



Original Article

Effect of Six Months of Home-Based Neuro-Functional Exercise Training on Functional Inflammatory Markers, Fatigue, and Disability Scale in Multiple Sclerosis Patients with Cognitive Impairment

Majid Mardanian Ghahfarrokhi^{1,2*}, Farnoosh Aghaei³, Ebrahim Banitalebi³,
Mostafa Rahimi³

¹ Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran

² Research Institute of Applied Studies in Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran

³ Department of Sport Sciences, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

***Corresponding author:** Majid Mardaniyan Ghahfarrokhi, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran .Email: m-mardaniyan@araku.ac.ir

DOI: [10.22034/nkums.17.4.39](https://doi.org/10.22034/nkums.17.4.39)

How to Cite this Article:

Mardanian Ghahfarrokhi M, Aghaei F, Banitalebi E, Rahimi M. Effect of Six Months of Home-Based Neuro-Functional Exercise Training on Functional Inflammatory Markers, Fatigue, and Disability Scale in Multiple Sclerosis Patients with Cognitive Impairment. J North Khorasan Univ Med Sci. 2025;17(4): 39-49 DOI: 10.22034/nkums.17.4.39

Received: 21 March 2025

Accepted: 25 June 2025

Keywords:

Cognitive impairment
Expanded disability status
scale
Fatigue
Functional exercises
Inflammation
Multiple sclerosis

Abstract

Introduction: Exercise interventions are among the most effective treatments used for patients with multiple sclerosis (MS). The present study aimed to assess the effects of six months of home-based neurofunctional exercises on functional inflammatory markers, fatigue, and disability in MS patients with cognitive impairment.

Materials and Methods: In this study, 62 patients (55 females and 7 males) diagnosed with cognitive impairment were randomly assigned to two groups: a neuro-functional exercise group and a control group. After one month of exercises at the center, patients performed home exercises for six months, three sessions per week. During monthly visits, the patients' status was assessed, a monthly program was provided, and any potential problems were addressed. Disability status, fatigue, and functional inflammatory markers (neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic inflammatory index (SII)) were evaluated one week before and after protocol completion. An independent-samples t-test was used for first inter group or between group comparisons (pretest-posttest difference), and a paired-samples t-test was employed for intergroup comparisons.

Results: The results demonstrated that six months of home-based neuro-functional exercises significantly improved the disability scale score ($P=0.002$), fatigue score ($P=0.001$), NLR ($P=0.044$), PLR ($P=0.039$), and SII ($P=0.045$), compared to the control group.

Conclusion: As evidenced by the obtained results, in situations, such as the COVID-19 pandemic, extreme heat and cold, or lack of access to sports facilities for various reasons, long-term home-based neuro-functional exercises, following the principle of gradual overloading with a gentle slope, can serve as an effective intervention for the reduction of fatigue, disability, and systemic inflammation in MS patients.



تأثیر شش ماه تمرینات عصبی - عملکردی در منزل بر شاخص‌های التهابی کاربردی، خستگی و مقیاس ناتوانی در بیماران مبتلابه مولتیپل اسکلروزیس دارای اختلال شناختی

مجید مردانیان قهفرخی^{۱*}، فرنوش آقایی^۳، ابراهیم بنی‌طالبی^۳، مصطفی رحیمی^۳ 

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران
^۲ پژوهشکده مطالعات کاربردی در علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران
^۳ گروه علوم ورزشی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

* نویسنده مسئول: مجید مردانیان قهفرخی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

ایمیل: m-mardaniyan@araku.ac.ir

DOI: 10.22034/nkums.17.4.39

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۰۴
مقدمه: تمرینات ورزشی یکی از موثرترین مداخلات مورد استفاده در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس است. هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر شش ماه تمرینات عصبی-عملکردی در منزل بر شاخص‌های التهابی کاربردی، خستگی و مقیاس ناتوانی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس دارای اختلال شناختی بود.	واژگان کلیدی: تمرین عملکردی التهاب وضعیت ناتوانی گسترده خستگی مولتیپل اسکلروزیس اختلال شناختی
روش کار: در این مطالعه ۶۲ بیمار (۵۵ زن و ۷ مرد) پس از تشخیص اختلال شناختی به صورت تصادفی به دو گروه تمرینات عصبی - عملکردی و کنترل تقسیم شدند. پس از یک ماه تمرین در مرکز، بیماران به مدت شش ماه تمرینات در منزل را به صورت سه جلسه در هفته انجام دادند. در ویژگی‌های ماهانه وضعیت بیمار، ارائه برنامه ماهانه و برطرف کردن مشکلات احتمالی بیماران انجام شد. یک هفته قبل و پس از اتمام پروتکل ارزیابی وضعیت ناتوانی، خستگی و شاخص‌های التهابی کاربردی (نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR)، نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) و شاخص التهاب سیستمیک (SII)) انجام شد. برای مقایسه‌های بین گروهی (تفاضل پیش‌آزمون - پس‌آزمون) از آزمون t مستقل و برای مقایسه‌های درون گروهی از آزمون t هم‌بسته استفاده شد.	
یافته‌ها: نتایج نشان داد شش ماه تمرینات عصبی - عملکردی در منزل موجب بهبود معنی‌دار نمره مقیاس ناتوانی ($P=0/002$)، نمره خستگی ($P=0/001$)، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) ($P=0/044$)، نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) ($P=0/039$) و شاخص التهاب سیستمیک (SII) ($P=0/045$) در مقایسه با گروه کنترل شد.	
نتیجه‌گیری: در شرایطی همچون پاندمی کووید-۱۹، گرما و سرمای شدید یا دسترسی‌ناداشتن به اماکن ورزشی به دلایل مختلف، تمرینات عصبی - عملکردی بلندمدت در منزل با رعایت اصل اضافه‌بار تدریجی با شیب کم، می‌تواند مداخله‌ای مؤثر برای بهبود خستگی، میزان ناتوانی و التهاب سیستمیک در بیماران مبتلابه مولتیپل اسکلروزیس باشد.	

مقدمه

در بیماران مبتلابه ام‌اس، ارتباط معنی‌داری وجود دارد [۱]. اختلال شناختی (Cognitive Impairment) نیز در ام‌اس شیوع زیادی دارد و مشاهده شده است که بین ۴۵ تا ۷۰ درصد از بیماران ام‌اس دچار اختلال شناختی هستند [۲]. بنابراین، ارتباط بین شدت ناتوانی، میزان التهاب و عملکرد شناختی سه‌گانه‌ای مهم و حیاتی در بیماری ام‌اس است که باید به‌دقت بررسی شود، اما از طرف مقابل، روش‌های درمانی متعدد، از جمله روش‌های دارویی و غیردارویی برای کنترل و درمان بیماری استفاده می‌شود [۳]. در این بین، تمرینات ورزشی به‌عنوان مداخلات غیردارویی بهبوددهنده بیماری مشخص شده

مولتیپل اسکلروزیس یا به‌اختصار ام‌اس (MS) نوعی بیماری التهابی مزمن، ناتوان‌کننده و پیش‌رونده است که به‌طور عمده باعث اختلال در سیستم عصبی مرکزی در افراد جوان و میان‌سال می‌شود [۱]. بیماری مبتلایان به ام‌اس براساس نمره ناتوانی ۰ تا ۴ به‌عنوان بیماری خفیف، نمره ناتوانی ۴ تا ۶/۵ به‌عنوان بیماری متوسط و نمره ناتوانی بالاتر از ۶/۵ به‌عنوان بیماری شدید تقسیم‌بندی می‌شود. بنابراین، نمره ناتوانی بیماران شاخص مهمی برای تعیین شدت و وضعیت بیماری است [۲]. از طرف دیگر، التهاب سیستمیک از اصلی‌ترین اختلالات شایع در این بیماری است. مشخص شده است که بین شدت بیماری و میزان التهاب

همچنین، بیماران مبتلابه ام‌اس در شرایطی همچون پاندمی کووید ۱۹ و بیماری‌های همه‌گیری مشابه، آلودگی هوا، گرما و سرمای شدید، باید فعالیت‌های خارج از منزل خود را محدود کنند [۲۰]؛ چراکه به‌طور معمول، بیمار ام‌اس در مقایسه با فرد سالم، سیستم ایمنی ضعیف‌تری دارد. بنابراین، هرچند بیمار ام‌اس باید فعالیت‌های خارج از منزل را محدود کند، نباید خود را از مزایای فعالیت ورزشی محروم کند و بهترین گزینه در این زمان، تمرینات ورزشی در منزل است [۲۱]. از آنجا که به‌تازگی، تمرینات در منزل برای این گروه به‌کرات توصیه می‌شود، مشخص شده است تمرینات در منزل به‌دلیل صرف زمان و هزینه کمتر، دسترسی بیمار را افزایش می‌دهد و در کیفیت مراقبت اثرگذار است [۲۲].

