

بررسی تاثیر فعالیت هوازی بر سایتوکین ضد التهابی اینترلوکین-۱۰ (IL-10)، رادیکال آزاد نیتریک اکساید (NO)، خستگی و کیفیت زندگی در زنان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

زینب هوشمندی^۱، مریم کوشکی چهرمی^۲

چکیده:

سابقه و هدف: مولتیپل اسکلروزیس (MS) شایع ترین بیماری سیستم عصبی مرکزی است. این بیماری اثرات منفی بر سلامت جسمی و روانی دارد. سایتوکین ها و رادیکال های آزاد نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری دارند و مهمترین هدف مداخلات درمانی می باشند. فعالیت ورزشی منظم افت عملکردی مرتبط با بیماری MS را کاهش می دهد. اما تاثیر ورزش بر سایتوکین ها و رادیکال های آزاد مرتبط با فعالیت در این بیماری به طور کامل مشخص نشده است. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر ۸ هفته فعالیت ورزشی هوازی بر سطح IL-10، NO، خستگی و کیفیت زندگی در زنان مبتلا به MS بود.

مواد و روش ها: ۳۰ زن مبتلا به MS با میانگین سن $30/11 \pm 6/97$ سال و شدت بیماری (EDSS) کمتر از ۳ به طور داوطلبانه در این مطالعه شرکت کردند. آزمودنی ها بصورت تصادفی به دو گروه ورزش (n=۱۵) و کنترل (n=۱۵) تقسیم شدند. گروه تمرین برنامه ورزش هوازی را ۳ روز در هفته و به مدت ۸ هفته اجرا کردند. نمونه گیری های خونی در سه مرحله (هفته ۰، پایان هفته چهارم و پایان هفته هشتم) و تکمیل پرسشنامه ها در دو مرحله قبل و بلافاصله بعد از اتمام آخرین جلسه تمرین انجام شد. داده ها با استفاده از آزمون های آماری تحلیل کوواریانس با اندازه گیری های تکراری، تحلیل کوواریانس و تی مستقل در سطح معنی داری $p \leq 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: نتایج نشان داد که پس از ۸ هفته فعالیت هوازی NO در گروه تمرین کاهش معنی دار یافت ($p \leq 0.05$). IL-10 گروه تمرین پس از ۸ هفته در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی دار داشت ($p \leq 0.05$). خستگی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته فعالیت کاهش معنی دار و کیفیت زندگی افزایش معنی دار داشت ($p \leq 0.05$).

نتیجه گیری: فعالیت ورزشی هوازی با شدت کم تا متوسط (۴۰ تا ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) و متناسب با توانایی بیماران MS به گونه ای که باعث تشدید علائم بیماری از جمله حساسیت گرمایی و خستگی نشود، می تواند از طریق بهبود خستگی، کیفیت زندگی و افزایش سایتوکین های ضد التهابی مانند IL-10 و همچنین کاهش رادیکال های آزاد از جمله NO برای بیماران MS مفید باشد.

کلمات کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، IL-10، NO، کیفیت زندگی، فعالیت هوازی

۱. مربی گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه پیام نور (نویسنده مسئول): z_hoshmandi@yahoo.com

۲. دانشیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی دانشگاه شیراز

مقدمه

یکی از بیماری‌هایی که در سال‌های اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته است بیماری مولتیپل اسکلروزیس^۱ (MS) است. این بیماری یک بیماری دستگاه عصبی مرکزی است که در آن غلاف میلین از بین می‌رود (۱). فراوانی این بیماری در زنان ۲ تا ۵ برابر مردان می‌باشد و متوسط سن وقوع MS در زنان اندکی پایین‌تر از مردان است (۲ و ۳). در سال ۱۹۹۶ انجمن ملی مولتیپل اسکلروزیس آمریکا، چهار زیر نوع استاندارد شده را برای این بیماری تعریف کرد. عود کننده-بهبود یابنده^۲، پیشرونده ی ثانویه^۳، پیشرونده ی اولیه^۴ و پیشرونده-عود کننده^۵ (۲ و ۴). نوع عود کننده-بهبود یابنده شایعترین نوع MS است که به وسیله ی دوره های عود و بهبود مشخص می‌شود (۵). مطالعات به تفصیل به علل احتمالی MS اشاره کرده‌اند. سه فرضیه در ارتباط با عوامل ایجاد کننده ی بیماری MS بیان شده است. فرضیه ی اول MS را یک اختلال خود ایمنی می‌داند که در آن سلول‌های T یک فرایند التهابی را راه‌اندازی و هدایت می‌کنند و در نهایت منجر به دخالت ماکروفاژها و سپس تخریب میلین می‌گردند. فرضیه ی دوم فرضیه ی ویروسی یا عفونی نام دارد، طبق این فرضیه بیماری MS ناشی از قرار گرفتن در معرض ویروس خاصی در دوران کودکی است که در بزرگسالی به شکل این بیماری بروز می‌کند. فرضیه ی سوم فرضیه ی احتیاط است که حاکی از تخریب آکسون‌ها و آتروفی مغز است (۶). طبق فرضیه ی اول سلول‌های خود واکنش T در میلین بیماران MS سایتوکین‌های Th1 را تولید می‌کنند، احتمالاً Th1 مسئول آغاز التهاب در CNS است. بسیاری از بیماری‌های خودایمنی بر اساس فعالیت دو زیرمجموعه ی سلول T (Th1 و Th2) طبقه بندی می‌شوند. تمایز سلول‌های T به Th1 توسط اینترلوکین-۱۲، القاء می‌شود. Th1 از طریق ترشح سایتوکین‌های IL-8، IL-12، IL-1 α ، IL-1 β ، TNF- α و IFN- γ باعث تنظیم مثبت سلول‌های واسطه‌ای ایمنی می‌شود. تمایز سلول‌های ساده ی T به Th2 توسط IL-4 صورت می‌گیرد. سلول‌های Th2 واسطه‌های سایتوکینی IL-10، IL-4، IL-13 و IL-5 را ترشح می‌کنند. IL-10 از تولید سایتوکین پیش التهابی IL-12 جلوگیری می‌کند. حال آن که افزایش mRNA IL-12 و کاهش mRNA IL-10 در بیماران MS در مقایسه با گروه کنترل سالم مشاهده شده است (۷). بنابراین اختلال در تنظیم سایتوکین‌ها ممکن است در فرایند التهاب مرتبط با MS دخالت داشته باشد (۱). سایتوکین‌های پیش التهابی در تولید رادیکال‌های آزاد در سیستم ایمنی محیطی و سیستم عصبی مرکزی نقش دارند و در این بیماران تولید رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابد (۸). بنابراین ممکن است محصولات نورو توتوکسیک که از ماکروفاژهای فعال و سلول‌های میکروگلیال تولید می‌شوند مانند رادیکال آزاد NO در آسیب آکسونی و تخریب میلین دخالت داشته باشند (۶ و ۹).

