بررسی تاثیر فعالیت منظم بدنی بر برخی از فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس: مطالعه مروری سیستماتیک

علی عابدی[1]، محسن غفرانی[2]، هادی اکبری[3]*

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

۲. دانشیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

۳. استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

یافته / دوره ۲۳ / شماره ۱ / ویژه نامه ۱۴۰۰

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۴/۱۵ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۸/۱۳

مقدمه: اگرچه پیشرفت در داروهای بیماری مولتیپل اسکلروزیس (ام.اس) به ایجاد ثبات در بیماری و افزایش امید به زندگی کمک کرده است اما در بیشتر بیماران با گذشت زمان، علائم بیماری وخیم‌تر می‌شود. در این زمینه، تمرین جسمانی به عنوان امیدوارکننده‌ترین درمان غیر دارویی در نظر گرفته می‌شود. هدف از این مطالعه انجام یک بررسی سیستماتیک از تأثیرات تمرین جسمانی بر برخی از فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی در افراد مبتلا به ام.اس بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه جستجوی مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Sciencedirect، SCOPUS و WEB OF SCIENCE به زبان انگلیسی و جهاد دانشگاهی، مگ ایران و ایران داک به زبان فارسی انجام شد.

یافته‌ها: از ۴۰۸ مقالهٔ دریافت شده از پایگاه‌های اطلاعاتی داخلی و خارجی در ۲۰ سال اخیر و پس از اعمال متغیرهای ورودی و خروجی، تعداد ۱۹ مقاله مرور شدند. تمرینات هوازی یا استقامتی در ۶ مطالعه، تمرینات مقاومتی در ۵ مطالعه و تمرینات ترکیبی در ۸ مطالعه بررسی شده بودند. از بین فاکتورهای التهابی و ضدالتهابی، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در یازده مطالعه (۵۷/۹ درصد) و اینترلوکین۱۷ در هشت مطالعه (۴۲/۱ درصد)، پرکاربردترین شاخص‌ها بودند.

بحث و نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد فعالیت جسمانی سبب تغییر در سطح سایتوکاین‌ها و همینطور بهبود نتایج عملکردی و بالینی بیماران مبتلا به ام.اس می‌شود. ورزش یک گزینه جایگزین قابل دسترسی است که نه تنها منجر به افزایش التهاب یا شدت بیماری نمی‌شود بلکه با کاهش خطر ابتلاء به اختلالات ثانویه و محدودیت‌های مربوط به مشارکت در جامعه به این بیماران کمک شایانی می‌کند.

واژه‌های کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، تمرین، فعالیت بدنی، فاکتورهای التهابی و ضدالتهابی، سایتوکاین‌ها.

*آدرس مکاتبه: زابل، دانشگاه زابل، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه علوم ورزشی.

پست الکترونیک: h.akbari@uoz.ac.ir

مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروزیس (ام.اس) یکی از بیماری‌های مزمن، پیشرونده و التهابی سیستم عصبی مرکزی است که با فرایند دمیلینه شدن (تخریب غلاف میلین سلول‌های عصبی) در مغز و نخاع همراه است (۱). بر اساس اعلام سازمان بهداشت جهانی در حدود ۳/۵ میلیون نفر در دنیا و ۷۰ هزار نفر در ایران به این بیماری مبتلاء هستند (۲). بیشترین مبتلایان به این بیماری در گروه سنی ۲۰ تا ۴۰ سال قرار دارند. با این حال، سن ابتلاء به این بیماری در میان زنان و مردان در حال کاهش است. شیوع این بیماری در زنان دو تا سه برابر بیشتر از مردان است (۳). از جمله علائم بیماری ام.اس خستگی، افسردگی، زود رنج شدن، کاهش اعتماد به نفس، اختلالات تعادلی، اسپاسم، ضعف حرکتی و مشکلات دیداری می‌باشد (۴). با توجه به این که علت اصلی بیماری ام.اس ناشناخته است؛ تصور می‌شود عواملی مانند ژنتیک، فعالیت غیرعادی سیستم ایمنی بدن، عفونت ویروسی، تغییرات آب و هوایی، فاصله از خط استوا، کمبود ویتامینD، استعمال دخانیات و شوک‌های روحی و روانی می‌توانند در بروز این بیماری دخیل باشند (۵).

دوره‌های بالینی بیماری ام.اس از چهار الگوی مشخص پیروی می‌کنند که عبارتند از: عودکننده – بهبودیابنده، پیشرونده اولیه، پیشرونده ثانویه و پیشرونده – عودکننده (بسیار نادر). تقریبا نوع عودکننده – بهبودیابنده ۶۵ تا ۸۹ درصد از موارد ام.اس را تشکیل می‌دهد (۶). سطح ناتوانی مبتلایان به ام.اس به طور معمول توسط مقیاس وضعیت ناتوانی توسعه یافته (Expanded Disability Status Scale) ارزیابی می‌شود و بنا به سطح آسیب عصبی از امتیاز صفر (عملکرد طبیعی مغز) تا امتیاز ۱۰ (مرگ ناشی از ام.اس) درجه بندی می‌شود (۷). این بیماری یک اختلال خودایمنی است. سایتوکاین‌ها روی عملکرد سیستم ایمنی، سیستم عروقی بدن و بافت‌های مختلف تأثیر می‌گذارند و به خاطر نقشی که در بیماری‌زایی بیماری ام.اس دارند، به مقدار زیاد مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۸). به طور معمول می‌توان سایتوکاین‌ها را به ۴ زیر مجموعه تقسیم نمود: سایتوکاین‌های التهابی Th1 (احتمالا مسئول آغاز التهاب در سیستم عصبی مرکزی می باشند)، سایتوکاین‌های ضدالتهابی Th2 (با بهبود و پیشرفت بیماری مرتبط هستند)، سایتوکاین‌های التهابیTh17 (در ایجاد التهاب و آسیب بافتی در بیماری ام.اس نقش دارد) و سایتوکاین‌های Treg (سلول‌های تنظیم کننده سیستم ایمنی هستند). در بیماری ام.اس تعادل سایتوکاین‌ها دستخوش تغییراتی می‌شود به‌نحوی که تعادل التهابی (Th17وTh1) و ضدالتهابی (Th2) به سمت افزایش التهاب سوق داده می‌شود (۹). یکی از عواملی که در محافظت عصبی نقش دارد، فاکتور نوتروفیک مشتق از مغز (BDNF) می‌باشد. این پروتئین سبب رشد و توسعه سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌شود. همچنین سبب راه اندازی سیناپس‌های عصبی و برقراری ارتباطات نورونی نیز می‌شود (۱۰). بیشترین فعالیت آن در هیپوکامپ و قشر مغز می‌باشد. به طور کلی نوروترفین‌ها دسته‌ای از ترکیبات شیمیایی طبیعی بدن هستند که توانایی نورون زایی را دارا می‌باشند. BDNF به دلیل عملکردهایی در بقاء سلول‌های عصبی و بازسازی سلول‌های عصبی، نقشی اساسی در جلوگیری از تخریب نورون در ام.اس دارد و جهت حفظ سلامت سیستم عصبی ضروری می‌باشد (۱۱). به نظر می‌رسد سطوح پایین استراحتی BDNF در مایع مغزی نخاعی و سرم بیماران مبتلاء به ام.اس ارتباط نزدیکی با تخریب میلین و پیشرفت آسیب نورونی دارد. همچنین، بین سطح BDNF با امتیاز وضعیت ناتوانی (EDSS) بیماران ام.اس، ارتباطی معکوس مشاهده می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که BDNF دارای اثرات آنتی اکسیدانی قوی است و ممکن است در تنظیم پاسخ ایمنی نقش داشته باشد (۱۲). چندین مطالعه سلول‌های Th1 و به ویژه Th17 را در پیدایش آسیب عصبی در بیماران مبتلاء به ام.اس دخیل دانسته‌اند. اینترلوکین-۱۷ (IL-17) یکی از سایتوکاین‌هایی است که توسط سلول‌های

Th17 ترشح می‌شود و نقشی محوری در التهاب مغز ایفا می‌کند؛ به طوریکه بخش عمده‌ای از التهاب مغز در اثر بالا رفتن غلظت IL-17 است و به نظر می‌رسد این روند می‌تواند در فرایند بازسازی مجدد میلین و بقاء آنها اختلال ایجاد کند (۱۳). عملکرد IL-17 می‌تواند متنوع و پیچیده باشد. گزارش شده است در زمان التهاب و در بیماری‌هایی مانند آسم، سرطان پروستات و بیماری های خود ایمنی مانند ام.اس میزان IL-17 افزایش می‌یابد. اثرات غیرمستقیم IL-17 باعث تولید سایتوکاین‌هایی مانند IL-10، IL-8، IL-6 و IL-4 می‌شود و رابطه مستقیمی با فعالیت بیماری و میزان تولید IL-17 دارد. بیمارانی که به تازگی به بیماری ام.اس مبتلاء شده‌اند، نسبت به بیمارانی که مدت‌های طولانی با این بیماری درگیر بوده‌اند، میزان بالاتری از سطح IL-17 را دارا هستند (۱۴).

فعالیت بدنی منظم و ورزش، با پاسخ‌ها و سازگاری‌های فیزیولوژیک در دستگاه‌های مختلف همراه است و شناخت و بررسی این پاسخ‌ها یا سازگاری‌ها به ویژه در دستگاه ایمنی که نقش مهمی را در واکنش‌های حیاتی دارد بسیار مهم و قابل توجه است. در اثر انجام فعالیت‌ها و تمرین‌های گوناگون ورزشی، فاکتورهای التهابی و ضد التهابی از نظر پاسخ و سازگاری دچار تغییرات مختلفی می‌شوند که شناخت این تغییرات در تفسیر سازوکارهای فیزیولوژیک حاصل از ورزش و تمرین جسمانی می‌تواند موثر باشد. درگذشته مبتلایان به ام.اس در فعالیت‌های منظم بدنی شرکت نمی‌کردند زیرا با افزایش دمای مرکزی بدن در هنگام اجرای فعالیت‌های بدنی به خصوص فعالیت‌های شدید، برخی علائم ناپایدار بیماری و خستگی ظاهر می‌شود اما درحال حاضر فعالیت بدنی منظم و سبک زندگی فعال به عنوان راهکاری مؤثر برای ارتقای سطح توانمندی‌ها و عملکرد مبتلایان به ام.اس توصیه می‌گردد (۱۵, ۱۶). امروزه نقش فعالیت بدنی و ورزش منظم به عنوان مهمترین عامل پیشگیری از بروز بیماری‌ها و داشتن زندگی سالم یاد می‌شود. عنوان شده است که ورزش می‌تواند نتایج درمانی متعددی مانند بهبود شاخص‌های قلبی-عروقی، تعادل، سرعت و استقامت راه رفتن، کاهش افسردگی و میزان خستگی را در بیماری ام.اس داشته باشد (۱۷). درحال حاضر بیماری ام.اس درمان قطعی و ریشه‌کن کننده‌ای ندارد. با توجه به افزایش تعداد بیماران مبتلاء به ام.اس و افزایش هزینه‌های ناشی از درمان و آثار بسیار مخرب آن بر مبتلایان به ام.اس، نقش ورزش در کنترل علایم بیماری حایز اهمیت است (۱۸). بااین وجود، آنچه که با مطالعه‌ی تحقیقات پیشین می‌توان دریافت این است که اثر فعالیت بدنی و ورزش بر فاکتورهای التهابی و پیش‌التهابی به خصوص در بیماران مبتلاء به ام.اس کاملا روشن نیست؛ این تناقض در نتایج در شاخص‌های سایتوکاین‌ها نیز قابل مشاهده است که این امر امکان نتیجه گیری مطلوب در مورد اثر فعالیت بدنی منظم در افراد مبتلاء به ام.اس را سخت می‌کند. با توجه به مطالب فوق و همچنین مزایای غیرقابل انکار فعالیت بدنی منظم و اینکه شاید فعالیت بدنی منظم بتواند در بهبود و کاهش برخی از فاکتورهای پیش التهابی و ضد التهابی سودمند باشد، تحقیق حاضر قصد دارد مطالعات انجام شده در زمینه فعالیت منظم بدنی بر برخی فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی مبتلایان ام.اس را در بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ مورد بررسی قرار دهد و در ادامه جمع بندی مناسبی از نتایج تحقیقات پیشین ارائه کند و اطلاعات کاملتری در اختیار دیگر محققین قرار دهد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مروری با استفاده از یک استراتژی جستجوی سیستماتیک در پایگاه‌های اطلاعاتی پابمد (PubMed)، ساینس دایرکت (Sciencedirect)، اسکوپوس (SCOPUS) و وب آو ساینس (WEB OF SCIENCE) به زبان انگلیسی و پایگاه‌های اطلاعاتی جهاد دانشگاهی، مگ ایران و ایران داک به زبان فارسی و با رعایت کلیه اصول و ضوابط اخلاق در پژوهش که توسط شورای پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی و گروه علوم ورزشی دانشگاه سیستان و بلوچستان