با توجه به دانش ما، هیچ مطالعه‌ای اثر تمرینات عصبی - عملکردی در منزل را بر شاخص‌های التهابی کاربردی ام‌اس، خستگی و مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده (EDSS) بررسی نکرده است. از این‌رو، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر شش ماه تمرینات عصبی - عملکردی در منزل در شاخص‌های التهابی کاربردی (نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR)، نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) و شاخص التهاب سیستمیک ایمنی (SII))، خستگی و مقیاس ناتوانی در بیماران مبتلابه ام‌اس دارای اختلال شناختی بود.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی بود که با دو گروه تجربی و کنترل و به‌صورت پیش‌آزمون - پس‌آزمون اجرا شد. جامعه هدف این مطالعه افراد مبتلابه ام‌اس (۱۸ تا ۵۰ سال) با سطح ناتوانی (براساس نمره EDSS) کمتر و مساوی ۶ و دارای اختلال شناختی بودند. نمونه آماری با استفاده از نرم‌افزار G-power و با در نظر گرفتن نمره اولیه آزمون سرعت پردازش محاسبه شد. همچنین، اندازه اثر ۰/۲، خطای آلفای ۵ درصد و قدرت آزمون ۸۰ درصد در نظر گرفته شد. بر این اساس، حجم نمونه‌ای برابر با ۵۴ نفر به دست آمد. با در نظر گرفتن ۱۵ درصد احتمال ریزش آزمودنی، حجم نمونه نهایی ۶۲ نفر در نظر گرفته شد [۲۳].

ملاک‌های ورود و خروج از مطالعه شامل ابتلا به بیماری ام‌اس و داشتن پرونده پزشکی، سطح ناتوانی کمتر و مساوی ۶، توانایی راه‌رفتن، سن بالاتر از ۱۸ و کمتر از ۵۰، نمره عملکرد سرعت پردازش کمتر از ۴/۱۵ به‌عنوان تشخیص اختلال شناختی در بیمار ام‌اس در جامعه ایرانی [۲۴]، شرکت نکردن در برنامه‌های ورزشی منظم یا مداخلات مشابه، عود نکردن بیماری یا ریلپس در شش ماه قبل از شروع برنامه، سیگار نکشیدن و مصرف نکردن مشروبات الکلی، حامله نبودن تا یک سال قبل از شروع برنامه و آشنایی متوسط با گوشی تلفن همراه هوشمند و نرم‌افزارهای ارتباط جمعی بود.

فراخوان پژوهش از طریق انجمن‌های ام‌اس شهرکرد و فرخ‌شهر در استان چهارمحال و بختیاری منتشر شد. در طول یک دوره چهارماهه، ۲۱۲ بیمار مبتلابه ام‌اس مراجعه کردند و با آن‌ها مصاحبه شد. مصاحبه اولیه شامل گردآوری اطلاعاتی همچون شرح حال بیماری، توصیف فواید و مزایا و همچنین چهارچوب طرح پژوهشی برای بیمار و بررسی تمایل او برای شرکت در چنین طرح پژوهشی‌ای بود. پس از مصاحبه اولیه، ۱۱۸ بیمار برای شرکت در پژوهش اعلام آمادگی کردند. از تمام افراد داوطلب رضایت‌نامه آگاهانه شرکت در پژوهش گرفته شد.

است که به‌منظور کاهش التهاب، بهبود اختلالات شناختی و بهبود میزان عود و شدت ناتوانی و میزان آمادگی جسمانی در بیماران، یک هدف درمانی مؤثر محسوب می‌شود [۵].

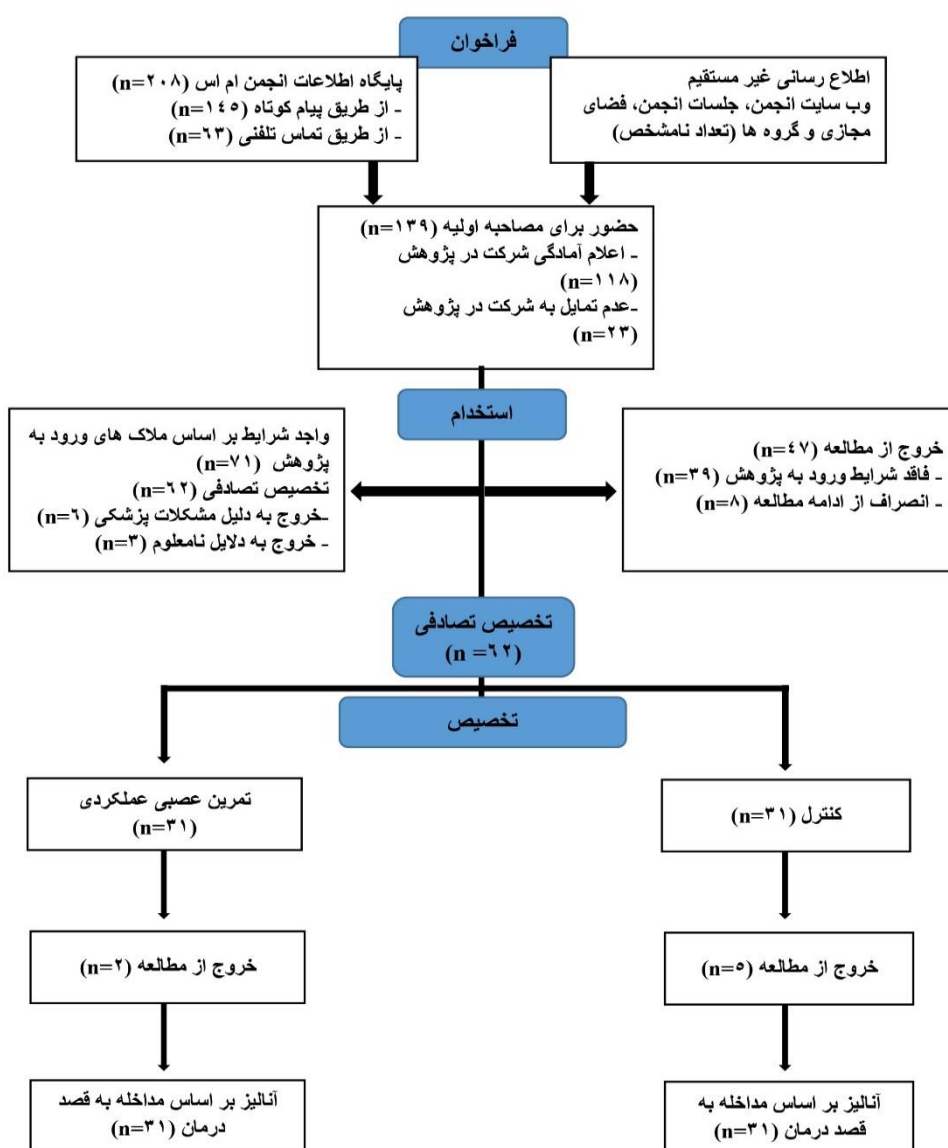
در کنار درمان‌های دارویی، درمان‌های مکمل وجود دارند که مشخص شده است می‌توانند به‌خوبی علائم بیماری ام‌اس را بهبود بخشند. تمرینات ورزشی، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین درمان‌های مکمل، موجب بهبود عملکرد فیزیکی، کاهش التهاب سیستمیک، بهبود کیفیت زندگی و کاهش خستگی در بیماران ام‌اس می‌شوند [۶]. در مطالعات گوناگون، انواع مختلفی از تمرینات ورزشی، از جمله تمرینات هوازی و مقاومتی، موجب بهبود عملکرد جسمانی و کاهش التهاب در بیماران ام‌اس شده‌اند. با وجود این، به نظر می‌رسد هرچند تمرینات سنتی موجب بهبود عملکرد جسمانی از جمله افزایش قدرت و استقامتی می‌شوند، تأثیر قابل توجهی در عملکرد شناختی، خستگی و عملکردهای مرتبط با زندگی روزمره نمی‌گذارند [۷]. شواهد در حال رشدی وجود دارد که تمرینات عصبی - عملکردی (Neuro-Functional) از طریق تداعی فضاها و عملکردهای زندگی روزمره می‌توانند علاوه بر بهبود عملکرد فیزیکی و بهبود التهاب، موجب بهبود وضعیت ناتوانی بیمار، خستگی و بهبود عملکردهای شناختی بیماران بشوند [۸، ۹]. تمرینات عصبی - عملکردی مداخله توان‌بخشی خاصی است که در محیط‌های واقعی‌تر برای بهبود عملکرد فعالیت‌های روزمره استفاده می‌شود و شامل تمرینات تعادل، تمرینات ادغام حس عمقی (Sense Integration)، تمرینات استقرار بدن (Posture) و تمرینات ثبات عضلات میان تنه می‌شود [۸، ۹].

