

اثر تمرینات ترکیبی بر فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین ۱۰ در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس: یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل

عباس صارمی^۱، امید ظفرمند^{۲*}

^۱گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، ایران، ^۲گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه یاسوج، یاسوج، ایران.

تاریخ وصول: ۱۴۰۴/۰۱/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۱۲

چکیده

زمینه و هدف: مولتیپل اسکلروزیس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های دستگاه اعصاب مرکزی است و در اثر تخریب غلاف میلین ایجاد می‌شود. فعالیت ورزشی به عنوان یک راهکار عملی نقش مهمی در افزایش فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین ۱۰ در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس دارد، هر چند در مورد مناسب‌ترین برنامه ورزشی تفاهم عمومی وجود ندارد. لذا هدف مطالعه حاضر تعیین و بررسی اثر تمرینات ترکیبی بر فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین ۱۰ در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس بود.

روش بررسی: این یک مطالعه به شکل مرور سیستماتیک همراه با فراتحلیل می‌باشد، جستجوی سیستماتیک مقالات انگلیسی و فارسی منتشر شده از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Web of Science، Scopus، Sid و Magiran تا ژانویه سال ۲۰۲۵ انجام شد. تفاوت میانگین وزنی و فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CI) با استفاده از مدل اثر تصادفی محاسبه گردید. ناهمگونی با استفاده از آزمون (I²) و سوگیری انتشار با تحلیل بصری فونل پلات و آزمون Egger بررسی شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد ۸ مطالعه‌ای که شامل ۲۵۶ آزمونی مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس وارد فراتحلیل شدند. تمرینات ترکیبی سبب تغییر غیرمعنی دار TNF-a [p=۰/۱۱۸] (-۱/۴۹۹- الی ۰/۱۶۸) و WMD=-۰/۶۶۵ [IL-10] (p=۰/۶۴۹] (-۱/۵۰۸- الی ۲/۴۲۱) و WMD=۰/۴۵۶ نسبت به گروه شاهد در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج فراتحلیل حاضر نشان داد که تمرینات ترکیبی موجب کاهش فاکتور نکروز توموری آلفا و افزایش اینترلوکین ۱۰ در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس می‌شود و بنابراین می‌تواند به عنوان یک مداخله غیردارویی و کاربردی برای بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس پیشنهاد شود.

واژه‌های کلیدی: تمرینات ترکیبی، فاکتور نکروز توموری آلفا، اینترلوکین ۱۰، مولتیپل اسکلروزیس

*نویسنده مسئول: امید ظفرمند، یاسوج، دانشگاه یاسوج، دانشکده علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی

Email: Omidzafarmand2202@gmail.com

"نشریه علمی پژوهشی ارمغان دانش وابسته به دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یک نشریه با دسترسی آزاد است و تمامی مقالات منتشر شده در این نشریه به صورت دسترسی آزاد منتشر می‌شوند."

مقدمه

ضدالتهابی، به عنوان تنظیم کننده‌های اصلی دستگاه ایمنی، با سطح درگیری بیماری MS ارتباط دارد، به گونه‌ای که یکی از فاکتورهای کلیدی به هنگام عود بیماری اختلال تنظیمی حاد در تعادل بین سایتوکین‌های می‌باشد، که منجر به ضایعات التهابی حاد در این بیماران می‌شود (۱۰). فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF-a)^(۴)، یک سایتوکین مهم التهابی است که نقش مهمی در تنظیم فرآیندهای سلولی و تولید IL-10 دارد و اغلب سلول‌های سیستم دفاعی بدن، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضله صاف تولید می‌شود (۱۱). همچنین اینترلوکین ۱۰ (IL-10)^(۵)، به عنوان یک سایتوکین ضدالتهابی با کاهش التهاب در بیماران MS مرتبط می‌باشد و تشدید علائم ممکن است منجر به کاهش تولید IL-10 شود و در نتیجه مقادیر پایه‌ای آن به‌طور معنی‌دار در این بیماران کاهش می‌یابد (۱۲). به نظر می‌رسد تعادل میان، IL-10 به عنوان عامل ضدالتهابی و TNF-a به عنوان عامل پیش التهابی در آغاز، تشدید و پیشرفت این بیماری از اهمیت خاصی برخوردار است (۱۳).^۱

