

اثر تمرین شنا بر درد نوروپاتی القاشده به روش CCI در موش‌های صحرائی نر بالغ: مطالعه رفتاری

بابک فرزاد^۱، حمید رجبی^۲، رضا قراخانلو^۳، فریناز نصیری نژاد^۴، آتوسا جانزاده^۵،
سیما دامنی^۶، سید بهنام‌الدین جامعی^۷

۱. دانشجوی دکتری دانشگاه خوارزمی

۲. دانشیار دانشگاه خوارزمی

۳. دانشیار دانشگاه تربیت مدرس

۴. دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

۵. دانشجوی دکتری دانشگاه علوم پزشکی ایران

۶. دانشجوی کارشناسی ارشد دانشگاه علوم پزشکی ایران

۷. استاد دانشگاه علوم پزشکی ایران*

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۶/۱۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۳/۰۴

چکیده

در پژوهش حاضر اثر تمرین شنا بر آسیب ناشی از فشردگی مزمن (CCI) عصب سیاتیک در موش‌های صحرائی نر بالغ مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور، ۴۰ سر موش صحرائی نژاد ویستار هشت هفته‌ای به پنج گروه تقسیم شدند که عبارت هستند از: گروه القای نوروپاتی با مدل CCI و تمرین شنا (CCIST)، گروه القای نوروپاتی با مدل CCI بدون تمرین شنا (CCI)، گروه سالم با تمرین شنا (ST)، گروه کنترل سالم بدون تمرین شنا و گروه شم جراحی (CCI Sham). گروه‌های CCI و CCIST توسط زدن چهار گره شل بر روی عصب سیاتیک، با آسیب عصبی محیطی مواجه شدند. شایان ذکر است که پروتکل تمرینی شنا به مدت دو هفته (۵ روز در هفته به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه) به طول انجامید. علاوه بر این، آزمون‌های رفتاری شامل: مطالعه هایپرالژیسیا و آلودینیای مکانیکی و حرارتی بود که هر هفته انجام می‌شد. یافته‌های آماری نشان می‌دهد که هایپرالژیسیای مکانیکی (به ترتیب $P=0.023$ و $P=0.013$) و هایپرالژیسیای حرارتی (به ترتیب $P=0.013$ و $P<0.001$) در هفته‌های اول و دوم در گروه CCIST نسبت به گروه CCI اختلاف معناداری داشته‌اند، اما دو هفته تمرین، تأثیر معناداری بر آلودینیای مکانیکی و سرمایشی نداشته است. در مجموع، یافته‌های پژوهش حاضر حاکی از آن است که انجام فعالیت ورزشی مناسب، به صورت مستقیم بر هایپرالژیسیا اثر می‌گذارد و باید به عنوان یک درمان مهم توان بخشی مورد توجه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: هایپرالژیسیا، آلودینیا، تمرین شنا، درد نوروپاتی

مقدمه

نوروپاتی، بیماری مزمن ناتوان کننده‌ای است که غالباً در نتیجه بیماری و یا آسیب به دستگاه عصبی مرکزی یا محیطی به وجود می‌آید. درد نوروپاتی تقریباً ۱۸ درصد از جمعیت عمومی جهان را متأثر کرده است و این امر، شرکت در فعالیت‌های روزانه آن‌ها را دچار اختلال می‌کند و به‌گونه معناداری کیفیت زندگی آن‌ها را کاهش می‌دهد (۱). رایج‌ترین بیماری‌هایی که منجر به نوروپاتی می‌گردند عبارت هستند از: آسیب‌های وارده به دستگاه عصبی (از جمله ضربه، فشردگی عصب و سکتته)، نوروپاتی دردناک دیابتی، درد عصبی پس از تبخال^۱ و شیمی‌درمانی با برخی از داروها مانند پاکلیتاکسل^۲. همچنین، این احتمال وجود دارد که بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس^۳ نیز از درد نوروپاتی رنج ببرند (۲). درد نوروپاتی دو مشخصه مهم دارد: آلودینیا (افزایش حساسیت به محرک غیردردزا) و هایپرالجیازیا (احساس بیش از حد درد نسبت به یک محرک دردزا) (۳). بیماران مبتلا به درد نوروپاتی، اغلب از درد سوزشی مداوم و درد ناشی از تابش نور شکایت می‌کنند. پلی‌نوروپاتی دردناک، درد انتشاری، نورالژی سه‌قلو^۴ و سندروم درد منطقه‌ای پیچیده^۵ از انواع دردهای نوروپاتی می‌باشند (۱). به دلیل پیچیدگی و سازوکارهای نامشخص درگیر در درد نوروپاتی و نیز محدودیت داروهای تجویزی به دلیل اثرات مضر و ناخواسته آن‌ها، بسیاری از بیماران ناراضی بوده و نسبت به داروهای موجود، مقاوم می‌باشند (۳،۴). در حال حاضر، داروهای ضدافسردگی مانند امیتراپتیلین^۶، ونلافاکسین^۷ و داروهای ضد تشنج از جمله کاربامازپین^۸، گاباپنتین^۹ و پریگابالین^{۱۰}، نخستین گزینه‌های درمانی هستند (۳). از آن‌جاکه این داروها تنها کمک و تسکینی جزئی بوده و اثرات مخرب زیادی را ایجاد می‌کنند که استفاده پیوسته از آن‌ها را محدود می‌کند؛ لذا، کنترل درد نوروپاتی در بیماران، چالشی مهم بوده و پیدا کردن روش‌های جدید برای درمان‌های غیر دارویی به منظور کاهش درد نوروپاتی، یکی از موضوعات در حال گسترش و قابل توجه در مطالعات پزشکی می‌باشد (۳). واضح است که در این میان، نیاز مبرمی برای ارائه راهکارهای جدید و مؤثر برای کنترل درد نوروپاتی وجود دارد. تاکنون، پژوهش‌های متعددی اثر مفید فعالیت بدنی با شدت متوسط را بر سلامتی نشان داده‌اند (۵).

