



Effect of combined exercise and N-acetylcysteine supplementation on inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Amirreza Ebrahimi ¹, Shadmehr Mirdar ^{1*}

¹ Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran

*Corresponding author: Shadmehr Mirdar, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran
Email: mirdarshadmehr@gmail.com

Received: 31 August 2024 Revised: 12 November 2024 Accepted: 12 November 2024

Abstract

Background and Aim: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a respiratory disease in which inflammation plays a significant role in its progression. Exercise and nutritional strategies are effective in improving inflammation; therefore, the aim of this study was to determine the effect of a combined exercise program and N-acetylcysteine supplementation on inflammatory markers in patients with COPD.

Methods: In this semi-experimental study, 80 male patients with COPD were randomly divided into 4 groups (20 subjects each): combined exercise, combined exercise with supplementation, supplementation, and placebo. The exercises were performed for 12 weeks, 6 sessions per week, for 60 minutes. 1800 mg of N-acetylcysteine supplement was administered daily along with 3 main meals. The levels of interleukin-6, interleukin-8, and C-reactive protein were measured in the blood at pre- and post-test.

Results: After 12 weeks of intervention, the mean values of interleukin-6, interleukin-8, and CRP decreased significantly by 12.9%, 20.3%, and 5%, respectively, in the exercise + supplement group ($P=0.001$). Interleukin-6 ($P=0.001$), interleukin-8 ($P=0.001$), and CRP ($P=0.04$) levels were significantly lower in the exercise + supplement group compared to the placebo group. Moreover, interleukin-6 ($P=0.001$) and interleukin-8 ($P=0.001$) levels were significantly lower in the exercise group compared to the placebo group.

Conclusion: It seems that combined exercise and N-acetylcysteine supplementation have a positive effect on interleukin-6, interleukin-8, and CRP markers in patients with COPD.

Keywords: Combined exercise, N-acetylcysteine, Chronic obstructive pulmonary disease, Interleukin-6



تأثیر یک دوره تمرین ترکیبی همراه با مصرف مکمل ان-استیل سیستئین بر سطوح التهابی بیماران مبتلا به انسداد ریوی مزمن

امیررضا ابراهیمی^۱، شادمهر میردار^{۱*}

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۶/۱۰ اصلاح مقاله: ۱۴۰۳/۰۸/۲۲ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۸/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: بیماری انسداد ریوی مزمن یکی از بیماری‌های تنفسی است که التهاب نقش مهمی در روند پیشرفت آن دارد. تمرینات ورزشی و استراتژی‌های تغذیه‌ای در بهبود التهاب مؤثر است؛ از این رو، هدف مطالعه حاضر تعیین تأثیر یک دوره تمرین ترکیبی همراه با مصرف مکمل ان-استیل سیستئین بر سطوح التهابی بیماران مبتلا به انسداد ریوی مزمن بود.

روش‌ها: در این مطالعه نیمه تجربی، ۸۰ مرد مبتلا به انسداد ریوی مزمن به‌طور تصادفی در ۴ گروه (۲۰ نفر) تمرینات ترکیبی، گروه تمرینات ترکیبی با مصرف مکمل، گروه مکمل، گروه دارونما قرار گرفتند. تمرینات ۱۲ هفته و ۶ جلسه در هفته به مدت ۶۰ دقیقه انجام شد. روزانه ۱۸۰۰ میلی‌گرم مکمل ان-استیل سیستئین در کنار ۳ وعده غذایی اصلی تجویز شد. مقادیر اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و CRP در زمان پیش‌آزمون و پس‌آزمون در خون اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: پس از ۱۲ هفته مداخله، میانگین مقادیر اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و CRP به ترتیب ۱۲/۹، ۲۰/۳۰ و ۵ درصد در گروه مکمل+تمرین کاهش معنادار داشت ($P=0/001$). میزان اینترلوکین-۶ ($P=0/001$)، اینترلوکین-۸ ($P=0/001$) و CRP ($P=0/004$) در گروه تمرین + مکمل به طور معنی‌داری کمتر از گروه دارونما بود. همچنین مقادیر اینترلوکین-۶ ($P=0/001$) و اینترلوکین-۸ ($P=0/001$) در گروه تمرین نسبت به گروه دارونما کاهش معنادار داشت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرینات ترکیبی همراه با مصرف مکمل ان-استیل سیستئین تأثیر مثبتی در شاخص‌های اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و CRP در بیماران مبتلا به انسداد ریوی مزمن داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: تمرینات ترکیبی، ان-استیل سیستئین، بیماری انسداد ریوی مزمن، اینترلوکین-۶

مقدمه

بیماری انسداد ریوی مزمن (COPD) obstructive pulmonary disease یک بیماری چندوجهی است که با انسداد جریان هوا مشخص می‌شود که به‌طور کامل قابل برگشت نیست [۱]. بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت در حال حاضر COPD سومین علت مرگ‌ومیر در جهان معرفی شده و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ در همین رتبه باقی بماند. اگرچه استعمال سیگار، آلودگی هوا و استنشاق سایر آلاینده‌ها از علل اصلی COPD به‌شمار می‌آیند، اما تقریباً ۲۵ درصد از این افراد به این بیماری مبتلا می‌شوند که این موضوع بیانگر دخالت برخی از عوامل ژنتیک و اپی ژنتیک یا عوامل میزبان پاسخ‌های التهابی است [۲]. بیماری مزمن انسدادی ریه، وضعیتی است که در اثر آسیب به راه‌های هوایی یا سایر قسمت‌های ریه ایجاد می‌شود که جریان هوا را مسدود کرده و تنفس را سخت می‌کند. پیشرفت بیماری در COPD اغلب با از دست دادن سریع عملکرد ریه در طول زمان تعریف می‌شود [۳]. فرآیند التهابی می‌تواند برونش‌ها، برونشیول‌ها و پارانشیم ریوی را تغییر داده و منجر به محدودیت پیش‌رونده جریان هوا و در نتیجه آمفیزم و برونشیت مزمن شود [۴]. پرکاربردترین نشانگر شدت و پیشرفت بیماری، حجم بازدم اجباری در ۱ ثانیه (FEV1) است [۵]. با این‌حال FEV1 همبستگی ضعیفی با علائم و سایر معیارهای پیشرفت بیماری دارد و بنابراین ممکن است نشانگر جایگزین خوبی برای فعالیت بیماری نباشد. نشانگرهای زیستی می‌توانند جایگزین‌های مناسبی در تشخیص زودهنگام بیماری، طبقه‌بندی افراد و به‌عنوان نقطه پایانی برای آزمایش‌های بالینی شوند. جستجو برای نشانگرهای زیستی حول پروتئین‌ها و سایر مولکول‌ها، در معاینات تنفسی، خلط، ادرار، شستشوی برونش آلئولار و خون، که در پاتوژنز COPD نقش دارند، متمرکز شده است [۵]. در مطالعات اخیر نشان داده شده است که COPD نه تنها با اختلال در پاسخ التهاب سیستمیک شامل استرس اکسیداتیو، فعال شدن سلول‌های التهابی، گردش خون و افزایش سایتوکین‌های نیز همراه می‌باشد. از آنجایی که فرآیند التهاب نقش مهمی در ایجاد بیماری COPD ایفا می‌نماید لذا اندازه‌گیری سطح عوامل التهابی و پیش‌التهابی می‌تواند در تشخیص و درمان این بیماری مؤثر باشند. اعتقاد بر این است که خیلی از تظاهرات COPD از طریق افزایش سیستمیک پروتئین‌های التهابی از جمله اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸، فاکتور نکروز توموری آلفا و CRP انجام می‌شود [۶]. اینترلوکین-۶ یک محرک قوی تولید CRP در کبد است و همچنین با افزایش CRP در بیماران COPD همراه است [۷]. سطح اینترلوکین-۶ سرم با افزایش شدت محدودیت جریان هوا در بیماران COPD، به ویژه در مرحله تشدید حاد، افزایش می‌یابد. این افزایش با کاهش کیفیت زندگی و افزایش شدت هیپوکسمی همراه است.

