مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۷، آبان ۱۳۹۷، ۷۴۴-۷۳۱

اثر هشت هفته تمرینات ترکیبی بر توان هوازی و سطح سرمی‌پروتئین سرکوب‌گر تومور P53 در بیماران مبتلا به سرطان پروستات: یک کارآزمایی بالینی

محمد اصغری رکابدارکلایی[۱]، علیرضا براری[۲]، احمد عبدی[۳]، کامبیز هسراک[۴]

دریافت مقاله: ۹۶/۱۰/۱۰ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۷/۲/۳۰ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۷/۴/۱۷ پذیرش مقاله: ۹۷/۴/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: فعالیت بدنی نقش مفیدی در حفظ و بهبود کیفیت تندرستی مردان مبتلا به سرطان پروستات دارد. وجود پروتئین‌های سرکوب‌گر تومور از جمله P53 یکی از مکانیسم‌های تنظیمی در کنترل پیشرفت این بیماری است. هدف از پژوهش حاضر تعیین تأثیر هشت هفته تمرینات ترکیبی بر توان هوازی و سطوح سرمی‌پروتئین سرکوب‌گر تومور P53 در بیماران مبتلا به سرطان پروستات از نوع آدنوکارسینوما بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، جامعه آماری شامل بیماران مبتلا به سرطان آدنوکارسینومای پروستات از نوع در مرحله T1 و T2 بود که در شش‌ماهه اول سال ۱۳۹۵ به بیمارستان بقیة الله الاعظم (عج) تهران مراجعه نمودند. حجم نمونه شامل ۲۰ مرد مبتلا به این بیماری بود که به‌صورت تصادفی به دو گروه کنترل (n=۱۰) و تجربی (n=۱۰) تقسیم شدند. گروه تجربی تمرینات ترکیبی را به مدت هشت هفته (سه روز در هفته) شامل تمرین مقاومتی با ۶۰ الی ۷۵ درصد یک تکرار بیشینه و تمرین هوازی با ۶۰ الی ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب انجام دادند. گروه کنترل هیچ مداخله‌ای دریافت نکرد. سطح سرمیP53 با روش الایزا اندازه‌گیری و به روش آماری t زوجی و مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج افزایش معنی‌داری را در اندازه توان هوازی بیشینه (P<۰/۰۰۱)، سطح سرمی P53 (P=۰/۰۲۹) و کاهش معنی‌داری را در شاخص توده بدنی (P<۰/۰۰۱) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد تمرینات ترکیبی باعث افزایش سطح پروتئین سرکوب‌گر تومور P53 شده و احتمالاً از این طریق می‌تواند پیشرفت تومورهای آدنوکارسینوما را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: تمرین ترکیبی، سرطان پروستات، پروتئین سرکوب‌گر تومور P53

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی، آمل، ایران
۲- (نویسنده مسئول) دانشیار گروه آموزشی فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی، آمل، ایران
تلفن: ۴۳۲۱۷۱۲۶ -۰۱۱، دورنگار: ۴۳۲۱۷۱۲۶ -۰۱۱، پست الکترونیک: alireza54.barari@gmail.com
۳- استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی، آمل، ایران
۴- دکتری پزشکی مولکولی، گروه پاتولوژی آزمایشگاه ژنتیک مولکولی بیمارستان فوق تخصصی بقیة الله الاعظم (عج)، تهران، ایران

مقدمه

سرطان پروستات دومین سرطان رایج در تشخیص سرطان و پنجمین سرطان منجر به مرگ در مردان سراسر دنیاست. در سال ۲۰۱۲ بیش از یک میلیون نفر مورد جدید ابتلاء به سرطان پروستات تشخیص داده شده و بیش از سیصد هزار مرگ و میر در سراسر جهان ناشی از این سرطان برآورد شده است. هم‌چنین سرطان پروستات ۱۵ درصد از کل تشخیص سرطان و ۶/۶ درصد از کل مرگ و میر را در مردان شامل می‌شود [۱]. سرطان پروستات از جمله سرطان‌های در حال افزایش به خصوص در کشور ما می باشد و یکی از علل مهم مرگ در مردان ایرانی است [۲]. با وجود تفاوت‌های عمده در میزان بروز بیماری، سرطان پروستات را عمدتاً می‌توان یک بیماری مربوط به مردان بالای ۶۵ سال دانست، چرا که بیش از ۷۵ درصد موارد جدید آن در مردان بالای ۶۵ سال تشخیص داده شده است [۳].

تومورهای بدخیم پروستات آدنوکارسینوما هستند. پیشرفت‌های اخیر در زمینه تشخیص‌های مولکولی و سلولی سبب شناسایی فاکتورهایی شده که منجر به کاهش پیشرفت و سرعت سلول‌های سرطانی می‌گردند. پروتئین سرکوب‌گر تومور P53 یکی از آن‌هاست که به عنوان مهارکننده تومور معرفی شد [۴]. P53 سیکل سلولی و مسیرهای بازسازی DNA را به عنوان بخشی از عملکرد صریح و مهم آن در حفظ پایداری ژنوم تنظیم می‌کند. P53 در تنظیم چرخه سلولی، پیری، آپوپتوز و ثبات ژنوم فعال است. ژن P53 روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱۷ قرار دارد و ایجاد اختلال و یا غیر فعال شدن پروتئین P53، منجر به بروز سرطان می‌گردد [۴].

