

تأثیر تزریق واکسن آنفلوانزا بر شاخص های پیش التهابی و ضد التهابی در ژیمناست های پسر نابالغ

دکتر پروین فرزانه^۱

چکیده

زمینه و هدف: اثر یک جلسه تمرین حاد قبل از واکسیناسیون بر بهبود پاسخ ایمنی بررسی شده، پاسخ ایمنی پس از یک دوره تمرین، هنوز ناشناخته مانده است. هدف این مطالعه، تأثیر تزریق واکسن آنفلوانزا بر شاخص های های پیش التهابی و ضد التهابی در ژیمناست های پسر نابالغ بود.

مواد و روش ها: ۳۰ ژیمناست پسر نوجوان به دو گروه تمرین-واکسن (گروه واکسن) و گروه تمرین بدون واکسن (گروه کنترل) تقسیم شدند. هر دو گروه برنامه تمرینی منتخب ژیمناستیک را با شدت میانگین ۸۰-۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه به مدت هشت هفته و هر هفته ۳ جلسه اجرا کردند. به منظور تعیین تغییرات غلظت های سرمی اینترلوکین-۶ (IL-6)، اینترلوکین-۱۰ (IL-10) و اینترفرون-گاما (IFN- γ) نمونه های خونی در هفته های اول، چهارم و هشتم جمع آوری شد.

یافته ها: نتایج نشان داد IL-6 و INF γ پس از چهار هفته در هر دو گروه کاهش معنی دار یافت ($P=0/001$ و $P=0/01$ به ترتیب). تفاوت معنی دار در هفته هشتم فقط در گروه واکسن دیده شده است. روند کاهش INF γ در هفته هشتم در گروه کنترل ادامه یافت، اما این کاهش معنی دار نبود. تفاوت معنی دار در INF γ پس از هفته چهارم و هشتم فقط در گروه واکسن مشاهده شده است. IL-10 در مقایسه با پیش فعالیت در هر دو گروه افزایش یافت ($P=0/006$). تفاوت معنی دار در IL-10 پس از هفته چهارم و هشتم در هر دو گروه مشاهده شده است.

بحث و نتیجه گیری: این نتایج نشان می دهد که تزریق واکسن آنفلوانزا تأثیر قابل توجهی بر دستگاه ایمنی و حالت التهابی خون ژیمناست های پسر نوجوان دارد.

واژگان کلیدی: IL-6، IL-10، IFN- γ ، واکسن آنفلوانزا، ژیمناستیک.

The effect of influenza vaccine injection on proinflammatory and anti-inflammatory markers in immature boy gymnasts

Farzanegi. P

Abstract

Introduction And Aim: Although, the effect of the acute exercise prior to vaccination on improved the immune system response was investigated, the immune response to an exercise period is unclear. The aim of this study was to determine the effect of influenza vaccine on pre-inflammatory and anti-inflammatory markers in prepubertal boy gymnasts.

Methodology: Thirty boy gymnasts divided into 2 groups; vaccine group and control. The exercise protocol consisted of intensity 60-80% of maximum heart rate, 3 days per week, for 8 weeks. Blood samples were obtained in first , 4 and 8 weeks to determine of IL-6, IL-10 and IFN- γ serum concentrations.

Findings: The results showed that IL-6 and INF γ after four weeks decreased in two groups (P=0.000, P=0.001 respectively). Significant difference in 8th week in the only vaccine group was observed. Decreasing trend of INF γ was continued in the control group, however, this decrease was not significant. Significant difference in INF γ was observed in 4th and 8th weeks in the vaccine group. In compared with pre-exercise ,IL-10 was increased in two groups (P=0.006). Significant difference in IL-10 was observed in the 4th and 8th weeks, in two groups.

Conclusion: These data demonstrate that influenza vaccination has a significant effect on immune system and inflammatory state in prepubertal boy gymnasts.

Key Words: IL-6, IL-10, IFN- γ , Influenza Vaccine, Gymnastic.

مقدمه:

آنفلوانزا یکی از بیماری‌های ویروسی شناخته شده است که در طول تاریخ با ایجاد همه‌گیری‌ها، طغیان‌ها و موارد تک‌گیر^۲ خود در سطح جهان عده‌ی کثیری را به کام مرگ فرو برده، بسیاری از افراد را مستعد ابتلا به عوارض خطرناکی نموده و در عین حال باعث مصونیت گروه عظیمی از انسان‌ها شده است. ویروس عامل این بیماری که طی یک قرن گذشته، هر ۳۰-۱۰ سال یک‌بار باعث ایجاد پاندمی و هر ۳-۱ سال یک‌بار موجب وقوع همه‌گیری‌های بین دو پاندمی گردیده است (۳-۱).

مشاهدات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد، کودکان دبستانی کانون اصلی اپیدمی‌ها بوده، به طوری که میزان شیوع در کودکان ممکن است ۳۰ تا ۴۰ درصد و در بزرگسالان حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد باشد و میزان بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میر در افراد مسن حدود ۵۰ درصد برسد (۵، ۴).

