

## Effects of Aerobic Exercise (Continuous and High-Intensity Interval Training) on Inflammatory Markers in Iranian Breast Cancer Survivors: A Systematic Review

Toufan Rezaei<sup>1</sup> , Mohammad Mahdi Eidiyan Kakhaki<sup>1</sup> , Kia Ranjbar<sup>1\*</sup> , Amin Mirzaei<sup>2</sup> , Setareh Shohanizad<sup>2</sup> , Armaghan Yazdani<sup>1</sup> , Abed Alaei Pour<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Dept of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Dept of Public Health, Faculty of Health, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

### Article Info

**Article type:**  
Systematic Review

### Article History:

Received: May. 03, 2026

Received in revised form:  
May. 30, 2026

Accepted: Jun. 13, 2026

Published Online: Sep. 27, 2026

### \* Correspondence to:

Kia Ranjbar

Dept of Exercise Physiology,  
Faculty of Physical Education  
and Sport Sciences, Kharazmi  
University, Tehran, Iran

Email:

kia.ranjbar@khu.ac.ir

### ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer and its treatment, especially chemotherapy, are often linked to increased systemic inflammation and alterations in circulating cytokine levels, which may adversely affect patients' quality of life and survival outcomes. The present systematic review was conducted to investigate the current evidence on the effects of aerobic exercise on inflammatory markers in Iranian female breast cancer survivors.

**Materials & Methods:** This systematic review included data from four randomized controlled trials (RCTs) involving breast cancer patients and survivors (during or after treatment). Exercise interventions included 8–12 weeks of MICT and HIIT protocols performed three sessions per week. The principal findings were alterations in inflammatory markers.

**Results:** The results showed that aerobic exercise interventions improved inflammatory status in three out of four studies included. Interventions of 8–12 weeks, especially HIIT, were associated with significant reductions in pro-inflammatory markers, such as TNF- $\alpha$  and IL-6, and increases in the anti-inflammatory cytokine IL-10. Inflammatory ratios such as TNF- $\alpha$ /IL-10 also showed greater improvement with HIIT than with MICT. However, one study (Isanejad et al.) found no significant differences in IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL10 levels between exercise and control groups despite cardiorespiratory fitness improvement.

**Conclusion:** Taken together, the current evidence suggests that aerobic exercise, particularly HIIT, may be a useful non-pharmacological strategy to reduce systemic inflammation in breast cancer survivors. However, the differences between the findings support the hypothesis that baseline inflammatory status, use of hormone therapy and individual characteristics might modulate inflammatory responses to exercise.

**Keywords:** Breast cancer, Inflammatory markers, Aerobic exercise, Cytokines

**Cite this paper:** Rezaei T, Eidiyan Kakhaki MM, Ranjbar K, Mirzaei A, Shohani Zad S, Yazdani A, et al. Effects of Aerobic Exercise (Continuous and High-Intensity Interval Training) on Inflammatory Markers in Iranian Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2026;34(4): 27-42.

### Introduction

Breast cancer remains the most common cancer among women worldwide and represents an important public health problem due to its high incidence and long-term sequelae among survivors. Survival has improved substantially with advances in early detection and treatment approaches; however, many breast cancer survivors experience long-term treatment side effects such as fatigue, reduced physical functioning, lower quality of life, and metabolic derangements (1). Emerging evidence

suggests that chronic low-grade inflammation contributes to the development and persistence of these adverse outcomes. Altered inflammatory pathways, characterized by elevated levels of pro-inflammatory cytokines including interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), have been associated with cancer progression and treatment-related adverse effects and suboptimal health of breast cancer survivors (2). Exercise training has been identified as a promising nonpharmacological strategy to enhance physical and physiological outcomes in cancer survivorship.



© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences

Journal of Ilam University of Medical Sciences, Volume 34, Issue 4, 2026

Physical activity may beneficially modulate inflammatory responses (3) by improving cardiorespiratory fitness, metabolic regulation, oxidative stress balance and immune function. The effects of various forms of aerobic exercise like moderate-intensity continuous training (MICT) and high-intensity interval training (HIIT) on inflammatory biomarkers have been investigated in cancer populations but results are not conclusive. There are studies showing a reduction in pro-inflammatory cytokines and an improvement in anti-inflammatory profiles after exercise interventions, but others have shown no significant changes. This may be due to variability in exercise intensity, duration, baseline inflammatory status, treatment characteristics and participant-related factors (4). Interest in exercise-based cancer rehabilitation is increasing, but the evidence about the effect of aerobic exercise on inflammatory markers among Iranian breast cancer survivors is still limited and scattered. Therefore, this systematic review aimed to summarize and evaluate the available evidence regarding the effects of aerobic exercise interventions, including continuous and high-intensity interval training, on inflammatory markers in Iranian female breast cancer survivors (5).

## Methods

This systematic review was conducted and reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Electronic databases, namely PubMed/MEDLINE, Scopus and Web of Science, were comprehensively searched, and supplemented by searches in Google Scholar, ProQuest, ScienceDirect, DOAJ, IEEE Xplore and Cochrane Library to maximize the retrieval of potentially eligible studies. The search strategy used a combination of keywords relating to population, intervention and outcomes. The main search terms were combinations of the following: ("Breast cancer" OR "breast cancer survivors" OR "breast carcinoma") AND ("aerobic exercise" OR "endurance training" OR "continuous training" OR "moderate intensity continuous training" OR "high intensity interval training" OR "HIIT") AND ("inflammation" OR "inflammatory markers" OR "cytokines" OR "immune function" OR "IL-6" OR "TNF- $\alpha$ " OR "IL-10" OR "CRP"). Studies were included if they met the following criteria: (1) involved Iranian female breast cancer patients or survivors; evaluated an aerobic exercise intervention; (3) included continuous aerobic training or high-intensity interval training protocols; reported at least one inflammatory outcome,

including IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, CRP, or related inflammatory indices; employed randomized controlled or controlled experimental designs; and provided sufficient full-text information. Studies were excluded if they involved other cancer types, animal or laboratory models, acute exercise responses without clinical relevance, review articles, meta-analyses, conference abstracts, case reports, or interventions in which the independent effect of aerobic exercise could not be separated from other components. All identified records were imported into reference management software, and duplicate records were removed before screening. Two reviewers independently performed title/abstract screening and full-text assessment according to predefined eligibility criteria. Due to heterogeneity in study populations, exercise protocols, intervention characteristics, and inflammatory outcomes, quantitative meta-analysis was not considered appropriate; therefore, findings were synthesized narratively. Methodological quality and risk of bias were assessed using appropriate tools according to study design.

## Results

The electronic search resulted in four records that fulfilled the eligibility criteria for the review of randomized controlled trials with Iranian breast cancer patients and survivors. Thirty-five participants were assessed in total. Most participants were female survivors during or post-treatment, although some studies included women at different stages of survivorship. The aerobic exercise interventions ranged from 8 to 12 weeks, and the majority of the studies recommended three sessions per week. Exercise intensity, training volume and protocol structure varied, with some utilizing moderate intensity continuous training (MICT) and others using high intensity interval training (HIIT) protocols. The inflammatory outcomes measured were TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 and their ratios. The results showed that most of the studies had positive effects of aerobic exercise on inflammatory markers. Three studies showed reduction of inflammatory markers after exercise. However, one study found no significant differences between the exercise and control groups, despite improvements in cardiorespiratory fitness. HIIT showed greater improvements in inflammatory profiles compared to MICT, particularly by decreasing the levels of pro-inflammatory cytokines like TNF- $\alpha$  and IL-6, and by increasing the anti-inflammatory cytokine IL-10. Furthermore, the balance of inflammation (TNF- $\alpha$ /IL-10 ratio) was observed to be improved more significantly following HIIT. The differences in

findings of the studies could be due to the baseline inflammatory status, treatment history, hormonal therapy, exercise intensity and sample size. The risk of bias assessment showed acceptable methodological quality, but some limitations were small sample sizes, no blinding of participants and heterogeneity in exercise protocols.

