

بررسی اثربخشی آموزش مهارت‌های مقابله با استرس بر سیستم ایمنی و میزان درد در بیماران مبتلا به سرطان پستان

مهرداد اکبری^۱ (Ph.D)، عبدالکریم شیخی^{۲*} (Ph.D)، محمد درچین^۳ (M.D)، نرگس بهاری فر^۴ (M.Sc)، مریم ظهیری زاده^۵ (M.Sc)، سمیه یوسفی^۲ (M.Sc)، پرویز کوخایی^{۴،۵} (Ph.D)

۱- گروه روان‌شناسی، دانشگاه پیام نور، ایران

۲- گروه ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران

۳- گروه انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران

۴- مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۵- آزمایشگاه ایمنولوژی و ژن درمانی، مرکز سرطان کارولینسکا، بیمارستان دانشگاه کارولینسکا، استکهلم، سوئد

چکیده

هدف: بیماری سرطان مشکلات فراوانی در ابعاد جسمانی، روان‌شناختی و اجتماعی از جمله تحمل درد و کاهش کیفیت زندگی ایجاد می‌کند. این مطالعه با هدف اثربخشی آموزش مهارت‌های مقابله با استرس بر میزان درد، کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان پستان ساکن در شهرستان دزفول انجام شد.

مواد و روش‌ها: این تحقیق یک مطالعه نیمه‌آزمایشی با طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون با گروه کنترل همراه با پیگیری است. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۱۷ نفری آزمایش و کنترل تقسیم شدند. گروه آزمایش تحت آموزش برنامه ۸ هفته‌ای ۱/۵ ساعته مهارت‌های مقابله با استرس قرار گرفت و گروه کنترل تا پایان برنامه درمانی عادی خود را دریافت نمودند. هر دو گروه قبل و بعد از اجرای برنامه، پرسش‌نامه مختصر شدت درد تکمیل کردند و در دو مرحله از نظر فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج به‌دست آمده نشان داد که آموزش مهارت‌های مقابله با استرس باعث بهبود در عمل‌کرد سلول‌های کشنده طبیعی در بیماران مبتلا به سرطان سینه شده است. همچنین این برنامه موجب کاهش شدت درد و کاهش تداخل درد در عمل‌کرد روزمره این بیماران شده است.

نتیجه‌گیری: این داده‌ها نشان می‌دهد که آموزش مهارت‌های مقابله با استرس موجب افزایش فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی و کاهش درد در گروه آزمایشی بیماران می‌شود.

واژه‌های کلیدی: مقابله با استرس، سیستم ایمنی، سلول‌های کشنده طبیعی، درد، سرطان پستان

مقدمه

نوع سرطان و بعد از سرطان ریه دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در میان زنان است. تقریباً برای تمام افراد مبتلا به سرطان تشخیص بیماری، مشکلات فراوانی در ابعاد شخصی، خانوادگی و اجتماعی زندگی وی ایجاد می‌کند و منجر به ایجاد احساس وابستگی، کاهش اعتماد به نفس و افزایش

سرطان احتمالاً بیماری است که اغلب مردم بیش‌تر از سایر بیماری‌ها، از آن می‌ترسند [۱]. سرطان در کشورهای غربی دومین عامل مرگ و میر [۲، ۳]. این بیماری در ایران سومین عامل مرگ و میر است [۴]. سرطان پستان شایع‌ترین

می‌کند. هر دو مکانیسم تحت تأثیر استرسورها قرار می‌گیرند و افزایش کورتیزول باعث مهار سیستم ایمنی می‌شود [۲۸-۲۳]. حذف فشار روانی از زندگی امکان‌پذیر نیست، اما شناسایی عوامل تعدیل‌کننده فشار روانی در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. عوامل روانی اجتماعی می‌توانند موجب تعدیل استرسی شوند که افراد احساس می‌کنند. این عوامل، بر پاسخ دستگاه ایمنی نیز مؤثرند. برای نمونه، تحقیقات نشان داده است افرادی که به هنگام دچار شدن به استرس شدید و طولانی‌مدت، از حمایت اجتماعی قدرتمندی برخوردارند، دستگاه ایمنی قوی‌تری دارند. ضعف دستگاه ایمنی آنان از کسانی که حمایت اجتماعی کم‌تری بهره می‌برند، کم‌تر است [۲۹].

یکی از مداخلات روان‌شناختی در کاهش استرس و بهبود وضعیت روان‌شناختی بیماران سرطانی مهارت‌های مقابله با استرس است. وانت اسپیگر و همکاران [۳۰] روش‌های مقابله با استرس در بیماران سرطانی بزرگ‌سال را به روش‌هایی که با سازگاری روان‌شناختی بهتری همراهند مانند مواجهه، داشتن روحیه جنگنده و خوشبینی و روش‌هایی که با مشکلات روان‌شناختی همراهند مانند پذیرش انفعالی، اجتناب، احساس فقدان کنترل و تقدیرگرایی تقسیم کرده است [۳۱] مطالعه رینولد و همکاران [۳۲] نشان داد که در بیماران سرطانی، ابراز هیجان با افزایش احتمال بهبودی رابطه دارد. در بیماران مبتلا به سرطان، افراد خوشبین درد کم‌تری گزارش می‌کنند و در حوزه‌های مختلف زندگی عمل‌کرد بهتری دارند اما در مبتلایان به سرطان سینه، بدبینی، پیش‌بینی‌کننده مشکلات روان‌شناختی بیش‌تر پس از عمل جراحی است.

راهبردهای مقابله در تجربه روان‌شناختی و فیزیولوژیک درد نقش واسطه‌ای قدرتمندی ایفا می‌کند [۳۳]. پژوهشگران بر این باورند که راهبردهای مقابله هم ادراک فرد از شدت درد و هم توانایی فرد برای کنترل و تحمل درد و نیز استمرار فعالیت‌های روزمره را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۳۴، ۳۵].

با توجه به ادبیات تحقیق، این مطالعه با هدف تعیین اثر آموزش مهارت‌های مقابله با استرس بر کاهش میزان درد و

احساس آسیب‌پذیری و گیجی، درد، علائم جسمانی می‌شود و عمل‌کردهای روزانه و فعالیت‌های اجتماعی را دچار نابسامانی می‌کند [۵، ۶].