در مطالعات مختلف تمرینات ورزش موجب بهبود شاخص‌های التهابی در سرم [۱۰، ۱۱] و سد خونی مغزی [۱۱، ۱۲] شده‌اند. التهاب سیستمیک ممکن است باعث تخریب مزمن عصبی شود و در پاتوژنز بیماری ام‌اس از طریق تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و فعال شدن سلول‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی، نقش مهمی ایفا می‌کند که به پاسخ التهابی در سیستم عصبی مرکزی منجر می‌شود [۱۳]، اما برخی از شاخص‌های التهابی نیز به‌عنوان نشانگرهای قوی التهاب در بیماری ام‌اس مطرح شده‌اند. نوتروفیل‌ها به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان واسطه‌هایی برای شروع و حفظ التهاب عصبی خود ایمنی مانند ام‌اس شناخته می‌شوند [۱۴]. همچنین، شمارش افتراقی گلبول‌های سفید نوعی نشانگر زیستی پرکاربرد التهاب سیستمیک است.

به‌علاوه، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (Neutrophil-Lymphocyte Ratio: NLR) به‌عنوان نشانگر زیستی شناخته شده است که احتمالاً التهاب سیستمیک را بهتر از تعداد نوتروفیل‌ها یا لنفوسیت‌ها به‌تنهایی نشان می‌دهد [۱۵، ۱۶]. NLR با بسیاری از بیماری‌های خودایمنی مرتبط است. همچنین، ارتباط بین افزایش NLR و بیماری ام‌اس پیش از این مشخص شده است [۱۷]. از نسبت پلاکت به لنفوسیت (Platelet Lymphocyte Ratio: PLR) و شاخص التهاب سیستمیک ایمنی (Systemic Immune-Inflammation Index: SII = $NLR \times platelets$) نیز به‌عنوان نشانگرهای بالینی بیماری ام‌اس استقبال شده است [۱۸]. بنابراین، بررسی این نشانگرهای التهاب سیستمیک برای به‌تصویر کشیدن التهاب ناشی از ورزش و برجسته کردن کاربردهای بالقوه در ارزیابی‌های فیزیولوژی ورزشی بالینی مهم و ضروری‌اند [۱۹].

ترتیب که هر ماه بیماران برای ارزیابی‌های تن‌سنجی و عملکردی به انجمن ام‌اس و محققان مستقر در مرکز مراجعه می‌کردند. در این ویزیت‌های ماهانه، علاوه بر ارزیابی‌های مدنظر، سؤالات و مشکلات بیماران برطرف می‌شد، عوارض جانبی احتمالی ثبت، تجهیزات مورد نیاز به آن‌ها تحویل و برنامه‌ی تمرینی ماه بعد به آزمودنی ارائه می‌شد در طول دوره‌ی پروتکل، گروه کنترل مراقبت‌های متداول خود را دریافت کردند. نهایتاً در پایان پروتکل مداخلات، تمامی اندازه‌گیری‌ها مجدداً تکرار شد. همچنین، در طول دوره‌ی پژوهش دو نفر از گروه تمرین عصبی - عملکردی و پنج نفر از گروه کنترل از روند مطالعه خارج شدند. موارد طرح‌شده و دیگر اطلاعات در درختواره پژوهش در شکل ۱ قابل مشاهده است.

پس از این مرحله و براساس ملاک‌های ورود به پژوهش و خروج از پژوهش و براساس حجم نمونه به دست آمده از نرم‌افزار G-power، تعداد ۶۲ نفر به عنوان آزمودنی در این پژوهش انتخاب شدند. اندازه‌گیری‌های پیش‌آزمون، از جمله شاخص‌های توصیفی، تن‌سنجی، خستگی و بررسی التهاب سیستمیک انجام شدند. سپس آزمودنی‌ها به صورت تصادفی به یکی از گروه‌های تمرین عصبی - عملکردی در منزل یا گروه کنترل (مراقبت‌های متداول) تقسیم شدند. به مدت یک ماه (چهار هفته) در مرکز و زیر نظر فیزیولوژیست ورزشی تمرینات را آموزش دیدند و سپس به مدت شش ماه (۲۴ هفته) در منزل تمرینات را ادامه دادند. در طول مدت مداخله، محققان از طریق تماس تلفنی یا واتس‌آپ با آزمودنی‌ها در ارتباط بودند تا مشکلات و سؤالات احتمالی را برطرف کنند. همچنین ویزیت‌های ماهانه صورت می‌گرفت. به این



شکل ۱: درختواره پژوهش

بیماری‌های مرتبط دیگر بود. برای ثبت شاخص‌های توصیفی از پرسش‌نامه محقق ساخته استفاده شد. به منظور گزارش‌های توصیفی،

اندازه‌گیری‌های توصیفی شامل سن، مدت بیماری، شدت بیماری، نوع بیماری، وضعیت تأهل، وضعیت اشتغال، داروهای مصرفی، جنسیت و

شاخص‌های التهاب سیستمیک شامل نوتروفیل، لنفوسیت و پلاکت اندازه‌گیری شدند. سپس شاخص‌های التهاب سیستمیک (نوتروفیل به لنفوسیت، پلاکت به لنفوسیت و شاخص التهاب سیستمیک) با استفاده از فرمول‌ها محاسبه شدند.

$$\text{neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)} = \frac{\text{neutrophil}}{\text{lymphocyte}} \quad [28]$$

$$\text{platelet to lymphocyte ratio (PLR)} = \frac{\text{platelet}}{\text{lymphocyte}} \quad [18]$$

$$\text{Systemic immune-inflammation index (SII)} = \frac{\text{neutrophil} \times \text{platelet}}{\text{lymphocyte}} \quad [18]$$

گروه تمرینات عصبی - عملکردی

برنامه تمرینات عصبی - عملکردی به صورت سه بار در هفته به مدت ۲۴ هفته (شش ماه) در منزل انجام شد. در روز تمرین، از طریق ایمیل، واتس‌آپ و سرویس پیام کوتاه (SMS) اطلاع‌رسانی و یادآوری انجام شد. آزمودنی‌ها موظف بودند پس از انجام تمرینات، به همین ترتیب به مربیان اطلاع دهند و در صورت بروز مشکل یا عوارض، مربیان را در جریان قرار دهند. همچنین، از مربیان خواسته شد تا نگرانی‌های آزمودنی‌ها را از طریق تماس‌های تلفنی یا تماس‌های ویدئویی واتس‌آپ برطرف کنند.