## Conclusion

The results of this systematic review revealed that aerobic exercise, especially high-intensity interval training, could be a promising method for improvement of inflammatory profiles in Iranian breast cancer survivors. The reduction of pro-inflammatory markers and improvement in inflammatory balance as observed with exercise-induced modulation of inflammatory cytokines demonstrate the potential utility of aerobic exercise in supportive cancer rehabilitation. However, the evidence available is limited by the small number of studies, methodological heterogeneity and the differences in exercise prescription and participant characteristics. Well-designed randomized controlled trials with larger sample sizes, standardized inflammatory assessments and longer follow-up periods are needed to determine the optimal aerobic exercise prescription for regulating inflammation in breast cancer survivors.

## Authors' Contribution

Conceptualization, Methodology, Validation: TR, ME, AM, AA, SF, Formal Analysis, Investigation, Resources, Software, Data Curation, Writing—Original Draft Preparation, Writing—Review & Editing, Visualization, Supervision, Project Administration: KR, AY.

## Ethical Statement

As this study was a systematic review of previously published literature, no direct involvement of human participants or animals occurred. Therefore, ethical approval was not required. The review was conducted according to PRISMA reporting guidelines.

## Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest or competing financial relationships.

## Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Acknowledgment

The authors acknowledge the researchers of the primary studies included in this review and thank Kharazmi University for providing access to scientific resources and databases.

# اثر تمرینات هوازی (تداومی و تناوبی با شدت بالا) بر نشانگرهای التهابی در زنان ایرانی بازمانده از سرطان پستان: یک مرور نظام‌مند

طوفان رضایی<sup>۱</sup>، محمد مهدی عیدیان کاخکی<sup>۱</sup>، کیا رنجبر<sup>۱\*</sup>، امین میرزایی<sup>۱</sup>، ستاره شوهانی زاده<sup>۲</sup>، ارمان یزدانی<sup>۱</sup>، عابد اعلائی پور<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشکده علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

## چکیده

## اطلاعات مقاله

نوع مقاله: مروری

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۱۳

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۵/۰۳/۰۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۲۳

تاریخ انتشار: ۱۴۰۵/۰۷/۰۵

نویسنده مسئول:

کیا رنجبر

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

Email:

kia.ranjbar@khu.ac.ir

**مقدمه:** سرطان پستان و درمان‌های مرتبط با آن مانند شیمی‌درمانی غالباً با افزایش التهاب سیستمیک و تغییر در سطح سایتوکاین‌های خونی همراه است که می‌تواند بر کیفیت زندگی و بقای بیماران تأثیر منفی بگذارد. این مرور نظام‌مند باهدف بررسی مقالات موجود پیرامون تأثیر تمرینات هوازی شامل تمرینات تداومی و تناوبی با شدت بالا بر فاکتورهای التهابی کلیدی در زنان بازمانده از سرطان پستان ایرانی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مروری، داده‌های حاصل از ۴ کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده که بر روی بیماران و بازماندگان سرطان پستان (تحت درمان یا پس از درمان) انجام شده بود، مورد بررسی قرار گرفت. مداخلات ورزشی شامل ۸ الی ۱۲ هفته تمرینات هوازی تداومی با شدت متوسط (MICT) و تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) با تواتر ۳ جلسه در هفته بود. تغییرات نشانگرهای التهابی شامل IL-6، IL-10، IL-8، TNF- $\alpha$  و CRP به‌عنوان پیامدهای اصلی پژوهش ارزیابی شدند.

**یافته‌های پژوهش:** بررسی نتایج نشان داد که در ۳ مطالعه از ۴ مطالعه بررسی‌شده، مداخلات هوازی منجر به بهبود معنادار نیمرخ التهابی بیماران شده است. ۸ تا ۱۲ هفته تمرین به‌ویژه تمرینات (HIIT) توانست سطوح نشانگرهای پیش‌التهابی نظیر TNF- $\alpha$  و IL-6 را به طور معناداری کاهش داده و سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 را افزایش دهد؛ همچنین نسبت‌های التهابی نظیر TNF- $\alpha$ /IL-10 با تمرینات HIIT تعدیل شد. تمرین HIIT در کاهش TNF- $\alpha$  اثربخشی بیشتری نسبت به تمرینات تداومی (MICT) نشان داد. بااین‌حال، در یک مطالعه (عیسی‌نژاد و همکاران)، باوجود همسان‌سازی بر اساس VO2peak و بهبود آمادگی قلبی تنفسی، تغییرات معناداری در مقادیر IL-6، TNF- $\alpha$  و IL-10 بین گروه‌های تمرین و کنترل مشاهده نشد.

**بحث و نتیجه‌گیری:** شواهد کلی نشان می‌دهد که تمرینات هوازی، به‌ویژه تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT)، برنامه‌ای مؤثر برای کاهش التهاب سیستمیک در زنان بازمانده از سرطان پستان است. بااین‌حال، تضاد در برخی یافته‌ها نشان می‌دهد که عواملی نظیر وضعیت پایه‌ای التهاب، استفاده از داروهای هورمون‌درمانی و تفاوت‌های فردی ممکن است بر پاسخ التهابی به ورزش تأثیر بگذارند.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان پستان، نشانگرهای التهابی، تمرینات هوازی، سایتوکاین‌ها

**استناد:** رضایی طوفان، عیدیان کاخکی محمد مهدی، رنجبر کیا، میرزایی امین، شوهانی زاده ستاره، یزدانی ارمان و دیگران. اثر تمرینات هوازی (تداومی و تناوبی با شدت بالا) بر نشانگرهای التهابی در زنان ایرانی بازمانده از سرطان پستان: یک مرور نظام‌مند. *مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام*، مهر ۱۴۰۵؛ ۳۴(۴): ۲۷-۴۲.

## مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان تشخیص داده‌شده در زنان در سراسر جهان است و حدود ۲۵ درصد از تمام موارد سرطان را تشکیل می‌دهد؛ این بیماری همچنان مهم‌ترین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در زنان به شمار می‌رود (۱). درمان‌های رایج از جمله شیمی‌درمانی مبتنی بر آنتراسیکلین و درمان‌های هورمونی مانند تاموکسیفن یا مهارکننده‌های آروماتاز، اگرچه نرخ بقا را افزایش می‌دهند، اما با عوارض جانبی متعددی همچون کاردیوتوکسیسیته، کاهش آمادگی قلبی تنفسی ( $VO_{2peak}$ )، دیس‌لیپیدی، افزایش بافت چربی و افت شدید کیفیت زندگی همراه هستند (۲، ۳). اختلال در عملکرد قلبی تنفسی مشکلی چندعاملی ناشی از بی‌حرکی، تحلیل عضلانی و عوارض درمان است و اهمیت بالایی دارد؛ زیرا آمادگی قلبی تنفسی با مرگ‌ومیر ناشی از تمام علل در بیماران سرطانی رابطه معکوس و با کیفیت زندگی ارتباط مستقیم دارد (۴-۶).