یکی از چندین عوارض ناراحت‌کننده بیماران مبتلا به سرطان درد است [۸، ۷]. در ۷۰ درصد بیماران مبتلا با توجه به نوع سرطان و مرحله درد طاقت‌فرسا وجود دارد [۹، ۱۰]. درد مرتبط با سرطان اثرات زیان‌بخشی بر عمل‌کرد و کیفیت زندگی افراد می‌گذارد [۱۱-۱۳] روش‌های تسکین درد شامل استفاده از روش‌های دارویی و جراحی و نیز روش‌های رفتاری است [۱۴]. داروهای مسکن اثرات جانبی زیادی بر جسم و روان بیماران دارند. امروزه تأکید زیادی روی روش‌های غیر دارویی تسکین درد که اصطلاحاً به آن‌ها روش‌های رفتاری می‌گویند شده است. روش‌های آرام‌سازی، موسیقی درمانی، لمس درمانی، استفاده از گرما و سرما و طب سوزنی از جمله این روش‌ها هستند [۱۵].

تحقیقات نشان داده است که سیستم ایمنی در کنترل و بهبود سرطان مؤثر است، بالعکس تضعیف سیستم ایمنی منجر به بروز استعداد ابتلا به انواع سرطان‌ها می‌گردد. هیجان‌ها - چه مثبت و چه منفی - نقشی حیاتی در تعادل کارکرد سیستم ایمنی بازی می‌کنند. پژوهش‌ها نشان داده است که بدبینی، افسردگی و استرس ناشی از رخدادهای کوچک و بزرگ، با اختلال سیستم ایمنی ارتباط دارد [۱۶-۱۸]. استرس به عنوان عامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مطرح است. لذا احتمال رشد سلول‌های سرطانی و یا تشدید فعالیت سلول‌های سرطانی متعاقب بروز استرس وجود دارد. مطالعات زیادی با قطعیت کاهش عمل‌کرد سیستم ایمنی در شرایط ناگوار و استرس‌زا را گزارش نموده‌اند [۱۹، ۲۰]. تحقیقات نشان داده‌اند که میزان فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی در انواع مختلف بیماران مبتلا به سرطان پایین‌تر است [۲۱، ۲۲].

استرس از طریق تداخل سیستم عصبی مرکزی و یا از طریق راه‌های عصب - هورمون بر سیستم دفاعی اثر می‌گذارد. سیستم ایمنی با دو مکانیسم هومورال و سلولی بدن را در مقابل بیماری‌های عفونی و تومورهای سرطانی محافظت

بهبود فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی در بیماران مبتلا به سرطان سینه شهرستان دزفول انجام شد.

مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه آزمایشی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون با گروه کنترل است از ۳۸ بیمار که دارای شرایط مطالعه بودند ثبت نام به عمل آمد. این بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۱۹ نفری تقسیم شدند. در طول مطالعه دو نفر از شرکت‌کنندگان در گروه آزمایش از ادامه همکاری انصراف دادند. به همین دلیل دو نفر از اعضای گروه کنترل که بیش‌ترین تفاوت را از نظر نمرات کسب کرده از پرسش‌نامه‌های تحقیق را داشتند و باعث افزایش نمره انحراف معیار گروه می‌شدند از تحلیل حذف شدند. بنابراین تعداد هر کدام از گروه‌ها در پایان مطالعه ۱۷ نفر بود. یکی از این گروه‌ها به عنوان گروه کنترل (لیست انتظار) و گروه دیگر به عنوان گروه آزمایشی در نظر گرفته شد (جدول ۱). گروه آزمایش تحت آموزش مهارت‌های مقابله با استرس قرار گرفت و گروه کنترل تا پایان برنامه درمانی عادی خود را دریافت نمودند. هر دو گروه قبل و بعد از اجرای برنامه، از نظر میزان فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی مورد بررسی قرار گرفتند و پرسش‌نامه مختصر شدت درد را تکمیل کردند. در پایان جمع‌آوری اطلاعات گروه کنترل در صورت تمایل مشاوره فردی مرتبط با محتوای آموزشی دریافت نمودند (فلوچارت).

جدول ۱: مشخصات بیماران

گروه	متوسط \pm انحراف معیار		
	سن (سال)	وزن (کیلوگرم)	قد (سانتیمتر)
کنترل	۱۲,۲ \pm ۴۶,۸	۶,۳ \pm ۷۲	۵,۴ \pm ۱۶۵,۴
آزمایش	۱۰,۱ \pm ۴۳,۳	۱۱,۳ \pm ۷۹	۶,۵ \pm ۱۶۷,۱

شیوه بررسی عمل‌کرد سیستم ایمنی بیماران

جدا سازی سلول‌های منونوکلئار خون محیطی با روش

Ficol hypaque: ابتدا به وسیله سرنگ استریل خون از ورید

گرفته شده و با هیپارین مخلوط می‌گردد. سپس طبق روش گفته شده در مطالعات نویسندگان مقاله [۳۶] خون هیپارینه را با حجم مساوی از محلول PBS استریل مخلوط کرده و خون رقیق شده با نسبت حجمی ۲ به ۱ روی فایکول برده می‌شود. این کار با کمک پیپت پاستور به آرامی صورت می‌گیرد تا خون با فایکول مخلوط نشده و به صورت لایه‌ای مجزا بر روی فایکول قرار گیرد. سپس با دور rpm ۲۵۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه بدون ترمز سانتریفوژ می‌شود. پس از آن سلول‌های منونوکلئار به صورت لایه شیرینی رنگی در حد فاصل دو لایه قرار می‌گیرند. با استفاده از پیپت پاستور سلول‌های منونوکلئار برداشته می‌شوند و با حجم مساوی از محیط کشت مخلوط می‌شوند و سپس مخلوط فوق با دور rpm ۲۲۰۰ به مدت ۸ دقیقه در دمای اتاق سانتریفوژ شده و مایع رویی برداشته شده و سلول‌ها دو بار با محیط کشت شسته و با دور rpm ۱۸۰۰ سانتریفوژ (۵ دقیقه) می‌شوند و توسط هموسیتر، سلول‌ها شمارش می‌شوند.

روش **MTT** برای اندازه‌گیری فعالیت کشنده سلول‌های **NK**: این روش برای اندازه‌گیری کمی اسپکتروفتومتری رشد و زنده بودن سلول بدون استفاده از ایزوتوپ‌های رادیواکتیو طراحی شده‌اند. **MTT** هم‌چنین برای اندازه‌گیری میزان کشنده سلول مفید است. میزان حساسیت روش **MTT** به اندازه روش **Cr-release ۵۱** است. ولی پس از آنکوباسیون طولانی مدت، **background** پایین‌تری (به‌طور معنی‌دار) نسبت به روش رادیواکتیو می‌دهد.

