

## Research Paper

## The Effect of High Intensity Interval Training on Neutropenia in Lymphoma and Multiple Myeloma Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation

T. Zarekar<sup>1</sup>, S. Ahmadizad<sup>2</sup>, A. Hajifathali<sup>3</sup>

1. Ph.D Student, Department of Biological Sciences in Sports, Faculty of Sport Sciences and Health, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.
2. Professor, Department of Biological Sciences in Sports, Faculty of Sports Sciences and Health, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.
3. Professor, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 2023/02/12

Accepted: 2023/12/02

### Abstract

**Objectives:** Chemotherapy induced immune-suppression is a side effect of cancer treatment. Exercise is an effective regulator for the survival and function of immune cells. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of high intensity interval training (HIIT) on neutropenia in cancer patients after hematopoietic stem cell transplantation.

**Materials and Methods:** Twenty patients with lymphoma and multiple myeloma were divided into exercise and control groups. Exercise group performed a graded exercise test and then for five days, performed exercise training on ergo cycle for 24 minutes (three periods of four min work and rest with 80 and 40 % of peak power), while the control group had no exercise activities. Blood sampling was done daily during the treatment period. Statistical analysis of the data was done with SPSS software and ANOVA, independent t and Mann-Whitney U tests at a significance level less than 0.05.

**Results:** The number of white blood cells on the day of cell collection and leukocyte transplantation was significantly higher in the exercise group than in the control group ( $P<0.05$ ). The amount and number of days of administration of granulocyte colony stimulating factor before transplantation in the exercise group were significantly lower than the control group ( $P<0.05$ ). The number of days of neutropenia and the amount of antibiotics used did not show any significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** Considering the positive effect of training on leukocyte engraftment, probably patients can benefit from training in addition to routine care.

**Keywords:** Leukocyte Engraftment; White Blood Cell; Cancer; Antibiotic

1. Email: t\_zarekar@sbu.ac.ir

2. Email: s\_ahmadizad@sbu.ac.ir

3. Email: a.hajifathali@sbmu.ac.ir



## Extended Abstract

### Background and Purpose

Exercise is important in managing neutropenia of cancer patients (1). The initial increase in neutrophils after exercise is likely due to increased catecholamine levels and shear stress, which results in the release of neutrophils from endothelial dependent on the intensity of the exercise (1). In addition, catecholamine effects on the mobilization causing the secondary increase of neutrophils (1). In the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) process, patients receive G-CSF for stem cell mobilization during five days (2). Exercise as an adjuvant therapy can increase the mobilization of stem cells (1). Therefore, it is expected that engaging in physical activity will lead to better mobilization and improvement of neutropenia. Since high intensity interval exercise leads to further increased catecholamine and shear stress, which is known as a mechanism of enhancing neutrophils (1), the present study focusses on this type of training.

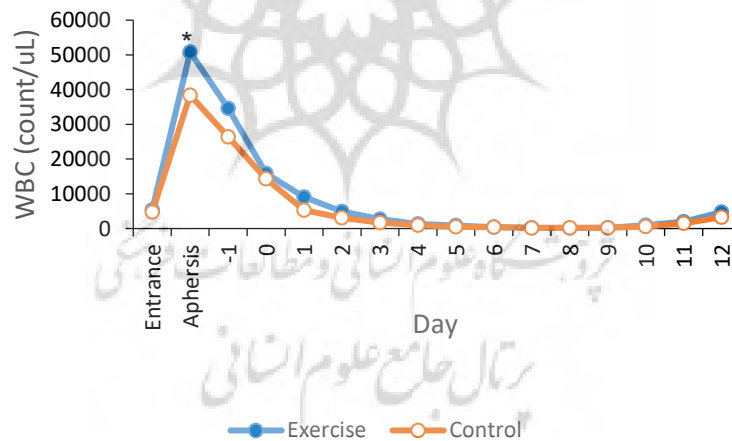
### Materials and Methods

Twenty lymphoma and multiple myeloma HSCT candidate patients were divided into control and exercise groups based on age, sex, type of blood malignancy, and BMI (body mass index). Entry criteria included: age range of 18 to 60 years, BMI less than 30 (without obesity), lack of cardiovascular disease, diabetes, autonomic disorder, kidney disease, hepatitis or pulmonary disease. The exclusion criteria included inability to exercise at the specified intensity, lack of balance during exercise for any reason, and the instruction of physician to stop exercise during activity. Some possible symptoms of discontinuing exercise include chest pain, dizziness, nausea, shortness of breath, and muscle stiffness. The peak power was determined by graded exercise test which began with an initial power of 20 watts, and was increased every minute by 10 watts until exhaustion. Peak power was determined based on the Borg's rating of perceived exertion. Then, patients received G-CSF for five days. Patients in the exercise group performed 5 min warm up at 10 to 20% of peak power, which was followed by 24 min high intensity interval training (HIIT) protocol. HIIT included three intervals of 4 min cycling at 80% of peak power interspersed by 4 min active rest at 40% of peak power. Blood samples were taken during the HSCT process in the same position for complete blood cell count. Systolic and diastolic blood pressure were measured at rest before exercise. SPSS software was used for statistical analysis. Repeated measures of ANOVA with between-subjects factor, independent t-test and Mann–Whitney U test were used for analyses of the data. For all analyses, significance level was set at  $P < 0.05$ .



### Findings

The results indicated a significant difference in white blood cell (WBC) count between the groups in apheresis and engraftment days ( $F_{(1,18)} = 2.12$ ,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in WBC count measured at patient entry, during stem cell injection, and throughout the recovery period after HSCT ( $P > 0.05$ ). WBC count during the HSCT period is shown in Figure 1. The duration of the neutropenia in the exercise and control groups were  $6.33 \pm 1.5$  and  $7.00 \pm 1.41$  days, respectively ( $t_{(18)} = -0.97$ ,  $P = 0.17$ ). Moreover, leukocyte engraftment occurred  $11.2 \pm 0.83$  and  $11.10 \pm 3.11$  days after transplantation in exercise and control groups, respectively ( $t_{(18)} = -0.23$ ,  $P = 0.40$ ). The independent t-test results didn't show a significant difference in the duration of the neutropenia and leukocyte engraftment between the exercise and control groups ( $P > 0.05$ ). The duration and units of G-CSF prescription before HSCT in the exercise group was significantly lower than the control group ( $P < 0.05$ ), while after HSCT these values did not differ significantly ( $P > 0.05$ ). A total of 397 antibiotics were prescribed; 203 for exercise and 194 for control groups. No significant difference in the amount of antibiotics prescribed between the two groups was found ( $P > 0.05$ ).



**Figure 1-White blood cells count during the hematopoietic stem cell transplantation process in the study groups. \* Indicates a significant difference with the control group.**



### Conclusions

The increased number of WBC during apheresis may be linked to physical exercise impacting the genes of the WBC and an increase in mobilization of hematopoietic stem cells from the bone marrow into the bloodstream (3). Since the higher number of injected hematopoietic stem cells facilitates the engraftment (4), this probably caused the higher number of WBC in engraftment day. Nevertheless, the time of leukocyte engraftment and the duration of neutropenia were not affected by exercise, which could be due to the small sample size (5). The present study demonstrated the positive impact of exercise on the treatment of patients. This is evident from the reduced duration and doses of the G-CSF administration in the exercise group. This finding is significant considering the potential side effects of this drug (6). Furthermore, enhanced mobilization is possible in this study as the level of norepinephrine increases after aerobic exercise (7) and catecholamine plays a role in improving mobilization (8). The present study indicates that exercise lowers consumption of G-CSF, despite higher WBC count during leukocyte engraftment. This suggests that exercise-induced increased G-CSF, resulting in increased mobilization.

### Article Message

The study found that a five-day HIIT course improved white blood cells in patients with lymphoma and multiple myeloma during mobilization and influenced leukocyte engraftment after HSCT. Moreover, the lower consumption of G-CSF in the exercise group indicates an efficient role of HIIT. HIIT does not affect the duration of neutropenia or antibiotic consumption. Therefore, this type of exercise can be recommended as an additional treatment alongside the usual care for these patients.

### Ethical Considerations

#### Compliance with Ethical Guidelines

This study met high standards of ethical principles for human research and has been approved by the University's Ethics Committee (IR.SBMU.REC.1400.017). This study was conducted according to the Declaration of Helsinki.

### Funding

This article is derived from the doctoral dissertation of the first author and with the guidance of the second and third author, with the financial support of the hematopoietic stem cell research center of Shahid Beheshti University of Medical Sciences.