تخریب میلین آکسون‌ها با بسیاری از علائم تجربه شده توسط بیماران MS ارتباط دارد. این علائم در بیماران MS متفاوت است (۱۰). شایعترین علامتی که بیماران MS تجربه می‌کنند خستگی است (۱۱). به طور تقریبی ۶۵٪ از بیماران MS محدودیت‌های ناشی از خستگی را گزارش می‌کنند و بیش از ۹۰٪ آن‌ها خستگی را به عنوان شدیدترین نشانه نسبت به سایر علائم توصیف می‌کنند (۲). خستگی یکی از عواملی است که به کاهش تحرکت و در نتیجه آثار منفی بر فعالیت‌های روزمره و کیفیت زندگی منجر می‌شود (۱۲). این بیماری در کیفیت

1- Multiple Sclerosis=MS

2 - Relapsing-Remitting(RR)

3 - Secondary Progressive(SP)

4 - Primary Progressive(PP)

5 - Progressive-Relapsing(PR)

زندگی فرد مبتلا، بخصوص در سال‌های اول ابتلا به بیماری، آثار منفی به جای می‌گذارد (۱۳). یکی از روش‌های کنترل و مدیریت این بیماری، درمان‌های مکمل مبتنی بر توان بخشی است در حالی که علائم ناشی از این بیماری باعث کاهش تحرک و فعالیت بدنی بیماران MS می‌شود (۱۴). کارشناسان بر این توافقند که ورزش باید یکی از عوامل کنترل کننده MS باشد و مطالعات پزشکی فواید ورزش را در برخی نشانه‌ها یا عوارض MS مشخص کرده‌اند. گوزل^۱ و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که NO در گروه تمرین مقاومتی شدید افزایش یافت (۱۵). در حالی که سونگ^۲ و همکاران در سال ۲۰۰۹ مشاهده کردند که تمرین ورزشی به طور معنی‌داری آنزیم iNOS را کاهش می‌دهد، و در نتیجه می‌تواند سبب کاهش تولید NO شود (۱۶). محققان افزایش معناداری در غلظت IL-10 پس از تمرین هوازی با شدت متوسط را گزارش کرده‌اند (۱۷). نونس^۳ و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که ۸ هفته شنا کردن هر روز ۶۰ دقیقه و ۵ روز در هفته سبب بهبود پاسخ‌های ضدالتهابی شاخص IL-10 و در نتیجه کاهش آسیب‌های سلولی در عضلات می‌شود. همچنین هسن^۴ و همکاران در سال ۲۰۰۳ دریافتند که IL-10 در بیماران MS پس از ۸ هفته فعالیت هوازی با ۶۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی کاهش می‌یابد. در خصوص تاثیر ورزش بر خستگی و کیفیت زندگی نیز تحقیقات مختلفی انجام شده است. برخی از این تحقیقات حاکی از تاثیر معنی‌دار ورزش بر خستگی و کیفیت زندگی بوده‌اند و برخی دیگر تاثیر معنی‌داری را گزارش نکرده‌اند (۲۱-۱۸). همانطور که نتایج تحقیقات نشان می‌دهد، تناقض‌های زیادی در زمینه اثر ورزش بر NO، IL-10، خستگی و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به MS وجود دارد. احتمالاً شدت، مدت و نوع فعالیت ورزشی و همچنین آزمون‌های سنجش متغیرهای مورد مطالعه از دلایل این تناقض‌ها می‌باشد. با توجه به شیوع روزافزون این بیماری در دنیا و همچنین کشور ایران (۲۲) و تحمیل هزینه‌های گزاف درمانی و از کارافتادگی بر خانواده‌های این بیماران و با توجه به ارتباط تعاملی IL-10، NO و همچنین علائم و عوارض جسمانی و روانی MS و اهمیت NO در پاتوژنز این بیماری و عدم وجود تحقیقی جامع که تاثیر فعالیت هوازی بر NO را در بیماران MS بررسی کرده باشد انجام این مطالعه ضروری به نظر می‌رسد و هدف از این مطالعه بررسی تاثیر ۸ هفته فعالیت هوازی بر سطح سرمی NO، IL-10، خستگی و کیفیت زندگی می‌باشد.

