

علوم زیستی ورزشی \_ زمستان ۱۳۸۸

شماره ۳ ص ص : ۹۳ - ۱۱۰

تاریخ دریافت : ۲۰ / ۰۸ / ۸۷

تاریخ تصویب : ۲۳ / ۱۱ / ۸۷

## تأثیر مصرف داروی ایندومتاسین بر علائم بیوشیمیایی، عملکردی و ظاهری کوفتگی عضلانی تأخیری ناشی از انقباضات اکسنتریک در مردان غیرورزشکار

بختیار ترتیبیان<sup>۱</sup> \_ بهروز درفشی \_ بهزاد حاجی زاده ملکی \_ اصغر توفیقی

استاد یار فیزیولوژی ورزش گروه تربیت بدنی دانشگاه ارومیه ، کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، استاد یار فیزیولوژی ورزشی

### چکیده

هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر مصرف داروی ایندومتاسین بر نشانه‌های بیوشیمیایی، عملکردی و ظاهری کوفتگی عضلانی تأخیری متعاقب شرکت در برنامه تمرینات اکسنتریک بود. به این منظور ۲۰ مرد داوطلب سالم و غیرورزشکار با میانگین سنی  $25/8 \pm 6/9$  سال و درصد چربی  $9/3 \pm 15/9$  درصد، انتخاب و به‌طور تصادفی به دو گروه دارو ( $n = 10$ ) و دارونما ( $n = 10$ ) تقسیم شدند. در طرح دوسوکور آزمودنی‌ها ۵ روز قبل و ۴۸ ساعت بعد از اجرای آزمون برون‌گرا روزانه ۷۵ میلی‌گرم داروی ایندومتاسین یا دارونما دریافت کردند. پدیده کوفتگی عضلانی با استفاده از حرکت پلانتر فلکشن کنترل‌شده در عضله درشت نی قدامی ایجاد شد. سطوح پروستو گلاندین‌های E2، درد ادراک‌شده، محیط ساق پا، زاویه پلانتر فلکشن و دورسی فلکشن قبل و بلافاصله بعد از برنامه تمرینی اکسنتریک اندازه‌گیری و در فواصل زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت تکرار شد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف داروی ایندومتاسین مانع افزایش سطوح پروستاگلاندین‌های E2، شدت درد ادراک‌شده، محیط دور ساق و کاهش دامنه حرکتی مفصل مچ پا نشد. با این حال، سطوح پروستاگلاندین‌های E2 در بازه زمانی ۲۴ ساعت ( $P = 0/001$ ) و ۴۸ ساعت ( $P = 0/001$ ) پس از برنامه تمرینی اکسنتریک کاهش یافت. شدت درد ادراک‌شده نیز در بازه زمانی ۲۴ ساعت ( $P = 0/001$ ) و ۴۸ ساعت ( $P = 0/043$ ) پس از برنامه تمرینی اکسنتریک کاهش یافت. همچنین داروی ایندومتاسین در بازه زمانی ۴۸ ساعت ( $P < 0/05$ ) پس از تمرین تغییرات معنی‌داری در دامنه حرکتی مفصل مچ پا و اندازه محیط ساق پا به وجود آورد. در مجموع نتایج تحقیق حاضر نشان داد که در دوره بازگشت به حالت اولیه طولانی‌مدت که اغلب با کوفتگی عضلانی تأخیری همراه است، مصرف داروی ایندومتاسین ممکن است سودمند باشد.

### واژه‌های کلیدی

ایندومتاسین، کوفتگی عضلانی تأخیری، مردان غیرفعال.

## مقدمه

کوفتگی عضلانی<sup>۱</sup> به‌عنوان یکی از رایج‌ترین صدمات ورزشی، عارضه معمولی است که مستقل از سطح آمادگی بدنی و به دفعات طی زندگی فرد اتفاق می‌افتد و باتوجه به شدت و عوامل ایجادکننده آن به دو نوع حاد و تأخیری<sup>۲</sup> تقسیم می‌شود کوفتگی عضلانی تأخیری یا DOMS، اغلب بعد از فعالیت‌های غیرمعمول متوسط، شدید و طولانی‌مدت و نیز تمریناتی که بیشتر شامل انقباضات برون‌گراست، ایجاد می‌شود (۰.۱، ۴، ۵، ۷، ۱۳). از جمله نشانه‌های کوفتگی عضلانی تأخیری، کاهش دامنه حرکتی مفصل، کاهش قدرت عضلانی، سفتی و خستگی عضله، تورم و التهاب، آسیب‌های ریز در سطح میکروسکوپی، ترشح آنزیم‌های کراتین کیناز (CK) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) در پلاسما و افزایش واکنش‌های التهابی است (۱۱، ۱۴، ۱۷). براساس نتایج تحقیقات آزمایشگاهی، شدت DOMS از الگوی یوی وارونه پیروی می‌کند، به‌طوری که تقریباً ۲۵ تا ۴۸ ساعت پس از فعالیت به اوج خود می‌رسد، سپس به تدریج فروکش می‌کند و ۵ تا ۷ روز پس از تمرین به‌طور کامل از بین می‌رود (۱، ۵، ۱۵، ۱۷). آسیب‌های وارده به غشای سلول‌های عضلانی متعاقب تمرینات برون‌گرا موجب شروع واکنش‌های التهابی و رها شدن آنزیم‌هایی مانند CK و LDH می‌شود (۱۰، ۱۴، ۱۷). فعالیت غشای سلولی به‌علت صدمات وارده بر آن، دچار اختلال شده و به ورود کلسیم از فضای خارج سلولی به فضای داخل سلولی منجر می‌شود، این مسئله نیز به آزاد شدن پروتئازها<sup>۳</sup> و آنزیم‌های مختلفی چون فسفولیپاز A2<sup>۴</sup> می‌انجامد (۱، ۱۴، ۱۷). فسفولیپاز A2 موجب آزاد شدن آراشیدونیک اسید<sup>۵</sup> از فسفولیپیدهای غشای سلول شده و به این ترتیب موجب افزایش میانجی‌های التهابی مثل ترومبوگسان (TX)<sup>۶</sup>، پروستاگلندین‌ها (PG)<sup>۷</sup> و لئکوترین‌ها (LT)<sup>۸</sup> می‌شود (۷، ۹).