بررسی ترشحات تنفسی انسان یا حیوانات آلوده، نشان داد برخی از سایتوکاین‌های پیش التهابی؛ مانند اینترفرون آلفا (IFN- α)، تومور نکروز دهنده فاکتور آلفا (TNF- α)، اینترلوکین-۱ آلفا (IL-1 α) و اینترلوکین-۱ بتا (IL-1 β)، اینترلوکین-۶ (IL-6)، اینترلوکین-۸ (IL-8)، مونوسیت و کموکاین‌ها در محل عفونت افزایش سریع و همزمان می‌یابند (۶، ۷).

پاسخ واسطه برقراری ایمنی سلولی (CMI)^۳ ممکن است جهت پیش‌گویی دفاع از آنفلوانزا مناسب باشد (۸). لنفوسیت‌های Th1^۴ از طریق تولید سایتوکاین‌ها، نقش کلیدی در هدایت پاسخ ایمنولوژیک به یک پاتوژن ویژه، در مقابل پاسخ Th2^۵ بازی می‌کنند. سلول‌های Th1 که سایتوکاین IFN γ را ترشح می‌کنند واسطه برقراری ایمنی سلولی هستند. در حالی که سلول‌های Th2 سایتوکاین‌های اینترلوکین-۴ (IL-4)، اینترلوکین-۵ (IL-5) و اینترلوکین-۱۰ (IL-10) را ترشح نموده و پاسخ‌های با تیتراژ بالای آنتی‌بادی ایجاد می‌نمایند (۹). IL-10 باعث کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-12 شده و فعالیت ماکروفاژ را طی عفونت مهار می‌کند (۱۲-۱۰).

1- Epidemics
2-Sporadic
3-Cell-mediated immunity(CMI)
4-T Helpper-1
5-T Helpper-2

IL-10 مهم‌ترین سایتوکاین، ضد التهابی است که می‌تواند موجب مهار ایمنی و تداوم بلند مدت پاتوژن در عفونت مزمن در موش‌ها شود. IL-10 نقش تعیین کننده در پاسخ میزان ویروس آنفلوآنزای حاد دارد. کلیرانس پیشرفته‌ی ویروسی در IL-10 موش ارتباط معنی داری با افزایش سلول های CD4+ و یا CD8+ دارد (۱۳). سان و همکاران^۱ (۲۰۱۰) نشان دادند عدم وجود IL-10 در زمان‌های اولیه عفونت منجر به افزایش تولید آنتی بادی موضعی خاص ویروس و در نتیجه افزایش محافظت در برابر عفونت ویروس آنفلوآنزا می‌شود (۱۴).

به نظر می‌رسد عملکرد ایمنی در میان کودکان و بزرگسالان متفاوت باشد. برخی از جنبه‌های دستگاه ایمنی به هنگام تولد عملکرد کاملی ندارند و در دوران کودکی به تکامل می‌رسند. هم چنین دستگاه ایمنی در مقابله با آنتی‌ژن‌ها تکامل می‌یابد (۳).

مهم‌ترین اقدام پیشگیرانه جهت مصون سازی، واکسیناسیون است؛ که اثر بخشی آن در افراد جوان حدود ۶۰ تا ۹۰ درصد اما در افراد مسن ۵۰ تا ۶۰ درصد است (۱۸-۱۵). در کشور امریکا تزریق واکسن برای افراد بالای ۵۰ سال، کودکان سالم ۶ تا ۲۳ ماهه، کودکان زیر ۲۳ ماه که در محیط‌های بسته نظیر مهد کودک قرار دارند و افرادی که دارای ریسک بالای انتقال ویروس هستند؛ مانند پرستاران توصیه شده است، ولیکن در اکثر کشورهای اروپایی فقط برای افراد در معرض خطر بالا و افراد بالای ۵۰ سال، پیشنهاد شده است (۳). در حال حاضر مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد کارایی و اثربخشی واکسن آنفلوآنزا در دامنه‌ی سنی ۲ تا ۱۶ سال بیشتر است (۶). بهبود پاسخ آنتی‌بادی به واکسن آنفلوآنزا در افراد مسن غیرفعال پس از تمرینات هوازی گزارش شده است (۱۹). بدین صورت که پس از ۲۸ روز تزریق واکسن متعاقب تمرین کانستریک با سه شدت ۶۰، ۸۵، ۱۱۰ درصد و تزریق نیم دوز واکسن (۵۰ درصد دوز توصیه شده) تغییری در تیتراژ آنتی بادی مشاهده نشده است، باین وجود این فرضیه مطرح شده که فعالیت ورزشی می‌تواند به عنوان یک یاور کمکی جهت پاسخ‌های افزایش یافته واکسن مورد توجه قرار گیرد. از طرف دیگر زمان‌بندی تزریق واکسن آنفلوآنزا قبل از انقباضات اکستریک تاثیر در غلظت سایتوکاین‌های پیش و ضد التهابی نداشت (۲۰). پاسخ سایتوکاین‌ها به ورزش و واکسن آنفلوآنزا به عوامل مختلفی مانند شدت، مدت فعالیت، سن، جنس، سطح آمادگی آزمودنی‌ها، ترکیب واکسن، روش و زمان اندازه‌گیری بستگی دارد (۲۴، ۲۳، ۲۲، ۲۱، ۱۹، ۸، ۴).

