اثر تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح سرمی اینترلوکین-٦، اینترلوکین-۱۰ و پروتئین واکنش‌گر C در بیماران بهبود یافته از کووید-۱۹

دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۱۱ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۲۸

داور رضایی منش[۱]*، محمد کوگانی[۲]

۱. استادیار، گروه عمومی و علوم پایه، دانشکده اقتصاد و مدیریت، دانشگاه علوم و فنون دریایی، خرمشهر، ایران ۲. مرکز تحقیقات آلاینده‌های محیطی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

چکیده

مقدمه و هدف: فعالیت ورزشی از جمله راهکارهای غیر تهاجمی جهت بازتوانی و پیشگیری از عوارض و عواقب بیماری‌های مرتبط با کووید-۱۹ می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثر تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح سرمی اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰ و پروتئین واکنش‌گر C در بیماران بهبود یافته از کووید-۱۹ بود.

روش کار: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی کاربردی و با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود. بدین منظور ۲۴ مرد بهبود یافته از کووید-۱۹ به صورت داوطلبانه انتخاب و به شکل تصادفی ساده در دو گروه تجربی (۱۲ نفر) و کنترل (۱۲ نفر) قرار گرفتند. گروه تجربی برنامه تمرین هوازی شامل هشت هفته، هر هفته سه جلسه و هر جلسه ۴۰ تا ۵۵ دقیقه با شدتی معادل ۶۰ تا ۸۰٪ حداکثر ضربان قلب را اجرا کردند. سطوح سرمی IL-6، IL-10 و CRP (قبل و ۴۸ ساعت بعد از پروتکل) اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری کوواریانس در سطح ($p<۰/۰۵$) آنالیز شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تمرین هوازی منجر به تغییر معنادار سطوح سرمی IL-6 و IL-10 در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل نشد ($p>۰/۰۵$) اما باعث کاهش معنادار سطوح سرمی CRP در گروه تجربی گردید ($p<۰/۰۵$). بررسی تغییرات درون گروهی مقدار IL-10 و CRP نشان داد که بین میانگین قبل و بعد در گروه تجربی تغییر معناداری وجود دارد ($p<۰/۰۵$). در حالی که بین مقادیر قبل و بعد در IL-6 تفاوت معناداری مشاهده نشد ($p>۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: بر پایه نتایج این مطالعه اجرای تمرینات هوازی می‌تواند از طریق بازیابی توان فیزیکی در بیماران بهبود یافته از کووید-۱۹، موجب تنظیم و تعادل سایتوکاین‌های ضد التهابی و التهابی و تعدیل در مقدار CRP گردد.

کلیدواژه‌ها: کووید-۱۹، اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰، CRP

* **نویسنده مسئول:** استادیار، گروه عمومی و علوم پایه، دانشکده اقتصاد و مدیریت، دانشگاه علوم و فنون دریایی، خرمشهر، ایران.

ایمیل: davarrezaee@yahoo.com **تلفن:** ۰۹۱۶۶۳۴۳۶۰۳ **نمابر:** ۰۶۱۵۳۵۳۱۹۳۸

مقدمه

کووید-۱۹ یک بیماری همه‌گیر با تظاهرات بالینی متفاوت است که ممکن است به دیسترس تنفسی حاد (ARDS) نیز منجر شود (۱). تعداد زیادی از مبتلایان به کووید-۱۹ بعد از بهبودی با عوارض مختلفی مواجه می‌گردند. علاوه بر تأثیرات منفی فیزیولوژیک، بسیاری از بیماران با پیامدهای روانی منفی نیز مواجعه هستند (۲). افزایش سطوح میوستاتین و اینترلوکین ۶ (IL-6)و کاهش سطوح فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) از جمله عوارض فیزیولوژیکی ناشی از کووید-۱۹ است. بر پایه نتایج بدست آمده، این تغییرات باعث افزایش تجزیه و کاهش سنتز پروتئین‌ها می‌گردد. شواهد موجود حاکی از آن است که بیمارانی که سطح شدید و بحرانی این بیماری را تجربه کرده‌اند، با پیامدهای شدیدتری مواجعه شده‌اند (۳).

شناسایی نشانگرهای زیستی که در طول دوره بیماری تولید می‌گردد؛ برای هدایت درمان و نظارت بر پاسخ‌ها مفید خواهد بود. التهاب بیش از حد و سندرم طوفان سیتوکین‌های پیش-التهابی، عوامل کلیدی در پاتوژنز بیماران مبتلا به کووید-۱۹ هستند (۴). نتایج یک مطالعه نشان داد که سیتوکین‌های التهابی مختلف با شدت بیماری در افراد مبتلا به کووید-۱۹ ارتباط دارد. تغییرات در مقدار IL-6 و اینترلوکین۱۰ (IL-10) مستقل از سایر عوامل خطرزا، ارتباط نزدیکی با سطح ابتلا به بیماری کووید-۱۹ دارد (۵).

IL-6 یکی از سیتوکین‌های التهابی است که توسط سلول-های ایمنی و به میزان زیادتر توسط بافت چربی ترشح شده و آثار بیولوژیک متعددی دارد. این عامل التهابی باعث بازدارندگی لیپوپروتئین لیپاز و تحریک لیپولیز در آدیپوسیت‌ها و افزایش اسیدهای چرب غیر اشباع در جریان خون می‌گردد (۶). براساس نتایج بدست آمده IL-6 یک نشانگر زیستی پیش‌بینی کننده قوی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌باشد. به طوری که-IL 6تولید شده توسط انواع سلول‌ها، از جمله مونوسیت‌ها و ماکروفاژها، در التهاب و پاسخ ایمنی نقش دارد و در سندرم طوفان سیتوکین یا سندرم انتشار سیتوکین (CRS) نقش اساسی دارد (۷).