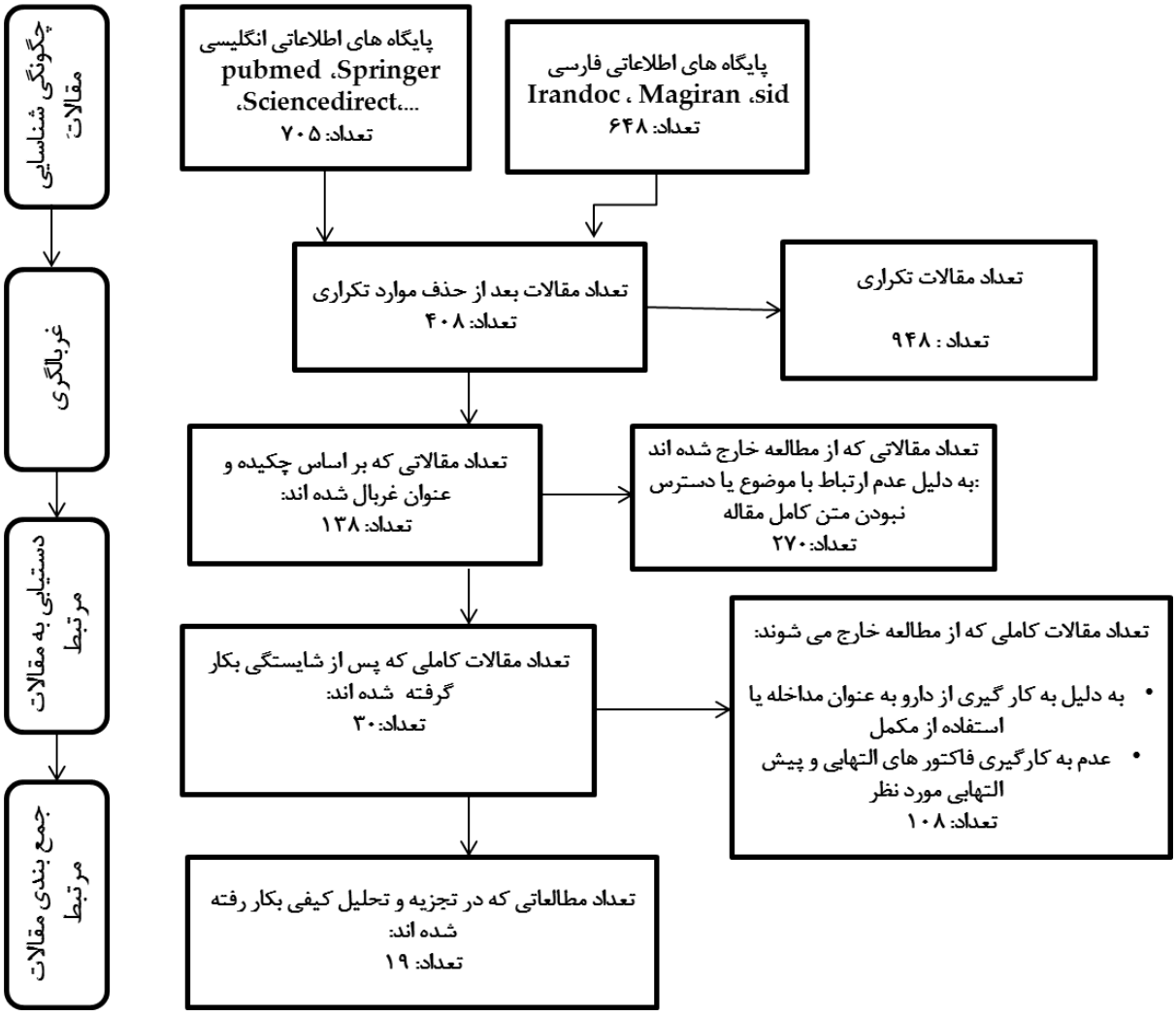
به عنوان پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد تائید و به شماره ۳۵۵۲۳ در سامانه آموزشی - پژوهشی دانشگاه ثبت شد و متمرکز بر مطالعاتی بود که تأثیر فعالیت منظم بدنی را بر نشانگرهای زیستی ام.اس شامل نشانگرهای BDNF و IL-17 انجام داده است. این مطالعه در چند مرحله به تعیین دقیق مسئله مورد مطالعه، جمع آوری، تحلیل و تفسیر یافته‌ها با استفاده از رهنمودها و اصولی که توسط بیانیه و چک لیست سیستم گزارش دهی مطالعات سیستماتیک (مروری نظامند) شرح داده شده انجام گرفته است. جستجو با استفاده از واژه‌های Multiple sclerosis /MS، exercise، physical activity، Inflammatory and Anti-Inflammatory Factors، training،Cytokines در پایگاه‌های انگلیسی در بازه زمانی نوامبر ۲۰۰۰ تا نوامبر ۲۰۲۰ و واژه‌های مولتیپل اسکلروزیس/ ام.اس، تمرین، فعالیت بدنی، فاکتورهای التهابی و ضدالتهابی/ سایتوکاین‌ها در بخش جستجو در پایگاه‌های فارسی در بازه زمانی سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۹ انجام گرفت. از ۴۰۸ مقاله دریافت شده از پایگاه‌های اطلاعاتی داخلی و خارجی در ۲۰ سال اخیر و پس از اعمال متغیرهای ورودی و خروجی، تعداد ۱۹ مقاله مرور شدند (شکل شماره یک). معیارهای ورود به مطالعه شامل: فارسی یا انگلیسی بودن زبان مقاله، بازه زمانی موردنظر، مطالعه صرفاً روی مبتلایان به ام.اس بود و جنسیت و سن بیماران مهم نبود. دردسترس بودن متن کامل مقاله، بررسی اثر فعالیت منظم بدنی در مبتلایان به ام.اس، ارزیابی فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی مورد نظر (جدول شماره دو) از دیگر شرایط ورود به مطالعه بودند. شرایط خروج از مطالعه شامل استفاده از روش‌ها و مداخلات دیگری غیر از فعالیت منظم بدنی مانند به کارگیری دارو یا مکمل درطول دوره تمرینی بود. پس از شروع جستجو، غربالگری‌های اولیه برای تعیین صلاحیت انجام شد. در ابتدا عنوان مقالات بررسی شد که آیا حاوی کلمات کلیدی بود یا خیر. پس از آن، چکیده مقالات برای بررسی بیشتر کلمات کلیدی و معیارهای واجد شرایط بودن بررسی شد. در صورت تصویب هر دو رویه، متن کامل به دست آمده به طور کامل مطالعه شد و اگر مقاله تمام معیارها مورد نظر را داشت، در بازبینی سیستماتیک گنجانده شد. در این مرحله نسخه‌های تکراری حذف شدند. برای دقت در انتخاب و پالایش ارزیابی کیفیت مطالعات انجام شده از مقیاس پایگاه شواهد اطلاعاتی پدرو (Pedro) (جدول شماره یک) استفاده شد (۱۹). این مقیاس برای طبقه بندی و ارزیابی کیفیت روش کار مطالعات، براساس ۱۱ معیار استفاده می‌شود که می‌تواند عددی در دامنه صفر تا یازده برای هر مطالعه باشد (عدد بالاتر نشان دهنده کیفیت بالاتر است)؛ به طوری که اگر مطالعه‌ای هرکدام از ۱۱ معیار را داشته باشد، نمره یک را برای آن معیار دریافت می‌کند و درصورت برخوردار نبودن از آن معیار، آن مطالعه نمره‌ای برای آن معیار دریافت نمی‌کند.

یافته‌ها

از بین ۱۹ مقاله ای که پس از اعمال متغیرهای ورودی و خروجی بررسی شدند هفت مطالعه مربوط به زنان (۳۷ درصد) بود (۱۰, ۲۰-۲۵). یازده مطالعه بر روی شرکت کنندگان زن و مرد (۵۸ درصد) بود در حالی که یک مطالعه باقیمانده مربوط به مردان (۵ درصد) بود (۲۶). حجم نمونه‌های به کاررفته در مطالعات (آنالیز نهایی) بین ۱۸ تا ۱۱۴ مبتلاء به ام.اس بود که در یک، دو یا چند گروه تقسیم می‌شدند. سن شرکت کنندگان بین ۱۸ تا ۶۰ سال بود. ده مطالعه (۵۲ درصد) فقط روی بیماران ام.اس عودکننده- بهبودیابنده بود (۲۱, ۲۴, ۲۶-۳۲). درحالی که نه مطالعه دیگر (۴۷ درصد) یا درزمینه تمام انواع ام.اس (پنج مطالعه) بود یا نوع ام.اس شرکت کنندگان را مشخص نکرده بود (چهار مطالعه). معیار تشخیص ام.اس در هفت مطالعه، معیار مک‌دونالد (McDonald) (۲۲, ۲۴, ۲۹, ۳۱-۳۴) و یک مطالعه، معیار پوسر (Poser) بود (۱۶)؛ در حالی که سایر مطالعات معیار تشخیص ام.اس شرکت‌کنندگان را مشخص نکرده بودند. نمرات ناتوانی بیماران در این مطالعات بین ۰ تا ۸ بود. همه مطالعات به جز مطالعه کیگارد و همکاران (۲۸) دارای گروه کنترل بودند؛ البته در مطالعه بنسی و

همکاران و مالر و همکاران فقط از دو گروه تجربی استفاده شده بود (۳۳, ۳۵). همچنین، در مطالعه بنی الطالبی و همکاران از سه گروه تجربی و سه گروه کنترل و در مطالعه مختارزاده و همکاران از دو گروه تجربی و دو گروه کنترل استفاده شده بود (۲۱, ۳۰). مطالعه آلورانگو فیلو و همکاران، برکوتز و همکاران، اوزکول و همکاران، ونس و همکاران از گروه افراد سالم هم به عنوان گروه کنترل استفاده شده بود (۲۲, ۲۷, ۳۱, ۳۲).