1. Post Herpetic Neuralgia
2. Paclitaxel
3. Multiple Sclerosis
4. Trigeminal Neuralgia
5. Complex Regional Pain Syndrome
6. Amitrptylene
7. Venlafaxine
8. Carbamazepine
9. Gabapentine
10. Pregabaline

علاوه بر پیش گیری از بیماری های مزمن، فعالیت ورزشی قادر به تغییر احساس درد نیز می باشد (۶،۷) و علائم درد حاد را در انسان ها (۷،۸) و درد نوروپاتی را در جوندگان کاهش می دهد (۹،۱۰) هر چند که کاهش احساس درد، بیشتر به پاسخ حاد فعالیت ورزشی نسبت داده می شود؛ زیرا، نشان داده شده است که یک جلسه دوچرخه سواری به مدت پنج دقیقه با ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، به شکل موقتی آستانه درد را نسبت به فشار افزایش داده و میزان درد را پنج دقیقه پس از فعالیت ورزشی کاهش می دهد (۱۱) که معمولاً در کمتر از یک ساعت از بین می رود (۶،۱۱)، اما اثرات مزمن ناشی از تمرینات ورزشی کمتر مشخص می باشد. در پژوهشی مشاهده شد که ۳۱ روز فعالیت ورزشی منظم پس از آسیب عصبی، موجب کاهش آلودینیای مکانیکی و هایپرالجزیای حرارتی می شود (۱۲). در مقابل، پژوهشی نیز وجود دارد که نشان می دهد تمرین مزمن دویدن می تواند موجب ناراحتی و کاهش آستانه درد گردد. همچنین، کوبیانچی^۱ و همکاران (۲۰۱۰) افزایش آلودینیا را همراه با تمرینات مزمن دویدن (۵۳ روز) مشاهده کردند (۱۳). تصور ما بر این است که انجام تمرینات ورزشی مناسب می تواند آستانه درد را افزایش دهد؛ بنابراین، هدف از مطالعه حاضر بررسی این موضوع است که آیا تمرینات ورزشی به عنوان درمان غیر دارویی، درد نوروپاتی محیطی ناشی از فشردگی عصب سیاتیک را در موش های صحرایی نر کاهش می دهند؟

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع مطالعات تجربی بوده و جامعه آماری آن را کلیه موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار تشکیل دادند که از میان آن ها، ۴۰ سر موش صحرایی هشت هفته ای با متوسط وزن 20 ± 20 گرم، از حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی ایران خریداری شدند و در شرایط کنترل شده تاریکی و روشنایی (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) دما (22 ± 3 سانتی گراد) و رطوبت (حدود ۴۵ درصد) همراه با دسترسی آزاد به آب و غذا، در قفس هایی استاندارد در حیوان خانه نگهداری شدند (۱۴). سپس، نمونه ها به روش تصادفی به پنج گروه شامل: گروه القای نوروپاتی با مدل CCI^۲ و تمرین شنا (CCIIST)، گروه نوروپاتی با مدل CCI بدون تمرین شنا (CCI)، گروه سالم با تمرین شنا (ST)، گروه کنترل سالم بدون تمرین شنا (Control) و گروه شم جراحی CCI (Sham CCI) تقسیم گردیدند. شایان ذکر است که کلیه مراحل پژوهش با مجوز کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران و براساس پروتکل اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام گردید.

-
1. Cobianchi
 2. Chronic Constriction Injury

پس از سه روز تطبیق با شرایط محیطی آزمایشگاه، از کلیه نمونه‌ها آزمون‌های رفتاری اولیه گرفته شد. همچنین، به‌منظور یادگیری و آشنایی با تمرین شنا، تمامی گروه‌ها به‌مدت یک هفته و طی سه روز، تمرین شنا را انجام دادند و پس از آن یک روز استراحت کردند تا جراحی به روش CCI برای ایجاد نوروپاتی صورت گیرد. پس از جراحی، موش‌ها به‌مدت سه روز استراحت کردند. سپس، آزمون‌های رفتاری پس از جراحی انجام گرفت و پس از آن به‌مدت دو هفته تمرینات اصلی شنا انجام شد و هر هفته آزمون‌های رفتاری تکرار می‌شد. در مجموع، چهار آزمون رفتاری برای هر حیوان صورت گرفت.

جهت انجام جراحی CCI، آزمودنی‌ها با تزریق کتامین و زایلازین به نسبت هشت به یک به‌صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شدند. پس از تراشیدن موهای محل جراحی، یک برش دو سانتی‌متری در پوست ناحیه بالای ران پای چپ ایجاد گردید. در این مرحله، عضلات این ناحیه کنار زده می‌شد تا عصب سیاتیک پیش از محل سه شاخه‌شدن نمایان شود و از بافت‌های اطراف خود جدا گردد. سپس، براساس مدل ارائه‌شده توسط بنت و زای^۱، پیش از محل سه شاخه‌شدن و با استفاده از نخ بخیه کرومیک گات ۴/۰، چهار گره شل به فاصله یک میلی‌متر از یکدیگر بر روی عصب زده می‌شد؛ به‌گونه‌ای که جریان خون‌رسانی به نواحی دیستال عصب مختل نگردد. پس از اتمام این مرحله، عضلات و پوست محل جراحی به‌تفکیک بخیه زده می‌شد. قابل‌ذکر است که مدل CCI، از جمله کاربردی‌ترین مدل‌های نوروپاتی می‌باشد که علائمی چون درد خودبه‌خودی، هایپرآلجییا و آلودینیای مکانیکی و حرارتی را ظاهر می‌کند (۱۵).