اینترلوکین ۱۰ (IL-10) نیز سیتوکین ضدالتهابی و تنظیم کنندهٔ کلیدی سیستم ایمنی است که پاسخ‌های التهابی ناشی از آسیب بافتی را محدود می‌کند. علاوه بر این، IL-10 با کاهش پاسخ‌های التهابی و ایمنی از گسترش التهاب جلوگیری می‌کند (۸). همچنین IL-10 تولید برخی سیتوکین‌های پیش‌التهابی مثل فاکتور نکروز تومور-آلفا (TNF-α)، اینترلوکین ۱ (IL-1)، IL-6 و اینترلوکین ۸ (IL-8) را سرکوب می‌کند. بر پایه برخی نتایج کمبود IL-10 با افزایش مداوم سطوح TNF-α و اینترلوکین ۱۲ (IL-12) در موش‌ها همراه بوده است (۹). از دیگر فاکتورهای التهابی پروتئین واکنشی C (CRP) است که در پاسخ به IL-6 و TNF-α در کبد تولید می‌شود. CRP از طریق تنظیم مولکول‌های چسبان در واکنش‌های پیش‌التهابی دخالت دارد (۱۰). CRP یک نشانگر خونی مهم التهاب است که در درجه اول توسط IL-6 تنظیم می‌شود. سطح آن بر خلاف سایر سیتوکین‌ها در یک دورهٔ ۲۴ ساعته نسبتاً ثابت است و می‌تواند به نشان دادن بزرگی پاسخ التهابی کمک کند (۱۱).

بر اساس نتایج بدست آمده سیتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی واسطه‌های ضروری در پاسخ به عفونت هستند، با این حال، تغییرات در سطوح سیتوکین‌های سرم متفاوت است (۱۲). مطالعات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹، با تمرکز بر هدف قرار دادن سیگنال‌های سیتوکینی، نتایج متناقضی نشان داده است (۱۳). میزان سیتوکین سرم یکی از نشانه‌های پیش‌بینی شدت کووید-۱۹ است (۱۴). هنگامی که فردی مبتلا به کووید-۱۹ می‌گردد، بیماری مذکور می‌تواند پاسخ سیستم ایمنی بدن را مختل کرده و باعث تحریک واکنش بیش از حد آن شود. تولید مداوم IL-6 به عنوان بخشی از این پاسخ، می‌تواند سطوح بالایی را از التهاب ایجاد کند که به بدن آسیب می‌رساند. IL-6 باعث ایجاد طوفان سایتوکاینی و افزایش نفوذپذیری عروق ریوی می‌گردد. این وضعیت منجر به بروز مشکلات شدید تنفسی، نارسایی اندام‌ها و مرگ بیمار می‌شود (۱۵). کاهش تولید IL-6 باعث مسدود کردن سیگنال‌های آن به دیگر بخش‌های سیستم ایمنی شده و از عملکرد آن جلوگیری می‌کند. این امر التهاب را کاهش داده و ممکن است به سیستم ایمنی بدن برای مبارزه با کووید-۱۹ کمک کند (۱۶). با این حال، اطلاعات کمی در مورد ارتباط بین تغییرات سیتوکین سرم و پیش آگهی‌های مختلف بیماران مبتلا به کووید-۱۹ وجود دارد (۱۲).

بر پایه نتایج مطالعات گذشته، ورزش یک روش درمانی غیر دارویی مؤثر برای طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها است. نقش مثبت ورزش بر قلب و عروق، سیستم تنفس، عضلات اسکلتی، متابولیک و اختلالات روانی نشان داده شده است (۱۷). به نظر می‌رسد تمرینات توانبخشی برای محافظت از ارگان‌های مختلف در مقابل اختلالات ناشی از واکنش‌های التهابی در بیماران کووید-۱۹ نقش داشته باشد (۱۸). تاکنون تحقیقات زیادی در ارتباط با تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر بهبود وضعیت جسمانی

افراد بهبود یافته از کووید-۱۹ بویژه تغییرات سطوح فاکتورهای التهابی، صورت نگرفته است. با توجه به عوارض ناشی از بیماری کووید-۱۹، شناسایی روش‌های بازتوانی جدید، بسیاری ضروری به نظر می‌رسد. مطالعات متعددی تغییرات اجزای مختلف سیستم ایمنی و برخی سیتوکین‌ها را در ورزش و تمرینات مختلف بررسی کرده‌اند. بیان سیتوکین‌ها بر اثر ورزش، به میزان بالایی به نوع، شدت، مدت، حجم ورزش و دوره تمرینی وابسته است (۱۹). بنابراین فعالیت ورزشی منظم به عنوان یک راهکار مطلوب برای کاهش خطر التهاب مزمن پذیرفته شده است. بر همین اساس این مطالعه با هدف بررسی اثر تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح سرمی اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰ و پروتئین واکنش‌گر C در بیماران بهبود یافته از کووید ۱۹ انجام گرفت.