از بین فاکتورهای التهابی و ضدالتهابی بیماری ام.اس، BDNF در یازده مطالعه (۵۷/۹ درصد) و IL-17 در هشت مطالعه (۴۲/۱ درصد)، پرکاربردترین شاخص‌ها بودند. در میان یازده مطالعه‌ای که تأثیرات تمرین ورزشی بر BDNF را بررسی کردند، پنج مطالعه افزایش قابل توجهی را گزارش کردند و در میان هشت مطالعه‌ای که تأثیرات تمرین ورزشی بر IL-17 را بررسی کردند، چهار مطالعه کاهش را گزارش کردند. در مطالعات بررسی شده از تمرینات هوازی یا استقامتی (۶ مطالعه)، مقاومتی (۵ مطالعه)، ترکیبی (۸ مطالعه) استفاده شده است. شدت تمرین در اکثر مطالعات متوسط و زیاد بود و براساس ضربان قلب، حداکثر یک تکرار بیشینه، حداکثر وات و حداکثر ظرفیت هوازی طراحی شده بود. فراوانی جلسات ورزشی در مطالعات ۲ یا ۳ جلسه در هفته و مدت زمان پروتکل‌های تمرینی بین ۳ تا ۲۴ هفته بود.



شکل۱. نمودار چگونگی جستجو مقالات

برای ارزیابی کیفیت روش شناختی مطالعات از مقیاس ۱۱ امتیازی PEDro استفاده شد. این مقیاس برای مطالعات مرورشده بین چهار تا ده امتیاز متغیر بود و میانگین نمره کیفیت مطالعات مرورشده ۱/۳۹± ۷/۰۵ بود. همچنین، ۱۳ مورد (۶۸/۰۴ درصد) از مطالعات مرورشده دارای کیفیت بالا (نمره هفت و بالاتر) بودند. مطالعه زیمر و همکاران (۳۴) با نمره ده بالاترین نمره کیفیت روش کار را داشت. این مطالعه به جز شاخص پنج سایر شاخص‌ها را در برداشت.

جدول ۱. کیفیت متدولوژیکی مطالعات بررسی شده با استفاده از مقیاس PEDro

مطالعه، سال انتشار	شاخص‌ها											
	#۱	#۲	#۳	#۴	#۵	#۶	#۷	#۸	#۹	#۱۰	#۱۱	مجموع امتیاز
زیمر و همکاران (۲۰۱۸) (۳۴)	۱	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱۰/۱۱
بنی الطالبی و همکاران (۲۰۲۰) (۲۱)	۱	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۹/۱۱
مختارزاده و همکاران (۲۰۱۸) (۳۰)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۸/۱۱
بریکن و همکاران (۲۰۱۶) (۳۶)	۱	۱	۱	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۸/۱۱
شولز و همکاران (۲۰۰۴) (۱۶)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۸/۱۱
بنسی و همکاران (۲۰۱۳) (۳۳)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۷/۱۱
ونس و همکاران (۲۰۱۶) (۳۲)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۷/۱۱
اوزکول و همکاران (۲۰۱۸) (۳۱)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۷/۱۱
عباسپور و همکاران (۲۰۲۰) (۲۰)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۱	۰	۱	۱	۱	۷/۱۱
خادم الشریه و همکاران (۲۰۱۸) (۱۰)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۶/۱۱
یورگنسن و همکاران (۲۰۱۹) (۲۶)	۱	۱	۱	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۶/۱۱
کیوهید و همکاران (۲۰۱۶) (۲۹)	۱	۱	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۱	۱	۱	۸/۱۱
مالر و همکاران (۲۰۱۸) (۳۵)	۱	۱	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۱	۱	۱	۸/۱۱
گلزاری و همکاران (۲۰۱۰) (۲۳)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۷/۱۱
رحیمی و همکاران (۲۰۱۹) (۲۴)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۷/۱۱
آلوارنگا- فیلهو و همکاران (۲۰۱۶) (۲۷)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۶/۱۱
برکوتز و همکاران (۲۰۱۹) (۲۲)	۱	۰	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۶/۱۱
شهیدی راد و همکاران (۲۰۱۹) (۲۵)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۵/۱۱
کیگارد و همکاران(۲۰۱۶) (۲۸)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۰	۱	۴/۱۱

 # ۱، معیارهای واجد شرایط بودن (شاخص‌های ورود و خروج از مطالعه). # ۲، تخصیص تصادفی شرکت کنندگان به گروه ها. # ۳، تخصیص پنهان شده شرکت کنندگان. # ۴، شبیه بودن گروه‌ها از نظر معیارهای مهم. # ۵، کورسازی شرکت کنندگان. # ۶، کورسازی پژوهشگران/ درمانگرها. # ۷، کورسازی همه ارزیابی کنندگان. # ۸ ، ارزیابی بیش از ۸۵٪ افراد شرکت کننده در گروه‌ها حداقل در یکی از شاخص‌ها. # ۹، آنالیز با توجه به درمان. # ۱۰، مقایسه آماری بین گروه‌ها حداقل برای یکی از شاخص‌ها. # ۱۱، نمایش پراکندگی و مرکزیت شاخص‌ها حداقل برای یکی از شاخص‌ها.

جدول ۲. مشخصات و پروتکل تمرینی مطالعات بررسی شده

مطالعه، سال انتشار	نوع ام اس	گروه‌ها (تعداد)	سن (سال)	وضعیت ناتوانی	نوع تمرین	مدت و شدت فعالیت
زیمر و همکاران، ۲۰۱۸ (۳۴)	عود کننده- بهبودیابنده، پیشرونده ثانویه	گروه تمرین:۲۹	گزارش نشده	گزارش نشده	تمرین تناوبی با شدت بالا: دوچرخه کارسنج	سه هفته با شدت بالا، سه جلسه در هفته با شدت ۸۰ تا ۹۰ ٪ حداکثر ضربان قلب به مدت ۲۰-۳۰ دقیقه
		گروه کنترل:۳۱	گزارش نشده	گزارش نشده		
		-	>۳۰	۱-۶/۵		
بنی الطالبی و همکاران، ۲۰۲۰ (۲۱)	عود کننده - بهبودیابنده	گروه تمرینی درسه سطح ناتوانی: ۵۷	گزارش نشده	گزارش نشده	تمرینات ترکیبی: مقاومتی (کار با وزنه)، استقامتی (دوچرخه یا دویدن)، پیلاتس، تعادل وحرکات کششی	دوازده هفته، سه جلسه در هفته، با شدت ۵۰ تا ۷۰٪ حداکثر ضربان، تا ۷۰٪ یک تکرار بیشینه، سه ست، ۴-۱۲ تکرار به مدت ۱۰۰ دقیقه
		گروه کنترل در سه سطح ناتوانی:۵۷	گزارش نشده	گزارش نشده		
		-	۱۸ - ۵۰	۰-۸		
مختارزاده و همکاران، ۲۰۱۸ (۳۰)	عود کننده- بهبودیابنده	تمرین با وزن طبیعی:۱۸	۳۱/۲۴±۳/۱	۱/۵۱±۰/۸۱	تمرینات اینتروال : تمرینات کششی، دوچرخه کارسنج	هشت هفته ، ۳ جلسه در هفته، شدت ۶۰-۷۵ ٪ حداکثر وات و یا ۶۰ تا ۸۰ ٪ حداکثر ضربان قلب به مدت
		کنترل با وزن طبیعی:۱۸	۲۹/۱۶±۳/۰	۱/۴۰±۱/۰۱		
		تمرین دارای اضافه	۳۲/۱۱±۲/۰	۱/۷۹±۰/۷۵		

		وزن:۱۵				۴۲-۶۶ دقیقه
		کنترل دارای اضافه وزن:۱۵	۳۲/۱۶±۳/۲	۱/۷۲±۱/۲۳		
		-	> ۲۲	≤ ۴		
همکاران، بریکن و ۲۰۱۶ (۳۶)	پیشرونده اولیه و ثانویه	گروه تمرین: ۲۸	۴۹/۹ ± ۷/۶	۴/۹ ± ۰/۹	تمرین استقامتی: ارگومتری بازو، قایقرانی و دوچرخه کارسنج	نه هفته، ۲-۳ جلسه در هفته، افزایش شدت تا ۱۲،۵ وات به مدت ۱۰—۲۰ دقیقه
		گروه کنترل: ۹	۵۰/۴ ± ۷/۶	۴/۹ ± ۰/۸		
		-	-	۴-۶		
همکاران، شولز و ۲۰۰۴ (۱۶)	عود کننده - بهبودیابنده	گروه تمرین:۱۵	۴۲ ± ۳	۲/۷ ± ۰/۳	تمرینات ترکیبی: دوچرخه سواری، تردمیل و تمرینات مقاومتی	بیست و چهار هفته، سه تا دو جلسه در هفته، شدت ۱۲ تا ۱۴ بورگ، (۱۲۰-۱۴۰ ضربه در دقیقه)، به مدت ۴۵-۷۵ دقیقه
		گروه کنترل:۷	۴۴ ± ۲	۲/۶ ± ۰/۳		
		گروه کنترل سالم:۱۹	۴۷ ± ۱	-		
		-	-	۴-۶		
بنسی و همکاران، ۲۰۱۳ (۳۳)	عود کننده- بهبودیابنده، پیشرونده اولیه و ثانویه	گروه تمرین: ۱۵	۳۹ ± ۹	۲/۰ ± ۱/۴	تمرینات ترکیبی: ارزیابی عملکرد تعادل و هماهنگی بدن، آزمون ۳۰ دقیقه تست استقامت	هشت هفته، دو جلسه در هفته با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی(۷۵٪ حداکثر وات) به مدت ۳۰ دقیقه
		گروه کنترل: ۱۳	۴۰ ± ۱۱	۲/۵ ± ۰/۸		
		-	-	<۵,۰		
همکاران، ونس و ۲۰۱۶ (۳۲)		گروه تمرین در آب :۲۴	۵۰± (۴۴/۶–۵۵/۱)	۴/۶ ±(۴–۵,۲)	تمرینات استقامتی: تمرین دوچرخه کارسنج و تمرین دراب	سه هفته با شدت بالا،سه جلسه درهفته با شدت ۷۰٪ حداکثر ضربان قلب یا (۶۰ درصد حداکثر کسیژن مصرفی) به مدت ۳۰ دقیقه
	گزارش نشده	گروه تمرین درخشکی ۲۸:	۵۲± (۴۶/۷–۵۶/۳)	۴/۷±(۴,۱–۵,۳)		
		-	-	۱-۶/۵		
اوزکول و همکاران، ۲۰۱۸ (۳۱)	عود کننده- بهبود یابنده	گروه تمرین:۱۸	۳۴,۵ ± (۲۶-۴۳/۲۵)	۱ ± (۰,۸۷-۲,۱۲)	تمرینات ترکیبی: پیلاتس، تمرینات هوازی دوچرخه کارسنج و پیاده‌روی	هشت هفته،سه جلسه در هفته شدت ۶۰-۸۰٪ حداکثر ضربان، ۲۰ دقیقه هوازی و ۵۰ دقیقه پیلاتس
		گروه کنترل:۱۸	۳۴ ± (۳۲ ±۴۳/۷۵)	۱ ± (۱-۲)		
		گروه کنترل سالم:۱۸	۳۳ ± (۲۶/۷۵-۴۳/۲۵)	-		
		-	۱۸-۶۰	<۵/۰		
عباسپور و همکاران، ۲۰۲۰ (۲۰)	پیشرونده اولیه و ثانویه	گروه تمرین: ۱۰	۳۳/۵۰ ± ۶/۳۷	۳/۰۶ ± ۱/۲۰	تمرین ترکیبی: تمرینات هوازی موزون و TRXو ریتمیک، وزنه	هشت هفته، سه جلسه در هفته شدت ۵۵ تا ۷۰ ٪ حداکثر ضربان، هر جلسه ۱۵ - ۲۰ دقیقه، ۱-۲ ست، ۸-۱۴ تکرار
		گروه کنترل: ۱۰	۳۶/۷۵ ± ۶/۸۰	۳/۰۰ ± ۱/۱۰		
		-	-	< ۵/۰		
خادم الشریه و همکاران، ۲۰۱۸ (۱۰)	پیشرونده اولیه و مزمن	گروه تمرین: ۱۴	گزارش نشده	۳/۱±۰/۵	تمرین ترکیبی: دویدن، تمرین هوازی موزون، تمرین مقاومتی تمرینات تعادل و انعطاف پذیری	دوازده هفته،سه جلسه درهفته ۶۰ تا ۸۰٪ یک تکرار بیشینه و ۴۰ تا ۵۵ درصد ضربان استراحت، ۲-۴ ست، ۸-۱۴ تکرار
		گروه کنترل: ۱۶	گزارش نشده	۳/۸±۱/۱		
		-	۵۰-۲۰	۱-۵		
یورگنسن و همکاران، ۲۰۱۹ (۲۶)	عود کننده- بهبودیابنده	گروه تمرین: ۱۶	۴۴ [۴۰:۵۱]	۳/۰ [۲,۵:۳,۵]	تمرین مقاومتی: کششی، تمرین مقاومت پایین تنه و بالا تنه	بیست و چهارهفته،۲ جلسه در هفته، ۳-۵ ست، ۶-۱۰ تکرار با شدت ۱۵-۶ تکرار بیشینه
		گروه کنترل:۱۴	۴۵ [۳۷:۴۷]	۳/۰ [۲,۰:۳,۵]		
		-	۱۸–۶۰	۲/۵–۵/۵		
کیوهید و همکاران، ۲۰۱۶ (۲۹)	عود کننده- بهبودیابنده	گروه تمرین: ۱۶	۴۴/۶±۷	۲/۹± ۱	تمرین مقاومتی بالاتنه و پایین تنه	بیست و چهار هفته، ۲ جلسه در هفته، ۶ تا ۱۰ تکرار، ۳ تا ۵ ست با شدت ۱۵-۶ تکرار بیشینه
		گروه کنترل: ۱۶	۴۲/۲±۸	۲/۹±۱		
		-	۱۸-۶۰	۲-۵/۵		
همکاران، مالر و ۲۰۱۸ (۳۵)	عود کننده- بهبودیابنده	گروه تمرین: ۱۷	۳۷/۱±۸/۴	۳/۰ (۰–۴)	تمرین استقامتی: تردمیل	چهار هفته،۳ جلسه در هفته ۶۵٪ حداکثر ضربان قلب به مدت ۱۵ دقیقه
		گروه تمرین در شرایط هیپوکسی: ۱۷	۴۰/۸±۱۰/۶	۳/۰ (۱–۴)		
		-	۲۰-۶۰	<۴,۵		
گلزاری و همکاران، ۲۰۱۰ (۲۳)	*گزارش نشده*	گروه تمرین: ۱۰	۳۲/۲±۷/۶	۲/۱±۱/۱	تمرینات ترکیبی: تمرین کششی، استقامتی و مقاومتی	هشت هفته، ۳ جلسه در هفته به مدت ۵۰تا ۶۰ دقیقه
		گروه کنترل: ۱۰	۳۳/۸±۸/۲	۲/۰±۱/۱		
		-	۲۰-۵۰	۰-۴		