کودکان از جمله افراد فوق العاده مستعد به عفونت آنفلوانزا بوده و همچنین در انتشار این بیماری به دیگران سهم به سزائی دارند (۳) به ویژه کودکانی که یا اصلا واکسن دریافت نکرده و یا فقط یک دوز از دو دوز توصیه شده دریافت کردند (۲۵). ادبیات موجود در حیطه ایمونولوژی ورزش نشان می دهد عملکرد ایمنی در میان کودکان و بزرگسالان متفاوت است (۲۶، ۳). برخی از جنبه های دستگاه ایمنی به هنگام تولد عملکرد کاملی ندارند و در دوران کودکی به تکامل می رسند. لذا شاخص های عملکرد ایمنی ذاتی در کودکان کمی پائین بوده و به تدریج دستگاه ایمنی در مقابله با آنتی ژن ها تکامل می یابد (۲۶، ۲۵).

ژیمناستیک یکی از ورزش هایی است که بالغ بر ۳۰ میلیون کودک و نوجوان در بیشتر از ۸۰ کشور جهان در همه سطوح (از مبتدی تا سطح المپیک) مشغول به فعالیت هستند. با توجه به اهمیت این رشته ورزشی از نظر تعداد ورزشکاران، سن افراد، پیچیدگی و تنوع حرکات، شدت های متغیر و زمان اجرای تحقیقات انجام شده در مورد سیستم ایمنی ژیمناست ها اندک و انگشت شمار می باشد.

مطالعات اولیه در این راستا با تلاش ولاچ و همکاران^۱ در سال ۱۹۹۸ پی ریزی شد. این محققان به بررسی تغییرات در عملکرد سیستم ایمنی و روند تکامل آن متعاقب ۲۰ دقیقه ورزش هوازی با ضربان قلب ۱۷۰-۱۸۰ در دقیقه در ژیمناست های دختر نابالغ و دختران غیر ورزشکار سن ۱۰-۱۲ سال پرداختند. نتایج تحقیق، اختلال در عملکرد نوتروفیل ها و همچنین اختلال در تکامل سیستم ایمنی در ژیمناست ها را نشان داد (۲۷).

در سال های بعد، جهت روشن شدن بیشتر تفاوت میان کودکان ورزشکار و غیر ورزشکار تحقیقات گسترده تری انجام شد (۳۱، ۳۰، ۲۹، ۲۸). به طوری که البکیم و همکاران^۲ افزایش در تعداد سلول های B و غلظت های سرمی IgA, IgG, IgM و IgE دختران نخبه ژیمناستیک ۱۰-۱۲ ساله قبل و بعد از ۲۰ دقیقه فعالیت ورزشی شدید مشاهده کردند (۳۲). در همین راستا عدم تغییر در ترشح IL-6 و IFN γ پس از ۱۲ هفته تمرینات ژیمناستیک در دختران ژیمناست گزارش شده است (۳۳). توجه به اهمیت عملکرد مطلوب سیستم ایمنی در کودکان ورزشکار نخبه و ادبیات محدود در مورد تأثیر واکسن بر پاسخ ایمنی ژیمناست ها پژوهش حاضر در نظر دارد تأثیر تزریق

1-Wolach

3-Eliakim

واکسن آنفلوانزا متعاقب هشت هفته تمرین ژیمناستیک را بر پاسخ برخی از شاخص‌های پیش التهابی و ضد التهابی مورد مطالعه قرار دهد.

مواد و روش‌ها

آزمودنی‌ها

در یک کارآزمایی نیمه تجربی که به صورت میدانی اجرا شد، ۳۰ نفر از ژیمناست‌های پسر نخبه ۹ تا ۱۲ ساله استان بصورت نمونه‌گیری هدفمند و در دسترس بر اساس اطلاعات پرسشنامه مشخصات عمومی پژوهشگر ساخته شامل: سابقه فعالیت، سابقه بیماری‌های هورمونی، خودایمن، عفونی و قلبی-عروقی بصورت داوطلبانه انتخاب و به دو گروه تمرین-واکسن (واکسن) و تمرین- بدون واکسن (کنترل) تقسیم شدند. فصل مناسب برای اجرای پژوهش به علت زمان احتمال شیوع بیماری، فصل پائیز انتخاب شد. لازم به ذکر است، شاخص‌های عمومی آزمودنی‌ها در دو گروه تفاوت معنی داری با یکدیگر نداشتند. مشخصات عمومی آزمودنی‌ها در جدول ۱ گزارش شده است.

جدول ۱: مشخصات عمومی آزمودنی‌ها

گروه	سن (سال)	وزن بدن (کیلوگرم)	قد (سانتی متر)	درصد چربی (درصد)	مصرفی (میلی لیتر بر کیلوگرم)	حداکثر اکسیژن
واکسن	۷/۹۲ ± ۰/۷۹	۲۰/۹ ± ۲/۶۷	۱۲۸/۲۱ ± ۲۱	۱۰/۲ ± ۲/۲۵	۴۲ ± ۵/۶۵	
کنترل	۷/۸ ± ۰/۹۶	۲۱/۱۹ ± ۴/۷	۱۲۶/۱ ± ۱/۲۲	۱۰/۴۲ ± ۸/۵	۴۳/۶ ± ۳/۲۲	

*اعداد بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است.

