

● مقاله تحقیقی

بررسی تأثیر هشت هفته فعالیت ورزشی هوازی بر نیتریک اکساید خون، میزان ناتوانی و آمادگی هوازی زنان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس نوع عود کننده-بهبود یابنده

زینب هوشمندی^۱، علیرضا نیک سرشت^{۲*}، مریم کوشکی جهرمی^۳، ناهید اشجع زاده^۴، محسن ثالثی^۴

چکیده

مقدمه: بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) می‌تواند تحت تأثیر عوامل درونی و محیطی قرار گیرد. یکی از عوامل محیطی که احتمالاً بر این بیماری مؤثر است، برنامه تمرینات ورزشی به شکل‌های مختلف می‌باشد. هدف این تحقیق بررسی تأثیر هشت هفته فعالیت ورزشی هوازی بر نیتریک اکساید (NO) خون، میزان ناتوانی و آمادگی هوازی (VO_2max) زنان مبتلا به MS نوع عود کننده-بهبود یابنده بود.

روش بررسی: آزمودنی‌های تحقیق ۲۷ زن مبتلا بودند که به‌طور داوطلبانه انتخاب شدند و به‌طور تصادفی در دو گروه آزمایش (۱۵ نفر) و کنترل (۱۲ نفر) قرار گرفتند. گروه آزمایش به مدت هشت هفته و سه بار در هفته در تمرینات هوازی فزاینده با دو چرخه ثابت شرکت کردند. جهت اندازه‌گیری میزان NO از آزمودنی‌ها در سه مرحله (قبل و هفته چهارم و هشتم برنامه) خون‌گیری به عمل آمد. پیشرفت بیماری با استفاده از مقیاس وضعیت ناتوانی کورتزکی و VO_2max با استفاده از آزمون بروس در دو مرحله (قبل و بعد از برنامه تمرینی) اندازه‌گیری شد. نتایج با استفاده از آزمون‌های تحلیل کوواریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر تجزیه و تحلیل شد. **یافته‌ها:** سطح NO گروه آزمایش در مقایسه با گروه کنترل تغییر معنی‌داری نکرد. در گروه آزمایش در مقایسه با گروه کنترل میزان ناتوانی به‌طور معنی‌داری کاهش و VO_2max افزایش یافت.

بحث و نتیجه‌گیری: فعالیت بدنی می‌تواند با حفظ تعادل NO از طریق کاهش شدت بیماری و افزایش VO_2max در بهبود بیماری MS مفید باشد.

کلمات کلیدی: فعالیت ورزشی هوازی، نیتریک اکساید، مولتیپل اسکلروزیس

(سال هفدهم، شماره دوم، تابستان ۱۳۹۴، مسلسل ۵۱)
تاریخ پذیرش: ۹۴/۶/۴

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا
تاریخ دریافت: ۹۴/۴/۱۵

۱. مربی، یاسوج، ایران، دانشگاه پیام نور، گروه فیزیولوژی ورزشی
۲. دانشیار، شیراز، ایران، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، گروه مغز و اعصاب
۳. دانشیار، شیراز، ایران، دانشگاه شیراز، بخش تربیت بدنی و علوم ورزشی
(مؤلف مسئول) Koushkie53@yahoo.com
۴. استادیار، شیراز، ایران، دانشگاه شیراز، بخش تربیت بدنی و علوم ورزشی

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (MS)^۱ یک آسیب خودایمن است که منجر به تخریب غلاف میلین الیگودندروسیت‌ها و آکسون‌های عصبی می‌شود. از بین رفتن میلین آکسون‌ها با بسیاری از علائم تجربه شده توسط بیماران MS ارتباط دارد [۱]. از جمله مشکلاتی که این بیماران با آن مواجهند ضعف، خستگی زیاد، دید دوگانه، مشکل در صحبت کردن، عدم تعادل، سختی در راه رفتن و افسردگی است [۳-۱]. این بیماری معمولاً در جوانان رخ می‌دهد و در بین زنان شایع‌تر است [۳، ۴]. فراوانی این بیماری در زنان ۲ تا ۵ برابر مردان می‌باشد و متوسط سن وقوع آن در زنان اندکی پایین‌تر از مردان است [۳، ۵]. علت واقعی MS ناشناخته است، احتمالاً عوامل ژنتیکی و محیطی باعث شروع این بیماری می‌شود [۴-۲]. برخی از عوامل مورد بحث در بروز بیماری MS عبارتند از: تغییر در ناحیه‌ی HLA^۲ کروموزوم ۶، برخی از انواع عفونت‌ها که به وسیله‌ی یک میکروپوش شایع ایجاد می‌شود، دور بودن از خط استوا و کاهش قرارگیری در معرض خورشید و در نتیجه کاهش تولید ویتامین D یا کاهش مصرف ویتامین D [۶، ۷]، افزایش استرس، کمبود برخی از مواد غذایی از جمله مواد آنتی‌اکسیدانی مانند ویتامین E و اسیداوریک و همچنین اسیدهای چرب امگا-۳ [۲، ۳]، اختلال در تنظیم سایتوکین‌ها [۸]، تولید رادیکال‌های آزاد در سیستم ایمنی محیطی و سیستم عصبی و افزایش استرس اکسیداتیو^۳ [۹-۱۲]، تولید گونه‌های اکسیژن فعال^۴ در سیستم عصبی مرکزی [۱۳] و همچنین افزایش تولید رادیکال‌های آزاد نیتریک اکساید (NO)^۵ [۱۵-۱۳].