یکی از عوامل کلیدی در ایجاد، پیشرفت و متاستاز سرطان پستان، التهاب سیستمیک مزمن و خفیف است (۸). چاقی، اضافه‌وزن و کم‌حرکی از مهم‌ترین محرک‌های این التهاب مزمن هستند. بافت چربی اضافی می‌تواند با ترشح آدیپوکین‌ها و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، رشد نئوپلاسم و پیشرفت تومور را تسهیل کند؛ به‌طوری‌که خطر ابتلای افراد چاق به سرطان پستان دو برابر افراد غیرچاق گزارش شده است (۹). در این راستا، نشانگرهای التهابی از جمله فاکتور نکروز تومور آلفا ( $TNF\alpha$ )، اینترلوکین ۶ ( $IL-6$ )، اینترلوکین ۸ ( $IL-8$ ) و پروتئین واکنشی (CRP) در بیماران مبتلا به سرطان پستان افزایش می‌یابند (۱۰-۱۲).  $TNF-\alpha$  به‌عنوان یکی از سایتوکاین‌های اصلی بافت چربی، غلظت سایر نشانگرها CRP و  $IL-6$  را افزایش داده و متاستاز را القا می‌کند. بیان بالای  $IL-6$  نیز با پیش‌آگهی ضعیف‌تر و درجه‌ی تومور مرتبط است (۱۳، ۱۴). از سوی دیگر، افزایش سطح CRP با کاهش نرخ بقا، خطر بیماری‌های قلبی عروقی و عود سرطان در بازماندگان ارتباط مستقیم دارد (۱۵). علاوه بر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، سایتوکاین‌هایی نظیر اینترلوکین

۱۰ ( $IL-10$ ) عملکرد ضدالتهابی خود نقش دوگانه‌ای در سرکوب یا پیشرفت تومور ایفا می‌کنند (۱۶). همچنین، فعال‌سازی بیش از حد این شبکه التهابی یکی از مکانیسم‌های اصلی خستگی پایدار و اختلالات حرکتی در بازماندگان سرطان پستان است (۱۷).

اصلاح سبک زندگی و فعالیت بدنی منظم به‌عنوان راهکاری غیردارویی مؤثر برای پیشگیری از بازگشت بیماری، بهبود کیفیت زندگی و کاهش التهاب مزمن شناخته شده است (۱۸-۲۰). مطالعات نشان داده‌اند که مداخلات تمرینی می‌توانند با کاهش بافت چربی و بهبود ظرفیت هوازی، غلظت مارکرهای پیش‌التهابی را در گردش خون تعدیل کنند (۲۱). با این حال، علی‌رغم مزایای اثبات‌شده‌ی تمرینات هوازی تداومی با شدت متوسط (MICT)، اکثر بیماران به دلیل «کمبود وقت» از توصیه‌های فعالیت بدنی پیروی نمی‌کنند (۲۲، ۲۳). در این زمینه، تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) به‌عنوان استراتژی زمان کارآمد و جایگزینی لذت‌بخش‌تر برای MICT معرفی شده است. HIIT می‌تواند سازگاری‌های قلبی تنفسی ( $VO_{2peak}$ ) و متابولیک مشابه یا حتی بهتری را با صرف زمان بسیار کمتر ایجاد کند (۲۴-۲۶).

شدت ورزش تأثیر مستقیمی بر پاسخ التهابی دارد. در حالی که MICT عموماً اثرات ضدالتهابی تدریجی دارد، HIIT ممکن است در ابتدا موجب یک پاسخ التهابی حاد (ناشی از استرس متابولیک) شود؛ اما سازگاری‌های بلندمدت آن منجر به کاهش چشمگیر التهاب سیستمیک و افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند  $IL-10$  می‌گردد (۲۷). برخلاف تصورات سنتی مبنی بر تضعیف سیستم ایمنی در اثر ورزش شدید، شواهد اخیر ایمنی و امکان‌پذیری HIIT را در جمعیت‌های بالینی از جمله بازماندگان سرطان پستان تأیید کرده‌اند (۲۸، ۲۹). با این وجود، نتایج پیرامون اثربخشی HIIT در مقایسه با MICT بر نشانگرهای التهابی در بیماران سرطانی همچنان محدود و در برخی موارد (مانند تأثیر بر غلظت  $IL-6$  CRP) متناقض است (۳۰).

باتوجه به نیاز مبرم به درک بهتر مکانیسم‌های کاهش التهاب در بازماندگان سرطان پستان و ضرورت رفع

محدودیت‌های مطالعاتی پیش از انتقال پروتکل‌های HIIT به فاز بالینی و توان‌بخشی (۳۱)، این مرور نظام‌مند با هدف بررسی و مقایسه‌ی اثرات تمرینات هوازی (تداومی و تناوبی با شدت بالا) بر نشانگرهای التهابی (IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-8, CRP) در زنان ایرانی بازمانده از سرطان پستان انجام شده است.

## مواد و روش‌ها

### طراحی مطالعه

این مطالعه یک مرور نظام‌مند (Systematic Review) است (۳۲) که باهدف بررسی تأثیر تمرینات هوازی (تداومی و تناوبی) بر نشانگرهای التهابی در زنان ایرانی بازمانده از سرطان پستان انجام شد. این پژوهش بر اساس دستورالعمل استاندارد «موارد ترجیحی برای گزارش‌دهی مرورهای نظام‌مند و فراتحلیل‌ها» (PRISMA) طراحی و نگارش شده است.

### راہبرد جستجوی مطالعات

جستجوی نظام‌مند مطالعات از طریق پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی PubMed، Scopus و Web of Science در تاریخ بیستم فروردین‌ماه سال ۱۴۰۵ انجام شد. به‌منظور افزایش جامعیت جستجو و کاهش احتمال از دست رفتن مطالعات واجد شرایط، جستجوی تکمیلی به‌صورت دستی نیز در پایگاه Google Scholar انجام گرفت.

راہبرد جستجو بر اساس ترکیبی از کلیدواژه‌ها و اصطلاحات مرتبط با سه حوزه اصلی شامل جمعیت مورد مطالعه (سرطان پستان)، مداخله تمرینی (تمرینات هوازی) و پیامدهای التهابی یا ایمنی طراحی شد. در این راستا، از ترکیب کلیدواژه‌های زیر استفاده شد:

("Breast Cancer" OR "Breast Neoplasm" OR "Breast Tumor") AND ("Aerobic Exercise" OR "High-Intensity Interval Training" OR "HIIT" OR "Moderate-Intensity Continuous Training" OR "MICT" OR "Endurance Training") AND ("Inflammation" OR "Inflammatory Markers" OR "Cytokines" OR "IL-6" OR "IL-10" OR "IL-8" OR "TNF- $\alpha$ " OR "CRP")

کلیدواژه‌ها با استفاده از عملگرهای منطقی AND و OR با یکدیگر ترکیب شدند و راهبرد جستجو متناسب با

ساختار هر پایگاه اطلاعاتی تنظیم گردید. علاوه بر این، فهرست منابع مقالات وارد شده به مطالعه نیز به‌صورت دستی بررسی شد تا مطالعات مرتبط احتمالی که در جستجوی الکترونیکی شناسایی نشده بودند، شناسایی شوند.

شایان ذکر است که در مراحل اولیه جستجو از کلید واژه زنان استفاده نشد به این علت که اعمال این محدودیت می‌توانست منجر به حذف برخی مطالعات مرتبط شود. بنابراین به‌منظور جلوگیری از حذف احتمالی مطالعات مرتبط و حفظ جامعیت جستجو، این محدودیت در مرحله جستجوی اولیه اعمال نشد و در مراحل بعدی مورد توجه قرار گرفت.