### Authors' Contributions

All authors contributed to the research design. The first author, in collaboration with the third author, collected and analyzed the data with the second author.

### Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict

### Acknowledgments

The authors thank the patients and staff of the Taleghani Hospital's bone marrow transplant center for implementing this study.

### References

1. Schauer T, Hojman P, Gehl J, Christensen JF. Exercise training as prophylactic strategy in the management of neutropenia during chemotherapy. *Br J Pharmacol*. 2022;179(12):2925–37.
2. Greenbaum, A. M. and Link, D. C. Mechanisms of G-CSF-mediated hematopoietic stem and progenitor mobilization. *Leukemia*. Nature Publishing Group.2011; 25(2):211–217.
3. Büttner P, Mosig S, Lechtermann A, Funke H, Mooren FC. Exercise affects the gene expression profiles of human white blood cells. *Journal of applied physiology*. 2007;102(1):26-36.
4. Kenyon M, Babic A. The European blood and marrow transplantation textbook for nurses: Under the auspices of EBMT.
5. Chamorro-Vina C, Ruiz JR, Santana-Sosa E, Madero L, Pérez M, Fleck SJ, Pérez A, Ramírez M, Lucía A. Exercise during hematopoietic stem cell transplant hospitalization in children. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42(6):1045-53.
6. Trivedi M, Martinez S, Corringham S, Medley K, Ball ED. Optimal use of G-CSF administration after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(12):895–908.
7. Heijnen S, Hommel B, Kibele A, Colzato LS. Neuromodulation of aerobic exercise—a review. *Frontiers in psychology*. 2016; 6:1890.
8. Spiegel A, Shvitiel S, Kalinkovich A, Ludin A, Netzer N, Goichberg P, et al. Catecholaminergic neurotransmitters regulate migration and repopulation of immature human CD34+ cells through Wnt signaling. *Nature immunology*. 2007;8(10):1123-31.



## تأثیر تمرین تناوبی شدید بر نوتروپنی در بیماران مبتلا به لنفوم و مالتیپل میلوما پس از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز

طیبه زرع کار<sup>۱</sup>، سجاد احمدی زاد<sup>۲</sup>، عباس حاجی فتحعلی<sup>۳</sup>

۱. دانشجوی دکتری، گروه علوم زیستی در ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲. استاد، گروه علوم زیستی در ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران. (نویسنده مسئول)

۳. استاد، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خون‌ساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۱۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۲۳

### چکیده

سرکوب سیستم ایمنی ناشی از شیمی‌درمانی عارضه جانبی درمان سرطان است. تمرین ورزشی تنظیم‌کننده مؤثری برای زنده ماندن و عملکرد سلول‌های ایمنی است؛ بنابراین هدف این پژوهش، بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر نوتروپنی در بیماران سرطانی پس از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز بود. تعداد ۲۰ بیمار مبتلا به لنفوم و مالتیپل میلوما به دو گروه ورزش و کنترل تقسیم شدند. گروه ورزش، آزمون پلکانی بیشینه و سپس به مدت پنج روز تمرین ورزشی روی چرخ کارسنج به مدت ۲۴ دقیقه (سه تناوب کار و استراحت چهار دقیقه‌ای با ۸۰ و ۴۰ درصد اوج توان بیشینه) انجام داد؛ در حالی که گروه کنترل هیچ فعالیت ورزشی نداشت. خون‌گیری در طول دوره درمان روزانه انجام شد. تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آنوا، تی مستقل و من‌ویتنی‌یو در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد. نتایج نشان داد که تعداد گلبول‌های سفید در روز سلول‌گیری و پیوندپذیری لکوسیتی، در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری بیشتر بود ( $P < 0.05$ ). مقدار و تعداد روزهای تجویز دآوری فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت قبل از پیوند در گروه ورزش به طور معناداری از گروه کنترل کمتر بود ( $P < 0.05$ ). تعداد روزهای نوتروپنی و میزان مصرف آنتی‌بیوتیک بین دو گروه تفاوت معناداری نشان نداد ( $P > 0.05$ ). با توجه به اثر

1. Email: t\_zarekar@sbu.ac.ir

2. Email: s\_ahmadizad@sbu.ac.ir

3. Email: a.hajifathali@sbm.ac.ir



مثبت تمرین بر پیوندپذیری لکوسیتی احتمالاً بیماران می‌توانند از تمرینات در کنار مراقبت‌های معمول بهره ببرند.

**واژگان کلیدی:** پیوندپذیری لکوسیتی، گلبول سفید، سرطان، آنتی‌بیوتیک.

## مقدمه

یکی از عوارض جانبی رایج ناشی از درمان سرطان، سرکوب سیستم ایمنی از جمله نوتروپنی است که در انواع سرطان‌ها با پیامدهای مضر بالقوه همراه است (۱). از نظر بالینی، نوتروپنی به وضعیتی گفته می‌شود که در آن تعداد مطلق نوتروفیل‌ها در خون زیر  $10^3 \times 1/5$  سلول در لیتر برسد (۲). پس از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز<sup>۱</sup> (HSCT)، اگر تعداد نوتروفیل‌ها کمتر از  $10^3 \times 0/5$  در میکرولیتر باشد، به‌عنوان نوتروپنی تب‌دار شناخته می‌شود و بیماران در معرض خطر بیشتری برای عفونت قرار می‌گیرند (۲). نوتروپنی طولانی‌مدت پس از HSCT می‌تواند به عفونت منجر شود که یکی از مهم‌ترین علل مرگومیر در بیماران است (۳).

مدیریت نوتروپنی عمدتاً شامل محافظت و حمایت از سیستم ایمنی است. خط اول درمان نوتروپنی، داروی فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت<sup>۲</sup> (G-CSF) است که برای درمان یا جلوگیری از نوتروپنی در بیماران در معرض خطر تجویز شده و به افزایش چشمگیر تعداد نوتروفیل‌ها و اجداد آن‌ها منجر می‌شود (۴،۵). با وجود مزایای درخور توجه G-CSF برای بیماران مبتلا به نوتروپنی حاد در طول دوره درمان، اغلب (۱۰ تا ۹۰ درصد) در بیماران که در معرض خطر ابتلا به نوتروپنی نیستند، بیش‌ازحد استفاده می‌شود (۶). علاوه بر این، داروی G-CSF با عوارض جانبی احتمالی از جمله درد شدید استخوان (۲۵ تا ۳۸ درصد) و در موارد نادر پارگی طحال یا لوسمی حاد همراه است (۷). همچنین G-CSF به افزایش هزینه‌های درمانی منجر می‌شود که کاربرد جهانی آن را محدود می‌کند (۸). بر این اساس، راهبردهای پیشگیری‌کننده جایگزین و حمایتی با ظرفیت تقویت سیستم ایمنی و کاهش خطر نوتروپنی، ضروری به نظر می‌رسد.

برای مدیریت نوتروپنی در بیماران سرطانی، تحرک جسمانی و فعال‌شدن نوتروفیل‌ها و همچنین تأثیر آن بر سلول‌های بنیادی خون‌ساز از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۹). تنها در مدت چند دقیقه پس از شروع فعالیت بدنی، تغییرات بیوفیزیک و متابولیک باعث ایجاد سازگاری موضعی و عمومی می‌شود

1. Haematopoietic Stem Cell Transplantation
2. Granulocyte Colony-Stimulating Factor



که می‌تواند جمعیت کلی سلول‌های ایمنی را تنظیم کند (۹). جابه‌جایی و فعال‌شدن نوتروفیل‌ها در طول فعالیت ورزشی حاد، غلظت نوتروفیل‌ها را به‌طور پیوسته افزایش می‌دهد و به دنبال آن افزایش پیش‌رونده‌تری پس از توقف ورزش ایجاد می‌شود که می‌تواند تا شش ساعت پس از ورزش ادامه یابد (۱۰). این پاسخ دوگانه منعکس‌کننده دو حالت مختلف حرکت نوتروفیل ناشی از ورزش است که سازوکارهای اساسی برای آن‌ها به‌طور کامل توضیح داده نشده است (۹): افزایش اولیه نوتروفیل‌ها به احتمال زیاد ناشی از افزایش سطح کاتکولامین و تنش برشی بیوفیزیکی بر بستر عروقی است که به آزادشدن نوتروفیل‌های چسبیده به اندوتلیال منجر می‌شود؛ پاسخ دوم بیشتر به آزادسازی نوتروفیل‌های بالغ از نیش حاشیه‌ای (کبد، ریه، طحال و مغز استخوان) وابسته است که احتمالاً با واسطه کورتیزول یا پیام‌های دیگر مانند هورمون‌های رشد انجام می‌شود (۱۲-۱۰). این پاسخ تا حد زیادی به شدت تمرین بستگی دارد (۹). نشان داده شده است که فعالیت ورزشی شدید، ماراتن و آزمون‌های ورزشی آزمایشگاهی، آپوپتوز نوتروفیل را به تأخیر می‌اندازد (۱۳). همچنین سرم جداشده پس از تمرین، آپوپتوز را در نوتروفیل‌های در حال استراحت در شرایط آزمایشگاهی به تأخیر می‌اندازد و تغییرات نوتروفیل‌ها با واسطه ورزش را برجسته می‌کند (۱۳). G-CSF و پروتئین واکنشگر C، واسطه‌های بالقوه این تأخیر آپوپتوز شناسایی شده‌اند (۱۳).