از سوی انجام تمرینات ورزشی به عنوان یک رویه درمانی مؤثر در کاهش بیماری قلبی - عروقی و متابولیسمی در افراد مبتلا به MS معرفی شده است. تمرینات ترکیبی از جمله تمرینات پیلاتس، تمرینات مقاومتی، تمرینات هوازی در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته‌اند و به دلیل تنوع

بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS)^(۱) با بیش از ۲/۸ میلیون نفر مبتلا در سراسر جهان (۱)، از شایع‌ترین بیماری‌های عصبی است و درگیر کردن مناطق متعدد سیستم اعصاب مرکزی از مشخصه‌های اصلی این بیماری مزمن می‌باشد (۲). نتایج پژوهش‌های اپیدمیولوژیک با شیوع ۱۰۰ مورد در ۱۰۰ هزار نفر در ایران حاکی از شیوع بالا و روبه افزایش این بیماری است (۳). از سوی دیگر، این بیماری در جوانان ۲۰ تا ۴۰ سال شیوع فراوان دارد (۴). تظاهرات بالینی در بیماران MS در همه زیر گروه‌ها متغییر است، زیرا ضایعات التهابی می‌توانند بر هر مکانی از سیستم اعصاب مرکزی تأثیر بگذارند (۵). این بیماری که عمدتاً به صورت علائم حسی و حرکتی ظهور می‌کند (۶)، به‌طور مزمن ادامه می‌یابد (۴) (۱) و با تأثیر بر متغییری حسب تأثیر منفی بر عملکرد فیزیکی، روانی و اجتماعی (۷)، باعث ایجاد مشکلاتی در سلامت فردی و اجتماعی فرد می‌شود (۴).

سایتوکاین‌ها^(۲) که از عناصر تنظیمی مهم ایمنی به شمار می‌روند، به‌طور گسترده‌ای در آسیب شناسی MS درگیرند، اما نقش دقیق آنها و این‌که چگونه در این بیماری تنظیم می‌شوند، به‌طور بحث‌انگیز باقی مانده است (۸). بیماری MS در درجه اول یک اختلال التهابی است و فرآیندهای التهابی در آن به‌طور عمده به وسیله سایتوکین‌ها پیش التهابی، کموکاین‌ها^(۳) و دیگر میانجی‌ها و وساطت می‌شود (۹). میزان سایتوکین‌های پیش التهابی و

1- Multiple Sclerosis-MS
2-Sytokines
3-Chemokines
4-Tumor necrosis factor alpha
5-Interleukin 10

مقاومتی) بهترین نوع تمرین برای بهبود ترکیب بدن و وضعیت التهابی در افراد دارای اضافه‌وزن و چاق است (۲۱). در یک مطالعه سیستماتیک عابدی و همکاران، ۱۹ مطالعه را مورد ارزیابی قرار دادند و نشان دادند که فعالیت جسمانی سبب تغییر در سطح سایتوکاین‌ها و همین‌طور بهبود نتایج عملکردی و بالینی بیماران مبتلا به MS می‌شود (۲۲). در مطالعه سیستماتیک دیگری بهمنی و همکاران، ۲۲ مطالعه را مورد بررسی قرار دادند و نتیجه‌گیری کردند که فعالیت ورزشی منجر به بهبود علائم بیماری MS می‌شوند (۲۳).

بیماری MS درمان قطعی و ریشه کن کننده‌ای ندارد (۲۴). با توجه به افزایش تعداد بیماران مبتلا به MS و افزایش هزینه‌های ناشی از درمان و آثار بسیار مخرب آن بر مبتلایان به MS، نقش ورزش در کنترل علائم بیماری حایز اهمیت است. تناقض زیادی در نتایج پژوهش‌های محدود انجام گرفته در مورد سایتوکاین‌های TNF-a و IL-10 نیز قابل مشاهده است که این امر امکان نتیجه‌گیری مطلوب در مورد اثر تمرینات ترکیبی در افراد مبتلا به MS را سخت می‌کند. در بررسی انجام گرفته، مطالعه فراتحلیلی که تأثیر تمرینات ترکیبی بر TNF-a و IL-10 در بیماران مبتلا به MS بررسی کرده باشند، یافت نشد، لذا هدف مطالعه حاضر تعیین و بررسی اثر تمرینات ترکیبی بر فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین ۱۰ در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس بود.