آزمودنی‌های گروه تمرینات عصبی - عملکردی در منزل، ابتدا تحت یک دوره آموزشی یک‌ماهه (سه جلسه در هفته)، زیر نظر مستقیم مربیان و در مرکز قرار گرفتند. شرکت‌کنندگان پس از فراگیری آموزش‌های لازم، یک دوره شش‌ماهه (سه جلسه در هفته) تمرینات عصبی - عملکردی در منزل را زیر نظر غیرمستقیم متخصص فیزیولوژی ورزشی ادامه دادند. هر جلسه شامل شصت تا نود دقیقه فعالیت بود که شامل ۱. گرم کردن با شدت کم همراه با حرکات برای افزایش دامنه حرکتی، ۲. تمرینات تعادلی و یکپارچگی حسی، ۳. تمرینات وضعیتی، ۴. تمرینات قدرتی اندام فوقانی و تحتانی، ۵- تمرینات کنترل لگن و پایداری تنه، ۶. سرد کردن می‌شد. این پروتکل ورزشی براساس دستورالعمل‌های عمومی تجویز ورزش برای افراد مبتلا به ام‌اس طراحی شده بود [29].

تمرینات به صورت ماهانه از طریق فیلم، بروشور و لوح‌های ویدئویی دیجیتال (DVD) در ویژگی‌های ماهانه به آزمودنی‌ها ارائه شد. شدت ورزش با مقیاس بورگ اندازه‌گیری شد. شدت تمرینات در هفته یکم تا دوازدهم، براساس مقیاس بورگ، ۴ تا ۶ بود. از هفته دوازدهم تا بیست‌وچهارم نیز شدت تمرین براساس مقیاس بورگ ۶ تا ۸ بود. در طول این دوره، مربیان براساس عملکرد آزمودنی با افزایش تکرارها و دوره‌ها، شدت تمرین را افزایش دادند. جزئیات بیشتر پروتکل تمرینات عصبی - عملکردی در جدول ۱ مشاهده می‌شود.

جدول ۱: پروتکل شش‌ماهه تمرینات عصبی - عملکردی

تمرینات	جلسات	میکروسیکل
✓ تمرینات تعادلی و یکپارچگی حسی	✓ سه جلسه در هفته (هر جلسه ۶۰ تا ۹۰ دقیقه)	✓ هفته ۱ تا ۴
✓ تمرینات ثبات وضعیت بدن (پاسچر)	✓ شدت تمرین (RPE ۳-۲) (نسبتاً سبک تا متوسط)	
✓ تمرینات قدرت اندام فوقانی و تحتانی		
✓ تمرینات کنترل لگن و ثبات مرکزی		
✓ تمرینات تعادلی و یکپارچگی حسی	✓ سه جلسه در هفته (هر جلسه ۶۰ تا ۹۰ دقیقه)	✓ هفته ۵ تا ۸
✓ تمرینات ثبات وضعیت بدن (پاسچر)	✓ شدت تمرین (RPE ۶-۴) (تقریباً سخت تا سخت)	

تمام اطلاعات در نرم‌افزار اکسل ثبت شد.

اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی شامل اندازه‌گیری قد، وزن، شاخص توده بدنی، درصد چربی بدن و درصد عضلات بدن بود. بدین منظور، قد با استفاده از قدسنج دیواری و با پای برهنه اندازه‌گیری شد. وزن با ترازوی دیجیتال و با کمترین پوشش لباس اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی با استفاده از فرمول شاخص توده بدنی (وزن برحسب (کیلوگرم)/مجدور قد (متر)) محاسبه شد. درصد چربی و درصد عضلات با استفاده از دستگاه آنالیز ترکیب بدنی (Inbody) اندازه‌گیری شدند.

اندازه‌گیری خستگی

پرسش‌نامه مقیاس اصلاح‌شده تأثیر خستگی (MFIS)

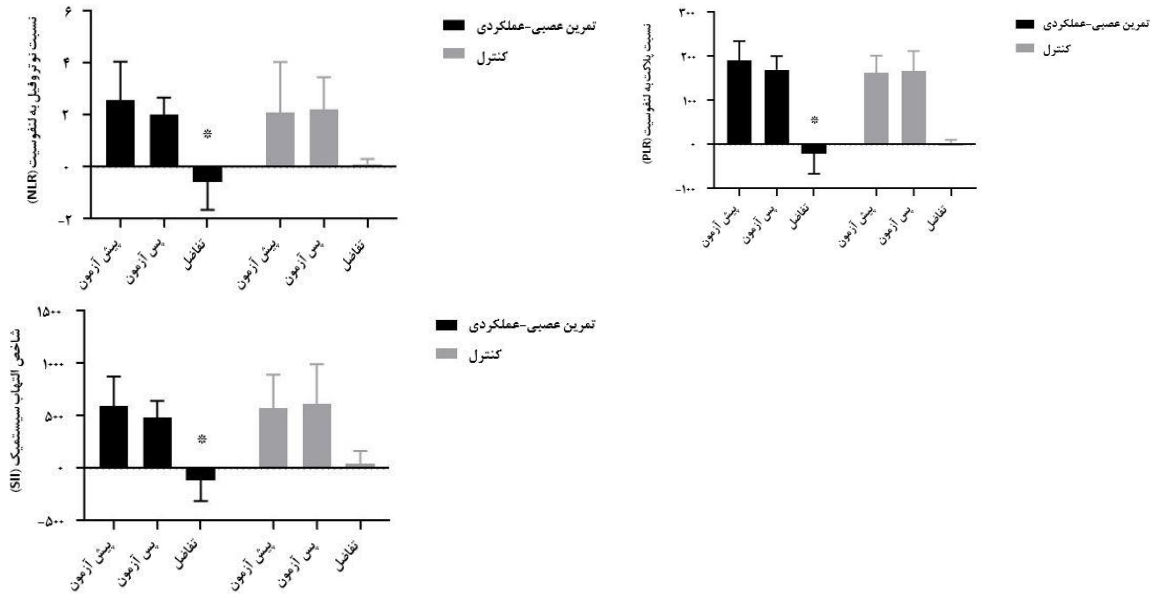
این پرسش‌نامه شامل ۲۱ سؤال است که وضعیت خستگی بیمار را در طول چهار هفته گذشته بررسی می‌کند. هر سؤال براساس مقیاس لیکرت پنج‌نمره‌ای و از ۰ تا ۴ به ترتیب با واژگان هرگز (۰)، به ندرت (۱)، گاهی اوقات (۲)، اغلب (۳) و تقریباً همیشه (۴) نمره‌گذاری می‌شود. نتایج این پرسش‌نامه براساس سه خرده‌مقیاس خستگی فیزیکی (نمره ۰ تا ۳۶ و از مجموع سؤالات ۴، ۶، ۷، ۱۰، ۱۳، ۱۴، ۱۷، ۲۰، ۲۱)، خستگی شناختی (نمره ۰ تا ۴۰ و از مجموع سؤالات ۱، ۲، ۳، ۵، ۱۱، ۱۲، ۱۵، ۱۶، ۱۸، ۱۹) و خستگی روانی اجتماعی (نمره ۰ تا ۸ و از مجموع سؤالات ۸ و ۹) و نمره کل خستگی ارزیابی می‌شود. نمره کل خستگی از مجموع خرده‌مقیاس‌ها به دست می‌آید [25]. از آزمودنی‌ها درخواست شد تا با آرامش و دقت سؤالات را مطالعه کنند و پاسخ دهند. همچنین، محققان برای توضیح درباره سؤالات احتمالی، آمادگی لازم را داشتند.

سرعت پردازش (SDMT)

SDMT مجموعه‌ای از نه نماد را ارائه می‌دهد که هر کدام با یک رقم در کلیدی در بالای صفحه کاغذی استاندارد نشانه‌گذاری شده‌اند. از بیماران خواسته شد تا رقم مربوط به هر نماد را با بیشترین سرعت ممکن به مدت نود ثانیه در جدول مربوطه و به ترتیب وارد کنند. تعداد عدد صحیح نوشته‌شده در جدول در بازه زمانی نود ثانیه به عنوان نمره سرعت پردازش در نظر گرفته شد. SDMT قابلیت اطمینان تست مجدد زیادی دارد. در بیماران ام‌اس، مقدار R آزمون مجدد ۰/۹۷ بوده است [26]. در این مطالعه، نمرات SDMT کمتر از ۴۱/۵ (براساس جامعه ایرانی) به عنوان نشانگر اختلال شناختی در بیماران ام‌اس شناخته شد [27].