- 
- 1 - Muscle soreness
  - 2 - Delayed onset muscle soreness (DOMS)
  - 3 - Proteases
  - 4 - PhospholipaseA2
  - 5 - Arachidonic acid (AA)
  - 6 - Thromboxane (TX)
  - 7 - Prostaglandins (PG)
  - 8 - Leukotriene (LT)

پروستاگلندین‌های تولیدشده از مسیر سیکلواکسیژناز ۲ (COX2)<sup>۱</sup> با افزایش حساسیت تارهای عصبی اوران III, VI نسبت به محرک‌های شیمیایی و مکانیکی موجب افزایش درد ادراک‌شده در عضلات می‌شوند (۱)، (۸، ۱۳). بیشتر درمان‌های پیشنهادی برای DOMS در جهت محدود کردن یا کاهش واکنش‌های التهابی بعد از تمرینات ورزشی است (۱، ۷). از روش‌های درمانی معمول برای DOMS، کشش درمانی، ماساژ درمانی، سرم‌درمانی و استفاده از داروهای مسکن ضدالتهاب غیراستروئیدی مانند ناپروکسن، کتوپروفن، آسپرین و ایبوپروفن و مانند آن است (۱، ۸، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۲۰، ۲۲). داروهای مسکن ضدالتهاب غیراستروئیدی به‌علت اینکه قیمت ارزان و در دسترس بودن، اغلب برای کاهش درد و التهاب ناشی از آسیب بافتی و تسریع در درمان افراد غیرورزشکار و بازگشت ورزشکار به رقابت تجویز می‌شوند (۳، ۶، ۷). در تحقیقات متعددی اثر مصرف این داروها بررسی شده است اما کسب نتایج ضد و نقیض حاصل از این تحقیقات موجب شده است تا نتوان در مورد تأثیر یا عدم تأثیر این داروها نتیجه قطعی گرفت. به‌طوری که لکومته<sup>۲</sup> (۱۹۹۸)، دیودلی (۱۹۹۷)<sup>۳</sup>، استون<sup>۴</sup> (۲۰۰۲)، کاناوینو<sup>۵</sup> (۲۰۰۳)، گرادی<sup>۶</sup> (۲۰۰۰) و پترسون<sup>۷</sup> (۲۰۰۳) و ترتیبیان (۱۳۸۵) با بررسی تأثیر مصرف داروهای آسپرین، کدئین، استامینوفن، کتوپروفن، بروملاین، دیکلوفناک، ایبوپروفن و ناپروکسن بر نشانه‌های بیوشیمیایی، عملکردی و ظاهری کوفتگی عضلانی تأخیری، نتایج ضد و نقیض ارائه کردند (۱، ۱۳، ۱۵، ۱۶). با این حال در سال‌های اخیر داروها و ترکیبات جدیدی به‌منظور درمان و پیشگیری از دردهای مفصلی و عضلانی معرفی شده، به‌طور مثال، داروی ایندومتاسین<sup>۸</sup>، داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی است که بیشتر برای درمان دردها و التهابات مفصلی از جمله استئوآرتریت<sup>۹</sup> و روماتئوآرتریت<sup>۱۰</sup> و کمردرد به کار می‌رود و نتایج مثبتی در درمان این بیماری‌ها گزارش شده است (۱۲، ۲۱). این دارو تنها در سال‌های اخیر برای درمان کوفتگی عضلانی تأخیری مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج خوبی از تأثیر این دارو بر نشانه‌های کوفتگی عضلانی تأخیری در نمونه‌های جانوری به‌دست

1 - Cyclo – oxygenase2 (COX2)

2 - Lecomte et al

3 - Dudley et al

4 - Stone et al

5 - Canna Vino et al

6 - Grady et al

7 - Peterson et al

8 - Indomethacin

9 - Osteoarthritis

10 - Romateoarthritis

آمده است (۱۰، ۱۸). چنانکه کاواکیتا و همکاران<sup>۱</sup> (۲۰۰۲)، با بررسی تأثیر تزریق داروی ایندومتاسین به صورت زیرجلدی قبل، طی و بعد از ایجاد کوفتگی عضلانی تأخیری با استفاده از تحریکات الکتریکی در عضله دوقلوی پای خرگوش‌ها به این نتیجه رسیدند که تزریق داروی ایندومتاسین موجب از بین رفتن نقطه حساس به درد و جلوگیری از پیشرفت علائم کوفتگی عضلانی تأخیری در پای خرگوش‌ها می‌شود (۱۰). اما متأسفانه تحقیقی درباره استفاده از این دارو در زمینه درمان آسیب‌های ورزشی گزارش نشده است. باتوجه به مقدار مصرفی کمتر این دارو و فواید احتمالی بیشتر این دارو در درمان کوفتگی عضلانی تأخیری نسبت به داروهای دیگر، همچنین نبود اطلاعات کافی در زمینه تأثیر این دارو و علائم کوفتگی عضلانی تأخیری در آسیب‌های ورزشی به‌ویژه پدیده کوفتگی عضلانی تأخیری، هدف از انجام این تحقیق بررسی تأثیر مصرف داروی ایندومتاسین بر علائم بیوشیمیایی، عملکردی و ظاهری کوفتگی عضلانی تأخیری در افراد غیرفعال است.

## روش تحقیق

### الف) آزمودنی‌ها

از میان ۲۳ مرد داوطلب شرکت در این تحقیق، براساس اطلاعات به‌دست آمده از پرسشنامه تندرستی و نظر پزشک متخصص، ۲۰ داوطلب سالم غیرورزشکار انتخاب و در طرح دوسوکور به‌طور تصادفی به دو گروه دارو ( $n=10$ ) و دارونما ( $n=10$ ) تقسیم شدند و با آگاهی کامل از هدف‌های پژوهش و پس از تکمیل برگه رضایتنامه در این پژوهش شرکت کردند (جدول ۱). شرکت‌کنندگان هیچ‌گونه آسیب یا التهاب مزمن، دیابت، مشکلات گوارشی، تنفسی و قلبی - عروقی نداشتند.