روش‌شناسی تحقیق

تحقیق حاضر از نوع کارآزمایی بالینی با طرح پیش‌آزمون، میان‌آزمون و پس‌آزمون بود. جامعه آماری این پژوهش شامل بیماران زن مبتلا به MS مراجعه کننده به مطب خصوصی پزشک متخصص مغز و اعصاب در شیراز بود. ۳۰ بیمار زن مبتلا به MS نوع عودکننده-بهبود یابنده که سن آن‌ها بین ۲۰ تا ۵۰ سال بود و EDSS کمتر یا مساوی ۳ داشتند برای این مطالعه داوطلب شدند و به طور تصادفی به دو گروه آزمایش (۱۵) و کنترل (۱۵) تقسیم شدند. آزمودنی‌هایی که در طول تحقیق بیماری آن‌ها عود کند، افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، محدودیت‌های حرکتی و کسانی که توانایی شرکت در برنامه‌ی تمرین ورزشی با زمان و شدت مورد نظر را نداشتند از مطالعه خارج شدند. برنامه‌ی تمرین ورزشی هوازی با استفاده از دوچرخه ثابت در طول ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته طراحی شد. استفاده از دوچرخه ثابت با پستی مناسب، ترس از افتادن و از دست دادن تعادل را در این بیماران کاهش داده و تمایل آنها به شرکت در فعالیت‌های ورزشی را افزایش می‌دهد. در این تحقیق برای

1 - Guzel

2 - Song

3 - Nunnes

4- Heesen

تجویز فعالیت ورزشی از روش درصد دامنه ضربان قلب پیش‌بینی شده‌ی بیشینه^۱ (PHR max) استفاده شد (۲۳).

$$\text{PHR max} = (\text{سن} - 220) \pm 10$$

$$\text{THR}^2 = \% \text{PHR max}$$

هر جلسه‌ی تمرین ورزشی عبارت بود از سه دقیقه گرم کردن در شدت زیر بیشینه (شدت فعالیت برای گرم کردن توسط آزمودنی تعیین می‌شد). پس از گرم کردن فعالیت با شدت ۶۰٪ PHR و به مدت ۲۰ دقیقه در جلسه‌ی اول اجرا شد. شدت و مدت فعالیت به تدریج افزایش یافت. در هر جلسه تمرینی پس از دست یافتن بیمار به ضربان قلب هدف که مانیتور دوچرخه ثابت نشان می‌داد مدت فعالیت ۱ تا ۳ دقیقه افزایش می‌یافت و بیمار برای رسیدن به ضربان قلب هدف فعالیت را ادامه می‌داد. افزایش مدت زمان و ضربان قلب هدف متناسب با توانایی هر بیمار بوده و در صورت مشاهده علائمی از جمله حساسیت گرمایی فعالیت متوقف می‌شد. در ۵ دقیقه پایانی هر جلسه تمرینی، بار کار (سرعت رکاب زدن) به تدریج کاهش می‌یافت تا بیمار به ضربان قلب استراحت برسد (۱). مدت فعالیت در جلسه‌ی پایانی بطور متوسط به ۴۰ دقیقه و شدت آن به ۷۵٪ ضربان قلب هدف رسید. تمامی جلسات تمرین با نظارت مربی صورت گرفت و از آزمودنی‌ها خواسته شد در مواردی که احساس خستگی کنند، جهت رفع خستگی پاها شدت رکاب زدن را به طور موقتی (۳۰ تا ۹۰ ثانیه) کاهش دهند (۲۴). خون‌گیری از آزمودنی‌ها در سه مرحله (هفته ۴، ۸ و ۱۰) انجام شد. در هر مرحله ۵ سی سی خون در وضعیت نشسته روی صندلی از ورید بازویی گرفته شد. ضمناً از آزمودنی‌ها خواسته شد جهت انجام خون‌گیری از ۱۰-۸ صبح در آزمایشگاه حاضر باشند و ۲۴ ساعت قبل از آزمایش خون از انجام هر نوع فعالیت ورزشی و همچنین ۱۲ ساعت قبل از آزمایش خون از خوردن غذا، مصرف الکل یا کافئین و ۴۸ ساعت قبل از آزمایش خون از مصرف دارو خودداری کنند (۱). جهت جلوگیری از تغییر ترکیبات خون، سرم‌گیری توسط دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه در آزمایشگاه انجام شد و تا زمان اندازه‌گیری IL-10 و NO در دمای ۸۰°C- نگهداری شد. IL-10 با استفاده از کیت Bender Med System ساخت کمپانی Roche آلمان و به روش الایزا بر حسب پیکوگرم بر میلی لیتر با حساسیت ۱ pg/ml ارزیابی شد و NO با استفاده از کیت مخصوص تست کالریمتریک نیتريت/نیترات با حساسیت بالا (ضریب دقت ۰/۰۰۰۱ یا F=۱۰۰۰) ساخت کمپانی Roche آلمان و با روش رنگ سنجی گریس در طول موج ۵۴۰-۵۵۰ نانومتر بر حسب میکرومول بر میلی لیتر ارزیابی شد. خستگی با استفاده از مقیاس شدت خستگی FSS که شامل ۹ سوال می‌باشد اندازه‌گیری شد. با تقسیم مجموع امتیازات کسب شده از بیمار بر تعداد سوالات میزان خستگی برآورد می‌شود که از صفر (عدم خستگی) تا ۷ (خستگی شدید) درجه‌بندی می‌شود (۲۵). کیفیت زندگی با استفاده از پرسشنامه SF-36 اندازه‌گیری شد، پرسشنامه کیفیت زندگی، دو مفهوم اصلی سلامت جسمی و روانی را با ۳۶ سوال اندازه‌گیری می‌کند. مجموع سلامت جسمی و روانی نشانگر وضعیت سلامتی فرد است (۲۶). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد. جهت مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه از آزمون‌های تحلیل کوواریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر، تحلیل کوواریانس و تی مستقل استفاده شد. حداقل سطح معناداری در آزمون فرض‌های مربوطه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