معیارهای ورود و خروج مطالعات

مطالعاتی وارد این مرور نظام‌مند شدند که دارای شرایط زیر بودند:

۱. زنان ایرانی (هدف اصلی پژوهش بررسی اثر تمرینات هوازی تناوبی با شدت بالا بود. پس از انجام جستجو و غربالگری، تنها ۴ مطالعه مرتبط یافت شد که همه آن‌ها روی زنان ایرانی انجام شده بودند؛ بنابراین، زنان ایرانی به‌عنوان ویژگی مطالعات منتخب در نظر گرفته شدند و نه به‌عنوان محدودیت اولیه جستجو). بازمانده از سرطان پستان (در مراحل مختلف درمان یا پس از آن). ۲. پروتکل‌های تمرین هوازی شامل تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) یا تمرینات تداومی با شدت متوسط ۳ (MICT). گروه کنترل (مراقبت‌های معمول) یا مقایسه بین پروتکل‌های مختلف تمرین هوازی. ۴. گزارش حداقل یکی از فاکتورهای التهابی مدنظر شامل اینترلوکین-۶ (IL-6)، اینترلوکین-۱۰ (IL-10)، اینترلوکین-۸ (IL-8)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) و پروتئین واکنش گر ۵ (CRP). کارآزمایی‌های کنترل‌شده تصادفی که به زبان انگلیسی منتشر شده‌اند. ۶. دسترسی به متن کامل مقاله

مطالعات زیر از مرور کنار گذاشته شدند:

۱. مطالعات حیوانی یا آزمایشگاهی ۲. مقالات مروری، متاآنالیزها، پروتکل‌ها، چکیده کنفرانس‌ها یا گزارش مورد ۳. مطالعاتی که تمرینات هوازی را با مداخلات دیگر به‌صورت غیرقابل تفکیک ترکیب کرده‌بودند ۴. عدم

گزارش شاخص‌های التهابی مورد نظر ۵. مطالعاتی که جامعه آماری آنها غیر ایرانی بود

### فرایند انتخاب مطالعات

تمامی مطالعات شناسایی شده از طریق جستجوی نظام‌مند در نرم‌افزار مدیریت منابع EndNote X9 وارد شدند و موارد تکراری حذف گردیدند. سپس فرایند غربالگری مطالعات در دو مرحله توسط دو پژوهشگر به صورت مستقل انجام شد. در مرحله نخست، عنوان و چکیده مقالات بر اساس معیارهای ورود و خروج از پیش تعیین شده بررسی شد و مطالعاتی که به وضوح نامرتب بودند حذف شدند. در مرحله دوم، متن کامل تمامی مقالات بالقوه واجد شرایط به طور مستقل و با دقت توسط هر دو پژوهشگر مورد ارزیابی قرار گرفت. در صورت بروز اختلاف نظر میان پژوهشگران در خصوص واجد شرایط بودن یک مطالعه، موضوع از طریق بحث و تبادل نظر حل و فصل شد و در مواردی که توافق حاصل نمی‌شد، نظر پژوهشگر سوم به عنوان داور نهایی در نظر گرفته شد. در نهایت، ۴ مطالعه که تمامی معیارهای ورود را داشتند، وارد مرور نظام‌مند شدند.

### سنتز داده‌ها

به دلیل ناهمگونی در طراحی مطالعات، نوع تمرینات هوازی (تداومی و تناوبی)، شاخص‌های التهابی اندازه‌گیری شده و روش‌های گزارش نتایج، انجام متاآنالیز امکان‌پذیر نبود؛ بنابراین، نتایج به صورت سنتز توصیفی (Narrative Synthesis) ارائه شدند و تغییرات فاکتورهای التهابی در هر مطالعه به طور جداگانه گزارش و مقایسه گردید.

### ارزیابی خطر سوگیری

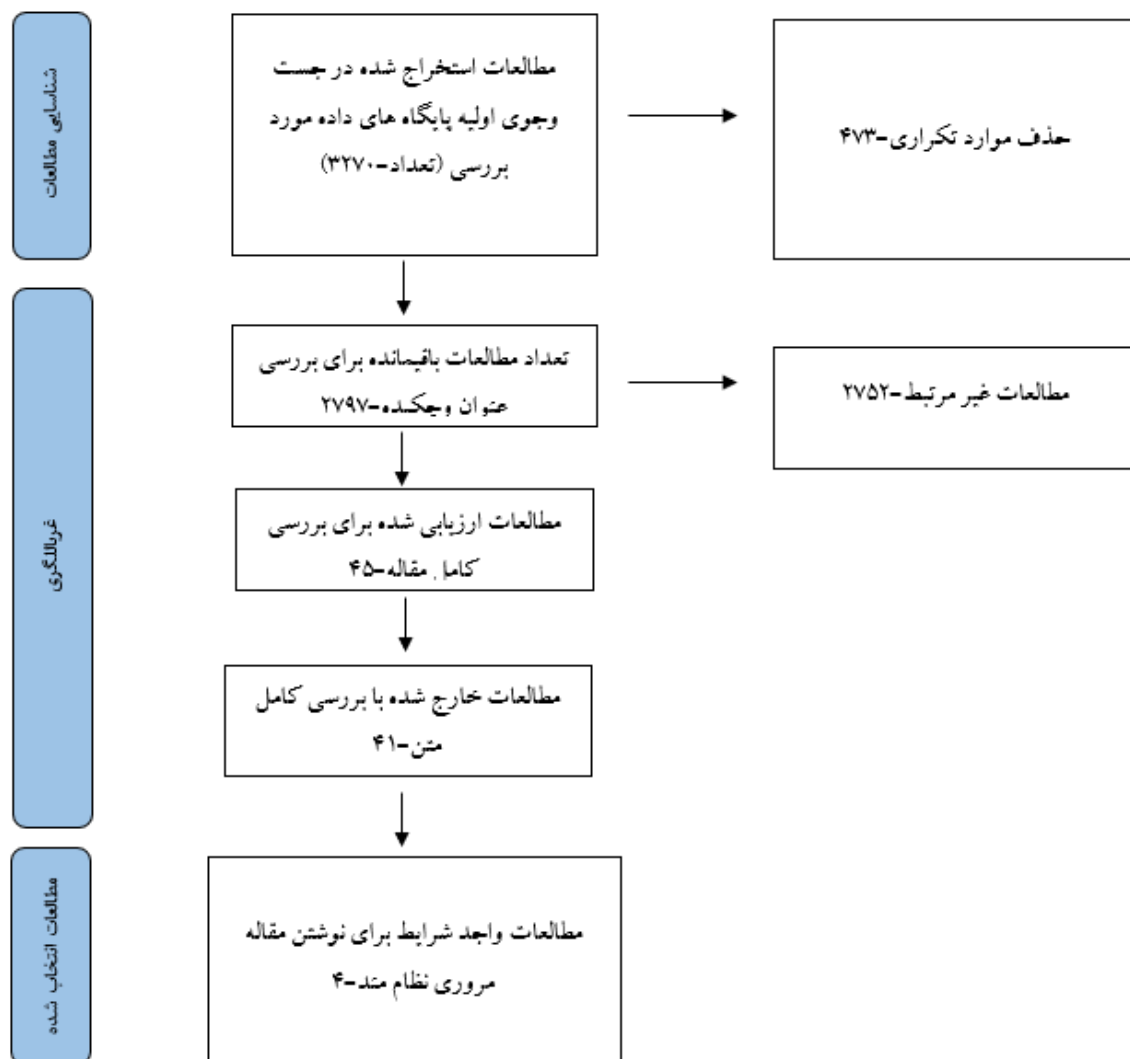
ارزیابی خطر سوگیری در مطالعات وارد شده با

استفاده از ابزارهای متناسب با نوع طراحی مطالعه انجام شد. برای کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده و مطالعات متقاطع از ابزار Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2) استفاده گردید. تمامی ارزیابی‌ها به صورت مستقل توسط دو پژوهشگر انجام شد و در صورت بروز اختلاف نظر، موارد از طریق بحث و دستیابی به توافق مشترک برطرف گردید.

### یافته‌های پژوهش

#### نتایج انتخاب مطالعات

فرایند شناسایی و انتخاب مطالعات بر اساس دستورالعمل PRISMA انجام شد و مراحل مختلف آن در نمودار جریان PRISMA نشان داده شده است (شکل ۱). در مرحله نخست، در مجموع ۳۲۷۰ رکورد از طریق جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی شناسایی شد. پس از حذف ۴۷۳ مورد تکراری، ۲۷۹۷ رکورد برای مرحله غربالگری عنوان و چکیده باقی ماند. در این مرحله، ۲۷۵۲ رکورد به دلیل عدم ارتباط با موضوع مطالعه حذف شدند و در نتیجه ۴۵ مقاله برای ارزیابی متن کامل انتخاب گردیدند. در مرحله بررسی متن کامل، ۴۱ مقاله به دلیل عدم انطباق با معیارهای ورود مطالعه کنار گذاشته شدند. در نهایت، در این مرور نظام‌مند، پس از اعمال معیارهای ورود و خروج، ۴ مطالعه تیزدست و همکاران ۲۰۱۶ (۳۳)، علیزاده و همکاران ۲۰۱۹ (۲۸)، هوشمند مقدم و همکاران ۲۰۲۱ (۳۴) و عیسی نژاد و همکاران ۲۰۲۳ در تحلیل نهایی وارد شدند (۷). این مطالعات شامل بازماندگان سرطان پستان بودند که تحت برنامه‌های تمرین هوازی قرار گرفته بودند. فاکتورهای التهابی منتخب CRP، IL-10، TNF- $\alpha$ ، IL-6، IL-8 در این مطالعات اندازه‌گیری شده بودند.