پروتکل تمرین

مدت دوره تمرینی ۸ هفته بود که هر هفته ۳ جلسه و هر جلسه ۹۰ دقیقه بود. هر جلسه تمرین شامل گرم کردن، برنامه آمادگی جسمانی ابتدایی، اجرای مهارت های هر وسیله، برنامه آمادگی جسمانی انتهایی و سرد کردن بود.

برنامه تمرینی بشرح زیر اجرا شد:

مدت گرم کردن و آمادگی جسمانی ابتدایی ۴۵ دقیقه بود که شامل، ۵ دقیقه حرکات کششی، ۱۰ دقیقه اجرای حرکات آکروباستیک زمینی، ۵ دقیقه اجرای حرکات باله، ۲۵ دقیقه حرکات آمادگی جسمانی که شامل حرکات قدرتی انعطافی روی نردبان سوئدی، کشش بارفیکس، بالا و پائین رفتن از طناب و اجرای حرکات دیپ، ال روی پارالل و شنای شکم کتابی و بالانس کنار دیوار بود. این حرکات هر جلسه حداقل ۲۰ - ۲۵ بار تکرار می شد. اجرای مهارت بر روی شش وسیله به مدت ۳۰ دقیقه بر اساس برنامه استاندارد سطح بندی برگرفته از برنامه سطح بندی آکادمی فدراسیون جهانی ژیمناستیک اجرا شد (۲۰). ۱۵ دقیقه آخر شامل برنامه آمادگی جسمانی انتهایی (حرکات قدرتی، انعطافی، دیپ) و سرد کردن (راه رفتن ملایم و اجرای حرکات کششی) بود. در این برنامه برای هر سن برنامه خاصی طراحی شده است که هر ژیمناست جهت افزایش شدت تمرین بر اساس توانمندی و تسلط بر هر مهارت، حرکات را تکمیل تر و پیچیده تر اجرا می کرد. یعنی شدت فعالیت بر اساس پیچیدگی حرکتی که طبق برنامه استاندارد جهت مسابقات می باشد، افزایش می یافت. شدت تمرینات ۶۰-۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه بود که با ضربان سنج پولار ساخت کشور فنلاند کنترل شد.

روش اجرای آزمون

پیش از شروع پژوهش، همه آزمودنی ها به آزمایشگاه خصوصی دعوت شدند تا خون گیری انجام شود. پس از خون گیری در ساعت ۱۰ صبح، یک دوز ۰/۵ میلی لیتری واکسن محتوی هماگلوتینین ونورآمینیداز (Influvac 2006/2007؛ واکسن ویروسی سه ظرفیتی غیر فعال شده آنفلوانزا ساخت کشور آلمان) به صورت سوسپانسیون جهت تزریق درون عضلانی در بازوی چپ گروه واکسن استفاده شد. محتوی ترکیب این واکسن به شرح زیر می باشد.

A/Wisconsin/67/2005(H₃N₂)likeStrain; 15µgHA, A/Newcaledonia/20/99(H₁N₁)-likeStrain; 15µgHA , B/Malaysia /2506/2004-likeStrain ; 15µg HA.

پس از چهار هفته ابتدا دومین نمونه گیری خونی انجام شده و سپس واکسن یاد آور به گروه تجربی تزریق شد (۳۴). سومین مرحله خونگیری در انتهای هفته هشتم انجام شد. در هر مرحله ی خون گیری ۵ سی سی خون از ورید بازویی دست چپ در ناحیه ی آرنج گرفته شد. نمونه های خونی به مدت ۱۸ دقیقه با ۱۸۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شده و سرم آن‌ها جدا شده و تا زمان انجام آزمایشات در دمای ۲۰°C- نگهداری شد. همه سنجش‌ها به روش کمی وبا استفاده از متد ELISA^۱ انجام شد.

سنجش سایتوکاین‌ها به روش کمی وبا استفاده از کیت های شرکت Bemdez med system ساخت کشور اتریش انجام شد. حداقل میزان اندازه گیری شده برای IL-6 ۰/۰۲ و حساسیت ۰/۹۲ و برای IL-10 برابر ۰/۹۹ و IFN γ ۰/۷۶ پیکوگرم بر میلی لیتر و حساسیت ۰/۹۵ بود.

روش های آماری

ابتدا داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد بیان شدند. برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کلموگراف-اسمیرونف استفاده شد. تجانس واریانس گروه‌ها نیز با استفاده از آزمون لوین مورد بررسی قرار گرفت. برای مقایسه ی IL-6، IL-10 و IFN γ در مراحل مختلف اندازه گیری از تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر (ANOVA) استفاده شد. در صورت مشاهده تفاوت معنی دار از آزمون t زوجی با اصلاح خطاهای نوع اول از طریق روش بون فرونی برای تعیین منشاء تفاوت استفاده شد. با استفاده از آزمون t برای گروه های مستقل تغییرات بین گروهی مورد مقایسه قرار گرفت. سطح معناداری برای تمام محاسبات $P < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ی ۱۴ انجام شد.