در پژوهشی نشان داده شد مسیرهای ژنتیکی که توسط P53 طی فعالیت‌های ورزشی تنظیم می‌شود ممکن است به تشریح مشاهدات اپیدمیولوژیک مرتبط با آمادگی قلبی تنفسی و سرطان کمک کند. یافته‌های بیشتر این مسیرهای مولکولی در میان مطالعات انسانی ممکن است پیشرفت استراتژی‌های جدید پیش گیری از سرطان را توسعه دهد [۵]. بررسی دیگری نشان داد P53 می‌تواند در ژن‌هایی که در هماهنگ کردن دو مسیر اصلی تولید انرژی متابولیسم هوازی فعالیت می‌کنند دخالت نماید، اما این که چگونه این عمل برای حفظ پایداری ژنوم بوده، کمتر روشن است و نشان داده شده بهبود متابولیسم هوازی توسط P53 که به عنوان یک سرکوب کننده تومور عمل می‌کند، ممکن است بینش برای راهبردهای پیش‌گیری از سرطان در آینده ارائه دهد [۶].

یافته‌های تحقیقاتی درباره تأثیر فعالیت بدنی بر سرطان پروستات نتایج مختلفی را نشان می‌دهد. در کل، در پژوهش‌های همه‌گیر شناسی، ارتباطی بین فعالیت بدنی و سرطان پروستات به طور قطعی مشاهده نشده است [۷]. در مطالعه‌ای نشان داد که فعالیت بدنی می‌تواند سرعت پیشرفت سرطان پروستات را در مردان ۶۵ ساله و مسن‌تر کاهش دهد [۸].

در چند سال گذشته ترکیب تمرینات استقامتی و مقاومتی به اشکال مختلف تحت عنوان تمرینات ترکیبی، به عنوان یک روش تمرینی مورد توجه محققین قرار گرفته است [۹]. در این راستا محققین به بررسی

اثربخشی اجرای هم زمان تمرینات مقاومتی و استقامتی بر روی متابولیسم پایه، سازگاری‌های عضلانی و عملکرد قلبی- عروقی، حجم میتوکندری، قدرت، استقامت و غیره پرداخته‌اند. در اکثر این تحقیقات بهبود در توان هوازی بر اثر تمرینات ترکیبی در مقایسه با تمرینات استقامتی و افزایش قدرت عضلانی هم پای تمرین مقاومتی گزارش شده است [۱۰].

تمرین مقاومتی و هوازی توانایی‌های عملکردی و وضعیت سلامتی را با تغییر در ترکیب بدن افزایش می‌دهند. تمرین استقامتی یا هوازی با کاهش توده چربی بدنی و تمرین مقاومتی از طریق افزایش توده بدون چربی بدن به بهبود ترکیب بدنی کمک می‌کند. [۱۱].

با توجه به وضعیت سرطان پروستات در ایران [۱۲] و تنوع، جذابیت و نقش مؤثر تمرینات ترکیبی که دارای آثار و مزایای چند وجهی نسبت به تمرینات هوازی یا مقاومتی صرف هستند [۱۳] و نبود تحقیقات لازم در این زمینه به‌نظرمی‌رسد انجام پژوهش‌هایی که اثرات تمرینات ترکیبی بر مردان مبتلا به سرطان پروستات را مورد بررسی قرار دهد ضروری باشد.

هم‌چنین با توجه به اندک بودن اطلاعات در زمینه تأثیر فعالیت‌های بدنی ترکیبی بر پروتئین‌های سرکوب‌گر تومور و نیز شیوع قابل توجه سرطان پروستات در مردان [۱] و روی‌کرد کمک درمانی غیر دارویی به عنوان یکی از استراتژی‌های بدون عوارض و هم‌چنین وجود ابهام زیاد در رابطه با آثار فعالیت ورزشی بر این بیماری [۷]، هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرینات ترکیبی (مقاومتی- هوازی) بر توان هوازی و مقادیر سرمی‌پروتئین سرکوب‌گر تومور P53 در بیمارن مبتلا به سرطان پروستات از نوع آدنوکارسینوما می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی با شماره IRCT20171128037667N1 در سایت مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت شده است. این تحقیق با مراجعه به بخش پاتولوژی بیمارستان فوق تخصصی بقیه الله الاعظم (عج) تهران و بررسی مدارک پزشکی مردان مبتلا به سرطان پروستات در شش ماه اول سال ۱۳۹۵ که تعداد ۲۵ نفر دارای شرایط مشابه بودند، با توجه به وضعیت سلامتی و پذیرش بیماران به انجام مراحل آزمون با استفاده از شیوه انتخاب حداکثر نمونه در جدول مورگان [۱۴] تعداد ۲۰ مرد با دامنه سنی ۷۵-۵۱ سال و شاخص توده بدنی ۲۹-۲۳ کیلوگرم بر مترمربع به طور تصادفی ساده به دو گروه ۱۰ نفره کنترل و تجربی بدون کورسازی تقسیم شدند. آزمودنی‌ها در مرحله T1 و T2 سرطان پروستات و تحت درمان یکسان قرار داشتند.

در هنگام بررسی سرطان پروستات، سیستم TNM (Tumor-node-metastasis) کمیته مشترک سرطان آمریکا AJCC (committee on cancer joint American) روش استاندارد محسوب می‌شود که تشریح می‌نماید محدوده مرحله تومور اولیه T- (Tumor) از ۱ تا ۴ است که در مرحله T1، تومور آشکار نیست. در مرحله T2، تومور محدود به غده پروستات است. در مرحله T3 تومور از کپسول پروستات تجاوز می کند و در مرحله T4، تومور

به طور مستقیم به بافت‌های مجاور پخش شده است [۱۵].

