



تأثیر تمرینات فانکشنال ترکیبی بر سطوح سرمی IL-17، IL-10، خستگی و ترکیب بدنی زنان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

احسان حسینی: کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
محمد رضا ذوالفقار دیدنی: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی و حرکات اصلاحی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
بابک احمدی: استادیار، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
کاظم خدائی: دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران (✉نویسنده مسئول) k.khodaei@urmia.ac.ir

چکیده

کلیدواژه‌ها

تمرینات فانکشنال،
مولتیپل اسکلروزیس،
سایتوکاین‌های التهابی، خستگی،
ترکیب بدنی

زمینه و هدف: به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی به عنوان یک مداخله غیر دارویی پتانسیل خوبی برای درمان و کنترل بیماری‌های با التهاب عصبی به ویژه بیماری مولتیپل اسکلروزیس دارد. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرینات فانکشنال ترکیبی بر سطوح سرمی IL-17، IL-10، خستگی و ترکیب بدنی در زنان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس بود.

روش کار: پژوهش حاضر یک مطالعه نیمه تجربی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون است. ۲۰ زن مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس عود کننده-فروکش کننده به‌طور تصادفی به دو گروه تمرین فانکشنال ترکیبی و کنترل تقسیم شدند. تنها ۱۶ نفر توانستند تمام مراحل پژوهش حاضر را کامل کنند. گروه تمرین هشت هفته و هر هفته سه جلسه در یک برنامه تمرین فانکشنال ترکیبی شرکت کردند. خون‌گیری جهت تعیین سطوح سرمی IL-17 و IL-10 به روش الایزا در پیش و پس‌آزمون انجام شد. شدت خستگی و ترکیب بدنی به ترتیب با استفاده از مقیاس شدت خستگی (Fatigue Severity Scale-FSS) و روش آنالیز بایو الکتريکال ایمپدنس ارزیابی شد. برای آنالیز داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس ترکیبی (Mixed ANOVA) و آزمون‌های T مستقل و زوجی استفاده شد.

یافته‌ها: تمرینات فانکشنال ترکیبی منجر به کاهش معنی دار IL-17 و شدت خستگی نسبت به گروه کنترل و پیش‌آزمون شد. همچنین، باعث افزایش معنی دار IL-10 نسبت به گروه کنترل و پیش‌آزمون شد. درصد چربی بدن در گروه تمرین به‌طور معنی داری در گروه تمرین نسبت به پیش‌آزمون افزایش داشت. اما، وزن بدون چربی تغییر معنی داری در زنان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس نشان نداد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرینات فانکشنال ترکیبی که ماهیت کاربردی و قابلیت اجرا در منزل را دارد، با تغییرات در سایتوکاین‌ها اثرات ضدالتهابی مفیدی دارد. این امر می‌تواند منجر به کاهش شدت خستگی و بهبود عوارض ناشی از بیماری در بیماران مولتیپل اسکلروزیس شود. همچنین، باعث بهبود ترکیب بدنی در این افراد شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Hosseini E, Zolfaghar Didani M, Ahmadi B, Khodaei K. The effect of the combined functional training on serum levels of IL-17, IL-10, fatigue, and body composition in multiple sclerosis women. Razi J Med Sci. 2021;28(2):11-22.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Original Article

The effect of the combined functional training on serum levels of IL-17, IL-10, fatigue, and body composition in multiple sclerosis women

Ehsan Hosseini: MSc in Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

Mohammadreza Zolfaghar Didani: Assistant Professor of Sport Physiology and corrective exercises, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

Babak Ahmadi: Assistant Professor of Neurosurgery, Faculty of Medical Sciences, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Kazem Khodaei: Assistant Professor of Sport Physiology and corrective exercises, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran (*Corresponding author) k.khodaei@urmia.ac.ir

Abstract

Background and Aims: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease and chronic inflammation of the central nervous system that is associated with inflammation, demyelination, and destruction of axons. These symptoms potentially harmed the quality of life and day-to-day activities in MS persons. Therefore, therapeutic interventions that modulate the immunity system can help to relieve these symptoms and prevent disease progression. Pro-inflammatory cytokines such as interleukine-17 (IL-17) and anti-inflammatory cytokines such as interleukine-10 (IL-10) have an important role in MS progression. Exercise training as non-pharmaceutical intervention seems to have a good potential for the treatment and control of neuroinflammation disease symptoms, especially MS via upregulation of cytokines. Fatigue one of the common symptoms in MS peoples that correlated with cytokines. However, the effectiveness of exercise training types on MS peoples not investigated obviously. Recently, the use of functional training has become common in patients and the elderly. Previous studies were reported efficiency of this functional training for rehabilitation, physical fitness, and wellness. Functional training are any exercises that tried to train the muscles in coordinated, multi-axis, multi-articulated movement patterns, with dynamic tasks and by constantly changing the support base of the movement to improve performance. TRX suspension training, elastic band training, and rhythmic aerobic are components of functional training. To our knowledge, no study has investigated the effect of functional training with TRX suspension training, elastic band training, and rhythmic aerobic training on inflammatory factors, fatigue, and body composition in MS persons. Therefore, the purpose of the present study was to investigate of the effect of the combined functional training on serum levels of IL-17, IL-10, fatigue, and body composition in MS women.

Methods: Twenty relapsing-remitting MS women with expanded disability status scale (EDSS) <5.0. The participant EDSS evaluated by an experienced neurologist. Inclusion criteria were the lack of regular exercise, no relapse of the disease for the last six months, lack of pregnancy, non-smoking, non-addiction to drugs and alcohol, no history of cardiovascular, metabolic, mental, cancer, and orthopedic diseases. Exclusion criteria were relapse of disease, inability to performing training program, and had signs of any diseases. Participants were randomly divided into combined functional training and control group. Just 16 subjects could complete all stages of the present study. The combined functional training group participated in eight weeks with 3 days per week. After standard warm-up, subjects performed rhythmic aerobic training with an intensity of 55-70% of maximum heart rate. Session duration was 15 minutes (min) in the 1 and 2 weeks and 20 min from the 3-8 weeks. Afterwards, resistance training includes of elastic band training, TRX suspension training, and bodyweight training performed after 5-10 min resting break. Participants used one of the resistance training modes after aerobic training in each session. They performed 1 set in 1-4

Keywords

Functional Training,
Multiple Sclerosis,
Inflammatory cytokines,
Fatigue,
Body Composition