یافته‌ها

بر اساس یافته های پژوهش، غلظت IL-6 در گروه واکسن پس از هفته چهارم کاهش یافت ولیکن پس از هفته هشتم افزایش یافت، اما به میزان غلظت پایه نرسید (از $۰/۹ \pm ۱/۱۳$ به $۰/۳۸ \pm ۰/۱۹$ و بعد $۰/۱۵ \pm ۰/۸۶$ ng/ml). در مقایسه بین گروهی تفاوت معنادار بین هفته اول و چهارم ($F=۲/۸۴, P=۰/۰۱$) و هفته چهارم و هشتم ($F=۷/۲۸, P=۰/۰۰۱$) مشاهده شد.

1.Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

غلظت IL-10 در گروه واکسن پس از هفته چهارم افزایش یافت ولیکن پس از هفته هشتم کاهش یافت ($7/38 \pm 0/78$ به $15/8 \pm 0/84$ و بعد $9/52 \pm 0/62$ ng/ml). در مقایسه بین گروهی تفاوت معنادار بین هفته اول و چهارم ($F=4/56, P=0/006$) و هفته چهارم و هشتم ($P=0/015, F=6/43$) مشاهده شد. غلظت $INF\gamma$ در گروه واکسن پس از هفته چهارم کاهش یافت ولیکن پس از هفته هشتم افزایش یافت، اما به میزان غلظت پایه نرسید (از $1/23 \pm 0/36$ به $0/17 \pm 0/24$ و بعد $0/25 \pm 0/43$ ng/ml). در مقایسه بین گروهی تفاوت معنادار بین هفته اول و چهارم ($F=2/84, P=0/010$) و هفته چهارم و هشتم ($F=8/74, P=0/0001$) مشاهده شد (جدول ۲).

جدول ۲: میانگین متغیرهای IL-6، IL-10، $INF\gamma$ آزمودنی ها قبل و پس از

هفته چهارم و هشتم

متغیرها	وضعیت پایه	هفته چهارم	هفته هشتم
IL-6 (ng/ml)	گروه واکسن	$1/13 \pm 0/9$	$0/19 \pm 0/38^*$
	گروه کنترل	$1/48 \pm 0/48$	$0/29 \pm 0/62^*$
IL-10 (ng/ml)	گروه واکسن	$7/38 \pm 0/78$	$0/84 \pm 15/8^*$
	گروه کنترل	$4/68 \pm 0/34$	$0/76 \pm 9/38^*$
$INF\gamma$ (ng/ml)	گروه واکسن	$1/23 \pm 0/36$	$0/17 \pm 0/24^*$
	گروه کنترل	$0/54 \pm 0/39$	$0/21 \pm 0/36^*$

مقادیر بر حسب میانگین و انحراف استاندارد.

* تفاوت معنادار در مقایسه با هفته اول، † تفاوت معنادار در مقایسه با هفته چهارم.

بحث و نتیجه گیری

هدف این مطالعه این بود که آیا تزریق واکسن آنفلوانزا به همراه هشت هفته تمرین منتخب ژیمناستیک با شدت ۸۰-۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه پاسخ ایمنی را بهبود می بخشد؟ یافته های پژوهش حاضر نشان داد IL-6 و $INF\gamma$ پس از چهار هفته در هر دو گروه کاهش یافت ولیکن IL-10 در مقایسه با پیش از فعالیت در هر دو گروه افزایش یافت.

ادوارد^۱ و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که تمرین اکستریک با ۸۵ درصد یک تکرار بیشینه (IRM) پاسخ ایمنی به واکسن آنفلوانزا را افزایش می دهد (۴). نتایج وودز^۲ و همکاران (۲۰۰۹) هم بهبود پاسخ آنتی بادی به واکسن آنفلوانزا پس از تمرینات قلبی عروقی را نشان داد (۱۹). این افزایش ممکن است به این دلیل باشد که سطوح پلاسمائی این مارکرها، به طور دقیق آسیب درون عضلانی و وضعیت التهابی متعاقب فعالیت را همانند مطالعات پیشین (۳۵) نشان دادند. تغییر در سطوح پلاسمایی یکی از این مارکرها مانند IL-6 جهت انعکاس ماهیت نوبت تمرین، می تواند احتمال قویتری باشد (۳۵، ۲۱). به علاوه این احتمال است که پاسخ IL-6 به تمرین به وسیله ی یک پاسخ اضافی به واکسن ضعیف شود (۳۶). مدارکی وجود دارد که نشان می دهد انقباض عضلانی با افزایش موقت در انتشار لنف اطراف محل بافت عضلانی تمرین کرده ارتباط دارد (۱). این مشابهت با نتیجه مطالعه حاضر ممکن است نزدیک بودن شدت تمرین باشد. تغییرات در IL-6 عموماً متعاقب این گونه تمرینات بیشتر است (۳۷). کیسولت^۳ و همکاران (۱۹۹۶) در مطالعه‌ای که روی افراد مسن با زوال عقلی انجام داده، گزارش داد که پاسخ IL-2 و IL-6 متعاقب تزریق واکسن آنفلوانزا پایین است (۳۸).