در مرحله نخست، افراد با ماهیت و نحوه همکاری با اجرای پژوهش آشنا شدند و پس از یک جلسه هماهنگی و تشریح اهداف و مراحل انجام پژوهش، پرسش‌نامه آمادگی شرکت در فعالیت ورزشی PAR-Q (Physical activity readiness questionnaire) و فرم رضایت نامه آگاهانه از شرکت در این پژوهش توسط آزمودنی‌ها اخذ گردید. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سلامت بدنی براساس فرم پیشینه پزشکی که هیچ‌گونه پیشینه بیماری‌های قلبی و عروقی، فشارخون بالا، دیابت و بیماری‌های کلیوی نداشته و نیز عدم استعمال دخانیات و شرکت نکردن در هیچ برنامه تمرینی حداقل ۲ ماه پیش از شرکت در برنامه تمرینات این تحقیق بود [۱۶]. آزمودنی‌ها پس از معاینه قلبی عروقی، اندازه‌گیری فشارخون و ثبت الکتروکاردیوگرام توسط پزشک متخصص، مجوز ورود به طرح را کسب کردند. در این تحقیق نمونه‌های خونی در ۲۴ ساعت پیش از شروع تمرینات و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین جمع آوری شد.

برای اندازه‌گیری مقادیر سرمیP53 از کیت الایزا مدل انسانی P53E1711HU-96TEST (کریستال شانگ‌های ساخت کشور چین) در آزمایشگاه بیمارستان فوق تخصصی بقیه الله (عج) تهران به صورت دو تکرار مورد سنجش قرار گرفت. برای اندازه‌گیری قد از قدسنج مدل Seca ساخت کشور آلمان با دقت ۵ میلی‌متر و برای وزن از ترازوی دیجیتال مدل پند الکترونیک ساخت کشور ایران استفاده شد. شاخص توده بدنی آزمودنی‌ها با تقسیم وزن بدن بر حسب کیلوگرم به مجذور قد بر حسب متر به دست آمد [۱۷]. تمام اندازه‌گیری‌ها توسط یک آزمون‌گر که از تخصیص افراد در گروه‌هابی اطلاع بود دو بار انجام و میانگین اندازه‌گیری ثبت شد. اندازه‌گیری در پیش آزمون و پس آزمون توسط همان آزمون‌گر انجام گرفت. در همان روز مشخصات فردی و متغیرهای آنتروپومتریک از قبیل سن، قد و وزن آزمودنی‌ها ثبت شد. در طول اجرای آزمون، پژوهش‌گر به همراه یک پزشک و یک پرستار بر وضعیت و حالت‌های آزمودنی‌ها کنترل داشتند. لازم به ذکر است افراد مذکور در طول دوره فعالیت تحت رژیم غذایی و دارویی تجویزی توسط پزشک معالج قرار داشتند.

پروتکل تمرینی شامل یک دوره تمرین ترکیبی (هوازی- مقاومتی) طراحی شده توسط پژوهش‌گر (بر اساس راهنمای کالج آمریکایی پزشکی- ورزشی)، به مدت ۸ هفته و هر هفته سه جلسه به فعالیت پرداختند [۱۸]. برنامه تمرین ترکیبی شامل ترکیب برنامه تمرینی استقامتی و مقاومتی بود که در دو مرحله زمانی برابر اجرا گردید که شامل ۵۵ دقیقه تمرین در هفته اول و دوم تا ۷۰ دقیقه در هفته هفتم و هشتم متغیر بود. گرم کردن به مدت ۱۰ دقیقه و سپس برنامه تمرین مقاومتی شامل ۴ حرکت گروه‌های عضلانی بزرگ فوقانی و تحتانی بدن شامل زیربغل سیم کش، پرس سینه، جلو ران و پشت ران بود که سه جلسه در هفته و با شدت ۶۰ الی ۷۵ درصد یک تکرار بیشینه و برای دو نوبت با ۱۰ تکرار و استراحت سه دقیقه ای بین نوبت‌ها انجام شد. شروع دوره با ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه بوده که هر دو هفته پنج درصد به این میزان افزوده شد [۱۸]. تمرین هوازی با ۱۵ دقیقه

فعالیت با شدت ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه، سه جلسه در هفته شروع که به همراه تمرین مقاومتی در یک جلسه انجام شد (بر اساس معادله حداکثر ضربان قلب: ۱۰± (سن-۲۲۰)) [۱۸]. شروع دوره با ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه بوده که هر دو هفته پنج درصد به این میزان و پنج دقیقه نیز به زمان فعالیت افزوده شد. در پایان هر جلسه تمرین ورزشی به مدت ۱۰ دقیقه بازگشت بدن به حالت اولیه و سردکردن (دویدن آهسته، راه رفتن و حرکات کششی برای ریکاوری) انجام می‌شد [۱۸]. زمان انجام پروتکل تمرینی توسط بیماران از مهر ماه سال ۱۳۹۵ آغاز شد. مکان انجام فعالیت‌های تمرینی منتخب در تهران و در باشگاه بدن سازی مجموعه ورزشی غدیر تهران انجام پذیرفت. از گروه کنترل درخواست شد تا در این مدت در هیچ فعالیت ورزشی شرکت نکنند.

برای برآورد توان هوازی (Vo_2peak) از آزمون بروس اصلاح شده (Modified Bruce test) روی دستگاه تردمیل (بر اساس معادله اکسیژن مصرفی بیشینه: ۸/۵۴۵ + (زمان انجام تست × ۲/۲۸۲)) [۱۹] و جهت برآورد قدرت عضلانی از آزمون یک تکرار بیشینه-1RM (one-Repetition-max) ((بر اساس معادله یک تکرار بیشینه: ۰/۰۲۷۸ × تعداد تکرار بیشینه تا خستگی) − ۰/۰۲۷۸ / وزنه جا به جا شده (کیلوگرم)) استفاده شد [۱۷].