روش کار

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی کاربردی و با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود. در ابتدا با فراخوان، افراد بهبود یافته از کرونا که تمایل به اجرای تمرین ورزشی جهت بهبود وضعیت فیزیولوژیک خود را داشتند، شناسایی شدند. از بین جامعه آماری در دسترس و افراد واجد شرایط بر اساس معیارهای ورود به مطالعه تعداد ۲۴ مرد بهبود یافته از کووید-۱۹ جهت شرکت در مطالعه انتخاب شدند. اندازه نمونه با در نظر گرفتن آزمون آماری، مقدار آلفای ۰/۰۵ و توان آزمون ۰/۸ با استفاده از معادلهٔ حجم نمونه فلیس، ۲۴ نفر تعیین شد. روش نمونه‌گیری در این مطالعه به صورت نمونه در دسترس و به شکل هدفمند بود و آزمودنی‌ها به صورت تصادفی ساده به دو گروه تجربی (۱۲ نفر) و گروه کنترل (۱۲ نفر) تقسیم شدند.

معیارهای ورود به مطالعه: بیماران مردان بهبود یافته از کووید-۱۹ (داشتن تست PCR یا اسکن ریه مثبت)، دامنه سنی ۱۹ تا ۳۴ سال، حداکثر اکسیژن مصرفی بالای 1-mL/Kg.min 25، عدم مصرف الکل و دخانیات، عدم ابتلا به مشکلات طبی دیگر از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، نقص سیستم ایمنی، بیماری‌های متابولیکی، مشکلات عضلانی، مفصلی و ارتوپدی که مانع از انجام فعالیت‌های ورزشی گردد. معیارهای خروج: انجام فعالیت ورزشی خارج از مطالعه، ایجاد شرایط بحرانی و خاص در طول مطالعه، عدم تمایل داوطلب به ادامه شرکت در تحقیق، مصرف دارو، از دست دادن بیش از ۳ جلسه تمرین.

روش اجرا

آزمودنی‌ها این پژوهش مردان بهبود یافته از کووید-۱۹ شهرستان آبادان بودند که از طریق اعلام فراخوان در مراکز مختلف انتخاب شدند. پیش از شروع مطالعه، ابتدا اهداف، جزئیات و نحوه اجرای مطالعه برای آزمودنی‌ها تشریح گردید. پس از آگاهی کامل رضایت نامه کتبی تکمیل و امضا شد. ابتدا قد و وزن آزمودنی‌ها با استفاده از قد سنج سکا با حساسیت پنج میلی‌متر و ترازوی دیجیتال مدل (PS06-PS07) ساخت کشور آلمان با دقت ۰/۱ کیلوگرم، اندازه‌گیری و ثبت گردید. سپس گروه تجربی پروتکل تمرینی مورد نظر را اجرا کردند. در طول مدت مطالعه گروه کنترل به زندگی روزمره خود پرداخته و اجازه شرکت در فعالیت‌های منظم را نداشتند. در طول همه مراحل آزمودنی‌ها اجازه انصراف از ادامه مطالعه را داشتند. یک هفته قبل از شروع پروتکل تمرینی تمام آزمودنی‌ها با پر کردن پرسشنامه یادداشت غذایی (دو روز غیر متوالی و یک روز تعطیل) به روند همسان‌سازی داده‌ها کمک کردند. مجدداً و طی هفته چهارم و هشتم رژیم غذایی آزمودنی‌ها با استفاده از پرسشنامه یادداشت غذایی سه روزه کنترل شد. برای برآورد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2max) از آزمون یک مایل پیاده‌روی تند راکپورت (محدودیت استفاده از سالن ورزشی و نوارگردان ناشی از شرایط کرونا) استفاده شد. حداکثر اکسیژن مصرفی یکی از معیارهای ورود به مطالعه جهت همگن کردن آزمودنی‌ها از نظر میزان آمادگی جسمانی بود.

پروتکل تمرین

برنامه تمرین هوازی شامل سه جلسه در هفته به مدت هشت هفته، از تمرینات ساده به مشکل و از شدت کم به شدت متوسط با درنظرگرفتن اصل اضافه بار و افزایش شدت تمرین اجرا شد. شدت تمرین در چهار هفته اول ۶۰ تا ۷۰٪ حداکثر ضربان قلب و از هفته پنجم تا هشتم ۷۰ تا ۸۰٪ حداکثر ضربان قلب در نظر گرفته شد. زمان تمرین از ۲۰ دقیقه در هفته اول شروع و تا هفته چهارم هر هفته ۵ دقیقه به زمان تمرین اضافه گردید. با توجه به افزایش شدت تمرین در هفته پنجم، زمان تمرین در هفته پنجم ۲۰ دقیقه و تا پایان دوره تمرین هر هفته ۵ دقیقه به زمان تمرین اضافه می‌شد. شدت تمرین به وسیلهٔ ضربان سنج پلار (POLAR) ساخت کشور فنلاند کنترل شد. پس از گرم کردن که شامل ۱۰ دقیقه دویدن آرام و ۵ دقیقه حرکات کششی فعال بود، آزمودنی‌ها تمرین اصلی را اجرا می‌کردند. در پایان هر جلسه تمرین به منظور سرد کردن، آزمودنی‌ها ۱۰ دقیقه به راه رفتن و انجام حرکات نرمشی و کششی می‌پرداختند.