روش کار بدین ترتیب است که سلول‌های **PBMC** را با روش فایکول جدا می‌کنیم و پس از شستشو، شمارش می‌کنیم و با سلول‌های هدف کشت مشترک می‌دهیم. در این روش سلول‌های تارگت که قبلاً کشت داده شده‌اند و میزان زنده بودن آن‌ها بیش از ۹۵ درصد می‌باشد را شمارش کرده و در هر حفره میکروپلیت 5×10^4 سلول قرار داده می‌شود و نسبت‌های افکتور به تارگت، ۱:۱، ۲:۱، ۴:۱ **E:T** مورد استفاده قرار می‌گیرند و برای هر نسبت از سه یا حداقل دو حفره استفاده می‌شود.

ابزار تحقیق:

پرسش‌نامه مختصر شدت درد (BPI) یک پرسش‌نامه استاندارد برای اندازه‌گیری شدت درد مزمن در بیماران سرطانی و دیگر بیماران بالینی دچار درد مزمن است [۳۷]. این پرسش‌نامه از دو بخش اصلی سنجش شدت درد و میزان تداخل در امور روزمره و سوالات زمینه‌ای تشکیل شده است. بخش حسی شامل ۴ آیتم که شدت درد اخیراً، حداقل درد، بدترین درد و متوسط درد طی هفته گذشته را اندازه‌گیری می‌کند. نمره‌گذاری این مواد از صفر (عدم وجود درد) تا ده (غیر قابل تصور) است. هر چه نمره بالاتر باشد نشان‌دهنده شدت بیش‌تر درد است. بخشی که میزان تداخل درد با کارکردهای عمومی اشخاص را می‌سنجد (بعد واکنشی) از ۷ سوال تشکیل شده است [۳۸]. این پرسش‌نامه توسط میرزمانی، سعیدی، سلیمی و بشارت [۳۹] هنجاریابی شده است. هم‌چنین وکیل‌زاده و نخعی [۴۰] پایایی و روایی این پرسش‌نامه را روی بیماران مبتلا به سرطان را مورد ارزیابی قرار دادند. آنان پایایی پرسش‌نامه را از روش آلفای کرونباخ برای ابعاد شدت و واکنش به ترتیب ۰/۸۷ و ۰/۸۹ گزارش کردند. هم‌چنین روایی سازه پرسش‌نامه را ۰/۸۷ گزارش کردند.

برنامه آموزش مهارت‌های مقابله با استرس. آموزش مورد استفاده در این مطالعه تلفیقی از برنامه‌های آموزشی مورد استفاده در مطالعات خلعتبری و عزیززاده حقیقی [۴۱] و اکبری، علیپور و زارع [۴۲] بود که در ۸ جلسه ۹۰ دقیقه‌ای به گروه آزمایش ارائه شد. این برنامه بر اساس رویکرد لازاروس و فولکمن [۴۳] تهیه شده است که در آن به آموزش سبک‌هایی پرداخته شده است که بر اساس این رویکرد بیش‌ترین تأثیرگذاری در کاهش استرس را دارند، سبک‌هایی مانند مسأله‌گشایی، جستجوی حمایت اجتماعی، مقابله با هیجانات منفی. خلاصه برنامه آموزشی به تفکیک جلسات در زیر نشان داده شده است.

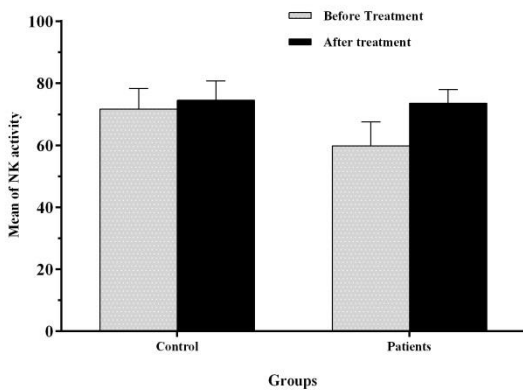
مجموع حجم سلول‌های افکتور و تارگت درون هر حفره بایستی ۱۰۰ میکرولیتر باشد، چرا که پس از کشت مشترک سلول‌های تارگت و افکتور، میکروپلیت به مدت ۴ ساعت در انکوباتور CO₂ ۲ قرار داده می‌شود. پس از اتمام زمان انکوباسیون مقدار ۱۰ میکرولیتر (غلظت نهایی ۰/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) از ماده محلول MTT به هر کدام از حفره‌ها اضافه می‌شود و دوباره میکروپلیت به مدت ۴ ساعت دیگر انکوبه می‌شود. در این مدت سلول‌های زنده که فعالیت متابولیک دارند می‌توانند نمک محلول زردرنگ MTT را به نمک غیر محلول بنفش رنگ Formazane تبدیل کنند. هر چقدر که فعالیت کشندگی بیش‌تر باشد، سلول‌های زنده کم‌تر خواهد بود و لذا میزان رنگ بنفش تولید شده کم‌تر خواهد شد. پس از اتمام ۴ ساعت دوم، ماده حل‌کننده به میزان ۱۰۰ میکرولیتر به هر حفره افزوده می‌شود تا رنگ راسب شده را به صورت محلول و یک‌نواخت درآورد. پس از آن، میکروپلیت را در انکوباتور به مدت یک شب نگه می‌داریم و روز بعد پس از مشاهده یک‌نواختی رنگ فورمازان درون حفره‌ها، به وسیله دستگاه قرائت‌کننده الیزا میزان OD میکروپلیت را در طول موج ۶۰۰-۵۵۰ نانومتر می‌خوانیم. طول موج رفرانس ۶۵۰ نانومتر می‌باشد.