رحیمی و همکاران ۲۰۱۹ (۲۴)	عود کننده- بهبودیابنده	گروه تمرین: ۱۴	گزارش نشده	۱/۸±۱/۲	تمرین مقاومتی: آموزش در هفت ایستگاه	هشت هفته، ۳ جلسه در هفته، ۳ ست با حداکثر ۵-۱۲ تکرار، ٪۵۰-۷۰ یک تکرار بیشینه، مدت ۵۰-۶۰ دقیقه
		گروه کنترل:۱۳	گزارش نشده	۲/۱±۱/۴		
		-	۱۸-۵۰	۱-۴/۵		
آلوارنگا- فیلهو و همکاران، ۲۰۱۶(۲۷)	عود کننده- بهبودیابنده	گروه تمرین: ۸	۴۱/۱±۱۲/۹	۱ (۰-۲)	تمرین ترکیبی: تمرین مقاومتی، دچرخه کارسنج	۲ جلسه در هفته با دوازده هفته، شدت تقریباً ٪۶۰ حداکثر ظرفیت هوازی به مدت ۳۰ دقیقه
		گروه کنترل سالم: ۱۰	۳۵/۲±۷/۶	۱ (۰-۲/۵)		
		گروه کنترل سالم:۱۰	۳۹/۷±۱۰	- ≤ ۲/۰		
همکاران، برکوتز و ۲۰۱۹ (۲۲)	*گزارش نشده*	گروه تمرین: ۱۴	۳۳/۸±۷/۸	۲/۰±۱/۴	حداکثر شدت هوازی: تردمیل	سه جلسه تمرینی، با شدت ۵۰-٪۸۰ حداکثر ظرفیت هوازی به مدت ۱۵دقیقه
		گروه کنترل سالم: ۹	۲۸/۳±۶/۲	۲/۵±۰/۸		
		-	۲۰-۴۵	<۴,۵		
شهیدی راد و همکاران، ۲۰۱۹ (۲۵)	*گزارش نشده*	گروه تمرین: ۱۱	۳۳/۷±۵/۰۳	۲/۰±۱۶/۴۵	تمرین مقاومتی: کار با وزنه، کششی	هشت هفته، ۳ جلسه در هفته،۴۰ تا ۶۰ یک تکرار بیشینه،
		گروه کنترل:۱۱	۳۳/۷±۱۴/۴۲	۲/۰±۷/۶۷		
		-	۳۹/۷±۱۰/۴	≤ ۲		
کیگارد و همکاران، ۲۰۱۶ (۲۸)	عود کننده- بهبودیابنده	گروه تمرین: ۲۰	۳۶/۳±۷/۶	۱-۲/۴	تمرین مقاومتی: دوچرخه ثابت، تمرین مقاومت بالاتنه و پایین تنه	دوازده هفته، ۲ جلسه در هفته، ٪۸۰ یک تکرار بیشینه به مدت ۶۰ دقیقه
		گروه کنترل:گزارش نشده	-	-		
		–	۱۸-۵۰	≤ ۴		

جدول ۳. نتایج کلی مطالعات بررسی شده

مطالعه، سال انتشار	فاکتورها	زمان نمونه گیری		نوع نمونه گیری			نتایج اصلی
		در حال استراحت	بعد از تمرین	سرم	پلاسما	مایع مغزی نخاعی	
زیمر و همکاران، ۲۰۱۸ (۳۴)	BDNF, MMP-9, MMP-2	×		×			پاسخ به ۹ هفته تمرین ورزشی:مقادیر BDNF و MMP-9 تغییر نکرد. تنها مقدار MMP-2 در گروه تمرین افزایش یافت. نتایج بالینی:حافظه و امادگی قلبی عروقی افزایش یافت.
بنی الطالبی همکاران، و ۲۰۲۰ (۲۱)	BDNF،NT3، NT4/5،CNT ، GDNF	×		×			پاسخ به ۱۲هفته تمرین ورزشی:سطح BDNF،NT3، NT4/5 را بهبود بخشید. تأثیر ورزش بر NT-3 به وضعیت ناتوانی وابسته بود به طوری که گروه‌های ورزشی با سطح پایین ومعلولیت بالا در مقایسه با سایر شرایط تغییرات بارزتری داشت. ورزش تاثیری بر سطح CNTF وGDNF نداشت. نتایج بالینی:ظرفیت هوازی و حداکثر یک تکرار بیشینه بهبود یافت.
مختارزاده و همکاران، ۲۰۱۸ (۳۰)	BDNF, NGF, CNTF, PDGF, s100b, NSE	×		×			پاسخ به ۸ هفته تمرین ورزشی: مقدار BDNF در گروه با وزن نرمال افزایش و در گروه دارا اضافه وزن تغییری نکرد.مقادیر NGF، CNTF و NSE تغییری نکرد. مقدارPDGF در هر دو گروه افزایش یافت.مقدارs100b درگروه با وزن نرمال کاهش و در گروه دارا اضافه وزن تغییری نکرد. نتیجه بالینی:امادگی قلبی عروقی افزایش یافت.
بریکن و همکاران، ۲۰۱۶ (۳۶)	Irsin, BDNF, IL-6	×	×	×			اثر فعالیت ورزشی حاد: افزایش BDNF بلافاصله بعد از ورزش ; عدم تغییر سطح سرمی Irisin و IL-6. پاسخ به ۹ هفته تمرین ورزشی:مقادیر سرمی Irsin، BDNF و IL-6 هیچ تغییر قابل توجهی نکردند. نتیجه بالینی: گزارش نشده است.
شولز و همکاران، ۲۰۰۴ (۱۶)	BDNF	×		×			پاسخ به ۲۴ هفته تمرین ورزشی:مقدار BDNF افزایش یافت. نتیجه بالینی: قدرت عضلانی افزایش یافت.
بنسی و همکاران، ۲۰۱۳ (۳۳)	IL-6, BDNF, NGF	×			×		پاسخ به ۸ هفته تمرین ورزشی:مقادیر پلاسمایی BDNF و سایر فاکتورها هیچ تغییر قابل توجهی نکردند. نتیجه بالینی: ارزیابی کیفیت زندگی، تعادل و آمادگی جسمانی بیماران بهبود پیدا کرد.