تجویز تمرین ورزشی برای بیماران معمولاً شامل برنامه‌هایی با مدت‌زمان طولانی‌تر و نوع، حجم (تواتر و زمان)، شدت و پیشرفت از پیش تعیین‌شده است؛ بر این اساس، برنامه‌های ساختاریافته متشکل از تمرینات ورزشی مکرر می‌تواند به ایجاد تغییرات عمیق در نوتروفیل‌های سیستمیک و سلول‌های پیش‌ساز خون‌ساز منجر شود (۹). تمرینات مکرر در طی هفته‌ها یا ماه‌ها می‌تواند موجب سازگاری در استخراج خون‌ساز شود و همچنین سبب افزایش عملکرد نوتروفیل‌ها مانند افزایش ظرفیت فاگوسیتی و مهاجرت و تولید اکسیژن فعال شود (۹). به نظر می‌رسد تمرین تناوبی با شدت متوسط و شدت زیاد، از نظر فاگوسیتوز نوتروفیل و ظرفیت انفجار اکسیداتیو تأثیر مفید مشابهی دارد (۹).

ورزش هوازی به‌طور درخور توجهی سطح نوراپی‌نفرین را افزایش می‌دهد (۱۴)؛ این در حالی است که کاتکولامین‌ها مسئول افزایش اولیه نوتروفیل‌ها شناخته شده‌اند (۹). علاوه بر این، کاتکولامین‌ها با اثرگذاری بر مکانیسم موبیلیزاسیون<sup>۱</sup> موجب افزایش ثانویه نوتروفیل‌ها می‌شوند (۹). پیام‌دهی ADR $\beta_2$  از طریق آدرنالین پیامدهای عمده‌ای برای موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی به جریان خون دارد که بر اهمیت پیام‌دهی با واسطه گیرنده آدرنرژیک در مغز استخوان تأکید می‌کند (۱۵). همچنین

1. Mobilization
2. Adrenergic  $\beta_2$  Receptor





بیان گیرنده‌های آدرنرژیک در سلول‌های خون‌ساز نابالغ با درمان G-CSF طی دوره موبیلیزاسیون افزایش می‌یابد که برای بهبود بیماران سرطانی اهمیت ویژه‌ای دارد. نشان داده شده است که اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین می‌توانند ظرفیت مهاجرت، تکثیر یا نوسازی سلول‌های خون‌ساز نابالغ را در شرایط آزمایشگاهی بهبود بخشند. روی هم رفته، این شواهد متقاعدکننده نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی حاد، ظرفیت موبیلیز و فعال کردن نوتروفیل‌ها در گردش خون و همچنین تحریک سلول‌های بنیادی خون‌ساز را دارد که به‌طور بالقوه به تولید نوتروفیل‌های جدید منجر می‌شود (۱۶)؛ بنابراین به نظر می‌رسد ورزش با افزایش نوتروفیل ناشی از کاتوکولامین‌ها موجب کاهش نوتروپنی و مرگ و میر ناشی از آن در بیماران سرطانی شود.

در فرایند درمان سرطان با HSCT، بیماران به مدت پنج روز دآوری G-CSF را برای موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی دریافت می‌کنند (۴). از طرف دیگر، نشان داده شده است که ورزش به‌عنوان یک درمان کمکی می‌تواند موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی را افزایش دهد (۹)؛ از این رو انتظار می‌رود انجام فعالیت بدنی در کنار دریافت دارو به کسب نتایج بهتری در موبیلیزاسیون و بهبود نوتروپنی منجر شود. بیماران مبتلا به لنفوم و مالتیپل میلوما پس از HSCT در معرض نوتروپنی قرار می‌گیرند که ممکن است خطر مرگ و میر را افزایش دهد (۲،۳) و همچنین براساس پیشینه پژوهش، انجام فعالیت بدنی و به‌ویژه فعالیت بدنی شدید (۱۳) می‌تواند به‌طور بالقوه موجب بهبود نوتروپنی شود؛ بنابراین مطالعه حاضر با فرض اینکه انجام فعالیت بدنی شدید توسط بیماران مبتلا به لنفوم و مالتیپل میلوما می‌تواند شدت و عوارض نوتروپنی را کاهش دهد، طراحی و اجرا شد. از آنجاکه فعالیت تناوبی شدید به افزایش بیشتر کاتوکولامین‌ها و تنش برشی منجر می‌شود که سازوکار افزایش نوتروفیل‌ها شناخته شده است (۹)، این نوع فعالیت در راستای تحقق اهداف پژوهش حاضر انتخاب شد.

## روش پژوهش

این مطالعه بر ۲۰ بیمار کاندید HSCT اتولوگ مبتلا به لنفوم و مالتیپل میلوما که در بیمارستان طالقانی تهران بستری شده بودند، انجام شد. آزمودنی‌ها براساس سن، جنس، نوع بدخیمی‌های خونی، شاخص توده بدنی<sup>۱</sup> (BMI) به دو گروه همگن کنترل و ورزش تقسیم شدند. معیارهای ورود بیماران به پژوهش شامل محدوده سنی ۱۸ تا ۶۰ سال، BMI کمتر از ۳۰ (بدون چاقی)، نداشتن سابقه بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، اختلال اتونومیک، بیماری کلیوی، هیپاتیت یا بیماری ریوی و

### 1. Body Mass Index



استفاده نکردن از سیگار بود. معیارهای خروج بیماران از پژوهش عبارت بود از: توانایی نداشتن برای انجام فعالیت ورزشی براساس شدت تعیین شده، تعادل نداشتن در حین انجام ورزش به هر علت و نظر پزشک متخصص بر قطع ورزش در حین فعالیت. علائم متوقف کننده ورزش شامل درد سینه، سرگیجه، حالت تهوع، دیس پنه و افتادگی قطعه ST بود.

ملاحظات اخلاقی پژوهش به این صورت بود که تمامی آزمودنی‌ها برگه رضایت آگاهانه را تکمیل کردند. این مطالعه براساس دستورالعمل‌های اخلاقی استاندارد برای پژوهش روی نمونه‌های انسانی انجام شد. روند اجرای مطالعه به تأیید کمیته اخلاق در پژوهش در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی رسید و با دریافت کد اخلاق به شماره IR.SBMU.REC.1400.017 تصویب شد.

پس از مراجعه بیمار به بیمارستان و تشکیل پرونده، بر اساس معیارهای ورود به پژوهش، ۲۰ آزمودنی انتخاب شدند. آزمودنی‌ها برگه رضایت‌نامه را با آگاهی کامل درباره اجرای پژوهش تکمیل کردند و در بلاک‌های دوتایی به دو گروه کنترل و تمرین تقسیم شدند. ابتدا آزمودنی‌ها برای تعیین توان بیشینه، آزمون پلکانی قلبی-ریوی بیشینه مناسب برای این بیماران با توجه به توصیه‌های ACSM (۱۷) را انجام دادند. برای گرم کردن به مدت پنج دقیقه بیمار روی چرخ کارسنج (دوچرخه باشگاهی برند SEG مدل BE-7216، ساخت کشور تایوان) بدون بار پدال زد و بعد از انجام حرکات کششی، آزمون با توان اولیه ۲۰ وات آغاز شد و هر ۱ دقیقه، به اندازه ۱۰ وات افزایش پیدا کرد تا زمانی که فرد به واماندگی رسید. برای کنترل شدت تمرین در هر مرحله، آزمودنی بین ۶۰ تا ۷۰ دور در دقیقه پدال می‌زد. طی اجرای آزمون فزاینده، ضربان قلب با استفاده از دستگاه پالس اکسیمتر به‌طور مداوم اندازه‌گیری شد و از آزمودنی‌ها خواسته شد تا هر ۱ دقیقه در پایان هر مرحله میزان فشار درک شده را براساس شاخص شش تا بیست امتیازی بورگ تعیین کند. توان بیشینه براساس ضربان قلب نزدیک به ضربان قلب بیشینه پیش‌بینی شده براساس سن (سن - ۲۲۰) و امتیاز ۲۰ از میزان فشار درک شده بورگ مشخص شد. سپس دو گروه داروی G-CSF را به مدت پنج روز دریافت کردند. گروه ورزش در حین مصرف دارو، روزی یک جلسه پروتکل تمرین تناوبی شدید<sup>۱</sup> (HIIT) را اجرا می‌کرد. هر جلسه شامل سه وهله فعالیت با دوره زمانی کار و استراحت چهاردقیقه‌ای با شدت‌های ۸۰ و ۴۰ درصد توان بیشینه روی چرخ کارسنج بود. پنج دقیقه ابتدای پروتکل برای گرم کردن با شدت ۱۰ تا ۲۰ درصد توان بیشینه به ۲۴ دقیقه اضافه شد.

