکل ۲ نیز نشان داده شد، علیرغم پیشرفت تدریجی در مسافت طی شده توسط رت های گروه DWR تا هفته چهارم برنامه فعالیت بدنی اختیاری، این روند همزمان با شروع تزریق DOX، یعنی از هفته پنجم سیر نزولی پیدا کرد و تا آخرین روز هفته ششم برنامه فعالیت بدنی ادامه داشت. این نتیجه مشابه با یافته های مطالعات قبلی می باشد (هایدوک و دیگران، ۲۰۰۹ و ۲۰۱۲)، با این تفاوت که در مطالعه هایدوک و دیگران (۲۰۰۹) کاهش معنی دار میزان فعالیت بدنی گزارش گردیده است. در مطالعه مذکور حیوانات از همان هفته اول شروع فعالیت بدنی اختیاری، تحت درمان با DOX قرار گرفتند و لذا فرصت پیش درمان^۱ و افزایش آمادگی بدنی از طریق فعالیت بدنی را نداشتند؛ روندی که می تواند در معنی دار شدن کاهش مسافت دویدن اختیاری تأثیر داشته باشد. اما در مطالعه حاضر، حیوانات گروه DWR چهار هفته قبل از شروع دوره درمان، فعالیت بدنی خود را شروع کردند و در طی ۴ هفته نخست، به طور متوسط بین ۱۲ تا ۱۹ کیلومتر دویدند. احتمالاً رت ها از لحاظ بدنی برای دوره درمان با DOX آماده شده بودند، زیرا فعالیت بدنی موجب بهبود سازگاری های متابولیکی و عملکردی گوناگونی در عضله اسکلتی می شود (لامبرتوسی^۲ و دیگران، ۲۰۰۷). بنابراین، این امکان وجود دارد که آمادگی بدنی به دست آمده، در معنی دار نشدن کاهش میزان فعالیت بدنی اختیاری در این گروه تأثیر داشته باشد.

هر چند در این مطالعه اثرات مخرب DOX در سطح بافت عضلانی مورد بررسی قرار نگرفت و از این نظر یک محدودیت محسوب می شود، اما سعی شد حتی الامکان و همراستا با یافته های مطالعه حاضر، با استفاده از نتایج مطالعات قبلی در این

زمینه، مکانیزم های احتمالی درگیر در کاهش فعالیت بدنی و نیز کاهش وزن رت های دریافت کننده DOX مورد بررسی قرار گیرند. عوامل مختلفی ممکن است در کاهش میزان فعالیت بدنی اختیاری ناشی از DOX در رت های گروه DWR دخیل باشند. بر خلاف مطالعات زیادی که بر روی سمیت قلبی^۳ ناشی از DOX صورت گرفته است، در زمینه سمیت عضله اسکلتی ناشی از DOX مطالعات کمتری انجام گرفته است. به همین دلیل هنوز پیچیدگی های زیادی در این زمینه وجود دارد. مدل های حیوانی نشان از آن دارند که درمان با DOX، اثرات منفی بر عملکرد عضله دارد (اسمادر و دیگران، ۲۰۱۱؛ گیلیام و کلایر، ۲۰۱۱؛ کاوازیس^۴ و دیگران، ۲۰۱۴؛ بردآل و دیگران، ۲۰۱۶). اگرچه مکانیسم های اختلال عملکرد عضله اسکلتی ناشی از DOX هنوز به طور دقیق مشخص نشده اند، اما یکی از مکانیزم های احتمالی در اختلال عملکرد عضله اسکلتی، استرس اکسایشی می باشد (گیلیام و کلایر، ۲۰۱۱). در واقع، مشابه با عضله قلبی، مکانیسم اصلی دخیل در آسیب عضله اسکلتی ناشی از DOX، افزایش تولید ROS عنوان شده است (ساروازیان^۵، ۱۹۹۶؛ کاوازیس و دیگران، ۲۰۱۴). مطالعات متعددی افزایش تولید ROS (گیلیام و دیگران، ۲۰۱۳؛ کاوازیس و دیگران، ۲۰۱۴) و فعالیت اکسایشی^۶ (گیلیام و کلایر، ۲۰۱۱؛ گیلیام و دیگران، ۲۰۱۱) ناشی از DOX را در عضله اسکلتی نشان داده اند. افزایش اکسید کننده ها منجر به ضعیف شدن عضله و تشدید خستگی می شود (گیلیام و کلایر، ۲۰۱۱). در تأیید نقش اکسید کننده ها در ایجاد خستگی، مطالعات متعددی نشان داده اند که مصرف ضد اکسید کننده ها، میزان خستگی را آهسته می کند (خاولی و ریڈ^۷، ۱۹۹۴؛ موپانار و آلن^۸، ۲۰۰۵؛ گیلیام و کلایر، ۲۰۱۱). لذا بر اساس شواهد موجود، احتمال دارد که کاهش مسافت طی شده در حین فعالیت بدنی اختیاری در رت های گروه DWR، با افزایش استرس اکسایشی ناشی از DOX در عضله اسکلتی مرتبط باشد. یکی دیگر از مکانیسم های احتمالی که می تواند بر عملکرد عضله و خستگی تأثیر داشته باشد، از دست رفتن بافت عضلانی^۹ می باشد. گزارش شده است که تزریق DOX می تواند منجر به از دست رفتن و تغییر ساختار طبیعی عضله اسکلتی شود (اسمادر و دیگران، ۲۰۱۱). بر همین اساس، برای بررسی نقش احتمالی کاهش توده