پیشنهاد شده است عوامل هورمونی و قلبی عروقی اثر قوی بر تغییرات سایتوکاین‌های سرم نسبت به آسیب عضلانی ایجاد شده در اثر ورزش، دارند (۳۹). هم چنین، کاتکولامین‌ها اثر مستقیمی بر بیان سایتوکاین‌های التهابی دارند (۴۱، ۴۰). در مطالعه‌ی حاضر، احتمال دارد هشت هفته تمرین با شدت متوسط قادر به فعالسازی مسیرهای آدرنرژیک کافی و حفظ سطوح بالای کاتکولامین‌ها نبوده تا از کاهش سریع هورمون‌ها به سطوح پایه در هفته هشتم جلوگیری کند (۴۲). لذا ممکن است پایین بودن سطوح IL-6 در هر دو گروه به علت پاسخ پایین کاتکولامین‌ها بوده باشد. تغییر در لکوسیت‌ها و زیرمجموعه‌های لکوسیتی نیز می‌تواند در تولید سایتوکاین‌ها نقش داشته باشد. سلول‌های T فعال شده و ماکروفاژهای بافتی در تولید TNF- α و IL-6 نقش دارند (۴۳).

برخی از پژوهش‌ها پیشنهاد کرده‌اند IL-6 آزاد شده در پاسخ به ورزش ممکن است نقش ضدالتهابی داشته باشد که اثر ضدالتهابی خود را از راه بازدارندگی TNF- α و هم چنین افزایش سطوح سایتوکاین‌های ضدالتهابی؛ مانند IL-1ra و IL-10 نشان می‌دهد (۱۰، ۹). کاهش بیشتر IL-

1-Edwards

2-Woods

3-Kiecolt

6 در گروه تجربی پژوهش حاضر احتمالاً به دلیل اثرات ضد التهابی آن است که افزایش بیشتر IL-10 به عنوان یک سایتوکاین ضدالتهابی در این گروه این مطلب را تأیید می‌کند.

ورزش استقامتی باعث تنظیم منفی سایتوکاین‌های پیش التهابی و تنظیم مثبت سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 و IL-1ra و افزایش IL-6 می‌شود (۴۴). به علاوه، اثر ضدالتهابی IL-6 باعث افزایش ترشح IL-10 می‌شود (۱۱، ۱۰). که تغییرهماهنگ دیده شده در این دو سایتوکاین تاحدی تأیید کننده‌ی این اثر است.

براساس یافته‌ی دوم پژوهش حاضر IL-10 در هر دو گروه پس از هفته چهارم افزایش و در انتهای هفته هشتم کاهش یافت. همچنین تفاوت معنی داری بین دو گروه در هفته‌های چهارم و هشتم مشاهده شد.

کورسینی^۱ و همکاران (۲۰۰۶) معتقدند که افزایش تولید IL-10 پس از واکنش‌های احتمالی با مهار بلوغ APC، کاهش تولید TNF- α ، مهاجرت آن‌ها به گره‌های لنفی و مشارکت در القا متوالی پاسخ ایمنی اکتسابی همراه است. بنابراین IL-10 قادر است در درازمدت آنتی ژن ویژه را در سلول‌های CD4⁺ T القا کند (۱۳). نتایج یافته‌های برن استین^۲ و همکاران (۱۹۹۹) در رابطه با تولید IL-6، IL-10 و IFN γ در افراد مسن و جوان پس از تزریق واکسن آنفلوانزا افزایش نشان داد البته این پاسخ در افراد جوان چشمگیرتر بود (۱۵). البته کاهش در مطالعات دیگر مشاهده شد (۲۴). سن آزمودنی‌ها و روش تمرینی می‌تواند جزء دلایل مهم مغایرت باشد.

یافته‌ی نهایی پژوهش حاضر نشان داد غلظت INF γ پس از چهار هفته در هر دو گروه کاهش و در انتهای هفته‌ی هشتم در گروه واکسن افزایش یافت. لیکن گروه کنترل به روند کاهش خود ادامه داد، اما این کاهش معنادار نبود. هم چنین هیچ تفاوت معنی داری بین دو گروه در هفته‌های چهارم و هشتم مشاهده نشده است. کی لوک^۳ و همکاران (۲۰۰۷) کاهش در غلظت IFN γ و IL-10 غلظت پس از ورزش و تزریق واکسن آنفلوانزا در افراد مسن ۷۶-۶۰ ساله مشاهده کردند (۴۵). مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که استرس حاد می‌تواند پاسخ ایمنی را افزایش دهد. نتایج تحقیق فولسون^۴ و همکاران (۲۰۰۱) روی حیوانات آزمایشگاهی (پونی)^۵ پس از تزریق واکسن آنفلوانزا و

1-Corsini

2-Bernstein

3-Keylock

4-Folsom

5-Pony

۵ روز تمرینات بدنی شدید کاهش در میزان لنفوسیت‌ها و IFN γ در گروه تجربی را نشان داد (۴۶). مطالعات دیگر افزایش را مشاهده کردند (۱۹، ۱۵، ۴).