ونس و همکاران، ۲۰۱۶ (۳۲)	IL-6, TNF-α, BDNF NGF	×	×		×		پاسخ به ورزش حاد: سطح پلاسما خون BDNF افزایش و مقادیر IL-6، TNF-α و NGF هیچ گونه تغییرقابل توجهی قرار نگرفتند. پاسخ به ۳ هفته تمرین ورزشی: سطح BDNF در گروه تمرین در آب افزایش یافت و مقادیر IL-6, TNF-α,NGF تحت هیچ گونه قابل توجهی قرار نگرفتند. نتیجه بالینی: خستگی تغییر قابل توجهی را نشان نداد.
اوزکول و همکاران، ۲۰۱۸ (۳۱)	BDNF، SOCS1, SOCS3	×		×			پاسخ به ۸ هفته تمرین ورزشی:سطح سرم BDNF بهبود یافت اما سطح SOCS1 و SOCS3 سرم تغییر معناداری نکرد. نتایج بالینی: تعادل، ظرفیت عملکرد ورزشی و خستگی بعد از ۸ هفته بهبود یافت.
عباسپور و همکاران، ۲۰۲۰ (۲۰)	BDNF, IGF-1	×		×			پاسخ به ۸هفته تمرین ورزشی:سطح BDNF بین گروهها تغییری پیدا نکرد.درمقابل سطح IGF-1 در بین گروهها افزایش یافت. نتایج بالینی:سرعت راه رفتن و قدرت دست راست و چپ و برخی از معیارهای آمادگی جسمانی به طور قابل توجهی بهبود یافت.
خادم الشریه همکاران، و ۲۰۱۸ (۱۰)	VDBP،BDNF NGF,	×		×			پاسخ به ۱۲ هفته تمرین ورزشی:مقادیر سرمیVDBP، NGF, BDNF تغییری نکرد. نتایج بالینی:باعث ایجاد اثرات مثبتی در درصد چربی بدن و مقیاس ناتوانی شد.
یورگنسن و همکاران، ۲۰۱۹ (۲۶)	BDNF،S1P	×		×			پاسخ به ۱۲ هفته تمرین ورزشی: هیچ تغییری درون یا بین گروهی در سطح حاد یا مزمن پلاسما BDNF، S1P مشاهده نشد. نتایج بالینی:ضخامت قشر مغز، حجم کل مغز، فعالیت عصبی عضلانی و قدرت عضلانی بهبود یافت.
کیوهید و همکاران، ۲۰۱۶ (۲۹)	IL-1β, IL-4, IL-10, IL-17, IL-23, TNF-α, IFN-γ	×	×	×			پاسخ به ورزش حاد: سطح سرمیIL-17 و تمام سایتوکاین‌های اندازه گیری شده در ابتدا و بعد از ۱۲ تا ۲۴ هفته تمرین ورزشی هیچ تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشته‌اند. پاسخ به ۲۴ هفته تمرین ورزشی: هیچ تغییری درسطح سرمیIL-17 و تمام سایتوکاین‌های اندازه گیری شده مشاهده نشد. نتایج بالینی: توانایی راه رفتن افزایش یافت.
مالر و همکاران، ۲۰۱۸ (۳۵)	IL-17،CD4+، EPO	×		×			پاسخ به ۴هفته تمرین ورزشی:سطح اریتروپویتین تغییر نکرد، اما سلول‌های(+ CD4) تولید کننده IL-17A را در گروه تمرین در شرایط نروماکسی کاهش داد. تمرین در شرایط هیپوکسی هیچ یک از این تغییرات ایمنی را ایجاد نکرد. نتایج بالینی:حداکثر بار کاری و افسردگی به طور قابل توجهی در هر دو گروه کاهش یافت و توانایی راه رفتن بهبود یافت.
گلزاری و همکاران، ۲۰۱۰ (۲۳)	IL-4, IL-17, IFN-γ	×		×			پاسخ به ۸ هفته تمرین ورزشی:سطح IL-17،IFN-γ کاهش اما IL-4 هیچ تغییر قابل توجهی پیدا نکرد. نتایج بالینی:مقیاس وضعیت ناتوانی بیماران(EDSS) کاهش و تعادل افزایش یافت.
رحیمی و همکاران ۲۰۱۹ (۲۴)	IL-17	×		×			پاسخ به ۸ هفته تمرین ورزشی: سطح IL-17 به طور معناداری کاهش یافت. نتایج بالینی:وضعیت ناتوانی افراد بهبود یافت.
آلوارنگا-فیلهو و همکاران، ۲۰۱۶(۲۷)	IL-6, IL-10, IL-21, IL-22, IL-17,TNF-α, IFN-γ	×		×			پاسخ به ۱۲ هفته تمرین ورزشی:مقدار سرمی IL-22 کاهش یافت و مقادیر IL-17 و سایر سایتوکاین‌ها هیچ تغییر قابل ملاحظه‌ای نکردند. نتیجه بالینی: خستگی بهبود یافت.
برکوتز و همکاران، ۲۰۱۹ (۲۲)	IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α.IFN-ɣ		×	×			پاسخ به سه جلسه ورزش حاد: به استثنای کاهش IL-10 در گروه تمرین مبتلاء به ام.اس خفیف سطوح IL-4، IL-6، IL-17، ɣ - IFN و TNF-α در هر دو گروه، تمرین مبتلاء به ام.اس خفیف و کنترل سالم به دنبال سه جلسه تمرین هوازی با شدت متوسط و زیاد تغییری نکرد.. نتایج بالینی: هیچ تفاوتی شاخص توده بدن، درصد چربی بدن وسطح فعالیت بین گروهها مشاهده نشد. مقدارVO_2 max به طور قابل توجهی کاهش پیدا کرد.
شهیدی راد همکاران، و ۲۰۱۹ (۲۵)	IL-4،IL-17	×		×			پاسخ به ۸هفته تمرین ورزشی:سطح IL-17 بین دو گروه تفاوتی نداشت و IL-4 نیز در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری نشان داد. نتایج بالینی:قدرت عضلانی بهبود یافت.
کیگارد و همکاران، ۲۰۱۶ (۲۸)	IL-1 Ra, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17	×	×		×	×	پاسخ به ۱۲ هفته تمرین ورزشی: سطح سرمیIL-17 و تمام سایتوکاین‌های اندازه گیری شده کاهش یافت. اما سطح IL-17 و همه سایتوکاین‌های اندازه گیری شده در مایع مغزی نخاعی تحت هیچ تغییر قابل توجهی قرار نگرفت. نتایج بالینی: اضطراب، افسردگی و خستگی کاهش و قدرت عضله و سرعت راه رفتن بهبود پیدا کرد.

بحث و نتیجه‌گیری

علیرغم تلاش‌های زیادی که محققان انجام داده‌اند، هیچ درمان پزشکی قطعی برای بیماری ام اس وجود ندارد، زیرا داروها و درمان‌های موجود فقط در تسکین عوارض جانبی آن و جلوگیری از حملات مکرر آن نقش دارند. اگرچه بهبود داروهای اصلاح کننده بیماری به ایجاد ثبات در پیشرفت بیماری و افزایش امید به زندگی کمک کرده است (۳۷)، اما در بیشتر بیماران ام.اس با گذشت زمان علائم وخیم‌تر می‌شود (۱۳, ۳۸). امروزه، فعالیت بدنی با تکنیک‌های هوازی، بی هوازی یا مقاومتی، امیدوار کننده‌ترین درمان غیر دارویی برای بیماران ام.اس با معلولیت خفیف یا متوسط از طریق بهبود خستگی، افسردگی و کیفیت زندگی، بدون بدتر شدن علائم بیماری در نظر گرفته شده است. در این زمینه، برنامه‌های توان بخشی به ابزاری اصلی برای بهبود عملکرد و کیفیت زندگی تبدیل شده است (۳۹). در میان روش‌های درمانی مکمل مختلف، ورزش به عنوان یک فعالیت برنامه ریزی شده، ساختاری و مداوم نه تنها سبب بهبود علائم جسمانی، روانشناختی و شناختی در بیماران ام.اس شده است (۴۰). بلکه نشان داده شده است که ورزش بدنی خطر عود یا عوارض جانبی را در این افراد افزایش نمی‌دهد (۴۱) و ممکن است برخی از علائم مانند آمادگی جسمانی، توانایی راه رفتن، تعادل و اختلالات عصبی عضلانی را بهبود بخشد (۴۲). در حالی که اثربخشی فعالیت ورزشی منظم برای تعدیل مشخصات سایتوکاین‌ها و پیشرفت بیماری‌های مرتبط با التهاب بررسی شده است (۴۳) اما با این وجود، اثر فعالیت بدنی و ورزش بر سایتوکاین‌ها و سایر فاکتورهای التهابی و ضدالتهابی به خصوص در بیماران مبتلاء به ام.اس کاملاً روشن نیست (جدول شماره سه). به طور مثال در مطالعات آلوارنگا- فیلهو و همکاران (۲۷) و کیوهده و همکاران (۲۹) هیچ تغییر قابل توجهی را در سرم فاکتورهای التهابی و ضدالتهابی مربوط به ورزش منظم مشاهده نکردند؛ درحالیکه گلزاری و همکاران (۲۳) و کیکگارد و همکاران (۲۸) تغییرات قابل توجهی را گزارش کردند. با توجه به نتایج پژوهش‌های مربوط به تأثیر تمرین بر فاکتورهای پیش التهابی و ضد التهابی، به نظر می‌رسد شدت، مدت، نوع فعالیت، جنسیت افراد، مراحل بیماری و درجه ناتوانی افراد از عوامل تعیین کننده در میزان تغییرات دستگاه ایمنی باشند.

فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF): از بین پژوهش‌های مرورشده، یازده مطالعه اثر فعالیت منظم بدنی را بر BDNF بررسی کرده‌اند. پنج مطالعه افزایش در سطح BDNF (۲۱, ۳۰-۳۳) و شش مطالعه فقدان تغییر درسطوح اولیه را گزارش کرده‌اند (۱۰, ۱۶, ۲۰, ۲۶, ۳۴, ۳۶). یکی از نشانه‌های توسعه، حفظ و یکپارچگی دستگاه عصبی مرکزی، نوروتروفین‌ها هستند. نوروتروفین‌ها پروتئین‌هایی هستند که در فرآیندهای بازسازی عصبی و حفظ سلول‌های عصبی نقش دارند (۴۴). یکی از مهمترین نوروتروفین‌ها، فاکتور BDNF است که در افراد سالم به کاهش حجم ماده سفید وخاکستری مغز با افزایش سن مرتبط است (۴۵). همچنین در بیماری زایی چندین بیماری عصبی مانند هانتینگتون، آلزایمر و پارکینسون نقش دارد (۴۶-۴۸). به طور معمول، سطح BDNF سرم و پلاسما، که ارتباط زیادی با BDNF در دستگاه عصبی مرکزی دارند در بیماران ام.اس نسبت به افراد سالم کاهش می‌یابد (۴۹). با این حال، در طی دوره‌های فعالیت التهابی بالاتر، به ویژه پس از عود بیماری ام.اس، سطح BDNF افزایش می‌یابد (۵۰). برنامه‌های تمرینی ورزشی به طور مزمن باعث افزایش غلظت BDNF در خون محیطی در بزرگسالان سالم در هنگام استراحت شده است (۵۱). اما احتمالاً تنظیم غلظت BDNF به جنسیت، رژیم غذایی، انتخاب سبک زندگی، نوع تمرین، تعداد عضلات درگیر، شدت و مدت زمان تمرینات و همچنین وضعیت بدنی بیماران ام.اس بستگی دارد. نشان داده شده که جنسیت یک عامل تأثیرگذار در تغییرات ناشی از ورزش در سطح BDNF است و زنان تغییرات BDNF کمتری را در مقایسه با مردان نشان دادند. مطالعات گذشته همچنین نشان می‌دهد که تمرین ورزشی تا