1. Pre-treatment
2. Lambertucci
3. Cardiotoxicity

4. Kavazis
5. Sarvazyan
6. Oxidant activity

7. Khawli & Reid
8. Moopanar & Allen
9. Muscular tissue wasting

اثر پیش درمان ۴ هفته فعالیت بدنی اختیاری قبل از شروع دوره درمان با DOX در این مطالعه، نقش حفاظتی در برابر کاهش توده عضلانی مرتبط با DOX داشته است. بنابراین چنانچه این یافته را درست فرض نماییم، نقش پیش درمان با فعالیت بدنی قبل از DOX درمانی، در بیماران سالمندی که به دلیل کاهش توده عضله اسکلتی وابسته به سن، از قبل در معرض افزایش خطر افتادن و شکستگی ها، ناتوانی فیزیکی و اختلالات حرکتی قرار دارند (رولاند^۶ و دیگران، ۲۰۰۸؛ نیشیگوچی و دیگران، ۲۰۱۴)؛ مهم تر جلوه می کند.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، درمان با DOX می تواند بر عملکرد عضله اسکلتی تأثیر بگذارد. اگرچه در این مطالعه، تزریق DOX باعث کاهش مسافت فعالیت بدنی گردید، اما باید به این نکته توجه داشت که چنانچه بیماران، قبل از شروع دوره درمان با DOX، خود را از لحاظ بدنی آماده کنند، می توانند تا حدودی از اثرات منفی ناشی از DOX بر عملکرد عضلانی بکاهند. این موضوع بویژه در سالمندان اهمیت دارد، زیرا خود سالمندی نیز می تواند ساختار و عملکرد طبیعی عضله اسکلتی را تحت تأثیر قرار دهد. همان گونه که قبلاً بیان شد، از محدودیت های مطالعه حاضر این بود که تأثیر DOX در سطح بافت عضلانی مورد بررسی قرار نگرفته است تا مکانیزم های احتمالی مرتبط با کاهش مسافت فعالیت بدنی اختیاری به دقت بررسی شود. بنابراین پیشنهاد می شود مطالعات آینده با تمرکز بیشتری، اثرات مخرب ناشی از DOX را در سطح سلولی بافت عضلانی بررسی کنند. همچنین در این زمینه می توان از تمرینات ورزشی مقاومتی در کنار تمرینات هوازی استفاده کرد.

قدردانی و تشکر

از مسئولین و کارکنان آزمایشگاه جانوری دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران که ما را در اجرای این پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی می گردد.