جدول ۱. پروتکل تمرینات هوازی

زمان	درصد HRR	زمان تمرین اصلی	گرم کردن	سردکردن	زمان کل تمرین
هفته اول	٪ ۶۰-۷۰	۲۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۴۰ دقیقه
هفته دوم	٪ ۶۰-۷۰	۲۵ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۴۵ دقیقه
هفته سوم	٪ ۶۰-۷۰	۳۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۵۰ دقیقه
هفته چهارم	٪ ۶۰-۷۰	۳۵ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۵۵ دقیقه
هفته پنجم	٪ ۷۰-۸۰	۲۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۴۰ دقیقه
هفته ششم	٪ ۷۰-۸۰	۲۵ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۴۵ دقیقه
هفته هفتم	٪ ۷۰-۸۰	۳۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۵۰ دقیقه
هفته هشتم	٪ ۷۰-۸۰	۳۵ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۵۵ دقیقه

جمع‌آوری نمونه‌های خونی

جهت تعیین سطوح متغیرهای این مطالعه، کلیه آزمودنی‌ها ۴۸ ساعت قبل از شروع پروتکل تمرینی، بین ساعت ۸ تا ۹ صبح در شرایط ۱۲ ساعت ناشتا به آزمایشگاه مراجعه و پس از ۳۰ دقیقه استراحت نمونه خونی اولیه به مقدار ۱۰ سی‌سی از سیاهرگ بازویی در حالت نشسته گرفته شد. دومین نمونه خونی ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین گرفته شد. جهت جلوگیری از احتمال تأثیر حاد تمرین، همه آزمودنی‌ها در شرایطی مشابه با شرایط پیش‌آزمون در خون‌گیری شرکت کرده و اندازه‌گیری متغیرهای مطالعه در هر دو گروه به طور همزمان انجام شد. در هر مرحله از خون‌گیری با رعایت اصول بهداشتی، نمونه توسط پرستار متخصص گرفته و بلافاصله در لوله‌های محتوی EDTA ریخته شد. سپس نمونه‌های خونی به مدت ۵ دقیقه با ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و سرم آنها جدا گردید. سرم بدست آمده در میکروتیوب‌های مخصوص ریخته و در دمای۸۰- درجه سانتی‌گراد فریز و تا روز ارزیابی نگهداری شد.

سطح سرمی IL-6 و IL-10 از روش الایزای و با استفاده از کیت شرکت ZellBio ساخت کشور آلمان با حساسیت ۴ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و برای اندازه‌گیری میزان CRP از روش الایزای و از کیت شرکت پارس آزمون با حساسیت ۰/۱ میلی-گرم در لیتر استفاده گردید.

روش تحلیل داده‌ها

برای بررسی داده‌ها با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها (آزمون شاپیرو- ویلک) و با اطمینان از تجانس واریانس‌ها (آزمون لوون)، از آزمون آماری کوواریانس (آنکوا) برای برآورد مقدار اثر در طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون با گروه کنترل استفاده شد. تغییرات درون‌گروهی متغیرها با استفاده از آزمون t زوجی در سطح ($p<۰/۰۵$) بررسی گردید. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد.

نتایج

قبل از تحلیل آماری داده‌ها، پیش فرض‌های آزمون کوواریانس شامل: طبیعی بودن توزیع داده‌ها، همگنی واریانس‌ها و همگنی شیب‌های رگرسیون رعایت گردید.

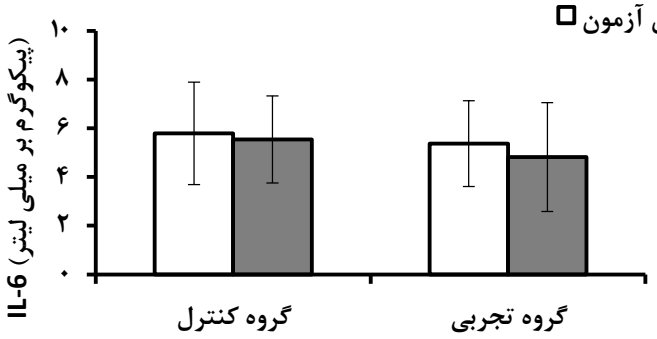
بر پایه نتایج جدول ۲، تحلیل آزمون کوواریانس نشان داد که میزان وزن ($p<۰/۰۵$) شاخص تودهٔ بدن ($p<۰/۰۵$) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل کاهش و مقادیر حداکثر اکسیژن مصرفی ($p<۰/۰۵$) افزایش معنادار داشته است. نتایج آزمون t زوجی نشان داد که میزان وزن ($p<۰/۰۵$) و شاخص تودهٔ بدن ($p<۰/۰۵$) در گروه تجربی نسبت به پیش‌آزمون کاهش معنادار و میزان حداکثر اکسیژن مصرفی ($p<۰/۰۵$) افزایش معناداری یافته است.