Received: 02/01/2021

Published: 25/04/2021

weeks and 2 sets in 5-8 weeks. 1-2 min of resting breaks were considered between the exercises and sets. Elastic band exercises include of flexion of biceps, triceps, and thigh muscles. Training intensity was determined by color and elongation rate of the bands. Participants were used of blue color Theraband according to their condition and ability (25-100% elongation with a resistance of 1.3 to 2.3 kg). TRX suspension exercises also include of rowing, squat, lung, and sit-ups. Bodyweight training was consisting of active and passive movements to strengthen and improve the balance of arms, legs, and trunk. After main training, standard cool-down was done. The training intensity was monitored every week by the Borg 6-20 category rate of perceived exertion (RPE) scale. The RPE for first 4 weeks was light to moderate (10-13), and the last 4 weeks intensity was moderate to hard (13-16). The control group had no regular physical activity during this period. Blood samples were taken 48 hours before and after the training intervention from all participants in pre and posttest to determine serum levels of IL-17 and IL-10 by electrochemiluminescence enzyme-linked immunosorbent assay method with commercial ELISA kits (Shanghai crystal day biotech co, China). Fatigue severity and body composition were evaluated using a fatigue severity scale (FSS) questionnaire and bioelectrical impedance analyses (BIA) method by Inbody-3 device made in Korea, respectively. For data analyses, two-way mixed ANOVA with independent and paired samples T-tests were used. A significant time X group interaction in the multivariate tests of the ANOVA was considered to indicate a significant training effect. Delta changes (posttest-pretest) were calculated and analyzed for variables that have significant differences in between-subjects factor. The significance level in all analyses was set at $P \leq 0.05$.

Results: Mixed ANOVA analysis indicated significant differences in time x group interaction between IL-10, IL-17, and fatigue. Between-group changes showed that combined functional training resulted in a significant reduction of IL-17, fatigue, and significant increase in IL-10 levels compared with the control group. Time interaction demonstrated significant changes in IL-10, IL-17, fatigue and body-fat percentage. IL-17, fatigue, and body-fat percentage in the combined functional training group were significantly decreased compared with the pre-test. IL-10 in the combined functional training group was significantly increased compared with the pre-test. However, fat-free mass did not change significantly in multiple sclerosis women.

Conclusion: Today, aerobic, anaerobic, and resistance exercise has been considered as the most promising non-pharmacological treatment for MS patients with disabilities to reduce fatigue and depression and improve the quality of life of these people without aggravating symptoms. Previous studies have reported that exercise may have indirect anti-inflammatory effects and may be useful in the activity of the MS immune system. Exercise can mediate immune function through local and systemic production of cytokines. With the results obtained after eight weeks of combined functional training in the present study, it can be concluded that the selected functional training along with a benefiting variety of training and combination of applied exercises, could reduce and prevent the exacerbation of symptoms such as fatigue. It was also effective in reducing inflammatory markers and may be effective in reducing disease progression, nerve cell destruction and reducing disease relapsing. It also reduced body-fat percentage. Therefore, the combined functional training program which has a home-base nature, can be recommended to MS patients along with another medical intervention to control and treatment of the disease symptoms.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Hosseini E, Zolfaghar Didani M, Ahmadi B, Khodaei K. The effect of the combined functional training on serum levels of IL-17, IL-10, fatigue, and body composition in multiple sclerosis women. *Razi J Med Sci.* 2021;28(2):11-22.

*This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

مقدمه

بیماری است و طبق مطالعات ۹۰-۷۰٪ بیماران خستگی را تجربه می‌کنند (۷) و بیش از ۵۰٪ خستگی روزانه را گزارش کرده‌اند که در طول روز تشدید می‌شود (۸). این خستگی می‌تواند اولیه باشد. به این معنی که در نتیجه تولید و آزاد شدن سایتوکین‌ها و دیگر میانجی‌ها به نقاط التهابی و اختلال عملکردی هورمون‌های درون‌ریز عصبی باشد. خستگی می‌تواند از نوع ثانویه باشد که به دنبال اختلال در عملکرد حرکتی، درد و یا عوارض داروهای مصرفی حاصل گردد (۹).

نقش اصلی سایتوکین‌های پیش التهابی در پاتوژنز بیماری MS، آن‌ها را به یک هدف اساسی و مهم در روش‌های درمانی تبدیل می‌کند. نتایج تحقیقات موبد آن است که فعالیت ورزشی منظم می‌تواند به عنوان یک روش درمانی ضدالتهابی در افرادی که به بیماری‌های التهابی مزمن مبتلا هستند، قابل استفاده باشد. به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی پتانسیل درمانی خوبی برای درمان بیماری‌های با التهاب و تخریب عصبی دارا است (۲). شمار زیادی از مطالعات تاثیر تمرینات ورزشی را در مبتلایان به MS با تمرینات هوازی، مقاومتی و تمرینات ترکیبی بررسی کرده‌اند که نتایج مطلوب ولی بعضاً ناهمسویی به دست آمده است. به عنوان مثال آلوارنگا-فیلو و همکاران بعد از ۱۲ هفته تمرینات ترکیبی در بیماران MS کاهش خستگی، افزایش IL-10 و عدم تغییر معنی‌دار IL-17 را گزارش کردند (۱۰). گلزاری و همکاران نشان دادند که غلظت پلاسمایی IL-17 بعد از هشت هفته تمرینات ترکیبی کاهش معنی‌دار را در بیماران MS نشان داد (۲). در مطالعه کیرکیگارد و همکاران نیز ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی با شدت بالا در بهبود خستگی بیماران MS موثر بود، اما بر میزان IL-17 تاثیر معنی‌داری نداشت (۱۱). مختارزاده و همکاران عدم تغییر معنی‌دار IL-10 را بعد از هشت هفته تمرینات هوازی اینتروال مشاهده کردند (۱۲). به تازگی، استفاده از تمرینات فانکشنال در بیماران و افراد مسن رایج شده است. تمرینات فانکشنال به تمریناتی گفته می‌شود که تلاش دارد عضلات را در الگوهای حرکتی هماهنگ، چند محوره، چند مفصلی، با وظایف پویا و با تغییر مداوم در پایه حمایتی حرکت برای بهبود عملکرد تمرین دهد (۱۳ و ۱۴). تمرین تعلیقی TRX، تمرین مقاومتی با کش الاستیکی و

مولتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis-MS) یک بیماری خودایمنی و التهاب مزمن دستگاه عصبی مرکزی (Central nerve system-CNS) است و با التهاب، دمیالینه شدن و تخریب آکسون‌ها همراه است (۱). این بیماری در درجه اول یک اختلال التهابی است و فرآیندهای التهابی در آن به طور عمده توسط سایتوکین‌های (Cytokines) پیش‌التهابی، کموکاین‌ها (Chemokines) و دیگر میانجی‌ها وساطت می‌شود (۲). میزان سایتوکین‌های پیش التهابی و ضد التهابی به عنوان تنظیم‌کننده‌های اصلی دستگاه ایمنی - با فعالیت بیماری MS ارتباط دارد؛ به گونه‌ای که اختلال تنظیمی حاد در تعادل بین سایتوکین‌ها یکی از فاکتورهای کلیدی به هنگام عود بیماری می‌باشد که منجر به ضایعات التهابی حاد در بیماران MS می‌شود (۳). اینترلوکین-۱۷ (IL-17) یکی از سایتوکین‌های پیش‌التهابی است که در سرم بیماری‌های خودایمنی شناسایی شده است و مقدار آن در خون و مایع مغزی-نخاعی افراد مبتلا به MS زیاد است (۴). همچنین، در تخریب سد خونی-مغزی و التهاب مزمن CNS نقش دارد و محرک قوی بیان سایتوکین‌های پیش‌التهابی است که سبب التهاب مزمن CNS و تشکیل ضایعات می‌شود (۵). اینترلوکین-۱۰ (IL-10) نیز به عنوان یک سایتوکین ضدالتهابی با کاهش التهاب در بیماری MS مرتبط است و تشدید علائم ممکن است منجر به کاهش تولید IL-10 شود و در نتیجه مقادیر پایه‌ای آن به طور معنی‌داری در بیماران MS کمتر است (۴). میزان تخریب سلول‌های عصبی و میزان التهاب در بیماری MS با میزان توانایی جسمانی و شناختی افراد ارتباط دارد (۵)؛ به طوری که از بین رفتن میلیون، اولیگودندروسیت‌ها و آکسون‌ها در MS منجر به اختلالات نورولوژیکی شامل اسپاسم عضلانی، ضعف، اختلال بینایی، اختلالات راه رفتن و هماهنگی، لرزش، آتاکسی، مشکلات حسی و اختلال مثانه می‌شود. ترکیبی از این علائم ممکن است منجر به سبک زندگی غیرفعال یا بی‌حرکی شود که در زندگی آینده افراد با افزایش ضعف عضلانی، خستگی، کاهش ظرفیت عملکردی و خطرات تهدید کننده سلامتی مرتبط باشد (۶). از طرفی، خستگی یکی از رایج‌ترین و ناتوان علائم

مبتلا به MS (نوع عودکننده-فروکش کننده) با مقیاس وضعیت ناتوانی توسعه یافته (Expanded Disability Status Scale-EDSS) کمتر از ۵ است که عضو انجمن MS استان آذربایجان غربی بودند و بیماری آن‌ها توسط پزشک متخصص مغز و اعصاب تایید شده است. از جمله معیارهای ورود به این پژوهش می‌توان به عدم داشتن فعالیت ورزشی منظم و عدم عود بیماری حداقل در ۶ ماه گذشته، عدم سابقه ابتلا به انواع بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های متابولیکی، بیماری‌های روانی، انواع سرطان‌ها، بیماری‌های ارتوپدیک مثل زانوردرد، آرتروز و یا هر گونه آسیب و مشکل جسمی دیگر، عدم بارداری، عدم استعمال دخانیات، عدم اعتیاد به مواد مخدر و الکل و قرص‌های روان‌گردان و تمایل به شرکت در طرح پژوهش اشاره کرد. این موارد با استفاده از سابقه پزشکی افراد در انجمن مورد بررسی قرار گرفت. پس از جلسه آشناسازی بیماران با پروتکل تمرین و آزمون‌گیری و اهداف پژوهش، از میان بیمارانی که شرایط لازم برای شرکت در پژوهش را داشتند ۲۰ زن مبتلا به MS به صورت داوطلبانه و با امضای رضایت نامه کتبی در پژوهش حاضر شرکت کردند و میزان EDSS آن‌ها توسط پزشک متخصص مغز و اعصاب تعیین گردید. سپس، به روش تصادفی این افراد به دو گروه تمرین (۱۰ نفر) و کنترل (۱۰ نفر) تقسیم شدند که در نهایت ۱۶ نفر (۸ نفر گروه تمرین و ۸ نفر گروه کنترل) توانستند به طور کامل تمامی مراحل پژوهش را به اتمام رسانند. ۴۸ ساعت قبل از شروع و بعد از اتمام دوره تمرین، خون‌گیری و اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتریکی شرکت‌کنندگان شامل قد، وزن و شاخص توده بدنی که با استفاده از قدسنج و ترازو (Seca، ساخت آلمان)، میزان خستگی با استفاده از پرسش‌نامه مقیاس شدت خستگی (Fatigue Severity Scale-FSS) و ترکیب بدنی با استفاده از روش آنالیز بایو الکتریکال ایمپدانس (Bioelectrical impedance analysis-BIA) و دستگاه Inbody-3 ساخت کشور کره جنوبی اندازه‌گیری شد. طبق مطالعه شاهواروقی فراهانی و همکاران این مقیاس دارای روایی و پایایی خوب (بالای ۰.۹۰) در بیماران MS بود (۲۰). مدت زمان ابتلا به بیماری توسط خودگزارشی بیمار ثبت گردید که شاخص‌های توصیفی آزمودنی‌ها در جدول ۱

تمرین هوازی ریتمیک به دلیل ماهیت کاربردی بودن و قابلیت اجرایی و درگیری همزمان چند مفصل و جز تمرینات فانکشنال محسوب می‌شوند. تمرینات تعلیقی TRX بر اساس سه اصل اساسی مقاومت برداری، پایداری و نوسان شکل می‌گیرد که باعث به کارگیری همزمان چند مفصل و عضله می‌گردد و جز فعالیت‌های ورزشی چند منظوره محسوب می‌شود (۱۵). تمرینات با کش الاستیکی نیز جز تمرینات فانکشنال است که برای بهبود قدرت عضلات گزارش شده است و نیاز به سطح انرژی مختلفی برای جلوگیری از کسالت و به حداکثر رساندن تاثیرات تمرین دارد. نتایج به دست آمده از این تمرین باعث ایجاد تغییراتی در آمادگی جسمانی، توانایی راه رفتن، بهبود تعادل، کاهش ناراحتی در عضلات فوقانی و تحتانی، بهبود درجه پیوستگی در انحنای ستون فقرات و اختلالات عضلانی شده است (۱۶ و ۱۷). تمرین فانکشنال از دیگر تمرینات هوازی ریتمیک است. تمرینات هوازی باعث بهبود عملکرد جسمانی از جمله قدرت و استقامت عضلانی، انعطاف پذیری، تعادل و بهبود شاخص‌های قلبی-عروقی می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که انجام برنامه تمرینی با ریتم هماهنگ تاثیر تمرینات هوازی را بیشتر می‌کند (۱۸ و ۱۹). در بررسی‌ها انجام شده، مطالعه‌ای که تاثیر تمرینات فانکشنال ترکیبی با استفاده از تمرین تعلیقی TRX، تمرین با کش الاستیکی و تمرین هوازی ریتمیک را بر سایتوکین‌ها و خستگی در بیماران MS بررسی کرده باشد، یافت نشد. تنها چندین مطالعه تاثیر تمرینات ترکیبی معمول را بر سایتوکین‌ها و خستگی در بیماران MS را بررسی کرده‌اند که اغلب نتایج ناهمسو و در برخی موارد حتی ضد و نقیض بود. بنابراین، هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر ۸ هفته تمرینات فانکشنال ترکیبی بر سطوح سرمی IL-17، IL-10، میزان خستگی و ترکیب بدنی در زنان مبتلا به MS بود.

روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون است. این پژوهش با کد ۱۳۶۰۰۶۳ در سامانه پژوهشگاه علوم و فناوری ایران (ایراندک) ثبت شده است. جامعه آماری شامل زنان

تمرین هوازی اجرا می‌شد (جلسه اول هفته با تمرین با کش تراباند، جلسه دوم هفته تمرین تعلیقی TRX و جلسه سوم هفته تمرین مقاومتی با وزن بدن). تعداد تکرارها از هفته اول تا چهارم یک ست ۱۴-۸ تکراری و از هفته پنجم تا هشتم دو ست ۱۴-۸ تکراری بود. بین اجرای حرکات و ست‌ها یک تا دو دقیقه استراحت در نظر گرفته شده بود. رنگ آبی کش تراباند با توجه به شرایط و توانایی افراد انتخاب شد و با توجه به درصد کشش و مقاومت مربوط به هر درصد کشش (۱۰۰-۲۵٪ کشش با مقاومت ۱/۳ تا ۳/۲ کیلوگرم) به تمرین پرداختند. تمرینات با کش تراباند شامل تمرینات جلو بازو، پشت بازو، ابدکشن و فلکشن ران بود. تمرینات تعلیقی TRX نیز شامل پارویی بالایی، اسکات، لانژ کمکی و درازنشست کمکی بود. تمرینات با وزن بدن نیز شامل لگد زدن به بالا و پایین و جلو و عقب، چهار دست و پا خم شدن و بالا آوردن دست در جلوی بدن و بالا آوردن پا به صورت صاف و ترکیبی از حرکت بالا آوردن دست و پای مخالف در حالت چهار دست و پا بود. تمرینات در هر دو سمت بدن انجام می‌شد. هر دو هفته یک بار به شدت تمرینات افزوده می‌شد. فشار کار جلسه تمرینی هر دو هفته یک بار با استفاده از مقیاس درک فشار کار بورگ (RPE) ۲۰-۶ نمره‌ای کنترل می‌شد. در چهار هفته اول فشار کار تمرینات سبک تا

نشان داده شده است. محدودیت‌های تحقیق حاضر عدم کنترل دارویی و تغذیه‌ای بیماران با توجه به شرایط خاص بیماری‌شان بود. قبل از شروع دوره تمرینی افراد به مدت سه جلسه با تمرینات و نحوه اجرای تمرینات آشنا شدند. سپس گروه تمرین به مدت هشت هفته در جلسات تمرینات ترکیبی کاربردی شرکت کردند. گروه کنترل نیز در این مدت در هیچ برنامه فعالیت ورزشی منظمی شرکت نداشتند.

پروتکل تمرینی در جدول ۲ نشان داده شده است. تمرین سه جلسه در هفته (یک روز در میان) اجرا می‌شد. برنامه یک جلسه تمرین به این صورت بود: ابتدا مرحله گرم کردن که شامل حرکات کششی ایستا و پویا و حرکات جنبشی بود. سپس، تمرینات ترکیبی و در انتها مرحله سرد کردن بود. تمرینات ترکیبی شامل تمرینات هوازی ایروبیگ ریتمیک به صورت اجرای حرکات مجزا (عدم اجرای حرکات زنجیره وار) همراه با موسیقی و با شدت ۷۰-۵۵٪ ضربان قلب بیشینه، به مدت ۱۵ دقیقه در هفته اول و دوم و ۲۰ دقیقه از هفته سوم تا هشتم بود. ضربان قلب با استفاده از ضربان‌سنج پلار (X-trainer plus ساخت کشور چین) کنترل می‌شد. بعد از تمرینات هوازی ۱۰-۵ دقیقه وقفه استراحتی بود و سپس تمرینات مقاومتی اجرا می‌شد. در هر جلسه از هفته یک نوع تمرین مقاومتی بعد از

جدول ۱- توصیف آماری ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها

گروه	سن (سال)	قد (سانتی‌متر)	وزن (کیلوگرم)	شاخص توده بدنی (kg/m^2)	EDSS	مدت بیماری (سال)
تمرین	۳۳/۶±۵۰/۳۷	۱۵۸/۳±۴۲/۸۵	۶۴/۱۵±۸۱/۷۸	۲۶/۵±۱۶/۹۴	۳/۱±۰۶/۲۰	۱۰/۳±۲۵/۳۷
کنترل	۳۶/۶±۷۶/۸۰	۱۵۵/۳±۶۲/۳۲	۶۹/۱۱±۹۷/۷۸	۲۸/۴±۹۲/۹۴	۳/۱±۰۰/۱۰	۱۰/۳±۰۰/۸۵

جدول ۲- پروتکل تمرینی

هفته اول و دوم	هفته سوم و چهارم	هفته پنجم و ششم	هفته هفتم و هشتم
تمرینات ایروبیگ ریتمیک: ۱۵ دقیقه در هر سه جلسه در هفته با شدت ۵۵٪ HRmax (تنوع حرکتی در جلسات تمرینی در هفته). تمرینات مقاومتی: جلسه ۱: تمرینات با کش، جلسه ۲: تمرینات TRX، جلسه ۳: تمرینات با وزن بدن.	تمرینات ایروبیگ ریتمیک: ۲۰ دقیقه در هر سه جلسه در هفته با شدت ۶۰٪ HRmax (تنوع حرکتی در جلسات تمرینی در هفته). تمرینات مقاومتی: جلسه ۱: تمرینات با کش، جلسه ۲: تمرینات TRX، جلسه ۳: تمرینات با وزن بدن.	تمرینات ایروبیگ ریتمیک: ۲۰ دقیقه در هر سه جلسه در هفته با شدت ۶۵٪ HRmax (تنوع حرکتی در جلسات تمرینی در هفته). تمرینات مقاومتی: جلسه ۱: تمرینات با کش، جلسه ۲: تمرینات TRX، جلسه ۳: تمرینات با وزن بدن.	تمرینات ایروبیگ ریتمیک: ۲۰ دقیقه در هر سه جلسه در هفته با شدت ۷۰٪ HRmax (تنوع حرکتی در جلسات تمرینی در هفته). تمرینات مقاومتی: جلسه ۱: تمرینات با کش، جلسه ۲: تمرینات TRX، جلسه ۳: تمرینات با وزن بدن.
یک ست ۱۰-۸ تکراری	یک ست ۱۴-۱۰ تکراری	دو ست ۱۰-۸ تکراری	دو ست ۱۴-۱۰ تکراری

۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون تحلیل واریانس ترکیبی که در جدول شماره ۳ ارائه شده است نشان داد که اثر متقابل زمان و گروه (زمان X گروه) تنها در شاخص‌های IL-17، IL-10 و خستگی تفاوت معنی داری داشت. در ادامه نتایج آزمون T مستقل و زوجی نشان داد که تمرینات فانکشنال ترکیبی سبب کاهش معنی داری در غلظت سرمی IL-17 شد ($P=0/001$)، به طوری که بعد از هشت هفته تمرین میزان IL-17 سرمی در گروه تمرین ۱۸/۲۴ درصد کاهش یافت (شکل ۱ الف). نتایج تغییرات درون گروهی کاهش معنی دار مقادیر IL-17 را در گروه تمرینی و عدم تفاوت معنی دار در گروه کنترل را نسبت به پیش آزمون نشان داد (مقادیر P به ترتیب ۰/۰۰۱ و ۰/۸۲). نتایج گروه تمرین افزایش معنی دار غلظت سرمی IL-10 را نسبت به گروه کنترل نشان داد ($P=0/003$)، به طوری که افزایش ۲۴/۸۷ درصدی در گروه تمرین مشاهده شد (شکل ۱ ب). نتایج تغییرات درون گروهی افزایش معنی دار مقادیر IL-10 را در گروه تمرینی و عدم تفاوت معنی دار در گروه کنترل را نشان

متوسط (۱۳-۱۰) و در هفته‌های آخر فشار کار تمرینات در حد متوسط تا سخت (۱۳-۱۶) بود.

نمونه‌گیری خونی و تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی:

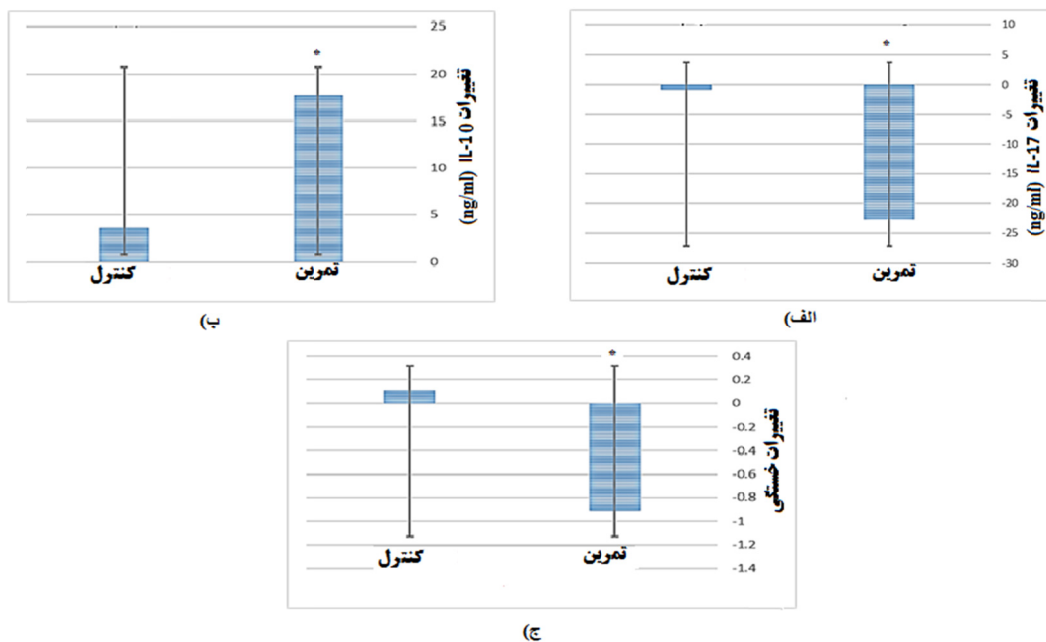
پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، ۴۸ ساعت قبل و بعد از دوره تمرینی، از سیاهرگ بازویی هر فرد به میزان پنج میلی لیتر خون گرفته شد و بعد از سانتریفیوژ نمونه‌های سرمی برای انجام آزمایش‌ها در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. اندازه‌گیری غلظت‌های سرمی IL-17 و IL-10 با استفاده از کیت‌های مخصوص شرکت SHANGHAICRYSTAL DAY BIOTECH CO.,LTD و با روش ELISA صورت گرفت.

روش آماری: برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و همگنی واریانس‌ها از آزمون لوون استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس ترکیبی (MIXED ANOVA) با دو سطح زمان (پیش آزمون- پس آزمون) و گروه (تمرین و کنترل) استفاده شد. سپس، برای بررسی تفاوت درون گروهی پیش آزمون- پس آزمون از آزمون آماری T زوجی و برای تعیین تفاوت بین گروهی (از اختلاف پیش آزمون و پس آزمون) آزمون T مستقل استفاده گردید. تحلیل آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ و در سطح خطای آلفای

جدول ۳- نتایج آماری آزمون‌های تحلیل واریانس ترکیبی

متغیرها	گروه‌ها	پیش آزمون (میانگین±انحراف استاندارد)	پس آزمون (میانگین±انحراف استاندارد)	اثر متقابل	مقادیر p
IL-17 (ng/ml)	تمرین	۱۲۵/۹±۴۲/۲۱	۱۰۲/۶±۸۲/۱۳*	زمان	۰/۰۱
	کنترل	۱۱۹/۷±۴۰/۴۱	۱۱۸/۱۴±۵۷/۵۶	گروه	۰/۰۸
IL-10 (ng/ml)	تمرین	۷۳/۷±۸۴/۰۱	۹۱/۶±۶۸/۳۵*	زمان X گروه	۰/۰۱
	کنترل	۶۹/۱۵±۱۹/۸۸	۷۲/۲۲±۸۹/۲۳	زمان	۰/۱۱
خستگی (FSS)	تمرین	۳/۱±۳۸/۵۰	۲/۱±۴۶/۰۱*	گروه	۰/۰۰۳
	کنترل	۴/۰±۷۱/۸۹	۴/۰±۸۱/۸۲	زمان X گروه	۰/۰۰۶
در صد چربی بدن (%)	تمرین	۳۳/۶±۴۲/۸۵	۳۰/۷±۹۰/۴۷*	زمان	۰/۰۱
	کنترل	۳۸/۴±۰۱/۳۹	۳۷/۴±۴۱/۳۰	گروه	۰/۰۸
وزن بدون چربی (kg)	تمرین	۳۹/۴±۷۶/۳۴	۴۰/۳±۱۰/۲۶	زمان X گروه	۰/۱۰
	کنترل	۴۲/۴±۹۴/۶۰	۴۲/۴±۶۲/۱۸	زمان	۰/۹۸
				گروه	۰/۲۰
				زمان X گروه	۰/۳۸

* نشان دهنده تفاوت معنی داری نسبت به گروه کنترل. † نشان دهنده تفاوت معنی دار نسبت به پیش آزمون



شکل ۱- (الف) تغییرات IL-17، (ب) تغییرات IL-10، (ج) تغییرات خستگی. * نشان دهنده تغییر معنی داری نسبت به گروه کنترل.