علاوه‌براین، موش‌های گروه‌های CCI و ST نیز به‌مدت دو هفته و طی پنج روز در هفته، در ساعات مشابهی از روز به تمرین شنا می‌پرداختند (جدول شماره یک). پروتکل تمرینی که بر مبنای مطالعه مقدماتی پژوهشگران (در پژوهش حاضر) و براساس مطالعات پیشین تهیه گردید و انجام گرفت (۹،۱۲)، هوازی و با شدت متوسط می‌باشد؛ زیرا مطالعات پیشین نشان داده‌اند، تمرین به‌مدت ۹۰ دقیقه و به‌صورت شناکردن پیوسته و یا تناوبی بدون اعمال وزنه بر روی حیوان (۱۶) و اعمال وزنه تا شش درصد وزن بدن (۱۷)، متوسط و هوازی می‌باشد.

جدول ۱- برنامه تمرینات شنا

کل زمان تمرین	زمان استراحت	زمان هر وهله (دقیقه)	تعداد وهله شنا	هفته‌ها	
۳۰	۵	۱۰	۳	روز اول	هفته اول
۳۰	۵	۱۵	۲	روز دوم	
۴۵	۵	۱۵	۳	روز سوم	
۴۵	۵	۱۵	۳	روز چهارم	
۶۰	۵	۱۵	۴	روز پنجم	
۶۰	۵	۱۵	۴	روز اول	هفته دوم
۶۰	۵	۲۰	۳	روز دوم	
۶۰	۵	۲۰	۳	روز سوم	
۶۰	۵	۳۰	۲	روز چهارم	
۶۰	۵	۳۰	۲	روز پنجم	

در پژوهش حاضر، تغییرات رفتاری ناشی از هایپرالجیزیای مکانیکی توسط آزمون رندال - سلیتو^۱ یا پینچ (ساخت ایتالیا) اندازه‌گیری گردید. در این آزمون، تحریک مکانیکی از طریق وزنه متصل به اهرم به کف پای حیوان وارد گشت و فشار فزاینده ایجاد شده، توسط یک خط کش مدرج متصل به دستگاه خوانده شد. هنگامی که حیوان با کشیدن پا نسبت به فشار اعمال شده پاسخ می‌داد، اعمال فشار، متوقف شده و فشاری که موجب این واکنش می‌گردید ثبت می‌شد. این عمل برای هر دو پا، دو بار و با فاصله حداقل یک دقیقه از یکدیگر تکرار شد و میانگین اعداد به دست آمده ثبت گردید. نقطه بحرانی در این آزمون ۲۱ گرم بود (۱۸).

همچنین، جهت سنجش هایپرالجیزیای حرارتی از آزمون پلانتار^۲ استفاده شد. بدین منظور، حیوانات در یک قفس پلاستیکی با ابعاد ۱۴ سانتی‌متر ارتفاع، ۱۷ سانتی‌متر پهنا و ۲۲ سانتی‌متر طول که دارای یک کف شیشه‌ای بود قرار گرفتند. سپس، به منظور آشنایی با محیط، ۱۵ دقیقه به موش‌ها فرصت داده شد. در ادامه، اشعه مادون قرمز به کف پا تابانده شد. ایجاد پاسخ به صورت کشیدن پا به صورت خودکار، منجر به قطع شدن حرارت توسط منبع تولید حرارت در دستگاه می‌شد. شایان ذکر است که نقطه زمانی بحرانی^۳ ۲۵ ثانیه جهت پیش‌گیری از آسیب پای حیوان قرار داده شده بود. این

1. Randall-Selitto
2. Plantar Test
3. Cut-Off Point

آزمون سه مرتبه برای هر دو پا و در فواصل حداقل پنج دقیقه‌ای انجام گرفت و سپس، میانگین اعداد به دست آمده به عنوان پاسخ ثبت گردید (۱۸).

علاوه بر این، آزمون رفتاری ناشی از آلودینیای مکانیکی توسط فیلامنت‌های فون فری^۱ اندازه‌گیری گشت. بدین شکل که حیوان بر روی یک صفحه مشبک فلزی و در داخل یک محفظه پلاستیکی گلاس به ابعاد ۲۰ * ۲۰ سانتی‌متر که حدوداً ۳۰ سانتی‌متر از سطح زمین بالاتر است قرار داده می‌شد و پس از عادت کردن به محیط، از فیلامنت‌های فون فری جهت سنجش آلودینیای مکانیکی استفاده می‌گشت. فیلامنت‌های فون فری با شماره‌های ۴/۳۱، ۴/۵۶، ۴/۷۴، ۴/۹۳ و ۵/۱۸ به ترتیب از فیلامنت نازک و به صورت عمودی با کف پای حیوان تماس داده می‌شد. در صورتی که فشار اعمال شده موجب ایجاد واکنش در پای حیوان می‌شد، پاسخ مثبت ثبت می‌گردید و فیلامنت پیشین آزمایش می‌شد. در صورت عدم واکنش نشان دهنده درد، فیلامنت بعدی آزمایش می‌گشت. اعمال فیلامنت‌ها با فواصل حداقل ۲۰ ثانیه از یکدیگر برای هر شماره از آن‌ها و بر روی هر دو پا صورت گرفت و آستانه درد مکانیکی به وسیله نرم افزار محاسبه گردید (۱۹،۲۰).