### ب) دارو و نحوه مصرف آن

بعد از تعیین گروه‌ها در یک طرح دوسوکور، ۲۱ کپسول ۲۵ میلی‌گرمی ایندومتاسین (-p) کلروبنزوئیل - ۵ - متوکسی - ۲ - متیل - ایندول - ۳ - اسید استیک، ساخت شرکت داروپخش) یا دارونما به گروه‌های

1 - Kawakita et al

دارو و دارونما داده شد تا به مدت ۷ روز (۵ روز قبل و ۲ روز بعد از اجرای فعالیت برونگرا) و هر روز ۳ کپسول را با فاصله‌های ۸ ساعته (در مجموع ۷۵ میلی‌گرم) و بعد از صرف وعده‌های غذایی مصرف کنند. شایان یادآوری است که مقدار مصرفی مورد نظر براساس اطلاعات موجود در پیشینه تحقیقات (۱۹) و نظر متخصص پزشکی تجویز شد.

### ج) پروتکل آزمون

آزمودنی‌ها در گروه‌های دونفری با فاصله معین از یکدیگر بر روی سکوی فلزی به ارتفاع ۱۳ سانتیمتر و طول ۱/۵ متر که در فاصله ۴۵ سانتیمتری از دیوار قرار داشت، به شکلی قرار می‌گرفتند که پاشنه پای آزمون در لبه سکو و پای آزمون از قسمت وسط تا انگشتان در حالت آزاد و جلو سکو و روبه‌روی دیوار قرار بگیرد. کف دست‌های آزمودنی‌ها نیز به گونه‌ای که با شانه‌ها در یک راستا قرار داشته باشد، بر روی دیوار قرار می‌گرفت. از دست‌ها فقط برای حمایت و حفظ تعادل آزمودنی استفاده می‌شد. سپس آزمودنی، پای غیرآزمون را با خم کردن از قسمت مفصل زانو و مفصل ران از روی سکو بلند می‌کرد تا وزن طرف دیگر بدن نیز بر روی پای آزمون منتقل شود. در این حالت، آزمودنی به‌آهستگی و با تحمل وزن بدن روی پای آزمون، شروع به انجام حرکت پلانتر فلکش به‌صورت کنترلی توسط پای آزمون می‌کرد. حرکت پلانتر فلکش تا زمانی که انگشتان پا سطح نرمی را که به ضخامت ۲ سانتیمتر و در قسمت پایین سکوی فلزی و چسبیده به آن قرار داشت، لمس نکرده بود ادامه می‌یافت. در این حرکت چون پا در جهت موافق زمین حرکت می‌کند، عضلات بازکننده مچ پا از جمله عضله درشت نی قدامی که عضلات مخالف حرکت‌اند و نقش کنترلی دارند، به صورت اکسنتریک منقبض می‌شدند. سپس پای غیرآزمون باز می‌شد و روی سکو قرار می‌گرفت تا وزن بدن به آن طرف منتقل شود. بعد پای آزمون نیز با انجام حرکت دورسی فلکش به حالت اولیه برمی‌گشت. این حرکت در پنج ست ۱۰ تایی، با زمان استراحت ۲۰ ثانیه‌ای در بین سن‌ها تکرار می‌شد (۲۲).

#### د) اندازه‌گیری مقادیر پروستاگلاندین E2 پلاسما، دامنه حرکت دورسی فلکشن و پلانتر فلکشن مفصل مچ پا، اندازه محیط ساق پا و مقدار درد ادراک شده

در روز پنجم مصرف دارو، همه آزمودنی‌ها در ساعت معین، در کلینیک ورزشی دانشگاه ارومیه حاضر شدند. قبل از اجرای پروتکل تمرینی به منظور تعیین سطوح پروستاگلاندین‌های E2 پلاسما، ۳ میلی لیتر خون از ورید آرنجی آزمودنی‌ها گرفته شد. در همین روز میزان درد ادراک شده (با استفاده از شاخص درد طراحی شده برای این آزمون)، محیط ساق پا به عنوان شاخصی از تورم ایجاد شده (با استفاده از متر نواری) و دامنه حرکت پلانتر فلکشن و دورسی فلکشن مفصل مچ پا (با استفاده از گونیامتر مدل Jamar ساخت کشور پاکستان) اندازه‌گیری شد (۱، ۲۲). بلافاصله پس از اجرای پروتکل تمرینی برون‌گرا، تمامی اندازه‌گیری‌ها شامل سطوح پروستاگلاندین‌های E2 پلاسما، مقدار درد ادراک شده، محیط ساق پا و دامنه حرکت پلانتر فلکشن و دورسی فلکشن مفصل مچ پا اندازه‌گیری و در فواصل زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از اجرای پروتکل تمرینی تکرار شد. به منظور تعیین سطوح پروستاگلاندین‌های E2 پلاسما، نمونه‌های خونی در داخل لوله‌های آزمایش حاوی ماده ضد انعقادی سیترات سدیم و ۱۰ میکرومول ایندومتاسین بود. این کار برای جلوگیری از تشکیل اکسانوئیدها در خارج از بدن و تداخل در تعیین مقادیر واقعی پروستاگلاندین‌های E2، انجام شده بود. پلاسمای نمونه‌های خونی پس از انتقال به آزمایشگاه تخصصی با استفاده از روش سانتیفریوژ با سرعت ۴ هزار دور در دقیقه جدا شد و عمل خالص‌سازی نمونه‌ها با استفاده از ستون خالص‌سازی مخصوص (Purification Column) انجام گرفت و نمونه‌ها تا زمان استفاده در مراحل بعدی در داخل فریزر و در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. اندازه‌گیری مقادیر پروستاگلاندین‌های E2 پلاسما از طریق روش آنزیم ایمنواسی ( Prostaglandin E2 EIA Kit-Monocolnal (Solid Plate) – cat.no.514010 ساخت شرکت Cayman آلمان انجام شد.

#### ه) تجزیه و تحلیل یافته‌های تحقیق

به منظور تجزیه و تحلیل یافته‌های تحقیق، از روش‌های آماری تحلیل واریانس یکطرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر و آزمون تی مستقل در سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویژه ویندوز با نسخه ۱۷ انجام گرفت.