این عامل نقش مهمی در شکل سلول‌های خونی دارد و ترشح بیش از حد آن باعث ترمبوسیتوز و لکوسیتوز می‌شود [۷]. گزارش شده است سطح اینترلوکین-۶ در بیماران COPD بالا است. اینترلوکین-۸ یک کموکاین است که باعث مهاجرت نوتروفیل‌ها به راه هوایی می‌شود و بر ریزش دانه‌های تولیدشده توسط انواع مختلف سلول‌ها تأثیر می‌گذارد. گزارش شده است که اینترلوکین-۸ در بیماران مبتلا به COPD به‌ویژه در فاز حاد با تشدید مکرر افزایش می‌یابد و ارتباط نزدیکی با افزایش همزمان اینترلوکین-۶، TNF- α و افزایش اتوزینوفیل خون دارد [۸]. همچنین اینترلوکین-۸ در مقایسه با دو سیتوکین رایج دیگر حساسیت بالاتری را نشان داد تا تشدید COPD را نشان دهد. هانگ و همکاران دریافتند که اینترلوکین-۸ پلاسما در COPD افزایش می‌یابد [۸]. اینترلوکین-۸ می‌تواند مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به COPD را در ۲۸ روز پس از ظهور تظاهرات پیش‌بینی کند [۹]. CRP به‌عنوان یک ترکیب پیش‌التهابی قوی شناخته می‌شود [۱۰]. در شرایط آلوده شدن به عفونت‌ها و صدمات بافتی پروتئین‌های فاز حاد به‌شدت افزایش می‌یابند به طوری که سطح این پروتئین در کبد به‌خصوص به سبب تحریک تولید آن توسط واسطه‌های التهابی مانند اینترلوکین-۶ به شدت افزایش می‌یابد و وارد جریان خون می‌شود. مطالعات گزارش کرده‌اند سنجش CRP در بیماری COPD به‌عنوان یک نشانگر زیستی سودمند در تشخیص التهاب لحاظ می‌شود [۱۱]. در فرآیند درمان بیماری انسداد مزمن ریه در پی راه‌کارهایی مناسب از طریق داروها، تغذیه و فعالیت بدنی هستند. بیماران مبتلا به COPD به‌طور قابل‌توجهی در زندگی روزمره غیرفعال هستند و میزان زمان صرف شده فعال، کاهش شدت فعالیت‌ها و افزایش دوره‌های بی‌تحركی در طول روز را نشان می‌دهند. در سال‌های اخیر، فعالیت بدنی روزانه به یک هدف کلیدی برای آزمایش‌های مداخله‌ای باهدف بهبود وضعیت سلامت بلندمدت تبدیل شده است [۳]. دستورالعمل‌های بین‌المللی، تمرین ورزشی که به‌طور گسترده به‌عنوان سنگ بنای توان‌بخشی ریوی در نظر گرفته می‌شود، بهترین ابزار موجود برای بهبود عملکرد عضلانی و تحمل ورزش در بیماران مبتلا به بیماری انسداد مزمن ریه (COPD) است. در واقع، سطح فعالیت بدنی نقش کلیدی در شروع اختلال عملکرد عضلانی دارد و با کیفیت زندگی، بستری شدن در بیمارستان، بیماری‌های همراه، کاهش عملکرد ریه و مرگ‌ومیر مرتبط است. تنها مطالعه مشاهده‌ای نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به COPD با سطح فعالیت بدنی پایین یا افرادی که فعالیت بدنی خود را در طول زمان کاهش داده‌اند، انتظار می‌رود افزایش قابل‌توجهی در بستری شدن در بیمارستان و/یا میزان مرگ‌ومیر را تجربه کنند [۶]. بدون شک تمرین ورزشی بهترین انتخاب برای بهبود کیفیت عضلانی، عملکرد و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به COPD است [۱۲]. به‌طور خلاصه، تمرین ورزشی به‌عنوان بخشی از یک برنامه

مزمین ریه این پرسش مطرح می‌شود که آیا هم‌افزایی مداخلات نام‌برده شده (تمرینات ترکیبی و مکمل این استیل سیستین) می‌تواند باعث بهبود متغیرهای نام‌برده شود؟ از طرفی اطلاعاتی در مورد تغییرات ناشی از تمرینات ترکیبی همراه با ورزش تای چی و مصرف مکمل این استیل سیستین بر شاخص‌های التهابی در بیماران انسداد ریوی وجود ندارد و تاکنون مطالعه‌ای به این شکل انجام نشده است. هدف ما بررسی اثرات تمرین ترکیبی همراه با مصرف مکمل این-استیل سیستین بر سطوح اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و CRP در بیماران مبتلا به انسداد ریوی مزمین بود.

روش‌ها

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه مازندران با کد IR.UMZ.REC.1403.020 مورد تأیید قرار گرفت و در مرکز کارآزمایی ایران با کد کارآزمایی بالینی IRCT20240227061121N1 به ثبت رسیده است. مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی و نیمه تجربی، با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود. جامعه مورد مطالعه کلیه بیماران COPD استان تهران بود و نمونه‌گیری به روش در دسترس از بین مراجعان به بیمارستان مسیح دانشوری انجام شد. انتخاب ۸۰ بیمار مرد مبتلا از این جامعه با توجه به معیارهای ورود به مطالعه انجام شده است. افراد به صورت تصادفی به چهار گروه ۲۰ نفره، شامل گروه تمرینات ترکیبی، گروه تمرینات ترکیبی با مصرف مکمل، گروه مکمل، گروه دارونما تقسیم شدند. پنهان‌سازی تصادفی توسط فرد سومی با استفاده از جدول اعداد تصادفی انجام شده است. به آزمودنی‌ها توصیه شد که برنامه دارویی و غذایی خود را ادامه دهند. از آزمودنی‌ها درخواست شد تا ما را از تغییرات برنامه‌های درمانی آن‌ها مطلع سازند. داوطلبان شرکت‌کننده در این طرح با نوع مطالعه، اهداف و روش اجرا، فواید و خطرات احتمالی آشنا و با کسب رضایت‌نامه آگاهانه وارد مطالعه شدند.

معیار تشخیص COPD در بیماران بر مبنای آزمون اسپیرومتری، به این شکل بود که کسانی که نسبت حجم بازدمی پرفشار در ثانیه اول به ظرفیت حیاتی پرفشار در آن‌ها کمتر از ۷۰ درصد باشد، مبتلا به COPD هستند. هیچ‌کدام از بیماران مشکلات قلبی-عروقی، کبدی، گوارشی و ادم محیطی نداشتند. همه بیماران شرکت‌کننده در مرحله متوسط بیماری قرار داشتند. از وسایل آزمایشگاهی اسپیرومتر و پرسش‌نامه اطلاعات فردی برای جمع‌آوری اطلاعات استفاده شد. همه آزمودنی‌ها را پزشک متخصص ریه از نظر مصرف دارو یکسان‌سازی کرد. برنامه آموزشی تنفس دیافراگمی در یک جلسه تمرینی آموزش داده شد. از همه آزمودنی‌ها، آزمون عملکردی ریه توسط دستگاه اسپیرومتر، میزان FEV1/FVC، FEV1 گرفته شد. سپس توسط دستگاه بادی باکس میزان Maximal Pressure Inspiratory (MIP) در بیمارستان در حضور پزشک متخصص و کارشناس آزمایشگاه