جدول ۲. نتایج آزمون‌های آماری برای شاخص‌های آنتروپومتری در پیش‌آزمون و پس‌آزمون

متغیرها	گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	درون‌گروهی	بین‌گروهی
قد (سانتی‌متر)	گروه تجربی	۱۷۲/۵±۱۵/۴	۱۷۲/۵±۱۵/۴	–	–
	کنترل	۱۷۳/۱±۱۴/۹	۱۷۳/۱±۱۴/۹	–	
وزن (کیلوگرم)	گروه تجربی	۷۰/۳±۱۴/۸	۶۸/۷±۱۵/۱	*۰/۰۱۲	¥۰/۰۴۳
	کنترل	۷۱/۱±۱۵/۵	۷۰/۹±۱۴/۹	۰/۵۱۱	
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	گروه تجربی	۲۶/۴۹±۶/۲	۲۳/۰۷±۶/۸	*۰/۰۴۲	¥۰/۰۰۹
	کنترل	۲۷/۹۱±۶/۳	۲۸/۵۷±۵/۸	۰/۸۵	
حداکثر اکسیژن مصرفی (ml/kg.min)	گروه تجربی	۳۲/۷±۵/۹	۳۸/۱±۷/۹	*۰/۰۰۲	¥۰/۰۰۳
	کنترل	۳۲/۳±۵/۳	۳۱/۱±۶/۱	۰/۱۷۶	

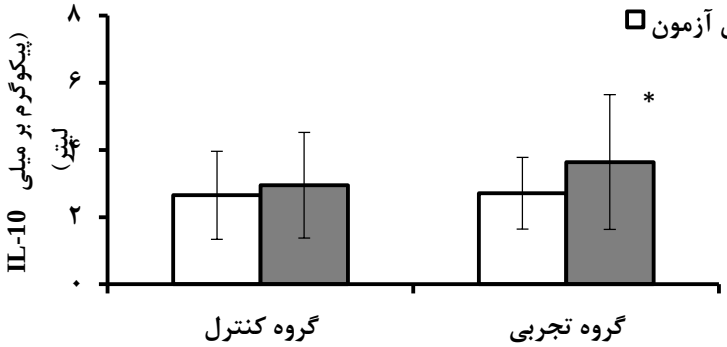
نتایج آزمون آماری کوواریانس (آنکوا) در سطح ($p<۰/۰۵$)، *معناداری درون گروهی، ¥ معناداری بین گروهی

بررسی نتایج نشان داد با حذف اثر پیش‌آزمون و در نظر گرفتن آن به عنوان یک متغیر هم‌پراش، سطوح سرمی IL-6 پس از ۸ هفته تمرین در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل ($p>۰/۰۵$) تغییر معناداری نداشته است (شکل ۱). هر چند تغییرات درون‌گروهی نشان داد مقدار IL-6 در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون در گروه تجربی کاهش داشته است (۱۰/۴٪) اما این کاهش معنادار نبود ($p>۰/۰۵$).



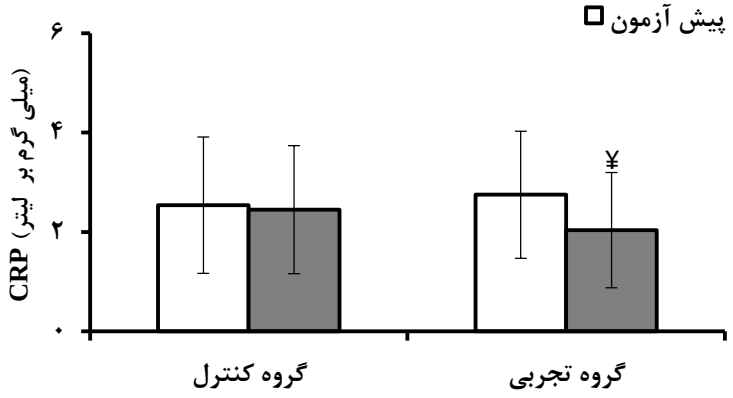
شکل۱. مقادیر IL-6 بین دو گروه در پیش آزمون و پس آزمون

در مورد سطوح سرمی IL-10 پس از ۸ هفته تمرین هوازی، مقدار آن در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل ($p>۰/۰۵$) تغییر معناداری نداشت (شکل ۲). تغییرات درون‌گروهی نشان داد که بین میانگین قبل و بعد از دورهٔ تمرین IL-10، در گروه تجربی کاهش معنادار بود ($p<۰/۰۵$).



شکل۲. مقادیر IL-10 بین دو گروه در پیش‌آزمون و پس‌آزمون.
*تفاوت معنادار بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون (درون گروهی)

همچنین نتایج این تحقیق نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی، باعث کاهش معناداری (p<۰/۰۵) مقدار CRP در بین گروه‌ها شده است (شکل ۳). تغییرات درون‌گروهی نیز نشان داد که بین میانگین قبل و بعد از دورهٔ تمرین CRP در گروه تجربی (p<۰/۰۵) کاهش معناداری وجود دارد.



شکل۳. مقادیر CRP بین دو گروه در پیش آزمون و پس آزمون
¥ تفاوت معنادار با گروه کنترل (بین گروهی)

جدول ۳. نتایج آزمون‌های آماری برای فاکتورهای خونی در پیش آزمون و پس آزمون گروه‌های تحقیق

متغیرها	گروه	پیش آزمون	پس آزمون	p درون گروهی	p بین گروهی
IL-6 (pg/mL)	گروه تجربی	۵/۳۷±۱/۷۶	۴/۸۲±۲/۲۳	۰/۰۸۸	۰/۱۸۵
	کنترل	۵/۷۹±۲/۱	۵/۵۴±۱/۹۷	۰/۱۸۵	
IL-10 (pg/mL)	گروه تجربی	۲/۷۱±۱/۰۷	۳/۶۴±۲/۰۱	*۰/۰۳۹	۰/۱۶۱
	کنترل	۲/۶۵±۱/۳۱	۲/۹۵±۱/۵۷	۰/۱۰۸	
CRP (mg/L)	گروه تجربی	۲/۷۵±۱/۲۸	۲/۰۴±۱/۱۶	*۰/۰۱۲	¥۰/۰۲۷
	کنترل	۲/۵۴±۱/۳۷	۲/۴۵±۱/۲۹	۰/۲۷۷	