و راحتی انجام آنها با توجه به درجه ناتوانی بیماران مبتلا به MS، بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱۴). تمرین ورزشی با مهار تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی و سنتز سایتوکاین‌های ضدالتهابی ممکن است محیط ضدالتهابی ایجاد کند و در تعدیل روند بیماری مؤثر باشد (۱۵).

بررسی‌های محدودی در مورد تأثیر تمرینات ترکیبی بر TNF-a و IL-10 در بیماران مبتلا به MS انجام شده است. مختارزاده و همکاران نشان دادند که ۲۴ هفته تمرین ترکیبی موجب بهبود TNF-a و IL-10 در بیماران مبتلا به MS می‌شود (۱۶). هم‌چنین در مطالعه احمدی و همکاران گزارش دادند که پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی تغییر معنی‌دار در TNF-a و IL-10 در بیماران مبتلا به MS مشاهده نکردند (۱۷). در مطالعه دیگر، مقصودی و همکاران پیشنهاد کردند که تمرین ترکیبی موجب بهبود TNF-a و IL-10 در بیماران مبتلا به MS می‌شود (۱۸). در یک مطالعه فراتحلیل خلفی و همکاران، ۱۶ مطالعه و ۶۸۷ بیمار مبتلا به MS را مورد سنجش قرار دادند و گزارش کردند که تمرینات ورزشی تأثیر معنی‌دار بر TNF-a و IL-10 ندارد (۱۹). اما در مطالعه متآنالیز دیگر بلیساریو و همکاران (۲۰۲۴)، ۱۹ مطالعه با ۵۰۴ بیمار مبتلا به MS را مورد بررسی قرار دادند و نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که فعالیت بدنی می‌تواند تأثیر مثبتی بر وضعیت التهابی در این بیماران داشته باشد (۲۰). در یک مطالعه متآنالیز وانگ و همکاران، ۲۸ مطالعه با ۱۳۱۷ آزمودنی دارای اضافه‌وزن و چاق را مورد ارزیابی قرار دادند و بیان کردند که تمرینات ترکیبی ورزشی (ترکیب تمرینات هوازی و

روش بررسی

این یک مطالعه به شکل مرور سیستماتیک همراه با فراتحلیل می‌باشد، که در سال ۲۰۲۵ بر اساس راهنمای پریزما^(۱) و همچنین دستورالعمل کوکراین^(۲) و انجام شده است (۲۵). برای استخراج مقالات، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of science و تا ۹ بهمن ماه ۱۴۰۳ برای مقالات فارسی و تا ژانویه سال ۲۰۲۵ برای مقالات انگلیسی صورت گرفت. برای مقالات انگلیسی از کلمات؛ Combined exercise, Combined sport, Tumor necrosis factor alpha, Tumor necrosis factor-alpha, TNF-a, Interleukin-10, IL-10, IL10, Multiple sclerosis, MS. استفاده شد (شکل ۱).

با این حال، هیچ محدودیت در زمان جستجو اعمال نشد. برای مقالات فارسی از کلمات کلیدی زیر برای جستجوی مقالات استفاده شد: تمرین ترکیبی، ورزش ترکیبی، فاکتور نکروز توموری آلفا، اینترلوکین ۱۰، مولتیپل اسکروزیس انجام گرفت. همچنین، برای اطمینان از تکمیل شدن استخراج مقالات، فهرست منابع مقالات استخراج شده به روش دستی از طریق پایگاه اطلاعاتی فارسی زبان گوگل اسکالر نیز مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای ورود شامل؛ پژوهش‌های کارآزمایی بالینی تصادفی شده (RCT) و غیر تصادفی شده (NRS) منتشر شده به زبان فارسی یا انگلیسی، پژوهش‌های انجام شده در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکروزیس، پژوهش‌های که اطلاعات کافی در خصوص متغیرهای فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین ۱۰ را در پیش‌آزمون و پس‌آزمون در گروه

تمرین ترکیبی و گروه شاهد گزارش نمودند و پژوهش‌های بررسی کننده اثر تمرین ترکیبی در برابر گروه شاهد بودند.