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه تزریق واکسن آنفلوانزا در ژیمناست‌های پسر نابالغ پاسخ سایتوکاین‌ها را بهبود می‌بخشد. با توجه به نتایج مطالعه حاضر و اطلاعات اندکی که در رابطه با اثر ورزش بر عملکرد ایمنی وجود دارد به کودکان پیشنهاد می‌شود، جهت شرکت در فعالیت‌های ورزشی با شدت متوسط از واکسن آنفلوانزا استفاده کنند. لیکن کاربرد این تعامل در اقشار مختلف جای بحث دارد که تحقیقات وسیع آینده را طلب می‌کند.

سپاسگزاری

بدین وسیله از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری به جهت تامین منابع مالی این مطالعه تشکر و قدردانی می‌شود. هم‌چنین نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند مراتب تشکر خود را از مسئولین محترم بخش هورمون‌شناسی آزمایشگاه سینا اعلام نمایند.

منابع

- 1-Ellebedy AH, Webby RJ. (2009). Influenza vaccines. *Vaccine* 27(4):65-68.
- 2-Musana KA, Yale SH, Mazza JJ, Reed KD. (2004). Practical considerations to influenza vaccination. *Clin Med Res* 2:256-259.
- 3-Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G and Vecchia CL. (2005). Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 23:2851-2861.
- 4- Edwards KM, Victoria EB, Louise MA, Jamie SM, Jos AB, Douglas C, Mark D and Christopher R. (2007). Eccentric exercise as an adjuvant to influenza vaccination in humans. *Brain Behav Immun* 21(2):209-217.
- 5-Roskos SE. (2006). Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Am Fam Physician* 74(7):1123-1125.
- 6-Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A and Pietranonj CD. (2005). Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 365(9461):773-780.
- 7-Kristien VR. (2000). Cytokines in the pathogenesis of influenza. *Veterinary Microbiology* 74(1-2):109-116.
- 8-MC Elhaney JE, Herre JM, Lawson ML, Cole SK, Burke BL and Hooton JW. (2004). Effect of congestive heart failure on humoral and ex vivo cellular immune responses influenza vaccination in older adults. *Vaccine* 22(5-6):681-688.
- 9-Golding B, Zaitseva M, Golding H. (1994). The potential for recruiting immune responses toward type 1 or type 2 T cell helps. *Am J Trop Med Hyg* 50:33-40.

- 10-Bermudez LE, Champs J. (1993). Infection with Mycobacterium avium induces production of interleukin-10 (IL-10), and administration of anti-IL-10 antibody is associated with enhanced resistance to infection in mice. *Infect Immun* 61(7): 3093-3097.
- 11-Sher A, Fiorentino D, Caspar P. (1991). Production of IL-10 by CD4+T lymphocytes correlates with down-regulation of Th1 cytokine synthesis in helminth infection. *J Immunol* 147:2713-2716.
- 12-Silva JS, Morrissey PJ, Grabstein KH. (1992). Interleukin-10 and interferon gamma regulation of experimental Trypanosoma cruzi infection. *J Exp Med* 175:169-174.
- 13-Corsini E, Vismara L, Lucchi L, Viviani S, Stefano G, Corrado L, Galli C, Marinovich M and Racchi M. (2006). High interleukin-10 production is associated with low antibody response to influenza vaccination in the elderly. *J Leukocyte Biology* 80:376-382.
- 14-Sun K, Torres L, Metzger DW. (2010). A detrimental effect of interleukin-10 on protective pulmonary humoral immunity during primary influenza A virus infection. *J Virol* 84(10):5007-5014.
- 15-Bernstein ED, Kaye D, Abrutyn E, Gross P, Dorfman A and Murasko DM. (1999). Immune response to influenza vaccination in a large healthy elderly population. *Vaccine* 17:82-94.
- 16-Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M. (2005). Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. *Pediatrics* 116(3):e397-407.
- 17-Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J and Levandowski RA. (1995). The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 123:518-527.
- 18-Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ and Knottnerus JA. (1994). The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 272:1661-1665.
- 19-Woods JA, Keylock KT, Lowder T, Vieira VJ, Zelkovich W, Dumich S, Colantuano K, Lyons K, Leifheit K, Cook M, Chapman-Novakofski K and McAuley E. (2009). Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial. *J Am Geriatr Soc* 57(12):2183-2191.
- 20-Daly RM, Rich PA, Klein R. (1998). Hormonal responses to physical training in high-level peripubertal male gymnasts. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 79(1):74-81.
- 21-Campbell JP, Edwardsb KM, Ringa C, Draysond MT, Boscha JA, Inskipa AC, Longa JE, Pulsforda D and Burnsa VE. (2010). The effects of vaccine timing on the efficacy of an acute eccentric exercise intervention on the immune response to an influenza vaccine in young adults. *Brain Behav Immun* 24(2):236-242.
- 22-Kohut LM, Barbara AA, Arntson wonglok L, Kayla R, kyoungh- Jin y, Joan EC and Janet M. (2007). Moderate exercise improves antibody response to influenza immunization in older adults. *Vaccine* 22(17-18):2298-2306.