عضلانی ناشی از DOX در ایجاد خستگی و به تبع آن کاهش مسافت فعالیت بدنی اختیاری، وزن رت ها را در هر هفته به دقت ثبت نمودیم. همان گونه که در جدول ۱ مشاهده می شود، وزن رت های گروه D و DWR در روز پایانی، به طور معنی داری نسبت به هفته هشتم همان گروه ها و نیز روز پایانی گروه S، کاهش یافت. این یافته ها مشابه نتایج مطالعات قبلی می باشد (گیبو^۱ و دیگران، ۲۰۱۲؛ هایوارد^۲ و دیگران، ۲۰۱۲؛ علیمرادی و دیگران، ۲۰۱۲). گزارش شده است که کاهش وزن یکی از مهم ترین نشانگرهای سمیت ناشی از DOX است (علیمرادی و دیگران، ۲۰۱۲؛ عبدالرحیم و دیگران، ۲۰۱۳). از آنجا که DOX منجر به بی اشتها^۳ی و کاهش مصرف غذا می شود (گیبو و دیگران، ۲۰۱۲)، این احتمال وجود دارد که بخشی از کاهش وزن ناشی از DOX در رت های گروه D و DWR، ناشی از کاهش مصرف غذا باشد. در مطالعه حاضر نیز غذای مصرفی رت های گروه D و DWR در دوره تزریق DOX تا حدودی کاهش یافت، اما با توجه به این که خود DOX نیز می تواند باعث از دست رفتن عضله شود (اسمادر و دیگران، ۲۰۱۱)؛ این احتمال وجود دارد که بخش دیگری از کاهش وزن رت های گروه DWR ناشی از کاهش توده عضلانی مرتبط با DOX باشد. در این رابطه نیز گزارش شده است که تزریق مستقیم DOX به عضله اسکلتی، باعث از دست رفتن توده عضلانی و تغییر ساختار میوفیلامان ها می شود (کولو^۳ و دیگران، ۲۰۰۵؛ گیلیام و کلایر، ۲۰۱۱). بر این اساس که از دست رفتن عضله یکی از دلایل اصلی خستگی (اوانس و لامبرت^۴، ۲۰۰۷؛ اوانس، ۲۰۱۰) در بیماران است (اوانس، ۲۰۱۰)، این احتمال وجود دارد که کاهش مسافت فعالیت بدنی در رت های گروه DWR، با خستگی ناشی از تحلیل عضلانی که به واسطه DOX ایجاد می شود، در ارتباط باشد. همان گونه که در جدول ۱ مشاهده می شود، میزان کاهش وزن گروه DWR نسبت به گروه D کمتر بود، اما این تفاوت معنی دار نبود (جدول ۳). از آنجا که فعالیت بدنی اثرات مثبتی در جلوگیری از کاهش توده عضلانی دارد (نیشیگوچی^۵ و دیگران، ۲۰۱۴)، این احتمال وجود دارد که