پس از جمع‌آوری اطلاعات، تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار) و آزمون آماری t زوجی و مستقل با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ انجام شد. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. جهت بررسی پیش فرض‌های آزمون آماری، نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون Kolomogrov-Smirnov مورد تأیید قرار گرفت (P>۰/۰۵).

نتایج

میانگین و انحراف معیار سنی در گروه تجربی ۱۰/۰۴ ± ۶۳/۷۰ و در گروه کنترل ۴/۶۹ ± ۶۱/۵۰ سال بود که بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۵۳۸). علاوه بر این سایر متغیرهای دموگرافیک نیز بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد (P>۰/۰۵) (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه ویژگی‌های دموگرافیک بیماران مبتلا به سرطان پروستات مورد مطالعه مراجعه کننده به بیمارستان فوق تخصصی بقیه الله الاعظم (عج) تهران در دو گروه تجربی و کنترل در شش ماه اول سال ۱۳۹۵

مشخصات دموگرافیک	گروه تجربی (n=۱۰) انحراف معیار ± میانگین	گروه کنترل (n=۱۰) انحراف معیار ± میانگین	مقدار P
سن (سال)	۶۳/۷۰ ± ۱۰/۰۴	۶۱/۵۰ ± ۴/۶۹	۰/۵۳۸
وزن (کیلوگرم)	۷۸/۶۰ ± ۱۱/۶۱	۶۹/۴۰ ± ۱۰/۶۴	۰/۰۸۱
قد (متر)	۱/۶۶ ± ۰/۰۳	۱/۵۷ ± ۰/۰۳	۰/۲۰
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۸/۲۷ ± ۲/۴۴	۲۷/۷۳ ± ۱/۰۹	۰/۵۳۴

آزمون t مستقل

نتایج این پژوهش نشان داد توان هوازی با شاخص اکسیژن مصرفی بیشینه (Vo_2peak) در گروه تجربی افزایش یافت که در مقایسه بین گروهی میانگین تغییرات Vo_2peak بین گروه تجربی و کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($P<۰/۰۰۱$). هم‌چنین سطح سرمی‌پروتئین سرکوبگر تومور P53 در گروه تجربی افزایش نشان داد که در مقایسه بین گروهی میانگین تغییرات P53 بین گروه تجربی و کنترل افزایش معنی‌داری داشت ($P=۰/۰۲۹$). میانگین شاخص توده بدنی در گروه تجربی کاهش یافت که در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد ($P<۰/۰۰۱$) (جدول ۲).

اکسیژن مصرفی بیشینه، شاخص توده بدنی و سطح پروتئین سرکوب‌گر تومور P53 در گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نسبت به پیش آزمون نشان نداد ($P>۰/۰۵$) (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه میانگین و انحراف معیار سطوح اکسیژن مصرفی بیشینه، شاخص توده بدنی و پروتئین سرکوب‌گر تومور P53 بیماران مبتلا به سرطان پروستات مورد مطالعه مراجعه کننده به بیمارستان فوق تخصصی بقیه الله الاعظم (عج) تهران در دو گروه تجربی و کنترل در شش ماه اول سال ۱۳۹۵

متغیرها	گروه‌ها	پیش آزمون (انحراف معیار ± میانگین)	پس آزمون (انحراف معیار ± میانگین)	تغییرات	
				درون گروهی p-value	بین گروهی p-value
Vo2peak	تجربی	۲۴/۷۰ ± ۰/۹۴۹	۳۰/۳۰ ± ۰/۳۶۷	*P<۰/۰۰۱	**P<۰/۰۰۱
	کنترل	۲۳/۵۰ ± ۰/۴۰۱	۲۳/۳۰ ± ۰/۳۶۷	۰/۳۴۳	
P53	تجربی	۳۸۴/۱۶۹ ± ۱۵۹/۳۴۴	۴۹۴/۱۱۴ ± ۱۸۷/۲۶۴	*۰/۰۵۰	**۰/۰۲۹
	کنترل	۳۷۹/۹۲۹ ± ۷۱/۶۹۶	۳۷۳/۷۹ ± ۷۲/۴۹۰	۰/۱۷۱	
شاخص توده بدنی	تجربی	۲۸/۲۷۱ ± ۲/۴۴۹	۲۷/۴۸۶ ± ۲/۳۳۱	*P<۰/۰۰۱	**P<۰/۰۰۱
	کنترل	۲۷/۷۳۳ ± ۱/۰۹۰	۲۷/۷۳۷ ± ۱/۰۷۰	۰/۸۷۰	

روش آماری t همبسته، *اختلاف معنی‌دار
****روش آماری t مستقل، **اختلاف معنی‌دار***

بحث

هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات ترکیبی بر توان هوازی و سطح پروتئین سرکوب-گر تومور P53 در بیماران مبتلا به سرطان پروستات بود. نتایج این پژوهش نشان داد که ۸ هفته تمرین ترکیبی، منجر به افزایش معنی‌داری در توان هوازی، سطح پروتئین سرکوب‌گر تومور P53 و کاهش معنی‌دار شاخص توده بدنی در مردان مبتلا به سرطان پروستات می‌شود.