NO مولکول کوتاه عمری است که واکنش‌گری بسیار بالایی دارد. کاتالیزور این واکنش آنزیمی به نام نیتریک اکساید

سنتاز (NOS)^۶ است [۱۶]. NO به‌عنوان بخشی از پاسخ ایمنی در انسان توسط فاگوسیت^۷‌ها تولید می‌شود [۱۷]. سطح مناسب NO در محافظت از ارگان‌هایی نظیر کبد، در برابر آسیب‌های کم‌خونی مهم است اما ماندگاری فراورده‌های NO باعث مسمومیت بافت‌ها می‌شود، همچنین بیان مزمن آن، با انواع سرطان‌ها و شرایط التهابی از قبیل دیابت نوجوانی و مولتیپل اسکلروزیس [۱۷، ۱۸] ارتباط دارد. این مولکول تمایل زیادی به واکنش با سایر مولکول‌ها دارد و می‌تواند سبب آسیب به بافت‌های میزبان شود [۱۹]. نوروها نیز به میزان زیادی مستعد اثرات مهلک NO هستند [۱۶].

تحقیقات نشان داده‌اند که فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در بیماران MS نسبت به افراد سالم کمتر است. 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 در مغز و نخاع این بیماران شود [۲۰]. اختلال در تنظیم سایتوکین‌ها نیز ممکن است در فرایند التهاب مرتبط با MS دخالت داشته باشد [۲۱]. میزان سایتوکین‌های پیش‌التهابی در بیماران MS نسبت به افراد سالم بیشتر است و حال آنکه سایتوکین‌های پیش‌التهابی در تولید رادیکال‌های آزاد در سیستم ایمنی محیطی و سیستم عصبی مرکزی نقش دارند [۱۲]. بنابراین احتمال دارد که در بیماران MS افزایش NO موجب تخریب میلین شود.

اگرچه تحقیقاتی درباره‌ی بیماری MS انجام شده است اما با توجه به افزایش تعداد بیماران، کمبودهای تحقیقاتی در این زمینه مشهودتر می‌شود. در خصوص عوامل مرتبط با MS تحقیقاتی انجام شده است. یکی از این عوامل NO می‌باشد. تا کنون در تحقیقات بسیاری ارتباط بیماری MS با NO بررسی شده است [۹، ۱۴، ۲۲، ۲۳]. تعیین غلظت محصولات اکسایشی NO در مایع مغزی نخاعی^۸ (CSF) و خون بیماران MS نشان می‌دهد که سطح NO در بیماران MS در مقایسه با افراد

1. Multiple sclerosis
2. Human Leukocyte Antigen
3. Oxidative stress
4. Reactive Oxygen Species (ROS)
5. Nitric Oxide

6. Nitric Oxide Synthase

7. Phagocyte

8. Cerebrospinal fluid

سالم بیشتر است [۹، ۱۴].

تأثیر ورزش بر NO و آنزیم NOS نیز در برخی تحقیقات بررسی شده است و نتایج متفاوتی مبنی بر افزایش یا کاهش این دو فاکتور گزارش شده است [۱۷، ۲۷-۲۴]. زاروس و همکاران در سال ۲۰۰۹ تأثیر ۶ ماه تمرین ورزشی پویا^۱ را بر سطح نیتريت و نترات خون زنان پرفشارخون بررسی کردند. نتایج تحقیق آنان نشان داد که فشار خون سیستول و دیاستول پس از تمرین ورزشی به طور معنی داری کاهش یافت که البته این کاهش همراه با افزایش سطح متابولیت های NO بود [۲۷]. برخی تحقیقات نیز نشان داده اند که تمرین ورزشی نقش تعدیل کنندگی بر NOS دارد و باعث تنظیم منفی iNOS^۲، تنظیم مثبت eNOS^۳ و nNOS^۴، و همچنین کاهش نقش التهابی NOS می شود [۲۶].

درباره ی تأثیر ورزش بر علائم بیماری MS نیز تاکنون تحقیقات زیادی انجام شده است. فعالیت هوازی سبب بهبود ظرفیت راه رفتن بیماران MS می شود [۲۸]، حرکات کششی نیز کیفیت زندگی بیماران MS را بهبود می بخشد و تمرینات مقاومتی تعادل و قدرت حرکتی پا در بیماران MS را افزایش می دهد [۲۹]. اما باید توجه داشت که فعالیت بدنی بیماران MS نسبت به افراد عادی بسیار کمتر است. چرا که بسیاری از بیماران MS به دلیل ترس از بدتر شدن حساسیت گرمایی که یکی از علائم شایع این بیماری است، از ورزش خودداری می کنند [۳۰]. کاهش سطح فعالیت در این بیماران باعث افزایش خطر بیماری های ثانویه مانند دیابت، پوکی استخوان و بیماری عروق کرونری قلب می شود [۳۱]. این بیماری ها با آمادگی هوازی (VO₂max) مرتبط می باشد [۳۲]. برخی از تحقیقات نشان داده اند که فعالیت ورزشی موجب بهبود و افزایش VO₂max می شود [۳۳]. البته نتایج برخی از تحقیقات حاکی از عدم تغییر VO₂max می باشد [۳۴].

مقیاس جهانی وضعیت ناتوانی کورتزکی (EDSS) یکی از قدیمی ترین و گسترده ترین سیستم درجه بندی برای قضاوت کلینیکی بیماران MS می باشد. این مقیاس از صفر (حالت طبیعی) تا ۱۰ (مرگ) درجه بندی شده است [۳۵]. برخی از تحقیقات نشان داده اند که فعالیت ورزشی باعث کاهش EDSS [۳۴] می شود در حالی که برخی دیگر عدم تغییر EDSS به دنبال تمرینات ورزشی را گزارش کرده اند [۱۳، ۳۶].