1. Ghibu
2. Hayward
3. Cullu
4. Evans & Lambert
5. Nishiguchi
6. Rolland

منابع

- Abdel-Raheem, I. T., Taye, A., & Abouzied, M. M. (2013). Cardioprotective effects of nicorandil, a mitochondrial potassium channel opener against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 113(3), 158-166.
- Alimoradi, H., Barzegar-Fallah, A., Hassanzadeh, G., Mohammadi-Rick, S., Asadi, F., Delfan, B., ... & Dehpour, A. R. (2012). The cardioprotective effects of an antiemetic drug, tropisetron, on cardiomyopathy related to doxorubicin. *Cardiovascular Toxicology*, 12(4), 318-325.
- Bredahl, E. C., Pfannenstiel, K. B., Quinn, C. J., Hayward, R., & Hydock, D. S. (2016). Effects of exercise on doxorubicin-Induced skeletal muscle dysfunction. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48(8), 1468-73.
- Cullu, E., Ozkan, I., Culhaci, N., & Alparslan, B. (2005). A comparison of the effect of doxorubicin and phenol on the skeletal muscle. May doxorubicin be a new alternative treatment agent for spasticity? *Journal of Pediatric Orthopaedics B*, 14(2), 134-138.
- Evans, W. J., & Lambert, C. P. (2007). Physiological basis of fatigue. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 86(1), S29-S46.
- Evans, W. J. (2010). Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(4), 1123S-1127S.
- Janet, C., Barbee, R., Bielitzki, J., Clayton, L., Donovan, J., Hendriksen, C. F. M., ... & Quimby, F. W. (2011). Guide for the care and use of laboratory animals. *The National Academic Press, Washington DC*, 8, 220.
- Ghibu, S., Delemasure, S., Richard, C., Guillard, J. C., Martin, L., Gambert, S., ... & Vergely, C. (2012). General oxidative stress during doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: absence of cardioprotection and low antioxidant efficiency of alpha-lipoic acid. *Biochimie*, 94(4), 932-939.
- Gilliam, L. A., Ferreira, L. F., Bruton, J. D., Moylan, J. S., Westerblad, H., Clair, D. K. S., & Reid, M. B. (2009). Doxorubicin acts through tumor necrosis factor receptor subtype 1 to cause dysfunction of murine skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 107(6), 1935-1942.
- Gilliam, L. A., Fisher-Wellman, K. H., Lin, C. T., Maples, J. M., Cathey, B. L., & Neuffer, P. D. (2013). The anticancer agent doxorubicin disrupts mitochondrial energy metabolism and redox balance in skeletal muscle. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 988-996.
- Gilliam, L. A., Moylan, J. S., Ann Callahan, L., Sumandea, M. P., & Reid, M. B. (2011). Doxorubicin causes diaphragm weakness in murine models of cancer chemotherapy. *Muscle & Nerve*, 43(1), 94-102.
- Gilliam, L. A., & St. Clair, D. K. (2011). Chemotherapy-induced weakness and fatigue in skeletal muscle: the role of oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(9), 2543-2563.
- Glaspy, J. (2001). Anemia and fatigue in cancer patients. *Cancer*, 92(S6), 1719-1724.

- Grov, E. K., Fosså, S. D., & Dahl, A. A. (2010). Activity of daily living problems in older cancer survivors: a population-based controlled study. *Health & Social Care in the Community*, 18(4), 396-406.
- Hayward, R., Lien, C. Y., Jensen, B. T., Hydock, D. S., & Schneider, C. M. (2012). Exercise training mitigates anthracycline-induced chronic cardiotoxicity in a juvenile rat model. *Pediatric Blood & Cancer*, 59(1), 149-154.
- Hydock, D. S., Lien, C. Y., Jensen, B. T., Parry, T. L., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2012). Rehabilitative exercise in a rat model of doxorubicin cardiotoxicity. *Experimental Biology and Medicine*, 237(12), 1483-1492.
- Hydock, D. S., Wonders, K. Y., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2009). Voluntary wheel running in rats receiving doxorubicin: effects on running activity and cardiac myosin heavy chain. *Anticancer Research*, 29(11), 4401-4407.
- Kavazis, A. N., Smuder, A. J., & Powers, S. K. (2014). Effects of short-term endurance exercise training on acute doxorubicin-induced FoxO transcription in cardiac and skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 117(3), 223-230.
- Khawli, F., & Reid, M. B. (1994). N-acetylcysteine depresses contractile function and inhibits fatigue of diaphragm in vitro. *Journal of Applied Physiology*, 77(1), 317-324.
- Lambertucci, R. H., Levada-Pires, A. C., Rossoni, L. V., Curi, R., & Pithon-Curi, T. C. (2007). Effects of aerobic exercise training on antioxidant enzyme activities and mRNA levels in soleus muscle from young and aged rats. *Mechanisms of Ageing and Development*, 128(3), 267-275.
- Iop, A., Manfredi, A., & Bonura, S. (2004). Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy: an analysis of published studies. *Annals of Oncology*, 15(5), 712-720.
- Lee, J., Cho, J. Y., & Kim, W. K. (2014). Anti-inflammation effect of exercise and Korean red ginseng in aging model rats with diet-induced atherosclerosis. *Nutrition Research and Practice*, 8(3), 284-291.
- Moopanar, T. R., & Allen, D. G. (2005). Reactive oxygen species reduce myofibrillar Ca²⁺ sensitivity in fatiguing mouse skeletal muscle at 37 C. *The Journal of Physiology*, 564(1), 189-199.
- Nishiguchi, S., Yamada, M., Kajiwara, Y., Sonoda, T., Yoshimura, K., Kayama, H., ... & Aoyama, T. (2014). Effect of physical activity at midlife on skeletal muscle mass in old age in community-dwelling older women: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 5(1), 18-22.
- Rolland, Y., Czerwinski, S., Van Kan, G. A., Morley, J. E., Cesari, M., Onder, G., ... & Chumlea, W. M. C. (2008). Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 12(7), 433-450.
- Ryall, J. G., Schertzer, J. D., & Lynch, G. S. (2008). Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology*, 9(4), 213-228.
- Sarvazyan, N. (1996). Visualization of doxorubicin-induced oxidative stress in isolated cardiac myocytes. *American*

Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 271(5), H2079-H2085.

Schwartz, A. L. (2000). Daily fatigue patterns and effect of exercise in women with breast cancer. *Cancer Practice*, 8(1), 16-24.

Smuder, A. J., Kavazis, A. N., Min, K., & Powers, S. K. (2011). Exercise protects against doxorubicin-induced markers of autophagy signaling in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 111(4), 1190-1198.

Stricker, C. T., Drake, D., Hoyer, K. A., & Mock, V. (2004). Evidence-based practice for fatigue management in adults with cancer: exercise as an intervention. *Paper Presented at the Oncology Nursing Forum*, 31(5), 963-76.

Van Norren, K., Van Helvoort, A., Argiles, J. M., Van Tuijl, S., Arts, K., Gorselink, M., ... & Van Der Beek, E. M. (2009). Direct effects of doxorubicin on skeletal muscle contribute to fatigue. *British Journal of Cancer*, 100(2), 311.



Abstract**The effect of the cumulative doses of doxorubicin on voluntary physical activity distance in active aging model rats****Ahmad Parsaeifar¹, Valiollah Dabidi Roshan^{2*}**

1. Ph.D of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

2. Full Professor of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

Background and Aim: Despite numerous studies on doxorubicin-induced cardiac toxicity, there are a limited of domestic studies into its effect on skeletal muscle. The present study aimed to evaluate the effect of cumulative doxorubicin doses on the voluntary physical activity distance in aging active rat models. **Materials and Methods:** Twenty-four male Wistar rats (12 weeks old) were divided into three groups including saline (S), doxorubicin (D), and doxorubicin plus voluntary physical activity (DWR). Aging model was induced through injection of 100 mg/kg D-galactose solved in normal saline for 9 weeks. Voluntary physical activity was performed on a wheel running during the last 6 weeks of aging induction. The distance traveled by the subjects was recorded on a daily basis. In the last 15 days, 1 mg/kg/day doxorubicin or saline (cumulative dose of 15 mg) was intraperitoneally injected to the doxorubicin and saline receiving rats. Data were analyzed through variance analysis with repeated measures and one-way ANOVA and the LSD post hoc tests. **Results:** Doxorubicin resulted in an insignificant reduction in the physical activity distance in the rats of DWR group ($p < 0.21$). In addition, doxorubicin led to a significant reduction in the weight of the rats in groups D ($p < 0.003$) and DWR ($p < 0.001$) on the final day as compared to the eighth week. Moreover, a significant decrease in the weight of rats was observed in groups D ($p < 0.001$) and DWR ($p < 0.002$) as compared to group S on the final day. **Conclusion:** Doxorubicin has a significant relationship with weight losing and also reduction of distance of voluntary physical activity.

Keywords: Doxorubicin, Aging, Voluntary physical activity.*Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, vol. 6, no. 12, Fall & Winter 2018/2019***Received: Sep 21, 2016****Accepted: Mar 5, 2017**

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
رتال جامع علوم انسانی

***Corresponding Author, Address: Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran;**

Email: vdabidiroshan@yahoo.com

DOI: 10.22077/jpsbs.2017.250.1105