- 23-Edwards KM, Victoria EB, Louise MA, Jamie SM, Douglas C, Mark D and Christopher R. (2005). Eccentric exercise enhances antigen-specific cell-mediated immune response to influenza vaccination. *Brain Behav Immun* 516(4):e17.
- 24-Edwards KM, Victoria EB, Louise MA, Jamie SM, Jos AB, Douglas C, Mark D and Christopher R. (2009). Exercise intensity does not influence the efficacy of eccentric exercise as a behavioural adjuvant to vaccine. *J Am Geriatr Soc* 57(12):2183-2191.
- 25-Mc Elhaney JE, Hooton JW, Hooton N, Bleackley RC. (2005). Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults. *Vaccine* 23(25):3294-3300.
- 26-Scheett TP, Nemet D, Stoppani J, Maresh C, Newcomb M, Robert S and Cooper DM. (2002). The Effect of Endurance-Type Exercise Training on Growth Mediators and Inflammatory Cytokines in Pre-Pubertal and Early Pubertal Males. *Pediatr Res* 52(4):491-497.
- 27-Wolach B, Eliakim A, Gavrieli R, Kodesh E, Yarom Y, Schlesinger M and Falk B. (1998). Aspects of leukocyte function and the complement system following aerobic exercise in young female gymnasts. *Scand J Med Sci Sports* 8(2):91-97.
- 28-Boas SR, Joswiak ML, Nixon PA. (1996). Effects of anaerobic exercise on the immune system in eight- to seventeen-year-old trained and untrained boys. *J Pediatr* 129:846-855.
- 29-Lilic D, Cant AJ, Abinun M, Calvert JE and Spickett GP. (1997). Cytokine production differs in children and adults. *Pediatr Res* 42:237-240.
- 30-Scheett TP, Mills PJ, Ziegler MG, Stoppani J and Cooper DM. (1999). Effect of exercise on cytokines and growth mediators in prepubertal children. *Pediatr Res* 46(4):429-434.
- 31-Rosa JS, Oliver SR, Flores RL, Graf SC, Pontello AM, Lbardolaza M, Zaldivar FP and Galassetti PR. (2007). Kinetic profiles of 18 systemic pro- and anti-inflammatory mediators during and following exercise in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 20(12):1293-1305.
- 32-Eliakim A, Wolach B, Kodesh E, Gavrieli R, Radnay J, Ben-Tovin T, Yarom Y and Falk B. (1998). Cellular and humoral immune response to exercise among gymnasts and untrained girls. *Int J Sport Med* 18(3):208-212.
- 33-Nova E, Montero A, Lorez-Varela S, Marcos A. (2000). Are elite gymnasts really malnourished? Evaluation of diet, anthropometry and immunocompetence. *Med Sci Sports Exerc* 21:15-29.
- 34-Neuzil KM, Englund JA. (2006). Influenza vaccine for young children: Two doses are better than one. *J Pediatr* 149(6):737-738.
- 35-Jonsdottir IH, Schjerling P, Ostrowski K, Asp S, Richter EA and Pedersen BK. (2000). Muscle contractions induce interleukin-6 mRNA production in rat skeletal muscles. *J Physiol* 528:157-63.
- 36-Tsai MY, Hanson NQ, Straka RJ, Hoke TR, Ordovas JM, Peacock JM, Arends VL and Arnett DK. (2005). Effect of influenza vaccine on markers of inflammation and lipid profile. *J Lab Clin Med* 145:323-327.
- 37-Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K and Sugawara K. (2002). Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics Exerc Immunol Rev* 8:6-48.

- 38-Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, Malarkey, WB and Sheridan J. (1996). Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(7):3043-3047.
- 39-Brenner IK, Natale VM, Vasiliou P, Moldoveanu AI, ShekPN and Shephard RJ. (1999). Impact of three different types of exercise on components of the inflammatory response. *Eur J appl physiol Occup Physiol* 80:452-60.
- 40-Kinugawa T, Kato M, Ogino K, Osaki S, Tomikura Y and Igawa O. (2003). Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels increase in response to maximal exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 87:83-90.
- 41-Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, Bina S, Kalogeras KT and Wilder R. (1996). Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol* 271(3 Pt 1):E601-5.
- 42-Wigernaes I, Hostmark AT, Stromme SB, Kierulf P and Birkeland K. (2001). Active recovery and Post-exercise white blood cell cont, free fatty acid, and hormones in endurance athletes. *Eur J of Appl Physiol* 84(4):358-366.
- 43-Bruunsgaard H, Galbu H, Halkjaer-Kristensen J, JohansenTL, Maclean DA and Pedersen BK. (1997). Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol* 499:833-841.
- 44-Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. (2000). Physical activity and plasma interleukin-6 in humans-effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol* 83:512-515.
- 45-Keylock KT, Lowder T, leifheit KA, Cook M, Mariani RA, Ross K, kim K, Chapman-Novakofski K, Mc Auley E and Woods JA. (2007). Higher antibody, but not cell-mediated, responses to vaccination in high physically fit elderly. *J Appl Physiol* 102(3):1090-1098.
- 46-Folsom RW, Littlefield-Chabaud MA, French DD, Pourciau SS, Mistic L and Horohov DW. (2001). Exercise alters the immune response to equine influenza virus and increases susceptibility to infection. *Equine Vet J* 33(7):664-669.