در هر حال با وجود نتایج ضد و نقیض تحقیقات، مکانیسم تأثیر ورزش بر بهبود بیماری MS نامشخص است. با توجه به تحقیقات در دسترس تحقیقی درباره ی تأثیر یک دوره تمرین ورزشی هوازی بر سطح NO خون بیماران MS یافت نشد. با توجه به نقش احتمالاً مخرب افزایش نامتعادل NO در بافت عصبی و توصیه ورزش در جهت بهبود علائم MS در این مطالعه تأثیر تمرین ورزشی هوازی که در منابع متعدد توصیه شده است بر سطح NO خون، پیشرفت بیماری (EDSS) و آمادگی هوازی در بیماران زن مبتلا به MS بررسی شده است.

روش بررسی

این مطالعه از نوع نیمه تجربی است. از بین بیماران زن مراجعه کننده به کلینیک ارم و فرزنانگان شهر شیراز با توجه به معیارهای قبول و رد آزمودنی ها ۳۰ بیمار زن مبتلا به MS برای این مطالعه داوطلب شدند که به طور تصادفی به دو گروه آزمایش [۱۵] و کنترل [۱۵] تقسیم شدند. در پایان ۲۷ نفر از آزمودنی ها مطالعه را کامل کردند. آزمودنی ها از بین بیمارانی که سن آنها بین ۲۰ تا ۵۰ سال بود، به MS نوع عودکننده-بهبودیابنده مبتلا بودند و EDSS کمتر یا مساوی ۳ داشتند انتخاب شدند. آزمودنی هایی که در طول تحقیق بیماری آنها عود کند، افراد مبتلا به بیماری های قلبی عروقی، دیابت، ناهنجاری های تیروئید، نقرس و محدودیت های حرکتی، آنهایی که از داروهای آنتی اسپاسموتیک و پردنیزون استفاده می کردند و کسانی که توانایی شرکت در برنامه ی تمرین ورزشی با زمان

1. Dynamic
2. Inducible NOS= iNOS
3. endothelial NOS=eNOS
4. neural NOS=nNOS

از آزمایش خون از مصرف دارو خودداری کنند. جهت جلوگیری از تغییر ترکیبات خون، سرم گیری توسط دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه در آزمایشگاه انجام شد و جهت اندازه‌گیری NO آماده شد.

NO با استفاده از کیت مخصوص تست کالریمتریک نیتريت/نیترات ساخت کمپانی رُش^۳ آلمان و با روش رنگ سنجی گریس در طول موج ۵۴۰-۵۵۰ نانومتر بر حسب میکرومول بر میلی لیتر ارزیابی شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۸ انجام شد. جهت مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه از آزمون‌های تحلیل کوواریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر و تی مستقل استفاده شد. حداقل سطح معناداری در آزمون فرض‌های مربوطه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها در جدول ۱ آمده است. آزمون تی مستقل نشان داد که وزن و BMI در گروه کنترل و تمرین قبل و بعد از دوره تمرین تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۱).

آماره‌های توصیفی متغیرهای اندازه‌گیری شده در این تحقیق شامل میانگین و انحراف معیار در گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. 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 معنی‌داری وجود ندارد.

آزمون پیش فرض طبیعی بودن توزیع متغیرهای اندازه‌گیری شده (آزمون کولموگروف - اسمیرنوف) نشان داد که توزیع کلیه داده‌های به‌دست آمده از گروه‌های مورد مطالعه در این تحقیق نرمال است. زیرا در تمامی موارد آزمون کولموگروف - اسمیرنوف برای تطابق توزیع نمونه با توزیع طبیعی غیرمعنی‌دار

و شدت موردنظر را نداشتند از مطالعه خارج شدند.

تمرین ورزشی هوازی با استفاده از دوچرخه ثابت (مدل NR2000 ساخت کشور کانادا) در ۲۴ جلسه، در طول ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته طراحی شد. هر جلسه‌ی تمرین ورزشی عبارت بود از سه دقیقه گرم کردن در شدت زیر بیشینه به گونه‌ای که آزمودنی احساس راحتی کند (شدت فعالیت برای گرم کردن توسط آزمودنی تعیین می‌شد). پس از گرم کردن فعالیت با شدت ۶۰٪ ضربان قلب هدف (THR)^۱ و به مدت ۲۰ دقیقه در جلسه‌ی اول اجرا شد. در این تحقیق برای تجویز فعالیت ورزشی و تعیین شدت فعالیت از روش درصد ضربان قلب پیش‌بینی شده‌ی ماکزیمم (%PHRmax)^۲ استفاده شد [۳۷].

$$THR = (سن - ۲۲۰) \times 0.1 + PHRmax$$

شدت و مدت فعالیت به تدریج و البته با توجه به توانایی بیماران افزایش یافت. مدت فعالیت در جلسه‌ی پایانی به ۴۰ دقیقه و شدت آن به ۷۵٪ ضربان قلب هدف رسید. تمامی جلسات تمرین با نظارت مربی متخصص ورزش 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.