1 Maximal Predicted Heart Rate Range

2 Target Heart Rate

نتایج

ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. ویژگی‌های جمعیت شناختی آزمودنی‌های گروه آزمایش و کنترل قبل و بعد از ۸ هفته فعاليت هوازی

P	گروه کنترل		گروه آزمایش		ویژگی‌ها
	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	
۰/۶۷	۳۰/۷۵±۶/۶۶	۳۰/۷۵±۶/۶۶	۲۹/۶۰±۷/۴۰	۲۹/۶±۷/۴۰	سن (سال)
۰/۶۰	۲۵۰۶۳±۱۱/۴۵	۶۳/۵±۱۱/۹۵	۶۵/۴۶±۱۰/۳۳	۶۵/۴±۱۰/۱۴	وزن (کیلوگرم)
۰/۰۷	۵/۷۵±۳/۰۴	۵/۷۵±۳/۰۴	۳/۶۶±۲/۷۹	۳/۶۶±۲/۷۹	سابقه بیماری (سال)
۰/۷۱	۲۷/۵۰±۴/۹۸	۲۴/۱۵±۳/۷۸	۲۵/۴۱±۴/۳۵	۲۵/۴۴±۴/۴۱	BMI (کیلوگرم/متر ^۲)
۰/۶۸	۳۲/۴۸±۵/۸۶	۳۲/۲۷±۵/۴۲	۳۳/۲۶±۷/۱۸	۳۳/۰۹±۷/۳۱	درصد چربی بدن (%)

آزمون تی مستقل نشان داد که بین گروه آزمایش و کنترل در هیچ یک از ویژگی‌های جمعیت‌شناسی (جدول ۱) و آماره‌های توصیفی متغیرهای اندازه‌گیری شده (جدول ۲) در پیش آزمون تفاوت معنی داری وجود ندارد. جهت بررسی تاثیر ۸ هفته فعاليت هوازی بر میزان NO و IL-10 و مقایسه آن با گروه کنترل، از تحلیل کوواریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شده است. برای بررسی تاثیر ۸ هفته فعاليت هوازی بر کیفیت زندگی و خستگی و مقایسه آن با گروه کنترل از آزمون آماری تحلیل کوواریانس استفاده شد. نتایج معنی داری این آزمون‌ها در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج آزمون تحلیل کوواریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری نشان می‌دهد که فعاليت ورزشی بر میزان IL-10 تاثیر معنی داری دارد و پس از ۸ هفته فعاليت هوازی در گروه ورزش افزایش معنی داری دارد ($p=0/0001$). در حالی که در گروه کنترل کاهش غیر معنی دار داشت. IL-10 پس از ۴ هفته فعاليت هوازی در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار داشت ($p=0/047$) (جدول ۲). میزان NO خون پس از ۸ هفته فعاليت هوازی در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری داشت ($p=0/0001$) در حالیکه تغییرات NO در هر دو گروه کنترل و آزمایش پس از ۴ هفته فعاليت هوازی معنی دار نبود (جدول ۲). میانگین نمره خستگی در گروه ورزش پس از ۸ هفته فعاليت هوازی کاهش معنی داری داشت ($P=0/012$) (جدول ۲). بعد سلامت جسمی کیفیت زندگی در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته فعاليت هوازی افزایش یافت ($P=0/01$) (جدول ۲). بعد سلامت روانی کیفیت زندگی نیز در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته فعاليت هوازی افزایش یافت ($P=0/0001$) (جدول ۲).

جدول ۲. آماره های توصیفی متغیرهای اندازه گیری شده

p	آماره-گروه		متغیر
	کنترل	آزمایش	
	میانگین	میانگین	
۰/۵۷	۶/۸۳±۲/۵۹	۷/۳۴±۲/۳۵	پیش آزمون
۰/۰۴	۷/۰۴±۱/۶۹	۸/۷۱±۲/۴۳	میان آزمون
۰/۰۰۰۱	۵/۹۵±۱/۸۷	۱۱/۱۲±۲/۱۲	پس آزمون
۰/۱۰	۲۱/۱۳±۶/۶۹	۱۷/۳۳±۵/۸۷	پیش آزمون
۰/۰۶	۲۲/۵۲±۸/۸۶	۱۶/۰۲±۶/۷۹	میان آزمون
۰/۰۰۰۱	۲۳/۲۶±۸/۸۵	۱۲/۹۳±۳/۷۳	پس آزمون
۰/۰۷	۳۱/۳۳±۱۴/۰۸	۳۴/۲۰±۱۵/۱۲	پیش آزمون
۰/۰۱	۳۸/۶۰±۹/۰۵	۲۹/۲۰±۱۰/۰۲	پس آزمون
۰/۱۲	۵۹/۱۳±۱۱/۴۲	۵۸/۵۶±۱۱/۲۱	پیش آزمون
۰/۰۱	۵۷/۵۳±۱۰/۴۵	۶۰/۵۶±۱۲/۰۵	پس آزمون
۰/۱۰	۵۶/۹۲±۹/۹۴	۵۷/۲۲±۱۰/۰۳	پیش آزمون
۰/۰۰۰۱	۵۲/۸۱±۸/۷۶	۶۵/۷۳±۱۲/۶۲	پس آزمون