اندازه‌گیری شاخص‌های التهاب سیستمیک

آزمایشگاه و پرستار مستقر نمونه‌های خون را ۴۸ ساعت قبل از شروع پروتکل و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینات گرفتند. سپس

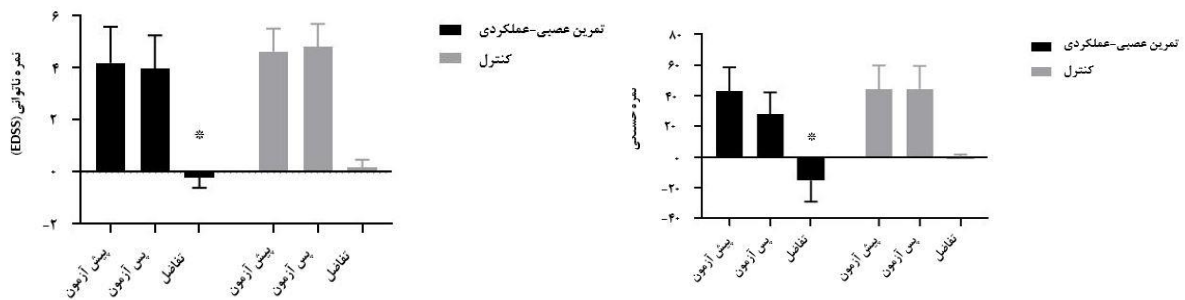


شکل ۲: تغییرات شاخص‌های التهابی کاربردی به دنبال شش ماه تمرینات عصبی - عملکردی در منزل
* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی

(شکل ۳).

نتایج نشان‌دهنده ارتباط معنی‌دار بین وضعیت ناتوانی با نسبت نوتروفیل به لنفوسیت ($r=0/322, p=0/023$)، نسبت پلاکت به لنفوسیت ($r=0/303, p=0/032$) و شاخص التهاب سیستمیک ($r=0/297, p=0/036$) بود. همچنین، ارتباط معنی‌دار بین خستگی با نسبت نوتروفیل به لنفوسیت ($r=0/512, p\leq 0/001$)، نسبت پلاکت به لنفوسیت ($r=0/375, p=0/007$) و شاخص التهاب سیستمیک ($r=0/386, p=0/006$) مشاهده شد (جدول ۳).

همچنین، نتایج نشان‌دهنده کاهش معنی‌داری در نمره ناتوانی EDSS در گروه تمرینات عصبی - عملکردی در مقایسه با گروه کنترل بود ($P=0/002$). نتایج درون‌گروهی نیز نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار نمره ناتوانی در گروه تمرینات عصبی عملکردی ($P=0/001$) و عدم تغییر معنی‌دار در گروه کنترل است ($P=0/424$). کاهش معنی‌داری نیز در نمره خستگی در گروه تمرینات عصبی - عملکردی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ($P=0/001$). نتایج درون‌گروهی نیز نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار نمره خستگی در گروه تمرینات عصبی - عملکردی ($P=0/001$) و عدم تغییر معنی‌دار در گروه کنترل است ($P=0/981$).



شکل ۳: تغییرات نمره EDSS و شاخص خستگی به دنبال شش ماه تمرینات عصبی - عملکردی در منزل
* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی

جدول ۳: نتایج آزمون هم‌بستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین وضعیت ناتوانی و شاخص‌های التهاب سیستمیک

شاخص	نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR)	نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR)	شاخص التهاب سیستمیک (SHI)
وضعیت ناتوانی (EDSS)	$R=0/322$ $P=0/023$	$R=0/303$ $P=0/032$	$R=0/297$ $P=0/036$
خستگی	$R=0/512$ $P\leq 0/001$	$R=0/375$ $P=0/007$	$R=0/386$ $P=0/006$

عصبی - عملکردی در منزل بر شاخص‌های التهابی کاربردی، خستگی و مقیاس ناتوانی در بیماران مبتلا به ام‌اس دارای اختلال شناختی بود.

هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر شش ماه تمرینات

بحث

نتیجه مداخلات ورزشی بهبود خستگی بیماران مبتلابه اماس به عنوان شاخصی کلیدی است [۴۰]. خستگی یکی از مهم‌ترین شکایات بیماران مبتلابه اماس است که عملکردهای ذهنی و جسمی بیمار را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد [۴۱]. بنابراین، در مطالعه حاضر، بهبود خستگی یکی از مهم‌ترین علل بهبود نمره ناتوانی جسمانی در بیماران مبتلابه اماس بوده است. همچنین، در مطالعه حاضر، شاخص‌های مرتبط با التهاب سیستمیک در نتیجه شش ماه تمرینات عصبی - عملکردی بهبود یافت. بهبود التهاب سیستمیک به صورت مستقیم می‌تواند در میزان ناتوانی بیماران مبتلابه اماس تأثیرگذار باشد [۱۷]. همچنین، طول مدت مداخلات اهمیت ویژه‌ای دارد. در مطالعات پیشین مشخص شده است که مداخلات دوازده هفته‌ای موجب بهبود نمره ناتوانی جسمانی شده است [۳۶، ۳۹]. در حالی که مطالعات شش و هشت هفته‌ای تأثیر قابل توجهی نداشتند [۳۲، ۳۳]. بنابراین، مطالعه حاضر با توجه به طول دوره مداخله شش ماهه و با استفاده از اصل اضافه‌بار تدریجی، توانسته است ظرفیت مؤثری در جهت بهبود ناتوانی جسمانی ایجاد کند.

نتایج پژوهش حاضر همچنین نشان داد شش ماه تمرینات عصبی - عملکردی در منزل موجب بهبود معنی‌دار خستگی در بیماران مبتلابه اماس با اختلال شناختی می‌شود. صادق‌زاده و همکاران (۱۳۹۹) نشان دادند که شش هفته تمرین راه رفتن در آب و خشکی هر دو موجب بهبود معنی‌داری خستگی می‌شود [۴۲]. خادم‌الشریعه و همکاران (۱۳۹۷) نشان دادند که دوازده هفته تمرینات ترکیبی موجب بهبود معنی‌دار خستگی در بیماران مبتلابه اماس می‌شود [۴۳]. اوزکل و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که هشت هفته تمرینات ترکیبی موجب بهبود معنی‌دار خستگی در بیماران مبتلابه اماس می‌شود [۴۴]. به طور کلی، تمرینات ورزشی، صرف‌نظر از نوع مداخله، می‌تواند موجب بهبود خستگی در بیماران مبتلابه اماس شود. از طرف دیگر، مدت زمان تمرینات اهمیت بیشتری دارد؛ چراکه مداخلات بیش از هشت هفته تأثیرات معنی‌دار و کمتر از این زمان، تأثیر نداشتن در خستگی را گزارش کردند. خستگی شایع‌ترین اختلال در بیماری اماس و مهم‌ترین شکایت بیماران است. پیش‌بینی شده است که تا ۸۰ درصد از بیماران مبتلابه اماس تحت تأثیر خستگی قرار دارند و در ۶۵ تا ۷۰ درصد از آن‌ها درجات شدید خستگی احساس می‌شود [۴۱]. به نظر می‌رسد بهبود خستگی در نتیجه تمرینات ورزشی در بیماران مبتلابه اماس در گرو بهبود عملکرد جسمانی در بیماران باشد [۴۰، ۴۵، ۴۶].