اینترلوکین‌های ۱۰ و ۱۷ در گروهی از زنان مبتلا به MS مورد مطالعه قرار گرفت. همان‌طور که مطالعات پیشین گزارش کرده‌اند فعالیت ورزشی ممکن است به طور غیرمستقیم اثرات ضدالتهابی داشته باشد و بتواند در فعالیت دستگاه ایمنی بیماری MS که فرآیندهای التهابی در آن دخیل هستند، مفید واقع شود. ورزش می‌تواند عملکرد سیستم ایمنی را از طریق تولید موضعی و سیستمیک سایتوکین‌ها میانجی‌گری کند. بنابراین، کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی و افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی با درمان فارماکولوژیکی یا حتی فعالیت ورزشی، برای بیماری MS مفید خواهد بود (۲۱). مطالعات پیشین بیان کرده‌اند که با کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی نوروپلاستیستی تحریک شده و یا از تخریب عصبی جلوگیری می‌شود که از این طریق روند پیشرفت بیماری کند می‌شود (۵).

یافته‌های حاصل از پژوهش حاضر نیز حاکی از کاهش معنی‌دار مقادیر سرمی IL-17 (سایتوکین پیش‌التهابی) و افزایش معنی‌دار سطوح سرمی IL-10 (سایتوکین ضدالتهابی) است. نتایج برخی مطالعات با مطالعه حاضر ناهمسو است و البته تعداد مطالعات انجام شده در تمرینات ترکیبی در بیماران MS نیز اندک است. به عنوان مثال، آلوارنگا-فیلوو و همکاران بعد از ۱۲

داد (مقادیر P به ترتیب ۰/۰۰۱ و ۰/۲۴). از دیگر یافته‌های پژوهش حاضر کاهش معنی‌دار شدت خستگی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل بود ($P=0/006$)، که ۲۲/۶۶ کاهش را در گروه تمرین نشان داد (شکل ۱ج). نتایج تغییرات درون گروهی برای گروه تمرین کاهش معنی‌دار و برای گروه کنترل عدم تفاوت معنی‌دار را نشان داد (مقادیر P به ترتیب ۰/۰۰۵ و ۰/۶۴). همچنین، افزایشی معادل ۳/۱۱ درصد در میزان خستگی گروه کنترل مشاهده شد. درصد چربی بدن تنها در گروه تمرین فانکشنال ترکیبی تفاوت معنی داری نسبت به پیش‌آزمون داشت ($P=0/01$)، اما وزن بدون چربی تغییر معنی‌داری نداشت.

بحث

امروزه تمرین ورزشی به روش هوازی، بی‌هوازی یا مقاومتی به عنوان امیدبخش‌ترین درمان غیرفارماکولوژیکی برای بیماران MS بدون ناتوانی و یا با ناتوانی متوسط مورد توجه قرار گرفته است که برای کاهش خستگی و افسردگی و بهبود کیفیت زندگی این افراد بدون تشدید علائم بیماری کمک کننده باشد (۱۰). در پژوهش حاضر، تاثیر تمرینات فانکشنال ترکیبی بر خستگی، ترکیب بدنی و میزان

دارد (اثر مستقیم). سلول‌های T_{regs} از فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی جلوگیری کرده و سایتوکین‌های ضدالتهابی مثل IL-10 را تولید می‌کنند (۲۴). لذا، پروتکل تمرینی پژوهش حاضر محتمل است با کاهش توده چربی و بهبود اختلالات حرکتی و جسمانی و به دنبال آن افزایش آمادگی جسمانی افراد، در تعدیل پاسخ‌های ایمنی نقش داشته باشد و می‌تواند در کنترل و کند کردن روند پیشرفت بیماری دخیل باشد. همچنین چون هنوز مشخص نشده است که چه شدت و مدتی از تمرین برای بهبود بیماری مناسب است و عواملی چون نوع تمرین و سطح قبلی آمادگی جسمانی ممکن است بر نتایج تأثیر گذار باشد، با توجه به نتایج این پژوهش، به نظر می‌رسد تمرینات فانکشنال ترکیبی بتواند برخلاف تمرینات مجزای مقاومتی و هوازی مرسوم تأثیر بهتری بر غلظت‌های سایتوکینی و عملکرد دستگاه ایمنی در بیماران MS داشته باشد. با این حال با توجه به پیچیدگی و چندگانه بودن علل بیماری و دخیل بودن سایتوکین‌های بسیاری در فرآیند التهاب، بهتر است بررسی‌های بیشتری در این زمینه صورت گیرد.

در این پژوهش، شدت خستگی بیماران MS کاهش معناداری را نشان داد که حاکی از اثر مثبت تمرینات فانکشنال ترکیبی در این بیماران است. در بررسی تمرینات ترکیبی بر شاخص خستگی آلوارنگا-فیلو و همکاران بعد از ۱۲ هفته تمرین کاهش معنی‌دار خستگی را گزارش کردند و علت را به تأثیر مفید و پتانسیل برنامه تمرینی در تعدیل سایتوکین‌های پیش‌التهابی در بیماران MS بیان کردند (۱۰). اوزکول و همکاران نیز بهبود خستگی را بعد از هشت هفته تمرینات ترکیبی هوازی و پیلاتس گزارش کردند (۲۵). لنگسکاو-کریستنسن و همکاران در یک مطالعه مروری بیان کردند که فعالیت ورزشی ممکن است به روش‌های مختلفی در کاهش خستگی بیماران MS نقش داشته باشد. فعالیت ورزشی با کاهش تخریب سلول‌های عصبی، بهبود شکل‌پذیری سیناپسی و تولید سلول‌های عصبی تغییراتی در دستگاه عصبی مرکزی ایجاد می‌کند. همچنین، با کاهش التهاب از طریق افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی تغییرات ایمنولوژیکی مناسبی ایجاد کرده و تأثیر بر عملکرد محور هیپوتالاموس-