$p \leq 0.05$ بعنوان سطح معنادار در نظر گرفته شده است

بحث و نتیجه گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد ۸ هفته ورزش هوازی با دوچرخه ثابت باعث افزایش معنادار IL-10 در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل شده است. نتایج این پژوهش با نتایج پژوهش نونس^۱ و همکاران (۲۰۱۳) موافق و با نتایج بیژه و همکاران (۱۳۹۳) و هسن و همکاران (۲۰۰۳) مغایر است. تاکنون مطالعات بالینی اندکی به بررسی اثر تمرینات ورزشی بر سطوح سایتوکین‌ها در افراد مبتلا به MS پرداخته‌اند. نونس و همکاران تاثیر ۸ هفته فعالیت هوازی با تواتر ۵ روز در هفته و ۵۰ دقیقه در هر روز را بر سطح اینترلوکین-۱۰ موش‌های مبتلا به بیماری مزمن قلب بررسی کردند. نتایج تحقیق آنان نشان داد که فعالیت هوازی سایتوکین ضدالتهابی IL-10 را افزایش می‌دهد (۲۷). نتایج تحقیق حاضر نیز حاکی از افزایش IL-10 است. بیژه و همکاران تاثیر ۸ هفته فعالیت هوازی در آب، ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۴۰ دقیقه را بر سطح سایتوکین‌های بیماران MS بررسی کردند و کاهش معنی‌دار IL-10 را مشاهده کردند. آنان بیان کردند کاهش IL-10 همراه با کاهش سایتوکین التهابی IL-6 بوده است و این کاهش متفاوت از کاهش زمان عود بیماری است و باعث بهبود ناتوانی بیماران می‌شود و مربوط به اثرات تنظیمی ورزش بر سایتوکین‌های التهابی و ضدالتهابی است (۲۲). هسن و همکاران (۲۰۰۳) تاثیر ۸ هفته فعالیت هوازی با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی را با تواتر ۲ بار در هفته بر سطح سایتوکین IL-10 در بیماران MS بررسی کردند، نتایج آنان کاهش معنی‌دار این سایتوکین را نشان داد. آنان طولانی بودن تمرینات را دلیل این

کاهش بیان کرده‌اند (۲۸). در حالی که در پژوهش حاضر پس از ۸ هفته فعالیت هوازی افزایش معنی‌دار IL-10 در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. با توجه به نقش بسیار پیچیده سایتوکین‌ها بر عملکرد سیستم ایمنی بیماران MS، تفسیر یافته‌های سایتوکین بسیار مشکل می‌باشد (۲۹). عدم تعادل بین سایتوکین‌های پیش‌التهابی Th1 و سایتوکین‌های ضدالتهابی Th2 در بیماران MS مشاهده شده است. پاتونز این بیماری و تشدید آن وابسته به افزایش سایتوکین‌های پیش‌التهابی Th1 از جمله IL-12 و کاهش سایتوکین‌های ضدالتهابی Th2 از جمله IL-10 است. بسیاری از روش‌های درمانی بر بررسی نسبت سایتوکین‌های Th1 و Th2 تمرکز دارند. بنابراین تعدیل این نسبت می‌تواند راه مهمی در تعدیل این بیماری باشد. فعالیت ورزشی می‌تواند با افزایش مکانیسم‌های ضدالتهابی در بیماران MS موجب تعادل نسبت Th1/Th2 شود (۳۰). در واقع ورزش اثرات ضد التهابی دارد و تمرین ورزشی سایتوکین‌های پیش‌التهابی را کاهش می‌دهد (۳۲ و ۳۱ و ۲۴) و سایتوکین‌های ضدالتهابی از جمله IL-10 را افزایش می‌دهد (۳۳ و ۳۱). بنابراین تحریک ورزشی تعدیل‌کننده‌ی مهم تعادل سایتوکین و فعالیت بیماری MS است. در این پژوهش نیز احتمالاً تعدیل سایتوکینی ناشی از ورزش سبب افزایش IL-10 شده است. البته تحقیقات بیشتری برای مشخص کردن چگونگی اثر ورزش بر تغییرات دوره‌ی بیماری لازم است (۳۰). و پیشنهاد می‌شود برای نتیجه‌گیری دقیق‌تر در مورد تعادل سایتوکین‌ها، سایتوکین‌های التهابی و ضدالتهابی هر دو در تحقیقات آتی اندازه‌گیری شوند.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که پس از ۸ هفته فعالیت هوازی میزان NO در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت. نتایج این پژوهش با نتایج پژوهش سونگ و همکاران (۲۰۰۹) موافق و با نتایج پژوهش زاروس^۱ و همکاران (۲۰۰۹) مخالف است، سونگ و همکاران (۲۰۰۹) تاثیر ۱۲ هفته فعالیت هوازی (۳ جلسه در هفته) را بر بیان آنزیم‌های القاء‌کننده NO بررسی کردند. نتایج آنان نشان داد فعالیت آنزیم iNOS کاهش می‌یابد و از این طریق از افزایش NO در شرایط التهابی جلوگیری می‌کند (۱۶). زاروس (۲۰۰۹) تاثیر ۶ ماه فعالیت هوازی با شدت ۵۰ درصد ضربان قلب ذخیره‌ای با تواتر ۳ بار در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه را بر سطح نیتریک اکساید زنان پرفشارخون بررسی کرد. نتایج آنان افزایش معنی‌دار میزان NO را نشان داد، آنان دلیل این افزایش را تغییر شیوه زندگی و بهبود فشارخون سیتول و دیاستول بیان کردند (۳۴). افزایش و کاهش NO به شدت فعالیت بستگی دارد. فعالیت‌های شدید و طولانی سبب پاسخ التهابی می‌شوند و بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتز القایی را افزایش می‌دهند و سبب افزایش آسیب و التهاب می‌شود (۳۳) در حالی که فعالیت هوازی با شدت کم بیان این آنزیم را کاهش و بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتز اندوتلیالی را افزایش می‌دهد و سبب بهبود جریان خون می‌شود بنابراین با تغییر شدت فعالیت، نوع آنزیم القاء‌کننده NO تغییر کرده و اثرات متفاوتی را ایجاد می‌کند (۱۶). در واقع مکانیسم‌های اثرگذار بر افزایش و کاهش NO متفاوت می‌باشد، به طور کلی می‌توان گفت فعالیت‌های شدید باعث ایجاد التهاب و افزایش رادیکال‌های آزاد می‌شود در حالی که فعالیت با شدت کم استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۳۴). باید توجه داشت که سایتوکین‌های پیش‌التهابی در تولید رادیکال‌های آزاد در سیستم ایمنی محیطی و سیستم عصبی مرکزی نقش دارند. با توجه به اینکه سایتوکین‌های پیش‌التهابی تولید NO را افزایش می‌دهند (۸) بنابراین کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی منجر به کاهش NO می‌شود. فعالیت ورزشی منظم باعث افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی می‌شود. افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی موجب کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی می‌گردد و کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی کاهش رادیکال‌های آزاد