۵ سی‌سی خون در وضعیت نشسته روی صندلی از ورید بازویی بیماران در سه مرحله (هفته صفر، ۴ و ۸) گرفته شد. از آزمودنی‌ها خواسته شد جهت انجام خون‌گیری 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 خودداری کنند. با توجه به اینکه این بیماران از داروهای اینترفرون‌بتا-۱، گلاتیرامراتات، ویتامین D و ... استفاده می‌کردند، جهت کنترل اثرات احتمالی این داروها بر تنظیم سایتوکین‌ها و همچنین NO خون، از آزمودنی‌ها خواسته شد ۴۸ ساعت قبل

1. Target Heart Rate

2. Percent of Maximum Predict Heart Rate

3. Roche

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

ویژگی‌ها	گروه آزمایش		گروه کنترل	
	پیش آزمون	پیش آزمون	پیش آزمون	پس آزمون
سن (سال)	۲۹/۶۰±۷/۴۰۴	۲۹/۶۰±۷/۴۰۴	۳۰/۷۵±۶/۶۶۲	۳۰/۷۵±۶/۶۶۲
قد (سانتیمتر)	۱۶۰/۰۶۶±۶/۸۹۱	۱۶۰/۰۶۶±۶/۸۹۱	۱۶۰/۱۶۶±۵/۹۳۶	۱۶۰/۱۶۶±۵/۹۳۶
وزن (کیلوگرم)	۶۵/۴۰±۱۰/۱۴۰	۶۵/۴۰±۱۰/۱۴۰	۶۳/۵۰±۱۱/۹۵۰	۶۳/۵۰±۱۱/۹۵۰
BMI (kg/m ²)	۲۵/۴۴±۴/۴۱۴	۲۵/۴۴±۴/۴۱۴	۲۴/۱۵۰±۳/۷۸۵	۲۴/۱۵۰±۳/۷۸۵

بود ($p > 0.05$).

جهت بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین منتخب ورزشی بر میزان NO و مقایسه آن با گروه کنترل، با کنترل پیش آزمون به عنوان متغیر همایند، از تحلیل کوواریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شده است که در این تحلیل گروه به‌عنوان متغیر مستقل، میزان NO در پیش آزمون به‌عنوان متغیر همایند و میزان NO پس از ۴ و ۸ هفته به عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شد.

نتایج بررسی شیب رگرسیون نشان داد که اثر متقابل معنی‌دار نیست. لذا تحلیل کوواریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر با فرض همگنی شیب‌ها دنبال شد. نتایج این آزمون در جدول ۳ ارائه شده است. نتایج جدول ۳ نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی بر میزان NO تأثیر معنی‌داری نداشت ($p = 0.065$). همچنین جهت تعیین تفاوت بین گروه‌ها در میزان NO پس از ۴ و ۸ هفته فعالیت ورزشی، با کنترل میزان NO در پیش آزمون به عنوان متغیر همایند از تحلیل کوواریانس استفاده شد که نتایج آن در جدول ۴ گزارش شده است. جدول ۴ نشان می‌دهد که بین گروه‌های آزمایش و کنترل در میزان NO پس از ۴ هفته ($p = 0.307$) و ۸ هفته ($p = 0.078$) فعالیت ورزشی

جدول ۳- نتایج آزمون تحلیل کوواریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر

متغیر مورد مطالعه	شاخص آماری عامل	میانگین مجزورات	درجه آزادی	آماره‌ی F	معنی‌داری
پیش آزمون		۷۹۸/۴۳۵	۱	۱۳/۵۰۸	۰/۰۰۱
NO گروه‌های مورد مطالعه		۲۲/۲۵۰	۱	۳/۷۲۶	۰/۰۶۵
خطا		۲۹/۱۰۸	۲۴		
پیش آزمون		۴/۸۸۱	۱	۵۱/۳۳۴	۰/۰۰۰۱
EDss گروه‌های مورد مطالعه		۱/۶۹۵	۱	۱۷/۸۲۷	۰/۰۰۰۱
خطا		۰/۰۹۵	۲۴		
پیش آزمون		۳۷۶/۶۲۶	۱	۳۳/۶۱۳	۰/۰۰۰۱
VO ₂ max گروه‌های مورد مطالعه		۱۱۴۸/۹۹۷	۱	۷/۲۱۴	۰/۰۱۳
خطا		۱۵۹/۲۶۴	۲۴		

جدول ۲- آماره‌های توصیفی متغیرهای اندازه‌گیری شده

متغیر	آزمایش		کنترل	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
پیش آزمون	۱۷/۳۳۳	۵/۸۷۱	۲۱/۴۰۸	۵/۸۹۵
NO میان آزمون	۱۸/۱۵۶	۹/۷۴۰	۲۴/۶۵۰	۸/۶۰۶
پس آزمون	۱۶/۸۰۶	۶/۰۲۰	۲۴/۴۸۳	۹/۱۲۵
پیش آزمون	۵۰/۹۹۶	۱۶/۳۷۷	۴۷/۹۳۰	۲۴/۰۵۰
VO ₂ max (ml/kg/min) پس آزمون	۵۵/۶۶۸	۱۶/۱۱۸	۴۰/۹۳۰	۱۸/۹۳۹
پیش آزمون	۱/۶۰۰	-/۴۳۰	۱/۶۲۵	-/۶۴۴
EDSS پس آزمون	۱/۴۳۳	-/۴۱۶	۱/۹۵۸	-/۶۵۵

تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.

جهت بررسی اثر ۸ هفته تمرین منتخب ورزشی بر میزان پیشرفت بیماری (EDSS)، با کنترل پیش آزمون به‌عنوان متغیر همایند، از تحلیل کوواریانس استفاده شده است که در این تحلیل گروه به‌عنوان متغیر مستقل، EDSS در پیش آزمون به‌عنوان متغیر همایند و EDSS پس از ۸ هفته به عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شد. پس از تأیید همگنی شیب واریانس‌ها از آزمون تحلیل کوواریانس استفاده شد. نتایج جدول ۳ نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی بر EDSS تأثیر معنی‌داری دارد ($p = 0.0001$).

