



Original Article

The Effect of Eight Weeks of Home-Based Resistance Training on Melatonin, Serotonin Levels, Sleep Quality, and Quality of Life in Women with Multiple Sclerosis

Ashkan Golabi^۱, Payam Saidie^۲ , Alia Saberi^۳

۱. Master's degree, Sports Physiology Department, Faculty of Sports Sciences, Gilan of University, Rasht, Iran.

۲. Assistant Professor, Department of exercise physiology, University of Guilan, Rasht, Iran

۳. Professor, Department of Neurology, Poursina Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Received: ۰۴/۰۸/۲۰۲۴, **Revised:** ۲۷/۰۱/۲۰۲۵, **Accepted:** ۰۲/۰۲/۲۰۲۵

* Corresponding Author: Payam Saidie, Tel: ۹۸۹۱۱۱۹۴۳۸۰۴, E-mail: saidie-p@guilan.ac.ir

How to Cite: Golabi, A; Saidie, P; Saberi, A. (۲۰۲۴). The Effect of Eight weeks of home resistance training on melatonin, serotonin levels, sleep quality, and quality of life in women with MS. *Sport Physiology*, ۱۶(۶۲), ۱۱۵-۱۳۲. In Persian.

Extended Abstract

Background and Purpose

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, progressive, immune-mediated disorder affecting the central nervous system (CNS) and is the leading cause of non-traumatic neurological disability in adults (۱). Approximately ۵۰٪ of MS patients experience sleep disorders, such as insomnia and restless legs syndrome, which significantly impair their quality of life (QoL) (۱, ۲). Melatonin, a hormone regulating the sleep-wake cycle, is often reduced in MS patients. Studies suggest that melatonin supplementation can improve sleep quality and exert antioxidant effects (۶). Similarly, serotonin (۵-HT), a neurotransmitter linked to mood regulation, is also reduced in MS patients. Antidepressants targeting the serotonergic system have shown potential in alleviating MS symptoms (۱۶).

Physical activity, including aerobic and resistance exercises, has been shown to reduce MS symptoms and improve QoL. However, due to limitations such as fatigue and depression, home-based exercise training (HBET) has emerged as a practical alternative (۲۵). While HBET has demonstrated positive effects on physical health and QoL in chronic conditions like Parkinson's



disease and type ۲ diabetes (۲۷), its efficacy in MS patients remains underexplored. This study aims to evaluate the impact of eight weeks of home-based resistance training (HBRT) on melatonin and serotonin levels, sleep quality, and QoL in women with MS.

Materials and Methods

This practical, semi-experimental study involved ۷۰۰ patients with relapsing-remitting MS from the neurology clinic of Gilan University of Medical Sciences. Using G*Power software, a sample of ۲۷ female volunteers aged ۲۵–۵۰, with an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score between ۰ and ۵.۵, was selected. Inclusion criteria included no smoking, alcohol use, or comorbid conditions. Participants were randomized into two groups:

۱. **Resistance Training Group (n = ۱۴):** Underwent an ۸-week HBRT program.

۲. **Control Group (n = ۱۳):** Did not engage in any specific activity.

Exclusion Criteria: Inconsistent training attendance, worsening symptoms, or non-compliance with the study protocol. Seven participants were excluded due to personal reasons or protocol violations.

Intervention

- The resistance group received online training on proper exercise techniques, Borg scale monitoring, and heart rate measurement.
- Participants were provided with weighted vests and instructional videos for HBRT.
- The program included a ۳-week educational phase followed by an ۸-week periodized HBRT protocol, divided into:
 - **Hypertrophy Phase (Weeks ۱–۴):** Focused on muscle endurance.
 - **Strength Phase (Weeks ۵–۸):** Focused on increasing muscle strength.
- Training intensity was tailored individually using weights, fatigue levels, heart rate, and clinical conditions under physician supervision.
- Each session included warm-ups, ۲۵–۳۰ minutes of resistance exercises, and cool-downs, with rest intervals of ۲–۴ minutes.

Outcome Measures

۱. **Biomarkers:** Serum melatonin and serotonin levels were measured using ELISA kits (Elabsience) before and after the intervention.
۲. **Sleep Quality:** Assessed using a validated sleep quality questionnaire, including subscales such as subjective sleep quality, sleep duration, disturbances, medication use, and daytime dysfunction.
۳. **Quality of Life (QoL):** Evaluated using the ۲۶-item World Health Organization QoL questionnaire, covering physical function, emotional role, energy, social function, pain, and general health.

Data Analysis

Data were analyzed using descriptive and inferential statistics (Shapiro-Wilk test, ANCOVA, paired t-test) in SPSS ۲۶, with significance set at $p \leq ۰.۰۵$.

Results

The ANCOVA test revealed no significant differences between the resistance and control groups in:

- **Serotonin Levels:** $F = 0.04$, $p = 0.827$.
- **Melatonin Levels:** $F = 0.132$, $p = 0.722$.

Sleep Quality:

- A significant difference was observed only in the sleep medication use subscale ($p < 0.05$).
- No significant differences were found in other sleep quality subscales ($p > 0.05$).

Quality of Life (QoL):

- No significant differences were observed in any QoL subscales between the resistance and control groups ($p > 0.05$).

Discussion and Conclusion

This study investigated the effects of eight weeks of HBRT on melatonin and serotonin levels, sleep quality, and QoL in women with MS. Contrary to expectations, the results showed no significant improvements in these parameters.

Key Findings

۱. **Melatonin and Serotonin Levels:** The lack of significant changes may be attributed to the type of intervention. Previous studies, such as those by Deichmann et al. (۲۰۲۱) and Shobeiri et al. (۲۰۲۲), primarily focused on aerobic exercise, which has been shown to increase serotonin and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels (۳۴, ۳۵). Resistance training may not elicit the same hormonal responses.
۲. **Sleep Quality:** The absence of improvement in sleep quality may be due to methodological limitations, such as reliance on self-reported data. Objective tools like actigraphy could provide more accurate insights.
۳. **Quality of Life:** Factors such as disability levels, fatigue, and the use of immunomodulatory drugs may have influenced the results.

Limitations

- **Home-Based Training:** Lack of direct supervision may have reduced motivation and adherence.
- **Sample Size:** The small sample size may have limited the statistical power to detect significant effects.
- **Intervention Duration:** An ۸-week program may be insufficient to induce measurable changes in biomarkers and QoL.

Recommendations for Future Research

۱. Investigate the effects of supervised group training to enhance motivation and adherence.
۲. Use objective measures, such as actigraphy, to assess sleep quality.
۳. Explore the impact of longer intervention durations and combined aerobic-resistance training programs.

Conclusion

Home-based resistance training did not significantly improve melatonin or serotonin levels, sleep

quality, or QoL in women with MS. These findings highlight the need for further research to identify effective exercise interventions for this population.

Keywords: Melatonin, Serotonin, Resistance Training, Sleep Quality, Quality of Life, Multiple Sclerosis

The article's message:

It appears that performing exercises without direct supervision, at least over an ۸-week period, in patients with MS lacks the necessary motivation and observational effect to be effective.

Ethical considerations:

This study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Sports Sciences Research Institute with the code SSRI.REC-۲۱۰۶-۱۰۸۵ (R۲).

Conflict of interest:

The authors reported no conflicts of interest.

Acknowledgments:

The authors express their sincere thanks to the head of the Neurology Clinic at Rasht University of Medical Sciences and all the respected participants.