جدول ۱ - ویژگی‌های فردی از آزمودنی‌های در گروه‌های دارو و دارونما

متغیر / گروه	سن (سال)	قد (cm)	وزن (kg)	درصد چربی
دارو	26 ± 1/4	176/7 ± 6/7	67 ± 6/9	16/3 ± 9/2
دارونما	25/7 ± 0/5	176/2 ± 7/4	67/1 ± 9/3	15/62 ± 6/42
سطح معنی داری *	P = 0/79	P = 0/89	P = 0/51	P = 0/68

\* P ≤ 0/05

## نتایج و یافته‌های تحقیق

داده‌های جدول ۱ نشان می‌دهد که آزمودنی‌ها در گروه‌های دارو و دارونما از لحاظ ویژگی‌های بدنی و فیزیولوژیک، در شرایط پایه همسان بودند و اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند ( $P < 0/05$ ). سطوح پروستوگلندین‌های E2 پلاسما مقدار درد ادراک‌شده، دامنه حرکت دورسی فلکشن و پلانتر فلکشن مفصل مچ پا و اندازه محیط ساق پا در بازه‌های زمانی قبل، بلافاصله، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از اجرای پروتکل برونگرا در گروه‌های مستقل از طریق آزمون تی مستقل بررسی شد (جدول ۲). به‌منظور مقایسه تغییرات سطوح پروستوگلندین‌های E2 پلاسما، مقدار درد ادراک‌شده، دامنه حرکت دورسی فلکشن و پلانتر فلکشن مفصل مچ پا و اندازه محیط ساق پا، به‌دلیل پیوسته بودن متغیرها از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه استفاده شد (جدول ۳).

### الف) تغییرات سطوح پروستوگلندین‌های E2 پلاسما

نتایج آزمون تی مستقل نشان داد که سطوح پروستوگلندین‌های E2 پلاسما در گروه دارو در مراحل زمانی بلافاصله پس از اجرای پروتکل برونگرا نسبت به حالت پایه ( $P = 0/001$ ) به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. همچنین ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برونگرا نسبت به بلافاصله پس از اجرای پروتکل برونگرا ( $P = 0/043$ ).

سطوح پروستوگلدین‌های E2 پلازما به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. با این حال مقادیر پروستوگلدین‌های E2 پلازما در این گروه ۴۸ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا ( $P=0/831$ ) تغییر معنی‌داری نداشت. در گروه دارونما نیز بلافاصله پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به حالت پایه ( $P=0/001$ )، افزایش معنی‌داری در سطوح پروستوگلدین‌های E2 پلازما مشاهده شد. این در حالی بود که در مراحل زمانی ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به بلافاصله پس از اجرای پروتکل برون‌گرا ( $P=0/0685$ ) و ۴۸ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا ( $P=0/870$ )، تغییر معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲). نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه اختلاف معنی‌داری در سطوح پروستوگلدین‌های E2 پلازما در مراحل زمانی قبل ( $P=0/787$ ) و بلافاصله ( $P=0/277$ ) پس از اجرای پروتکل برون‌گرا بین گروه‌های دارو و دارونما نشان نداد. با این حال در مراحل زمانی ۲۴ ساعت ( $P=0/001$ ) و ۴۸ ساعت ( $P=0/001$ ) پس از اجرای پروتکل برون‌گرا، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده شد (جدول ۳).

#### ب) میزان درد ادراک‌شده

میزان درد ادراک‌شده در گروه دارو در مراحل زمانی بلافاصله پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به حالت پایه ( $P=0/021$ ) و نیز ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به بلافاصله پس از اجرای پروتکل برون‌گرا ( $P=0/013$ )، به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. با این حال میزان درد ادراک‌شده در این گروه ۴۸ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا ( $P=0/531$ )، تغییر معنی‌داری نداشت. در گروه دارونما نیز بلافاصله پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به حالت پایه ( $P=0/001$ )، ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به بلافاصله پس از اجرای پروتکل برون‌گرا ( $P=0/034$ ) و ۴۸ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا ( $P=0/041$ )، افزایش معنی‌داری در میزان درد ادراک‌شده مشاهده شد (جدول ۲). نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه اختلاف معنی‌داری در میزان درد ادراک‌شده در مرحله زمانی قبل از اجرای پروتکل برون‌گرا نشان نداد ( $P=0/0713$ ). با این حال میزان درد ادراک‌شده در مراحل زمانی بلافاصله ( $P=0/011$ )، ۲۴ ساعت ( $P=0/001$ ) و ۴۸ ساعت ( $P=0/043$ ) پس از اجرای پروتکل برون‌گرا بین گروه دارو و دارونما معنی‌دار بود (جدول ۳).

### ج) دامنه حرکتی دورسی فلکشن مفصل مچ پا

نتایج آزمون تی مستقل در گروه دارو کاهش معنی‌داری در دامنه حرکت دورسی فلکشن مفصل مچ پا بلافاصله پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به حالت پایه ( $P=0/001$ ) نشان داد. با این حال در مراحل زمانی ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به بلافاصله پس از اجرای پروتکل برون‌گرا ( $P=0/955$ ) و ۴۸ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا ( $P=0/953$ )، تفاوت معنی‌داری در دامنه حرکت دورسی فلکشن مفصل مچ پا در گروه دارو مشاهده نشد. در گروه دارونما نیز کاهش معنی‌داری در دامنه حرکت دورسی فلکشن مفصل مچ پا بلافاصله پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به حالت پایه ( $P=0/001$ ) مشاهده شد. با این حال در مراحل زمانی ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به بلافاصله پس از اجرای پروتکل برون‌گرا ( $P=0/869$ ) و ۴۸ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا ( $P=0/701$ ) تفاوت معنی‌داری در دامنه حرکت دورسی فلکشن مفصل مچ پا در گروه دارونما مشاهده نشد (جدول ۲). نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نیز اختلاف معنی‌داری در دامنه حرکت دورسی فلکشن مفصل مچ پا در مرحله زمانی قبل ( $P=0/725$ ) بلافاصله ( $P=0/089$ ) و ۲۴ ساعت ( $P=0/072$ ) پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نشان نداد. با این حال ۴۸ ساعت ( $P=0/025$ ) پس از اجرای پروتکل برون‌گرا دامنه حرکت دورسی فلکشن مفصل مچ پا بین گروه دارو و دارونما معنی‌دار بود (جدول ۳).