نتایج یک مطالعه متاآنالیز نشان می‌دهد که تمرینات ترکیبی بهترین مداخله برای بهبود خستگی در بیماران مبتلابه اماس است [۴۷]. داده‌ها نشان می‌دهد که تنوع ورزش در تمرینات ترکیبی می‌تواند در این ارتباط تأثیر داشته باشد. باین حال، عوامل دیگر به عنوان مدت یا شدت ورزش می‌توانند در روابط دوز - پاسخ تأثیر بگذارند؛ زیرا به طور کلی، مطالعات با شدت/فرکانس کم، مدت مداخله را افزایش می‌دهند و در نتیجه تأثیر بیشتری دارند [۴۷]. براساس این اطلاعات، از این رو که تمرینات عصبی - عملکردی در مطالعه حاضر هر دو ویژگی تمرینات مقاومتی و هوازی را دارند و به عنوان تمرین ترکیبی در نظر گرفته می‌شوند و از این رو که از لحاظ شدت، در دوره تقریباً بلندمدتی با شیب ملایمی از اصل اضافه‌بار استفاده کرده‌اند، توانسته‌اند به خوبی موجب بهبود خستگی در بیماران مبتلابه اماس شوند.

در این زمینه، در یک کارآزمایی بالینی، ویلیامز و همکاران (۲۰۲۰) اثربخشی برنامه هشت هفته‌ای مبتنی بر مرکز و برنامه‌های خانگی را در بهبود راه رفتن و تعادل در افراد مبتلابه اماس مقایسه کردند و نشان دادند که سرعت راه رفتن، ظرفیت استقامتی و توانایی تعادل به دنبال هیچ یک از برنامه‌های ورزشی در افراد مبتلابه اماس بهبود معنی‌داری نداشت [۳۰]. هوانگ و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که دوازده هفته تمرین استپ در منزل بدون نظارت مربی، موجب افزایش مؤثر سرعت راه رفتن و سرعت عکس‌العمل بیماران مبتلابه اماس می‌شود [۳۱]. همان‌طور که مشاهده می‌شود، نتایج بسیار محدود و متناقض است، اما با فرض اینکه تمرینات ورزشی در مرکز یک مداخله مؤثر و ایمن برای بیماران است، می‌توان براساس نتایج محدود موجود بیان کرد که تمرینات در منزل نیز می‌تواند تأثیر زیادی در تمرین در مرکز، تأثیرات مشابهی برای بیماران مبتلابه اماس داشته باشد.

مهم‌ترین تفاوت مطالعه حاضر با مطالعات پیشین شاید مدت زمان مداخله باشد که در مطالعات پیشین حداکثر ۱۶ هفته و در مطالعه حاضر ۲۴ هفته بوده است. همان‌طور که پیش‌ازین اشاره شد، طول مدت مداخله و رعایت اصل اضافه‌بار تدریجی نکته بسیار مهم و مؤثر در حصول نتایج قابل توجه است [۳۲، ۳۳]. با وجود نیاز به برنامه‌های تمرین ورزشی در افراد مبتلابه اماس، موانع اجتناب‌ناپذیر بسیاری برای شرکت در برنامه‌های ورزشی وجود دارد، از جمله دسترسی نداشتن به مراکز ورزشی، رعایت نکردن مسائل ایمنی برای بیماران اماس، دانش ناکافی درباره روش‌های مناسب و سودمند تمرینات ورزشی و همچنین هزینه‌های باشگاه ورزشی [۳۴]. بنابراین، تمرینات ورزشی در منزل در مقایسه با مداخلات آموزشی مبتنی بر مرکز از لحاظ تعداد جلسات، مدت و حجم تمرین، شرایط بهتری دارند و از طرفی با توجه به نداشتن محدودیت زمانی، نداشتن هزینه مالی و استفاده از محیط منزل به عنوان محیط آشنا برای بیمار، میزان انگیزه و پایبندی بیمار به تمرین را افزایش می‌دهند [۳۴].

نتایج پژوهش حاضر نشان داد شش ماه تمرینات عصبی - عملکردی در منزل موجب بهبود معنی‌دار نمره ناتوانی در بیماران مبتلابه اماس با اختلال شناختی می‌شود. در این زمینه، عزآبادی و همکاران (۱۳۹۴) نشان دادند که هشت هفته تمرینات ورزشی در آب موجب بهبود نمره ناتوانی جسمانی بیماران مبتلابه اماس با نمره ناتوانی ۲ تا ۵/۵ می‌شود [۳۵]. متین‌فر و همکاران (۱۳۹۷) نیز نشان دادند که دوازده هفته تمرین در آب در مقایسه با تمرین پیلاتس و ماساژ موجب بهبود معنی‌دار نمره ناتوانی جسمانی در بیماران مبتلابه اماس می‌شود [۳۶]. تقی‌زاده و همکاران (۱۳۹۰) نشان دادند که شش هفته تمرین تناوبی هوازی موجب تغییر معنی‌داری در نمره ناتوانی جسمانی بیماران مبتلابه اماس با نمره ناتوانی ۵ تا ۶ نمی‌شود [۳۲]. به طور کلی، به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی موجب بهبود نمره ناتوانی جسمانی در بیماران مبتلابه اماس می‌شود [۳۷-۳۵]. مشخص شده است که تمرینات ورزشی مداخلات بسیار مؤثر در بهبود وضعیت عملکردی و ناتوانی بیماران مبتلابه اماس است [۳۸]. با وجود این، برخی از مداخلات تمرینی از جمله تمرین در آب و تمرینات پیلاتس، در مقایسه با روش‌های تمرینی سنتی (مقاومتی، هوازی و ترکیبی) تاکنون آثار قابل توجهی نشان داده‌اند [۳۷-۳۵].

یکی دیگر از جنبه‌های مؤثر در بهبود وضعیت ناتوانی جسمانی، در

بهبودی به دنبال تمرین یا تمرین بیش از حد و افزایش خطر عفونت، برای برنامه‌ریزی ورزش کمک کنند [۱۹].

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد شش ماه تمرینات در منزل می‌تواند موجب بهبود وضعیت ناتوانی، خستگی و التهاب سیستمیک در بیماران مبتلا به ام‌اس دارای اختلال شناختی شود. بنابراین، در شرایطی همچون پاندمی کووید ۱۹ یا هر شرایطی که دسترسی بیمار را به باشگاه‌ها و اماکن ورزشی محدود کند، از جمله زندگی روستایی، ناتوانی مالی و دسترسی سخت و ناپیم به اماکن ورزشی، توصیه می‌شود بیماران مبتلا به ام‌اس در منزل به صورت طولانی مدت و با رعایت اصل اضافه‌بار تدریجی با شیب کم، از تمرینات ورزشی استفاده کنند.

سپاسگزاری

نویسندگان بدین وسیله از انجمن بیماران خاص و ام‌اس شهرستان‌های شهرکرد و فرخ‌شهر و همچنین تمامی بیماران مورد مطالعه تشکر و قدردانی می‌کنند.

ملاحظات اخلاقی

تمامی مراحل پژوهش حاضر در کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه شهرکرد با شماره مرجع IR.SKU.REC.1400.026 تأیید شد. همچنین، مطالعه حاضر مطابق با اصول اعلامیه هلسینکی اجرا شد. همه شرکت‌کنندگان رضایت آگاهانه کتبی شرکت در مطالعه را امضا کردند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، هیچ‌گونه تعارض منافی در این مقاله وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشتند.

حمایت مالی

این پژوهش حمایت مالی نداشته است.