هفته تمرین ترکیبی (مقاومتی پیش‌رونده و هوازی) افزایش IL-10 را گزارش کردند، درحالی‌که آلوارنگا-فیلو و همکاران و کیرکیگارد و همکاران با انجام تمرینات شدید مقاومتی تغییر معنی‌داری را در سطح IL-17 مشاهده نکردند (۱۰ و ۱۱). غلظت پلاسمایی IL-17 بعد از هشت هفته تمرینات ترکیبی توسط گلزاری و همکاران کاهش معنی‌داری را در بیماران MS نشان داد. به‌طوری‌که آن‌ها پیشنهاد کردند که تمرینات ترکیبی اثرات ضدالتهابی مفیدی در تولید IL-17 پلاسما و سلول‌های تک‌هسته‌ای جریان خون محیطی (Peripheral blood mononuclear cell (PBMC)) دارد و ممکن است سایتوکین‌های التهابی را تحت تأثیر قرار دهد (۲). رحیمی نیز بعد از هشت هفته تمرین مقاومتی کاهش معنی‌دار IL-17 را در زنان مبتلا به MS گزارش کرد (۲۲). مطالعه مختارزاده و همکاران نیز عدم تغییر معنی‌دار مقادیر IL-10 بعد از هشت هفته تمرین هوازی اینتروال نشان داد که علت آن را آمادگی جسمانی پایین افراد شرکت‌کننده در پژوهش بیان کردند (۱۲). گزارش‌های وایت و همکاران حاکی از کاهش مقادیر IL-10 به دنبال هشت هفته تمرینات مقاومتی پیش‌رونده بود. وایت و همکاران با توجه به اندازه کوچک نمونه و نقش پیچیده سایتوکین‌ها در عملکرد سیستم ایمنی بیماران MS، اظهار کردند که تفسیر یافته‌های سایتوکینی درخصوص تأثیر تمرین مقاومتی بر مکانیسم بیماری بسیار سخت و دشوار است (۲۱). از آنجایی که میزان بالای IL-17 در گردش خون با افزایش میزان عود بیماری در بیماران MS ارتباط دارد (۲۳). کاهش معنی‌دار IL-17 در نتیجه فعالیت ورزشی ممکن است روند پیش‌التهابی بیماری را تغییر دهد و با کاهش این سایتوکین از عود مجدد بیماری و تشدید علائم آن جلوگیری به عمل آید. بنابراین با توجه به مطالعه حاضر و سایر مطالعات، فعالیت ورزشی می‌تواند یک محیط ضدالتهابی ایجاد کند. محققان ویژگی‌های ضدالتهابی فعالیت ورزشی را وابسته به دو مکانیسم کلیدی دانسته‌اند؛ اول اینکه فعالیت ورزشی منظم توده چربی احشایی-منبع عمده التهاب- را کاهش می‌دهد (اثر غیرمستقیم)، دوم اینکه فعالیت ورزشی منظم و آمادگی جسمانی بالا با افزایش تعداد و مقدار سلول‌های T تنظیم‌کننده (T_{regs}) ارتباط

زنان دارای MS بررسی کردند و کاهش معنی داری در درصد چربی بدن (۰/۹۲ درصد) نسبت به گروه کنترل گزارش کردند (۲۸). با اینکه شدت، مدت و تواتر تمرین هوازی در آن پژوهش با پژوهش حاضر مشابه است و حتی میزان کاهش درصد چربی در گروه تمرین آن‌ها کمتر است دلیل ناهم‌سویی نتایج ممکن است خطای آماری در گزارش نتایج آن‌ها باشد. پیلوتی و موتل نتیجه گرفتند افراد با بیماری MS که ناتوانی بیشتری دارند، درصد چربی بیشتر و چگالی کمتری نسبت به افراد با ناتوانی متوسط دارند (۲۹). در حالی که لامبرت و همکاران عدم تفاوت در درصد چربی و وزن بدون چربی بین زنان دارای MS و افراد کنترل بدون MS را مشاهده کردند و دلیل احتمالی آن را مصرف انرژی کمتر در افراد مبتلا به MS ذکر کردند که سرپایی هستند و هزینه انرژی بیشتری برای فعالیت بدنی (مانند پیاده روی) نسبت به گروه کنترل دارند (۳۰).

نتیجه‌گیری

با نتایجی که بعد از هشت هفته تمرینات فانکشنال ترکیبی به دست آمد می‌توان به این نتیجه رسید که تمرینات مورد نظر در عین بهره‌مندی از تنوع تمرینی و ترکیبی از تمرینات هوازی و مقاومتی کاربردی، توانایی کاهش و پیشگیری از تشدید علائم بیماری همچون خستگی را دارا بود. همچنین، در کاهش شاخص‌های التهابی موثر بود و ممکن است در کاهش پیشرفت بیماری، تخریب سلول‌های عصبی و کاهش عود بیماری اثرگذار باشد. همچنین درصد چربی بدن را کاهش داد. لذا، برنامه تمرین فانکشنال ترکیبی که ماهیت اجرایی در منزل را داراست، می‌تواند در کنار درمان‌های دارویی به عنوان یک مداخله غیردارویی برای کنترل و درمان بیماری به بیماران MS توصیه گردد.

References

1. Deckx N, Lee WP, Berneman ZN, Cools N. Neuroendocrine immunoregulation in multiple sclerosis. *Clin Develop Immunol*. 2013;2013:705232.
2. Golzari Z, Shabkhiz 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

هیپوفیز (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis-HPA) بر عمل هورمون‌های درون‌ریز عصبی اثر می‌گذارد و از این طریق خستگی اولیه MS را کاهش می‌دهد. فعالیت ورزشی منظم با تنظیم دما و سوخت و ساز و کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی کیفیت خواب را بهبود می‌بخشد، با متعادل کردن مسیرهای دوپامینی، هیستامینی، استروژنی و عملکرد محور HPA میزان افسردگی را کاهش می‌دهد، با بهبود نقل و انتقالات جریان خونی و تحویل مواد مغذی، ظرفیت هوازی را بهبود می‌بخشد و نیز، با بهبود عملکرد حرکتی در پایین آوردن انرژی مصرفی نقش دارد که همه این موارد باعث کاهش خستگی ثانویه می‌شود (۷، ۲۶ و ۲۷).