این تست دارای کنترل سلول‌های افکتور، سلول‌های تارگت و محیط CM ۱۰ می‌باشد که هر کدام از این کنترل‌ها به صورت سه تایی تهیه می‌شوند یعنی هر کدام سه حفره از میکروپلیت را به خود اختصاص می‌دهند. میزان متوسط OD کشت مشترک و کنترل افکتور و تارگت به دست آمده از حفره‌های سه تایی یا دو تایی میکروپلیت را حساب می‌کنیم و از OD متوسط محیط CM ۱۰ کم می‌کنیم و با استفاده از فرمول زیر درصد فعالیت کشندگی سلول‌های NK را به دست می‌آوریم:

$$\%NK \text{ activity} = \frac{OD(E+T) - ODE}{ODT} \times 100$$

E = Effector
T = Target
OD = Optical Density

نتایج



شکل ۱. مقایسه فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی قبل و بعد از مداخله در گروه‌های آزمایش و کنترل

جدول ۳ نتایج تحلیل کواریانس چند متغیره را با کنترل پیش‌آزمون فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی و درد نشان می‌دهد. همان‌طور که دیده می‌شود هیچ‌کدام از نمرات کنترل شده تأثیر معنی‌داری در نمرات پس‌آزمون نداشتند. ولی تأثیر عضویت گروهی (متغیر مستقل) معنی‌دار بود است. مجذور اتا ۰/۷۶۷ نشان‌دهنده اثربخشی مؤثر متغیر مستقل و توان آزمون ۱ نشان‌دهنده متناسب بودن حجم نمونه است.

برای بررسی تأثیر برنامه آموزش مهارت‌های مقابله با استرس بر متغیرهای وابسته از تحلیل کواریانس چند متغیره استفاده شد که نتایج آن در جدول ۴ نشان داده شده است. نتایج جدول فوق نشان می‌دهد که آموزش مهارت‌های مقابله با استرس باعث بهبود در فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی در بیماران مبتلا به سرطان سینه شده است. هم‌چنین این برنامه در کاهش شدت درد و کاهش تداخل درد در عمل‌کرد روزمره این بیماران شده است.

از بین بیماران گروه آزمایش ۱۲ نفر متأهل، ۲ نفر مجرد و ۳ نفر بیوه بودند. بیماران گروه کنترل نیز ۱۳ نفر متأهل، ۲ نفر مجرد و ۲ نفر بیوه بودند. هم‌چنین از بیماران گروه آزمایش ۴ نفر دارای سطح سواد ابتدایی، ۵ نفر سواد تا مقطع دبیرستان، ۵ نفر دیپلم، و ۳ نفر تحصیلات کاردانی داشتند. از بیماران گروه کنترل نیز ۶ نفر سواد ابتدایی، ۵ نفر دیپلم، ۴ نفر کاردانی و ۲ نفر تحصیلات کارشناسی داشتند. متوسط زمان تشخیص بیماری بر حسب ماه در بیماران گروه آزمایشی ۲۳ ماه و گروه کنترل ۳۱ ماه بود.

تحلیل نتایج نشان داد که میزان فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی در گروه آزمایش بعد از اجرای مداخله به صورت معنی‌داری افزایش یافته است ($P < 0/001$). این یافته‌ها در شکل ۱ نشان داده شده است.

هم‌چنین میانگین و انحراف معیار شدت درد و تداخل درد در عمل‌کردهای عادی فرد در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون به تفکیک در گروه‌های آزمایش و کنترل در جدول ۲ نمایش داده شده است. این اطلاعات نشان می‌دهند که نمرات پس‌آزمون گروه آزمایش در هر دو شاخص شدت درد و تداخل در عمل‌کرد روزانه نسبت به گروه کنترل کم‌تر است، هر چند که این تفاوت‌ها در پیش‌آزمون چندان قابل تأمل نیست.

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار شدت درد و تداخل درد در عملکرد فرد گروه‌های آزمایش و گواه در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون

متغیر	شاخص	مرحله	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار
کنترل	۱۷	۲۲,۱۷	۴,۰۸			
پس‌آزمون	آزمایش	۱۷	۱۳,۹۴	۲,۵۳		
کنترل	۱۷	۲۳,۶۴	۲,۲۰			
پیش‌آزمون	آزمایش	۱۷	۳۶,۲۹	۴,۳۹		
کنترل	۱۷	۳۴,۱۱	۵,۵۴			
پس‌آزمون	آزمایش	۱۷	۲۶,۷۶	۲,۳۵		
کنترل	۱۷	۴۳	۴,۳۳			
تداخل در عملکرد روزمره	پیش‌آزمون	آزمایش	۱۷	۳۶,۲۹	۴,۳۹	
	کنترل	۱۷	۳۴,۱۱	۵,۵۴		

جدول ۳. نتایج تحلیل کواریانس چند متغیره (آزمون لامبدای ویکلز) گروههای آزمایش و کنترل در مرحله پس آزمون

منبع تغییرات	مقدار ویژه	F	درجه آزادی فرض	درجه آزادی خطا	سطح معنی داری	مجذور اتا	توان آزمون
مقدار ویژه	۰,۳۲۸	۹,۴۲۳	۵	۲۳	۰,۰۰۱	۰,۶۷۲	۰,۹۹۹
فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی	۰,۶۶۲	۲,۳۱	۵	۲۳	۰,۰۷۶	۰,۳۳۵	۰,۶۳۵
شدت درد	۰,۷۱۲	۱,۸۵	۵	۲۳	۰,۱۴۱	۰,۲۸۸	۰,۵۲۵
تداخل درد در عملکرد روزمره	۰,۸۰۸	۱,۰۹۳	۵	۲۳	۰,۳۹۱	۰,۱۹۲	۰,۳۱۷
عضویت گروهی	۰,۰۷۴	۵۷,۴۳	۵	۲۳	۰,۰۰۱	۰,۹۲۶	۱

جدول ۴. نتایج تحلیل کواریانس چند متغیره تأثیر مهارتهای مقابله‌ای بر فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی و درد در پس آزمون

منبع تغییرات	متغیر وابسته	مجموع مجزورات درجه آزادی میانگین مجزورات ضریب F سطح معنی داری	مجذور اتا	توان آزمون
فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی	۳۴,۹۹	۱	۰,۰۰۰۱	۰,۹۹۴
شدت درد	۶۸۲,۸۰	۱	۰,۰۰۰۱	۱
تداخل درد در عملکرد	۱۷۷۳,۸	۱	۰,۰۰۰۱	۱

تأثیر منفی بگذارد. در یک فراتحلیل که توسط هربرت و کوهن [۴۷] انجام شد شواهدی به دست آمد که بین استرس و کاهش شاخص‌های مربوط به کارکرد سیستم ایمنی، از جمله واکنش تکثیر به میتوزها و فعالیت سلول NK رابطه وجود دارد. هم‌چنین، استرس با افزایش گلوبول‌های سفید در گردش خون و کاهش فعالیت سلول‌های B, T, Tc و لنفوسیت‌های گرانولار بزرگ رابطه دارد.