فیزیولوژی ورزشی

Journal homepage: <https://spj.ssric.ac.ir>



نوع مقاله: پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی خانگی بر سطوح ملاتونین، سروتونین، کیفیت خواب و کیفیت زندگی زنان مبتلا به بیماری MS

اشکان گلابی^۱، پیام سعیدی^۲ , عالیا صابری^۳

۱. کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت ایران،

۲- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت ایران، نویسنده

۳- استاد، متخصص مغز و اعصاب، استاد دانشگاه علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۱۴ تاریخ اصلاح: ۱۴۰۳/۱۱/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۱۴

* Corresponding Author: Payam Saidie, Tel: ۹۸۹۱۱۱۹۴۳۸۰۴, E-mail: saidie-p@guilan.ac.ir

How to Cite: Golabi, A; Saidie, P; Saberi, A. (۲۰۲۴). The effect of Eight weeks of home resistance training on melatonin, serotonin levels, sleep quality, and quality of life in women with MS. *Sport Physiology*, ۱۶(۶۲), ۱۱۵-۱۳۲. In Persian.

چکیده

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک اختلال مزمن، پیش‌رونده و با واسطه ایمنی است که بر سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارد و شایع‌ترین علت ناتوانی عصبی غیرتروماتیک در بزرگسالان است. هدف مطالعه حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی خانگی بر سطوح سروتونین، ملاتونین، کیفیت خواب و کیفیت زندگی در زنان مبتلا به بیماری MS بود. تعداد ۲۷ بیمار زن (۲/۶۶ ± ۳۴/۵۶) مبتلا به MS از نوع عودکننده-فروکش‌کننده با امتیاز EDSS بین صفر تا ۵/۵ از مراجعه‌کنندگان به درمانگاه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، به دو گروه تمرینات مقاومتی و گروه کنترل تقسیم شدند. برنامه تمرینات مقاومتی هشت هفته فعالیت ورزشی در منزل شامل چهار هفته فاز هایپرتروفی و چهار هفته فاز قدرت بود. کیفیت خواب و زندگی به ترتیب توسط پرسشنامه کیفیت خواب و پرسشنامه ۲۶ سؤالی کیفیت زندگی سازمان جهانی بهداشت ارزیابی شد. همچنین سطوح ملاتونین و سروتونین سرمی قبل و بعد دوره تمرین با استفاده از روش الایزا ارزیابی شد. داده مطالعه در سطح $+0.5$ با استفاده از روش آماری کوواریانس بررسی شد. بررسی‌ها نشان داد که سطوح ملاتونین، سروتونین و کیفیت زندگی و کیفیت خواب طی هشت هفته تمرینات مقاومتی تغییر معناداری نداشت ($P>0.05$). این نتایج نشان داد که تمرینات مقاومتی باعث بهبود سطوح ملاتونین یا کیفیت خواب در بیماران MS نمی‌شود. به نظر می‌رسد، اجرای تمرینات بدون نظارت مستقیم فاقد اثر تماشاگر و انگیزه لازم برای اثربخشی آن‌ها خواهد بود.

واژگان کلیدی: ملاتونین، سروتونین، تمرینات مقاومتی، کیفیت خواب، کیفیت زندگی، بیماری ام‌اس.



Copyright: © ۲۰۲۳ by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس^۱ (MS) یک بیماری دمیالینه کننده و تخریب کننده سیستم عصبی مرکزی با واسطه ایمنی است که عامل اصلی ناتوانی عصبی غیرتروماتیک در بزرگسالان است (۱). طبق آمار موجود، تا ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به MS در معرض افزایش خطر اختلالات خواب هستند (۲، ۳). بی خوابی و سندرم پاهای بی قرار^۲ (RLS) شایع ترین شکایات خواب در MS است. این اختلالات علائم ناتوان کننده در این بیماران را تشدید می کند و می تواند خواب آلودگی و خستگی در طول روز را تشدید کند که به نوبه خود بر رفاه روانی، فعالیت بدنی و توانایی های اجتماعی و حرفه ای بیماران تأثیر می گذارد. تا به امروز، مدیریت بهینه اختلالات خواب نامشخص است و مطالعات عینی کیفیت خواب در MS کمیاب است (۴، ۵).

ملاتونین^۳ هورمونی است که عمدتاً در غده صنوبری سنتز می شود. ریتم شبانه روزی ترشح ملاتونین، با سطوح بالا در شب و سطوح پایین در روز، به موازات تنظیم شبانه روزی خواب است (۶). ملاتونین با توجه به نقش حیاتی آن در تنظیم چرخه خواب/بیداری، اغلب برای بهبود اختلالات خواب، هم در افراد سالم و هم در افراد مبتلا به بیماری های عصبی استفاده می شود (۷). گزارش شده است که ترشح ملاتونین در افراد مبتلا به MS تغییر می کند، به طوری که سطوح ملاتونین درون زا به طور درخور توجهی از گروه های همتا کمتر است؛ یافته ای که با مشاهده مستقل کاهش کیفیت خواب و تأخیر طولانی شروع خواب در MS پشتیبانی می شود (۸، ۹). مشاهداتی از جمله سهم بالقوه ملاتونین در خطر حملات MS و کاهش احتمالی سطح ملاتونین درون زا به دلیل تجویز کورتیکواستروئید اگزوزن و نارسایی پیش رونده پینه آل، تغییر تنظیم ملاتونین و سیگنال دهی در MS را نشان می دهد (۱۰-۱۲). افزایش سیتوکین های پیش التهابی سرم و سلول های ایمنی ضعیف در گردش خون بیماران MS ممکن است تولید ملاتونین را مختل کند. نشان داده شده است که مکمل ملاتونین اثرات آنتی اکسیدانی و اثرات مثبتی بر کیفیت زندگی^۴ (QOL) در MS دارد (۱۳). نتایج مطالعه ای با ۱۰۲ بیمار مبتلا به MS و ۲۰ نفر گروه کنترل همسان، با تجویز ملاتونین (۵ میلی گرم در روز) به مدت ۹۰ روز نشان داد که این مداخله نمرات مقیاس تأثیر MS را که معیاری معتبر برای کیفیت زندگی (QOL) در بیماران MS است، کاهش داد. در این مطالعه کاهش سطح مالون دی آلدئید، که نشان دهنده یک ترکیب مرتبط با التهاب است، مشاهده شد (۱۴). همچنین گزارش شده است، ملاتونین باعث افزایش درخور توجهی در سطوح کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون می شود و می تواند با اثرات التهاب NLRP۳ مقابله کرده و آن را مهار کند (۱۵). با توجه به ویژگی های مذکور، ملاتونین به عنوان یک درمان احتمالی در فرایندهای خودایمنی و التهابی مدنظر قرار گرفته است (۱۵).