## 1. High Intensity Interval Training



خون‌گیری روزانه از تمام افراد در شرایط یکسان و در حالت نشسته از کاتتری که قبلاً در ورید گردنی بیمار قرار داده شده بود، انجام گرفت. دو میلی‌لیتر خون در لوله حاوی EDTA برای شمارش کامل سلول‌های خونی به آزمایشگاه بیمارستان طالقانی در فاصله زمانی کمتر از ۲۴ ساعت و با حفظ دمای یخچال انتقال داده شد. شمارش کامل سلول‌های خونی با استفاده از دستگاه شمارشگر سلولی (Cell counter Sysmex, KX21، ساخت کشور ژاپن) صورت گرفت. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در حالت استراحت و نشسته با استفاده از دستگاه فشارسنج (آمرون M3<sup>۱</sup>، ساخت کشور ژاپن) اندازه‌گیری شد.

برای تجزیه و تحلیل آماری تمام داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد و رسم نمودارها با نرم‌افزار اکسل انجام شد. برای تعیین توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. برای تحلیل متغیرهای اندازه‌گیری‌شده، آزمون‌های آنوای مکرر با عامل بین‌گروهی و تی مستقل به کار رفت. با توجه به توزیع طبیعی نداشتن داده‌ها برای برخی متغیرها (آنتی‌بیوتیک‌ها) از آزمون آماری ناپارامتری من‌ویتنی‌یو استفاده شد. برای تمامی آزمون‌ها، سطح معناداری  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

## نتایج

نتایج آزمون آنوای مکرر با عامل بین‌گروهی بین میانگین تعداد گلبول‌های سفید در روز سلول‌گیری و روز پیوندپذیری لکوسیتی، تفاوت معناداری را نشان داد ( $F_{(1,18)} = 2.121, P < 0.05$ ). بین میانگین مقادیر گلبول‌های سفید اندازه‌گیری‌شده در بدو ورود بیمار به بخش پیوند، روز تزریق سلول‌های بنیادی و طی دوره بازیافت پس از پیوند، تفاوت معناداری مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). شمارش گلبول‌های سفید در روز پیوندپذیری لکوسیتی در شکل شماره یک و در طول دوره HSCT در شکل شماره دو نشان داده شده است.

جدول ۱- ویژگی‌های آزمودنی‌های مطالعه (میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

Table 1- Characteristics of the studies subjects (mean  $\pm$  standard deviation)

t(18)	P	کنترل Control	ورزش Exercise	ویژگی‌ها Characteristics
-1.7	0.10	55.0 $\pm$ 2.8	51.2 $\pm$ 6.0	سن (سال) Age (year)
-0.68	0.50	29.3 $\pm$ 5.8	27.5 $\pm$ 5.5	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع) Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )

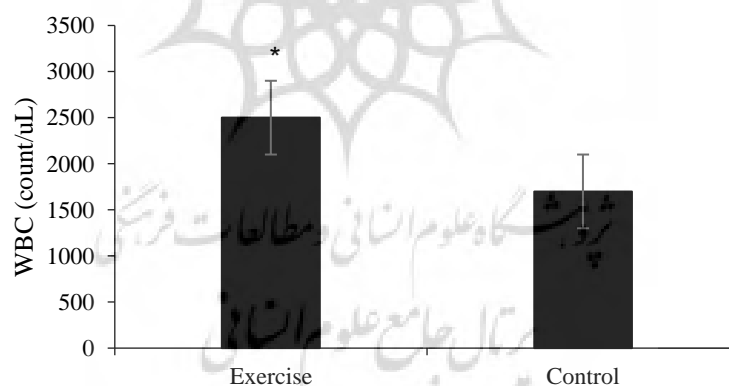
### 1. Omron M3



ادامه جدول ۱- ویژگی‌های آزمودنی‌های مطالعه (میانگین ± انحراف معیار)

**Table 1- Characteristics of the studies subjects (mean ± standard deviation)**

t(18)	P	کنترل Control	ورزش Exercise	ویژگی‌ها Characteristics
-1.98	0.06	90.1±7.2	83.4±7.1	ضربان قلب (تعداد در دقیقه) HR (b/min)
0.89	0.38	115±10	120±13	فشارخون سیستولی (میلی‌متر جیوه) Systolic blood pressure (mmHg)
0.54	0.59	75.5±5.3	77.7±10.9	فشارخون دیاستولی (میلی‌متر جیوه) Diastolic blood pressure (mmHg)
0.24	0.40	26.6±10.0	28.5±12.3	CMV Ab (CEL) IgG (U/ml)
2.04	0.05	2.16±2.76	4.51±2.04	CMV Ab (CEL) IgM (U/ml)
0.84	0.41	4766±1622	5377±1450	گلبول‌های سفید (تعداد /واحد) White blood cells (count/uL)
-0.58	0.56	12.7±0.9	12.3±1.6	هموگلوبین (تعداد /واحد) Hemoglobin (count/uL)
-0.47	0.63	203±37	194±40	پلاکت‌ها (تعداد /واحد) Platelet (count/uL)



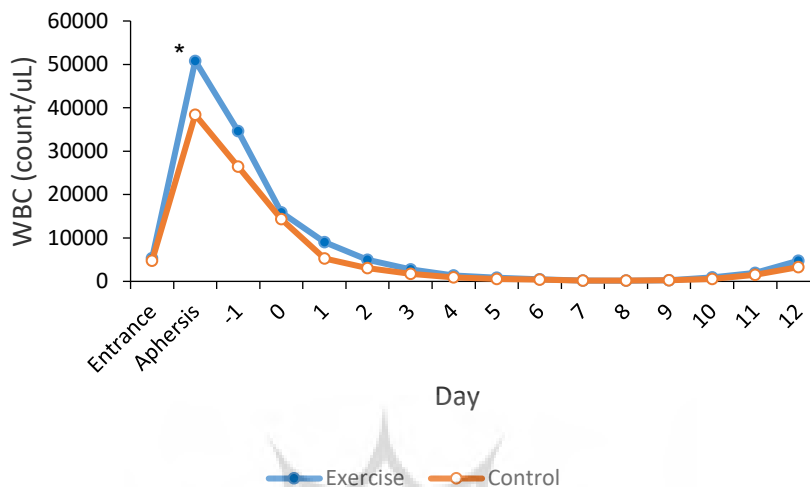
شکل ۱- شمارش گلبول‌های سفید در روز پیوندپذیری لکوسیتی در گروه‌های مطالعه

\* تفاوت معنادار با گروه کنترل

**Figure 1- Counting of white blood cells on the day of leukocyte engraftment in the study groups**

\* A significant difference with the control group





شکل ۲- شمارش گلبول‌های سفید در طول فرایند پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز در گروه‌های مطالعه \* تفاوت معنادار با گروه کنترل

**Figure 2- Counting of white blood cells during the process of hematopoietic stem cell transplantation in the study groups**

**\* A significant difference with the control group**

تعداد روزهای نوتروپنی (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) در گروه ورزش و کنترل به ترتیب برابر با  $6/1 \pm 33/50$  و  $7/0 \pm 1/41$  روز ( $t_{(18)} = -0.97, P = 0.17$ ) و زمان پیوندپذیری لکوسیتی (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) در گروه‌های ورزش و کنترل به ترتیب برابر با  $11/2 \pm 0/83$  و  $11/1 \pm 3/11$  روز بود ( $t_{(18)} = -0.23, P = 0.40$ ). نتایج آزمون تی مستقل، تفاوت معناداری را در تعداد روزهای نوتروپنی و زمان پیوندپذیری لکوسیتی بین دو گروه ورزش و کنترل نشان نداد ( $P > 0.05$ ).  
تعداد روزها و واحدهای تجویز G-CSF قبل از HSCT در گروه ورزش به‌طور معناداری از گروه کنترل کمتر بود، اما این مقادیر بعد از HSCT بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت ( $P > 0.05$ )، جدول شماره (دو).