شکل شماره ۱. پروسه انتخاب مقالات بر اساس پروتکل پریزما

### ویژگی های مقالات وارد شده

جدول ۱، خلاصه ای از ویژگی های چهار مطالعه بالینی (چاپ شده بین سال های ۲۰۲۳ تا ۲۰۱۶) را نشان می دهد که تأثیر مداخلات تمرینات ورزشی (به ویژه تمرینات هوازی تداومی و تناوبی) را بر زنان مبتلا به سرطان پستان بررسی کرده اند. در ادامه، اجزای مختلف این مطالعات به تفصیل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است.

#### ۱. جمعیت شناسی و ویژگی های آزمودنی ها

در مجموع ۱۴۳ نفر در این پژوهش ها شرکت داشته اند. میانگین تعداد آزمودنی ها در هر مطالعه برابر با ۳۵ است. تمامی بیماران حاضر در این مطالعات، در مراحل اولیه تا میانی سرطان پستان قرار داشته اند (مراحل I تا III و I تا IIIA).

این موضوع نشان دهنده تمرکز پژوهشگران بر بیمارانی است که احتمالاً توانایی جسمانی لازم برای انجام تمرینات ورزشی را دارند. این چهار مطالعه پراکندگی جهانی ندارند و همگی در ایران انجام شده اند.

۲. تحلیل شاخص های آناتومیک و سنی (محاسبه میانگین ها)

سن شرکت کنندگان در بازه ۴۴.۱ (مطالعه تیزدست) تا ۵۷.۱ سال (مطالعه مقدم) متغیر است. میانگین کل سنی بیماران حدود ۴۹.۱ به دست می آید. این سن نشان می دهد که تمرکز مداخلات عمدتاً بر زنان میانسال و در دوران پیش یا پس از یائسگی بوده است. شاخص توده بدنی (BMI) شاخص توده بدنی بیماران از ۲۷ (در مطالعه علیزاده) تا ۳۰.۲

در هفته را انتخاب کرده‌اند. این تواتر، استاندارد طلایی کالج آمریکایی طب ورزش (ACSM) برای تمرینات هوازی (تداومی و تناوبی) در جمعیت‌های بالینی است. بررسی پروتکل‌های تمرینی نشان می‌دهد که حجم تمرینات در مطالعات مختلف متفاوت بوده است؛ به‌طوری‌که عیسی‌نژاد (۲۰۲۳) مدت‌زمان تمرینات تداومی و تناوبی را به ترتیب ۱۲۳ و ۹۰ دقیقه در هفته گزارش کرد، در حالی که این میزان در مطالعه مقدم (۲۰۲۱) برای هر دو گروه بین ۶۰ تا ۹۰ دقیقه متغیر بود. تیزدست (۲۰۱۶) نیز بازه گسترده‌تری را برای تمرینات تداومی (۴۵-۱۲۰ دقیقه) و تناوبی (۱۵-۱۲۰ دقیقه) گزارش نمود. همچنین، در پژوهشی دیگر توسط مقدم (۲۰۱۹)، مدت‌زمان اجرای تمرینات تناوبی ۱۱۴ دقیقه در هفته تعیین شده بود.

(در مطالعه تیزدست) متفاوت است. با محاسبه میانگین داده‌های ارائه‌شده، میانگین کل شاخص توده بدنی برابر با ۲۸.۶ است. این عدد در محدوده "اضافه‌وزن" قرار دارد که نشان می‌دهد بخش قابل‌توجهی از بیماران مبتلا به سرطان پستان در این مطالعات، با مشکل اضافه‌وزن مواجه بوده‌اند.

### ۳. ویژگی‌های پروتکل تمرینی (مداخله)

پروتکل‌های ورزشی اعمال‌شده در این مطالعات، همگی ماهیت تمرینات (تداومی و تناوبی) را دارند و دارای ویژگی‌های مشترک و تفاوت‌هایی هستند، سه مطالعه مداخله خود را به مدت ۱۲ هفته و یک مطالعه (تیزدست) به مدت هشت هفته اجرا کرده‌اند. میانگین مدت‌زمان اجرای مداخلات برابر با ۱۰ هفته است که یک دوره استاندارد برای مشاهده سازگاری‌ها در تمرینات هوازی محسوب می‌شود. تواتر (فرکانس) تمرین تقریباً تمامی مطالعات فرکانس ۳ روز

جدول شماره ۱. نتایج توصیفی مقالات

| نویسندگان                            | مدت اجرا<br>(هفته) | میانگین سن<br>(سال) | میانگین<br>شاخص توده<br>بدنی BMI | جمعیت<br>مورد مطالعه | کشور  | مداخله                                  | تعداد<br>آزمودنی |
|--------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------------------|----------------------|-------|-----------------------------------------|------------------|
| تیزدست و<br>همکاران (۱)<br>۲۰۱۶      | ۸                  | $44.1 \pm 6.1$      | $30.2 \pm 3.2$                   | سرطان پستان<br>I—III | ایران | MICT=15-40 min at 30-50% THR 3 d/w      | ۳۰               |
| تیزدست و<br>همکاران (۲)<br>۲۰۱۶      | ۸                  | $44.1 \pm 6.1$      | $30.2 \pm 3.2$                   | سرطان پستان<br>I—III | ایران | HIIT=15-40 min at 40-60 THR; 3 d/w      | ۳۰               |
| علیزاده و<br>همکاران<br>۲۰۱۹         | ۱۲                 | $49.2 \pm 9.7$      | $27.9 \pm 4$                     | سرطان پستان<br>I—III | ایران | HIIT 438 min at 50%-95% HRmax; 3 d/w    | ۴۸               |
| هوشمند مقدم<br>و همکاران (۱)<br>۲۰۲۱ | ۱۲                 | $57 \pm 1$          | $28.2 \pm 2.2$                   | سرطان پستان<br>I—III | ایران | MICT 420-30 min at 55%-65% HRmax; 3 d/w | ۴۰               |
| هوشمند مقدم<br>و همکاران (۲)<br>۲۰۲۱ | ۱۲                 | $57 \pm 1$          | $28.2 \pm 2.2$                   | سرطان پستان<br>I—III | ایران | HIIT 420-30 min at 90% HRmax; 3 d/w     | ۴۰               |

|                                |    |          |          |                      |       |                                                     |    |
|--------------------------------|----|----------|----------|----------------------|-------|-----------------------------------------------------|----|
| عیسی نژاد و همکاران<br>۲۰۲۳(۱) | ۱۲ | ۴۴±۹.۱۴  | ۲۶.۵±۳.۵ | سرطان پستان<br>I—III | ایران | HIIT <sup>۱</sup> /433 min at 60%-90% VO2max; 3 d/w | ۳۰ |
| عیسی نژاد و همکاران<br>۲۰۲۳(۲) | ۱۲ | ۴۶.۳±۶.۳ | ۲۸.۱±۵.۱ | سرطان پستان<br>I—III | ایران | MICT <sup>۱</sup> /441 min at 60% VO2max; 3 d/w     | ۳۰ |

الگوی مشابه با  $TNF-\alpha$  داشتند؛ به طوری که ۳ مطالعه (علیزاده و همکاران، هوشمند مقدم و همکاران و مطالعه تیزدست و همکاران) کاهش معنادار سطوح سرمی IL-6 را پس از مداخله هوازی ثبت کردند. باین حال، در مطالعه عیسی نژاد و همکاران اثر معناداری بر کاهش این سایتوکاین مشاهده نشد.