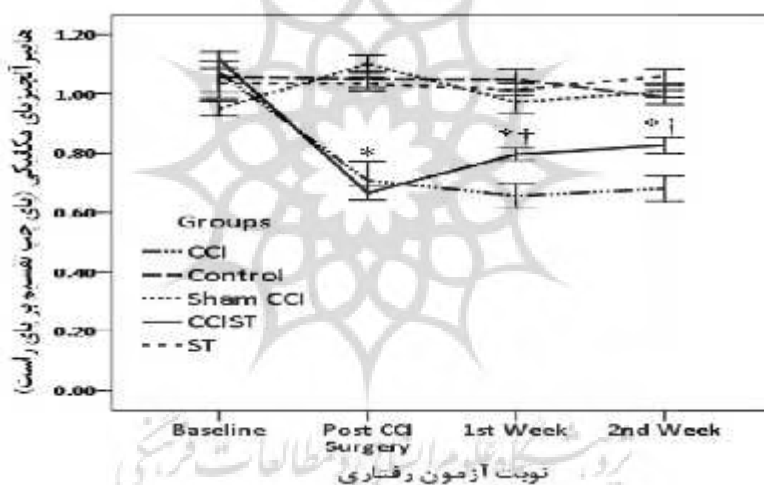
همچنین، آلودینیای سرمایی با استفاده از آزمون استون^۲ سنجیده شد. در این روش، حیوان بر روی یک شبکه سیمی قرار می‌گرفت و توسط یک سرنگ، استون به کف پای حیوان پاشیده می‌شد. این آزمون پنج مرتبه و با فواصل دو دقیقه‌ای برای هر دو پا انجام گرفت. در صورتی که با پاشیده شدن استون، حیوان پای خود را بلند می‌کرد و رفتار شدید مبتنی بر درد را نشان می‌داد، به عنوان پاسخ مثبت می‌گردید و در غیر این صورت، به عنوان پاسخ منفی در نظر گرفته می‌شد و به صورت درصد بیان می‌گشت (۲۱).

قابل ذکر است که تمامی یافته‌ها با میانگین \pm انحراف استاندارد گزارش شده است. در این پژوهش، از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها استفاده شد و در صورت طبیعی بودن، آزمون‌های پارامتریک مورد استفاده قرار گرفت. همچنین، تفاوت در آزمون‌های رفتاری با آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر بررسی شد و از آزمون تعقیبی مناسب جهت مقایسه گروه‌ها بهره گرفت شد. سطح آلفا برای معناداری نیز ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار اس پی اس نسخه ۱۶ انجام گرفت.

-
1. Von Frey Filaments
 2. Acetone

نتایج

شکل شماره یک نشان دهنده تغییر در هایپرآلجیزیای مکانیکی در گروه‌های مختلف آزمایش در چهار آزمون رفتاری می‌باشد. همان‌طور که مشخص است، هایپرآلجیزیای مکانیکی در پیش‌آزمون $11/1 \pm 75/58$ گرم $\times 10$ بوده است و پس از انجام CCI، آستانه این حس به شکل معناداری کاهش یافته است ($P < 0.001$ ؛ شکل شماره یک). این امر نشان دهنده مؤثر بودن عمل جراحی آسیب عصبی می‌باشد. همچنین، دریافت می‌شود که تمرینات شنا موجب ایجاد اختلافی معنادار در میزان هایپرآلجیزیای مکانیکی نسبت به گروه CCI در هفته اول و دوم تمرینات شده است (به ترتیب $P = 0.023$ و $P = 0.013$). علاوه بر این، در هفته اول و دوم تمرینات، میزان هایپرآلجیزیای مکانیکی بین گروه CCIST نسبت به گروه کنترل، Sham CCI و ST معنادار می‌باشد (شکل شماره یک).



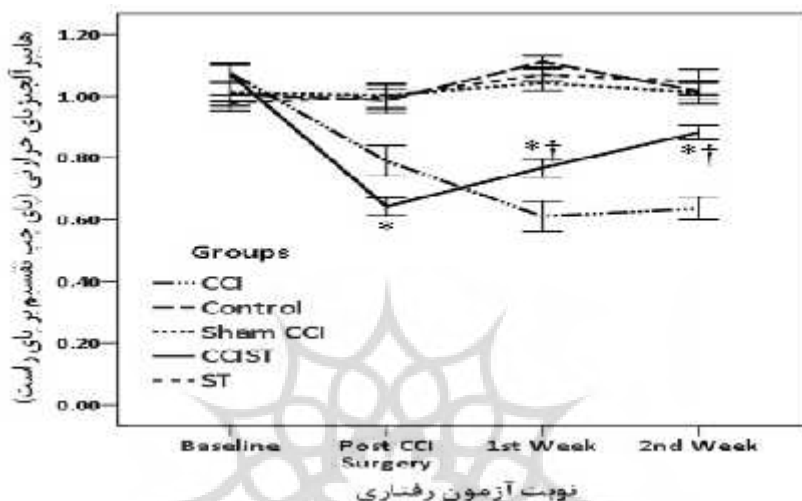
شکل ۱- هایپرآلجیزیای مکانیکی به دست آمده از نسبت پای چپ به پای راست

* اختلاف معنادار با آزمون رفتاری اولیه (در تمام موارد $P < 0.001$)؛

† اختلاف معنادار با گروه CCI (در تمام موارد $P < 0.003$)

همان‌طور که مشاهده می‌شود متوسط میزان هایپرآلجیزیای حرارتی در پیش‌آزمون $17/09 \pm 2/35$ ثانیه بوده است و پس از انجام CCI، آستانه درد به گونه معناداری کاهش یافته است ($P < 0.001$ ؛ شکل شماره دو). همچنین، دریافت می‌شود که تمرینات شنا موجب ایجاد اختلاف معنادار در تأخیر در عقب‌کشیدن پا نسبت به گروه CCI در هفته اول و دوم تمرینات شده است (به ترتیب $P = 0.013$ و $P < 0.001$). علاوه بر این، در هفته دوم تمرینات تأخیر در عقب‌کشیدن پا، اختلاف معناداری در گروه

با گروه Sham CCI ($P=0.079$) و کنترل ($P=0.052$)؛ شکل شماره دو) وجود ندارد، اما اختلاف با گروه ST همچنان معنادار می‌باشد ($P=0.012$).