را به دنبال دارد (۳۱) بنابراین در پژوهش حاضر احتمالاً افزایش سایتوکین ضدالتهابی IL-10 سبب کاهش رادیکال آزاد NO شده است. با توجه به اینکه این بیماران از داروهای اینترفرون بتا^۱، گلاتیرامراستات^۲، ویتامین D و ... استفاده می‌کردند، احتمالاً این داروها بر تنظیم سایتوکین‌ها و همچنین NO خون، تاثیر دارند که یکی از محدودیت‌های این پژوهش می‌باشد (۱). از طرف دیگر در بیماران MS فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاهش می‌یابد. تضعیف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در سیستم عصبی مرکزی بیماران MS ممکن است آن‌ها را نسبت به اثرات رادیکال‌های آزاد آسیب‌پذیر کند و باعث افزایش آسیب‌ها شود. بنابراین ممکن است درمان با آنتی‌اکسیدان‌ها از گسترش آسیب بافتی پیشگیری کند (۱۲). تمرین ورزشی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهد و از این طریق خطر آسیب و التهاب را در برابر اختلال اکسیدانتی کاهش می‌دهد و با کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی و استرس اکسیداتیو موجب کاهش NO می‌شود (۳۵ و ۱۶). بنابراین احتمالاً افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها سبب کاهش NO شده است، البته در پژوهش حاضر آنتی‌اکسیدان‌ها اندازه‌گیری نشده است و پیشنهاد می‌شود که در تحقیقات آتی جهت بررسی دقیق اثرات آن بر رادیکال‌های آزاد اندازه‌گیری شوند.

در پژوهش حاضر، خستگی پس از ۸ هفته فعالیت هوازی در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل کاهش یافت و این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار بود. نتایج این پژوهش با نتایج پژوهش کارگرفرد و همکاران (۲۰۱۲) و سعدی و همکاران (۲۰۱۵) موافق و با نتایج پژوهش کیلف و همکاران (۲۰۰۵) و کاستلو و همکاران (۲۰۰۹) مخالف بود. کارگرفرد و همکاران تاثیر ۸ هفته فعالیت هوازی در آب را بر ۲۱ بیمار MS بررسی کردند. تمرینات ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه با شدت ۵۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره‌ای بود. نتایج آنان نشان داد که خستگی پس از ۸ هفته فعالیت هوازی به طور معنی‌داری کاهش یافت (۱۹). کیلف^۳ و همکاران تاثیر ۳۰ دقیقه رکاب زدن در دوچرخه ی ثابت به مدت ۱۲ هفته و دو جلسه در هفته با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب را بر ۸ بیمار MS با ناتوانی متوسط (EDSS=4-6) بررسی کردند. نتایج نشان داد که ۱۲ هفته مداخله ی ورزشی هوازی تاثیر معنی‌داری بر خستگی نداشت. آنان کوچک بودن حجم نمونه را دلیل این عدم معنی‌داری دانستند (۳۶). کاستلو و همکاران (۲۰۰۹) ۱۲ هفته (۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۳۰ دقیقه) راه رفتن در منزل با سرعت دلخواه را بر ۱۲ بیمار MS (۸ نفر گروه ورزش و ۴ نفر گروه کنترل) بررسی کردند. در پژوهش آنان نیز خستگی تغییر معنی‌داری نداشت. آنان کوچک بودن حجم نمونه و پایین بودن شدت تمرین را دلیل عدم معنی‌داری بیان کردند (۳۷). بنابراین احتمالاً تفاوت در حجم نمونه که در پژوهش حاضر ۳۰ نفر بوده است و شدت فعالیت (۶۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب هدف) دلیل تفاوت نتایج می‌باشد. باید توجه کرد که پاتوفیزیولوژی خستگی در بیماران MS ناشناخته است و تفاوت‌های زیاد خستگی وابسته به MS در بین بیماران نشان‌دهنده ی تاثیر عوامل چند گانه از جمله مکانیسم‌های ایمنی و عصبی-عضلانی و یا تغییر متابولیسم در مغز است (۲) و انجام تحقیقات بیشتر برای بررسی دلایل خستگی و کاهش آن متعاقب برنامه‌های ورزشی هوازی لازم است.