جامع توان‌بخشی ریوی، می‌تواند تفاوت عمیقی در زندگی بیماران مبتلا به COPD ایجاد کند. در واقع، تمرین ورزشی علائم روزانه تنگی نفس و خستگی را کاهش می‌دهد، آمادگی جسمانی را بهبود می‌بخشد، علائم اضطراب/افسردگی را کاهش می‌دهد و کیفیت زندگی را در بیماران مبتلا به COPD بهبود می‌بخشد [۱۳]. اکنون، واضح است که یک مداخله اختصاصی‌تر و جامع‌تر برای هدف قرار دادن مؤثر رفتار انسانی ضروری است. با وجود مطالعات متعدد در حوزه ورزش و تأثیر انواع مختلف آن بر روی بیماران COPD، تحقیقات اندکی به بررسی مداخلات تمرینی بر فاکتورهای التهابی بیماران انسداد ریوی مزمین پرداخته‌اند [۳]. شواهد موجود در مورد اثرات فعالیت بدنی بر پروفایل التهابی افراد مبتلا به COPD متناقض است، به طوری که مطالعات کاهش، افزایش و یا ثبات نشانگرهای التهابی را نشان می‌دهند [۱۳-۲۰]. مطالعات بالینی نشان داده است که تای چی به دلیل اثربخشی آن در تقویت و کشش بدن، بهبود جریان خون و سایر مایعات در سراسر بدن و بهبود تعادل برای COPD مفید است. به‌عنوان مثال، پژوهشگران دریافته‌اند که تای چی به‌طور قابل توجهی حجم منقبضی شده اجباری را در یک ثانیه در هر پیش بینی شده (FEV1%) افزایش داد [۲۱]، اما انگای و همکاران نتایج منفی گزارش کردند [۲۲]. در چنین شرایطی، پزشکان و سیاستگذاران ممکن است با شواهد متناقض همراه شوند. احتمالاً ترکیب تای چی با تمرینات ترکیبی برای بیماران مبتلا به COPD اثرات مثبتی داشته باشد [۲۳]. ارزش این ترکیب و پتانسیل آن برای رسیدگی به اجزای متعدد بیماری در آزمایشات بالینی بزرگ لازم است احتمالاً تمرینات ترکیبی برای بیماران مبتلا به COPD اثرات مثبتی داشته باشد [۲۴]. ارزش این ترکیب و پتانسیل آن برای رسیدگی به اجزای متعدد بیماری در آزمایشات بالینی بزرگ لازم است. طیف گسترده‌ای از اکسیدان‌ها، رادیکال‌های آزاد و عوامل دیگر در پاتوژنز COPD نقش دارند [۲۴، ۲۵]، بنابراین تجویز آنتی‌اکسیدان‌ها برای درمان بیماری منطقی به نظر می‌رسد و از این نظر تجویز خوراکی این-استیل سیستین مؤثر بوده است. علاوه بر این، این-استیل سیستین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است. اخیراً، کارآزمایی‌های متعددی برای تأیید مناسب بودن استفاده از این-استیل سیستین با دوز بالا در COPD انجام شده است، که نتایج دلگرم‌کننده بوده‌اند [۲۵]. Zheng و همکاران نشان دادند که بیماران چینی مبتلا به COPD متوسط تا شدید که درمان طولانی مدت این-استیل سیستین ۶۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز دریافت می‌کنند، می‌توانند خطر تشدید را کاهش دهند [۲۶]. این-استیل سیستین اثر آنتی‌اکسیدانی خود را با عمل مستقیم به‌عنوان یک جاذب گونه‌های اکسیژن فعال و پیش‌ساز گلووتاتیون کاهش‌یافته اعمال می‌کند [۲۶]. با توجه به نتایج متناقض و همچنین اندک در مورد تأثیر گذاری فعالیت بدنی و همچنین مکمل این استیل سیستین بر روی شاخص‌های التهابی در بیماران مبتلا به بیماری

شدت تمرین هر چهار جلسه با افزایش ۵ درصدی در شدت آزمون تا رسیدن به ۸۰ درصد IRM انجام شد. در روزهای فرد بعد از ۵ دقیقه گرم کردن بیماران سه بار در هفته به مدت ۱۲ هفته یک تمرین ۱۵ دقیقه ای را بر روی TBR5 (NuStep-T4، آمریکا) زیر نظر فیزیوتراپ و یک تمرین ۱۵ دقیقه ای تای چی (سبک ۲۴ فرمی یانگ) زیر نظر مربی تای چی انجام دادند [۲۷]. TBR5 می تواند به طور همزمان فرکانس سرعت بیمار، سرعت سرعت، گام های انباشته شده، ضربان قلب و گرما را نمایش دهد و مقاومت ابزار را می توان از درجه ۱ تا ۱۰ با توجه به وضعیت بیمار تنظیم کرد. تکنیک های تمرین و اقدامات احتیاطی ایمنی هر حرکت در کل جلسه تمرین توضیح و نشان داده شد. به شرکت کنندگان توصیه شد که در طول تمرین بر روی کنترل تنفس و حرکات بدن تمرکز کنند. قبل از شروع ورزش بیماران تمرینات TBR5 را توسط یک فیزیوتراپ و تمرینات تای چی را توسط مربی تای چی آموزش دیدند. به شرکت کنندگان توصیه شد که در طول تمرینات تای چی بر روی کنترل تنفس و حرکات بدن تمرکز کنند. به شرکت کنندگان در گروه TBR5 توصیه شد که برای دستیابی به شدت تمرین بالاتر تحت راهنمایی یک درمانگر توانبخشی، شدت را افزایش دهند. در پایان تمرینات ۵ دقیقه سرد کردن زیر نظر مربی انجام شد. کلیه جلسات تمرینی در روزهای فرد و زوج تحت نظارت مربیان متخصص، فیزیوتراپ و محققین انجام گرفت. یک دفترچه گزارش نیز برای اهداف نظارت ارائه شد. از شرکت کنندگان خواسته شد تا سطح دشواری تمرین و همچنین هرگونه عوارض یا عوارض جانبی که ممکن است اتفاق بیفتد را ثبت کنند. دفترچه گزارش هر دو هفته مورد ارزیابی قرار گرفت [۲۸].

نحوه مصرف مکمل و دارونما

گروه های تمرین + مکمل و گروه مکمل ۱۸۰۰ میلی گرم مکمل این استیل سیستین ۳ بار در روز (هر وعده یک قرص ۶۰۰ میلی گرم) همراه با وعده های غذایی برای مدت ۱۲ هفته تحت نظارت پزشک متخصص مصرف کردند. روش استفاده شده برای تجویز میزان دوز مورد استفاده برگرفته از پژوهش Hirai و همکاران (۲۰۱۷) بود [۲۹]. گروه دارونما نیز روزانه سه بار در روز دو کپسول دارونما (قرص حاوی آرد گندم) مشابه عصاره، دریافت کردند [۳۰]. به منظور نظارت بر مصرف کپسول ها به طور روزانه با آزمودنی ها با آزمودنی ها تماس گرفته و مقادیر مصرفی مورد نظر پیگیری می شد. همه کپسول ها غیر شفاف بودند. همچنین مشاوره یکسان در مورد رژیم غذایی به همه بیماران ارائه شد.