زمانی که شدت و حجم کافی را نداشته باشند تاثیری در بیان ژن BDNF ندارد (۲۰). عنوان شده است با تزریق لاکتات غلظت BDNF در حالت استراحت افزایش پیدا می‌کند (۵۲) و با توجه به آن که لاکتات حین فعالیت‌های ورزشی با شدت متوسط و بالا تولید می‌شود لذا به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی با شدت بالا در تعیین سطوح استراحتی BDNF مؤثر باشد. مطالعات اخیر نیز نشان داده‌اند که سطح BDNF در پاسخ به یک جلسه تمرین هوازی افزایش یافته و این افزایش مطابق با شدت تمرین بوده است (۵۳، ۵۴). ممکن است این مکانیسم در تمرینات طولانی مدت نیز صدق کند. در کنار تغییرات لاکتات، مطالعات عنوان کرده‌اند میزان کورتیزول نیز بر تغییرات BDNF مؤثر است. نشان داده شده استرس و به خصوص استرس ناشی از عملکرد بدنی روی بافت عصبی اثر گذاشته و با افزایش میزان کورتیزول، سطح BDNF کاهش پیدا می‌کند (۵۵). بنابراین به نظر می‌رسد کاهش سطح کورتیزول ناشی از تمرینات بدنی می‌تواند یکی از دلایل افزایش سطح BDNF در بیماران ام.اس باشد. علاوه بر این در مطالعه مرور شده بنسی و همکاران (۳۳) به بررسی اثر دو نوع تمرین متفاوت (تمرین در آب و تمرین در خشکی) بر غلظت پلاسما نوروتروفین‌های بیماران مبتلاء به ام.اس پرداختند. پس از انجام سه هفته تمرین، روزانه (با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی در مدت زمان ۳۰ دقیقه)، غلظت سرمی نوروتروفین‌ها در گروه تمرین در آب افزایش یافت، اما تمرین در خشکی تغییری در غلظت سرمی نوروتروفین‌ها ایجاد نکرد. این می‌تواند به عنوان اثرات ضدالتهابی مفید غوطه وری در آب تفسیر شود. دلیل اصلی کاهش دمای بدن از طریق دمای آب، بهبود عملکرد قلب و عروق و کاهش خستگی در افراد مبتلاء به ام.اس در طی جلسات تمرینی طولانی مدت است. احتمالا ورزش‌های آبی با تحریک سیستم پاراسمپاتیک منجر به کاهش غلظت سرمی آدرنالین و نورآدرنالین در مقایسه با تمرین در خشکی شده و با غلبه بر تأثیرات سمپاتیک ممکن است باعث کاهش غلظت هورمون‌های استرس از طریق فرآیندهای ضد التهابی شود (۵۶، ۵۷). این نشان می‌دهد تأثیر گرمایی بر عملکرد سیستم ایمنی قابل توجه است اما مطالعات کمی در این زمینه تحقیقات منظمی انجام داده‌اند. همچنین در مطالعه مختارزاده و همکاران (۳۰) به مقایسه اثر تمرینات اینتروال بر غلظت سرمی نوروتروفین‌های بیماران با وزن طبیعی و دارای اضافه وزن مبتلاء به ام.اس پرداختند. پس از انجام هشت هفته تمرین، روزانه (با شدت ۶۰-۷۵ ٪ حداکثر وات مصرفی در مدت زمان ۴۰-۶۰ دقیقه)، غلظت سرمی نوروتروفین‌ها به ویژه BDNF در گروه تمرین با وزن طبیعی افزایش یافت، اما گروه تمرین دارای اضافه وزن تغییری در غلظت سرمی نوروتروفین‌ها ایجاد نکرد. این نشان می‌دهد که تغییرات BDNF ارتباط نزدیکی با تغییر در ترکیب بدن مانند کاهش وزن دارد. تغییرات BDNF ناشی از ورزش منظم می‌تواند توضیح دهد که چرا سطح تناسب اندام بالاتر و فعالیت بدنی با حجم بیشتری از مغز مرتبط است. به نظر می‌رسد که افزایش وزن با التهاب درجه پایین مرتبط است، که می‌تواند منجر به تولید فاکتور نوروتروفیک محدود شود (۵۸). مطالعات گذشته همچنین نشان می‌دهد BDNF پس از تزریق زیر جلدی ممکن است خیلی سریع (طی چند دقیقه) از گردش خون پاک شود. با این حال، مشاهده شد که میزان ناپدید شدن غلظت BDNF سرم بین هفته ۴ و ۸ (۸۶ درصد در مقابل درصد ۵۹) به طور قابل توجهی متفاوت بود، که می‌تواند انتقال BDNF افزایش یافته به دستگاه عصبی مرکزی یا عضلات را نشان دهد (۳۲، ۵۹). به نظر می‌رسد که نیمه عمر کوتاه BDNF محیطی دلیل دیگری برای عدم تغییرات قابل توجه سطح BDNF در مطالعات مرور شده باشد (۲۰). علاوه بر این، ارزیابی شاخص‌های بالینی و روانشناختی درکنار فاکتور نوروتروفیک می‌تواند نقاط قوت را به نتایج فوق اضافه کند. همچنین بیشتر مطالعات مربوط به تمرین ورزشی بر روی BDNF متمرکز شده است، در حالی که طیف گسترده‌ای از نوروتروفیک شناسایی شده است که ممکن است نقش مهمی در آسیب شناسی ام.اس داشته باشند

(۲۱). بر اساس این یافته‌ها، در کارهای اخیر سعی شده است تا مشخص شود که آیا ورزش می‌تواند در بیماران ام‌اس به روشی مشابه عمل کند و به کند شدن مایع زدایی و زوال آکسون ناشی از بیماری کمک کند. مطالعات مقطعی این نتایج را تأیید کرده است که ارتباط معنی داری بین سطح فعالیت بدنی و حجم برخی از مناطق مغز را نشان می‌دهد. این نتایج، اگرچه امیدوار کننده است، اما می‌تواند توسط متغیرهای مغشوش، به ویژه مراحل بیماری که هر بیمار در آن قرار دارد، متفاوت باشد.

اینترلوکین۱۷ (IL-17): ازبین پژوهش‌های مرورشده، هشت مطالعه اثر فعالیت منظم بدنی را بر IL-17 بررسی کرده‌اند. چهار مطالعه (۲۳, ۲۴, ۲۸, ۳۵) کاهش در سطح IL-17 و چهار مطالعه فقدان تغییر درسطوح اولیه را گزارش کرده‌اند (۲۲, ۲۵, ۲۷, ۲۹). مشابه با BDNF، نتایج IL-17 نیز متناقض است؛ یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که سلول‌های Th-17 و سایتوکاین‌های تولید شده Th-17، مانند IL-17 در روند بیماری ام‌اس نقش دارند (۶۰). در پژوهش‌های مختلف، ثابت شده است که میزان IL–17 در بیماران چاق، بیشتر است و سطوح این سایتوکاین با بافت چربی رابطه مستقیم دارد. احتمالاً کاهش بافت چربی، می‌تواند یکی از عوامل مؤثر در کاهش میزان IL-17 باشد (۶۱). اگرچه تغییرات در سطح IL-17می‌تواند یک سرنخ مهم برای درک تأثیرات مفید ورزش بر ام‌اس باشد، اطلاعات کمی در مورد تغییرات ناشی از ورزش بر IL-17گزارش شده است. متأسفانه، تفسیر اطلاعات چند مطالعه انجام شده در مورد پاسخ سایتوکاین‌های ناشی از ورزش، دشوار است، زیرا آنها از نظر نوع ورزش، مدت و شدت فعالیت ورزشی، نحوه نمونه گیری، عدم کنترل وضعیت پزشکی و رژیم غذایی شرکت کنندگان محدود شده‌اند. به طور مثال در مطالعه مرور شده کیکگارد و همکاران (۲۰۱۶) (۲۸) کاهش در سطح پایه سرم و پلاسما IL-17 و چندین سایتوکاین پیش‌التهابی بیماران مبتلاء به ام‌اس عود کننده - بهبودیابنده پس ازطی یک دوره سه ماهه (۲۴ جلسه) تمرین مقاومتی با شدت بالا (۸۰٪ حداکثر تکرار بیشینه) که شامل به کارگیری چندین گروه عضلانی بود مشاهده کردند. اما هیچ تغییر قابل توجهی را درسطح IL-17 و سایتوکاین‌های اندازه گیری شده در مایع مغزی نخاعی مشاهده نکردند. این نشان می‌دهد ارزیابی اندازه گیری‌های حاصل از مایع مغزی نخاعی ممکن است نتایج متفاوتی را ارائه دهد. مطالعه اخیر نشان می‌دهد بخشی از IL-17 موجود در خون در مغز آزاد می‌شود. آنچه در خون اندازه گیری می‌شود نیز ممکن است به شدت با دست زدن و تجزیه و تحلیل نمونه‌های خون تغییر کند. هنگامی که از داروهای ضد انعقاد خون قبل از سانتریفوژ نمونه‌های خون استفاده نشود فاکتورهای لخته کننده‌ی خون فعال و موجب تشکیل لخته‌ای از مولکول‌های بزرگ پروتئینی به نام فیبرینوژن شده که سبب الودگی محتوای IL-17 آزاد در گردش خون می‌شود (۶۲). در مطالعه کیوهده و همکاران (۲۹) به بررسی پاسخ‌های حاد و مزمن ۲۴ هفته تمرین مقاومتی با شدت (۱۵- ۶ یک تکرار بیشینه؛ ۳-۵ ست، ۶-۱۰تکرار) برسرمی سایتوکاین‌های افراد مبتلاء به ام‌اس عود کننده – بهبودیابنده پرداختند. آن‌ها دریافتند که در یک برنامه حاد مقاومتی، IL-17 در ۷۵ دقیقه پس از تمرین نسبت به نقاط قبلی بالاتر بود. آنها اظهار داشتند این تغییر به دلیل آسیب عضلانی است. اگرچه طی این مدت افزایش عملکرد استقامتی و قدرتی را مشاهده کردند اما تغییری را در مقادیر IL-17 مشاهده نکردند. عدم تغییر در سطح سایتوکاین‌ها از جمله IL-17 در مطالعه موردنظر می‌تواند مربوط به اثر داروی اینترفرون بتا (IFN-β) باشد، مطالعات اخیر کاهش جزئی سایتوکاین IL-17 در افراد تحت درمان با دارو IFN-βرا در مقایسه با بیماران ام‌اس نشان داده است (۶۳, ۶۴). بنابراین ممکن است داروی IFN-β بر سایر بافت‌های ترشح کننده سایتوکاین (عضلات و غیره) تأثیر بگذارد و این ممکن است بر نتایج تأثیر بگذارد. در مطالعه دیگر به این نتیجه رسیدند که مصرف بیش از حد نمک در رژیم غذایی می‌تواند با اختلال درسیستم ایمنی و ایجاد بیماری‌های خود ایمنی مانند ام‌اس مرتبط باشد. به عبارت دیگر مصرف بالای نمک باعث فعال سازی و تکثیر بیش از حد سلول‌های TH17

می‌گردد که در برانگیختن پروتئین التهابی IL-17 نقش دارند (۶۵). این یافته‌ها نشان می‌دهد که هرچه مدت زمان، شدت و تقاضای انرژی بیشتر باشد، فعالیت سایتوکاین بیشتر است. با این حال مطالعات اخیر نشان می‌دهد، افرادی که سطح آمادگی جسمانی بالاتری دارند، پاسخ کمتری به ورزش نشان می‌دهند (۶۶). بنابراین، دوره‌های کوتاه مدت تمرین و سطح پایین آمادگی جسمانی بیماران ام اس در مقایسه با افراد سالم، دو دلیل عمده در عدم کارایی فعالیت بدنی منظم روی سایتوکاین‌ها از جمله IL-17 در مطالعات بررسی شده است. به نظر می‌رسد برای ایجاد سازگاری‌های سایتوکاین‌ها در طول زمان یک مدولاسیون مداوم و منحصر به فرد لازم است. بنابراین، تفسیر نقش IL-17 با توجه به تغییرات سایتوکاین‌های دیگر می‌تواند نتایج کامل‌تری را ارائه کند.

سایر فاکتورها: همانند فاکتورهای ذکرشده، نتایج درمورد فاکتورهای دیگر از جمله سایر نوروتروفین‌ها و سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی اندک یا متناقض است. برخی از پژوهش‌های مرورشده نشان داده‌اند که فعالیت منظم بدنی می‌تواند از طریق کاهش برخی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین ۱ (۲۸, ۲۹)، اینترلوکین ۱۲ (۲۸)، اینترلوکین ۸ (۲۸)، اینترلوکین۶ (۱۶, ۲۲, ۲۷, ۲۸, ۳۳, ۳۶)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) (۲۲, ۲۷, ۲۹, ۳۳)، اینترفرون گاما (IFN-γ) (۲۲, ۲۳, ۲۷, ۲۹) و همچنین ازطریق افزایش برخی از نوروتروفین‌ها و سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند نوروتروفین ۳ (۲۱)، فاکتور رشد عصبی (NGF) (۱۰, ۱۶, ۳۰, ۳۳)، عامل نورتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (GDNF) (۲۱)، فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1) (۲۰)، اینترلوکین۴ (۲۲, ۲۳, ۲۵, ۲۸, ۲۹)، اینترلوکین ۱۰ (۲۷, ۲۹) تأثیر مثبتی بر روند التهاب در بیماری ام.اس. داشته باشد. از سوی دیگر بعضی پژوهش‌ها در نتایجی متضاد، کاهش در سایتوکاین‌های ضدالتهابی اینترلوکین۴ (۳۰) و اینترلوکین۱۰ (۶۷) و افزایش در ساتوکین التهابی اینترلوکین ۶ (۲۲, ۶۸) نیز گزارش کرده‌اند؛ نتایج متناقض و اندک، نتیجه‌گیری کلی در این زمینه را پیچیده می‌کند.