نتایج این پژوهش نشان داد که کیفیت زندگی (بعد جسمانی و روانی) در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته فعالیت ورزشی افزایش معنی‌دار داشت. نتایج این پژوهش با نتایج پژوهش کارگرفرد و همکاران (۲۰۱۲) و سنگلاجی و همکاران (۲۰۱۴) موافق و با نتیجه پژوهش تقی زاده و همکاران (۱۳۹۲) مخالف است. کارگرفرد و همکاران تاثیر ۸ هفته فعالیت هوازی در آب را بر ۲۱ بیمار MS بررسی کردند. تمرینات ۳ جلسه در

1 - Interferon beta 1
2 - Glatiramer acetate
3 - Kileff

هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه بود. نتیجه مطالعه آنان حاکی از افزایش معنی دار کیفیت زندگی پس از ۸ هفته فعالیت هوازی بود (۱۹). همچنین سنگلاچی و همکاران تاثیر ۱۰ هفته تمرینات ترکیبی هوازی، تعادلی، کششی و مقاومتی را بر ۵۹ بیمار MS بررسی کردند با وجود متفاوت بودن برنامه تمرینی با این پژوهش، افزایش معنی دار بعد جسمی و روانی کیفیت زندگی مشاهده شد (۲۱) که با نتایج پژوهش حاضر همسو می‌باشد. تقی زاده و همکاران تاثیر ۶ هفته (هر هفته ۳ جلسه) تمرین تناوبی هوازی روی دوچرخه کارسنج با شدت ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه را بر بیماران MS بررسی کردند و تغییر معنی داری را بر کیفیت زندگی مشاهده نکردند که با نتیجه پژوهش حاضر مغایر است. در توجیه این مغایرت دو دلیل وجود دارد. دلیل اول: نتایج پژوهش های پیشین نشان داده است که بیماران با ناتوانی جسمانی کمتر، آثار فیزیولوژیکی بهتری را در اثر تمرینات هوازی نشان داده‌اند، در پژوهش حاضر نیز ناتوانی بیماران کمتر از ۳ بوده است در حالی که در پژوهش تقی زاده ناتوانی بیماران کمتر از ۶ بوده است و احتمالاً تفاوت در میزان ناتوانی بیماران موجب نتایج متفاوت شده است. دلیل دوم: با توجه به اینکه کلیدی ترین نکته در برنامه ریزی تمرین بیماران MS طول دوره‌ی تمرین است، افزایش تعداد هفته‌های تمرین می‌تواند موجب بهبود و رضایت بیماران MS از کیفیت زندگی شود (۱۸) و این نتیجه مطلوب در پژوهش کارگرفرد و سنگلاچی که به ترتیب ۸ هفته و ۱۰ هفته بود مشاهده شد در حالیکه در پژوهش تقی زاده که طول دوره تمرین ۶ هفته بود مشاهده نشد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت بود یکی از دلایل بهبود کیفیت زندگی در این پژوهش مناسب بودن طول دوره تمرین (۸ هفته) بوده است. اسپاسم، اختلالات ذهنی، افسردگی و خستگی باعث کاهش کیفیت زندگی بیماران MS می‌شوند (۲۰). با توجه به اینکه خستگی بر عملکرد، تمرکز، انجام وظایف روزمره و کیفیت زندگی تاثیر منفی دارد بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت ورزشی از یک سو این بیماران را قادر به انجام فعالیت‌های روزمره زندگی می‌کند و از سوی دیگر با کاهش خستگی در این بیماران کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد (۳۸).

به طور کلی با توجه به نتایج این پژوهش تمرینات هوازی با شدت متوسط و با نظارت متخصص علوم ورزشی می‌تواند از طریق کاهش میزان NO خون و افزایش میزان IL-10 و همچنین بهبود خستگی و کیفیت زندگی برای بیماران MS مفید باشد.

Reference:

- 1- White LJ, Castellano V. 2008. Exercise and Brain Health Implications for Multiple Sclerosis Part Neuronal Growth Factors. *Journal of sport Medicine*. 15(2): 91-100.
- 2- lesley j. 2004. exercise and multiple sclerosis . *Journal of sport Medicine*. 11(5): 1100-1077.
- 3- Lewis P, Merritt D. 2005. *Neurology*. New York: ippincott-Williams& Wilkins.
- 4- David A. 2004. Multiple Sclerosis . *Journal of Clinical Investigation*. 2(1): 778-794.
- 5- Stachowiak J. 2008. Multiple Sclerosis Types-Types of MS. *National Multiple Sclerosis Society*. 5(3): 17-28.
- 6- Oger J, Al-Araji A, Cabrera-Gomez JA, Clerico M, Contessa G, Durelli L, Giordano L, Herndon RM, Kira JI, Lee MA, McDonnell GV, Palace J, Schapiro RT, Singhal BS. 2007. Multiple sclerosis for the practicing neurologist. New York: Munsat, T-L. 22-50.

- 7- Gillson G, Wright J, Delack E, Ballasiotes G. 2000. Transdermal Histamine in Multiple Sclerosis, Part Two: A Proposed Theoretical Basis for Its Use. *Alternation Medicine Review*. 21(5): 224-248.
- 8- Larlori C, Gambi D. 2008. Reduction of free radicals in multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate . *Multiple Sclerosis*. 13(6): 739-748.
- 9- Rozenfeld C. 2005. Toxoplasma gondii Prevents Neuron Degeneration by Interferon- γ Activated Microglia in a Mechanism Involving Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase and Transforming Growth Factor- β 1 Production by Infected Microglia . *American journal of pathology*.15(4): 1021-1031.
- 10- Motl R. 2005. Physical activity and multiple sclerosis . *Journal of Multiple Sclerosis*. 19(11): 450-463.
- 11- Johnson SL. 2008. The Concept of Fatigue in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing* . 5(1): 72-77.
- 12- Miller A, Dishon S. 2006. Health-related quality of life in multiple sclerosis: The impact of disability, gender and employment status. *Quality of Life Research*. 15 (2):259-71.
- Contantinescu CS; Giovannoni G; Kurtzke JF; Li DKB; Sorensen PS; Ebers GC; Kesslering J, . Lassmann H; Liu C, Whitaker JN .2004. *Serono Symposia International Foundation Dictionary of Multiple Sclerosis*. First published in the United Kingdom by Dunitz M. London EC4P 4EE. 128:236-7.
- 14- Patel D, Castellano V, McCoy S, Blazina A, White L. 2007. For People With Mild To Moderate Multiple Sclerosis (Ms), Aerobic Exercise Can Reduce The Risk Of Coronary Artery Disease . *The American Physiological Society*. 22(8): 77-90.
- 15- Guzel AN, Hazar S, Erbas D. 2007. Effects of different resistance exercise protocols on nitric oxide, lipid peroxidation and creatine kinase activity in sedentary males . *journal of sport science and medicine*. 14(6): 417-422.
- 16- Song W, Kwak HB, Kim JH, Lawler JM. 2009. Exercise Training Modulates the Nitric Oxide Synthase Profile in Skeletal Muscle From Old Rats. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*.10(2): 125-38.
- 17- Flavell RA; Sanjabi S; Zenewicz LA, Kamanaka M. 2009. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF- β , IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. *Current Opinion in Pharmacology*. 1(9): 447-453.
- 18- Taghizadeh F, Nourian A, Nourshahi M, Sraijyan A. 2014. The Effects of the Interval Aerobic Training on the Quality of Life and Physical Disability Status Scale in Patients with Multiple Sclerosis (M.S). *Journal of Applied Sport Physiology*. 9(17): 95-106. [Persian].
- 19- Kargarfard M, Etemadifar M, Baker P, Mehrabi M, Hayatbakhsh R. 2012. Effect of aquatic exercise training on fatigue and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis. *Archive of Physical Medicine Rehabilitation*. 93(10):1701-8.