اندازه گیری شاخص ها

در تحقیق حاضر قد ایستاده آزمودنی ها بدون کفش و توسط قد سنج محاسبه شد. وزن آن ها توسط ترازوی سکا و با حداقل لباس ممکن اندازه گیری گردید. جهت محاسبه شاخص توده بدن بیماران، وزن آن ها بر حسب کیلوگرم بر توان دوم قد آن ها به متر تقسیم گردید. از همه آزمودنی ها، آزمون عملکردی ریه توسط

اندازه گیری شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل شرکت کنندگان مرد ۴۰ تا ۵۰ ساله، داشتن حجم بازدمی پرفشار در ثانیه اول بین ۵۰ تا ۸۰ درصد، نبود مشکلات قلبی و تنفسی حاد و همچنین نداشتن مشکلات مفصلی، توانایی انجام حرکات ورزشی، شرکت نکردن در برنامه ورزشی منظم حداقل ۶ ماه پیش از شروع اجرای مطالعه بود. معیارهای خروج از پژوهش نیز شامل عدم تمایل و شرکت آزمودنی ها در پژوهش، مصرف مکمل های غذایی، عدم مصرف منظم مکمل و دارونما، حضور نامنظم در جلسات تمرینی، تغییر در درمان روتین بیمار طبق نظر پزشک (تغییر در دوز و نوع داروهای مصرفی)، بیماری های قلبی عروقی علامت دار، مشارکت در یک برنامه روابط عمومی در ۱۲ ماه گذشته، اختلال روانی یا رفتارهای غیر طبیعی و آسیب دیدگی می باشد. به دلیل اینکه شرکت کنندگان در این پژوهش مشکلات تنفسی داشتند هستند و مستعد بیماری های قلبی عروقی هستند، مجوز پزشک متخصص قلب و عروق جهت شرکت در تمرینات، برای این گروه از افراد صادر گردید. پس از اخذ مجوز پزشکی، یک قرار ملاقات برای ارزیابی پایه داده شد. همه شرکت کنندگان در طول کل مطالعه به مراقبت های پزشکی معمول خود ادامه دادند و جلسات آموزشی هفتگی یکسانی را در خصوص استفاده از دارو، پیشگیری از تشدید، وضعیت روانی، مدیریت تغذیه، اکسیژن درمانی خانگی و همچنین تنفس و سرفه دریافت کردند.

پروتکل تمرینی

آزمودنی ها به مدت ۱۲ هفته و هر هفته به مدت ۶ روز، تمرینات را انجام دادند. در روزهای زوج از تمرینات ترکیبی که شامل تمرینات مقاومتی و هوازی می شوند استفاده شد. همچنین در روزهای فرد بیماران به انجام تمرینات تای چی پرداختند. پروتکل مداخله برنامه تمرینات ترکیبی با فرکانس سه جلسه در هفته تقریباً هر جلسه ۶۰ دقیقه، که در مجموع ۳۶ جلسه بود که زیر نظر مربی انجام شد. جلسات با ۵ دقیقه کشش پویا عمومی شروع شد. تمرین هوازی روی تردمیل به مدت ۳۰ دقیقه با شدت ۸۰ درصد میانگین سرعت به دست آمده در آزمون پیاده روی شش دقیقه ای (MWT۶) شروع شد و پیشرفت بر اساس حس ذهنی بود. هنگامی که فرد احساس تنگی نفس را با مقادیر بین ۴ تا ۶ در مقیاس بورگ گزارش می کند، شدت آن حفظ می شد، اما زمانی که شدت کمتر از ۴ بود، ۵ درصد شدت تمرین افزایش داشت. برای تمرین مقاومتی پیش از شروع برنامه تمرینی در جلسات آشنایی، مقادیر یک تکرار بیشینه به روش تکرارهای زیر بیشینه تا سر حد خستگی در گروه های عضلانی زیر انجام شد: فلکسورهای آرنج، و بازکننده ها و فلکسورهای زانو. تمرین مقاومتی با استفاده از دستگاه های بدنسازی جلو پا و پشت پا برای اندام تحتانی (بازکننده و خم کننده زانو) و تجهیزات کش برای اندام فوقانی (فلکسور آرنج) با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد IRM انجام شد. هر حرکت ۳ ست ۱۰ تکراری با فواصل دو دقیقه ای استراحت بین ست ها انجام شد. افزایش

میانگین‌ها نسبت به پیش‌آزمون از آزمون آماری t زوجی استفاده شد. با توجه به تفاوت‌های پیش‌آزمون، از آنکوا برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. درصد تغییرات از طریق محاسبه (اختلاف پیش‌آزمون از پس‌آزمون؛ تقسیم بر پس-آزمون، ضربدر ۱۰۰) به دست آمد. اندازه اثر هر آنالیز به صورت مجذور eta گزارش شد. کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ انجام شد.

نتایج

در مجموع ۸۰ شرکت‌کننده به ترتیب در تحلیل نهایی وارد شدند. جدول ۱ ویژگی‌های فردی و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها قبل از مداخلات را نشان می‌دهد. میانگین سنی کل آزمودنی‌ها مطالعه ۴۶/۸۷ سال بود. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه در تمام اندازه‌گیری‌های پایه شامل سن، وزن، قد، شاخص توده بدن، حجم بازده فشار در ثانیه اول، حداکثر فشار دمی و تعداد تنفس وجود نداشت ($P > 0.05$) (جدول ۱). پس از ۱۲ هفته مداخله میانگین مقادیر اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و CRP به ترتیب ۱۲/۹، ۲۰/۳۰ و ۵ درصد در گروه مکمل+تمرین کاهش معنادار داشت. میزان اینترلوکین-۶ ($P = 0.001$)، اینترلوکین-۸ ($P = 0.001$) و CRP ($P = 0.04$) در گروه تمرین + مکمل به طور معنی‌داری کمتر از گروه دارونما بود. با توجه به اختلاف درصد تغییرات در گروه مکمل+تمرین نسبت به گروه‌های تمرین و مکمل در مقادیر اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و CRP بزرگ‌تر است (جدول ۲). همچنین با نگاهی به آزمون توکی مقادیر اینترلوکین-۶ ($P = 0.001$) و اینترلوکین-۸ ($P = 0.001$) در گروه تمرین نسبت به گروه دارونما کاهش معنادار داشت (جدول ۳).

دستگاه اسپرومتر، میزان FEV1/FVC، FEV1 گرفته شد. سپس توسط دستگاه بادی باکس میزان حداکثر فشار دمی (MIP) Inspiratory Maximal Pressure در بیمارستان در حضور پزشک متخصص و کارشناس آزمایشگاه اندازه‌گیری شد. خون‌گیری در دو مرحله، یک روز قبل از اولین جلسه تمرین (پیش‌آزمون) و ۴۸ ساعت پس از پایان هفته هشتم تمرین (پس‌آزمون)، بعد از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی، انجام شد. قبل از هر نوبت خون‌گیری، آزمودنی‌ها چند دقیقه در حالت نشسته به استراحت پرداخته و سپس به ترتیب در کمترین زمان از ورید کوبیتال آرنج دست چپ آن‌ها ۱۰ سی‌سی خون، مابین ساعت ۸ الی ۹ صبح، گرفته شد. پس از اتمام خون‌گیری، نمونه‌های خون برای ۲۰ دقیقه در دمای اتاق جهت لخته شدن قرار داده شدند و سپس لوله‌های حاوی نمونه برای مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰-۳۰۰۰ سانتریفوژ گردیده و سرم جداسازی شده در چهار میکروتوب مجزا در دمای ۲۰- نگهداری شدند. جهت اندازه‌گیری سطح اینترلوکین-۶ طبق پروتکل سازنده (کیت‌های شرکت هانگژو ایست بیوفارم HANGZHOU EASTBIOPHARM و اینترلوکین ۸ خون نیز با روش سطوح با روش الایزا مرتبط با آنزیم (Diacolon، فرانسه) با توجه به دستورالعمل‌های سازنده، با سطح پایین تر مورد سنجش قرار گرفتند. پروتئین واکنسر C با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون به روش رنگ سنجی توسط دستگاه اتوآنالایزور سنجش شد.