در تحقیقات پیشین به ارتباط بین شدت خستگی و میزان سایتوکین‌های پیش و ضدالتهابی اشاره شده است؛ برای مثال مختارزاده و همکاران اظهار داشتند که تغییرات IL-10 و TNF- α (عدم تغییر معنی‌دار IL-10 و کاهش معنی‌دار TNF- α) رابطه مثبت معنی‌داری با خستگی دارد (۱۲). کیرکیگارد و همکاران نیز کاهش خستگی را به کاهش میزان TNF- α نسبت دادند (۱۱). آلوارنگو-فیلو و همکاران نیز از وجود رابطه مثبت بین خستگی و سایتوکین‌هایی همچون TNF- α ، IFN- γ ، IL-6 و IL-1 خیر دادند، اما ارتباطی بین خستگی و IL-17 و IL-10 مشاهده نکردند که این عدم ارتباط را به تعداد کم نمونه‌ها نسبت دادند (۱۰). همچنین، مطالعات پیشین گزارش کرده‌اند که خستگی در بیماران MS با افزایش مقادیر سایتوکین‌های پیش‌التهابی اتفاق می‌افتد (۱۰ و ۱۱).

با این حال برخی از شاخص‌های ترکیب بدنی مانند درصد چربی و وزن بدون چربی تفاوت معنی‌داری با تمرین ترکیبی نسبت به گروه کنترل در مطالعه حاضر نشان نداد. تنها در گروه تمرین کاهش معنی‌داری در درصد چربی بدن (۲/۵ درصد) نسبت به پیش‌آزمون مشاهده شد. به نظر می‌رسد عدم تغییر معنی‌دار در ترکیب بدنی ممکن است به دلیل شدت پایین تمرینات یا مدت زمان کم تمرین (۸ هفته) باشد. مطالعه‌ای که تاثیر تمرینات ورزشی به‌ویژه تمرینات ترکیبی را بر ترکیب بدنی بیماران MS بررسی کرده باشد، یافت نشد. منظم نژاد و همکاران تاثیر ۸ هفته تمرین هوازی را در

- women with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol.* 2010 Nov;10(11):1415-9.
3. Tawfik TZ, Gad AH, Mehaney DA, El Nahrery E, Shehata HS, Hashem H, et al. Interleukins 17 and 10 in a sample of Egyptian relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2016 Oct 15;369:36-8.
 4. Florindo M. Inflammatory cytokines and physical activity in multiple sclerosis. *ISRN Neurol.* 2014;2014:151572.
 5. Kjolhede T, Dalgas U, Gade AB, Bjerre M, Stenager E, Petersen T, et al. Acute and chronic cytokine responses to resistance exercise and training in people with multiple sclerosis. *Scand J Med Sci Sports.* 2016 Jul;26(7):824-34.
 6. Wens I, Eijnde BO, Hansen D. Muscular, cardiac, ventilatory and metabolic dysfunction in patients with multiple sclerosis: Implications for screening, clinical care and endurance and resistance exercise therapy, a scoping review. *J Neurol Sci.* 2016 Aug 15;367:107-21.
 7. Langeskov-Christensen M, Bisson EJ, Finlayson ML, Dalgas U. Potential pathophysiological pathways that can explain the positive effects of exercise on fatigue in multiple sclerosis: A scoping review. *J Neurol Sci.* 2017 Feb 15;373:307-20.
 8. Leonavicius R. Among multiple sclerosis and fatigue. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2016;22(3):141-5.
 9. Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmun Rev.* 2016 Mar;15(3):210-20.
 10. Alvarenga-Filho H, Sacramento PM, Ferreira TB, Hygino J, Abreu JE, 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. *J Neuroimmunol.* 2016 Apr 15;293:91-9.
 11. 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. *J Neurol Sci.* 2016 Mar 15;362:251-7.
 12. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Molanouri Shamsi M. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNFalpha, and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine.* 2017 Aug;57(2):262-71.
 13. Boyle M. New functional training for sports: *Human Kinetics;* 2016.
 14. Sipe C, Ritchie D. The significant 7 principles of functional training for mature adults. *IDEA Fit J.* 2012;9:42-9.
 15. Harris S, Ruffin E, Brewer W, Ortiz A. Muscle activation patterns during suspension training exercises. *Int J Sports Physical Ther.* 2017;12(1):42-52.
 16. Lee JW, Kim SB, Kim SW. Effects of elastic band exercises on physical ability and muscular topography of elderly females. *J Physic Ther Sci.* 2018;30(2):248-51.
 17. Page P, Ellenbecker TS. *Strength band training: Human Kinetics Publishers;* 2019.
 18. Kwon IH, Song JY, Kim DY, Son JY, Shim YJ, Shin WS. Comparison of rhythmic and non-rhythmic aerobic exercises on depression and balance in the elderly. *Physic Ther Rehabil Sci.* 2017;6(3):146-51.
 19. Faramarzi M, Banitalebi E, Nori S, Farzin S, Taghavian Z. Effects of rhythmic aerobic exercise plus core stability training on serum omentin, chemerin and vaspin levels and insulin resistance of overweight women. *J Sports Med Phys Fitness.* 2016 Apr;56(4):476-82.
 20. Shahvarughi-Farahani Az, A'zimian M, Fallah-Pour M, Karimlou M. Evaluation of Reliability and Validity of the Persian Version of Fatigue Severity Scale (FSS) among Persons with Multiple Sclerosis. *Archives of Rehabilitation.* 2013;13(4):84-91.
 21. White LJ, Castellano V, Mc Coy SC. Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. *J Sports Sci.* 2006 Aug;24(8):911-4.
 22. Rahimi A. Eight weeks resistance training reduces interleukin-17 in women with multiple sclerosis. *J Physic Act Hormones.* 2019;2(4):27-38.
 23. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Ann Rev Immunol.* 2014;32:257-81.
 24. Joisten N, Rademacher A, Bloch W, Schenk A, Oberste M, Dalgas U, et al. Influence of different rehabilitative aerobic exercise programs on (anti-) inflammatory immune signalling, cognitive and functional capacity in persons with MS - study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2019 Mar 8;19(1):37.
 25. 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. *J Neuroimmunol.* 2018 Mar 15;316:121-9.
 26. Andreassen A, Stenager E, Dalgas U. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Multi Scleros J.* 2011;17(9):1041-54.
 27. Pilutti LA, Greenlee TA, Motl RW, Nickrent MS, Petruzzello SJ. Effects of Exercise Training on Fatigue in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Psychosom Med.* 2013;75(6):575-80.
 28. Monazamnezhad A, Habibi A, shakeriyan S,

Majdinasab N, Ghalvand A. The Effects of Aerobic Exercise on Lipid Profile and Body Composition in Women With Multiple Sclerosis. Jundishapur J Chronic Dis Care. 2015;4(1):e26619.

29. Pilutti LA, Motl RW. Body composition and disability in people with multiple sclerosis: A dual-energy x-ray absorptiometry study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Apr;29:41-7.

30. Lambert CP, Lee Archer R, Evans WJ. Body composition in ambulatory women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002 Nov;83(11):1559-61.