عملکرد سرکوب کننده تومور P53 عمدتاً بر توانایی آن در جلوگیری از تکثیر سلولی در پاسخ به محرک‌های استرس که در طی پیشرفت تومورها مواجه می‌شوند بستگی دارد. فعال‌سازی P53 منجر به توقف چرخه سلولی

و آپوپتوز می‌شود و می‌تواند نقش مهمی در ایجاد تمایز و پیری سلولی داشته باشد [۲۰]. نشان داده شده است که P53 مانع آنژیوژنز در تومورها با فعال یا سرکوب کردن ژن‌هایی است که سلول جدید را تشکیل می‌دهند می‌گردد. P53 هم‌چنین می‌تواند نقش مستقیمی در بهبود آسیب DNA، هم از طریق تعمیر مجدد اگزوز نوکلئوتیدی و هم برداشت پایه ایفاء کند [۲۱].

یک سلول تحت توقف چرخه سلولی یا آپوپتوز به واکنش P53 به چندین عامل بستگی دارد. بعضی از این‌ها ممکن است مستقل از P53 باشند، از قبیل وجود عوامل بیرونی خارج سلولی، وجود سایر تغییرات ابتلاء به آنکوژنیک و در دسترس بودن فاکتورهای رونویسی اضافی یا کوفاکتورها باشد [۲۲]. با این حال، فعالیت P53 هم-چنین می‌تواند به انتخاب پاسخ کمک کند. نوع و شدت استرس سلولی ممکن است با فعالیت روی سطح یا فعالیت پروتئین P53 که باعث القاء آن است، کنترل عملکرد P53 را کنترل کند. این امر نشان می‌دهد که پروتئین‌هایی که بیان ژن‌های آپوپتوتیک را تنظیم می‌کنند، پیوند P53 را با وابستگی پایین‌تر نسبت به هدف‌های توقف سیکل سلولی مرتبط می‌کنند [۲۳].

همسو با پژوهش حاضر نتایج تحقیق Tamura و همکاران که به بررسی ژن سرکوب‌گر تومور P53 در درمان سرطان پروستات کارسینوما به صورت ژن درمانی پرداختند، بیان داشتند که ژن درمانی با P53 نتایج مثبت در درمان سرطان پروستات است [۲۴]. در تأیید آن Eastham و همکاران با تزریق invivo ژن P53 در موش‌هایی با سرطان پروستات کاهش میزان رشد تومور را مشاهده نمودند و بیان کردند که P53 ممکن است به عنوان یک عامل درمانی برای سرطان پروستات موثر باشد [۲۵]. هم‌چنین Leung و همکاران به بررسی P53 در سلول‌های تومور پروستات با استفاده از فعالیت ورزشی پرداختند. در این تحقیق پروتئین‌های P53 در سلول‌های تومور پروستات به‌صورت invivo روند افزایشی داشت. نتیجه این تحقیق بیان داشت تمرینات ورزشی فاکتورهای سرمی را تغییر می‌دهد که به‌صورت invivo نشان دهنده افزایش محتوی پروتئین‌های P53 سلولی و همراه با کاهش رشد و نشان دهنده آپوپتوز در سلول‌های سرطانی پروستات بود [۲۶].

Wang و همکاران به بررسی P53، ظرفیت فعالیت ورزشی و متابولیسم پرداختند. در این تحقیق آن‌ها به بررسی ارتباط بین بروز سرطان و آمادگی قلبی تنفسی در یک جمعیت بزرگ پرداختند. آنان نتیجه‌گیری کردند که مسیرهای ژنتیکی که توسط P53 متابولیسم و فعالیت بدنی تنظیم می‌شود، ممکن است به تشریح مشاهدات اپیدمیولوژیک مرتبط با آمادگی قلبی تنفسی و سرطان کمک کند [۵]. هم‌چنین Lago و همکاران در مقاله مروری به بررسی P53، متابولیسم هوازی و سرطان پرداختند. در این بررسی بیان داشتند که مکانیسم‌هایی که توسط P53 تنظیم می‌شود تنفس میتوکندریایی را تنظیم می‌کند و نیز به حفظ ثبات ژنومی‌کمک می‌کند. داده‌های جمع آوری شده در این تحقیق نشان داده شده بهبود متابولیسم هوازی توسط P53 که به عنوان یک

سرکوب کننده تومور عمل می‌کند ممکن است بینش برای راهبردهای پیش‌گیری از سرطان در آینده ارائه دهد [۶].

اما برخلاف پژوهش حاضر، Dashtiyan و همکاران به بررسی تأثیر تمرین استقامتی با و بدون ویتامین E بر بیان P53 در غده‌های پروستات موش‌های نر پرداختند. در این تحقیق نشان داد که تمرینات استقامتی بیان P53 را کاهش می‌دهد که استفاده از مکمل ویتامین E می‌تواند تا حدودی آن را تعدیل کند [۲۷]. این در صورتی است که Galvao و همکاران به بررسی تأثیر تمرینات استقامتی بر عوارض جانبی درمان در سرطان پروستات پرداختند. در این تحقیق نشان دادند که تمرینات استقامتی منجر به تأثیر سودمند در قدرت عضلانی، تعادل و عملکردهای اجرایی گشته و منجر به حفظ ترکیب بدنی و کاهش عوارض درمان سرطان پروستات در مردان مسن گردید [۲۸]. هم‌چنین Moradpour و همکاران به بررسی تأثیر شش هفته تمرینات تناوبی شدید بر تغییرات سرمیP53 پرداختند که منتج به آن شد که تمرینات تناوبی شدید می‌تواند سطوح پروتئین P53 را در سرم خونی افزایش دهد [۲۹].