از سوی دیگر، سرتونین^۵ (۵-HT) به عنوان یکی از پیونددهنده های بین انتقال دهنده های عصبی و پاتوژنز بیماری مطرح شده است (۱۶). علاوه بر این، شواهدی برای تغییر ۵-HT در MS از مطالعات روی افسردگی حاصل شده است. افسردگی به دلیل سطوح پایین ۵-HT ایجاد شده و در درصد زیادی از مبتلایان به MS گزارش شده است. شیوع افسردگی در افراد مبتلا به

۱. Multiple Sclerosis (MS)

۲. Restless Leg Syndrome (RLS)

۳. N-Acetyl- α -Methoxy-Tryptamine

۴. Quality of Life (QoL)

۵. Hydroxytryptamine (α -HT)

بیماری MS بیشتر از افراد سالم است (۱۷). تحقیقات روی اثرات مفید داروهای ضدافسردگی بر MS، تغییر احتمالی مشترک ۵-HT در پاتوژنز MS و افسردگی را برجسته می‌کند (۱۶، ۱۷). مطالعات نشان داده‌اند که داروهای انتقال‌دهنده عصبی سروتونین در پستانداران مبتلا به انسفالوپاتی خودایمنی تجربی^۱ (EAE، شکل حیوانی MS)، نه تنها باعث تسکین علائم، بلکه باعث ایجاد سطحی از محافظت عصبی می‌شوند (۱۸). علل و اثرات سطوح غیرطبیعی ۵-HT در بیماران MS هنوز به طور کامل شناخته نشده است و درباره اثربخشی درمان‌هایی که پیشرفت بیماری را در انسان از طریق مسیرهای سروتونرژیک کند می‌کنند، هنوز بحث می‌شود.

افراد مبتلا به MS می‌توانند راه‌های درمانی و مقرون به صرفه، بدون عوارض جانبی و افزایش‌دهنده عملکرد مانند تمرینات هوازی (۱۹-۲۱) و مقاومتی (۲۲) استفاده کنند؛ این در حالی است که فعالیت بدنی می‌تواند به خودی خود عاملی برای پیشگیری از تشدید علائم این بیماری باشد (۲۳، ۱) و ارتباطات اجتماعی این افراد را با تمرینات گروهی بهبود دهد (۲۴). همچنین بررسی‌ها نشان داده است، انجام تمرینات ورزشی امید به زندگی را افزایش می‌دهد و به بهتر شدن کیفیت زندگی منجر می‌شود (۲۴). با توجه به تأثیر ملاتونین بر ریتم شبانه‌روزی و سروتونین در بهبود کیفیت خواب و کاهش خستگی در مبتلایان به MS، اهمیت این موضوع برای کاهش خستگی و در نتیجه افزایش کیفیت زندگی و خواب در این افراد باید مدنظر قرار گیرد. این امر می‌تواند به پیشگیری از تشدید یا پیشرفت بیماری کمک کند (۱۳)؛ با این حال، محدودیت‌هایی مانند زمان رفت و آمد و خستگی مزمن در کنار افسردگی، حضور این قشر از بیماران را در اماکن ورزشی به شدت محدود می‌کند؛ بنابراین یکی از رویکردهای پیشنهادی دهه اخیر برای افزایش میزان فعالیت بدنی در افراد مبتلا به MS، تمرینات ورزشی خانگی^۲ (HBET) است (۲۵).

تمرینات HBET نتایج امیدوارکننده‌ای را در شرایط مختلف سلامتی نشان داده است. مطالعات متعددی امکان‌سنجی و اثربخشی برنامه‌های تمرینی خانگی را در بیماری‌های مزمن بررسی کرده‌اند؛ برای مثال، استفاده از برنامه‌های تلفن همراه برای بیماران مبتلا به پارکینسون، بهبود درخو توجهی را در علائم، تحرک و شناخت ایجاد کرده است (۲۶). العزیری و همکاران در بررسی تمرینات مقاومتی خانگی روی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، اگرچه تأثیر معناداری بر سطح HbA_{1c} مشاهده نکردند، بهبود قدرت عضلانی و کاهش چربی کبد را گزارش کردند (۲۷). همچنین لونگبردی و همکاران نشان دادند که برنامه تمرینات ورزشی خانگی در بازماندگان بیماری کوید-۱۹، موجب بهبود کیفیت زندگی مرتبط با سلامت و عملکرد جسمانی شده و بدون عوارض جانبی، کاهش علائم پایدار را به دنبال داشته است (۲۸). این یافته‌ها در مجموع از اثربخشی نسبی و ایمنی برنامه‌های ورزشی خانگی حمایت می‌کنند؛ با این حال، با توجه به محدودیت‌های نظارت مستقیم و همچنین مطالعاتی که درباره اثربخشی این تمرینات تردید می‌کنند و مهم‌تر از همه شرایط خاص روحی و جسمانی مبتلایان به MS، پژوهش حاضر به بررسی تأثیر HBET بر غلظت سرمی هورمون‌های ملاتونین و سروتونین، کیفیت خواب و کیفیت زندگی در زنان مبتلا به MS پرداخت.

روش پژوهش

۱. Experimental Autoimmune Encephalopathy (EAE)

۲. Home-Based Exercise Training (HBET)

این پژوهش از نوع کاربردی و نیمه تجربی به صورت مقایسه‌ای بود. تعداد ۷۰۰ نفر از بیماران مبتلا به ام‌اس از مراجعه‌کنندگان به درمانگاه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی گیلان (بعثت) جامعه آماری این پژوهش را تشکیل دادند. نمونه آماری این پژوهش، توسط نرم‌افزار جی‌پاور با توان آماری و ضریب آلفای پنج درصد ($\alpha=0.05$, power=۸۰) مشخص شد. دامنه سنی بین ۲۵ تا ۵۰ سال، دامنه محدودیت توانایی گسترده بین ۵-۵/۵، ابتلانا داشتن به بیماری‌هایی مانند کبد چرب، تیروئید، بیماری کلیوی، قلبی-عروقی، داشتن حداقل دو ماه فاصله از زمان آخرین تمرینات ورزشی، استعمال نشدن دخانیات، مصرف نکردن مشروبات الکلی و داشتن بیماری MS از نوع عودکننده-فروکش‌کننده، از جمله معیارهای ورود به مطالعه حاضر بود؛ بر این اساس، ۲۷ داوطلب که با شرایط مطالعه حاضر همخوانی داشتند، به صورت تصادفی به دو گروه مقاومتی (۱۴ نفر) و کنترل (۱۳ نفر) تقسیم شدند. شرکت منظم نکردن آزمودنی‌ها در تمرین (غیبت بیش از سه جلسه متوالی)، غیبت در پنج جلسه تمرینی یا بیشتر در مجموع، اعلام نظر پزشک مبنی بر قطع همکاری آزمودنی به واسطه تشدید علائم بیماری، عود بیماری، احساس درد و اعلام تمایل نداشتن برای همکاری، از جمله معیارهای خروج از مطالعه بود. چهار نفر از گروه مقاومتی و چهار نفر از گروه کنترل به دلایل شخصی یا رعایت نکردن پیوستگی در تمرین از ادامه کار کناره‌گیری کرده یا حذف شدند. قبل از اعمال پروتکل، آزمودنی‌های گروه مقاومتی در شش جلسه که به صورت برخط برگزار شد، نحوه انجام صحیح تمرینات، کنترل و ارزیابی شاخص بورگ و اندازه‌گیری ضربان قلب را آموزش دیدند. برای اطمینان، فیلم ورزشی به منظور آموزش نحوه انجام صحیح حرکات، نحوه صحیح اندازه‌گیری ضربان قلب و تعیین میزان خستگی (براساس بورگ) و نحوه پوشیدن جلیقه‌های وزن‌دار تهیه شد و در اختیار شرکت‌کنندگان قرار گرفت. در ابتدای دوره آموزشی، گروه تمرین مقاومتی، همه تجهیزات را (جلیقه، وزنه‌های ۵۰ گرمی، ویدئوی آموزش‌های لازم، برگه‌های ثبت اطلاعات) برای تمرین در منزل دریافت کردند. شایان ذکر است، تعیین شدت تمرینات براساس تعداد حرکات، مقیاس خستگی بورگ، ضربان قلب و علائم بالینی هر فرد مشخص شد و برای هر مرحله افزایش بار، به دلیل حساسیت این بیماری به صورت مستقیم از نظر پزشک مشاور استفاده شد.