جدول ۲- تعداد روزها و واحدهای تجویز G-CSF (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) قبل و بعد از HSCT در گروه- های مطالعه

Table 2- Number of days and units of G-CSF administration (mean  $\pm$  standard deviation) before and after HSCT in the study groups

F(1,18)	P	کنترل Control		ورزش Exercise		تجویز G-CSF G-CSF administration
		بعد After	قبل Before	بعد After	قبل Before	
1.094	0.05	8.00 $\pm$ 2.12	5.88 $\pm$ 0.92	8.22 $\pm$ 2.48	5.11 $\pm$ 0.60*	تعداد روزها Number of days
1.129	0.04	12.1 $\pm$ 4.2	13.8 $\pm$ 3.2	12.5 $\pm$ 4.8	11.7 $\pm$ 1.6*	تعداد واحدها Number of units

\* تفاوت معنادار با گروه کنترل

\* A significant difference with the control group

آنتی‌بیوتیک‌های استفاده‌شده در مطالعه دوم برای بیماران پس از HSCT، در جدول شماره سه ارائه شده‌اند. در مجموع ۲۰۳ عدد آنتی‌بیوتیک برای گروه ورزش و ۱۹۴ عدد آنتی‌بیوتیک برای گروه کنترل تجویز شده بود. با توجه به توزیع طبیعی نداشتن داده‌ها، از آزمون آماری ناپارامتری من‌ویتنی‌یو برای تجزیه و تحلیل این داده‌ها استفاده شد. نتایج این آزمون تفاوت معناداری را در میزان تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها بین دو گروه نشان نداد ( $P > 0.05$ )، جدول ۳).

جدول ۳- تعداد تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها در گروه‌های مطالعه

Table 3- The number of antibiotics prescribed in the study groups

Mann-Whitney U من‌ویتنی‌یو	P	کنترل Control	ورزش Exercise	آنتی‌بیوتیک Antibiotic
37.5	0.79	85	83	Tab Tavanex
39	0.93	20	24	Amp Vancomycin
38.5	0.86	19	27	Amp Metronidazole
41	1.0	8	2	Amp Meropenem
58.5	0.11	15	0	Amp Imipenem
49.5	0.43	5	0	Amp Amikacin
36	0.73	0	5	Amp Caspofungin
40	1.0	2	3	Amp Tavanex
36	0.73	5	9	Acyclovir
45	0.73	5	0	Tab Fluconazole
31.5	0.43	0	13	Cap Cephalexin
41	1.0	5	2	Amp Caspofungin
45	0.73	1	0	Tab Linezolid
36	0.73	0	3	Tab Ofloxacin



## بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر اثربخشی یک دوره کوتاه‌مدت HIIT را بر افزایش تعداد گلبول‌های سفید در بیماران کاندید HSCT نشان داد. میانگین تعداد گلبول‌های سفید در بدو ورود بیمار به بخش پیوند بین دو گروه یکسان بود، اما در روز سلول‌گیری در گروه ورزش که علاوه بر استفاده روزانه از داروی G-CSF فعالیت بدنی نیز داشتند، بیشتر بود. میزان مصرف داروی G-CSF که عامل اثرگذار بر افزایش تعداد گلبول‌های سفید است، در گروه ورزش بیشتر از گروه کنترل نبود؛ بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که علت تفاوت مشاهده‌شده می‌تواند انجام فعالیت ورزشی توسط آزمودنی‌های این گروه باشد. همسو با این نتایج، مطالعه‌ای بر بیماران مبتلا به سرطان ریه نشان داد که تعداد گلبول‌های سفید خون در طول شیمی‌درمانی در گروهی که ورزش می‌کردند، تثبیت شد، اما در گروه مراقبت معمول روبه‌وخامت بود (۱۸). تمرین ورزشی به‌عنوان بزرگ‌ترین پیش‌بینی‌کننده مدت‌زمان نوتروپنی در مقایسه با متغیرهای دیگری مانند سن، شاخص توده بدنی و تعداد سلول‌های بنیادی خون تزریق‌شده معرفی شده است (۱۸). نشان داده شده است که فعالیت بدنی بر ژن‌های گلبول‌های سفید تأثیر می‌گذارد و این اثر وابسته به شدت فعالیت بدنی است. در این بین، ژن پروتئین‌های شوک حرارتی<sup>۱</sup> (HSPs) بیشترین تغییرات را نشان داد. این پروتئین‌ها نقش مهمی را به‌عنوان جانشین مولکولی ایفا می‌کنند و در نتیجه از تجمع برگشت‌ناپذیر پروتئین‌های دناتوره‌شده ناشی از استرس جلوگیری می‌کنند. در لکوسیت‌ها، تنظیم HSPs ناشی از ورزش در هر دو سطح رونویسی و ترجمه مشاهده شده است (۱۹). این امر می‌تواند یکی از دلایل افزایش گلبول‌های سفید در مطالعه حاضر باشد.

همچنین در مطالعه حاضر، HIIT توانست بر تعداد گلبول‌های سفید در روز پیوندپذیری لکوسیتی تأثیر بگذارد. پیوندپذیری فرایندی است که طی آن سلول‌های بنیادی خون‌ساز در نیش<sup>۲</sup> مغز استخوان لانه‌گزینی<sup>۳</sup> می‌کنند؛ جایی که می‌توانند شرایط بهینه را برای بقا و تکثیر پیدا کنند تا تمام زیرمجموعه‌های سلول‌های خون‌ساز را تولید کنند (۲۰). پس از HSCT، وقتی تعداد گلبول‌های سفید بیشتر از  $1 \times 10^9$  سلول در لیتر برسد، به معنای پیوندپذیری لکوسیتی خواهد بود (۲۱). پیوندپذیری مهم‌ترین متغیر برای بقای کلی بیمار پس از پیوند سلول‌های بنیادی است و سلوهای بنیادی برداشته‌شده از خون محیطی، به‌عنوان بهترین منبع سلول‌های بنیادی استفاده‌شده، مهم‌ترین عامل اثرگذار بر پیوندپذیری است (۲۰). نشان داده شده است که فعالیت بدنی موجب تنظیم رو به زیاد

1. Heat Shock Proteins
2. Niche
3. Homing



MMP-9 می‌شود که می‌تواند موجب افزایش جابه‌جایی سلول‌های بنیادی خون‌ساز از مغز استخوان به درون گردش خون محیطی شود (۱۹). تعداد بیشتر سلول‌های بنیادی خون‌ساز تزریق‌شده، پیوندپذیری را تسهیل می‌کند (۲۰). اثرات مزمن تمرینات ورزشی بر سلول‌های مغز استخوان در انسان به‌خوبی توصیف نشده است. به‌رغم کاهش تعداد سلول‌های مغز استخوان در صبح بعد از تمرین، تعداد سلول‌های  $CD34^+$  در افراد تمرین‌کرده در زمان استراحت در مقایسه با گروه کنترل کم‌تر حرکت بسیار بیشتر است (۲۲). درمقابل، هیچ تفاوتی بین شرکت‌کنندگان تمرین‌کرده و تمرین‌نکرده که قبل و بعد از تمرین تحت آزمون ورزشی روی نوارگردان قرار گرفتند، یافت نشد (۲۳) که نشان‌دهنده تأثیر ناشناخته وضعیت تمرین و محدودیت در دسترس بودن داده‌ها است (۹). در مدل‌های جوندگان، اثرات مستقیم و طولانی‌مدت تمرین ورزشی بر سلول‌های ساکن مغز استخوان نشان داده شده است (۲۴). استرس اکسیداتیو خفیف ایجادشده توسط جلسات تمرینی متوسط مکرر به افزایش دائمی سطوح ترکیبات ضداکسایشی در سلول‌های مغز استخوان منجر می‌شود. این امر شامل سازوکار بازخورد به مغز استخوان است که اثر محافظتی طولانی‌مدت بر سلول‌های خون‌ساز را برای چالش‌های بیشتر نشان می‌دهد (۲۴). همچنین ورزش تعداد کل سلول‌های بنیادی خون‌ساز و زیرمجموعه‌ها را در ترکیب با کاهش فشار اکسایشی طولانی‌مدت در مغز استخوان افزایش می‌دهد که به ایجاد محیط خون‌ساز منجر می‌شود (۲۴). علاوه بر این نشان داده شده است که ظرفیت تکثیر سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز در مغز استخوان در موش‌های صحرایی که داوطلبانه همیشگی ورزش می‌کردند، در مقایسه با گروه کنترل کم‌تر حرکت افزایش یافت (۲۵)؛ بنابراین با توجه به اینکه فعالیت بدنی می‌تواند موجب افزایش سلول‌های بنیادی استفاده‌شده برای پیوند شود، احتمال می‌رود این افزایش نقش مهمی در پیوندپذیری لکوسیتی در مطالعه حاضر داشته است.