همان‌طور که پیش‌تر اعلام شد، در مطالعه حاضر مقادیر توان هوازی و ترکیب بدنی تغییر معنی‌داری داشته است، لذا همسو با نتایج مطالعه حاضر، Wall و همکاران در پژوهش خود با عنوان تأثیر فعالیت بدنی بر حداکثر اکسیژن مصرفی و ترکیب بدنی در بیماران دارای سرطان پروستات که تحت درمان محرومیت از آندروژن ADT (Androgen deprivation therapy) قرار داشتند، بیان داشتند که برنامه تمرینی هوازی و مقاومتی ۶ ماهه تأثیر قابل توجهی بر ظرفیت قلبی ریوی، اکسیداسیون چربی استراحتی، گلوکز و ترکیب بدن دارد. تمرینات هوازی و مقاومتی ترکیبی باید در نظر گرفته شود که اجزاء کلیدی کمک کننده در مردان مبتلا به ADT برای درمان سرطان پروستات است [۳۰]. هم‌چنین Rollins و همکاران در پژوهشی با عنوان سرطان پروستات منجر به کاهش ظرفیت استقامتی خواهد شد، به نقش‌های احتمالی کاهش عملکرد و توده قلب در این فرآیند پرداختند و بیان داشتند که سرطان پروستات درمان نشده باعث کاهش ظرفیت استقامتی شد. اگرچه ممکن است مکانیزم‌های متعددی به کاهش ظرفیت ورزشی با سرطان پروستات منجر شود، اما کاهش توده و عمل‌کرد عضلات قلبی، و هم‌چنین کاهش میزان توده عضلانی گاستروکنمیوس، احتمالاً نقش مهمی ایفاء می‌کند[۳۱].

Lim و همکاران در پژوهشی با عنوان تأثیر برنامه تمرینی در بیماران دارای سرطان پروستات که تحت درمان محرومیت از آندروژن (ADT) قرار داشتند، به این نتیجه رسیدند که برنامه تمرین دوازده هفته نه تنها موجب بهبود سلامت جسمی و روحی، سبب افزایش سطوح فعالیت بدنی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات که تحت درمان به روش ADT هستند می‌شود [۳۲]. Owen و Fraser نیز به بررسی نقش فعالیت‌های بدنی در مردان دارای سرطان پروستات پرداختند و بیان داشتند که عوارض جانبی ناشی از درمان به‌صورت شیمی‌درمانی و یا

پرتو درمانی و یا محرومیت آندروژنی به طور مرتب گزارش می‌شود و ممکن است منجر به اختلالات مختلفی گردد که کیفیت زندگی را مختل می‌کند. فعالیت‌های بدنی به عنوان مداخله‌ای برای بهبود این اثرات نامطلوب و بهبود جنبه‌های متعدد سلامت پیشنهاد می‌شود و تمرینات بدنی می‌تواند نقش مهمی‌در روند کیفیت درمان سرطان پروستات ایفاء کند [۳۳].

همسو با اهداف تحقیق حاضر، Taaffe و همکاران در پژوهشی با عنوان مدت زمان درمان محرومیت از آندروژن ADT و سازگاری با فعالیت‌های بدنی که یک تجزیه و تحلیل ثانویه از کارآزمایی بالینی تصادفی ۱۲ ماهه در مردان مبتلا به سرطان پروستات بوده است، بیان داشتند که مردان مبتلا به سرطان پروستات که قبلاً در طولانی مدت تحت درمان با ADT قرار گرفته‌اند، با کاهش عملکرد توده عضلانی و ترکیب بدنی نسبت به افرادی که مواجهه کوتاه مدت ADT داشتند، مواجهه شده که باید بیشتر از فعالیت‌های بدنی استفاده کنند. در نتیجه، مردانی که قبلاً رژیم‌های سرکوب آندروژن درازمدت داشتند، باید به‌طور خاص مداخله‌های ورزشی درمانی را برای کاهش اثرات جانبی ناشی از درمان باقی مانده انجام دهند [۳۴].

تمرین مقاومتی و هوازی توانایی‌های عملکردی و وضعیت سلامتی را با تغییر در ترکیب بدن افزایش می‌دهد. فعالیت بدنی براساس نوع، شدت و مدت فعالیت منجر به سازگاری‌های ویژه‌ای می‌شود. تمرین استقامتی یا هوازی با کاهش توده‌ی چربی بدن و تمرین مقاومتی از طریق افزایش توده‌ی بدون چربی بدن به بهبود ترکیب بدنی کمک می‌کند. حجم تمرین از عوامل کلیدی درتغییر ترکیب بدنی است. از آن جا که حجم تمرین درگروه تمرین ترکیبی تقریباً ۲ برابر حجم تمرین مقاومتی و استقامتی به تنهایی است، آزمودنی‌ها احتمالاً از فواید مثبت هر دو نوع تمرین بهره گرفتند [۱۱]. در تحقیقی کاهش معنی‌دار درصد چربی بدن را فقط درگروه‌های تمرین ترکیبی مشاهده کردند [۱۱]. تمرین ترکیبی روشی بسیار مؤثر و کارآمد درکاهش درصد چربی بدن و بهبود ترکیب بدنی است و ترتیب تمرین تأثیری در میزان کاهش درصد چربی بدن ندارد [۳۵].

با وجود افزایش حساسیت بسیاری از سلول‌های سرطانی به مرگ ناشی از P53، بسیاری از سلول‌های طبیعی نیز در واکنش به اشعه یا شیمی‌درمانی تحت درمان با آپوپتوز قرار می‌گیرند که منجر به عوارض ناخوشایندی می‌شود که میزان شیمی‌درمانی را که قابل تحمل است، محدود می‌کند [۳۶]. حال ما انتظار خواهیم داشت با انجام فعالیت‌های ورزشی از عوارض این نوع درمان‌ها کاسته و موجب کاهش پیشرفت تومور با القاء بیشتر پروتئین سرکوب‌گر تومور P53 را شاهد باشیم. اگرچه بسیاری از سؤالات بدون پاسخ باقی می‌مانند، واضح است که بینش بهبود یافته ما در تنظیم و کارکرد سرکوب کننده تومور P53 پیشرفت‌های هیجان‌انگیز در درمان سرطان را به‌همراه خواهد داشت.