جهت بررسی اثر ۸ هفته تمرین منتخب ورزشی بر میزان حداکثر اکسیژن مصرفی (VO₂max)، با کنترل پیش آزمون به‌عنوان متغیر همایند، از تحلیل کوواریانس استفاده شده است که در این تحلیل گروه به‌عنوان متغیر مستقل، VO₂max در پیش آزمون به عنوان متغیر همایند و VO₂max پس از ۸ هفته به‌عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شد. پس از تأیید همگنی شیب‌ها از آزمون تحلیل کوواریانس استفاده شد. نتایج جدول ۳ نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی بر VO₂max تأثیر معنی‌داری دارد ($p = 0.013$).

بحث و نتیجه‌گیری

تحقیقات نشان می‌دهد که متابولیت‌های NO در خون

جدول ۴- نتایج آزمون تحلیل کوواریانس برای مقایسه NO

شاخص آماری عامل	میانگین مجزورات	درجه آزادی	آماره‌ی F	معنی‌داری
پس از ۴ هفته	۷۷/۸۳۴	۱	۱/۰۸۹	۰/۳۰۷
پس از ۸ هفته	۱۴۸/۰۰۵	۱	۳/۳۷۸	۰/۰۷۸

بیماران MS از افراد سالم بیشتر است [۹، ۲۲]. این مطلب نشان می‌دهد که بیماری MS با استرس اکسیداتیو ارتباط دارد [۹] و NO به‌عنوان یک رادیکال آزاد در ایجاد بیماری MS نقش دارد [۲۲] بنابراین این سؤال مطرح گردید که فعالیت بدنی هوازی که در اغلب تحقیقات به آن توصیه شده چه تأثیری بر میزان NO دارد. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سطح NO خون آزمودنی‌های گروه آزمایش پس از ۸ هفته فعالیت هوازی در مقایسه با آزمودنی‌های گروه کنترل کاهش یافت، البته این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. همچنین در آزمودنی‌های گروه آزمایش شدت بیماری به‌طور معنی‌داری کاهش و آمادگی هوازی به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. این نتایج نشان داد که فعالیت هوازی از طریق کاهش NO می‌تواند موجب کاهش شدت علائم بیماری گردد. در خصوص تأثیر فعالیت بدنی بر میزان NO نظرات متفاوتی وجود دارد. برخی بررسی‌ها نشان می‌دهند که فعالیت بدنی باعث افزایش NO می‌شود در حالی که برخی دیگر نشان داده‌اند که فعالیت بدنی باعث کاهش NO می‌شود. گوزل و همکاران تأثیر یک جلسه تمرین مقاومتی با شدت بالا و پایین را بر ۲۰ مرد تمرین نکرده بررسی کردند. نتایج تحقیق آنان نشان داد که تمرین مقاومتی شدید سطح NO را افزایش می‌دهد و همچنین تمرین مقاومتی با شدت بالا نسبت به تمرین مقاومتی با شدت پایین موجب افزایش بیشتری در تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود [۱۷]. همچنین زاروس و همکاران تأثیر ۶ ماه تمرین ورزشی پویا را بر سطح متابولیت‌های NO (نیتریت و نیترات) زنان پرفشار خون بررسی کردند. در این تحقیق ۱۱ زن مبتلا به پرفشارخونی ۳ روز در هفته، هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه با ۵۰٪ ضربان قلب ذخیره‌ای فعالیت کردند. نتایج نشان داد که ورزش باعث افزایش متابولیت‌های NO و در نتیجه کاهش فشار خون سیستول و دیاستول می‌شود [۲۷]. در حالی که هریس و همکاران تأثیر ۱۰ هفته برنامه‌ی شدید ورزشی شامل دویدن روی تردمیل با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه و شیب ۵٪ به مدت ۱ ساعت در هر جلسه را بر ۲۰ سر موش بررسی کردند و

مشاهده کردند که این تمرینات تأثیری بر iNOS عضله‌ی سولئوس ندارد [۲۴]. همچنین سونگ و همکاران تأثیر ۱۲ هفته تمرین ورزشی روی تردمیل را بر موش‌های پیر و جوان بررسی کردند و گیلن و همکاران تأثیر ۶ ماه فعالیت هوازی را بر مردان بیمار قلبی بررسی کردند. در هر دو تحقیق مذکور تمرین ورزشی باعث کاهش معنی‌دار iNOS شد [۲۶، ۳۸]. به هر حال نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد که ۸ هفته فعالیت هوازی تولید NO را در بیماران MS کاهش می‌دهد. مکانیسم دقیق کاهش NO از طریق فعالیت بدنی مشخص نیست اما در توجیه این کاهش دو دلیل را می‌توان بیان کرد. دلیل اول: در برخی از بررسی‌ها، اختلال تنظیم سایتوکین‌ها در بیماران MS گزارش شده است. این اختلال موجب افزایش سایتوکین‌های پیش التهابی و در مقابل کاهش سایتوکین‌های ضدالتهابی می‌شود [۲۱]. با توجه به نقشی که سایتوکین‌های پیش التهابی در افزایش NO دارند [۱۲، ۱۶] و همچنین با نظر به این نکته که ورزش دارای اثرات ضد التهابی می‌باشد [۳۸] و می‌تواند اثرات ضدالتهابی خود را از طریق کاهش سایتوکین‌های پیش التهابی از جمله IL-18، CRP، IL-17 [۳۴]، IL-6، TNF- α ، IL-1 β ، IFN- γ [۲۱، ۳۴، ۳۸] و افزایش سایتوکین‌های ضد التهابی از جمله IL-10 و IL-4 [۳۴] اعمال کند، بنابراین این احتمال وجود دارد که فعالیت ورزشی از طریق کاهش سایتوکین‌های پیش التهابی و افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی موجب کاهش NO شده است. دلیل دوم: در بیماران MS به دلیل اختلال در سیستم دفاع آنتی اکسیدانی تولید رادیکال‌های آزاد از جمله NO افزایش می‌یابد [۸]. سیستم دفاع آنتی اکسیدانی، ترکیبات اکسایشی را قبل از آسیب به مولکول‌های مختلف خنثی می‌کند. در بیماران MS فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی کاهش می‌یابد. تضعیف سیستم دفاع آنتی اکسیدانی در سیستم عصبی مرکزی بیماران MS ممکن است آنها را نسبت به اثرات رادیکال‌های آزاد آسیب‌پذیر کند [۲۰]. کمبود دو آنتی اکسیدان اسید اوریک و ویتامین E در بیماران MS مشاهده شده است [۳۹]. اسید