روش آماری

در این پژوهش تمامی داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شده است. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد و با توجه به تأیید آن؛ برای بررسی میزان اختلاف میانگین‌ها در پیش‌آزمون گروه‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و اختلاف

جدول ۱. تفاوت داده‌های پایه بین گروه‌های مطالعه

متغیر	دارونما	مکمل	تمرین	تمرین + مکمل	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۴۷/۰۰ ± ۱/۳۰	۴۷/۲۵ ± ۱/۶۶	۴۶/۵۰ ± ۱/۴۱	۴۶/۷۵ ± ۱/۶۶	۰/۴۳
قد (سانتی‌متر)	۱۷۱/۸۷ ± ۳/۵۲	۱۷۲/۰۰ ± ۴/۶۹	۱۷۱/۸۷ ± ۳/۳۱	۱۷۲/۱۲ ± ۲/۴۷	۰/۹۵
وزن (کیلوگرم)	۷۰/۰۰ ± ۲/۵۶	۷۰/۸۷ ± ۳/۱۳	۷۱/۶۲ ± ۲/۸۷	۶۹/۳۷ ± ۳/۲۰	۰/۲۱
شاخص توده بدن (کیلوگرم/مترمربع)	۲۲/۵۲ ± ۰/۸۸	۲۳/۰۱ ± ۰/۷۴	۲۳/۱۰ ± ۰/۸۹	۲۲/۸۶ ± ۰/۸۰	۰/۵۵
حجم بازده فشار در ثانیه اول (درصد)	۶۸/۵۰ ± ۱/۱۴	۶۸/۱۰ ± ۲/۰۲	۶۸/۱۲ ± ۱/۸۵	۶۸/۱۷ ± ۱/۷۴	۰/۸۱
حداکثر فشار دمی (سانتی متر آب)	۷۴/۲۰ ± ۳/۴۶	۷۳/۱۶ ± ۴/۳۸	۷۴/۱۵ ± ۳/۳۲	۷۱/۹۸ ± ۳/۵۴	۰/۹۸
تعداد تنفس (دقیقه)	۶۶/۲۰ ± ۵/۰۹	۶۵/۹۶ ± ۴/۸۲	۶۷/۰۵ ± ۴/۳۱	۶۶/۷۹ ± ۴/۹۳	۰/۹۹

* تحلیل واریانس تک راهه معنی‌داری.

جدول ۲. نتایج آزمون t زوجی (درون گروهی)

شاخص	گروه‌ها	انحراف معیار ± میانگین		تغییر درون گروهی		بین گروهی	
		پیش آزمون	پس آزمون	P	T	f	P
اینتروکین-۶ (ng/ml)	دارونما	۱۸۵/۲۰ ± ۷/۰۹	۱۸۷/۳۲ ± ۶/۷۴	۰/۴۷۹	۰/۸۷۸	۰/۰۳۳	۱/۱۰
	مکمل	۱۸۵/۹۳ ± ۷/۴۱	۱۸۷/۵۳ ± ۷/۶۶	۰/۶۱۷	۰/۵۲۳	۰/۱۹۰	۰/۰۸
	تمرین	۱۸۵/۷۵ ± ۶/۳۱	۱۶۵/۱۱ ± ۲/۸۴	*۰/۰۰۱	۷/۴۴	۰/۹۳۱	-۱۱/۱
	تمرین + مکمل	۱۸۵/۱۳ ± ۷/۵۹	۱۶۱/۲۲ ± ۴/۹۱	*۰/۰۰۱	۶/۹۴	۰/۹۴۲	-۱۲/۹
اینتروکین-۸ (pg/ml)	دارونما	۱۲/۴۵ ± ۱/۴۶	۱۲/۳۲ ± ۱/۸۶	۰/۹۰۲	۱/۳۱	۰/۴۴۱	-۱
	مکمل	۱۲/۰۶ ± ۱/۲۰	۱۲/۵۴ ± ۱/۹۷	۰/۶۹۱	۰/۵۱۲	۰/۱۸۰	۳/۹۰
	تمرین	۱۲/۸۰ ± ۱/۷۰	۱۰/۳۰ ± ۰/۹۸	۰/۱۰۱	۳/۵۳	۰/۸۰۱	-۱۹/۵۳
	تمرین + مکمل	۱۲/۷۶ ± ۱/۲۱	۹/۹۱ ± ۸/۰	*۰/۰۰۱	۶/۷۱	۰/۹۳۰	-۲۲/۳
CRP (ng/ml)	دارونما	۹/۵۰ ± ۱/۱۹	۹/۶۵ ± ۱/۶۷	۰/۹۰	۰/۰۹	۰/۲۸۷	۱/۵۷
	مکمل	۱۰/۱۰ ± ۱/۸۲	۹/۹۰ ± ۱/۲۳	۰/۶۶	۱/۰۸	۰/۳۳۸	-۲
	تمرین	۹/۷۵ ± ۱/۳۱	۹/۳۱ ± ۲/۱۴	۰/۱۰	۱/۴۵	۰/۴۳۵	-۴/۶۲
	تمرین + مکمل	۹/۶۰ ± ۱/۵۹	۸/۷۱ ± ۱/۹۱	۰/۰۵	۴/۵۴	۰/۹۰۱	-۹/۲

* مقدار P را بین پیش آزمون و پس آزمون نشان می‌دهد. (آزمون تی زوجی $p < ۰.۰۵$ اختلاف معنادار)
 مقدار P را بین گروه‌ها نشان می‌دهد. (آزمون تحلیل کوواریانس $p < ۰.۰۵$ اختلاف معنادار)

جدول ۳. نتایج آزمون تعقیبی توکی بین گروه‌های مطالعه

گروه‌ها	اینتروکین-۶	اینتروکین-۸	CRP
دارونما	۰/۱۰	۰/۰۷	۰/۲۹
دارونما	*۰/۰۰۱	*۰/۰۰۱	۰/۰۸
دارونما	*۰/۰۰۱	*۰/۰۰۱	*۰/۰۴۵
مکمل	۰/۱۳۰	*۰/۰۰۱	۰/۰۹
مکمل	*۰/۰۴۵	*۰/۰۰۱	۰/۰۶
تمرین	۰/۶۰۱	۰/۱۹۶	۰/۸۰

* آزمون تعقیبی توکی تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها. $p < ۰.۰۵$

بحث

را مورد ارزیابی قرار داده‌اند. در مطالعه‌ای مروری کاظمی و همکاران (۲۰۲۴) گزارش کردند که تمرین ورزشی سبب کاهش غیر معنادار CRP سرمی در بیماران مبتلا به COPD می‌شود. با این حال، تغییرات اینترلوکین-۶ چشمگیر نبود [۳۲]. شهاب و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که تمرین هوازی در تعدیل سطح سیتوکین‌های التهابی اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و CRP در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه مناسب‌تر از تمرین مقاومتی است که نتایج این مطالعه همسو با مطالعه حاضر بود [۳۳]. همسو با این مطالعه بابایی و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند تمرینات ورزشی ترکیبی مقاومتی و هوازی در آب از طریق کاهش عامل التهابی اینترلوکین-۶ می‌تواند تأثیر مثبتی بر شاخص‌های تنفسی از جمله FEV1، FVC و FEV1/FVC را در پی داشته باشد [۳۴]. da Silva و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند ۲۴ جلسه پروتکل تمرین نظارت شده سه بار در هفته (۹۰ دقیقه در جلسه) توانست سطوح پایه اینترلوکین-۶ و اینترلوکین ۸ را در بیماران COPD کاهش دهد [۳۵]. Lee و همکاران (۲۰۰۸) گزارش کردند بهبود تحمل ورزش در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن با کاهش بیشتر سطوح CRP همراه بود که با مطالعه حاضر همسو بود [۳۶]. Moy و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند افراد