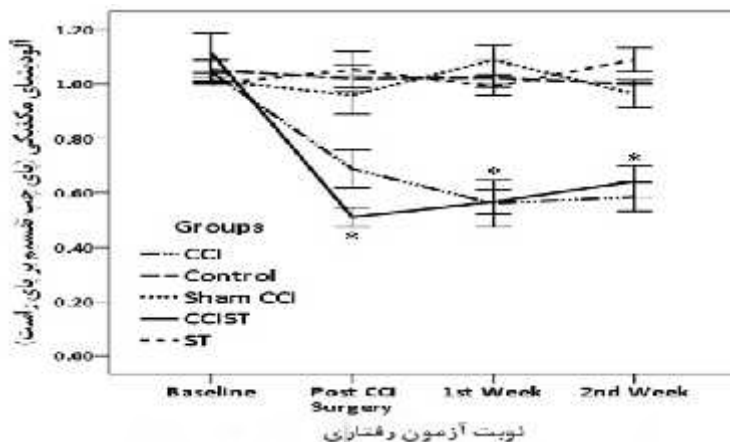


شکل ۲- هایپرالجی‌زایی حرارتی به دست آمده از نسبت پای چپ به پای راست

* اختلاف معنادار با آزمون رفتاری اولیه (در تمام موارد $P<0.001$)؛

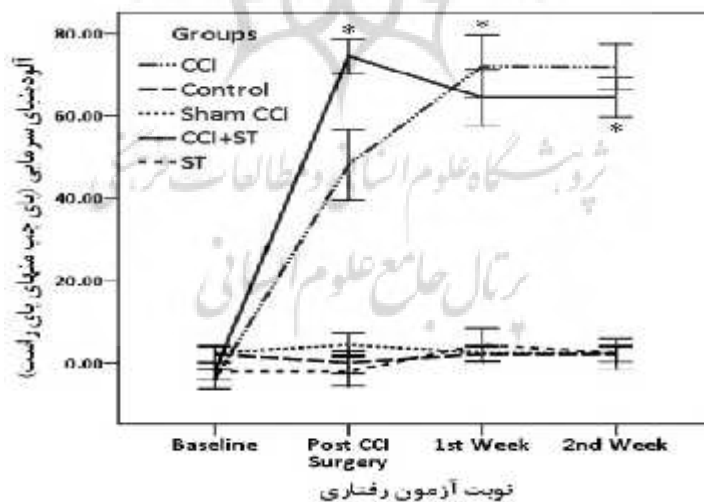
† اختلاف معنادار با گروه CCI (در تمام موارد $P<0.002$)

شکل شماره سه نشان‌دهنده تغییر در آلودینیای مکانیکی در گروه‌های مختلف آزمایش در چهار مرتبه آزمون رفتاری می‌باشد. اطلاعات مندرج در نمودار نشان می‌دهد که آلودینیای مکانیکی در پیش‌آزمون برابر با $14/66 \pm 0/93$ گرم بوده است و پس از انجام CCI، آستانه عقب‌کشیدن پا به شکل معناداری کاهش یافته است ($P<0.001$). در مقابل، تمرین شنا موجب ایجاد اختلاف معنادار در آستانه عقب‌کشیدن پا در گروه CCIST نسبت به گروه CCI در هیچ‌یک از هفته‌های تمرینی نشده است ($P>0.05$)؛ شکل شماره سه).



شکل ۳- آلودینیای مکانیکی به دست آمده از نسبت پای چپ به پای راست * اختلاف معنادار با آزمون رفتاری اولیه (در تمام موارد $P < 0.001$)

همان طور که مشخص می‌باشد، میزان آلودینیای سرمایی پس از انجام CCI به شکل معناداری افزایش یافته است ($P < 0.001$; شکل شماره چهار)، اما تمرین شنا موجب ایجاد اختلاف معنادار در میزان آلودینیای سرمایی در گروه CCI+ST نسبت به گروه CCI در هیچ یک از هفته‌های تمرین نشده است ($P > 0.05$; شکل شماره چهار).



شکل ۴- آلودینیای سرمایی به دست آمده از پای چپ منهای پای راست * اختلاف معنادار با آزمون رفتاری اولیه (در تمام موارد $P < 0.001$)

بحث و نتیجه‌گیری

اصلی‌ترین یافته پژوهش حاضر بیان می‌کند که هایپرالجزیای مکانیکی و حرارتی در گروه‌هایی که متحمل جراحی CCI شده بودند، به شکل قابل توجهی کاهش یافته است و تمرینات شنا نیز شدت رفتارهای درد ناشی از CCI عصب سیاتیک را کاهش داده است. هرچند، این نکته قابل تأمل می‌باشد که تمرینات شنا، به شکل کامل رفتارهای درد را مهار نکرده است؛ زیرا، هنوز تفاوت‌هایی بین گروه CCIST با گروه کنترل و گروه ST وجود دارد. زیرا، آسیب وارد شده به عصب تا حدود زیادی ماندگار می‌باشد. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که تمرینات شنا می‌تواند تا حدودی هایپرالجزیای مکانیکی و حرارتی ناشی از آسیب عصب محیطی را بهبود بخشد. در مقابل، پژوهش متناقضی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد تمرینات مزمن دویدن، درد نوروپاتی را افزایش می‌دهد (۱۳). علاوه بر این، گزارش شده است که تمرین ورزشی موجب بهبود آلودینیای ناشی از آسیب نخاعی^۱ شده و حس طبیعی پس از له‌شدگی نخاعی^۲ را در هفته هفتم تمرینات در موش‌های صحرایی به حالت اول برمی‌گرداند (۲۲). در پژوهش حاضر، از تمرینات شنای هوازی استفاده گردید که شدت آن در حد متوسط بود و مدت-زمان آن به صورت تدریجی در طول دو هفته افزایش می‌یافت (۳۰ تا ۶۰ دقیقه در هر جلسه). علاوه-براین، با تناوب‌های استراحت (پنج دقیقه بین وهله‌ها) همراه بود که مشاهدات عینی از خوگرفتن حیوانات به مدت تمرین را نشان می‌دهد.