مطالعات پژوهشی و مروری نه تنها تأثیر فعالیت منظم بدنی را بر فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی مورد بررسی قرار داده است؛ بلکه تاثیرعلائم بالینی و روانشناختی مانند تعادل، خستگی، قدرت عضلانی و آمادگی قلبی وعروقی را در بیماران ام.اس نشان داده است (۲۷, ۶۹, ۷۰). در سال‌های گذشته به افراد ام.اس توصیه می‌شد که هیچ فعالیت بدنی انجام ندهند زیرا تصور می‌شد این امر می‌تواند وضعیت عصبی آنها را بدتر کند و هنگام تمرین بیش از حد دچار تشدید علائمی مانند اختلالات تعادلی، خستگی و التهاب شوند. همه این نگرانی‌ها مبتلایان به ام.اس را کمتر فعال می‌کرد و باعث ایجاد بیماری‌های اضافی دیگر مانند چاقی، پوکی استخوان و بیماری‌های قلبی وعروقی در این افراد می‌شد (۴۱). امروزه ورزش را می‌توان بدون تأثیرات منفی برای مبتلایان ام.اس استفاده کرد (۷۱). هرچند که اثر ورزش و فعالیت بدنی بر روند التهاب و سایتوکاین‌های مرتبط با آنها در بیماری ام.اس. به طور کامل شناخته نشده‌اند و ابهام‌های بسیاری در این زمینه وجود دارند. مطالعات تجربی چندین محدودیت روش شناختی را نشان میدهد که ممکن است نتایج برای همه بیماران قابل تعمیم نباشد زیرا اکثر مطالعات نمونه‌های کوچکی از بیماران ام.اس را به کار گرفته‌اند. از طرف دیگر، بیشتر مطالعات نحوه تعیین اندازه نمونه آنها را توضیح نداده‌اند. علاوه بر این، برخی مطالعات فقط از زنان به عنوان نمونه استفاده کرده‌اند، در حالی که نسبت بیماران مرد به زن در بیماری ام.اس ۱ به ۲ است. با این حال، مختارزاده و همکاران (۳۰) دریافتند، زن و مرد از نظرسازگاری با دوره‌های تمرینی و سطح پایه فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی متفاوت هستند. محدودیت‌های دیگر مطالعات بررسی شده ناهمگنی مطالعه جمعیت ام.اس است. برخی از مطالعات بر روی بیماران نوع عودکننده – بهبود یابنده متمرکز شده است اما برخی از مطالعات بر روی نوع دیگری از ام.اس متمرکز شده‌اند که ممکن است تفاوت عمده‌ای در الگوی پاسخ فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی داشته باشد. از سوی

دیگر شدت و نوع تمرینات در این بیماران باید متناسب با میزان وضعیت ناتوانی آنان در نظر گرفته شود. بیماران با معلولیت پایین از آستانه‌ی تحمل پذیری تمرینی بالاتری در انجام فعالیت ورزشی برخوردار هستند، اما این در مورد بیماران با معلولیت بالا صدق نمی‌کند. در نتیجه، مطالعات آینده باید بر روی شخصی سازی برنامه‌های تمرینی با توجه به ویژگی‌های بیمار متمرکز باشد. فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی با استفاده از انواع ابزارها و روش‌های مختلف قابل اندازه گیری هستند (۷۲). بیشتر مطالعات برای ارزیابی فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی از سرم استفاده شده است، در حالی که سنجش فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی در سرم مشکلات مختلفی دارد و می‌تواند نادرست باشد. علاوه بر این، استفاده از کیت‌های نامناسب که از نظر دقت، حساسیت و دامنه تشخیص متفاوت هستند نیز از معایب مطالعات قبلی می‌باشد. بنابراین، زمان نمونه گیری و روش‌های مورد استفاده برای اندازه گیری فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی می‌توانند به عنوان محدودیت‌های عمده مطالعات موجود در نظر گرفته شوند که می‌تواند منجر به ناهمگنی نتایج شود. اکثر مطالعات از ارزیابی بخش‌های مهم در مطالعه خود غافل شده‌اند. به عنوان مثال، ملاحظات تغذیه ای، مصرف دارو، چرخه قاعدگی در زنان و ترکیب بدن به طور کامل در نظر گرفته نشده است. همه این عوامل می‌توانند نتایج را تحت تأثیر قرار دهند و می‌توانند درتفسیر تأثیرات تمرین ورزشی کمک کنند. از سوی دیگر، کاهش وزن و تغییر ترکیب بدن یکی از مهمترین عوامل موثر بر فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی است، در حالی که اکثر مطالعات بر روی ترکیب بدن و پاسخ به کاهش وزن به تمرینات ورزشی نظارت نشده است. تحقیقات آینده باید بسیاری از این اقدامات کیفی را در نظر داشته باشد تا اطمینان حاصل شود که نتایج دقیق و قابل اعتمادی در رابطه با بیماری ام اس بدست آمده است.

پاسخ‌های التهابی در ام.اس احتمالاً به طور قابل توجهی با ورزش کاهش نمی یابد. نتایج ارائه شده در این بررسی نشان می‌دهد که فعالیت منظم بدنی می‌تواند به عنوان یک درمان مکمل و موثر برای تنظیم رفتار سیستم ایمنی بدن از طریق تعدیل توازن فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی و همچنین تقویت محافظت از نورون و مکانیسم‌های ترمیم عصبی در بیماران ام.اس به کار برده شود. اثر فعالیت بدنی منظم تنها توسط تغیرات اساسی در سطوح سرمی یا پلاسما سایتوکاین‌های بیماران مشخص نمی‌شود بلکه در مطالعات مرور شده یافته‌ها نشان داد که با وجود عدم تغییر در سطوح سایتوکاین‌ها، وضعیت معلولیت و نتایج بالینی بیماران بهبود یافته است. نکته مهم این است که هیچ مطالعه‌ای که اثر مضر ورزش را گزارش دهد و یا اینکه فعالیت منظم بدنی منجر به افزایش التهاب یا شدت بیماری شود وجود ندارد. به طور کلی، نتایج محدود و متناقضی که در مطالعه حاضر خلاصه شده است نشان می‌دهد که برای درک بهتر و کمی کردن نقش فعالیت منظم بدنی بر روی برخی از فاکتورهای التهابی و ضدالتهابی در ام.اس، ضمن رفع نقاط ضعف روش شناختی ذکر شده در این مطالعات، تحقیقات گسترده‌تری با حجم نمونه بیشتر و مدت زمان طولانی‌تر مورد نیاز است. بنابراین، فعالیت‌های ورزشی منظم به همراه سبک زندگی فعال، راهکار آسان، کم هزینه، در دسترس و غیردارویی در کمک به بیماران مبتلاء به ام.اس است. یافته‌های به دست آمده از این پژوهش، می‌تواند در شناخت بهتر پاسخ‌های دستگاه ایمنی به ورزش مفید و مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر، حاصل پایان نامه دانشجویی در مقطع کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه سیستان و بلوچستان می‌باشد که با شماره ۳۵۵۲۳ در سامانه گلستان دانشگاه ثبت شده است و بدین‌وسیله از کلیه دست‌اندرکارانی که در تحقیق حاضر همکاری صمیمانه‌ای با محققین داشتند تشکر می‌شود.

References

1. Thorne SE, Harris SR, Mahoney K, Con A, McGuinness L. The context of health care communication in chronic illness. Patient Educ Couns. 2004;54(3):299-306.
2. Khadem al-Shari'a M. TV, Behpoor N., Hamedinia M. The effect of a 12-week combined training course on BDNF levels, hematological factors and some immune system indices in women with multiple sclerosis. Journal of Applied Exercise Physiology. 2019;15(29):43-55 (In Persian).
3. Barry A, Cronin O, Ryan AM, Sweeney B, Yap SM, O'Toole O, et al. Impact of exercise on innate immunity in multiple sclerosis progression and symptomatology. Frontiers in physiology. 2016;7:194.
4. Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. Clinical immunology. 2012;142(1):2-8.
5. Taghizadeh F NA, Nourshahi M, Serajian A. The effect of periodic aerobic exercise on quality of life and scale of physical disability in ms patients Journal of Applied Sports Physiology. 2013;9(17):95-106 (In Persian).
6. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung H-P. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. Nature Reviews Neuroscience. 2002;3(4):291-301.
7. Pak F NT, Asghari N, Shokrollahy M, Kokhaei P. Immunopathology of multiple sclerosis. Koomesh. 2013;14(2):117-29 (In Persian).
8. Khalil nejhad a, zahed nasab h, khodabande lo h, mahmodian e, azar abdar t, balood m, et al. Diagnostic Biomarkers in Multiple Sclerosis %J journal of ilam university of medical sciences. journal of ilam university of medical sciences. 2014;21(7):288-311 (In Persian).
9. Mokhtarzadeh M, Nasab M, Nastaran, Ranjbar, Al-R, et al. The effect of regular physical activity on some cytokines in people with multiple sclerosis : A systematic review. 2018;10(37):99-122 (In Persian).
10. Khademosharie M, Tadibi V, Behpoor N, Hamedinia MR. The effect of 12-weeks resistance and endurance training on the serum levels NGF, BDNF, and VDBP in women with multiple sclerosis. International Journal of Applied Exercise Physiology. 2018;7(1):76-86.
11. Wingerchuk DM, Carter JL, editors. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. Mayo Clinic Proceedings; 2014: Elsevier.
12. Frota ERC, Rodrigues DH, Donadi EA, Brum DG, Maciel DRK, Teixeira AL. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) after multiple sclerosis relapse. Neuroscience letters. 2009;460(2):130-2.
13. Lovett-Racke AE, Rocchini AE, Choy J, Northrop SC, Hussain RZ, Ratts RB, et al. Silencing T-bet defines a critical role in the differentiation of autoreactive T lymphocytes. Journal of neuroimmunology. 2004;21(5):719-31.
14. Graber JJ, Allie SR, Mullen KM, Jones MV, Wang T, Krishnan C, et al.