نتایج آزمون آماری کوواریانس (آنکوا) در سطح معناداری (p<۰/۰۵)
¥ تفاوت معنادار بین‌گروهی، * تفاوت معنادار درون‌گروهی

بحث

مطالعه حاضر به منظور بررسی پاسخ سطوح سرمی IL-6، IL-10 و CRP به تمرینات هوازی با شدت متوسط در بیماران بهبود یافته کووید ۱۹ اجرا گردید. یافته‌ها نشان داد که اجرای هشت هفته تمرینات هوازی با شدت متوسط اگرچه باعث کاهش معنادار مقادیر IL-6 و IL-10 نشد اما منجر به کاهش معنادار در مقدار CRP گردید. همچنین بر پایه این نتایج، اجرای هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط باعث افزایش مقدار حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2max) و کاهش مقادیر BMI و وزن در بیماران بهبود یافته از کووید-۱۹ گردید.

سایتوکاین‌ها،گلیکوپروتئین‌هایی هستند که مسئول کنترل فرایندهای التهابی و تنظیم پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌باشند. در مورد مطالعات بالینی که تأثیر انواع فعالیت‌های ورزشی بر سطوح فاکتورهای التهابی و ضدالتهابی در بیماران بهبود یافته از کووید-۱۹ را بررسی کرده باشند، اطلاعاتی زیادی در دست نیست. نتایج برخی مطالعات صورت گرفته نشان داد که تمرینات ورزشی خانگی باعث بهبود کیفت زندگی، افزایش ظرفیت عملکردی و کاهش برخی علائم پایدار بیماری در افراد بهبود یافته از کووید-۱۹ می‌شود. بر پایه نتایج این مطالعه این گروه از ورزش‌ها می‌تواند یک استراتژی درمانی مؤثر برای بهبودی این گروه از بیماران باشد (۲۰). در مطالعه‌ای دیگر با بررسی نقش تمرینات ورزشی بر بازتوانی و بهبود بیماران کووید-۱۹ نتایج نشان داد که اجرای تمرینات ورزشی می‌تواند سطوح برخی مایوکاین‌ها را افزایش داده و با کاهش آسیب اکسایشی به بهبود عملکرد ریوی در این بیماران کمک کند (۲۱).

در مورد تأثیر فعالیت‌های بدنی بر مقدار IL-6 نتایج متناقضی گزارش شده است. اسماعیلی علمداری و همکاران همسو با نتایج این مطالعه عدم تغییر در مقدار IL-6 را متعاقب فعالیت ورزشی هوازی گزارش کردند (۲۲). این در حالی است که Gondim و همکاران اثر تمرین منظم بر فاکتورهای التهابی را بررسی و کاهش میزان IL-6 را پس از فعالیت ورزشی گزارش کردند (۲۳). چندین سازوکار که از آن طریق فعالیت بدنی باعث کاهش التهاب می‌گردد، مطرح است. از جمله آنها می توان به کاهش تودهٔ چربی بدن به عنوان منبع اصلی تولید سایتوکین‌های التهابی، افزایش ترشح سایتوکین‌های ضدالتهابی، کاهش آزادسازی اینترلوکین توسط تنظیم کاهشی اعصاب سمپاتیکی و بهبود عملکرد اندوتلیالی با افزایش تولید نیتریک اکساید (NO)، اشاره کرد (۱۹). همان طور که بیان شد، سایتوکین‌ها گلیکوپروتئین‌هایی هستند که تنظیم فرایندهای التهابی و پاسخ سیستم ایمنی را کنترل می‌کنند. بنابراین شناخت سایتوکین‌ها و تغییرات آنها در طی بیماری کووید بسیار مهم است (۲۰). به نظر می‌رسد ورزش‌هایی که برکاهش وزن مؤثر هستند، ممکن است باعث کاهش سطوح سرمی فاکتورهای التهابی از جمله IL-6 و CRP شوند (۲۴). CRP پروتئین‌های التهابی است که تولید آن از کبد تحت تأثیر IL-6 است. بر پایه نتایج برخی از مطالعات گذشته بین افزایش سرمی CRP و شدت بیماری کووید-۱۹ ارتباط معناداری وجود دارد. بنابراین CRPمی‌تواند یک بیومارکر پیش بینی کننده شدت بیماری باشد (۲۵). فعالیت ورزشی یک ابزار مناسب برای کاهش وزن و افزایش عملکرد جسمانی است (۱۹). بر این اساس می‌توان نتیجه گرفت که افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی (به عنوان یک شاخص آمادگی جسمانی) و همچنین کاهش وزن و BMI می‌تواند از علل کاهش مقدار CRP در آزمودنی‌ها باشد. از دلایل احتمالی عدم کاهش معنادار مقدار IL-6 نیز می‌توان به عدم تغییر معنادار در افزایش مقدار سیتوکین ضدالتهابی IL-10 اشاره کرد. زیرا تمرینات هوازی منظم با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش سیتوکین‌های ضدالتهابی، غلظت شاخص-های التهابی را کاهش می‌دهند.