مطالعه حاضر اولین آزمایش تصادفی و کنترل شده برای بررسی اثربخشی مکمل ان-استیل سیستئین به همراه تمرینات ترکیبی بر روی شاخص‌های التهابی است. التهاب یکی از فرایندهای مهم در پاتوژنز بیماری COPD است و سیتوکین‌های التهابی از جمله CRP، اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۸ به عنوان نشانگرهای زیستی اساسی برای بیماری‌های ریوی عمل می‌کنند. در این مطالعه مشاهده شد که هشت هفته تمرینات ترکیبی به همراه مصرف مکمل ان-استیل سیستئین باعث کاهش معنی‌دار مقادیر اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و CRP شده است. در رابطه با تأثیر فعالیت بدنی و مصرف مکمل‌ها بر سطوح اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و CRP مطالعات انجام شده است که در جمعیت‌های متفاوت و شاخص‌های مختلف بوده و نتایج این مطالعات تا حدودی متناقض بوده است. در پژوهشی Salve و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند مصرف روزانه ۶۰۰ گرم ان-استیل سیستئین در کنار ۲۰ دقیقه پیاده‌روی روزانه در طی ده هفته کیفیت زندگی را در بیماران COPD پایدار بهبود می‌بخشد [۳۱]. پژوهش‌های دیگری اثرات ورزش را بر روی عوامل التهابی در نمونه‌های انسانی

مطالعه ما اولین مطالعه ای است که اثرات تمرینات ترکیبی منظم را بر بیماران COPD تجزیه و تحلیل می‌کند. احتمالاً در این مطالعه با توجه به مداخله ظرفیت آنتی‌اکسیدانی افزایش پیدا کرده و استرس اکسیداتیو کل بدن کاهش پیدا کرده است.

تمرینات قدرتی همچنین باعث ایجاد تنگی نفس کمتری در حین ورزش می‌شود که به احتمال زیاد تحمل آن را نسبت به تمرینات هوازی آسان‌تر می‌کند [۴۴]. بنابراین، ترکیبی از تمرینات مقاومتی با تمرینات هوازی می‌تواند یک استراتژی تمرینی جایگزین مفید در بیمارانی باشد که به دلیل محدودیت مشخص تهویه، توانایی آن‌ها در انجام تمرینات استقامتی به شدت محدود شده است. گزارش شده است تمرینات TBRS به طور قابل توجهی تنگی نفس را در بیماران COPD بهبود می‌بخشد که در مطالعه ما اندازه‌گیری نشد [۴۳].

در این پژوهش اثر مصرف مکمل در بر شاخص‌های اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و CRP معنادار نبود اما احتمالاً اثر هم‌افزایی در کنار تمرینات ترکیبی دارد. اخیراً، کارآزمایی‌های متعددی برای تأیید مناسب بودن استفاده از این-استیل سیستین با دوز بالا در COPD انجام شده است، که نتایج دلگرم‌کننده بوده‌اند [۲۵]. در مطالعه‌ای Zheng و همکاران نشان دادند که بیماران چینی مبتلا به COPD متوسط تا شدید که درمان طولانی مدت این-استیل سیستین ۶۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز دریافت می‌کنند، می‌توانند خطر تشدید را کاهش دهند [۲۶]. در مطالعات اخیر نشان داده شده است که این-استیل سیستین خوراکی از طریق افزایش گلوکوتایون پلاسما در بیماران COPD بر تعادل ردوکس بدن تأثیر می‌گذارد. جمالی و همکاران (۲۰۲۱) در مطالعه‌ای به بررسی تأثیر مکمل این استیل سیستین بر روی شاخص‌های التهابی بیماران آرتریت روماتوئید پرداختند، آن‌ها تفاوت آماری معناداری در کاهش سیتوکین‌ها مشاهده نکردند [۴۵]. در مطالعه‌ی Larki و همکاران (۲۰۱۹) مکمل این استیل سیستین بر روی نشانگرهای التهابی اینترلوکین-۶ و CRP بیماران همودیالیزی کاهش معناداری گزارش نشد [۴۶]. اگرچه در برخی از مطالعات اولیه مشخص شد که این-استیل سیستین تأثیر معناداری در بهبود بیماری انسداد ریه نمی‌تواند داشته باشد، اما در مطالعات جدیدتر کاهش تشدید بیماری در بیماران انسداد مزمن ریه بر اثر مصرف این-استیل سیستین با افزایش دوز نشان داده شده است [۴۷-۴۹]. با این وجود، اثربخشی بالینی این-استیل سیستین در درمان COPD هنوز مورد بحث است. این-استیل سیستین اثر آنتی‌اکسیدانی خود را با عمل مستقیم به‌عنوان یک جاذب گونه‌های اکسیژن فعال و پیش‌ساز گلوکوتایون کاهش یافته اعمال می‌کند [۲۶]. این-استیل سیستین خوراکی پس از تجویز خوراکی به‌سرعت جذب می‌شود و به‌سرعت متابولیزه می‌شود. در یک مطالعه گزارش شد دوز ۶۰۰ میلی‌گرم این-استیل سیستین تأثیر مثبتی بر استرس اکسیداتیو و سایر علائم بالینی مانند شدت و دفعات سرفه در افراد دچار بیماری‌های تنفسی دارد [۱۸]. Stav. و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که درمان این-

مبتلا به COPD که بیشتر پیاده‌روی می‌کردند، کمترین سطح CRP و اینترلوکین-۶ پلاسما را داشتند که همسو با مطالعه حاضر بود [۳۷]. امینی و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند تمرینات پیلاتس و دیافراگمی نقش مهمی در بهبود الگوی تنفسی، ظرفیت تمرینی و کیفیت زندگی بیماران دارد و باید در برنامه بازتوانی ریوی این بیماران گنجانده شود [۳۸] Shu و همکاران (۲۰۲۱) با بررسی تأثیر تمرینات تای چی چوان بر روی سطح سرمی IL-6، IL-8 و TNF- α بیماران مبتلا به بیماری انسداد مزمن ریه نشان دادند که مقادیر سطوح IL-6 و TNF- α در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشته است [۳۹]. مشخص نیست که آیا این یافته‌ها به تفاوت در مدت مداخله، پروتکل تمرین، مدت، زمان، شدت، کاهش وزن یا جنسیت شرکت‌کنندگان و همچنین عواملی مانند سلامت آزمودنی مربوط می‌شود یا خیر. به نظر می‌رسد ورزش همراه با تغییرات اپی ژنتیک نشانگرهای التهابی سیستمیک را تعدیل می‌کند. در رابطه با مکانیزه اثر بهبود اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و CRP ناشی از تمرینات ترکیبی در مطالعه حاضر می‌توان گفت تمرینات هوازی با افزایش نیتریک اکساید، بهبود سایتوکین‌های پیش التهابی و افزایش بیان سیکلوآکسیژناز کاهش تعداد مونوسیت‌های CD14 و CD16 تنظیم اکسیژن مصرفی و فعالیت‌های مقاومتی از طریق انقباض عضلانی، افزایش قدرت، هایپرتروفی عضلات، افزایش سطح مقطع فیبرهای عضلانی نوع اول و اکسیژن‌رسانی بهتر از طریق تراکم مویرگی، تنظیم منفی تولید سایتوکین‌ها از سلول‌های ایمنی، کاهش لپتین، سلول‌ها و تجمع ماکروفاژها در بافت چربی به بیماران COPD کمک می‌کند که بهبود این عوامل تأثیر مستقیم در کاهش آنزیم‌های کبدی دارد [۴۰]. از آنجایی که تمرینات قدرتی نسبت به تمرینات هوازی پتانسیل بیشتری برای بهبود توده عضلانی و قدرت دارند، ترکیبی از این دو روش ورزشی به شدت توصیه می‌شود [۳۸]. با توجه به مکانیسم‌های مولکولی اثر تای چی بر نشانگرهای التهابی، یک بررسی سیستماتیک قبلی نشان داد که مداخلات ذهن-بدن (از جمله تای چی) با کاهش مسیر کاپا B فاکتور هسته‌ای مرتبط است و پیشنهاد می‌کند که مداخلات ذهن-بدن ممکن است خطر ابتلا به بیماری‌های مرتبط با التهاب را کاهش دهد [۳۹]. همچنین مطالعات گزارش کرده‌اند که تمرینات TBRS به‌طور قابل توجهی استقامت ورزشی را در بیماران COPD بهبود می‌بخشد [۴۱، ۴۲]. همچنین گزارش شده است که این نوع تمرینات پس از مداخله، تست ۶ دقیقه پیاده روی را به‌طور قابل توجهی بهبود می‌بخشد [۴۳]. فعال‌سازی پاسخ سازگاری استرس اکسیداتیو یکی از مکانیسم‌های ممکن برای افزایش ظرفیت ورزش است. اگرچه تمرینات ورزشی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بیماران COPD را افزایش می‌دهد، اما ورزش شدید و بارگذاری ورزشی حاد اثر معکوس دارند و استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهند. با این حال، تمرین ورزشی طولانی مدت و کارآمد به‌طور موثر ظرفیت آنتی-اکسیدانی را بدون افزایش استرس اکسیداتیو افزایش می‌دهد.