شیوه‌های مقابله با استرس می‌تواند تأثیر منفی رویدادهای فشارزا را کاهش دهد. این کاهش از طریق تغییر در کنش سیستم ایمنی صورت می‌گیرد. مثلاً تخلیه هیجانی می‌تواند باعث ارتقاء سلامت و خلق افرادی شود که از یک رویداد تروماتیک رنج برده‌اند. این یافته به واسطه پاسخ‌های میتوزنیک قوی‌تر و بهبود عملکرد سیستم ایمنی صورت می‌گیرد. هم‌چنین آرامش عضلانی می‌تواند اثرات استرس بر سیستم ایمنی را کاهش دهد. آموزش آرمیدگی باعث سطح بالاتر سلول NK و کاهش تیترا آنتی‌بادی در واکنش به ویروس تبخال نوع I می‌شود [۴۷]. برنامه مداخله شامل آموزش آرامش عضلانی، مهارت‌های مسأله‌گشایی و شیوه‌های مقابله موثر به بیماران مبتلا به ملانوم بدخیم، باعث فعالیت بیش‌تر NK، درصد بالاتر سلول‌های NK، درصد پایین‌تر سلول‌های TH، اینترفرون بیش‌تر و افزایش فعالیت سیتوکسیک سلول

بحث و نتیجه‌گیری

هدف این مطالعه بررسی تأثیر آموزش مهارت‌های مقابله با استرس بر میزان درد و فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی بیماران مبتلا به سرطان سینه بود. نتایج توصیفی نشان داد که گروه آزمایش در متغیرهای فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی و درد و ابعاد آن، نسبت به گروه کنترل وضعیت بهتری دارند. نتایج تحلیل کواریانس چند متغیره (جداول ۳ و ۴) نیز با کنترل اثر پیش‌آزمون، مؤثر بودن برنامه مداخله‌ای را بر بهبود فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی و کاهش درد بیماران گروه آزمایش را تأیید کرد.

گلاس و همکاران [۴۴]؛ فاووزی و همکاران [۴۵]؛ میلر و کوهن [۴۶] و رینولد و همکاران [۳۱] هر کدام یک برنامه اختصاصی مانند آرام‌سازی، توجه برگردانی و حمایت طلبی برای کاهش استرس استفاده کردند در حالی‌که ما در این مطالعه شیوه‌های ترکیبی مهارت‌های مقابله با استرس را به بیماران آموزش دادیم. نتایج حاکی از افزایش بیش‌تر میزان فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی (NK) نسبت به مطالعات مذکور بوده است.

صرف نظر از مشکلات روش شناختی در پژوهش‌های سایکونورویمونولوژی، شماری از مطالعات نشان می‌دهد که بسیاری از عوامل استرس‌زای معمول می‌تواند بر سیستم ایمنی

NK در مقایسه با گروه کنترل شد. هم‌چنین شواهدی وجود دارد که حمایت اجتماعی نقش مهمی در حفاظت افراد در برابر تغییرات منفی سیستم ایمنی در پاسخ به استرس دارد. مثلاً در بیماران مبتلا به سرطان پستان حمایت اجتماعی ادراک شده یک نقش حفاظتی برای فعالیت سلول NK در پاسخ به استرس دارد. به ویژه اگر این حمایت به وسیله همسر، یک دوست صمیمی یا پزشک انجام شود [۴۸]. در همین خصوص، اگر فرد در شرایط استرس، احساس خودکارآمدی و توانایی کنترل رویدادهای استرس‌زا را داشته باشد سرکوبی سیستم ایمنی کم‌تر است. هر کدام از روش‌های مقابله‌ای مذکور در برنامه آموزشی مقابله با استرس در جلساتی به افراد گروه آزمایش آموزش داده شد. شاید یکی از دلایل احتمالی بهبود عملکرد سیستم ایمنی و افزایش فعالیت سلول‌های NK آموزش این محتواهای آموزشی باشد [۴۹].

نتیجه به‌دست آمده در خصوص اثربخشی آموزش مهارت‌های مقابله‌ای بر کاهش شدت درد و تداخل آن در عمل‌کرد روزمره، با یافته‌های پراباکار، مروا و راجو [۵۰]؛ براون و همکاران [۵۱]؛ وانگ، سان و چن [۵۲]؛ عمان و همکاران [۵۳] همخوانی دارد.

کیفیت درد به واسطه شدت، تازگی، پیش‌بینی‌ناپذیری و میزان تهدیدآمیز بودن آن تغییر می‌کند و این تغییر می‌تواند باعث تمرکز فرد روی آن شده و به نوسان افزایش درد منجر شود [۵۴]. ارائه اطلاعات مرتبط با درد در برنامه آموزشی می‌تواند به کاهش درد منجر شده و باعث شود که بیماران نگرانی کمتری از درد داشته و به رویارویی فعال با آن مبادرت ورزند. هم‌چنین پژوهشگرانی مانند دیک و راشیک [۵۵] و کارول، مردوکا، کسیدی و سیته [۵۶] نیز معتقدند در مدیریت درد راهبردهای مقابله‌ای فعال باعث افزایش توان فرد برای مقابله با درد شده و فرد ناتوانی کم‌تری را گزارش می‌کند. زیرا با آموزش مهارت‌های مقابله‌ای فعال به نظر می‌رسد بیماران به میزان بیشتری به ارزیابی مجدد پدیده‌ی درد پرداخته و از طریق آموزش مهارت‌های حل مسأله به مشکل‌گشایی برنامه‌ریزی شده می‌پردازند. این آموزش‌ها

می‌تواند به افزایش رویارویی فعال، ارزیابی مجدد مثبت، مخالفت‌ورزی با افکار خودآیند منفی و در نتیجه مشکل‌گشایی برنامه‌ریزی شده گردد و از این طریق هم به کاهش ادراک درد و هم به افزایش مهارت‌های کارآمد منتهی گردد [۵۷]. از طرفی دیگر آموزش خودکنترلی به افزایش مهارگری و خویشتن‌داری بیماران در مقابله با درد می‌انجامد. در این آموزش‌ها فرد هیجانات منفی خود را کنترل کرده و مسئولیت مشکلات خود را به عهده می‌گیرد و با تعدیل یا تصحیح آن‌ها و ارزیابی مجدد مثبت روی مشکلات خود به مهارگری و هم‌چنین ارتقای وضعیت مقابله‌ای خود کمک می‌کند. اگرچه در این مطالعه رابطه میان میزان کورتیزول و میزان استرس بررسی نشده ولی مطالعات نشان داده که میزان استرس و میزان درد در بیماران سرطانی رابطه مستقیم داشته به طوری که در بیمارانی که استرس و اضطراب کم‌تری دارند میزان درد نیز کم‌تر است و هر دو فاکتور فوق‌الذکر رابطه معکوسی با میزان فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی دارند [۵۸].