پروتکل تمرین: تمرین مقاومتی خانگی براساس مدل دوره‌ای شامل سه هفته جلسات آموزشی و هشت هفته HBRT بود (۳۰، ۲۹). این دوره‌بندی فشرده شامل چهار هفته فاز هایپرتروفی و چهار هفته فاز قدرت است که برای ورزشکاران و افراد تمرین‌نکرده نیز به کار می‌رود (۳۱). در این برنامه تمرینی از جلیقه‌های وزن‌دار برای افزایش شدت بار تمرین استفاده شد. شدت تمرین براساس توانایی هر فرد انتخاب و مشخص شد. نحوه اجرای پروتکل به این شکل بود که قبل انجام تمرینات اصلی، شرکت‌کنندگان ۵ تا ۱۰ دقیقه حرکات گرم‌کردن (راه‌رفتن، حرکات کششی) را انجام دادند، ۲۵ تا ۳۰ دقیقه را به حرکات اصلی پرداختند و ۵ تا ۱۰ دقیقه حرکات کششی جهت سردکردن کل بدن را انجام دادند. حرکات تمرین مقاومتی شامل حرکات ارائه‌شده در جدول (۱) بود (۳۰). از شرکت‌کنندگان خواسته شد تا تمرینات را با سرعت فردی انجام دهند و زمان استراحت بین هر ست دو تا چهار دقیقه در نظر گرفته شد که براساس توانایی و شرایط بالینی بیمار مشخص شد (۲۹). در برنامه تمرین مقاومتی از جلیقه‌های وزنی برای افزایش شدت تمرین استفاده شد که شدت تمرین و حجم آن برای هر فرد متفاوت بود (۲۹) (شکل ۱). در طول دوره تمرین، گروه کنترل هیچ‌گونه فعالیت خاصی نداشتند و تنها در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون در ارزیابی‌ها شرکت کردند.



شکل ۱- نحوه پوشیدن جلیقه‌های وزن دار

Figure ۱ - How to wear weighted vests

جدول ۱- پروتکل تمرین قدرتی

Table ۱- Strength training protocol

مدت زمان تمرین (دقیقه)	فاصله جلسات (ساعت)	نوع انقباض	استراحت (دقیقه)	شدت تمرین	تعداد تکرار (در هر ست)	حرکات ورزشی
۲۵-۳۰	۴۸	درون‌گرا - برون‌گرا	۲-۴	۰.۰۵ درصد از وزن بدن - هفته اول	۸-۱۲ (هفته ۱ تا ۴)	نشستن و بلند شدن از روی صندلی
				۰.۵ تا ۱.۵ درصد از وزن بدن - هفته سوم		لانگز روبه جلو پله (استپ‌آپ)
				۰.۵ تا ۱.۵ درصد از وزن بدن - هفته پنجم	۸-۱۰ (هفته ۵ تا ۸)	پشت ران ایستاده ساق پا

* در روند افزایش بار، اولویت تکرار یا زمان هستند و در نهایت، شدت افزایش پیدا کرد.

* آزمودنی‌ها در ۲۴ جلسه تمرینی (۳ جلسه در هفته) شرکت کردند.

* میزان وزنه در زمان شروع: ۰/۵ درصد از وزن بدن در نظر گرفته شد و هر دو هفته به میزان ۱/۵ - ۰/۵ درصد وزن بدن افزایش داشت.

بعد از اعلام آمادگی شرکت‌کنندگان با امضای رضایت‌نامه‌ها، از آن‌ها خواسته شد تا در زمان مشخص با ناشتایی و پرهیز غذایی برای گرفتن نمونه خون به آزمایشگاه جم رشت مراجعه کنند. بعد از اتمام خون‌گیری، طی یک هفته ارزیابی بدنی (قد، وزن، شاخص WHR، درصد چربی بدن، فشارخون) به صورت حضوری در منزل آزمودنی‌ها توسط پژوهشگر انجام شد. همچنین تمامی شرکت‌کنندگان در این مطالعه طی یک هفته، پرسشنامه‌های کیفیت خواب پیتزبورگ^۱ ۱۹ سؤالی که در یک طیف لیکرت ۴ درجه‌ای از ۰ تا ۳ نمره و کیفیت زندگی ۳۶ سؤالی با مقیاس دو وجهی، لیکرت ۳، لیکرت ۵ و لیکرت ۶ گزینه‌ای بصورت آنلاین تکمیل کردند. برای ارزیابی کیفیت خواب، از مقیاس کیفیت خواب شامل هفت معیار استفاده شد:

۱. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

۱) کیفیت ذهنی خواب (که بیانگر احساس کلی فرد از کیفیت خواب خود است)، ۲) تأخیر در به خواب رفتن (زمان لازم برای به خواب رفتن)، ۳) مدت زمان خواب (مدت زمان واقعی خواب شبانه)، ۴) میزان بازدهی خواب (درصد زمانی که فرد در رختخواب به خواب رفته است)، ۵) اختلالات خواب (وجود مشکلاتی نظیر بیداریهای شبانه)، ۶) استفاده از داروهای خواب‌آور (استفاده از داروها برای بهبود خواب)، و ۷) اختلالات عملکردی روزانه (اختلالات عملکردی ناشی از کمبود خواب در طول روز). این پرسشنامه دارای حساسیت ۸۹/۶ درصد، ویژگی ۸۶/۵ درصد و روایی ۸۸ درصد است. پرسشنامه کیفیت زندگی (SF-۳۶)^۱ نیز شامل هشت معیار است: ۱) کارکرد جسمی (توانایی انجام فعالیت‌های روزمره)، ۲) اختلال نقش به خاطر سلامت جسمی (محدودیت‌های عملکردی ناشی از مشکلات جسمی)، ۳) اختلال نقش به خاطر سلامت هیجانی (تأثیر مشکلات هیجانی بر فعالیت‌های روزانه)، ۴) انرژی/خستگی (سطح انرژی و احساس خستگی عمومی)، ۵) بهزیستی هیجانی (سلامت روانی و احساس رضایت از زندگی)، ۶) کارکرد اجتماعی (توانایی تعاملات اجتماعی و انجام وظایف اجتماعی)، ۷) درد (شدت و تأثیر درد بر فعالیت‌های روزانه)، و ۸) سلامت عمومی (ارزیابی کلی از وضعیت سلامت جسمی و روانی). این مقیاس با حساسیت ۹۵ درصد و ویژگی ۸۹ درصد مورد تأیید قرار گرفت (۳۳، ۳۲). در نهایت، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، از بیماران خواسته شد تا جهت انجام نمونه‌گیری خونی ثانویه به آزمایشگاه جم رشت مراجعه کنند. آزمون‌های عملی قبل و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی طی یک هفته به صورت حضوری انجام شد. پرسشنامه‌ها در مرحله دوم نیز به صورت آنلاین توسط بیماران تکمیل گردید. لازم به ذکر است که تمام پروتکل‌های تمرین در خانه بر پایه اعتماد طراحی و اجرا می‌شوند با این حال جهت کنترل بهتر و تعیین شدت تمرین در هفته‌های آتی، در پژوهش حاضر بعد از هر جلسه تماس و دریافت بازخورد از آزمودنی صورت گرفت. در صورت انجام‌ندادن تمرینات توسط بیمار، آن جلسه به عنوان غیبت آزمودنی در نظر گرفته شد و در صورت غیبت در سه جلسه متناوب، بیمار می‌بایست از مسیر پژوهش خارج می‌شد. جلسات حضوری نیز هر دو هفته یکبار (هفته سوم، پنجم و هفتم) برای ارائه وزنه‌ها (هر وزنه ۵±۱ گرم) جهت حفظ اصل اضافه بار و همچنین بررسی بالینی و سلامتی بیمار در منزل آزمودنی انجام شد.