### د) دامنه حرکتی پلانتر فلکشن مفصل مچ پا

نتایج آزمون تی مستقل در گروه دارو کاهش معنی‌داری در دامنه حرکتی پلانتر فلکشن مفصل مچ پا بلافاصله پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به حالت پایه ( $P=0/001$ ) نشان داد. با این حال در مراحل زمانی ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به بلافاصله پس از اجرای پروتکل برون‌گرا ( $P=0/547$ ) و ۴۸ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا ( $P=0/359$ )، تفاوت معنی‌داری در دامنه حرکتی پلانتر فلکشن مفصل مچ پا در گروه دارو مشاهده نشد. در گروه دارونما نیز کاهش معنی‌داری در دامنه حرکتی پلانتر فلکشن مفصل مچ پا بلافاصله پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به حالت پایه ( $P=0/001$ ) مشاهده شد. در مراحل زمانی ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برون‌گرا نسبت به بلافاصله پس

از اجرای پروتکل برونگرا ( $P=0/98$ ) و ۴۸ ساعت پس از اجرای پروتکل برونگرا نسبت به ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برونگرا ( $P=0/071$ ) نیز تفاوت معنی‌داری در دامنه حرکتی پلانتر فلکشن مفصل مچ پا در گروه دارونما مشاهده نشد (جدول ۲). نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه اختلاف معنی‌داری در دامنه حرکتی پلانتر فلکشن مفصل مچ پا در مرحله زمانی قبل ( $P=0/081$ )، بلافاصله ( $P=0/069$ ) و ۲۴ ساعت ( $P=0/072$ ) پس از اجرای پروتکل برونگرا نشان نداد. با این حال ۴۸ ساعت ( $P=0/014$ ) پس از اجرای پروتکل برونگرا دامنه حرکتی پلانتر فلکشن مفصل مچ پا بین گروه دارو و دارونما معنی‌دار بود (جدول ۳).

#### ه) اندازه محیط ساق پا

اندازه محیط ساق پا در گروه دارو در مراحل زمانی بلافاصله پس از اجرای پروتکل برونگرا نسبت به حالت پایه ( $P=0/97$ ) ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برونگرا نسبت به بلافاصله پس از اجرای پروتکل برونگرا ( $P=0/358$ ) و ۴۸ ساعت پس از اجرای پروتکل برونگرا نسبت به ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برونگرا ( $P=0/277$ ) تغییر معنی‌داری نداشت. در گروه دارونما نیز بلافاصله پس از اجرای پروتکل برونگرا نسبت به حالت پایه ( $P=0/145$ ) و ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برونگرا نسبت به بلافاصله پس از اجرای پروتکل برونگرا ( $P=0/081$ ) تغییر معنی‌داری مشاهده نشد. با این حال ۴۸ ساعت پس از اجرای پروتکل برونگرا نسبت به ۲۴ ساعت پس از اجرای پروتکل برونگرا ( $P=0/007$ )، تغییر معنی‌داری در اندازه محیط ساق پا در گروه دارونما مشاهده شد (جدول ۲). نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نیز اختلاف معنی‌داری در اندازه محیط ساق پا در مرحله زمانی قبل ( $P=0/376$ )، بلافاصله ( $P=0/248$ ) و ۲۴ ساعت ( $P=0/146$ ) پس از اجرای پروتکل برونگرا نشان نداد. با این حال ۴۸ ساعت ( $P=0/001$ ) پس از اجرای پروتکل برونگرا اندازه محیط ساق پا در بین گروه دارو و دارونما معنی‌دار بود (جدول ۳).

جدول ۲ - تغییرات سطوح پروستوگلدین‌های E2 پلازما، مقدار درد ادراک شده، دامنه حرکت دورسی فلکشن و پلانتر فلکشن مفصل مچ پا و اندازه محیط ساق پای مردان جوان غیرفعال در گروه دارو و دارونما در مراحل زمانی مختلف تحقیق (Mean//SD)

متغیر	زمان		حالت پایه	بلافاصله پس از تمرین	۲۴ ساعت پس از تمرین	۴۸ ساعت پس از تمرین
	دارو	دارونما				
سطوح پروستوگلدین - های E2 (pg/ml)	دارو	۴/۵۱ ± ۰/۴۵	۶/۶۹ ± ۰/۹۲†	۵/۸۶ ± ۰/۴۴†	۵/۸۳ ± ۰/۴۱	
	دارونما	۴/۵۸ ± ۰/۸۶	۷/۰۴ ± ۰/۵۸†	۷/۱۵ ± ۰/۵۵	۷/۲۰ ± ۰/۵۸	
میزان درد ادراک شده	دارو	۰/۰۰ ± ۰۰۱	۱/۳۱ ± ۰/۳۹†	۲/۴۸ ± ۰/۷۱†	۲/۸۹ ± ۰/۲۹	
	دارونما	۰/۰۰ ± ۰۰۱	۱/۸۹ ± ۰/۶۹†	۳/۲۲ ± ۰/۷۹†	۳/۹۸ ± ۰/۹۸†	
دامنه حرکت دورسی فلکشن مفصل مچ پا (درجه)	دارو	۱۳/۵۰ ± ۰/۸۲	۱۰/۸۶ ± ۱/۰۹†	۱۰/۷۷ ± ۱/۱۵	۱۱/۷۰ ± ۰/۷۸	
	دارونما	۱۳/۴۵ ± ۰/۸۷	۱۱/۷۰ ± ۰/۸۴†	۱۱/۶۷ ± ۰/۷۹	۱۰/۵۶ ± ۱/۱۳	
دامنه حرکتی پلانتر فلکشن مفصل مچ پا (درجه)	دارو	۳۱/۸۱ ± ۱/۱۳	۲۸/۱۲ ± ۰/۹۱†	۲۷/۷۱ ± ۱/۱۵	۲۷/۷۷ ± ۰/۸۶	
	دارونما	۳۲/۰۱ ± ۱/۱۴	۲۷/۹۹ ± ۱/۰۷†	۲۶/۹۷ ± ۰/۸۱	۲۶/۳۱ ± ۱/۱۷	
اندازه محیط ساق پا (سانتیمتر)	دارو	۳۱/۱۶ ± ۱/۰۶	۳۲/۰۰ ± ۰/۹۸	۳۲/۳۷ ± ۰/۶۸	۳۱/۹۵ ± ۰/۸۹	
	دارونما	۳۱/۸۶ ± ۱/۳۸	۳۲/۵۴ ± ۰/۹۴	۳۲/۸۳ ± ۰/۵۸	۳۳/۶۱ ± ۰/۵۷†	