از این‌رو با توجه به نتیجه این پژوهش و سایر پژوهش‌های مشابه، لازم است که به درمان‌های پزشکی اکتفا نموده و با تأسیس مراکز مشاوره و روان‌درمانی و استفاده از مداخلات روان‌شناختی در بیمارستان‌ها و مراکز سرطان‌شناسی، در بهبود کیفیت زندگی، کاهش درد و ابعاد گوناگون عمل‌کرد این بیماران و در نتیجه درمان بیماری آنان کمک مؤثری ارائه نمود.

یکی از محدودیت‌های این تحقیق قابلیت تعمیم‌پذیری آن است، چرا که شرکت‌کنندگان در این تحقیق از نظر شرایط فرهنگی اجتماعی خاص بوده و تعمیم آن به افراد دیگر باید با احتیاط صورت گیرد. محدودیت دیگر این تحقیق داوطلب بودن شرکت‌کنندگان در تحقیق است که ممکن است نشان از انگیزه آنان باشد. این انگیزه ممکن است به عنوان یک متغیر میانجی عمل کند که در این تحقیق کنترل نشده است و به محققین دیگر می‌تواند آن را بیازمایند.

[14] Tavoli A, Montazeri A, Roshan R, Tavoli Z, Melyani M. Depression and quality of life in cancer patients with and without pain: The role of pain beliefs. *BMC Cancer* 2008; 8: 177.

[15] Johnson B. *Physiology of pain*. London: Bailliere Tineall; P. 2001; 203-210.

[16] Shaban M, Rasoolzadeh N, Mehran A, Moradalizadeh F. Study of two non-pharmacological methods, progressive muscle relaxation and music, on pain relief of cancerous patients. *Hayat* 2006; 12: 63-72. (Persian).

[17] Barrera I, Spiegel D. Review of psychotherapeutic interventions on depression in cancer patients and their impact on disease progression. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26: 31-43.

[18] Sheikhi A, Jafarzadeh A, Kokhaei P, Hojjat-Farsangi M. Whole Tumor Cell Vaccine Adjuvants: Comparing IL-12 to IL-2 and IL-15. *Iran J Immunol* 2016; 13: 148-166. (Persian).

[19] Sheikhi K, Saadati A, Jafarzadeh H, Karimi N. Mousavinasab augmenting the expression of NKp44 molecule and the natural killer activity in peripheral blood mononuclear cells from patients with malignant colorectal carcinoma. *Drug Res (Stuttg)* 2014; 64: 281-286. (Persian).

[20] Shirzad H, Yousefi M, Ghasemi S, Shirzad M, Borjian Broujeni S, Rafiian M. The effect of immobilization stress and cold stress on growth of WEHI – 164 fibrosarcoma cells in Balb/c mice. *Res Med* 2010; 34: 164-1467. (Persian).

[21] Locke SE, Kraus L, Leserman J. Life change stress, psychiatric symptom and natural killer reactivity. *Psychosom Med* 1994; 46: 441-453.

[22] Amirghofran Z, Sheikhi AK, Kumar PV, Saberi Firouzi M. Soluble HLA class I molecules in malignant pleural and peritoneal effusions and its possible role on NK and LAK cytotoxicity. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 443-448.

[23] Sheikhi A. Natural killer cell activity assay in cancerous patients in comparison with normal persons. *RJMS* 1997; 4: 23-32. (Persian).

[24] Fancourt D, Williamon A, Carvalho LA, Steptoe A, Dow R, Lewis I. Singing modulates mood, stress, cortisol, cytokine and neuropeptide activity in cancer patients and carers. *Ecancermedicalscience* 2016; 10: 631.

[25] Glaser R, Janice K, Glaser K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 243-351.

[26] Sheikhi AK, Tayade C, Paffaro VA, Croy BA. Are natural killer cells distributed in relationship to nerve fibers in the pregnant mouse uterus? *Pak J Biol Sci* 2007; 10: 2885-2889.

[27] Sheikhi A, Ganji HB, Sheikhi R. Positional relationship between natural killer cells and distribution of sympathetic nerves in decidualized mouse uterus. *Iran J Immunol* 2007; 4: 79-84.

[28] Esterling BA, Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychosocial modulation of cytokine-induced natural killer cell activity in older adults. *Psychosom Med* 1996; 58: 264-272.

[29] van't Spijker A, Trijsburg RW, Duivenvoorden HJ. A meta-analytic review of 58 studies of cancer. *Psychosom Med* 1997; 59: 280-293.

[30] Ahadi H, Mehryar AH, Nafisi G, Nikoufar A, Jahaniyan S. A comparative study of coping strategies with stress and depression in cancer patients. *Thought Behav Clin Psychol* 2011; 6: 35-42. (Persian).

[31] Reynolds P, Huley S, Tovers M, Jackson M. Use of coping strategies and breast cancer survival. *Am J Epidemiol* 2005; 9: 152.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاری اعضای محترم گروه روانشناسی

دانشگاه پیام نور اندیمشک، گروه ایمنولوژی و گروه

انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی دزفول و کارکنان محترم

کلینیک درمانی رها جهت همکاری با این پژوهش تشکر و

قدردانی می‌شود.

منابع

[1] Sarafino, E P . *Health psychology. biopsychosocial interactions*. John Wiley &son 2002.

[2] Mardani Hamule M, ShahrakiVahed A. Relationship between mental health and quality of life in cancer patients. *J ShaheedSdoughi Univ Med Sci Yazd* 2010; 18: 111-117. (Persian).

[3] Vaisy A, Lotfinejad Sh, Zhian F. Relationship between urine cervical carcinoma and oral contraceptives. *J Gorgan Uni Med Sci* 2012; 14: 98-103. (Persian).

[4] Alipoor, A. *Health psychology*, Payame Noor university, 2011, Tehran: Iran.