برای اندازه‌گیری متغیرهای ملاتونین و سروتونین سرمی در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون در نوبت صبح آزمایشگاه جم رشت از شریان بازویی هر دو گروه به میزان ۱۰ میلی‌لیتر توسط تکنسین آزمایشگاه خون‌گیری انجام شد. از تمامی آزمودنی‌ها درخواست شد تا برای انجام آزمایش در روزهای مشخص بین ساعت هفت تا هشت صبح به صورت ناشتایی ۱۲ ساعته در آزمایشگاه حضور داشته باشند. ملاتونین و سروتونین با استفاده از کیت تجاری شرکت Elabscience ساخت کشور آمریکا با حساسیت ۹/۳۸ پیکوگرم بر میلی لیتر و دامنه بین ۱۵/۶۳ تا ۱۰۰۰ پیکوگرم بر میلی لیتر به روش الیزا اندازه گیری شد.

برای نشان‌دادن شاخص‌های گرایش مرکزی و شاخص‌های پراکندگی از آمار توصیفی استفاده شد. به منظور بررسی توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای تعیین تفاوت‌های بین گروه‌ها، از آمار استنباطی شامل آزمون تحلیل کوواریانس و آزمون تی همبسته برای تحلیل درون‌گروهی استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل نتایج از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ استفاده شد و سطح معناداری برای تمام مراحل آماری $P \leq 0.05$ بود.

۱. Short Form Health Survey

نتایج

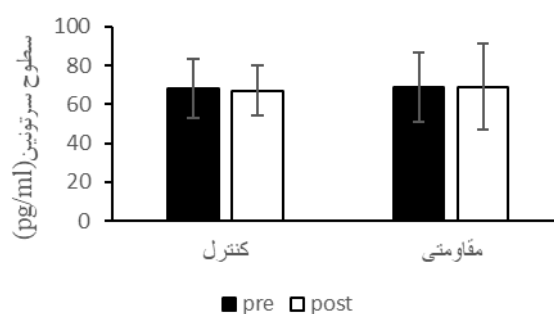
نتایج حاصل از پژوهش در بخش توصیفی آزمودنی‌ها در جدول (۲) گزارش شده است.

جدول ۲- نتایج حاصل از ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها

Table ۲- The results of the descriptive characteristics of the subjects

متغیر	گروه کنترل	گروه مقاومتی
سن (سال)	۳۴,۱۱ ± ۳,۴۰	۳۵ ± ۱,۹۲
قد (سانتی‌متر)	۱۶۴ ± ۰,۰۵	۱۶۱ ± ۰,۰۶
وزن (کیلوگرم)	۶۳,۷۷ ± ۱۳,۵۱	۶۳,۶۲ ± ۱۳,۱۴
امتیاز EDSS	۲,۱۶ ± ۱,۱۷	۲,۱۲ ± ۱,۱۵

براساس نتایج آزمون تحلیل کوواریانس، سطوح سرتونین ($F=۰/۰۵$ ، $P=۰/۸۲۷$) (شکل ۱) و سطوح ملاتونین ($F=۰/۱۳۲$ ، $P=۰/۷۲۲$) (شکل ۲) بین دو گروه اختلاف معناداری را نشان ندادند.



شکل ۱- سطوح سرتونین در دو مرحله پژوهش (تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ($P>۰/۰۵$))

Figure ۱- Serotonin levels in the two stages of the study (no significant difference was observed between the two groups ($P>۰/۰۵$))



شکل ۲- سطوح ملاتونین در دو مرحله پژوهش (تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ($P>۰/۰۵$))

Figure ۲- Melatonin levels in the two stages of the study (no significant difference was observed between the two groups ($P>0.05$))

نتایج آزمون تحلیل کوواریانس در رابطه با کیفیت خواب و زیرمقیاس‌ها در جدول (۳) و نتایج مربوط به زیرمقیاس‌های کیفیت زندگی در جدول (۴) گزارش شده است.

جدول ۳- نتایج زیرمقیاس‌های کیفیت خواب

Table ۳- Results of sleep quality subscales

متغیر	مرحله	گروه کنترل	گروه تجربی	مقدار F	p
کیفیت ذهنی خواب	پیش‌آزمون	1.66 ± 0.86	1.62 ± 0.06	0.998	0.335
	پس‌آزمون	1.22 ± 0.97	1.25 ± 0.16		
تأخیر در به خواب رفتن	پیش‌آزمون	1.77 ± 0.97	1.87 ± 0.12	0.134	0.720
	پس‌آزمون	1.88 ± 0.78	2.00 ± 0.75		
مدت زمان خواب	پیش‌آزمون	2.00 ± 1.00	2.12 ± 0.83	0.649	0.434
	پس‌آزمون	1.55 ± 0.23	1.5 ± 1.19		
میزان بازدهی خواب	پیش‌آزمون	1.88 ± 1.05	1.62 ± 1.30	0.036	0.852
	پس‌آزمون	1.66 ± 1.00	1.25 ± 1.28		
اختلال خواب	پیش‌آزمون	1.55 ± 0.88	1.62 ± 0.91	0.014	0.331
	پس‌آزمون	1.22 ± 0.97	1.37 ± 1.06		
استفاده از داروهای خواب‌آور	پیش‌آزمون	0.33 ± 0.70	1.12 ± 0.35	0.102	0.013*
	پس‌آزمون	0.22 ± 0.44	1.25 ± 0.32		
اختلال عملکردی روزانه	پیش‌آزمون	1 ± 1.11	1 ± 1.06	0.017	0.898
	پس‌آزمون	0.88 ± 0.78	1.50 ± 1.06		
امتیاز کل خواب	پیش‌آزمون	10.22 ± 1.85	10 ± 4.27	0.900	0.359
	پس‌آزمون	8.66 ± 3.08	8.87 ± 3.48		

همان‌طور که در جدول (۳) گزارش شده است، تنها در زیرمقیاس استفاده از داروهای خواب‌آور اختلاف معناداری مشاهده شد، اما در سایر زیرمقیاس‌ها تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P>0.05$).

جدول ۴- نتایج زیرمقیاس‌های کیفیت زندگی

Table ۴- The results of the sub-scales of quality of life

متغیر	مرحله	گروه کنترل	گروه تجربی	مقدار F	P
کارکرد جسمی	پیش‌آزمون	89.94 ± 7.54	87 ± 10.91	0.159	0.696
	پس‌آزمون	80.55 ± 20.98	82.5 ± 24.05		
اختلال نقش به خاطر سلامت جسمی	پیش‌آزمون	86.11 ± 25.34	68.75 ± 25.87	0.074	0.790
	پس‌آزمون	86.11 ± 25.34	65.62 ± 35.19		
اختلال نقش به خاطر سلامت	پیش‌آزمون	59.25 ± 4.06	41.66 ± 4.60	0.999	0.335