از آن‌جایی که در تحقیق حاضر آزمودنی‌ها از میان افراد سالمند غیرفعال انتخاب شده بودند و این آزمودنی‌ها Vo2peak پایه در شروع تمرینات داشتند،

افزایش Vo2peak گروه تمرینی در نتیجه سازگاری تمرینی در این آزمودنی‌ها محتمل به نظر می‌رسد. افزایش Vo2peak در تحقیق حاضر می‌تواند به هر دو بخش تمرین ترکیبی مربوط باشد. تمرین استقامتی می‌تواند باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های اکسایشی، افزایش اندازه، تعداد و حجم میتوکندری، افزایش تعداد تار عضلانی، افزایش تعداد پل عرضی عضله، افزایش محتوای میوگلوبین عضله شود که در نهایت باعث بهبود Vo2peak می‌شود [۱۳].

از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان عدم استفاده از نمونه بافتی در بیماران مورد مطالعه عنوان کرد که به دلیل این که آزمودنی‌ها در مراحل T1 و T2 بیماری بوده و ممکن بود در پایان روند درمانی جراحی صورت نپذیرد، امکان استفاده از بافت سرطانی مقدور نبوده است و به نمونه خونی اکتفا شد که انجام مطالعات بعدی با در نظر داشتن نمونه‌های بافتی در بیماران دارای سرطان پروستات که احتمال جراحی در آن‌ها بیشتر است صورت پذیرد.

نتیجه‌گیری

بررسی نتایج تحقیق نشان داد که افزایش پروتئین سرکوب‌گر تومور P53 در زمان فعالیت‌های بدنی ترکیبی می‌تواند احتمالاً پیش بینی کننده کاهش پیشرفت تومور در مردان مبتلا به سرطان پروستات باشد. با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان نتیجه‌گیری کرد با انجام تمرینات ترکیبی که منجر به افزایش معنی‌دار در توان هوازی و کاهش شاخص توده بدنی در افراد سالمند دارای سرطان پروستات می‌گردد، باعث افزایش میزان پروتئین سرکوب-گر تومور P53 می‌شود که خود یکی از عوامل تأثیرگذار در کاهش رشد سلول سرطانی پروستات از نوع آدنوکارسینوما می‌باشد و می‌تواند در کاهش پیشرفت این بیماری دخیل باشد. هم‌چنین احتمالاً با افزایش توان هوازی و بهبود در ترکیب بدنی در این بیماران شاهد افزایش کیفیت زندگی در آن‌ها خواهیم بود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از بخشی از پایان نامه دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی می‌باشد. نویسندگان از همکاری صمیمانه کادر بخش پاتولوژی بیمارستان فوق تخصصی بقیه‌الله الاعظم (عج) تهران در تهیه بانک اطلاعاتی و جمع‌آوری و نگه‌داری نمونه‌های آزمایشی و نیز آزمودنی‌های شرکت کننده در پژوهش کمال سپاس و تشکر را ابراز می‌دارند.

References

[1] Sadeghian E, Heydarianpour A. stressful factors and its relationship with mental health in medical students of Hamedan University of Medical Science. *Journal of Nursing of Tehran University of Medical Science* 2009; 15(1): 71-80. [Farsi]

[2] Nojomi M, Gharayee B .Medical students and mental health by SCL-90-R. *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran (MJIRI)* 2007; 21(2): 71-8. [Farsi]

[3] Sayah M, olapur A, ardame A, shahidi S, askarabad Ey. Prediction of Mental Health and Academic Performance of students within Cognitive Emotional Regulation Strategies in Medical Sciences University of Jundishapur in Ahvaz. *Journal of Development of Training Jundishapur* 2014; 5(1): 37-44.

[4] Borst JM, Frings-Dresen MH, Sluiter JK. Prevalence and incidence of mental health problems among Dutch medical students and the study-related and personal risk factors: a longitudinal study. *International journal of adolescent medicine and health* 2015, 1;28(4):349-355.

[5] Yusoff MSB, Pa MNM, Rahim AFA. Mental health of medical students before and during medical education: A prospective study. *Journal of Taibah University Medical Sciences* 2013; 8(2): 86-92.

[6] Tabrizizade M AM, Rostamzade P, Zare M. Studying the mental health status of medical students and dental students of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences in Yazd based on SCL-90 test. *Journal of Developmental Steps in Medical Education* 2012; 9(2): 153-61. [Farsi]

[7] Hosseini SH, Mousavi S. Mental health status of newly Admitted students of Mazandaran university of medical sciences in 1999-2000 Academic year. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2000; 10(28): 23-33. [Farsi]

[8] Aghakhani N, Eghtedar S, Sharifnia H, Hojati H, Arazi S. Studying the mental health status of students of Urmia University of

Medical Sciences at the time of entering university. *Journal of Health and Care* 2013; 14(4): 25-8.

[9] Miri M, Dastjerdi R, Pejmankhah S. Assessing the mental health status of the student of Birjand University of Medical Sciences. *Modern Care Journal* 2007; 4(1): 65-70. [Farsi]

[10] Benitez C, Quintero J, Torres R. Prevalence of risk for mental disorders among undergraduate medical students at the Medical School of the Catholic University of Chile. *Revista médica de Chile* 2001; 129(2): 173-8.