### ۳. اینترلوکین-۱۰ (IL-10)

اینترلوکین-۱۰ به عنوان سایتوکاین ضدالتهابی در ۳ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت که نتایج ناهمگونی به همراه داشت. مطالعه هوشمند مقدم و همکاران افزایش معنادار این مارکر ضدالتهابی را پس از تمرینات HIIT و MICT گزارش کرد که نشان دهنده بهبود محیط التهابی است. باین وجود، علیزاده و همکاران کاهش سطوح IL-10 را در گروه HIIT گزارش کردند (هرچند نسبت  $TNF-\alpha/IL-10$  در مطالعه آن‌ها کاهش یافت که به نفع کاهش التهاب سیستمیک است). مطالعه عیسی نژاد و همکاران نیز تغییر معناداری در این شاخص نیافت.

### ۴. پروتئین واکنش گر C نسخه انسانی یا (hCRP)

تنها یکی از مطالعات وارد شده (مقاله بررسی اثر ۸ هفته تمرین مداوم)، تغییرات CRP را ارزیابی کرد. نتایج این پژوهش نشان داد که تمرینات مداوم هوازی می تواند منجر به کاهش معنادار سطوح hCRP در زنان یائسه بازمانده از سرطان پستان شود.

### ۵. اینترلوکین-۸ (IL-8)

فقط مطالعه هوشمند مقدم و همکاران تغییرات سطوح IL-8 را اندازه گیری کرد. بر اساس داده های استخراج شده، تمرکز اصلی و تغییرات بارز در این مطالعه

بررسی نتایج نشان می دهد که پژوهشگران در این چهار مطالعه، تأثیر تمرینات هوازی (تداومی و تناوبی) را بر مجموعه ای از سایتوکین های پیش التهابی و ضدالتهابی شامل اینترلوکین-۸ (IL-8)، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا ( $TNF-\alpha$ )، اینترلوکین ۶ (IL-6)، اینترلوکین ۱۰ (IL-10) و پروتئین واکنش گر C (CRP) ارزیابی کرده اند. با این حال، تنوع زیادی در انتخاب شاخص ها توسط محققین مختلف وجود داشته است. در ادامه، نتایج به دست آمده به تفکیک هر بیمار کر بررسی شده است:

(توضیحات: اگرچه ۴ مقاله وارد مطالعه شدند، در ۳ مورد از آن ها گروه های تمرینی شامل تمرینات هوازی تداومی، تمرینات هوازی تناوبی با شدت بالا و گروه کنترل وجود داشت. به دلیل تفاوت در نوع مداخله و نتایج، این گروه ها به صورت جداگانه در جدول گزارش شدند و به همین دلیل تعداد موارد جدول به ۷ مورد رسید).

### ۱. فاکتور نکروز تومور آلفا ( $TNF-\alpha$ ):

هر ۴ مطالعه وارد شده، تغییرات  $TNF-\alpha$  را اندازه گیری کردند. ۳ مطالعه کاهش معنادار این شاخص پیش التهابی را پس از دوره تمرین هوازی گزارش کردند. مطالعه هوشمند مقدم و همکاران نشان داد که هر دو نوع تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و تداومی با شدت متوسط (MICT) باعث کاهش  $TNF-\alpha$  می شوند، اما این کاهش در گروه HIIT بارزتر بود. در مقابل، تنها مطالعه عیسی نژاد و همکاران تفاوت معناداری در سطوح  $TNF-\alpha$  بین گروه های تمرینی و کنترل مشاهده نکرد.

### ۲. اینترلوکین-۶ (IL-6)

این مارکر نیز در تمام ۴ مطالعه ارزیابی شد. یافته ها

حضور  $TNF-\alpha$  عمل کرده و پیش‌التهابی است، IL-6 مترشح‌ه از عضله در حین ورزش، مستقل از  $TNF-\alpha$  ترشح شده و کاملاً ماهیت ضدالتهابی دارد. این میوکاین با تحریک تولید گیرنده‌های محلول (TNF-Rs) و سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 و گیرنده آنتاگونیست IL-1 (IL-1ra)، محیط ضدالتهابی قدرتمند ایجاد می‌کند (۳۷، ۳۸).

۳. تعدیل سیستم عصبی خودکار و کاهش استرس اکسیداتیو: تمرینات هوازی با افزایش تون عصب پاراسمپاتیک (مسیر ضدالتهابی کولینرژیک) و کاهش فعالیت سمپاتیک استراحتی، می‌توانند تولید سایتوکاین‌های التهابی را در سطح کلان مهار کنند. همچنین، بهبود عملکرد اندوتلیال و افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، تولید رادیکال‌های آزاد (ROS) را کاهش داده و از فعال شدن مسیرهای التهابی نظیر NF- $\kappa$ B جلوگیری می‌کند (۳۸-۴۰).

مقایسه اثربخشی HIIT در برابر MICT

شواهد این مرور نشان می‌دهد که تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) ممکن است در بهبود پروفایل التهابی برتری نسبی داشته باشند. کاهش چشمگیر نسبت  $TNF-\alpha/IL-10$  در مطالعه عزیزاده در گروه HIIT نشان‌دهنده شیف قدرتمندتر سیستم ایمنی به سمت وضعیت ضدالتهابی است. شدت بالاتر در تمرینات HIIT منجر به تخلیه سریع‌تر گلیکوژن، فعال‌سازی بیشتر مسیر AMPK و در نتیجه بیوژنز میتوکندریایی و ترشح بیشتر میوکاین‌ها می‌شود که اثرات ضدالتهابی عمیق‌تری را به همراه دارد.

تبیین تناقضات آماری (اثر سقف و کف، و توان آماری)

عدم مشاهده تغییرات معنادار در مطالعه عیسی‌نژاد (علی‌رغم بهبود  $VO_2$  peak) نیازمند تحلیل دقیق است. محتمل‌ترین دلیل این تناقض، "اثر کف" (Floor effect) است؛ به این معنا که اگر بیماران در ابتدای ورود به مطالعه سطوح التهابی پایه پایینی داشته باشند (به دلیل گذشت زمان طولانی از شیمی درمانی یا داشتن سبک زندگی نسبتاً فعال)، ایجاد کاهش بیشتر و معنادار از نظر آماری دشوار خواهد بود. علاوه بر این، حجم نمونه کوچک (۱۵ نفر در هر گروه)

بیشتر روی  $TNF-\alpha$  و IL-6 بود و بررسی مقایسه‌ای جامع‌تری برای نتیجه‌گیری قطعی در مورد اثر تمرین هوازی بر IL-8 در این جمعیت نیازمند مطالعات بیشتری است.