جدول ۴- نتایج زیرمقیاس‌های کیفیت زندگی

Table ۴- The results of the sub-scales of quality of life

متغیر	مرحله	گروه کنترل	گروه تجربی	مقدار F	P
هیجانی	پس‌آزمون	51.85 ± 4.44	54.16 ± 5.19		
انرژی/خستگی	پیش‌آزمون	50 ± 14.79	58.12 ± 23.28	۰.۸۳۱	۰.۳۷۷
	پس‌آزمون	55.66 ± 19.36	48.12 ± 23.28		
بهزیستی هیجانی	پیش‌آزمون	84.44 ± 13.48	59 ± 15.08	۰.۶۵۶	۰.۴۳۲
	پس‌آزمون	62.22 ± 18.55	54 ± 22.92		
کارکرد اجتماعی	پیش‌آزمون	72.22 ± 23.19	73.43 ± 29.45	۰.۷۷۲	۰.۰۸۷
	پس‌آزمون	59.44 ± 28.41	60 ± 25.07		
درد	پیش‌آزمون	76.38 ± 24.59	67.5 ± 31.65	۰.۲۶۸	۰.۶۱۳
	پس‌آزمون	70 ± 22.22	61.25 ± 24.16		
سلامت عمومی	پیش‌آزمون	68.33 ± 19.84	72.50 ± 16.25	۰.۱۲۰	۰.۷۳۴
	پس‌آزمون	60.41 ± 19.26	57.03 ± 20.97		

نتایج مربوط به زیرمقیاس‌های کیفیت زندگی نشان می‌دهد که بین گروه تمرین مقاومتی و کنترل در هیچ‌یک از زیرمقیاس‌های کیفیت زندگی تفاوت معناداری وجود نداشت ($P > 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری

هدف مطالعه حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی خانگی بر غلظت سرمی هورمون ملاتونین، سروتونین، کیفیت خواب و کیفیت زندگی در زنان مبتلا به بیماری MS بود. نتایج این مطالعه با یافته‌های دایچمن و همکاران (۳۴) و شبیری و همکاران (۳۵) ناهم‌سوست. دایچمن و همکاران نشان دادند، ورزش هوازی می‌تواند به افزایش سطح سروتونین و فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز^۱ (BDNF) منجر شود که نقش مهمی در محافظت عصبی دارد و به طور بالقوه به مقابله با تخریب عصبی کمک کند (۳۴، ۳۵). به نظر می‌رسد، نوع مداخله صورت گرفته در مطالعه حاضر، اصلی‌ترین دلیل ناهم‌سویی نتایج با یافته‌های مطالعه مذکور باشد. سروتونین یکی از انتقال‌دهنده‌های سیستم عصبی است و همچون نوراپی نفرین و گلوتامات نقش مهمی در اثرات محافظت کننده عصبی داروهای ضد افسردگی در MS ایفا می‌کند؛ این امر به دلیل نقش سروتونین در تنظیم التهاب، به عنوان مکانیسم رایج در افسردگی ناشی از بیماری MS است (۳۶). فعالیت ورزشی به طور بالقوه خاصیت ضدالتهابی دارد که می‌تواند در رابطه با شرایط التهابی نقش مهمی ایفا کند (۳۷، ۳۸)؛ از این رو پیشنهاد شده است که این خواص عمدتاً مربوط به کاهش توده چربی، افزایش مزمن سلول‌های T تنظیم‌کننده شرایط ضدالتهابی و متعاقب آن کاهش مزمن سیتوکین‌های التهابی است (۳۹)؛ این در حالی است که سروتونین ممکن است با تعدیل فعالیت سلول‌های ایمنی و تولید سیتوکین‌ها بر التهاب عصبی تأثیر بگذارد. اثر ضدالتهابی سروتونین و مهارکننده‌های انتخابی باز

۱. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

جذب سروتونین (SSRIs) بر EAE و MS نشان داده شده است (۴۰). اثر ضدالتهابی سروتونین می‌تواند از طریق تأثیر بر زیرمجموعه‌های سلول‌های T پیش التهابی، به‌ویژه سلول‌های Th۱۷ که نقش مهمی در بیماری‌های التهابی سیستم عصبی مرکزی مانند EAE، MS و افسردگی ایفا می‌کنند، مدنظر قرار گیرد (۴۱). HT-۵ آزادسازی دوپامین^۱ (DA) را از طریق گیرنده‌های HT۴-۵ در جسم مخطط افزایش می‌دهد. فعال‌سازی ناحیه لوكوس سِرولئوس^۲ ترشح DA را به طور مستقیم از طریق شلیک به نورون‌های دوپامینرژیک^۳ ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA)^۴ مغز یا به‌طور غیرمستقیم از طریق نورون گلوتاماترژیک موضعی برای فعال کردن نرون‌های ناحیه تگمنتوم شکمی مغز تحریک می‌کند.

از یافته‌های دیگر تحقیق حاضر می‌توان به نبود اختلاف در سطوح سرمی ملاتونین در دو گروه اشاره کرد. تحقیقات محدودی درمورد تأثیر تمرینات مقاومتی بر ملاتونین و کیفیت خواب بیماران MS وجود دارد. نشان داده شده است که ملاتونین معیارهای عینی کیفیت خواب را در بیماران MS بهبود می‌بخشد. ملاتونین هورمونی است که چرخه خواب و بیداری را تنظیم می‌کند و معمولاً به‌عنوان داروی بهبود دهنده کیفیت خواب تجویز می‌شود. مورگنتالر^۵ و همکاران دریافتند، مصرف ملاتونین معیارهای عینی کیفیت خواب را در بیماران MS بهبود می‌بخشد؛ بنابراین ترکیبی از ورزش و ملاتونین ممکن است یک استراتژی بالقوه برای بهبود کیفیت خواب در بیماران MS باشد (۴۲). از طرفی دیگر، هسو^۶ و همکاران در مطالعه‌ای تجویز ملاتونین بر کیفیت خواب بیماران MS را بررسی کردند. آن‌ها مشاهده کردند که استفاده از ملاتونین به طور درخور توجهی میانگین کل زمان خواب را بهبود بخشید (۱۳). همچنین میانگین شاخص شدت بی‌خوابی به‌عنوان مؤلفه کیفیت خواب را بهبود داد. تعدادی از مطالعات بهبود کیفیت خواب خود را پس از مداخلات ورزشی در MS نشان داده‌اند (۴۳، ۴۴)؛ برای مثال، مطالعه آی^۷ و همکاران نشان داد که با یک برنامه ورزشی چندبخشی شامل یک جلسه ۹۰ دقیقه‌ای ورزش مقاومتی در هفته به مدت ۱۲ هفته، کیفیت خواب را در بزرگسالان میانسال بهبود بخشید. این یافته نشان می‌دهد که ورزش مقاومتی ممکن است اثرات مثبتی بر کیفیت خواب بیماران MS نیز داشته باشد (۴۵). فقدان تغییر کیفیت خواب اندازه‌گیری شده ذهنی در مطالعه حاضر ممکن است منعکس‌کننده محدودیت‌های معیارهای خودگزارش‌دهی به جای نبود اثر باشد. اکتی‌گرافی یا پلی سومنوگرافی^۸ به‌عنوان روش مطالعه و تست خواب می‌تواند بهبودهای عینی خواب را نشان دهند که توسط پرسشنامه‌ها ثبت نشده است (۴۶)؛ باین‌حال، هسو با نتایج مطالعه حاضر، سایر مطالعات تغییرات درخور توجه ناشی از فعالیت ورزشی در ملاتونین را شناسایی نکرده‌اند (۴۷، ۴۸). در مطالعه میازاکی^۹ و همکاران، یک دوره تمرینات هوازی در بعداز ظهر یا شب، تغییرات چشمگیری در ریتم ملاتونین ایجاد نکرد (۴۷). عوامل روش شناختی ممکن است زمینه‌ساز این اختلافات باشد؛ به عنوان مثال، تغییرات در سطح ملاتونین پس از فعالیت ورزشی ممکن است موقتی تا مزمین باشد؛ بنابراین زمان اندازه‌گیری بسیار مهم است (۴۹). همچنین به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی

۱. Dopamine (DA)

۲. Locus Coeruleus

۳. Dopaminergic Neurons

۴. Ventral Tegmental Area

۵. Morgenthaler

۶. Hsu

۷. Ai

۸. Actigraphy or polysomnography

۹. Miyazaki

بسته به عواملی مانند سطح ناتوانی بیماران، خستگی، اختلالات خلقی و استفاده از داروهای تعدیل‌کننده ایمنی، اثرات متفاوتی بر ملاتونین دارد (۴۳)؛ از این رو تنوع فردی در نمونه MS فعلی می‌تواند تغییرات متوسط سطح ملاتونین را پس از تمرین پنهان کند. همچنین عواملی همچون ترس از بدتر شدن سلامتی، خستگی، تشویق نشدن، پشتیبانی محدود، نگرانی‌های ایمنی، نبود انگیزه، افسردگی و اضطراب از جمله معایب تمرینات خانگی برای بیماران MS است؛ این در حالی است که تمرینات گروهی و تحت نظارت این معایب را ندارد؛ بنابراین در اجرای تمرینات ورزشی بدون نظارت ممکن است بیماران نتوانند از ایمن و مؤثر بودن تمرینات خود اطمینان حاصل کنند که می‌تواند به اجرای ضعیف یا ناقص حرکات و درنهایت تاحدی کاهش اثربخشی تمرینات منجر شود. یافته نهایی این مطالعه حاکی از آن است که تمرینات مقاومتی مبتنی بر اجرای خانگی باعث بهبود سطوح ملاتونین و سرتونین یا کیفیت زندگی و خواب و برخی هورمون‌های مرتبط با آن‌ها در بیماران MS نمی‌شود.

پیام مقاله

به نظر می‌رسد اجرای تمرینات بدون نظارت مستقیم حداقل در بازه زمانی ۸ هفته‌ای در مبتلایان به بیماری MS، فاقد اثر تماشاگر و انگیزه لازم، برای اثربخشی آن‌ها خواهد بود.

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر با کد اخلاق (R۲) ۲۱۰۶-۱۰۸۵-SSRI.REC از پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ تضاد منافی گزارش نکردند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از ریاست درمانگاه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی رشت و همه شرکت‌کنندگان محترم اعلام می‌کنند.

منابع

۱. Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Multiple sclerosis and fatigue: a review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmunity Reviews*. ۲۰۱۶;۱۵(۳):۲۱۰-۲۲۰.
۲. Sparasci D, Fanfulla F, Ferri R, Aricò D, Distefano D, Pravatà E, et al. Sleep-related breathing disorders in multiple sclerosis: prevalence, features and associated factors. *Nature and Science of Sleep*. ۲۰۲۲;۷۴۱-۵۰.
۳. Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. ۱۹۹۲;۴۹(۶):۶۴۱-۳.
۴. Caminero A, Bartolomé M. Sleep disturbances in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. ۲۰۱۱;۳۰۹(۱-۲):۸۶-۹۱.

۵. Melamud L, Golan D, Luboshitzky R, Lavi I, Miller A. Melatonin dysregulation, sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. ۲۰۱۲;۳۱۴(۱-۲):۳۷-۴۰.
۶. Dijk D-J, Cajochen C. Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and the sleep EEG. *Journal of Biological Rhythms*. ۱۹۹۷;۱۲(۶):۶۲۷-۳۵.
۷. Sanchez-Barcelo EJ, Rueda N, Mediavilla MD, Martinez-Cue C, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin in neurological diseases and mental and behavioural disorders. *Current Medicinal Chemistry*. ۲۰۱۷;۲۴(۳۵):۳۸۵۱-۷۸.
۸. Bøe Lunde HM, Aae TF, Indrevåg W, Aarseth J, Bjorvatn B, Myhr K-M, et al. Poor sleep in patients with multiple sclerosis. *PloS one*. ۲۰۱۲;۷(۱۱):e۴۹۹۹۶.
۹. Kołtuniuk A, Kazimierska-Zajac M, Pogłódek D, Chojdak-Lukasiewicz J. Sleep disturbances, degree of disability and the quality of life in multiple sclerosis patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. ۲۰۲۲;۱۹(۶):۳۲۷۱.
۱۰. Farez MF, Mascanfroni ID, Méndez-Huergo SP, Yeste A, Murugaiyan G, Garo LP, et al. Melatonin contributes to the seasonality of multiple sclerosis relapses. *Cell*. ۲۰۱۵;۱۶۲(۶):۱۳۳۸-۵۲.
۱۱. Dokoohaki S, Ghareghani M, Ghanbari A, Farhadi N, Zibara K, Sadeghi H. Corticosteroid therapy exacerbates the reduction of melatonin in multiple sclerosis. *Steroids*. ۲۰۱۷;۱۲۸:۳۲-۶.
۱۲. Anderson G, Rodriguez M. Multiple sclerosis, seizures, and antiepileptics: role of IL-۱۸, IDO, and melatonin. *European Journal of Neurology*. ۲۰۱۱;۱۸(۵):۶۸۰-۵.
۱۳. Hsu W-Y, Anderson A, Rowles W, Peters KE, Li V, Stone KL, et al. Effects of melatonin on sleep disturbances in multiple sclerosis: A randomized, controlled pilot study. *Multiple Sclerosis Journal-Experimental, Translational and Clinical*. ۲۰۲۱;۷(۴):۲۰۵۵۲۱۷۳۲۱۱۰۴۸۷۵۶.
۱۴. Adamczyk-Sowa M, Pierzchala K, Sowa P, Polaniak R, Kukla M, Hartel M. Influence of melatonin supplementation on serum antioxidative properties and impact of the quality of life in multiple sclerosis patients. *J Physiol Pharmacol*. ۲۰۱۴;۶۵(۴):۵۴۳-۵۰.
۱۵. Muñoz-Jurado A, Escribano BM, Caballero-Villarraso J, Galván A, Agüera E, Santamaría A, et al. Melatonin and multiple sclerosis: Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulator mechanism of action. *Inflammopharmacology*. ۲۰۲۲;۳۰(۵):۱۵۶۹-۹۶.
۱۶. Malinova TS, Dijkstra CD, de Vries HE. Serotonin: a mediator of the gut-brain axis in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. ۲۰۱۸;۲۴(۹):۱۱۴۴-۵۰.
۱۷. Koch MW, Patten S, Berzins S, Zhornitsky S, Greenfield J, Wall W, et al. Depression in multiple sclerosis: a long-term longitudinal study. *Multiple Sclerosis Journal*. ۲۰۱۵;۲۱(۱):۷۶-۸۲.
۱۸. Ghareghani M, Zibara K, Sadeghi H, Dokoohaki S, Sadeghi H, Aryanpour R, et al. Fluvoxamine stimulates oligodendrogenesis of cultured neural stem cells and attenuates inflammation and demyelination in an animal model of multiple sclerosis. *Scientific Reports*. ۲۰۱۷;۷(۱):۴۹۲۳.
۱۹. Leavitt V, Cirnigliaro C, Cohen A, Farag A, Brooks M, Wecht J, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurocase*. ۲۰۱۴;۲۰(۶):۶۹۵-۷.
۲۰. Hosseini SM, Fallahmohammadi Z, Talebi V. The effect of regular interval training on histochemical symptoms and cytokine and neurotrophic levels of brain tissue of the Lewis rats in experimental model of multiple sclerosis. *Feyz Medical Sciences Journal*. ۲۰۱۸;۲۲(۵):۴۵۰-۷. (Persian)
۲۱. Talebi V, Fallah-Mohammadi Z, Seadat P, Hoseni-Nejad SE. Comparing power and activity of lower body muscles in two types of multiple sclerosis patients and healthy individuals. *Feyz Medical Sciences Journal*. ۲۰۲۰;۲۴(۱):۹۰-۸. (Persian)