Interleukin-17 in transverse myelitis and multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology. 2008;196(1-2):124-32.
15. Pouretezad M, Babadi M, NEGAHBAN SH, MADJDI NN. A Comparison of two exercise therapy programs on functional balance in people with Multiple Sclerosis. Jentashapir J Health Res. 2012;3(1):283-91 (In Persian).
16. Schulz K-H, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. Journal of the neurological sciences. 2004;225(1-2):11-8.
17. Ghorbaniyan B, Mahmoudpour. The effect of a course of Pilates exercises with massage therapy on serum levels of IL-17 and IFN-β cytokines in women with multiple sclerosis (ms). Journal of Sports Life Sciences. 2020;12(1):79-92 (In Persian).
18. Sadegh S, Golestany A. Effects of 10 Weeks of Aerobic Training in Water on Chemerin and Insulin Resistance in Women with Multiple Sclerosis %J Quarterly of Horizon of Medical Sciences. ofoghe danesh. 2017;23(3):226-34 (In Persian).
19. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. Physical therapy. 2003;83(8):713-21.
20. Abbaspoor E, Zolfaghari M, Ahmadi B, Khodaei KJGH, Research I. The effect of combined functional training on BDNF, IGF-1, and their association with health-related fitness in the multiple sclerosis women. Growth Hormone & IGF Research. 2020;52:101320.
21. Banitalebi E, Ghahfarrokhi MM, Negaresh R, Kazemi A, Faramarzi M, Motl RW, et al. Exercise improves neurotrophins in multiple sclerosis independent of disability status. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2020;43:102143.
22. Berkowitz S, Achiron A, Gurevich M, Sonis P, Kalron A. Acute effects of aerobic intensities on the cytokine response in women with mild multiple sclerosis. Multiple sclerosis and related disorders. 2019;31:82-6.
23. Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM. 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 immunopharmacology. 2010;10(11):1415-9.
24. Rahimi A. Eight weeks resistance training reduces interlukin-17 in women with multiple sclerosis. Physical Activity and Hormones. 2019;2(4):27-38.
25. Shahid Rad AR, Hosseini Kakhk S. The effect of eight weeks of resistance training on changes in IL4, IL17 and muscle strength in women with multiple sclerosis. Sports Life Sciences. 2019;43(11):365-77 (In Persian).
26. Jørgensen M, Kjølhede T, Dalgas U, Hvid L. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and sphingosine-1-phosphat (S1P)

are NOT the main mediators of neuroprotection induced by resistance training in persons with multiple sclerosis—A randomized controlled trial. Multiple sclerosis and related disorders. 2019;31:106-11.
27. Alvarenga-Filho H, Sacramento PM, Ferreira TB, Hygino J, Abreu JEC, Carvalho SR, et al. Combined exercise training reduces fatigue and modulates the cytokine profile of T-cells from multiple sclerosis patients in response to neuromediators. Journal of neuroimmunology. 2016;293:91-9.
28. Kierkegaard M, Lundberg IE, Olsson T, Johansson S, Ygberg S, Opava C, et al. High-intensity resistance training in multiple sclerosis—An exploratory study of effects on immune markers in blood and cerebrospinal fluid, and on mood, fatigue, health-related quality of life, muscle strength, walking and cognition. Journal of the neurological sciences. 2016;362:251-7.
29. Kjølhede T, Dalgas U, Gade A, Bjerre M, Stenager E, Petersen T, et al. Acute and chronic cytokine responses to resistance exercise and training in people with multiple sclerosis. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2016;26(7):824-34.
30. Mokhtarzade M, Motl R, Negaresh R, Zimmer P, Khodadoost M, Baker JS, et al. Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. Neuropeptides. 2018;70:93-100.
31. Ozkul C, Guclu-Gunduz A, Irkec C, Fidan I, Aydin Y, Ozkan T, et al. Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology. 2018;316:121-9.
32. Wens I, Keytsman C, Deckx N, Cools N, Dalgas U, Eijnde B. Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. European journal of neurology. 2016;23(6):1028-35.
33. Bansi J, Bloch W, Gamper U, Kesselring J. Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. Multiple Sclerosis Journal. 2013;19(5):613-21.
34. Zimmer P, Bloch W, Schenk A, Oberste M, Riedel S, Kool J, et al. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. Multiple Sclerosis Journal. 2018;24(12):1635-44.
35. Mähler A, Balogh A, Csizmadia I, Klug L, Kleinewietfeld M, Steiniger J, et al. Metabolic, mental and immunological effects of normoxic and hypoxic training in multiple sclerosis patients: a pilot study. Frontiers in immunology. 2018;9:2819.
36. Briken S, Rosenkranz SC, Keminer O, Patra S, Ketels G, Heesen C, et al. Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum

levels in patients with progressive multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology. 2016;299:53-8.
37. Barbado D, Gómez Illán R, Moreno Navarro P, Mendoza Laiz N, Reina Vaillo R, Sempere AP. Does exercise have a neuroprotective function in multiple sclerosis? A brief overview of the physical training potential effects on cytokines and brain-derived neurotrophic factor. European Journal of Human. 2018.
38. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(6).
39. Dalgas U. Rehabilitation and multiple sclerosis: hot topics in the preservation of physical functioning. J Neurol Sci. 2011;311:S43-S7.
40. Aidar FJ, Carneiro AL, Patrocínio de Oliveira C, Garrido N, Raineh I, Vilaça J, et al. Effects of resistance training on the physical condition of people with multiple sclerosis. The Journal of sports medicine and physical fitness. 2017;58(7-8):1127-34.
41. Giesser BS. Exercise in the management of persons with multiple sclerosis. Therapeutic advances in neurological disorders. 2015;8(3):123-30.
42. Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. Medicine. 2015;94(4).
43. Bilski J, Mazur-Bialy A, Brzozowski B, Magierowski M, Zahradnik-Bilska J, Wójcik D, et al. Can exercise affect the course of inflammatory bowel disease? Experimental and clinical evidence. Pharmacological Reports. 2016;68(4):827-36.
44. Azoulay D, Vachapova V, Shihman B, Miler A, Karni A. Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate. Journal of Neuroimmunology. 2005;167(1-2):215-8.
45. Driscoll I, Martin B, An Y, Maudsley S, Ferrucci L, Mattson MP, et al. Plasma BDNF is associated with age-related white matter atrophy but not with cognitive function in older, non-demented adults. PloS One. 2012;7(4):e35217.
46. Ferrer I, Goutan E, Marın C, Rey M, Ribalta T. Brain-derived neurotrophic factor in Huntington disease. Brain Research. 2000;866(1-2):257-61.
47. Howells D, Porritt MJ, Wong J, Batchelor P, Kalnins R, Hughes A, et al. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. Experimental Neurology. 2000;166(1):127-35.
48. Ye X, Tai W, Zhang D. The early events of Alzheimer's disease pathology: from mitochondrial dysfunction to BDNF axonal transport deficits. Neurobiology of Aging. 2012;33(6):1122. e1-. e10.
49. Azoulay D, Urshansky N, Karni A. Low and dysregulated BDNF secretion from immune cells of MS patients is related to

reduced neuroprotection. Journal of Neuroimmunology. 2008;195(1-2):186-93.
50. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Tamaño-Blanco M, Abdelrahman N, Badgett D, Durfee J, et al. Immune cell BDNF secretion is associated with white matter volume in multiple sclerosis. Journal of Neuroimmunology. 2007;188(1-2):167-74.
51. Hirsch MA, van Wegen EE, Newman MA, Heyn PC. Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Translational Neurodegeneration. 2018;7(1):1-12
52. Schiffer T, Schulte S, Sperlich B, Achtzehn S, Fricke H, Strüder HK. Lactate infusion at rest increases BDNF blood concentration in humans. Neuroscience letters. 2011;488(3):234-7.
53. Ferris LT, Williams JS, Shen C-L. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. Medicine science in sports exercise. 2007;39(4):728.
54. Vega SR, Strüder HK, Wahrmann BV, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. Brain research. 2006;1121(1):59-65.
55. moghadasi m, edalat manesh ma, moeini a, namatollahzadeh m. Effects of eight weeks resistance training on brain derived neurotrophic factor in female patients with multiple sclerosis Koomesh journal. 2015;17(1):152-9 (in persian).
56. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2002;8(2):161-8.
57. Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Aunola S, Virtanen A, Karppi S-L, et al. Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Clinical rehabilitation. 2004;18(7):737-46.
58. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. Current pharmaceutical design. 2008;14(12):1225-30.
59. Castellano V, White LJ. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. Journal of the neurological sciences. 2008;269(1):85-91.
60. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH 17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. Nature Medicine. 2007;13(10):1173-5.
61. Sugama K, Suzuki K, Yoshitani K, Shiraishi K, Kometani T. IL-17, neutrophil activation and muscle damage following endurance exercise. Exercise immunology. 2012;18.

62. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J-i, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. Thrombosis haemostasis. 2002;87(04):728-34.
63. Kürtüncü M, Tüzün E, Türkoğlu R, Petek-Balcı B, İçöz S, Pehlivan M, et al. Effect of short-term interferon-β treatment on cytokines in multiple sclerosis: significant modulation of IL-17 and IL-23. Cytokine. 2012;59(2):400-2.
64. Kvarnström M, Ydrefors J, Ekerfelt C, Vrethem M, Ernerudh J. Longitudinal interferon-β effects in multiple sclerosis: differential regulation of IL-10 and IL-17A, while no sustained effects on IFN-γ, IL-4 or IL-13. Journal of the neurological sciences. 2013;325(1-2):79-85.
65. Rahimi M, Mehrzad, Manesh AS. The effect of eight weeks of resistance training on the level of internet leukin-17 and cortisol in the body of MS. Journal of Sports Science. 2016;7(20):37-52 (In Persian).
66. Gokhale R, Chandrashekara S, Vasanthakumar K. Cytokine response to strenuous exercise in athletes and non-athletes—an adaptive response. Cytokine. 2007;40(2):123-7.
67. White LJ, Castellano V, Mc Coy SC. Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. Journal of sports sciences. 2006;24(8):911-4.
68. Lancaster GI, Halson SL, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, et al. Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes. Exercise Immunology Review. 2004;10(91):91-106.
69. Latimer-Cheung AE, Ginis KAM, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, et al. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. Jundishapur J Chron Dis Care. 2013;94(9):1829-36. e7.
70. Monazamnezhad A, Habibi A, Majdinasab N, Ghalvand A. The effects of aerobic exercise on lipid profile and body composition in women with multiple sclerosis. Jundishapur Journal of Chronic Disease Care. 2015;4(1).
71. Wong VL, Holahan MR. A systematic review of aerobic and resistance exercise and inflammatory markers in people with multiple sclerosis. Behavioural pharmacology. 2019;30(8):652-9.
72. Negaresh R, Motl RW, Mokhtarzade M, Dalgas U, Patel D, Shamsi MM, et al. Effects of exercise training on cytokines and adipokines in multiple sclerosis: a systematic review. Multiple sclerosis and related disorders. 2018;24:91-100.
73. Furlan AD, Malmivaara A, Chou R, Maher CG, Deyo RA, Schoene M, et al. 2015 updated method guideline for systematic reviews in the Cochrane Back and Neck Group. Spine. 2015;40(21):1660-73.

The effect of regular physical activity on some pre-inflammatory and anti-inflammatory factors in patients with multiple sclerosis: A systematic review study

Abedi A [1], Ghofrani M [2], Akbari H [3*]

1. MSc Student, Department of Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Sistan & Baluchestan, Zahedan, Iran

2. Associate Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Sistan & Baluchestan, Zahedan, Iran

3. Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, University of Zabol, Zabol, Sistan & Baluchestan, Iran, h.akbari@uoz.ac.ir

Abstract

***Background*:** Although advances in Multiple Sclerosis (MS) medications have helped stabilize the disease and increase life expectancy, in most patients the symptoms worsen over time. In this regard, physical exercise is considered to be the most promising non-drug treatment. The aim of this study was to conduct a systematic review of the effects of physical exercises on some pro-inflammatory and anti-inflammatory factors in patients with MS.

Materials and Methods: In this study, articles were searched in PabMed, ScienceDirect, Scopus and Web of Science in English and SID, Magiran and Irandoc databases in Persian.

Results: Of 408 articles get from Persian and English databases in the last 20 years, 19 articles were finally included after applying the inclusion and the exclusion criteria. Aerobic or endurance exercises in 6 studies, resistance exercises in 5 studies and combination exercises in 8 studies were studied. Among inflammatory and anti-inflammatory factors, brain-derived neurotrophic factor in eleven studies (57.9%) and interleukin 17 in eight studies (42.1%) were the most widely used indices.

Conclusion: The findings of the present study showed that physical activity changes the level of cytokines as well as improves the functional and clinical outcomes of patients with MS. Exercise is an accessible alternative that not only does not increase inflammation or disease severity, but also helps these patients by reducing their risk of secondary complications and restrictions on participation in the community.

Keywords: Multiple Sclerosis, Exercise, Physical Activity, Inflammatory and Anti-Inflammatory Factors, Cytokines

Citation: Abedi A, Ghofrani M, Akbari H. The effect of regular physical activity on some pre-inflammatory and anti-inflammatory factors in patients with multiple sclerosis: A systematic review study. Yafte. 2021; 23(1):237-258.