## بحث

هدف از این مرور نظام‌مند، ارزیابی اثرات مداخلات تمرین هوازی (تداومی و تناوبی) بر نشانگرهای التهابی در زنان بازمانده از سرطان پستان در ایران بود. برآیند کلی یافته‌های استخراج‌شده از ۴ کارآزمایی بالینی نشان می‌دهد که تمرینات هوازی منظم، سازگاری‌های ایمنولوژیک مطلوبی ایجاد کرده و پتانسیل بالایی در کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی ( $TNF-\alpha$ ، IL-6 و CRP) دارند. با این وجود، پاسخ سایتوکاین‌های ضدالتهابی (نظیر IL-10) به مداخلات ورزشی متناقض بوده است. این نتایج با ادبیات جهانی که ورزش را به عنوان استراتژی غیردارویی مؤثر در تعدیل التهاب سیستمیک ناشی از سرطان و درمان‌های آن معرفی می‌کنند، همسو است. مکانیسم‌های سلولی و مولکولی کاهش التهاب توسط تمرینات هوازی

کاهش معنی‌دار فاکتورهای پیش‌التهابی را می‌توان به شبکه‌ای از سازگاری‌های فیزیولوژیک و متابولیک نسبت داد که مهم‌ترین آن‌ها عبارت‌اند از:

۱. کاهش بافت چربی و تعدیل آدیپوکین‌ها: چاقی و به‌ویژه تجمع بافت چربی احشایی که در بیماران تحت هورمون‌درمانی شایع است، وضعیت ملتهب مزمن (Low-grade inflammation) ایجاد می‌کند. ماکروفاژهای نفوذکرده به بافت چربی (M1) مقادیر بالایی از  $TNF-\alpha$  و IL-6 ترشح می‌کنند (۳۵). تمرینات هوازی با ایجاد نقص کالریک و افزایش اکسیداسیون چربی، حجم آدیپوسیت‌ها را کاهش داده و ترشح آدیپوکین‌های التهابی (مانند لپتین) را مهار می‌کنند (۳۶). همخوانی کاهش لپتین و  $TNF-\alpha$  در مطالعه هوشمند مقدم، این مسیر مکانیسمی را تأیید می‌کند.
۲. نقش تنظیم‌گری میوکاین‌ها (Myokines): عضله اسکلتی در طول انقباض به‌عنوان یک غده درون‌ریز عمل کرده و میوکاین‌هایی ترشح می‌کند که مهم‌ترین آن‌ها IL-6 عضلانی است. بر خلاف IL-6 مترشح‌ه از ماکروفاژها که در

ممکن است منجر به خطای نوع دوم (Type II Error) شده باشد، جایی که تفاوت کلینیکی وجود دارد؛ اما توان آماری برای اثبات آن کافی نیست.

### نتیجه گیری

یافته‌های این مرور نظام‌مند نشان می‌دهد که تمرینات هوازی، و به‌ویژه تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT)، رویکردی ایمن، غیرتهاجمی و مؤثر برای تعدیل اختلالات ایمنولوژیک و کاهش التهاب مزمن در زنان بازمانده از سرطان پستان در ایران به شمار می‌روند. این مداخلات از طریق بهبود ترکیب بدنی و واسطه‌گری شبکه‌ای از میوکاین‌ها، قادرند سطوح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نظیر IL-6، TNF- $\alpha$  و CRP را به میزان قابل توجهی کاهش دهند. با این حال، به دلیل نتایج متناقض در خصوص سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 و وجود محدودیت‌های روش‌شناختی در مطالعات اولیه، تدوین یک دستورالعمل ورزشی قطعی نیازمند احتیاط است. پیشنهاد می‌شود در آینده، پژوهشگران ایرانی کارآزمایی‌های بالینی چندمرکزی (Multi-center) با حجم نمونه بزرگ، کنترل دقیق متغیرهای تغذیه‌ای و پیگیری‌های طولانی‌مدت (بیش از ۶ ماه) طراحی کنند تا دوز بهینه ورزش (شدت و مدت زمان) برای بازتوانی ایمنولوژیک این بیماران به طور دقیق مشخص گردد.

### محدودیت‌های پژوهش

باوجود رعایت دقیق دستورالعمل‌های PRISMA، این مرور نظام‌مند با محدودیت‌هایی مواجه است که تعمیم‌پذیری نتایج را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد:

۱. محدودیت در تعداد مطالعات و حجم نمونه: تعداد انگشت‌شمار کارآزمایی‌های بالینی باکیفیت در ایران در این حوزه، و حجم نمونه پایین در مطالعات وارد شده، امکان انجام فراتحلیل (Meta-analysis) و رسیدن به یک اندازه اثر (Effect Size) قطعی را سلب کرد.

۲. ناهمگونی در مداخلات و جمعیت نمونه: تنوع در پروتکل‌های ورزشی (از نظر فرکانس، شدت و مدت دوره از ۸ تا ۱۲ هفته)، نوع ابزار (دوچرخه در برابر تردمیل) و تفاوت در مراحل درمان سرطان پستان (دریافت یا عدم دریافت

رادیوتراپی و هورمون‌درمانی هم‌زمان)، یکپارچه‌سازی یافته‌ها را دشوار می‌سازد.

۳. عدم کنترل دقیق متغیرهای مخدوش‌گر: عواملی نظیر وضعیت دقیق تغذیه‌ای (کالری دریافتی و آنتی‌اکسیدان‌ها)، سطح فعالیت بدنی روزمره خارج از جلسات تمرین، و نوسانات هورمونی، در برخی مطالعات به طور کامل کنترل یا گزارش نشده بودند.

۴. نبود دوره پیگیری (Follow-up): هیچ‌یک از مطالعات وارد شده، اثرات ماندگار ورزش بر سایتوکاین‌ها را پس از قطع مداخله بررسی نکرده بودند، لذا مشخص نیست این اثرات ضدالتهابی تا چه زمانی پایدار می‌مانند.

### سپاس‌گزاری

نویسندگان از محققان مطالعات اولیه و همچنین دانشگاه علوم پزشکی ایلام جهت فراهم آوردن امکان دسترسی به پایگاه‌های اطلاعاتی علمی سپاسگزاری می‌نمایند.

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافع یا روابط مالی رقابتی در این مطالعه وجود ندارد.

### کد اخلاق

با توجه به اینکه مطالعه حاضر یک مرور سیستماتیک بر روی متون منتشر شده است، هیچ‌گونه مداخله مستقیمی بر روی آزمودنی‌های انسانی یا حیوانی صورت نگرفته است. لذا برای تحلیل ثانویه داده‌ها، نیاز به دریافت کد اخلاق اختصاصی نبوده و مطالعه بر اساس راهنمای گزارش‌دهی PRISMA انجام شده است.

### حمایت مالی

این پژوهش یک مطالعه مستقل بوده و هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان یا نهاد خاصی دریافت نکرده است.

### مشارکت نویسندگان

ایده‌پردازی و مفهوم‌سازی مطالعه توسط طوفان رضایی و محمدمهدی عیدیان کاخکی انجام شد. طراحی روش‌شناسی مطالعه توسط طوفان رضایی، ستاره شوهانی‌زاده

و کیا رنجبر انجام گرفت. جست‌وجوی منابع، غربالگری مطالعات، بررسی مقالات و گردآوری داده‌ها توسط ستاره شوهانی‌زاده، محمدمهدی عیدیان کاخکی، امین میرزایی، آرمان یزدانی و عابد علایی‌پور انجام شد. تحلیل نرم‌افزاری، مدیریت داده‌ها و بصری‌سازی نتایج توسط محمدمهدی عیدیان کاخکی انجام گرفت. ارزیابی کیفیت مطالعات و بررسی خطر سوگیری توسط محمدمهدی عیدیان کاخکی، ستاره شوهانی‌زاده و عابد علایی‌پور انجام شد. تحلیل رسمی داده‌ها توسط طوفان رضایی و محمدمهدی عیدیان کاخکی انجام گرفت. نگارش پیش‌نویس اولیه مقاله توسط ستاره شوهانی‌زاده و محمدمهدی عیدیان کاخکی انجام شد. بازبینی علمی، ویرایش نهایی و نظارت بر روند پژوهش توسط طوفان رضایی، محمدمهدی عیدیان کاخکی و کیا رنجبر انجام گرفت. مدیریت پروژه و هماهنگی کلی پژوهش توسط طوفان رضایی انجام شد. تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه، اصلاح و تأیید کردند.