† تغییر معنی دار نسبت به مرحله زمانی

جدول ۳ - مقایسه میانگین تغییر سطوح پروستوگلدین‌های E2 پلازما، میزان درد ادراک شده، دامنه حرکت دورسی فلکشن و پلاننار فلکشن مفصل مچ پا و اندازه محیط ساق پای مردان جوان غیرفعال در گروه دارو و دارونما در مراحل زمانی

## مختلف تحقیق

متغیر	آماره**			
	وار یانس	مجموع مجدورات	میانگین مجدورات	* سطح معنی داری
سطوح پروستوگلدین های (pg/ml)E2	حالت پایه	بین گروهی	۰/۰۲۶	۰/۱۷۳
	بلافاصله بعد از تمرین	بین گروهی	۰/۷۶۱	۰/۲۷۷
	۲۴ ساعت بعد از تمرین	بین گروهی	۷/۳۴۷	*۰/۰۰۱
	۴۸ ساعت بعد از تمرین	بین گروهی	۸/۴۰۵	*۰/۰۰۱
میزان درد ادراک شده	حالت پایه	بین گروهی	۴/۳۶۱	۰/۷۱۳
	بلافاصله بعد از تمرین	بین گروهی	۰/۹۷۱	*۰/۰۱۱
	۲۴ ساعت بعد از تمرین	بین گروهی	۳/۶۵۹	*۰/۰۰۱
	۴۸ ساعت بعد از تمرین	بین گروهی	۹/۰۲۱	*۰/۰۴۳
دامنه حرکت دورسی فلکشن مفصل مچ پا (درجه)	حالت پایه	بین گروهی	۰/۰۹۴	۰/۷۲۵
	بلافاصله بعد از تمرین	بین گروهی	۳/۱۲۵	۰/۰۸۹
	۲۴ ساعت بعد از تمرین	بین گروهی	۳/۶۴۵	۰/۰۷۲
	۴۸ ساعت بعد از تمرین	بین گروهی	۵/۷۸۰	*۰/۰۲۵
دامنه حرکتی پلاننار فلکشن مفصل مچ پا (درجه)	حالت پایه	بین گروهی	۶/۸۴۵	۰/۰۸۷
	بلافاصله بعد از تمرین	بین گروهی	۸/۲۶۹	۰/۲۰۷
	۲۴ ساعت بعد از تمرین	بین گروهی	۲/۱۳۶	۰/۶۱۸
	۴۸ ساعت بعد از تمرین	بین گروهی	۴۹/۰۰۵	*۰/۰۰۶
اندازه محیط ساق پا (سانتی متر)	حالت پایه	بین گروهی	۱/۲۲۷	۰/۳۷۶
	بلافاصله بعد از تمرین	بین گروهی	۱/۳۳۴	۰/۲۴۸
	۲۴ ساعت بعد از تمرین	بین گروهی	۱/۵۶۱	۰/۱۴۶
	۴۸ ساعت بعد از تمرین	بین گروهی	۹/۵۳۴	*۰/۰۰۱

\*P &lt; ۰/۰۵

\*\*One Way ANOVA With Repeated Measures

## بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف داروی ایندومتاسین ۵ روز قبل و ۴۸ ساعت پس از اجرای فعالیت برونگرا، تأثیر معنی‌داری بر سطوح پروستاگلاندین‌های E2 پلازما نداشته و مصرف این دارو تنها در دامنه زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از اجرای فعالیت برونگرا موجب کاهش معنی‌دار سطوح پروستاگلاندین E2 در گروه دارو نسبت به گروه دارونما شده است. نتایج تحقیق حاضر با یافته‌های شان و همکاران<sup>۱</sup> (۱۹۹۹) همخوانی ندارد. این محققان در تحقیق خود بر روی ۱۰ مرد غیرفعال نشان دادند که مصرف روزانه ۷۵ میلی‌گرم داروی ایندومتاسین ۵ روز قبل از فعالیت شدید روی دوچرخه کارسنج موجب کاهش معنی‌دار سطوح پروستاگلاندین E2 شد (۱۹). به نظر می‌رسد که علت تفاوت یافته‌های شان، و نتایج تحقیق حاضر در نوع فعالیت انجام‌شده در این دو تحقیق باشد. در تحقیق حاضر از فعالیت کاملاً برونگرا استفاده شد که موجب ایجاد کوفتگی عضلانی تاخیری در آزمودنی‌ها شد در حالی که در تحقیق شان و همکاران کوفتگی عضلانی گزارش نشده است. از سوی دیگر، تفاوت در ویژگی‌های فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها و همچنین جذب گوارشی دارو شاید دلیل دیگری بر تفاوت‌های مشاهده‌شده در نتایج این تحقیقات باشد. انقباضات برونگرا بیش از دیگر انقباضات موجب آسیب عضله می‌شود و در نتیجه با پاسخ‌های التهابی بیشتر، به‌ویژه پاسخ پروستاگلاندین‌های E2 همراه است (۱، ۴، ۵، ۲۰، ۲۲). کرویسیر و همکاران<sup>۲</sup> (۱۹۹۶) نیز نشان دادند که مصرف ۲۰ میلی‌گرم داروی پیروکسی‌کام ۴ روز قبل و ۴۸ ساعت بعد از اجرای فعالیت ایزوکتیکی - اکسنتریکی تأثیر معنی‌داری بر سطوح پروستاگلاندین‌های E2 نداشت و فقط بلافاصله و ۴۸ ساعت بعد از اجرای فعالیت برونگرا، سطوح پروستاگلاندین‌های E2 را کاهش داد (۶). از آنجا که داروهای گوناگون بسته به ترکیب شیمیایی‌شان، تأثیرات متفاوتی در بدن ایجاد می‌کنند به نظر می‌رسد که متفاوت بودن ترکیبات استفاده‌شده در این دو تحقیق دلیلی بر عدم همخوانی نتایج این تحقیقات باشد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف داروی ایندومتاسین ۵ روز و ۴۸ ساعت پس از اجرای فعالیت برونگرا، تأثیر معنی‌داری بر میزان درد ادراک‌شده در مردان غیرفعال نداشته و این دارو فقط در بازه زمانی ۲۴ و