یک عامل محدودکننده برای محاسبه حجم نمونه بود. به طور کلی اگرچه مزیت پژوهش حاضر، تلفیق تمرینات ترکیبی همراه با مصرف مکمل ان-استیل سیستئین برای مضاعف کردن بهبود وضعیت التهابی است، ولی به نظر می‌رسد جهت اثربخشی بیشتر و مورد انتظار، نیاز به دوره مداخله طولانی‌تر باشد که در تحقیقات بعدی می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

احتمالاً تمرینات ترکیبی همراه با مصرف مکمل ان-استیل سیستئین بهبود قابل توجهی در شاخص‌های اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و CRP در بیماران COPD دارد که می‌تواند به عنوان بخشی از مدیریت درمان در نظر گرفته شود. همچنین پیشنهاد می‌شود که مطالعات آتی در در بازه‌های زمانی طولانی‌تر مورد بررسی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که در غنای مطالب

حاضر یاری‌رسان بودند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نقش نویسندگان: ارائه ایده و طرح اولیه / جمع‌آوری داده

ها/ تکمیل پرسشنامه‌ها/ معاینه بیمار/ تحلیل و تفسیر داده‌ها/..... همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد

منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

استیل سیستئین در ۲۴ بیمار با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت شش هفته اثر مفیدی بر عملکرد فیزیکی بیماران داشت [۵۰]. علاوه بر این، این نتایج می‌تواند نقشی گسترده‌تر از آنچه قبلاً شناخته شده بود، به ان-استیل سیستئین اختصاص دهد، یعنی دارویی که می‌تواند به عنوان مکمل درمانی برای کاهش میزان تشدید و امتیاز علائم، نشان‌دهنده سرفه و خلط، در بیماران COPD استفاده شود، با توجه به تغییر اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و CRP در این مطالعه مصرف ان-استیل سیستئین در کنار تمرینات ترکیبی این پتانسیل را دارد که به نتایج بالینی مثبت بلندمدت در این بیماران تبدیل شود. گزارش شده است مقدار نسبتاً کمی از فعالیت بدنی در کنار مصرف ان-استیل سیستئین تأثیر مهمی بر روند COPD دارد، زیرا کاهش ۳۰ تا ۴۰ درصدی بستری شدن در بیمارستان نشان‌دهنده تعداد کمتر تشدید و بهبود کیفیت زندگی به طور غیرمستقیم است. سازگاری‌های افزایشی قابل توجه در تمرینات ترکیبی نشان می‌دهد که این نوع ورزش ممکن است برای بیماران COPD ارجح باشد و این نوع تمرین ورزشی در کنار مصرف ان-استیل سیستئین ممکن است مورد تأکید قرار گیرد. با توجه به شرایط خاص بیماران، انجام تای چی و TBRs در کنار تمرینات مقاومتی و هوازی برای کسانی که توانایی ورزش را دارند با راهنمایی و کمک متخصصان امکان‌پذیر است. تحقیقات آینده باید توجه بیشتری به رابطه بین میزان ارتباط تمرینات مختلف و نتایج داشته باشد. در دسترس نبودن مطالعات قبلی در مورد اثر تمرینات ترکیبی و مصرف مکمل ان-استیل سیستئین در ادبیات

منابع

- Chen D, Long H, Li S, Chen Y. Interpretation of global strategy for the diagnosis, treatment, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2024 report. Chinese General Practice. 2024;27(13).
- Gale NS, Duckers JM, Enright S, Cockcroft JR, Shale DJ, Bolton CE. Does pulmonary rehabilitation address cardiovascular risk factors in patients with COPD? BMC Pulm Med. 2011; 11(1): 20.
- SpruitMA, Burtin Ch, Boever PD, Langer D, Vogiatzis I, Wouters EFM, et al. COPD and exercise: does it make a difference? Breathe (Sheff). 2016; 12(2): e38-49.
- Kilpatrick DC, St Swierzko A, Matsushita M, Domzalska-Popadiuk I, Borkowska-Klos M, Szczepa J, et al. The relationship between FCN2 genotypes and serum ficolin-2 (L-ficolin) protein concentrations from a large cohort of neonates. Hum Immunol. 2013; 74(7): 867-71. doi:10.1016/j.humimm.2013.04.011
- Nair RR, An JM, Kim J, Kim D. Review: Recent progress in fluorescent molecular systems for the detection of disease-related biomarkers in biofluids.

- Coord Chem Rev. 2023; 494(215336): 215336. doi:10.1016/j.ccr.2023.215336
- Wei J, Xiong XF, Lin YH, Zheng BX, Cheng DY. Association between serum interleukin-6 concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Peer J. 2015;3:e1199. doi:10.7717/peerj.1199
- Hladek M, Gill JM, Lai C, Bandeen-Roche K, Xue Q-L, Allen J, et al. High social coping self-efficacy associated with lower sweat interleukin-6 in older adults with chronic illness. J Appl Gerontol. 2022; 41(2): 581-9. doi:10.1177/07334648211006518
- Huang AX, Lu LW, Liu WJ, Huang M. Plasma inflammatory cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- α levels correlate with pulmonary function in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome. Med Sci Monit. 2016; 22: 2800-8. doi:10.12659/msm.896458
- Jónsdóttir B, Jaworowski Å, San Miguel C, Melander O. IL-8 predicts early mortality in patients with acute hypercapnic respiratory failure treated with noninvasive positive pressure ventilation. BMC