- 20- Velikonja O, Curic K, Ozura A, Jazbec SS. 2010. Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neurology Neuro surgery*. 112(7):597-601.
- 21- Sangelaji B, Nabavi SM, Estebarsari F, Banshi MR, Rashidian H, Jamshidi E. 2014. Effect of Combination Exercise Therapy on Walking Distance, Postural Balance, Fatigue and Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients: A Clinical Trial Study. *Iranian Red Crescent Medicine Journal*. 16(6): 1-8.
- 22- Bezheh N, Soltani M, Khaleghzade H. 2015. Effects of aerobic training in water on IL-6 and IL-10 in patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Evidence Based Care*. 4(11):64-72.[persian]
- 23- Williams K, Hoang D. 2009. Strength and cardiorespiratory exercise for people with multiple sclerosis. *MS Australia Society*. 15(3):124-138.
- 24- Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM. 2010. Combined exercise training reduces IFN- γ and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *International Immuno pharmacology*. 11(5): 1-8.
- 25- Andreasen AK, Stenager E, Dalgas U. 2011. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 17(9) 1041-1054.
- 26- Contantinescu CS; Giovannoni G; Kurtzke JF; Li DKB, Sorensen PS, Ebers GC; Kesslering J, Lassmann H; Liu C, Whitaker JN. 2004. *Serono Symposia International Foundation Dictionary of Multiple Sclerosis*. First published in the United Kingdom by Dunitz M. London EC4P 4EE. 128: 236-7.
- 27- Nunes RB, Tonetto M, Machado N, Chazan M, Heck TG, Veiga AB. 2008. Physical exercise improves plasmatic levels of IL-10, left ventricular enddiastolic pressure, and muscle lipid peroxidation in chronic heart failure rats. *Journal of Apply Physiology*. 104(6):1641-7.
- 28- Heesen C, Gold SM, Hartmann S, Mladek M, Reer R, Braumann KM, Wiedemann K. 2003. Endocrine and Cytokine Responses to Standardized Physical Stress in Multiple Sclerosis. *Brain Behavioral Immunology*. 6(1): 473-81.
- 29- Pederson B, Hoffman k. 2000. Exercise and the Immune System: Regulation, Integration, and Adaptation. *Physiology Review*. 80(3): 1055-81.
- 30- White LJ, Castellano V. 2008. Exercise and Brain Health-Implication for Multiple Sclerosis Part 2-Immune Factors and Stress Hormons . *Journal of Sports Medicine*. 75(12): 179-186.
- 31- Nunes RB, Alves JP, Kessler LP, Dal Lago P. 2013. Aerobic exercise improves the inflammatory profile correlated with cardiac remodeling and function in chronic heart failure rats. *Jornal of Clinics*; 68(6):876-882.
- 32- Castellano V, Darpan L, Lesley J. 2008. Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis . *Journal of Apply Physiology*. 45(21): 1697-1702.

- 33- Niess A, Sommer M. 2000. Expression of the inducible nitric oxide synthase (iNOS) in human leukocytes: responses to running exercise. *Medicine & Science in Sport & Exercise*, 32(12): 1220-1225.
- 34- Zaros P, Romero PC, Bacci M, Moraes C, Zanesco A. 2009. Effect of 6-months of physical exercise on the nitrate/nitrite levels in hypertensive postmenopausal women. *Journal of BMC Women Health*. 17(2): 142-150.
- 35- Miller E, Mrowicka M, Malinowska K, Zolynski K, Kedziora J. 2010. Effect of the whole-body cryotherapy on a total anti oxidative status and activities of some anti oxidative enzymes in blood of patients with multiple sclerosis preliminary study. *Journal of Medical Investigation*. 24(11): 32-39.
- 36- Kileff J, Ashburn A. 2005. A pilot study of the effect of aerobic exercise on people with moderate disability multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*. 142(77): 165-169.
- 37- Costello E, Raivel K, Wilson R. 2009. The Effects of a Twelve-Week Home Walking Program on Cardiovascular Parameters and Fatigue Perception of Individuals with Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*. 20(1): 5-12.
- 38- Sade MR, Salesi M, Mashhadi NZ. 2015. Can aerobic exercise in Water reduce the effort of fatigue in female with multiple sclerosis: a pilot study in Yazd. *International Journal of Sport Sciences*. 2(1), 12-15.