1 - Shawn et al

2 - Croisier et al

۴۸ ساعت پس از اجرای فعالیت برونگرا میزان درد ادراک شده را به طور معنی داری تغییر داده است. نتایج به دست آمده در زمینه میزان درد ادراک شده در تحقیق حاضر با نتایج تحقیقات پترسون<sup>۱</sup> (۲۰۰۳)، ویلیام<sup>۲</sup> (۲۰۰۶) و دانلی<sup>۳</sup> (۱۹۸۸) که تأثیر انواع متفاوت داروهای مسکن ضدالتهاب غیراستروئیدی بر کوفتگی عضلانی تأخیری ناشی از تمرینات برونگرا را بررسی کردند، همخوانی ندارد (۸، ۱۶، ۲۲). این اختلاف شاید به دلیل آسیب عضلانی کمتر، تفاوت در اندام مورد بررسی یا جذب گوارشی بهتر دارو در تحقیق حاضر باشد. بروکز (۱۹۹۱) و ترتیبیان (۱۳۸۵) نیز با بررسی تأثیر مصرف ناپروکسن بر میزان درد ادراک شده متعاقب تمرینات برونگرایی پله نتایج مشابهی را گزارش کردند (۱، ۳). این مسئله شاید به دلیل استفاده از برنامه تمرینی مشابه برای ایجاد کوفتگی عضلانی، ویژگی‌های فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها، اندام مورد بررسی و نیز تشابه ترکیبات استفاده شده در این تحقیقات باشد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف داروی ایندومتاسین ۵ روز قبل و ۴۸ ساعت پس از اجرای فعالیت برونگرا، از کاهش دامنه حرکتی مفصل مچ پا (پلانتار فلکشن و دورسی فلکشن) جلوگیری نکرد. با این حال در بازه زمانی ۴۸ ساعت بعد از اجرای فعالیت برونگرا به طور معنی داری از کاهش دامنه حرکتی مفصل مچ پا (پلانتار فلکشن و دورسی فلکشن) در مردان غیرورزشکار جلوگیری کرد. در این زمینه توکماکیدیز و همکاران<sup>۴</sup> (۲۰۰۳)، نشان دادند که مصرف روزانه ۱۲۰۰ میلی گرم داروی ایبوپروفن، از کاهش دامنه حرکتی مفصل زانو در فاصله زمانی ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد از اجرای فعالیت اکسنتریک که با کوفتگی عضلانی تأخیری همراه بود، جلوگیری نکرد (۲۰). دلیل تفاوت نتایج تحقیق حاضر با یافته‌های توکماکیدیز شاید نوع دارو، مقدار مصرفی متفاوت و نیز آسیب عضلانی کمتر باشد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف داروی ایندومتاسین ۵ روز قبل و ۴۸ ساعت پس از اجرای فعالیت برونگرا، تأثیر معنی داری روی اندازه محیط ساق پا (به عنوان شاخصی از تورم ایجاد شده) در مردان غیرفعال نداشت. با این حال مصرف این دارو ۴۸ ساعت بعد از اجرای فعالیت برونگرا، به طور معنی داری از افزایش اندازه

1 - Peterson et al

2 - William et al

3 - Donnelly et al

4 - Tokmakidis et al

محیط ساق پا جلوگیری کرد. پترسون و همکاران<sup>۱</sup> (۲۰۰۳) با بررسی تأثیرات مصرف داروی اِبیوپروفن و استامینوفن بر کوفتگی عضلانی تأخیری در اکستنسورهای زانو، متعاقب فعالیت اکسنتریکی، عدم تأثیر مصرف این داروها بر میزان تورم و التهاب عضلات مذکور را در دوره زمانی ۲۴ ساعت بعد از اجرای فعالیت گزارش کردند (۱۶). به نظر می‌رسد که تأثیرات ضدالتهابی ایندومتاسین در تحقیق حاضر تحت تأثیر مقدار مصرفی دارو قرار گرفته باشد. تحقیقات موجود در این زمینه نشان می‌دهند که چنین داروهایی فقط در مقادیر زیاد تأثیرات ضدالتهابی خود را نشان می‌دهند. با این حال تأثیرات ضددرد این داروها در مقادیر کم نیز ایجاد می‌شود (۲). نتایج تحقیقات انجام‌شده با استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی نشان داده‌اند که عوارض این گروه از داروها در مقادیر زیاد بیشتر از مقادیر کم و متوسط است (۲). از این رو در تحقیق حاضر از مقدار متوسط داروی ایندومتاسین (۷۵ میلی‌گرم در روز) استفاده شد. براساس نتایج تحقیقات انجام‌شده، استفاده از مقادیر زیاد مصرفی ۱۵۰ - ۵۰ میلی‌گرم از این دارو به مدت ۵ تا ۷ روز، برای ایجاد تأثیرات ضدالتهابی مورد تأیید است (۱۹).

متأسفانه تاکنون تحقیقی در مورد بررسی تأثیر مصرف داروی ایندومتاسین بر آسیب‌های عضلانی در نمونه‌های انسانی به‌ویژه در زمینه آسیب‌های ورزشی گزارش نشده است. کاواکیتا و همکاران (۲۰۰۲)، در تحقیق بر روی خرگوش‌ها نشان دادند که تزریق داروی ایندومتاسین قبل، طی و بعد از انقباضات برونگرا، از پیشرفت نشانه‌های کوفتگی عضلانی تأخیری و به وجود آمدن نقطه حساس به درد جلوگیری می‌کند (۱۰). در بیشتر تحقیقات انجام‌شده بر روی نمونه‌های جانوری، نتایج قابل قبولی به‌دست آمده، در حالی که نتایج به‌دست آمده در نمونه‌های انسانی چندان رضایت‌بخش نیست. این مسئله شاید ناشی از تفاوت‌های فیزیولوژیکی موجود بین نمونه‌های جانوری و انسانی باشد. همچنین مقدار استفاده‌شده و نحوه استفاده نیز از عوامل مهم ایجاد این تفاوت‌هاست (۷). به طوری که در تحقیق کاواکیتا و همکاران مقادیر مصرفی ایندومتاسین ملاحظات اخلاقی از دوز مصرفی متوسط این دارو که عوارض کمتری نسبت به مقادیر بیشتر دارد، استفاده شد. از سوی دیگر، نحوه ایجاد کوفتگی عضلانی تأخیری نیز در این دو تحقیق متفاوت بوده، در تحقیق کاواکیتا از تحریکات الکتریکی و در تحقیق حاضر از برنامه تمرینی برونگرا برای ایجاد کوفتگی عضلانی تأخیری استفاده شد که شاید از دلایل