معیارهای خروج شامل؛ پژوهش‌های انجام گرفته بر روی حیوانات، پژوهش‌های اریه شده در همایش، پایان‌نامه‌ها، پژوهش‌های که به صورت مروری، نظام‌مند و فراتحلیل به انجام رسیده بود، پژوهش‌های که اثر تمرین ترکیبی بدون گروه شاهد را مورد بررسی قرار دادند و پژوهش‌های که داده پیش‌آزمون و پس‌آزمون متغیرهای فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین ۱۰ را گزارش نکردند. نویسندگان به نویسندگان مسئول مقالاتی که داده ناقص داشتند، ایمیل ارسال کردند و در صورتی که داده پس‌آزمون ارسال نشد، مقاله را حذف کردند و پژوهش‌های متقاطع (Crossover) بودند.^۱

داده‌های مربوط به بررسی‌ها شامل؛ نوع مطالعه، کیفیت مطالعه، نویسنده اول، سال انتشار، تصادفی یا غیرتصادفی بودن و حجم نمونه، ویژگی‌های آزمودنی‌ها شامل؛ سن، جنسیت، نوع تمرین و پروتکل تمرین (نوع مداخله، طول مداخله، تعداد جلسات در هفته و توصیف مداخله تمرین) استخراج شدند (۲۷ و ۲۶). استخراج اطلاعات به وسیله دو محقق به طور مستقل انجام شد و عدم توافق مجدداً با تبادل نظر تصمیم‌گیری شد. همچنین استخراج داده‌ها از نمودار مقالات با استفاده از نرم‌افزار Get data صورت گرفت (۲۸ و ۲۹).

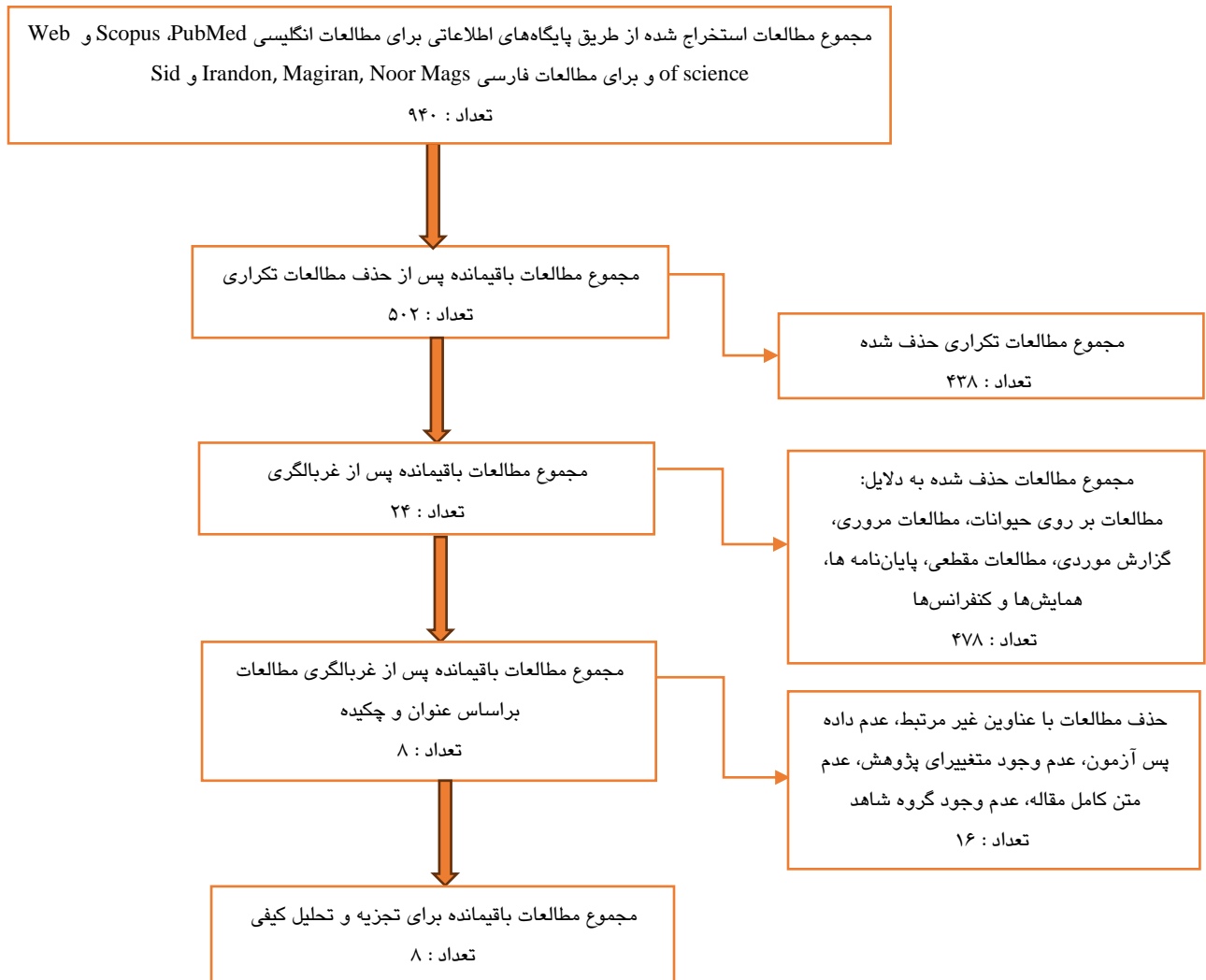
1-Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
2-Cochrane