علاوه بر این، دوره تمرینی دو ماهه در افراد کم‌تر حرکت باعث کاهش آپوپتوز نوتروفیل شد که نشان‌دهنده طول عمر و عملکرد نوتروفیل‌ها است (۲۶). این یافته را می‌توان با سازوکارهای آنتی‌اکسیدانی تنظیم‌شده در میان سایر موارد نوتروفیل گلوکوتایون یا نیتریک اکسید سنتاز القایی توضیح داد که از آسیب ناشی از گونه‌های اکسیژن فعال جلوگیری می‌کند. افزایش ترکیبات آنتی‌اکسیدانی به‌طور بالقوه می‌تواند با اختلالات حاد و شدید ورزش مانند آسیب سلولی ناشی از ROS<sup>۱</sup> مقابله کند (۲۶).

علاوه بر این، به نظر می‌رسد که حتی ورزش شدید طولانی‌مدت اثر تنظیم‌کننده‌ای بر عملکرد نوتروفیل دارد (۲۷). نشان داده شد که تمرینات استقامتی مکرر به افزایش تدریجی تعداد کل

## 1. Reactive Oxygen Species





نوتروفیل‌ها در طول دوره تمرین منجر می‌شود. همچنین اندازه‌گیری‌های فلوسایتومتری ظهور دو زیرمجموعه نوتروفیل اضافی را نشان داد. تغییری پیچیده در فنوتیپ‌های نوتروفیل با کاهش بیان CD11b و CD62L و افزایش بیان LAIR-1، VLA-4 و CBRM1/5 مشخص شد. ورزش در هفت روز متوالی دو زیرمجموعه نوتروفیل منحصربه‌فرد را موبیلاز کرد. زیرمجموعه‌ها یک فنوتیپ از نوتروفیل‌های غیر گرانول‌کننده را براساس بیان نشانگر سطحی آن‌ها نشان می‌دهند که به‌طور بالقوه بر جنبه مهم ورزش به‌عنوان فرایند ضد التهابی تأکید می‌کند. تغییرات در بیان تمام نوتروفیل‌های موجود در خون مشاهده شد. به‌طور درخور توجهی، برخلاف التهاب حاد ناشی از چالش LPS، این نوتروفیل‌ها نشانگرهای دگرانولاسیون کلاسیک را تنظیم نمی‌کنند. در واقع، تجزیه و تحلیل‌ها نشان داد که فنوتیپ نوتروفیل ناشی از تمرین با زیرمجموعه‌های نوتروفیل ناشی از فعالیت حاد همپوشانی ندارد (۲۷)؛ با این حال نتایج نشان می‌دهد که ورزش طولانی‌مدت و شدید باعث اختلال در بازیابی و پاسخ‌دهی نوتروفیل‌ها می‌شود که اهمیت رابطه دوز-پاسخ بین ورزش و عملکرد نوتروفیل را برجسته می‌کند (۲۷).

در مجموع، با توجه به اینکه فعالیت بدنی حاد ظرفیت موبیلاز و فعال کردن نوتروفیل‌ها و تحریک سلول‌های بنیادی خون‌ساز برای تولید نوتروفیل‌های جدید را دارد (۱۶)، بهبود شمارش گلبول‌های سفید در زمان پیوندپذیری لکوسیتی به‌واسطه HIIT در مطالعه حاضر، بر مبنای این سازوکار منطقی به نظر می‌رسد.

با وجود اینکه در مطالعه حاضر، HIIT موجب بهبود تعداد گلبول‌های سفید قبل از سلول‌گیری و همچنین زمان پیوندپذیری لکوسیتی شد، زمان پیوندپذیری لکوسیتی و تعداد روزهای نوتروپنی تحت تأثیر تمرین قرار نگرفتند. شواهد درخور توجهی نشان می‌دهد که فعالیت حاد و تمرین ورزشی موجب موبیلیزاسیون و فعال شدن نوتروفیل‌ها و تحریک سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌شود که دلیل انجام تمرین ورزشی برای مقابله با نوتروپنی مرتبط با شیمی‌درمانی است؛ با این حال این نوع مطالعات به‌ندرت در محیط انکولوژی انجام شده‌اند (۹). برخی از مطالعات علائمی را نشان داده‌اند که تمرین ورزشی می‌تواند نوتروفیل‌ها را بهبود بخشد. کاهش چشمگیر مدت‌زمان نوتروپنی به‌رغم تغییر نکردن شدت عفونت‌ها (۲۸)، کاهش بروز نوتروپنی تب‌دار و عفونت (۲۹) و کاهش نرخ بستری شدن در بیمارستان به دلیل نوتروپنی تب‌دار (۳۰) گزارش شده است. برخلاف این مطالعات، در چندین مطالعه نشانه‌ای از تفاوت در پروفایل نوتروفیل‌ها مشاهده نشد (۳۱-۳۴). سه هفته تمرین ورزشی حین دوره بستری برای HSCT، تأثیر بر دوره نوتروپنی و بازیافت سلول‌های ایمنی را نشان نداد (۳۵)؛ این یافته با مطالعه حاضر همسوست. همچنین هیچ اثر تهدیدکننده سلامتی ورزش بر سلول‌های ایمنی بدن



در این مطالعه گزارش نشد که با نتایج پژوهش حاضر همخوانی دارد. یکی از محدودیت‌های هر دو مطالعه تعداد کم آزمودنی‌ها بود که ممکن است بر نتایج تأثیر گذاشته باشد.

یکی دیگر از موارد نشان‌دهنده اثربخشی تمرین بر روند درمان بیماران در پژوهش حاضر، تعداد روزها و مقدار مصرف کمتر داروی G-CSF در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل بود. داروی G-CSF که قبل از پیوند برای موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی خون‌ساز به خون محیطی استفاده می‌شود، معمولاً پس از HSCT نیز برای تقویت پیوند سلول‌های بنیادی و به حداقل رساندن خطر عوارض و مرگومیر ناشی از نوتروپنی طولانی‌مدت استفاده می‌شود (۳). با توجه به عوارض جانبی این دارو و میزان استفاده کمتر از آن در گروه ورزش می‌تواند برای بیماران حائز اهمیت باشد. در مطالعه‌ای، بیماران مبتلا به سرطان پستان که شیمی‌درمانی کمکی اولیه می‌شدند، به‌صورت تصادفی در یکی از سه گروه تمرین مقاومتی تحت نظارت، تمرین استقامتی و مراقبت معمول قرار گرفتند. هیچ اطلاعاتی در مورد تعداد نوتروفیل‌ها منتشر نشد، اما گروه تمرین مقاومتی به‌طور چشمگیری G-CSF کمتری را در مقایسه با گروه مراقبت معمول دریافت کرد. این تفاوت پس از تعدیل استفاده پیشگیرانه از G-CSF هنوز معنادار بود. علاوه بر این، میزان تکمیل شیمی‌درمانی برای تمرین مقاومتی بهبود یافت (۳۶). نتایج این مطالعه با یافته‌های پژوهش حاضر همخوانی دارد که نشان‌دهنده اثر بخشی تمرین تناوبی شدید بر کاهش میزان مصرف G-CSF است.