شواهد نشان می‌دهند که درد نوروپاتی در پی آسیب عصب محیطی، با التهاب موضعی و بیان بیش از اندازه سایتوکاین‌های التهابی همراه می‌باشد (۹،۲۳). یافته‌های چن^۳ و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که تمرینات ورزشی، بیان TNF- و IL-1 را ۲۱ روز پس از آسیب عصبی کاهش می‌دهد (۹). این شواهد می‌تواند توضیحی باشد برای بهبودنیافتن آلودینیا در پژوهش حاضر؛ زیرا، احتمالاً به زمان بیشتری نیاز دارد. مشخص شده است که CCI، آکسون‌ها را حساس می‌کند و انتقال روبه‌عقب به اجسام سلولی در گانگلیون‌های ریشه خلفی و نخاع را با رهائش متعاقب برخی میانجی‌ها افزایش می‌دهد. این میانجی‌ها قادر به فعال‌سازی سلول‌های میکروگلیال توسط گیرنده‌های ویژه و نیز تحریک فسفوریلاسیون p38MAPK در نخاع می‌باشند؛ یعنی جایی که آن‌ها بیان ژن نورون‌ها را تغییر می-دهند (۲۴). همچنین، میکروگلیاهای بیش‌فعال شده، موجب رهائش مواد فعال زیستی از جمله سایتوکاین‌ها، پروستاگلاندین E2 و اسیدهای آمینه تحریکی (مانند گلوتامات و آسپاراتات) می‌شود که پاسخ سلول‌های شاخ خلفی را تغییر می‌دهند و وضعیت درد نوروپاتی را حفظ می‌کنند (۲۵،۲۶). در

-
1. Spinal Cord Injury
 2. Spinal Cord Contusion
 3. Chen

پژوهش چن و همکاران (۲۰۱۲) مشاهده شد که تمرینات ورزشی درد نوروپاتی را کاهش می‌دهد و به شکل معناداری بیان HSP72 را ۲۱ روز پس از آسیب عصبی افزایش می‌دهد؛ بنابراین، این احتمال وجود دارد که بیان HSP72 در عصب سیاتیک پس از هفته سوم فعالیت ورزشی فزاینده، نقش مهمی در دوره آسیب عصب سیاتیک داشته باشد (۹). همچنین، اثر درمان با القاکننده همکار HSPs بر روی بیان HSP70، موجب آهسته شدن گسترش درد یا افزایش فرایندهای بازیافت در موش‌های صحرایی پس از لیگاتوربندی عصب نخاعی L5 گردید (۲۷). علاوه بر این، عنوان شده است که افزایش در بیان HSPs می‌تواند تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را کاهش دهد (۲۸). کوبیانچی^۱ و همکاران (۲۰۱۰) نیز مشاهده کردند که ۲۴ روز پس از CCI، تحمل نامتعادل وزن بدن در بین دو پا و پارامترهای ردپای ناهنجار، به صورت فزاینده‌ای به مقادیر طبیعی نزدیک شد. در موش‌های خانگی با چهار روز تمرین بر روی نوارگردان نیز افزایش بیان ویژگی‌های بازسازی عصب مشاهده گردید؛ در حالی که تمرینات طولانی مدت (۵۳ روز) آلودینیا، تحمل وزن و پارامترهای ردپا را ضعیف‌تر کرد. آن‌ها بیان کردند که کاهش آلودینیا ناشی از نوروپاتی با تمرینات کوتاه مدت (چهار روز)، احتمالاً با کاهش بیان و یا کاهش فعال‌سازی سلول‌های گلیال در نخاع هم‌بستگی دارد (۱۳)؛ زیرا، این موضوع که میکروگلیاها و استروسیت‌ها به ترتیب در آغاز و تداوم نشانه‌های درد نوروپاتی نقش دارند، مستند شده است (۲۹).

یافته‌های پژوهش حاضر با نتایج کسب شده توسط کوبیانچی و همکاران (۲۰۱۰) در تضاد می‌باشد؛ زیرا در پژوهش حاضر، آلودینیا مکانیکی و سرمایی در طول دو هفته تمرین تشدید نشد، اما هایپرالجیزیای مکانیکی و حرارتی کاهش یافت؛ در حالی که آن‌ها نشان دادند ۵۳ روز تمرین، آلودینیا را ضعیف‌تر می‌کند (۱۳). یک توضیح جالب در ارتباط با اثر دویدن بر روی نوارگردان در کاهش بیان میکروگلیا می‌تواند توسط مهار رهایش مولکول‌های دردناک از نورون‌های حسی به دلیل فعال‌سازی مسیرهای درد نزولی به دست آید. به نظر می‌رسد که مسیرهای نزولی سروتونرژیک، به طور عمده درگیر باشند. گزارش شده است که دستگاه سروتونرژیک، مدارهای درد و مدارهای حرکتی نخاع را تنظیم می‌کند (۱۳،۳۰). همچنین، فعالیت حرکتی، رهایش سروتونین در شاخ خلفی نخاع ناحیه کمری را افزایش می‌دهد (۳۱). کورب^۲ و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند که دویدن بر روی نوارگردان، واکنش ایمنی سروتونرژیک را در هسته‌های رافه مدولا و نخاع موش‌های صحرایی قطع عصب سیاتیک شده افزایش می‌دهد (۳۲). آن‌ها مشاهده کردند که افزایش واکنش ایمنی فعالیت عصبی سروتونرژیک نخاعی و فوق‌نخاعی، هم‌گام با کاهش درد در آزمون فون‌فری و افزایش بازیافت عملکردی (شاخص

1. Cobianchi
2. Korb

عملکردی عصب سیاتیک) می‌باشد. علی‌رغم این که انتقال سروتونرژیک نقش پیچیده‌ای را در ارتباط با درد بازی می‌کند و اثرات تسهیلی و مهاری دارد (۱۳)، اما نمی‌توانیم اثر پروتکل تمرینی خود را که می‌تواند رهایش سروتونین را تحریک کند، حذف کنیم؛ زیرا، به‌شکل مثبتی می‌تواند رهایش مولکول‌های دردناک از نورون‌های حسی را مهار کند. علاوه‌براین، درگیری دستگاه سروتونرژیک، یک سازوکار عمل دیگر برای توضیح اثرات ضد درد فعالیت ورزشی می‌باشد که می‌توان به فعال‌سازی آپوئیدها، به‌ویژه بتا اندروفین نسبت داد (۶). این احتمال وجود دارد که بتا اندروفین‌ها بر CNS در نواحی فوق‌نخاعی اثر بگذارند و یا داخل جریان خون رها شوند و دستگاه عصبی محیطی را تنظیم کنند. در پژوهشی، پس از القای درد مزمن عضلانی در موش‌هایی که پنج روز متوالی فعالیت ورزشی کم‌شدت داشتند، آستانه عقب‌کشیدن مکانیکی به شیوه‌ای وابسته به نالوکسون توسط فعال‌سازی گیرنده‌های آپوئیدی افزایش یافت (۳۳).

یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که سازوکار عصبی درگیر به هر صورتی که باشد، تمرین شنا با شدت متوسط موجب کاهش هایپرآلجیزیای القاشده به وسیله CCI عصب سیاتیک می‌گردد. به‌طور کلی، انجام فعالیت ورزشی مناسب، به‌صورت مستقیم بر نشانه‌های درد اثر می‌گذارد و باید به‌عنوان درمان مهم توان‌بخشی در تقویت اثرات داروهای ضد درد مورد توجه قرار گیرد. برخلاف درمان‌های دارویی حاضر که برای درمان درد نوروپاتی استفاده می‌شوند، درمان با تمرینات شنا، هیچ‌گونه عوارض جانبی آشکاری را به‌همراه ندارد. این یافته‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشند؛ زیرا، داروهای موجودی که برای درمان درد نوروپاتی استفاده می‌شوند، اثربخشی محدودی دارند و اغلب با عوارض جانبی همراه می‌باشند که استفاده از آن‌ها را محدود می‌کند.

پیام مقاله: به‌منظور درمان درد نوروپاتی، استفاده از تمرین شنا در آب با دمای ۳۴ تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد به‌مدت طولانی پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام گرفته است و از همه همکاران در دانشگاه علوم پزشکی ایران که در این پژوهش سهمی داشتند، سپاسگزاریم.

منابع

1. Toth C, Lander J, Wiebe S. The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population. *Pain Med.* 2009; 10(5): 918-29.

2. Dworkin R H, Backonja M, Rowbotham M C, Allen R R, Argoff C R, Bennett G J, et al. Advances in neuropathic pain: Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*. 2003; 60(11): 1524-34.
 3. Amin B, Hosseinzadeh H. Evaluation of aqueous and ethanolic extracts of saffron, *Crocus sativus* L., and its constituents, safranal and crocin in allodynia and hyperalgesia induced by chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats. *Fitoterapia*. 2012; 83(5): 888-95.
 4. Niv D, Devor M. Refractory neuropathic pain: The nature and extent of the problem. *Pain Pract*. 2006; 6(1): 3-9.
 5. Vogel T, Brechat P H, Leprêtre P M, Kaltenbach G, Berthel M, Lonsdorfer J. Health benefits of physical activity in older patients: A review. *Int J ClinPract*. 2009; 63(2): 303-20.
 6. Koltyn K F. Analgesia following exercise: A review. *Sports Med*. 2000; 29(2): 85-98.
 7. Koltyn K F, Arbogast R W. Perception of pain after resistance exercise. *Br J Sports Med*. 1998; 32(1): 20-4.
 8. Hoffman M D, Shepanski M A, Mackenzie S P, Clifford P S. Experimentally induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic lowback pain. *J Rehabil Res Dev*. 2005; 42(2): 183-90.
 9. Chen Y W, Li Y T, Chen Y C, Li Z Y, Hung CH. Exercise training attenuates neuropathic pain and cytokine expression after chronic constriction injury of rat sciatic nerve. *Anesth Analg*. 2012; 114(6): 1330-7.
 10. Kuphal K E, Fibuch E E, Taylor B K. Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neuropathic pain in rodents. *J Pain*. 2007; 8(12): 989-97.
 11. Koltyn K F, Garvin A W, Gardiner R L, Nelson T F. Perception of pain following aerobic exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1996; 28(11): 1418-21.
 12. Shen J, Fox L E, Cheng J. Swim therapy reduces mechanical allodynia and thermal hyperalgesia induced by chronic constriction nerve injury in rats. *Pain Med*. 2013; 14(4): 516-25.
 13. Cobianchi S, Marinelli S, Florenzano F, Pavone F, Luvisetto S. Short- but not long-lasting treadmill running reduces allodynia and improves functional recovery after peripheral nerve injury. *Neuroscience*. 2010; 168(1): 273-87.
۱۴. صارمی عباس، چنگیزی آشتیانی سعید، کلانتری ابوالفضل. ترکیب ویتامین E و تمرین شدید بر استرس اکسیداتیو بیضه و اسپرما توژن در موش‌های نر. نشریه فیزیولوژی ورزشی. ۱۳۹۳؛ ۶(۲۳): ۴۳-۵۴.
15. Bennett G J, Xie Y K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988; 33(1): 87-107.
 16. Sene-Fiorese M, Duarte F O, Scarmagnani F R, Cheik N C, Manzoni M S, Nonaka K O, et al. Efficiency of intermittent exercise on adiposity and fatty liver in rats fed with high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(10): 2217-22.
 17. Goes A T, Souza L C, Filho C B, Del Fabbro L, De Gomes M G, Boeira S P, et al. Neuroprotective effects of swimming training in a mouse model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. *Neuroscience*. 2014; 256: 61-71.
 18. Masoumpoor M, Jameie S B, Janzadeh A, Nasirinezhad F, Soleimani M, Kerdary M. Effects of 660- and 980-nm low-level laser therapy on neuropathic pain relief