نهایتاً، نتایج پژوهش حاضر نشان داد شش ماه تمرینات عصبی - عملکردی در منزل موجب بهبود معنی‌دار شاخص‌های التهاب سیستماتیک (NLR، PLR و SII) در بیماران مبتلا به ام‌اس با اختلال شناختی می‌شود. در این زمینه، می‌توان به مطالعه جویستن و همکاران (۲۰۲۰) اشاره کرد که نشان دادند سه هفته تمرینات تناوبی شدید در مقایسه با تمرینات تداومی موجب بهبود معنی‌دار NLR، PLR و SII در بیماران مبتلا به ام‌اس می‌شود [۱۴]. وینکر و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که تمرینات مقاومتی و هوازی می‌تواند موجب کاهش شاخص التهاب سیستمیک (SII) در کودکان مبتلا به سرطان شود [۴۸]. والزیک و همکاران (۲۰۲۱) در یک مطالعه مروری به بررسی و شناخت شاخص‌های التهابی NLR، PLR و SII در فیزیولوژی ورزشی در طول ده سال گذشته پرداختند و بیان کردند با وجود اینکه این شاخص‌ها برای شناسایی التهاب در بیماری‌های مختلف قابل اعتماد و کاربردی‌اند [۱۹]. البته شاخص‌های التهابی، ضدالتهابی و پیش‌التهابی دیگری مانند IL-1، IL-6 و TNF- α به کرات در مطالعات و آزمایش‌ها استفاده شده‌اند، هیچ‌کدام از نظر بالینی در حد شاخص‌های التهاب سیستمیک قابل قبول نیستند [۴۹]. برای مثال، فرامرزی و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که دوازده هفته تمرینات ترکیبی شخصی‌سازی شده موجب بهبود معنی‌دار شاخص‌های پیش‌التهابی (CRP، IL-6، PTX-3 و IFN- γ) در بیماران مبتلا به ام‌اس با سطوح ناتوانی متفاوت می‌شود [۵۰]. مختارزاده و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند هشت هفته تمرینات هوازی تناوبی موجب بهبود معنی‌دار شاخص‌های التهابی (TNF- α و IL-10) در بیماران مبتلا به ام‌اس می‌شود [۵۱]. در افراد مبتلا به ام‌اس، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در مقایسه با افراد سالم افزایش می‌یابد و با علائم خاص بیماری همراه است. مطالعات کنونی ارتباط قوی NLR را با نمره EDSS و شدت بیماری نشان می‌دهد [۲۸]. در طول دهه‌های گذشته، نشانگرهای التهاب ایمنی سلولی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، PLR و SII به عنوان نشانگرهای بالینی بیماری ظاهر شده‌اند [۱۸]. به دلیل محدودیت زمانی، مالی و زیرساختی برای ارزیابی و محاسبه شاخص‌های التهابی دیگر، ارزیابی و محاسبه این شاخص‌ها در فیزیولوژی ورزش بسیار سودمند است. بنابراین، بررسی این نشانگرهای التهاب یکپارچه (NLR، PLR و SII) برای به تصویر کشیدن التهاب ناشی از ورزش و برجسته کردن کاربردهای بالقوه در تنظیمات ورزشی مهم و ضروری هستند. این نشانگرها می‌توانند در واکنش به فشار ورزش و وضعیت

References

- Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752-9. [DOI: 10.1097/WCO.0000000000000622] [PMID: 30300239]
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52. [DOI: 10.1212/wnl.33.11.1444] [PMID: 6685237]
- Faramarzi M, Banitalebi E, Raisi Z, Samieyan M, Saberi Z, Mardaniyan Ghahfarrokhi M, et al. Effect of combined exercise training on pentraxins and pro-inflammatory cytokines in people with multiple sclerosis as a function of disability status. *Cytokine*. 2020;134:155196. [DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155196] [PMID: 32683106]
- Motl RW, Sandroff BM. Exercise as a countermeasure to declining central nervous system function in multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2018;40(1):16-25. [DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.12.001] [PMID: 29287750]
- Negaresh R, Motl RW, Zimmer P, Mokhtarzade M, Baker JS. Effects of exercise training on multiple sclerosis biomarkers of central nervous system and disease status: a systematic review of intervention studies. *Eur J Neurol*. 2019;26(5):711-721. [DOI: 10.1111/ene.13929] [PMID: 30734989]
- Ghahfarrokhi MM, Banitalebi E, Negaresh R, Motl RW. Home-based exercise training in multiple sclerosis: a systematic review with implications for future research. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;55:103177. [DOI: 10.1016/j.msard.2021.103177] [PMID: 34343867]
- Gharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A, Lampit A, Negaresh R, Kaviani M, et al. Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: a systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Mult Scler*. 2021;27(13):1977-93. [DOI: 10.1177/1352458520917935]

- [PMID: 32390502]
8. Monticone M, Ambrosini E, Laurini A, Rocca B, Foti C. Inpatient multidisciplinary rehabilitation for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2015;30(8):1050-8. [DOI: 10.1002/mds.26256] [PMID: 26095443]
 9. Smaili SM, Brandão Bueno ME, Barboza NM, de Almeida IA, Ferraz HB, Terra M. Efficacy of neurofunctional versus resistance training in improving gait and quality of life among patients with Parkinson's disease: a randomized clinical trial. *Motriz rev educ fis.* 2018;24(2). [DOI: 10.1590/s1980-6574201800020004]
 10. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Buttari F, Gilio L, Simonelli I, Carbone F, et al. Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;26(10):1237-46. [DOI: 10.1177/1352458519853473] [PMID: 31161863]
 11. Simka M. Blood brain barrier compromise with endothelial inflammation may lead to autoimmune loss of myelin during multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res.* 2009;6(2):132-9. [DOI: 10.2174/156720209788185605] [PMID: 19442163]
 12. Holman DW, Klein RS, Ransohoff RM. The blood-brain barrier, chemokines and multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(2):220-30. [DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.07.019] [PMID: 20692338]
 13. Demirci S, Demirci S, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR, Yurekli VA. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 2016;126(8):700-6. [DOI: 10.3109/00207454.2015.1050492] [PMID: 26000934]
 14. Joisten N, Proschinger S, Rademacher A, Schenk A, Bloch W, Warnke C, et al. High-intensity interval training reduces neutrophil-to-lymphocyte ratio in persons with multiple sclerosis during inpatient rehabilitation. *Mult Scler.* 2021;27(7):1136-9. [DOI: 10.1177/1352458520951382] [PMID: 32880214]
 15. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, Nair G, Sethi V, Kolb H, et al. Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability in vivo. *JAMA Neurol.* 2019;76(12):1474-83. [DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2399] [PMID: 31403674]
 16. Bisgaard AK, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as disease activity marker in multiple sclerosis and optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;18:213-17. [DOI: 10.1016/j.msard.2017.10.009] [PMID: 29141813]
 17. Hasselbalch IC, Sondergaard HB, Koch-Henriksen N, Olsson A, Ullum H, Sellebjerg F, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018;4(4):2055217318813183. [DOI: 10.1177/2055217318813183] [PMID: 30515298]
 18. Al-Hussain F, Alfalaj MM, Alahmari AN, Almazayad AN, Alsaeed TK, Abdurrahman AA, et al. Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and stress in multiple sclerosis patients. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(5):CC01-CC04. [DOI: 10.7860/JCDR/2017/24388.9764] [PMID: 28658752]
 19. Walzik D, Joisten N, Zacher J, Zimmer P. Transferring clinically established immune inflammation markers into exercise physiology: focus on neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index. *Eur J Appl Physiol.* 2021;121(7):1803-14. [DOI: 10.1007/s00421-021-04668-7] [PMID: 33787989]
 20. Mardaniyan Ghahfarrokhi M, Banitalebi E, Faramarzi M, Ghorbanpoor Dashtaki M, Ghahfarrokhi MM, Banitalebi E, et al. 2019 novel Coronavirus: emphasis on maintaining optimal levels of physical activity under self-quarantine conditions. *Int J Epidemiol Res.* 2020;7(2):49-51. [DOI: 10.34172/ijer.2020.09]
 21. Chtourou H, Trabelsi K, H'mida C, Boukhris O, Glenn JM, Brach M, et al. Staying physically active during the quarantine and self-isolation period for controlling and mitigating the COVID-19 pandemic: a systematic overview of the literature. *Front Psychol.* 2020;11:1708. [DOI: 10.3389/fpsyg.2020.01708] [PMID: 33013497]
 22. Negaresh R, Motl RW, Mokhtarzade M, Dalgas U, Patel D, Shamsi MM, et al. Effects of exercise training on cytokines and adipokines in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;24:91-100. [DOI: 10.1016/j.msard.2018.06.008] [PMID: 29982111]
 23. Efirid J. Blocked randomization with randomly selected block sizes. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(1):15-20. [DOI: 10.3390/ijerph8010015] [PMID: 21318011]
 24. Azin M, Zangiabadi N, Iranmanesh F, Baneshi MR. The comparison of information processing speed in the Symbol Digit Modalities Test and Paced Auditory Serial Addition Test in relapse-remitting multiple sclerosis patients. *Pensee.* 2014;76(11):227-33. [Link]
 25. Rooney S, McFadyen DA, Wood DL, Moffat DF, Paul PL. Minimally important difference of the fatigue severity scale and modified fatigue impact scale in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;35:158-63. [DOI: 10.1016/j.msard.2019.07.028] [PMID: 31400557]
 26. Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief international cognitive assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol.* 2012;12:55. [DOI: 10.1186/1471-2377-12-55] [PMID: 22799620]
 27. Azin M, Zangiabadi N, Iranmanesh F, Baneshi MR. The comparison of information processing speed in the Symbol Digit Modalities Test and Paced Auditory Serial Addition Test in relapse-remitting multiple sclerosis patients. *Pensee.* 2014;76(11):227-33.
 28. D'Amico E, Zanghi A, Romano A, Sciandra M, Palumbo GAM, Patti F. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is related to disease activity in relapsing remitting multiple sclerosis. *Cells.* 2019;8(10):1114. [DOI: 10.3390/cells8101114] [PMID: 31547008]
 29. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol.* 2017;17(1):185. [DOI: 10.1186/s12883-017-0960-9] [PMID: 28915856]
 30. Williams KL, Low Choy NL, Brauer SG. Center-based group and home-based individual exercise programs have similar impacts on gait and balance in people with multiple sclerosis: a randomized trial. *PM R.* 2021;13(1):9-18. [DOI: 10.1002/pmrj.12377] [PMID: 32249509]
 31. Hoang P, Schoene D, Gandevia S, Smith S, Lord SR. Effects of a home-based step training programme on balance, stepping, cognition and functional performance in people with multiple sclerosis—a randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2016;22(1):94-103. [DOI: 10.1177/1352458515579442] [PMID: 25921035]
 32. Taghizadeh F, Nourian A, Nourshahi M, Srajan A. The Effects of the Interval Aerobic Training on the Quality of Life and Physical Disability Status Scale in Patients with Multiple Sclerosis (M.S.). *JAEF.* 2013;9(17):95-106. [Link]
 33. Karimi M, Mahdavinzhad R. Effect of eight weeks of selective MELT exercises on balance, speed of walking, quality of life and expanded disability status scale in women with multiple sclerosis. *J Paramed Sci Rehab.* 2021;10(3):59-73. [DOI: 10.22038/jpsr.2021.47334.2094]
 34. Ghahfarrokhi MM, Banitalebi E, Negaresh R, Motl RW. Home-based exercise training in multiple sclerosis: a systematic review with implications for future research. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;55:103177. [DOI: 10.1016/j.msard.2021.103177] [PMID: 34343867]
 35. Ezabadi A, Alijani E, Moeini Shabestari M. The effect of 8 weeks aquatic aerobic training on speed of walking and expanded disability status scale (EDSS) in women with multiple sclerosis. *J Sport Biosci.* 2015;7(3):489-502. [DOI: 10.22059/jsb.2015.56262]
 36. Matinfar P, Kalani F, Matinfar M. The effect of different training methods on serum BDNF, physical performance, functional disability, and quality of life in patients with multiple sclerosis (in Persian). *Daneshvar Med.* 2018;26(1):51-60. [Link]
 37. Rismanbaf Z, Golshokoh F, Abdollahzade Z. The comparison of