نتایج درون‌گروهی این مطالعه نشان داد که سطوح IL-6 در گروه تجربی کمتر از گروه کنترل بود، هر چند از لحاظ آماری معنادار نبود. بسیاری از محققین نشان دادند که سطوح بالای IL-6 با شدت بیماری کووید-۱۹ ارتباط دارد. به همین دلیل یافتن بیومارکرهایی که پیش‌بینی کننده شدت بیماری و طول مدت بستری بیماران در بیمارستان‌ها باشد از اهمیت بالایی برخوردار است (۲۵). بر پایه نتایج گذشته فعالیت ورزشی نقش مثبتی در کاهش بیماری‌های التهابی دارد (۲۰). تمرین هوازی با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی، استرس اکسایشی را به میزان قابل توجهی کم می‌کند. همچنین فعالیت بدنی با کاهش بیان ژنی، سیتوکین‌های التهابی در عضلات را کاهش می‌دهند. هرچند برای به دست آوردن نتیجه مطلوب طول دوره پروتکل و شدت مناسب بکار گرفته شده در برنامه تمرینی، از اهمیت بالایی برخوردار است. توجه به این نکته مهم است که، سیتوکین‌ها اثر دوگانه‌ای در مواجعه با بیماری کووید-۱۹ دارند. از یک سو نقش کلیدی در جلوگیری از گسترش عفونت در بدن ایفا می‌کنند و از سویی دیگر تولید کنترل نشده آنها منجر به سندرم آزادسازی سیتوکین‌ها می‌شود (۲۶). به همین خاطر شناخت سیتوکین‌ها و تغییرات آنها می‌تواند یک فاکتور پیش-بینی کننده در درمان بیماری کووید-۱۹ باشد.

نتیجه‌گیری

سیتوکین‌ها نقش بسیار مهمی در کنترل هموستاز سیستم ایمنی بر عهده دارند. عفونت ناشی از بیماری کووید-۱۹ باعث به هم ریختگی پروفایل سیتوکینی می‌گردد. بر پایه نتایج این مطالعه هشت هفته فعالیت هوازی می‌تواند باعث کاهش التهاب سیستمی گردد. بطوری که انجام مداوم این نوع تمرینات باعث کاهش برخی از سیتوکین‌های التهابی در بیماران بهبود یافته از کووید-۱۹ می‌گردد. بنابراین پیشنهاد می‌شود، بیماران بهبود یافته از کووید-۱۹ با مشورت پزشک خود از این گونه تمرینات به عنوان یک درمان مکمل در کنار درمان‌های دارویی خود استفاده کنند. هر چند به علت یافته‌های محدود در این زمینه نیاز به انجام مطالعات بیشتر ضروری می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح پژوهشی داخلی مصوب دانشگاه علوم و فنون دریایی خرمشهر می‌باشد که با کد مصوبه اخلاق IR.ABADANUMS.REC.1401.067 از دانشگاه علوم پزشکی آبادان و کد ثبت کارآزمایی بالینی IRCT20221012056156N1 ثبت گردید. بدین وسیله از آزمودنی‌های شرکت کننده در این پژوهش، که در اجرای این پژوهش همکاری صمیمانه داشته‌اند تقدیر و تشکر می‌گردد.

تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

داور رضایی منش: تحقیق و بررسی، ویراستاری و نهایی سازی

محمد کوگانی: نقد و تدوین

References

1. Bizuti MR, Starck É, da Silva Fagundes KK, Puhle JG, Lima LM, de Oliveira NR, et al. Influence of exercise and vitamin D on the immune system against Covid-19: an integrative review of current literature. Molecular and Cellular Biochemistry. 2022; 477 (6): 1725-1737.
2. Yalçın M, Koçak E, Kacar M. The role of exercise as a treatment and preventive strategy during Covid-19 pandemic. Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences. 2020; 25: 238-245.
3. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021; 397: 220–32.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395: 1033-4.
5. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nature Reviews Immunology. 2020; 20: 355-62.
6. Alexandraki KI, Piperi C, Ziakas PD, Apostolopoulos NV, Makrilakis K, Syriou V, et al. Cytokine secretion in long-standing diabetes mellitus type 1 and 2: associations with lowgrade systemic inflammation. Journal of Clinical Immunology. 2008; 28(4): 314-21.
7. Chen R, Sang L, Jiang M, Zhaowei Y, Nan J, Wanyi F, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020; 146(1): 89-100.
8. Nikseresht M, Agha-Alinejad H, Azarbayjani MA, Ebrahim K. Effects of nonlinear resistance and aerobic interval training on cytokines and insulin resistance in sedentary men who are obese. The Journal of Strength & Conditioning Research. 2014; 28(9): 2560-8. (in Persian)
9. Fehrenbach E, Schneider ME. Traumainduced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. Sports Medicine. 2006; 36(5): 373-84.
10. Khajehlandi M, Bolboli L, Siahkuhian M, Nikseresht F. Effect of 12 weeks pilates training on the serum levels of interleukin-6, c-reactive protein and tumor necrosis factor-α in inactive overweight women. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services. 2020; 42(1): 56-64. (in Persian)
11. Koosha P, Roohafza H, Sarrafzadegan N, Vakhshoori M, Talaei M, Sheikhbahaei E, et al. High sensitivity c-reactive protein predictive value for cardiovascular disease: a nested case control from isfahan cohort study (ICS). Glob Heart. 2020; 15(1): 1-13.
12. Filgueira TO, Castoldi A, Santos LER, De Amorim GJ, De Sousa Fernandes MS, Anastácio W de L do N, et al. The relevance of a physical active lifestyle and physical fitness on immune defense. Frontiers in Immunology. 2021; 12.587146.
13. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol. 2020; 2:e325-e331.
14. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nature Medicine. 2020; 26(10): 1636-43.
15. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The role of interleukin 6 during viral infections. Frontiers in Microbiology. 2019; 10: 1057.
16. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. Infection. 2021; 49:15-28.
17. Zamapour L, Banitalebi E, Amirhosseini SE. The effect of sprint training and combined aerobic and strength training on some inflammatory markers and insulin resistance in women with diabetes mellitus (T2dm). Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2016; 15(5): 300-11. (in Persian)
18. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, Linkermann A, Zimmet P, Kulebyakin K, et al. Covid-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(11): 786-98.
19. Ranjbar R, Habibi A, Abolfathi F, Nagafian N. The effect of aerobic interval training on IL-6 and IL-10 serum concentration in women with type II diabetes. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2016; 19 (7) :36-45. (in Persian)
20. Longobardi Igor, Karla Goessler, Gersiel Nascimento de Oliveira Júnior, Danilo Marcelo Leite do Prado, Jhonnatan Vasconcelos Pereira Santos, Matheus Molina Meletti, et al. "Effects of a 16-week home-based exercise training programme