مزایای مشاهده‌شده برای عملکرد و تعداد نوتروفیل‌ها در طول تمرین بدنی می‌تواند تا حدی با تعدیل هورمون رشد G-CSF توضیح داده شود (۹). در طول فعالیت ورزشی حاد، سطح G-CSF پلاسما به‌طور مداوم افزایش می‌یابد و حدود شش ساعت پس از ورزش به اوج خود می‌رسد؛ هرچند شواهد واضحی وجود ندارد که ورزش همیشه سطوح G-CSF افزایش می‌دهد (۲۲). نقش بسیار مهمی در تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی خون‌ساز و خون‌سازی نوتروفیل‌ها در مغز استخوان ایفا می‌کند (۳۷). G-CSF موجب چرخه سلولی سریع‌تر و افزایش تقسیم سلولی و در نهایت نوتروفیل‌های بیشتر می‌شود؛ بنابراین تأثیر درخور توجهی بر تکثیر و بقای نوتروفیل‌ها دارد (۳۷). مسیر تنظیمی نوتروفیل‌ها با واسطه G-CSF در طول عفونت اهمیت بیشتری دارد (۳۸). چندین محرک التهابی مانند اینترلوکین-۱ بتا یا لیپوپلی‌ساکارید باعث افزایش سریع سطوح G-CSF می‌شود که به‌نوبه‌خود به افزایش پاسخ ایمنی از طریق افزایش تعداد نوتروفیل‌های در گردش خون، نشست‌گرفته از مغز استخوان منجر می‌شود (۳۸). افزایش سریع G-CSF در طول التهاب حداقل تا حدی توسط سلول‌های T بیان‌کننده IL-17 انجام می‌شود. در مقابل، تجمع بیش‌ازحد نوتروفیل به‌عنوان یک حلقه بازخورد منفی عمل می‌کند، پیام‌های IL-17 و به‌نوبه‌خود G-CSF را کاهش می‌دهد. پس از فعال‌سازی، گیرنده



همودایمری G-CSF می‌تواند چندین آبشار پیام‌رسانی پایین‌دست را بسته به عملکرد تحریک کند و در نهایت موجب القا یا افزایش تکثیر و تمایز شود (۳۸). مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که G-CSF بر نتایج عملکردی تأثیر دارد (۹). G-CSF سازوکارهای مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده را در نوتروفیل‌ها تعدیل می‌کند و به‌نوبه‌خود طول عمر را در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد (۱۳). سازوکارهای اساسی آپوپتوز هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است، اما شامل پیام‌رسانی پایین‌دست ERK، STAT و PI3K است؛ به‌خصوص پروتئین کیناز Akt به نظر می‌رسد در بقای سلولی نقش میانجی داشته باشد؛ باین‌حال Akt به‌تنهایی برای طولانی‌کردن بقای نوتروفیل‌ها کافی نیست و بر تنظیم پیچیده پیام‌دهی G-CSF تأکید دارد (۳۹)؛ با وجود این، این مفهوم که ورزش حاد می‌تواند باعث افزایش G-CSF شود که ممکن است به مزایایی برای بقا و عملکرد نوتروفیل منجر شود، جالب است. علاوه بر این، G-CSF نوتروفیل‌ها را از نظر افزایش متابولیسم اکسایشی، بیان گیرنده‌های سطحی، ظرفیت دگرانوله‌شدن و تولید گونه‌های اکسیژن فعال، فعال می‌کند (۴۰).

در جوندگان، فنوتیپ مغز استخوان (براساس تعداد سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های اندوتلیال) موش‌های پیر را می‌توان با پیام‌دهی گیرنده آدرنرژیک- $\beta_2/3$  ADR $\beta_3$  جوان‌سازی کرد و موجب ایجاد فنوتیپی شبیه به موش‌های جوان شد. این گیرنده‌ها توسط نورآدرنالین که توسط سیستم عصبی سمپاتیک ترشح می‌شود، فعال می‌شوند و مصرف مکمل خارجی آگونیست های ADR $\beta_3$  می‌تواند به جوان‌سازی نیش مغز استخوان منجر شود (۴۱). با توجه به اینکه نشان داده شده است سطح نوراپی نفرین به دنبال ورزش هوازی افزایش می‌یابد (۱۴) و کاتکولامین‌ها در بهبود موبیلیزاسیون نقش دارند (۱۶)، احتمال می‌رود در مطالعه حاضر نیز موبیلیزاسیون به‌واسطه این سازوکار اتفاق افتاده باشد. از طرف دیگر، سطح بیان گیرنده‌های آدرنرژیک در سلول‌های خون‌ساز نابالغ با درمان G-CSF افزایش می‌یابد و ورزش با واسطه گیرنده آدرنرژیک در مغز استخوان موجب موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی به جریان خون می‌شود (۱۵). با توجه به مقدار مصرف کمتر G-CSF در گروه ورزش در مطالعه حاضر با وجود بیشتر بودن تعداد گلبول‌های سفید در زمان پیوندپذیری لکوسیتی، می‌توان احتمال داد G-CSF به‌دنبال ورزش افزایش پیدا کرده باشد و با این واسطه، موبیلیزاسیون نیز بیشتر شده باشد (۱۵). افزایش موبیلیزاسیون به در دسترس بودن تعداد بیشتری از سلول‌های بنیادی خون‌ساز در زمان تزریق منجر می‌شود که به‌نوبه‌خود نقش مؤثری در پیوندپذیری لکوسیتی دارد (۲۰)؛ بر این اساس، بهبود پیوندپذیری لکوسیتی به دنبال تمرین در مطالعه حاضر منطقی به نظر می‌رسد.



یکی دیگر از عوارض شیمی‌درمانی، التهاب عمومی بدن است که با تجویز آنتی‌بیوتیک کنترل و درمان می‌شود. با وجود این شواهد درخور توجهی در مورد عوارض درمان آنتی‌بیوتیک وجود دارد (۴۲). یکی از متغیرهای اندازه‌گیری شده در مطالعه حاضر، میزان آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده برای بیماران پس از HSCT بود. میزان مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در مطالعه حاضر تحت تأثیر تمرین قرار نگرفت. با توجه به اینکه تعداد روزهای نوتروپنی بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت، نبود تفاوت معنادار در میزان مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها نیز هم‌راستا با آن منطقی به نظر می‌رسد. در مطالعه حاضر شواهدی مبنی بر تأثیر تمرین بر کاهش میزان مصرف آنتی‌بیوتیک و کاهش دوره نوتروپنی مشاهده نشد، ولی هیچ‌گونه عوارض ناشی از تمرین نیز گزارش نشد. مقدار دقیق فعالیت بدنی که می‌تواند نتایج سلامتی از جمله التهاب را بهبود بخشد، موضوع تحقیقاتی مداوم است. هرچند حداقل مقدار ورزش برای افزایش آمادگی قلبی-تنفسی مشخص شده است، اطلاعات دقیقی از مقدار ورزش لازم برای تأثیر بر واسطه‌های التهابی در دست نیست (۴۳)؛ بنابراین به نظر می‌رسد مقدار تمرین انجام شده در مطالعه حاضر به اندازه‌ای نبوده است که بر کاهش التهاب و به دنبال آن کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها اثرگذار باشد. به‌طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که یک دوره کوتاه پنج‌روزه HIIT علاوه بر بهبود گلبول‌های سفید بیماران مبتلا به لنفوم و مالتیپل میلوما طی دوره موبیلیزاسیون، توانست بر پیوندپذیری لکوسیتی پس از HSCT اثرگذار باشد. همچنین میزان مصرف کمتر داروی G-CSF در گروه ورزش، تأییدکننده نقش مؤثر تمرین بود. هرچند طول دوره نوتروپنی و میزان مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها تحت تأثیر تمرین قرار نگرفت، عوارض ناشی از انجام فعالیت بدنی نیز مشاهده نشد؛ بنابراین می‌توان استفاده از این نوع تمرینات را به‌عنوان درمان کمکی در کنار مراقبت‌های معمول برای این بیماران توصیه کرد.

## پیام مقاله

تمرین ورزشی در دوره موبیلیزاسیون به بهبود بیماران دریافت‌کننده پیوند مغز استخوان کمک می‌کند.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان از همکاری بیماران و کارکنان مرکز پیوند مغز استخوان بیمارستان طالقانی برای اجرایی شدن این پژوهش تشکر و قدردانی می‌کنند.