- the effect of eight-week aquatic aerobic exercise and balance training on physical disability and mental health in female patients with multiple sclerosis. *J Res Rehabil Sci.* 2015;11(1):17-25. [DOI: [10.22122/jrrs.v11i1.2018](https://doi.org/10.22122/jrrs.v11i1.2018)]
38. Motl RW, Sandroff BM. Benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(9):62. [DOI: [10.1007/s11910-015-0585-6](https://doi.org/10.1007/s11910-015-0585-6)] [PMID: [26223831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26223831/)]
 39. Shanazari Z, Marandi S M, Minasian V. Effect of 12-week pilates training on fatigue in women suffering from multiple sclerosis. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2013; 22(98):257-64. [Link]
 40. Chen Y, Xu S, Shen J, Yang H, Xu W, Shao M, et al. Effect of exercise on fatigue in multiple sclerosis patients: a network meta-analysis. *Int J Sports Med.* 2021;42(14):1250-9. [DOI: [10.1055/a-1524-1935](https://doi.org/10.1055/a-1524-1935)] [PMID: [34375988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375988/)]
 41. Tur C. Fatigue management in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18(6):26. [PMID: [27087457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27087457/)]
 42. Sadeghzadeh N, Moflehi D, Ebrahimi-meimand H. The effect of six weeks of walking exercise in different environments of water and water-land on the improvement of fatigue, balance and walking speed in multiple sclerosis patients in Kerman. *J Paramed Sci Rehabil.* 2020;9(3):82-95. [DOI: [10.22038/jpsr.2020.39435.1934](https://doi.org/10.22038/jpsr.2020.39435.1934)]
 43. Khademosharie M, Tadiabi V, Behpor N, Hamedinia M. Effect of 12-week endurance-resistance training on motor and muscular function, degree of disability, fatigue, and quality of life in multiple sclerosis patients. *IRJE.* 2018;14(1):95-104. [Link]
 44. Ozkul C, Guclu-Gunduz A, Eldemir K, Apaydin Y, Yazici G, Irkec C. Combined exercise training improves cognitive functions in multiple sclerosis patients with cognitive impairment: a single-blinded randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;45:102419. [DOI: [10.1016/j.msard.2020.102419](https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102419)] [PMID: [32736216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32736216/)]
 45. Taracki E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2013;27(9):813-22. [DOI: [10.1177/0269215513481047](https://doi.org/10.1177/0269215513481047)] [PMID: [23543341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543341/)]
 46. Moghadas Tabrizi Y, Rajabi R, Sabzi Dizajyekan K, Nabavi M, Rostami R. The effects of neurofeedback training on balance, fatigue, and quality of life in patients with multiple sclerosis. *J App Psychol Res.* 2017;7(4):89-100. [DOI: [10.22059/japrr.2017.61082](https://doi.org/10.22059/japrr.2017.61082)]
 47. Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaino V, Reina-Gutiérrez S, Álvarez-Bueno C, Guzmán-Pavón MJ, Pozuelo-Carrascosa DP, et al. Effect of exercise on fatigue in multiple sclerosis: a network meta-analysis comparing different types of exercise. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(5):970-87.e18. [DOI: [10.1016/j.apmr.2021.08.008](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.08.008)] [PMID: [34509464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509464/)]
 48. Winker M, Stössel S, Neu MA, Lehmann N, El Malki K, Paret C, et al. Exercise reduces systemic immune inflammation index (SII) in childhood cancer patients. *Support Care Cancer.* 2022;30(4):2905-8. [DOI: [10.1007/s00520-021-06719-3](https://doi.org/10.1007/s00520-021-06719-3)] [PMID: [34860287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34860287/)]
 49. Vladić A, Horvat G, Vukadin S, Sucić Z, Simaga S. Cerebrospinal fluid and serum protein levels of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and soluble interleukin-6 receptor (sIL-6R gp80) in multiple sclerosis patients. *Cytokine.* 2002;20(2):86-9. [DOI: [10.1006/cyto.2002.1984](https://doi.org/10.1006/cyto.2002.1984)] [PMID: [12445803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12445803/)]
 50. Faramarzi M, Banitalebi E, Raisi Z, Samieyan M, Saberi Z, Mardaniyan Ghahfarrokhi M, et al. Effect of combined exercise training on pentraxins and pro-inflammatory cytokines in people with multiple sclerosis as a function of disability status. *Cytokine.* 2020;134:155196. [DOI: [10.1016/j.cyto.2020.155196](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155196)] [PMID: [32683106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32683106/)]
 51. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Molanouri Shamsi M. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNF α , and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine.* 2017;57(2):262-71. [DOI: [10.1007/s12020-017-1337-y](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1337-y)] [PMID: [28616851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28616851/)]