on health-related quality of life, functional capacity, and persistent symptoms in survivors of severe/critical COVID-19: a randomised controlled trial." British Journal of Sports Medicine. 2023; *57*(20), 1295–1303.
21. Nobari H, Fashi M, Eskandari A, Pérez-Gómez J, Suzuki K. Potential improvement in rehabilitation quality of 2019 novel coronavirus by isometric training system; is there "muscle-lung cross-talk"?. International Journal of Environmental Research and Public Health.. 2021; 18(12): 6304.
22. Esmaili Alamdari M, Fathi M, Bije N, Pouryamehr E. The effect of eight weeks of aerobic exercise on interleukin-6, insulin resistance and blood glucose of overweight female. Report of Health Care. 2016; 2(3): 53-61.
23. Gondim OS, de Camargo VT, Gutierrez FA, Martins PF, Passos ME, Momesso CM, et al. Benefits of regular exercise on inflammatory and cardiovascular risk markers in normal weight, overweight and obese adults. PLoS One. 2015; 10(10): e0140596.
24. Jafari S, Mehdizadeh A, Ghavamzadeh S. The effect of two different doses of cuminum cyminum extract on serum glycemic indices and inflammatory factors in patients with diabetes type II: a randomized double-blind controlled clinical trial. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2016; 16: 200-10. (in Persian)
25. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. Emerging Microbes & Infections. 2020; 9(1): 761-770.
26. Davoudi A, Azadeh S, Najafi N, Soleimanpourian B, Alishahi A, Mokhtariani A, et al. Comparative study on the role of serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting the severity of COVID-19 and prognosis in patients admitted to ghaemshahr razi hospital. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2023; 32(217): 124-34. (in Persian)

The Effect of Moderate Intensity Aerobic Exercise on Serum Levels of Interleukin-6, Interleukin-10 and C-reactive Protein in Patients Recovered from Covid-19

Received: 03 Oct 2023 Accepted: 18 Jan 2024

Davar Rezaeimanesh [*1], Mohamad Kogani[2]
1. Assistant Professor, Department of General Courses and Basic Sciences, the College of Economics and Management, Khorramshahr University of Marine Science and Technology, Khorramshahr, Iran 2. Research center for Environmental Contaminants (RCEC), Abadan Universiey of Medical sciences, Abadan, Iran

Abstract

Introduction: Sports activity is one of the non-invasive ways to rehabilitate and prevent complications and consequences of diseases related to Covid-19. The purpose of this study was to investigate the effect of moderate intensity aerobic exercise on the serum levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein in patients recovered from Covid-19.

Materials and Methods: For this purpose, 24 men recovered from Covid-19 were voluntarily selected and placed in two groups of experimental (12 people) and control (12 people) in a simple random manner. The experimental group participated in an eight-week aerobic training program, three sessions per week, each session lasted about 40 to 55 minutes with an intensity equal to 60 to 80% of the maximum heart rate. Serum levels of IL-6, IL-10 and CRP (before and 48 hours after the protocol) were measured. The data was analyzed using the covariance statistical test (ANCOVA) at the ($p<0.05$) level.

Results: The results showed that aerobic exercise did not lead to a significant change in the serum levels of IL-6 ($p>0.05$) and IL-10 ($p>0.05$) in the experimental group compared to the control group; however, it caused a significant decrease in the serum levels of CRP ($p<0.05$) in the experimental group. In addition, examining intra-group changes in IL-10 and CRP indicated that there is a significant change between the mean score before and after implementation of the protocol in the experimental group ($p<0.05$). While there was no significant difference between the before and after values in IL-6 ($p<0.05$).

Conclusion: Based on the results of this study, aerobic exercises can regulate and balance anti-inflammatory and inflammatory cytokines and adjust the amount of C-reactive protein through the recovery of physical fitness in patients who have recovered from Covid-19.

Keywords: Covid-19, Interleukin-6, Interleukin-10, C-reactive protein

***Corresponding Author:** Assistant Professor, Department of General Courses and Basic Sciences, the College of Economics and Management, Khorramshahr University of Marine Science and Technology, Khorramshahr, Iran
Email:davarrezaee@yahoo.com **Tel:** +989166343603 **Fax:** +986153531938