۲۲. Fatemi SF S, FalahMohammadi ZF Z, Hoseini H H, Talebi V. The preventive effect of one course of resistance training with injections of vitamin d³ on the levels of klotho in the brain tissue of female rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Armaghane Danesh*. ۲۰۱۸;۲۳(۴):۴۰۱-۱۲. (Persian)
۲۳. Talebi V, Fallahmohammadi Z, Saadat P, Hosseini Nejad SE. A comparison of the strength, range of motion and balance in active and inactive groups with multiple sclerosis. *Journal of Sport Biosciences*. ۲۰۲۰;۱۲(۳):۲۶۳-۷۶. (Persian)
۲۴. Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, Albert SM, Avidan A, Daly FJ, et al. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Health*. ۲۰۱۷;۳(۱):۶-۱۹.
۲۵. Ghahfarrokhi MM, Banitalebi E, Negaresh R, Motl RW. Home-based exercise training in multiple sclerosis: a systematic review with implications for future research. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. ۲۰۲۱;۵۵:۱۰۳۱۷۷.
۲۶. Putzolu M, Manzini V, Gambaro M, Cosentino C, Bonassi G, Botta A, et al. Home-based exercise training by using a smartphone app in patients with Parkinson's disease: a feasibility study. *Frontiers in Neurology*. ۲۰۲۳;۱۴:۱۲۰۵۳۸۶.
۲۷. Al Ozairi E, Alsaeed D, Al Roudhan D, Jalali M, Mashankar A, Taliping D, et al. The effect of home-based resistance exercise training in people with type ۲ diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. ۲۰۲۳;۳۹(۷):e۳۶۷۷.
۲۸. Longobardi I, Goessler K, de Oliveira Júnior GN, do Prado DML, Santos JVP, Meletti MM, et al. Effects of a ۱۶-week home-based exercise training programme on health-related quality of life, functional capacity, and persistent symptoms in survivors of severe/critical COVID-۱۹: a randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine*. ۲۰۲۳;۵۷(۲۰):۱۲۹۵-۳۰۳.
۲۹. Kim Y, Lai B, Mehta T, Thirumalai M, Padalabalanarayanan S, Rimmer JH, et al. Exercise training guidelines for multiple sclerosis, stroke, and Parkinson's disease: Rapid review and synthesis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. ۲۰۱۹;۹۸(۷):۶۱۳.
۳۰. DeBolt LS, McCubbin JA. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. ۲۰۰۴;۸۵(۲):۲۹۰-۷.
۳۱. shahbazi m, saidie p, Saberi A. The effect of resistance and aerobic exercises on the hormones of the HPA axis in patients with multiple sclerosis. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. ۲۰۲۴;۱۱(۱):۱۳۹-۵۶. (Persian)
۳۲. Shah R, Kulhara P, Grover S, Kumar S, Malhotra R, Tyagi S. Contribution of spirituality to quality of life in patients with residual schizophrenia. *Psychiatry Research*. ۲۰۱۱;۱۹۰(۲-۳):۲۰۰-۵.
۳۳. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. ۱۹۸۹;۲۸(۲):۱۹۳-۲۱۳.
۳۴. Diechmann MD, Campbell E, Coulter E, Paul L, Dalgas U, Hvid LG. Effects of exercise training on neurotrophic factors and subsequent neuroprotection in persons with multiple sclerosis—a systematic review and meta-analysis. *Brain Sciences*. ۲۰۲۱;۱۱(۱۱):۱۴۹۹.
۳۵. Shobeiri P, Karimi A, Momtazmanesh S, Teixeira AL, Teunissen CE, van Wegen EE, et al. Exercise-induced increase in blood-based brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of exercise intervention trials. *PloS one*. ۲۰۲۲;۱۷(۳):e۰۲۶۴۵۵۷.

۳۶. Grech LB, Butler E, Stuckey S, Hester R. Neuroprotective benefits of antidepressants in multiple sclerosis: are we missing the mark? *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. ۲۰۱۹;۳۱(۴):۲۸۹-۹۷.
۳۷. Talebi V, Azali Alamdari K. Effect of regular versus complex wheel running on hippocampal interleukin-۱۰ level and histology, spatial memory function and depression level in rat model of Alzheimer's Disease. *Sport Physiology & Management Investigations*. ۲۰۲۳;۱۶(۲):۳۳-۴۹. (Persian)
۳۸. Talebi V, Alamdar KA, Patel DI. Simple and complex wheel running effect on depression, memory, neuroinflammation and neurogenesis in Alzheimer's rat model. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. ۲۰۲۴;۵۶(۶):۱۱۵۹-۶۷.
۳۹. Weihold M, Shimabukuro-Vornhagen A, Franke A, Theurich S, Wahl P, Hallek M, et al. Physical exercise modulates the homeostasis of human regulatory T cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. ۲۰۱۶;۱۳۷(۵):۱۶۰۷-۱۰. e۸.
۴۰. Lin T-W, Kuo Y-M. Exercise benefits brain function: the monoamine connection. *Brain Sciences*. ۲۰۱۳;۳(۱):۳۹-۵۳.
۴۱. Wan M, Ding L, Wang D, Han J, Gao P. Serotonin: a potent immune cell modulator in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*. ۲۰۲۰;۱۱:۱۸۶.
۴۲. Minich D, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler C, Frame J. Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A review of emerging science, clinical uses, safety, and dietary supplements. *Nutrients*. ۲۰۲۲;۱۴:۳۹۳۴.
۴۳. Sá MJ. Exercise therapy and multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of Neurology*. ۲۰۱۴;۲۶۱:۱۶۵۱-۶۱.
۴۴. Gupta M, Martens K, Metz LM, de Koning AJ, Pfeffer G. Long noncoding RNAs associated with phenotypic severity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. ۲۰۱۹;۳۶:۱۰۱۴-۷.
۴۵. Ai J-Y, Kuan G, Juang LY-T, Lee C-H, Kueh Y-C, Chu I-H, et al. Effects of multi-component exercise on sleep quality in middle-aged adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. ۲۰۲۲;۱۹(۲۳):۱۵۴۷۲.
۴۶. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, et al. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. ۲۰۱۸;۱۴(۷):۱۲۰۹-۳۰.
۴۷. Miyazaki T, Hashimoto S, Masubuchi S, Honma S, Honma K-I. Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. ۲۰۰۱;۲۸۱(۱):R۱۹۷-R۲۰۵.
۴۸. Elias A, Wilson A, Pandian M, Rojas F, Kayaleh R, Stone S, et al. Melatonin and gonadotropin secretion after acute exercise in physically active males. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. ۱۹۹۳;۶۶:۳۵۷-۶۱.
۴۹. Escames G, Ozturk G, Baño-Otálora B, Pozo MJ, Madrid JA, Reiter RJ, et al. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *Journal of Pineal Research*. ۲۰۱۲;۵۲(۱):۱-۱۱.