[11] Farahbakhsh s, Gholamrezaei s, Nikpay e. Relationship between Mental Health and Some Background Variables in Lorestan University Students. *scientific magazine yafte* 2006; 7(4): 79-86. [Farsi]

[12] Jahani Hashemi H, Rahimzadeh Mirmahalleh S, Ghafelehbashy H, Sarichloo M. Investigating the mental health of the first- and last-year students of QUMS (2005). *The Journal of Qazvin University of Medical Sciences* 2008; 12(2): 42-9. [Farsi]

[13] Sadeghian E FnA, Falahinia G. Mental health investigation among students of Hamadan University of Medical Sciences in. *J of Evol and Dev in Med Edu* 2006; 1(1): 44-51.

[14] Taziki S, Besharat S, Rabiee M. Evaluation of mental disorders' symptoms in students of Golestan University of Medical Sciences by SCL-90-R questionnaire.*Journal of Gorgan University of Medical Sciences* 2005; 7(1): 72-4.

[15] Tavakoli M, Chinisaz N ,Alipoor M. Survey mental health of students of Islamic Azad University of Abadan in 2005-2006. *Journal of Pazhouheshnameh Tarbyati* 2008; 6(21): 43-72.

[16] Adham D, Amiri M, Dadkhah B, Mohammadi M, Mozaffari N, Sattari Z, et al. The survey of mental health status in ardabil university of medical sciences students in 2007-2008. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences* 2008; 8(3): 229-34.

[17] Mehri A, Sedighy Some-Koochak Z. Assessment of mental health status and some related factors among students of Sabzevar

Universities in 2010. *Medical Science Journal of Islamic Azad Univesity-Tehran Medical Branch* 2012; 21(4): 293-304. [Farsi]

[18] Yang F, Meng H, Chen H, Xu X-h, Liu Z, Luo A, et al. Influencing factors of mental health of medical students in China. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]* 2014; 34(3): 443-9.

[19] Bahreynian A, Ghasemi Borumand M. Mental health in resident students of two dormitory of Shahid Beheshti University of Medical Sciences. *Teb va Tazkieh* 2002; 14(43): 65-75. [Farsi]

[20] Sohrabi M-R, Karimi HR, Malih N, Keramatinia AA. Mental Health Status of Medical Students in Tehran: A Cross Sectional Study. *Social Determinants of Health* 2015; 1(2): 81-8. [Farsi]

The Effect of Eight-Week Concurrent Training on Aerobic Capacity and Serum Level of P53 Tumor Suppressor Protein in Prostate Cancer Patients: A Clinical Trial

M. Asghari Rakabdarkolaee[1], A. Barari[2], A. Abdi[3], K. Hasrak[4]

Received: 31/12/2017 Sent for Revision: 20/05/2018 Received Revised Manuscript: 08/07/2018 Accepted: 15/07/2018

Background and Objectives: Physical activity plays a useful role in maintaining and improving the quality of life of men suffering from prostate cancer. The presence of tumor suppressor proteins including P53 is one of the regulatory mechanisms in controlling the progression of the disease. The purpose of this study was to investigate the effect of eight-week concurrent training on aerobic capacity and serum levels of P53 tumor suppressor protein in patients with adenocarcinoma type of prostate cancer.

Materials and Methods: In this clinical trial study, the statistical population included prostate cancer patients with adenocarcinoma-type T1 and T2 stages referred to Baqiyatallah El-Azam Subspeciality Hospital in Tehran from late March to late September 2016. The sample size included 20 men who were randomly divided into control (n=10) and experimental (n=10) groups. The experimental group performed concurrent training for eight weeks (three days per week), including resistance training with 60-75 percent of a maximal repeat and aerobic exercise with 60-75 percent of maximum heart rate. The control group did not receive any intervention. The serum level of P53 was measured by ELISA method and analyzed by independent t-test and paired t-test.

Results: The results showed a significant increase in the maximum aerobic capacity ($p<0.001$) and serum level of P53 ($p=0.029$), and a significant decrease in body mass index ($p<0.001$) in the experimental group compared to the control group.

Conclusion: The results indicated that the concurrent training has caused the level of P53 tumor suppressor protein to be increased and possibly in this way can reduce the progression of adenocarcinoma cancer tumors.

Key words: Concurrent training, Prostate cancer, P53 tumor suppressor protein

Funding: This study did not have any funds.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Shahid Beheshti University of Medical Sciences approved the study (IR.SBMU.RETECH.REC1396.819).

How to cite this article: Asghari Rakabdarkolaee M, Barari A, Abdi A, Hasrak K. The Effect of Eight-Week Concurrent Training on Aerobic Capacity and Serum Level of P53 Tumor Suppressor Protein in Prostate Cancer Patients: A Clinical Trial. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2018; 17 (8): 731-44. [Farsi]

1- PhD Student of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Ayatollah Amoli Branch, Amol, Iran, ORCID: 0000-0001-7818-1639

2- Associate Prof., Dept. of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Ayatollah Amoli Branch, Amol, Iran, ORCID: 0000-0001-5199-463X

(Corresponding Author) Tel: (011)43217126, Fax: (011)43217126, E-mail: Alireza54.barari@gmail.com

3- Assistant Prof., Dept. of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Ayatollah Amoli Branch, Amol, Iran, ORCID: 0000-0002-7734-7518

4- PhD in Molecular Medicine, Dept. of Pathology of Molecular Genetics Laboratory in Baqiyatallah El-Azam Subspeciality Hospital, Tehran, Iran, ORCID: 0000-0003-3052-7156