اوریک سدی در برابر استرس اکسیداتیو است [۲، ۷، ۳۹]. بنابراین تحقیقات بیشتر درباره‌ی NO، سایر رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌ها در آینده ضرورت دارد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت هوازی موجب کاهش شدت بیماری می‌شود. در تحقیق کاستلانو و همکاران EDSS بیماران MS پس از ۸ هفته فعالیت هوازی ۲۴٪ کاهش یافت و مقدار آن از ۳/۴ به ۲/۶ رسید [۴۰]. در پژوهش حاضر EDSS بیماران MS پس از ۸ هفته فعالیت هوازی از ۱/۶ به ۱/۴ کاهش یافت و این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود. دیویس و همکاران تأثیر ۱۵ هفته تمرین ورزشی به مدت ۳۰ دقیقه، ۳ بار در هفته و با شدت ۶۰٪ VO_{2peak} را بر زنان مبتلا به MS (۶ نفر گروه ورزش و ۶ نفر گروه کنترل) بررسی کردند. آنان تغییری در EDSS بیماران مشاهده نکردند [۱۳]. بجراندوتیر و همکاران تأثیر ۵ هفته تمرینات هوازی و قدرتی، ۳ جلسه در هفته را بر ۱۶ بیمار MS با EDSS کمتر از ۴ بررسی کردند. آنان نیز تغییر معنی‌داری در EDSS بیماران MS مشاهده نکردند [۳۶]. احتمالاً تفاوت در نتایج تحقیقات مذکور ناشی از تفاوت در نوع، مدت و شدت برنامه تمرینی و همچنین تفاوت در آزمودنی‌ها از نظر شدت بیماری و شرایط آزمون بوده است. تحقیقات نشان می‌دهد هرچه سطح ناتوانی بیماران MS بیشتر باشد (EDSS4) سطح NO نیز بالاتر است و افزایش سطح NO، باعث افزایش آسیب در این بیماران می‌شود [۲۳]. طبق مطالعات کاهش NO موجب کاهش شدت بیماری می‌شود [۴۱]. بنابراین در مطالعه حاضر احتمالاً کاهش NO موجب کاهش EDSS شده است.

تحقیقات نشان داده‌اند که آمادگی هوازی بیماران MS در نتیجه‌ی بی‌حرکی کاهش می‌یابد [۳۳]. بنابراین در تحقیق حاضر تأثیر ورزش بر آمادگی هوازی این بیماران بررسی شد. آزمون آماری نشان داد که ورزش تأثیر معنی‌داری بر VO_{2max} داشت. رودجرز و همکاران تأثیر ۲۴ هفته ارگومتر پا و دست، ۳ جلسه در هفته، به مدت ۳۰ دقیقه با شدت ۶۵ تا ۷۰٪ ضربان قلب بیشینه را بر ۱۸ بیمار MS با شدت ناتوانی

۱-۶/۵ بررسی کردند. این تمرینات باعث افزایش ۱۵٪ VO_{2max} شد [۴۲]. موسترت و همکاران تأثیر ۴ هفته دوچرخه‌ی ارگومتر به مدت ۳۰ دقیقه و ۵ بار در هفته را بر ۲۶ بیمار MS با شدت بیماری ۱-۶/۵ بررسی کردند. در تحقیق آنان VO_{2max} بیماران MS گروه آزمایش ۱۳٪ افزایش یافت در حالی که VO_{2max} گروه کنترل ۲٪ کاهش یافت. در مقابل گلزاری و همکاران در سال ۲۰۱۰ تأثیر ۸ هفته تمرین ورزشی ترکیبی شامل ۵ دقیقه گرم کردن، ۱۰ دقیقه تمرین کششی، ۲۰ دقیقه تمرین هوازی و ۱۰ دقیقه تمرینات آرام سازی را بر ۲۰ بیمار MS با EDSS ۴-۰ بررسی کردند. ارزیابی VO_{2max} پس از ۸ هفته تمرین ورزشی نشان داد که تغییر معنی‌داری در VO_{2max} مشاهده نشد. تحقیق حاضر از نظر برنامه‌ی تمرینی و همچنین نتیجه با تحقیق گلزاری و همکاران هم‌خوانی ندارد. در توجیه افزایش معنی‌دار VO_{2max} دو دلیل می‌توان بیان کرد. دلیل اول: برخی از تحقیقات نشان داده‌اند که VO_{2max} با EDSS رابطه‌ی عکس دارد، یعنی افزایش EDSS با کاهش VO_{2max} همراه است و بالعکس [۳۲]. بنابراین احتمالاً در پژوهش حاضر کاهش EDSS موجب افزایش VO_{2max} شده است. البته در این پژوهش رابطه دو متغیر مذکور بررسی نشده است. دلیل دوم: حداقل زمان لازم برای بهبود آمادگی هوازی ۸ هفته است [۴۰]. سازگاری‌های قلبی عروقی که با یک دوره تمرین استقامتی رخ می‌دهد باعث افزایش VO_{2max} می‌شوند [۳۲]. بنابراین در پژوهش حاضر احتمالاً سازگاری‌های قلبی عروقی ایجاد شده در اثر هشت هفته فعالیت هوازی باعث افزایش VO_{2max} شده است و می‌توان نتیجه گرفت که بیماران MS با ناتوانی کم تا متوسط قادرند آمادگی هوازی خود را مانند افراد سالم بهبود بخشند [۳۱]. البته سازگاری‌های قلبی عروقی در این پژوهش بررسی نشده است. بنابراین تحقیقات بیشتر درباره‌ی این سازگاری‌ها و تأثیر آنها بر VO_{2max} ، در آینده ضرورت دارد.