[5] Baljani E, Khashabi J, Amanpour E, Azimi N. Relationship between spiritual well-being, religion, and hope among patients with cancer. *Hayat* 2011; 17: 27-37. (Persian).

[6] Altschuler A, Rosenbaum E, Gordon P, Canales S, Avins LA. Audio recordings of mindfulness-based stress reduction training to improve cancer patients' mood and quality of life—a pilot feasibility study. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1291-1297.

[7] Apolone G, Bertetto O, Caraceni A, Corli O, De Conno F, Labianca R, et al. Pain in cancer. An outcome research project to evaluate the epidemiology, the quality and the effects of pain treatment in cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 7.

[8] Shih MH, Kao SC, Wang W, Yaster M, Tao YX. Spinal cord NMDA receptor-mediated activation of mammalian target of rapamycin is required for the development and maintenance of bone cancer-induced pain hypersensitivities in rats. *J Pain* 2012; 13: 338-349.

[9] Hearn J, Higginson IJ. Cancer pain epidemiology: a systematic review. In: Bruera ED, Portenoy RK, editors. *Cancer Pain: Assessment and Management*. London: Cambridge University Press; 2003; 19-37.

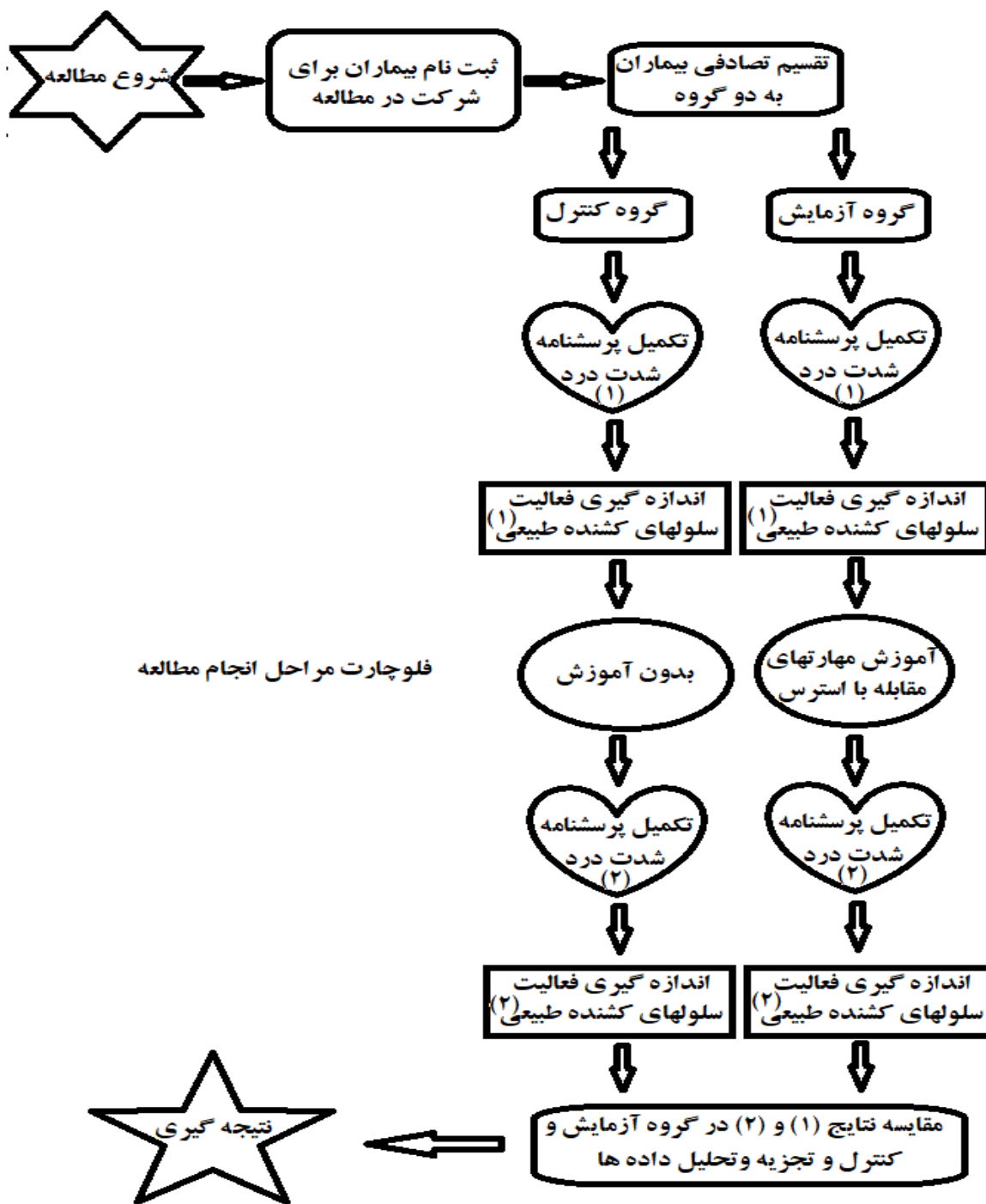
[10] Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. *Pain* 2012; 153: 359-365.

[11] Kroenke K, Theobald D, Wu J, Tu W, Krebs EE. Comparative responsiveness of pain measures in cancer patients. *J Pain* 2012; 13: 764-772

[12] Holen JC, Lydersen S, Klepstad P, Loge JH, Kaasa S. The brief pain inventory: pain's interference with functions is different in cancer pain compared with noncancer chronic pain. *Clin J Pain* 2008; 24: 219-225.

[13] Kaasa S, Apolone G, Klepstad P, Loge JH, Hjermstad MJ, Corli O, et al. Expert conference on cancer pain assessment and classification—the need for international consensus: Working proposals on international standards. *BMJ Support Palliat Care* 2011; 1: 281-287.