- following chronic constriction injury in rat sciatic nerve. *Lasers Med Sci.* 2014; 29(5): 1593-8.
19. Bonin R P, Bories C, De Koninck Y. A simplified up-down method (SUDO) for measuring mechanical nociception in rodents using von Frey filaments. *Mol Pain.* 2014; 10(1): 26.
20. Chaplan S R, Bach F W, Pogrel J W, Chung J M, Yaksh T L. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods.* 1994; 53(1): 55-63.
21. Choi Y, Yoon Y W, Na H S, Kim SH, Chung J M. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain.* 1994; 59(3): 369-76.
22. Hutchinson K J, Gómez-Pinilla F, Crowe M J, Ying Z, Basso D M. Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats. *Brain.* 2004; 127(Pt 6): 1403-14.
23. Martucci C, Trovato A E, Costa B, Borsani E, Franchi S, Magnaghi V, et al. The purinergic antagonist PPADS reduces pain related behaviours and interleukin-1 beta, interleukin-6, iNOS and nNOS overproduction in central and peripheral nervous system after peripheral neuropathy in mice. *Pain.* 2008; 137(1): 81-95.
24. Tsuda M, Mizokoshi A, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Inoue K. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in spinal hyperactive microglia contributes to pain hypersensitivity following peripheral nerve injury. *Glia.* 2004; 45(1): 89-95.
25. Inoue K. The function of microglia through purinergic receptors: Neuropathic pain and cytokine release. *Pharmacol Ther.* 2006; 109(1-2): 210-26.
26. Campbell J N, Meyer R A. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron.* 2006; 52(1): 77-92.
27. Kalmar B, Greensmith L, Malcangio M, McMahon S B, Csermely P, Burnstock G. The effect of treatment with BRX-220, a co-inducer of heat shock proteins, on sensory fibers of the rat following peripheral nerve injury. *Exp Neurol.* 2003; 184(2): 636-47.
28. Saleh A, Srinivasula S M, Balkir L, Robbins P D, Alnemri E S. Negative regulation of the Apaf-1 apoptosome by Hsp70. *Nat Cell Biol.* 2000; 2(8): 476-83.
29. Jergová S, Cízková D. Microglial activation in different models of peripheral nerve injury of the rat. *J Mol Histol.* 2007; 38(3): 245-51.
30. Jacobs B L, Fornal C A. Serotonin and motor activity. *Curr Opin Neurobiol.* 1997; 7(6): 820-5.
31. Gerin C, Teilhac J R, Smith K, Privat A. Motor activity induces release of serotonin in the dorsal horn of the rat lumbar spinal cord. *Neurosci Lett.* 2008; 436(2): 91-5.
32. Korb A, Bonetti L V, da Silva S A, Marcuzzo S, Ilha J, Bertagnolli M, et al. Effect of treadmill exercise on serotonin immunoreactivity in medullary raphe nuclei and spinal cord following sciatic nerve transection in rats. *Neurochem Res.* 2010; 35(3): 380-9.
33. Bement M K, Sluka K A. Low-intensity exercise reverses chronic muscle pain in the rat in a naloxone-dependent manner. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; 86(9): 1736-40.

نحوه استناددهی

فرزاد بابک، رجبی حمید، قراخانلو رضا، نصیری نژاد فریناز، جانزاده آتوسا، دامنی سیمما، جامعی سید بهنام‌الدین. اثر تمرین شنا بر درد نوروپاتی القاشده به روش CCI در موش‌های صحرائی نر بالغ : مطالعه رفتاری. فیزیولوژی ورزشی. تابستان ۱۳۹۵؛ ۸(۳۰): ۸۵-۱۰۰.

Farzad B, Rajabi H, Gharakhanlou R, Nasirinezhad F, Janzadeh A, Jameie SB. Effect of Swimming Training on Neuropathic Pain Induced by CCI in Male Adult Rats: Behavioral Study. Sport Physiology. Spring 2016; 8 (30): 85-100.

Effect of Swimming Training on Neuropathic Pain Induced by CCI in Male Adult Rats: Behavioral Study

B. Farzad¹, H. Rajabi², R. Gharakhanlou³,
F. Nasirinezhad⁴, A. Janzadeh⁵, S. Damani⁶,
S. B. Jameie⁷

1. Neuroscience Research Center, Iran University of Medical Sciences
2. Associate Professor at Kharazmi University
3. Associate Professor at Tarbiat Modares University
4. Associate Professor at Iran University of Medical Sciences
5. Ph.D. Student at Iran University of Medical Sciences
6. M.Sc. Student at Iran University of Medical Sciences
7. Professor at Iran University of Medical Sciences*

Received date: 2014/05/25

Accepted date: 2015/09/02

Abstract

The present study examined the effects of swimming training on chronic constriction injury (CCI) of sciatic nerve in Wistar male rats. Forty Wistar eight-week rats were assigned into 5 groups: 1) CCI neuropathic pain with swimming training (CCIST); 2) CCI neuropathic pain without swimming training (CCI); 3) No CCI neuropathic pain with swimming training (ST); No CCI neuropathic pain without swimming training (Control); 5) CCI sham surgery (Sham CCI). CCI and CCIST groups underwent peripheral nerve injury by four loose ligatures around sciatic nerve. Swimming training program includes two weeks (5 sessions per week, 30-60 min per session). Behavioral tests included the study of mechanical and thermal hyperalgesia and allodynia, which was conducted every week. Statistical results showed that mechanical ($P=0.023$ and $P=0.013$, respectively) and thermal ($P=0.013$ and $P<0.001$, respectively) hyperalgesia was significantly different in the CCIST group comparing to CCI group at the first and second week; whereas mechanical and cold allodynia did not significantly change in the CCIST group comparing to CCI group. In conclusion, our findings showed that proper exercise training directly affects hyperalgesia and should be considered as an important rehabilitation therapy.

Keywords: Hyperalgesia, Allodynia, Swimming Training, Neuropathic Pain.

* Corresponding Author

Email: behjame@gmail.com