در مجموع نتایج تحقیق حاضر نشان داد که فعالیت هوازی

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد می‌باشد، بدین وسیله از مدیریت تربیت بدنی دانشگاه شیراز و کلیه بیمارانی که در تحقیق شرکت کردند قدردانی می‌گردد.

با شدت و مدت گزارش شده در تحقیق به دلیل عدم تأثیر معنی‌دار بر NO خون، با حفظ تعادل NO موجب کاهش EDSS و همچنین افزایش VO₂max بیماران می‌گردد. بنابراین به‌طور کلی می‌توان برنامه مذکور را به این بیماران توصیه نمود.

References

1. Motl RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple sclerosis*. 2005;11(4):459-463.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2000;343(13):938-952.
3. White LJ, Dressendorfer RH. Exercise and multiple sclerosis. *Sports medicine*. 2004;34(15):1077-1100.
4. Hafler DA. Multiple sclerosis. *The Journal of clinical investigation*. 2004;113(6):788-794.
5. Rowland LP. *Merritt's neurology*. Vol 719: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2005.
6. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2005;10(2):94-111.
7. Yadav V, Bourdette D. Complementary and alternative medicine: is there a role in multiple sclerosis? *Current neurology and neuroscience reports*. 2006;6(3):259-267.
8. White LJ, Castellano V. Exercise and brain health--implications for multiple sclerosis: Part 1--neuronal growth factors. *Sports medicine*. 2008;38(2):91-100.
9. Ortiz GG, Macias-Islas MA, Pacheco-Moises FP, Cruz-Ramos JA, Sustersik S, Barba EA, et al. Oxidative stress is increased in serum from Mexican patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Disease markers*. 2009;26(1):35-39.
10. Gonsette RE. Oxidative stress and excitotoxicity: a therapeutic issue in multiple sclerosis? *Multiple sclerosis*. 2008;14(1):22-34.
11. Koch M, Mostert J, Arutjunyan A, Stepanov M, Teelken A, Heersema D, et al. Peripheral blood leukocyte NO production and oxidative stress in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2008;14(2):159-165.
12. Iarlori C, Gambi D, Lugaresi A, Patrino A, Felaco M, Salvatore M, et al. Reduction of free radicals in multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate (Copaxone). *Multiple sclerosis*. 2008;14(6):739-748.
13. Davis SL, Subudhi AW, Vener JM, Petajan JH, White AT. Antioxidant Activity and Oxidative Damage Following Exercise Training in Individuals with Multiple Sclerosis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2004;36(5):S307.
14. Danilov AI, Andersson M, Bavand N, Wiklund NP, Olsson T, Brundin L. Nitric oxide metabolite determinations reveal continuous inflammation in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2003;136(1-2):112-118.
15. Kahl KG, Zielasek J, Uttenthal LO, Rodrigo J, Toyka KV, Schmidt HH. Protective role of the cytokine-inducible isoform of nitric oxide synthase induction and nitrosative stress in experimental autoimmune encephalomyelitis of the DA rat. *Journal of neuroscience research*. 2003;73(2):198-205.
16. Rozenfeld C, Martinez R, Seabra S, Sant'anna C, Goncalves JG, Bozza M, et al. *Toxoplasma gondii* prevents neuron degeneration by interferon-gamma-activated microglia in a mechanism involving inhibition of inducible nitric oxide synthase and transforming growth factor-beta1 production by infected microglia. *The American journal of pathology*. 2005;167(4):1021-1031.
17. Guzel NA, Hazar S, Erbas D. Effects of different resistance exercise protocols on nitric oxide, lipid peroxidation and creatine kinase activity in sedentary males. *Journal of sports science & medicine*. 2007;6(4):417-422.
18. Yang AL, Tsai SJ, Jiang MJ, Jen CJ, Chen HI. Chronic exercise increases both inducible and endothelial nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells of rat aorta. *Journal of biomedical science*. 2002;9(2):149-155.

19. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2000;14(12):1685-1696.
20. Miller E, Mrowicka M, Malinowska K, Zolynski K, Kedziora J. Effects of the whole-body cryotherapy on a total antioxidative status and activities of some antioxidative enzymes in blood of patients with multiple sclerosis-preliminary study. *The Journal of Medical Investigation*. 2010;57(1, 2):168-173.
21. White LJ, Castellano V. Exercise and brain health--implications for multiple sclerosis: Part II--immune factors and stress hormones. *Sports medicine*. 2008;38(3):179-186.
22. Acar G, Idiman F, Idiman E, Kirkali G, Cakmakci H, Ozakbas S. Nitric oxide as an activity marker in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2003;250(5):588-592.
23. Rejdak K, Eikelenboom M, Petzold A, Thompson E, Stelmasiak Z, Lazeron R, et al. CSF nitric oxide metabolites are associated with activity and progression of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(8):1439-1445.
24. Harris MB, Mitchell BM, Sood SG, Webb RC, Venema RC. Increased nitric oxide synthase activity and Hsp90 association in skeletal muscle following chronic exercise. *European journal of applied physiology*. 2008;104(5):795-802.
25. Niess AM, Sommer M, Schlotz E, Northoff H, Dickhuth HH, Fehrenbach E. Expression of the inducible nitric oxide synthase (iNOS) in human leukocytes: responses to running exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000;32(7):1220-1225.
26. Song W, Kwak HB, Kim JH, Lawler JM. 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*. 2009;64(5):540-549.
27. Zaros PR, Pires CE, Bacci M, Jr., Moraes C, Zanesco A. Effect of 6-months of physical exercise on the nitrate/nitrite levels in hypertensive postmenopausal women. *BMC women's health*. 2009;9:17.
28. Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D, et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Physical therapy*. 2007;87(5):545-555.
29. Asano M, Dawes DJ, Arafah A, Moriello C, Mayo NE. What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials? *Multiple sclerosis*. 2009;15(4):412-421.
30. Geddes EL, Costello E, Raivel K, Wilson R. 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*. 2009;20(1):5-12.
31. Patel D, Castellano V, McCoy S, Blazina A, White L. Aerobic exercise influence on coronary artery disease risk factors in multiple sclerosis. *The FASEB Journal*. 2007;21(6):A929.
32. Romberg A, Virtanen A, Aunola S, Karppi SL, Karanko H, Ruutiainen J. Exercise capacity, disability and leisure physical activity of subjects with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2004;10(2):212-218.
33. 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*. 2002;8(2):161-168.
34. Golzari Z, Shabkhez F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM. Combined exercise training reduces IFN-gamma 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):1415-1419.
35. Kurtzke J. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-1452. 1983.
36. Bjarnadottir OH, Konradsdottir AD, Reynisdottir K, Olafsson E. Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Multiple sclerosis*. 2007;13(6):776-782.
37. MS Australia. Strength and cardiorespiratory exercise for people with multiple sclerosis (MS). MS Practice for Health Professionals. nd Available at: <http://www.msaustralia.org.au/sites/default/files/strength.pdf> Accessed on Aug 9, 2014.
38. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(5):861-868.
39. Kanabrocki EL, Ryan MD, Hermida RC, Ayala DE, Scott GS, Murray D, et al. Altered circadian relationship between serum nitric oxide, carbon dioxide, and uric acid in multiple sclerosis. *Chronobiology international*. 2004;21(4-5):739-758.
40. Castellano V, Patel DI, White LJ. Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. *Journal of applied physiology*. 2008;104(6):1697-1702.
41. Garcion E, Sindji L, Nataf S, Brachet P, Darcy F, Montero-Menei CN. Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in rat by 1,25-dihydroxyvitamin D3 leads to early effects within the central nervous system. *Acta neuropathologica*. 2003;105(5):438-448.
42. Rodgers MM, Mulcare JA, King DL, Mathews T, Gupta SC, Glaser RM. Gait characteristics of individuals with multiple sclerosis before and after a 6-month aerobic training program. *Journal of rehabilitation research and development*. 1999;36(3):183-188.

The effect of eight weeks aerobic exercise training on nitric oxide level, disability status, and VO₂max in women with relapsing remitting multiple sclerosis

Hooshmandi Z¹, Nikseresht AR², *KoushkieJahromi M³, Ashjazadeh N², Salesi M⁴

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) can be influenced by environmental and internal factors. One of environmental factors which may be effective on MS is different programs of physical exercise. The aim of the study was to evaluate the effect of eight weeks of selected exercise training on serum nitric oxide (NO) level and disease activity (EDSS) in women with relapsing remitting MS.

Materials and methods: Subjects of the study included 27 women with relapsing remitting MS who participated in this study voluntarily and were randomly assigned to control (C), (N=12) or experimental groups (EX), (N=15). Subjects participated in progressive aerobic exercise on stationary bicycle at 60% to 80% of target heart rate, 3 day/week for 8 weeks. Serum NO concentrations were determined before and following 4th and 8th weeks of exercise training. EDSS and VO₂max were assessed using Kurtzke Expanded Disability Status Scale and Bruce tests respectively, before and after exercise training. To analysis data, factorial repeated measure analysis of covariance (ANCOVA) was used at p≤0.05 significant level.

Results: No significant difference was found in NO in EX group compared to C group. EDSS significantly decreased in EX group compared to C group and VO₂max increased significantly after 8 weeks aerobic exercise training in EX group compared to C group.

Conclusion: Physical training can be effective in improving MS through reduction of disease severity and increasing in VO₂max by maintaining the balance of NO.

Keywords: Aerobic Exercise, Nitric Oxide, Multiple Sclerosis

1. Instructor, Department of Exercise physiology, Payamenoor University, Yasooj, Iran

2. Associate professor, Department of neurology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

3. Associate professor, Department of Physical Education and Sport Science, Shiraz University, Shiraz, Iran (*Corresponding author)

4. Assistant professor, Department of Physical Education and Sport Science, Shiraz University, Shiraz, Iran