- [46] Miller EM, Cohen S. Psychological intervention and immune system: A meta- Analytic Review and Critique. *Health psychol* 2001; 20: 47-63.
- [47] Herbert TB, Cohen S. Stress and immune in human. A meta- analytic Review. *Psychosom Med* 1993; 55: 364-379.
- [48] Levy SM, Herberman RB, Whiteside T, Sanzo K, Lee J, Kirkwood J. Perceived social support and tumor estrogen/progesterone receptor status as predictors of natural killer cell activity in breast cancer patients. *Psychosom Med* 1990; 52: 73-85.
- [49] Sieber WJ, Rodin J, Larson L, Ortega S, Curmmings N. Modulation of human natural killer cell activity by exposure to uncontrollable stress. *Brain Behav Immune* 1992; 6: 141-156.
- [50] Prabhakar AR, Marwah N, Raju OS. "A comparison between audio and audio-visual distraction techniques in managing anxious pediatric dental patients". *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2007; 25: 177-182.
- [51] Brown SC, Hart G, Chastain DP, Schneeweiss S, McGrath PA. "Reducing distress for children during invasive procedures: Randomized clinical trial of effectiveness of the Pedi Sedate". *Paediatr Anaesth* 2009; 19: 725-731.
- [52] Wang ZX, Sun LH, Chen AP. "The efficacy of no pharmacological methods of pain management in school-age children receiving vena puncture in a pediatric department: A randomized controlled trial intervention". *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 579-584.
- [53] Uman LS, Chambers CT, McGrath PJ, et al. "Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents". *Cochrane Libr* 2007; 3: 1-77.
- [54] Eccleston C, Crombez G. Pain demands attention: a cognitive affective model of the interruptive function of pain. *Psychol Bull* 1999; 125: 356-366.
- [55] Dick DB, RASHIQ S. Chronic low back pain: Review of treatment and standards. *J Behav Anal Health Sports Fit Med* 2008; 1: 19-25.
- [56] Carroll L, Mercado AC, Cassidy JD, Cjte PA. "A population based study of factors ssociated with combinations of active and passive coping with neck and low back pain". *J Rehabil Med* 2002; 34: 67-72.
- [57] Free M. [Cognitive therapy in groups: guidelines and resources for practice]. Janbozorgi, M.(translator). 2nd ed. Qom Hawzah Univ 2007; 61-300. (Persian).
- [58] Koga C, Itoh K, Aoki M, Suefuji Y, Yoshida M, Asosina S, et al. Anxiety and pain suppress the natural killer cell activity in oral surgery outpatients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 654-658.
- [32] Asghari MA, Golak N. The roles of pain coping strategies in adjustment to chronic pain. *Daneshvar Raftar* 2005; 12: 1-23.
- [33] Asghari A, Nicholas MK. Pain during mammography: the role of coping strategies. *Pain* 2004; 108: 170-179.
- [34] DeGood DE, Tait RC. (2001). Assessment of pain beliefs and pain coping In: Turk, D. C., Melzack, R. (Eds). *Handbook of pain Assessment*, Second Edition (pp. 320-345), New York: Guilford Press.
- [35] Sheikhi A, Saadati K, Salmani R, Yahaghi N, Sheikhi A, Siemens DR. In vitro modulation of natural killer activity of human peripheral blood mononuclear cells against prostate tumor cell line. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2011; 33: 700-708.
- [36] Sheikhi A, Nazarian M, Khadem-Al-Melleh A, Nasab NM, Esmaeilzadeh A, Yahaghi N, Sheikhi R. In-vitro effects of *Mycobacterium bovis* BCG-lysate and its derived heat shock proteins on cytokines secretion by blood mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients in comparison with healthy controls. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 887-892.
- [37] Cleland CS. Pain assessment in cancer, in Osoba D(ed): *Effect of cancer on quality of life*. Boca Raton, FL, CRC Press 1991; 293-305.
- [38] Cleland CS, Nakamura Y, Mendoza TR, Edwards KR, Douglas J, Serlin RC. Dimensions of the impact of cancer pain in a four country sample: New information from multidimensional scaling. *Pain* 1996; 67: 267-273.
- [39] Mirzamani SM, Sadidi A, Sahrai J, Besharat MA. Anxiety and depression in patients with lower back pain. *Psychol Rep* 2005; 96: 553-558.
- [40] Vakilzadeh P, Nakhaee N. The reliability and validity of the Persian version of the brief pain inventory in cancer patients. *JRUMS* 2006; 5: 253-258. (Persian).
- [41] Khalatbari J, Azizzadeh Haghghi F. The effect of life skills and coping strategies with stress training on mental health of girl students. *Knowledge Res Appl Psychol* 2011; 12: 29-37. (Persian).
- [42] Akbari M, Alipoor A, Zare H. The effect of coping skills training program on pain and quality of life in breast cancer patient. *Health Psychol* 2015; 4: 20-36. (Persian).
- [43] Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer. (1984).
- [44] Glaser R, Rice J, Speicher CE, Stout JC, Kiecolt-Glaser JK. Stress depresses interferon production by leukocytes concomitant with a decrease in natural killer cell activity. *Behav Neurosci* 1986; 100: 675-678.
- [45] Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, Elashoff R, Guthrie D, Fahey JL, et al. Aligned melanoma: Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 681-689.



Effects of coping skills training program on immune system and pain in breast cancer patients

Mehrdad Akbari (Ph.D)¹, Abdolkarim Sheikhi (Ph.D)^{*2}, Mohammad Darchin (M.D)³, Narges Baharifar (M.Sc)², Maryam Zahirizadeh (M.Sc)³, Somayeh Yousefi (M.Sc)², Parviz Kookhaei (Ph.D)^{4,5}

1. Dept. of Psychology, Payam Noor University, Iran
2. Dept. of Immunology, Faculty of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, Iran
3. Dept. of Oncology, Faculty of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, Iran
4. Cancer Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
5. Immune and Gene Therapy Lab, Cancer Centre Karolinska, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

(Received: 9 Jan 2017; Accepted: 20 Dec 2017)

Introduction: Breast cancer can cause of many problems in physical, mental and social performance, including pain and can cause reduced quality of life. The aim of this study is the effect of coping skills training program on immune system and pain in breast cancer patients residing in the city of Dezful (Iran).

Materials and Methods: This study id a quasi-experimental research design with pretest - posttest control group. During an informal invitation 34 patients enrolled in the study were eligible. The patients were randomly divided into experiment and control groups (each group include 17 subjects). Experiment group were received 8 sessions 1.5 h weekly of coping skills program. Participants completed brief pain questionnaire (BPI) and their NK activity was measured by MTT assay before and after starting the program.

Results: The results suggested that experiment group showed higher NK activity. Also the pain severity and interference in daily functioning were reduced in experiment group compared to the control group.

Conclusion: These data indicates that coping training caused enhancement of immune system and diminish the pain in the experiment group.

Keywords: Coping, Immune System, Natural Killer Cells, Pain, Breast Cancer

* Corresponding author. Tel: +98 6142429733
sheikhi.a@dums.ac.ir