کسب نتایج متفاوت در این دو تحقیق باشد. پژوهش‌ها نشان می‌دهند که داروی ایندومتاسین به دلیل تأثیر بر غشاهای سلولی، مسیرهای سیکلواکسیژناز ۲ و لپوکسی ژناز ۵ را که به ترتیب موجب تولید ترومبوگسان و پروستوگلندین‌های سری ۲ می‌شوند و لئکوترین‌های سری ۴ که تأثیرات التهابی شدید دارند، مهار می‌کنند و در عوض موجب تولید ترومبوگسان و پروستوگلندین‌های سری ۳ از مسیر سیکلواکسیژناز ۲ و لئکوترین سری ۵ از مسیر لپوکسیژناز ۵ که خواص ضدالتهابی کمتری نسبت به فرآورده‌های مسیر قبلی دارند، می‌شوند. ترومبوگسان و پروستوگلندین‌های حاصل از مسیر سیکلواکسیژناز ۲ و لئکوترین حاصل از مسیر لپوکسیژناز ۵ با افزایش آستانه تارهای عصبی اوران III و VI نسبت به محرک‌های شیمیایی و مکانیکی، میزان درد ادراک شده توسط فرد را کاهش می‌دهند (۱۰، ۱۲، ۱۹، ۲۱).

در مجموع نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف داروی ایندومتاسین از بروز کوفتگی عضلانی تأخیری جلوگیری نکرده اما مصرف این دارو برای جلوگیری از تأثیرات منفی کوفتگی عضلانی تأخیری در دوره بازگشت به حالت اولیه طولانی‌مدت از فعالیت‌های بدنی که اغلب با انقباضات اکسنتریک همراه سودمند است. برای روشن شدن تأثیر یا عدم تأثیر مصرف داروی ایندومتاسین بر نشانه‌ها و سندرم‌های کوفتگی عضلانی تأخیری، تحقیقات بیشتری باید انجام گیرد.

## منابع و مآخذ

۱. ترتیبیان، بختیار. عزیزبگی بوکانی، کمال. (۱۳۸۶). "بررسی تأثیر مصرف داروی ناپروکسن بر میزان درد ادراک شده و تغییرات سطح آنزیم کراتین کیناز متعاقب تمرینات اکسنتریک"، مجله علمی پژوهشی حرکت، شماره ۳۸.

2. Boardman F, Dudley H, (1967). "Side – effects of indomethacin". *Am Rheum Dis.* 26; PP:127-132.

3. Brooks P. (1991). "Nonsteroidal anti – inflammatory drugs – differences and similarities". *N Engl J Med.* 324: PP:1716-1725.

4. Brown B, Child S, (1997). "Indices of skeletal muscle damage and connective tissue breakdown following eccentric muscle contractions". *Eur J Appl Physiol.* 75: PP:369-374.

5. Clarkson P, Hubal M, (2002). "Exercise – induced muscle damage in humans". *Am J Phys Med Rehabil*, 81, S52-S69.

6. Croisier G, Camus T, (1996). "Piroxican fails to reduce muocellular enzyme leakage and delayed onset muscle soreness induced by isokinetic eccentric exercise". *Med inflammation*, 5: PP:230-234.

7. Declan J, Stephen P, (2003). "Treatment and prevention of delayed onset muscle soreness". *J of stren cond Res.* 17(1), PP:197-208.

8. Donnelly A, McCormick R. (1988). "Effects of non – steroidal anti – inflammatory drug on delayed onset muscle soreness and indices of damage". *Br J sports Med.* 22: PP:35-38.

9. Funk C, (2001). "Prostatlandins and leukotrienes": *Adv eicosanoid boil Sci.* 294: 1871-1875.

10. Kawakita K, (2002). "Effect of indomethacin on the development of eccentric exercise induced localized sensitive region in the fascia of the rabbit". *Jpn J physiol.* 52: PP:173-80.

11. Kazue Mizumura, (2008). "Muscular pain mechanisms: brief review with special consideration of delayed onset muscle soreness". *Spr Jap.* PP:203-224.

12. Lan G, (1968). "A clinical trial with indomethacin (indomee) in low back pain and sciatica". *Acta orthop scandinav.* 39: PP:117-128.

13. Lecomte J, lacrolx D, (1998). "A randomized controlled trial of the effect of naproxen on delayed onset muscle soreness and muscle strength". *Clin J sports Med.* 8: PP:82-87. 303-309.

14. Mireille O, Nicolas F, Jordane B, (2007). "Characterization of prostaglandin E2 generation through the cyclooxygenase (Cox)-2 pathway in human neutrophils". *Jpn J Physiol.* 2: (6), 303-309.
15. O'Grady M, Hackney K, Schnider E, (2000). "Diclofenac sodium (Voltaren) reduced exercise – induced injury in human skeletal muscle". *Med Sci sports Exerc.* 32: PP:1191-1196.
16. Peterson M, Terappe E, Mylona F, (2003). "Ibuprofen and acetaminophen: effect on muscle inflammation after eccentric exercise". *Med Sci sports exerc.* 35: PP: 892-345.
17. Proske U, Morgen L. (2001). "Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications". *J physiol.* 537, PP:333-345.
18. Saliminen A, Kihlstrom M, (1987). "Protective effect of indomethacin against exercise induced injuries in mouse skeletal muscle fibers". *Int J sports Med.* 8: PP: 46-9.
19. Shawn G, Rhind G, (1999). "Indomethacin inhibits circulating PGE2 and reverses postexercise suppression of natural killer cell activity". *The American physiologist.* 123. R1496-R1505.
20. Tokmakidis P, Kokkinidis A, (2003). "The effects of ibuprofen on delayed muscle soreness and muscular performance after eccentric exercise". *J strength cond Res.* 17(1): PP:53-9.
21. Twiston M, Goodwin P. (1990). "Rectal indomethacin for postoperative pain in orthopaedic surgery". *British Soci Bone and Joint surgery,* 72-B: PP:510-511.
22. William G, Lars A, (2006). "Delayed onset muscle soreness at tendon – bone junction and muscle tissue is associated with facilitated referred pain". *Exp Brain Res.* 174: PP: 351-360.