کیفیت بالاتر مطالعه بود. ارزیابی کیفیت بررسی‌ها براساس مقیاس PEDro در (جدول ۱) نشان داده شده است.

فرا تحلیل اصلی تحقیق حاضر برای تعیین اثر تمرینات ترکیبی بر فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین ۱۰ در بیماران مبتلا به MS انجام گرفت،^(۱) در این مطالعه، برای انجام تجزیه و تحلیل آماری از میانگین، انحراف استاندارد و حجم نمونه استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از مدل اثر تصادفی انجام شد، برای این منظور تفاوت میانگین وزنی (WMD)^(۱) و فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CI) در نظر گرفته شد. جهت تعیین ناهمگونی (عدم تجانس) بررسی‌ها، از آزمون (I2) استفاده شد و تفسیر آماری (I2) مطابق با دستورالعمل کوکران به ترتیب: ناهمگونی کم (کمتر از ۲۵ درصد)؛ ناهمگونی خفیف (۲۵ تا ۵۰ درصد)؛ ناهمگونی متوسط (۵۰ تا ۷۵ درصد) و ناهمگونی بالا (بیشتر از ۷۵ درصد) تفسیر شد (۳۲). براساس میزان (I2)، در صورت عدم وجود ناهمگونی یا ناهمگونی کم از مدل ثابت و در صورت ناهمگونی متوسط و زیاد از مدل تصادفی برای محاسبه WMD استفاده شد (۳۲). همچنین، سوگیری انتشار با استفاده از تفسیر بصری از فونل پلات و تست ایگر به عنوان یک تعیین کننده ثانویه استفاده شد، در صورتی که ($p > 0.05$) بود، سوگیری انتشار معنی‌دار در نظر گرفته شد. آزمون‌های تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار (CMA)^(۳) نسخه دو انجام شد (۳۳).