- Pulm Med. 2017;17(1):35. doi:10.1186/s12890-017-0377-7
10. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 406960. doi:10.1155/2014/406960
11. Carlson CS, Aldred SF, Lee PK, Tracy RP, Schwartz SM, Rieder M, et al. Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels. *Am J Hum Genet.* 2008; 82(1): 251. doi:10.1016/j.ajhg.2007.12.007
12. Bowen TS, Aakerøy L, Eisenkolb S, Kunth P, Bakkerud F, Wohlwend M, et al. Exercise training reverses extrapulmonary impairments in smoke-exposed mice. *Med Sci Sports Exerc.* 2017; 49(5): 879–87. doi:10.1249/mss.0000000000001195
13. Petersen A. Physical activity counteracts increased whole-body protein breakdown in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Scandinavian J Med Sci Sports.* 2008;18:557–64.
14. Wang CH, Chou PC, Joa WC, Chen LF, Sheng TF, Ho SC, et al. Mobile-phone-based home exercise training program decreases systemic inflammation in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med.* 2014;14(1):142. doi:10.1186/1471-2466-14-142
15. Costa D, Sanches Pereira do Nascimento E, Maria Sampaio Malosa L, Sobral Peixoto Souza F, Dultra Dias F, Leal Freitas Dantas Gomes E, et al. Home-based pulmonary rehabilitation improves clinical features and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2015; 645. doi:10.2147/copd.s76216.
16. Sidhaye VK, Nishida K, Martinez FJ. Precision medicine in COPD: where are we and where do we need to go? *Eur Respir Rev.* 2018; 27(149):180022. doi:10.1183/1600617.0022-2018
17. Ryrso CK, Thaning P, Siebenmann C, Lundby C, Lange P, Pedersen BK, et al. Effect of endurance versus resistance training on local muscle and systemic inflammation and oxidative stress in COPD. *Scand J Med Sci Sports.* 2018; 28(11): 2339–8. doi:10.1111/sms.13227
18. Bolton CE, Broekhuizen R, Ionescu AA, Nixon LS, Wouters EFM, Shale DJ, et al. Cellular protein breakdown and systemic inflammation are unaffected by pulmonary rehabilitation in COPD. *Thorax.* 2007; 62(2): 109–14. doi:10.1136/thx.2006.060368
19. Canavan J, Garrod R, Marshall J, Jackson D, Ansley P, Jewell A. Measurement of the acute inflammatory response to walking exercise in COPD: effects of pulmonary rehabilitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007; 2(3): 347–53.
20. Silva BS de A, Lira FS, Rossi FE, Ramos D, Uzeloto JS, Freire APCF, et al. Inflammatory and metabolic responses to different resistance training on chronic obstructive pulmonary disease: A randomized control trial. *Front Physiol.* 2018; 9: 262. doi:10.3389/fphys.2018.00262
21. Wu LL, Lin ZK, Weng HD, Qi QF, Lu J, Liu KX. Effectiveness of meditative movement on COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 1239–50. doi:10.2147/COPD.S159042
22. Ngai SPC, Jones AYM, Tam WWS. Tai Chi for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(6): CD009953. doi:10.1002/14651858.CD009953.pub2
23. Welte T. Optimising treatment for COPD-new strategies for combination therapy. *Int J Clin Practice.* 2009;63(8):1136–49.
24. Amin MN, Tarigan AP, Pradana A, Ashar T, Osareniro OE. Physical exercise and chicken egg white supplementation increase muscle mass of stable COPD patients. *Narra J.* 2024;4(1):e406. doi:10.52225/narra.v4i1.406
25. Sanguinetti CM. COPD: why, how, and when? *Multidiscip Respir Med.* 2015;11..
26. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014; 2(3): 187–94. doi:10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
27. Liu W, Liu XM, Huang YL, Yu PM, Zhang XW, Zhao C, et al. Tai Chi as a complementary exercise for pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Complement Ther Med.* 2023; 78(102977): 102977. doi:10.1016/j.ctim.2023.102977
28. Francisco de Lima F, Marçal Camillo CA, Grigoletto I, Uzeloto J, Marques Vanderlei F, Ramos D, et al. Combining functional exercises with exercise training in COPD: a randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract.* 2024; 40(5): 952–61. doi:10.1080/09593985.2022.2148146
29. Hirai DM, Jones JH, Zelt JT, da Silva ML, Bentley RF, Edgett BA, et al. Oral N-acetylcysteine and exercise tolerance in mild chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol.* 2017; 122(5): 1351–61. doi:10.1152/jappphysiol.00990.2016
30. Aliniya N, Elmieh A, Fadaei Chafy MR. Interaction effect of combined exercise and supplementation with portulaca oleracea on liver enzymes in obese postmenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease. *Complementary Med J.* 2020. 10(1): 68-79.
31. Salve VT, Atram JS. N-acetylcysteine combined with home based physical activity: Effect on health related Quality of life in stable COPD patients- A randomised controlled trial. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(12): OC16–9. doi:10.7860/JCDR/2016/23668.8980
32. Kazeminasab F, Behzanejad N, Khalafi M. Impact of exercise training on inflammatory markers in adult and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: A Systematic review and meta-analysis. *J Ilam Univ Med Sci.* 2024; 32(2): 1–16.
33. El-Kader A, Al-Jiffri OH, Al-Shreef FM. Plasma inflammatory biomarkers response to aerobic versus resisted exercise training for chronic obstructive pulmonary disease patients. *African Health Sci.* 2016; 16: 507–15.
34. Kikanlu B. He effect of combined exercises on the level of interleukin-6 and some pulmonary

- parameters in chemical veterans exposed to mustard gasNafs Quarterly. 2021;7.
35. da Silva IRV, de Araujo CLP, Dorneles GP, Peres A, Bard AL, Reinaldo G, et al. Exercise-modulated epigenetic markers and inflammatory response in COPD individuals: A pilot study. *Respir Physiol Neurobiol.* 2017; 242: 89–95. doi:10.1016/j.resp.2017.04.004
36. Lee T-M, Lin M-S, Chang N-C. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin. *Am J Cardio.* 2008; 101(4): 530–5. doi:10.1016/j.amjcard.2007.09.102
37. Moy ML, Teylan M, Weston NA, Gagnon DR, Danilack VA, Garshick E. Daily step count is associated with plasma C-reactive protein and IL-6 in a US cohort with COPD. *Chest.* 2014; 145(3): 542–50. doi:10.1378/chest.13-1052
38. Amini M. Effect of Diaphragmatic Respiratory Training on Some Pulmonary Indexes in Older People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Salmand: Iran J Ageing.* 2019; 14(3): 332–41.
39. Shu C, Feng S, Cui Q, Cheng S, Wang Y. Impact of Tai Chi on CRP, TNF-alpha and IL-6 in inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021; 10(7): 7468–78. doi:10.21037/apm-21-640
40. Vks L, De Paula FA, Lima LP, Santos J, Santos JM, Viegas AA. Plasma levels of myokines and inflammatory markers are related with functional and respiratory performance in older adults with COPD and sarcopenia. *Experimental Gerontol.* 2022; 164.
41. Covey MK, Collins EG, Reynertson SI, Dilling DF. Resistance training as a preconditioning strategy for enhancing aerobic exercise training outcomes in COPD. *Respir Med [Internet].* 2014;108(8):1141–52.
42. Kawagoshi A, Kiyokawa N, Sugawara K, Takahashi H, Sakata S, Satake M, et al. Effects of low-intensity exercise and home-based pulmonary rehabilitation with pedometer feedback on physical activity in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2015; 109(3): 364–71. doi:10.1016/j.rmed. 2015.01.008.
43. Duan W, Zeng D, Huang J, Gu J, Li S, Zhou W, et al. Effect of modified Total Body Recumbent Stepper training on exercise capacity and thioredoxin in COPD: a randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 11139. doi:10.1038/s41598-022-15466-2
44. Mccarthy B. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Systematic Rev.* 2015.
45. Jamali F, Ahmadzadeh A, Sahraei Z, Salamzadeh J. Study of the effects of N-acetylcysteine on inflammatory biomarkers and disease activity score in patients with rheumatoid arthritis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2021; 20(5):574–83. doi:10.18502/ijaai.v20i5.7407
46. Larki RA. Effect of n-acetylcysteine on inflammatory and biochemical markers of hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Acta Medica Iranica.* 2019; 57(1):1-6
47. Moitra S. N-acetylcysteine (NAC) in COPD: benefits often lost in trials. *QJM.* 2019;112(5):387–8. doi:10.1093/qjmed/hcy166
48. Salve VT, Atram JS. N-acetylcysteine combined with home based physical activity: effect on health related quality of life in stable COPD patients-a randomised controlled trial. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(12).
49. Sanguinetti CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidiscip Respir Med.* 2015;11(1):8. doi:10.1186/s40248-016-0039-2
50. Stav D, Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study. *Chest.* 2009;136(2):381–6. doi:10.1378/chest.09-0421

How to Cite this Article:

Ebrahimi A, Mirdar S. Effect of combined exercise and N-acetylcysteine supplementation on inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Feyz Med Sci J* 2024; 28 (5): 500-510
doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.5.500