## منابع

1. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;116(23):5555-63.
2. van Haren IEPM, Staal JB, Potting CM, Atsma F, Hoogeboom TJ, Blijlevens NMA, et al. Physical exercise prior to hematopoietic stem cell transplantation: A feasibility study. *Physiother Theory Pract*. 2018;34(10):747-56.
3. Trivedi M, Martinez S, Corringham S, Medley K, Ball ED. Optimal use of G-CSF administration after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(12):895-908.
4. Greenbaum AM, Link DC. Mechanisms of G-CSF-mediated hematopoietic stem and progenitor mobilization. *Leukemia*. Nature Publishing Group. 2011;25(2):211-7.
5. Bendall, L. J. and Bradstock, K. F. G-CSF: from granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2014;25(4):355-67.
6. Schleicher SM, Bach PB, Matsoukas K, Korenstein D. Medication overuse in oncology: current trends and future implications for patients and society. *The Lancet Oncology*. 2018;19(4):200-8.
7. Lambertini, M., Del Mastro, L., Bellodi, A. and Pronzato, P. The five “Ws” for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs). *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014;89(1): 112-8.
8. McBride A, Campbell K, Bikkina M, MacDonald K, Abraham I, Balu S. Cost-efficiency analyses for the US of biosimilar filgrastim-sndz, reference filgrastim, pegfilgrastim, and pegfilgrastim with on-body injector in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia. *Journal of Medical Economics*. 2017;20(10):1083-93.
9. Schauer T, Hojman P, Gehl J, Christensen JF. Exercise training as prophylactic strategy in the management of neutropenia during chemotherapy. *Br J Pharmacol*. 2022;179(12):2925-37.
10. Pyne DB, Smith JA, Baker MS, Telford RD, Weidemann MJ. Neutrophil oxidative activity is differentially affected by exercise intensity and type. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2000;3(1):44-54.
11. Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends in immunology*. 2010;31(8):318-24.
12. Brown W, Davison GW, McClean CM, Murphy MH. A systematic review of the acute effects of exercise on immune and inflammatory indices in untrained adults. *Sports Medicine-Open*. 2015;1(1):1-0.
13. Mooren FC, Völker K, Klocke R, Nikol S, Waltenberger J, Krüger K. Exercise delays neutrophil apoptosis by a G-CSF-dependent mechanism. *Journal of Applied Physiology*. 2012;113(7):1082-90.
14. Heijnen S, Hommel B, Kibele A, Colzato LS. Neuromodulation of aerobic exercise—a review. *Frontiers in Psychology*. 2016; 6:1890.



15. Agha NH, Baker FL, Kunz HE, Graff R, Azadan R, Dolan C, et al. Vigorous exercise mobilizes CD34+ hematopoietic stem cells to peripheral blood via the  $\beta$ 2-adrenergic receptor. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018; 68:66-75.
16. Spiegel A, Shvitiel S, Kalinkovich A, Ludin A, Netzer N, Goichberg P, et al. Catecholaminergic neurotransmitters regulate migration and repopulation of immature human CD34+ cells through Wnt signaling. *Nature Immunology*. 2007;8(10):1123-31.
17. Großek A, Elter T, Oberste M, Wolf F, Joisten N, Hartig P, Walzik D, Rosenberger F, Kiesl D, Wahl P, Bloch W. Feasibility and suitability of a graded exercise test in patients with aggressive hemato-oncological disease. *Supportive Care in Cancer*. 2021;29:4859-66.
18. Karvinen KH, Esposito D, Raedeke TD, Vick J, Walker PR. Effect of an exercise training intervention with resistance bands on blood cell counts during chemotherapy for lung cancer: a pilot randomized controlled trial. *Springerplus*. 2014;3(1):1-8.
19. Büttner P, Mosig S, Lechtermann A, Funke H, Mooren FC. Exercise affects the gene expression profiles of human white blood cells. *Journal of Applied Physiology*. 2007;102(1):26-36.
20. Kenyon M, Babic A. *The European blood and marrow transplantation textbook for nurses: Under the auspices of EBMT*. London: Springer; 2018.
21. Schwella N, Beyer J, Schwaner I, Heuft HG, Rick O, Huhn D, et al. Impact of preleukapheresis cell counts on collection results and correlation of progenitor-cell dose with engraftment after high-dose chemotherapy in patients with germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(4):1114-21.
22. Bonsignore MR, Morici G, Santoro A, Pagano M, Cascio L, Bonanno A, et al. Circulating hematopoietic progenitor cells in runners. *Journal of Applied Physiology*. 2002;93(5):1691-7.
23. 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. *Experimental hematology*. 2008;36(2):216-23.
24. De Lisio, M. and Parise, G. Characterization of the effects of exercise training on hematopoietic stem cell quantity and function. *Journal of Applied Physiology*. 2012;113(10):1576-84.
25. Stelzer I, Fuchs R, Schraml E, Quan P, Hansalik M, Pietschmann P, et al. Decline of bone marrow-derived hematopoietic progenitor cell quality during aging in the rat. *Experimental Aging Research*. 2010;36(3):359-70.
26. Su SH, Jen CJ, Chen HI. NO signaling in exercise training-induced anti-apoptotic effects in human neutrophils. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011;405(1):58-63.
27. Van Staveren S, Ten Haaf T, Klöpping M, Hilvering B, Tinnevelt GH, De Ruiter K, et al. Multi-dimensional flow cytometry analysis reveals increasing changes in the systemic neutrophil compartment during seven consecutive days of endurance exercise. *PLoS One*. 2018;13(10): e0206175.



28. 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, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(9):3390-4.
29. Van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, et al. Effect of low-intensity physical activity and moderate-to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates: results of the PACES randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1918-27.
30. Mijwel S, Bolam KA, Wengström Y, Rundqvist H. Effects of exercise during chemotherapy on hospitalization and chemotherapy completion: the OptiTrain breast cancer trial: 3173 Board# 219 May 31 3: 30 PM-5: 00 PM. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2019;51(6S):881.
31. Xu YJ, Cheng JC, Lee JM, Huang PM, Huang GH, Chen CC. A walk-and-eat intervention improves outcomes for patients with esophageal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy. *The Oncologist*. 2015;20(10):1216-22.
32. Jarden M, Baadsgaard MT, Hovgaard DJ, Boesen E, Adamsen L. A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplantation*. 2009;43(9):725-37.
33. Baumann FT, Zimmer P, Finkenberk K, Hallek M, Bloch W, Elter T. Influence of endurance exercise on the risk of pneumonia and fever in leukemia and lymphoma patients undergoing high dose chemotherapy. A pilot study. *Journal of Sports Science & Medicine*. 2012;11(4):638.
34. Shim YJ, Kim HJ, Oh SC, Lee SI, Choi SW. Exercise during adjuvant treatment for colorectal cancer: treatment completion, treatment-related toxicities, body composition, and serum level of adipokines. *Cancer Management and Research*. 2019;11:5403.
35. Chamorro-Vina C, Ruiz JR, Santana-Sosa E, Madero L, Pérez M, Fleck SJ, et al. Exercise during hematopoietic stem cell transplant hospitalization in children. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2010;42(6):1045-53.
36. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4396-404.
37. Furze RC, Rankin SM. Neutrophil mobilization and clearance in the bone marrow. *Immunology*. 2008;125(3):281-8.
38. Panopoulos AD, Watowich SS. Granulocyte colony-stimulating factor: molecular mechanisms of action during steady state and 'emergency' hematopoiesis. *Cytokine*. 2008;42(3):277-88.
39. Souza LR, Silva E, Calloway E, Cabrera C, McLemore ML. G-CSF activation of AKT is not sufficient to prolong neutrophil survival. *Journal of Leukocyte Biology*. 2013;93(6):883-93.



40. Castellani S, D'Oria S, Diana A, Polizzi AM, Di Gioia S, Mariggio MA, et al. G-CSF and GM-CSF modify neutrophil functions at concentrations found in cystic fibrosis. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1.
41. Maryanovich M, Zahalka AH, Pierce H, Pinho S, Nakahara F, Asada N, et al. Adrenergic nerve degeneration in bone marrow drives aging of the hematopoietic stem cell niche. *Nature Medicine*. 2018;24(6):782-91.
42. Ugrayová S, Švec P, Hric I, Šardziková S, Kubáňová L, Penesová A, et al. Gut microbiome suffers from hematopoietic stem cell transplantation in childhood and its characteristics are positively associated with intra-hospital physical exercise. *Biology*. 2022;11(5):785.
43. Metsios GS, Moe RH, Kitas GD. Exercise and inflammation. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2020;34(2):101504.

#### استناد به مقاله

زرع کار طیبیه، احمدی زاد سجاد، حاجی فتحعلی عباس. تأثیر تمرین تناوبی شدید بر نوتروپنی در بیماران مبتلا به لنفوم و مالتپیل میلوما پس از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز. فیزیولوژی ورزشی. تابستان ۱۴۰۲؛ ۱۵(۵۸):۲۴-۱۰۱. شناسه دیجیتال: 10.22089/SPJ.2023.14364.2234

T. Zarekar, S. Ahmadizad, A. Hajifathali. The Effect of High Intensity Interval Training on Neutropenia in Lymphoma and Multiple Myeloma Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Summer 2023; 15(58): 101-24. (In Persian). Doi: 10.22089/SPJ.2023.14364.2234*