## References

- Shohanizade S, Rezaei T, Eidiyan-Kakhki M. The Effect of Resistance Training on Inflammatory Factors and Immune Indices in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *J. Ilam Uni Med Sci.* 2026; 34:41-56.
- Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American cancer society/American society of clinical oncology breast cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:43-73. doi: 10.3322/caac.21319.
- Tao H, O'Neil A, Choi Y, Wang W, Wang J, Wang Y, et al. Pre-and post-diagnosis diabetes as a risk factor for all-cause and cancer-specific mortality in breast, prostate, and colorectal cancer survivors: a prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:60. doi: 10.3389/fendo.2020.00060.
- Peel JB, Sui X, Adams SA, Hébert JR, Hardin JW, Blair SN. A prospective study of cardiorespiratory fitness and breast cancer mortality. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:742. doi: 10.1249/MSS.0b013e31818edac7.
- Bonsignore A, Warburton D. The mechanisms responsible for exercise intolerance in early-stage breast cancer: What role does chemotherapy play? *Hong Kong Physiother J.* 2013;31:2-11. doi: 10.1016/j.hkpij.2013.03.002.
- Zhang Y, Zhang J, Zhou J, Ernstsén L, Lavie CJ, Hooker SP, et al. Nonexercise estimated cardiorespiratory fitness and mortality due to all causes and cardiovascular disease: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2017;1:16-25. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2017.04.007.
- Isanejad A, Nazari S, Gharib B, Motlagh AG. Comparison of the effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous training on inflammatory markers, cardiorespiratory fitness, and quality of life in breast cancer patients. *J Sport Health Sci.* 2023;12:674-89. doi: 10.1016/j.jshs.2023.07.001.
- Grivnenkov SI, Gretén FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
- Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Buchanan TA, et al. Effects of aerobic and resistance exercise on metabolic syndrome, sarcopenic obesity, and circulating biomarkers in overweight or obese survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:875-83. doi: 10.1200/JCO.2017.75.7526.
- Alokail MS, Al-Daghri NM, Mohammed AK, Vanhoutte P, Alenad A. Increased TNF  $\alpha$ , IL-6 and ErbB2 mRNA expression in peripheral blood leukocytes from breast cancer patients. *Med Oncol.* 2014;31:38. doi: 10.1007/s12032-014-0038-0.
- Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, Baumgartner RN, Neuhaus ML, Wener MH, et al. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2009;27:3437-44. doi:10.1200/JCO.2008.18.9068.
- Tripsianis G, Papadopoulou E, Anagnostopoulos K, Botaitis S, Katotomichelakis M, Romanidis K, et al. Coexpression of IL-6 and TNF- $\alpha$ : prognostic significance on breast cancer outcome. *Neoplasma.* 2014;61:205-12. doi: 10.4149/neo\_2014\_026.
- Zhang C, Liu W, Yang P, Lin R, Pu L, Zhang H. Dual roles of innate immune cells and cytokines in shaping the breast cancer microenvironment. *Front Immunol.* 2025;16:1654947. doi: 10.3389/fimmu.2025.1654947.
- Savioli F, Morrow ES, Dolan RD, Romics L, Lannigan A, Edwards J, et al. Prognostic role of preoperative circulating systemic inflammatory response markers in primary breast cancer: meta-analysis. *Br J Surg.* 2022;109:1206-15. doi: 10.1093/bjs/znac319.
- Chan DS, Bandera EV, Greenwood DC1115. Norat T. Circulating C-reactive protein and breast cancer risk—systematic literature review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:1439-49. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0324.
- Ouyang W, O'Garra A. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation. *Immunity.* 2019;50:871-91. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.020.
- Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:597-609. doi:10.1038/nrclinonc.2014.127.
- Eidiyan-Kakhki MM, Salehpour M. Home-based Bodyweight Training: An Emergency Approach to Enhance Students' Quality of Life. *Int J School Health.* 2024;11:279-88. doi: 10.30476/INTJSH.2024.102278.1400.
- Eidiyan-Kakhki MM, Rajabi H, Amani-Shalamzari S, Motamedi P. The safety, acceptability, and effectiveness of home-based 'exercise snacking' for improving physical function of older adults: a systematic review. *Eur Geriatr Med.* 2026:1-16. doi: 10.1007/s41999-026-01529-4.

20. Eidyan-kakhki MM, Salehpour M, Kashef M. Bodyweight Strength Training and Functional Capacity of Students during the COVID-19 Pandemic: A randomized control trial focusing on the immune system. *JEHS*. 2022;2:15-32. doi: 10.22089/jehs.2023.14029.1060.
21. Thomas GA, Cartmel B, Harrigan M, Fiellin M, Capozza S, Zhou Y, et al. The effect of exercise on body composition and bone mineral density in breast cancer survivors taking aromatase inhibitors. *Obesity*. 2017;25:346-51. doi: 10.1002/oby.21729.
22. Elshahat S, Treanor C, Donnelly M. Factors influencing physical activity participation among people living with or beyond cancer: a systematic scoping review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2021;18(1):50. doi:10.1186/s12966-021-01116-9.
23. Goldschmidt S, Schmidt ME, Steindorf K. Long-term effects of exercise interventions on physical activity in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2023;31:130. doi:10.1007/s00520-022-07485-6.
24. Gillen JB, Gibala MJ. Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39:409-12. doi: 10.1139/apnm-2013-0187.
25. Gibala MJ, Gillen JB, Percival ME. Physiological and health-related adaptations to low-volume interval training: influences of nutrition and sex. *Sports Med*. 2014;44:127-37. doi:10.1007/s40279-014-0259-6.
26. Bartlett JD, Close GL, MacLaren DP, Gregson W, Drust B, Morton JP. High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate-intensity continuous exercise: implications for exercise adherence. *J Sports Sci*. 2011;29:547-53. doi:10.1080/02640414.2010.545427.
27. Cerqueira É, Marinho DA, Neiva HP, Lourenço O. Inflammatory effects of high and moderate intensity exercise—a systematic review. *Front Physiol*. 2020;10:489354. doi.org/10.3389/fphys.2019.01550.
28. Alizadeh AM, Isanejad A, Sadighi S, Mardani M, Kalaghchi B, Hassan ZM. High-intensity interval training can modulate the systemic inflammation and HSP70 in the breast cancer: a randomized control trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145:2583-93. doi:10.1007/s00432-019-02996-y.
29. Toohey K, Pumpa K, McKune A, Cooke J, Welvaert M, Northey J, et al. The impact of high-intensity interval training exercise on breast cancer survivors: a pilot study to explore fitness, cardiac regulation and biomarkers of the stress systems. *BMC Cancer*. 2020;20:787. doi.org/10.1186/s12885-020-07295-1.
30. Jones SB, Thomas GA, Hesselsweet SD, Alvarez-Reeves M, Yu H, Irwin ML. Effect of exercise on markers of inflammation in breast cancer survivors: the Yale exercise and survivorship study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6:109-18. doi: 10.1158/1940-6207.
31. Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2014;48:1227-34. doi: 10.1136/bjsports-2013-92576.
32. Mahdi Eidiyan-Kakhki M, Rajabi H, Amani-Shalamzari S, Motamedi P, Jafari M, Nikolaidis PT. A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Isoinertial Flywheel vs. Traditional Resistance Training on Strength, Power, Speed, and Agility in Team Sports. *Res Q Exerc Sport*. 2026:1-17. doi: 10.1080/02701367.2026.2662550.
33. Tizdast N, Ghazalian F, Gholami M. The effect of exercise type on inflammatory markers in obese survivors with breast cancer: randomized control trial. *Health Scope*. 2016;5:e33421. doi: 10.17795/jhealthscope-33421.
34. Hooshmand Moghadam B, Golestani F, Bagheri R, Cheraghloo N, Eskandari M, Wong A, et al. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on inflammatory markers, body composition, and physical fitness in overweight/obese survivors of breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Cancers*. 2021;13:4386. doi: 10.3390/cancers13174386.
35. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:607-15. doi:10.1038/nri3041.
36. You T, Arsenis NC, Disanzo BL, LaMonte MJ. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. *Sports Med*. 2013;43:243-56. doi: 10.1007/s40279-013-0023-3.
37. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:457-65. doi:10.1038/nrendo.2012.49.
38. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2017;47:600-11. doi:10.1111/eci.12781.

39. Radak Z. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Toxicol Lett.* 2014;229:S16-S7. doi: 10.1016/j.arr.2007.04.004.
40. Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:731-43. doi:10.1038/s41569-018-0065-1.