کیفیت مقالات به وسیله هر دو محقق به طور مستقل بررسی و با استفاده از معیارهای موجود در مقیاس ۱۰ سئوالی PEDro ارزیابی کیفیت مقالات انجام شد (۳۱ و ۳۰). این مقیاس مشخص می‌کند که آیا یک کارآزمایی بالینی نتایج قابل اعتماد و معنی‌داری برای استفاده در عمل بالینی ارائه می‌دهد یا خیر. مقیاس ارزیابی کیفیت مقالات PEDro شامل دو مجموعه سئوال است که هشت سئوال آن اعتبار درونی و دو سئوال آخر اعتبار خارجی را ارزیابی می‌کنند. این سئوال‌ات عبارتند از: (۱) ضوابط واجد شرایط بودن شرکت کنندگان مشخص بود، (۲) اختصاص شرکت کنندگان گروه‌های مختلف به صورت تصادفی انجام شده باشد، (۳) شرکت کنندگان نسبت به گروه بندی‌هایشان آشنایی نداشته باشند، (۴) گروه‌ها در ابتدا از نظر وزن بدن یکسان باشند، (۵) ارزیابی یکسو کور برای متغیر اصلی وجود داشته باشد (blinding of all assessors)، (۶) تعداد افراد خارج شده از پژوهش کمتر از ۱۵ درصد شرکت کنندگان باشد، (۷) تجزیه و تحلیل به صورت intention to treat (ITT) انجام شده باشد، (۸) تفاوت آماری بین گروهی برای متغیر اصلی گزارش شده باشد، (۹) میانگین، انحراف معیار و میزان معنی‌داری گزارش شده باشد. در این مطالعه به تمام سئوال‌ات مقیاس PEDro، با دو گزینه بله (نمره یک) و یا خیر (نمره صفر) پاسخ داده شد. در این مقیاس دامنه امتیاز بین صفر و حداکثر ۹ بود؛ که در آن ارزش عددی بالاتر نمایانگر

1-Weighted Mean Difference
2-Comprehensive Meta-Analysis



شکل ۱: فلوچارت انتخاب مطالعات

جدول ۱: ارزیابی کیفیت پژوهش‌ها براساس ابزار PEDro

مطالعه - سال	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	امتیاز
حسینی و همکاران ۲۰۲۱ (۳۴)	۱	۱	۰	۱	۰	۱	۰	۱	۱	۶
مختارزاده و همکاران ۲۰۲۱ (۱۶)	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۸
تدین‌زاده و همکاران ۲۰۲۰ (۲۵)	۱	۱	۰	۱	۰	۱	۰	۱	۱	۶
فرامرزی و همکاران ۲۰۲۰ (۳۶)	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۸
احمدی و همکاران ۲۰۱۸ (۱۷)	۱	۱	۰	۱	۰	۱	۰	۱	۱	۶
دککس و همکاران ۲۰۱۶ (۳۷)	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۸
کردی و همکاران ۲۰۱۴ (۳۸)	۱	۱	۰	۱	۰	۱	۰	۱	۱	۶
مقصودی و همکاران ۲۰۱۲ (۱۸)	۱	۱	۰	۱	۰	۱	۰	۱	۱	۶

مقیاس ارزیابی کیفیت مقالات PEDro شامل: (۱) ضوابط واجد شرایط بودن شرکت کنندگان مشخص بود، (۲) اختصاص شرکت کنندگان گروه‌های مختلف به صورت تصادفی انجام شده باشد، (۳) شرکت کنندگان نسبت به گروه بندی‌هایشان آشنایی نداشته باشند، (۴) گروه‌ها در ابتدا از نظر وزن بدن یکسان باشند، (۵) ارزیابی یکسو کور برای متغیر اصلی وجود داشته باشد (blinding of all assessors)، (۶) تعداد افراد خارج شده از پژوهش کمتر از ۱۵ درصد شرکت کنندگان باشد، (۷) تجزیه و تحلیل به صورت Intention To Treat (ITT) انجام شده باشد، (۸) تفاوت آماری بین گروهی برای متغیر اصلی گزارش شده باشد، (۹) میانگین، انحراف معیار و میزان معنی‌داری گزارش شده باشد

یافته‌ها

بر اساس جستجوی انجام شده در پایگاه‌های اطلاعات علمی تا ژانویه سال ۲۰۲۵، تعداد ۹۴۰ مقاله یافت شد، پس از حذف مقالات تکراری (۵۰۲ مقاله)، هم‌چنین بررسی اولیه عناوین و چکیده مقالات (۲۴ مقاله)، در نهایت ۲۴ مقاله برای ارزیابی متن کامل مقاله انتخاب شدند. پس از بررسی متن کامل مقالات ۱۶ مقاله به دلایل زیر از مطالعه خارج شدند: ۴ مطالعه به دلیل عدم داده پس‌آزمون، ۳ مطالعه به دلیل عدم وجود متغییرای پژوهش، ۳ مطالعه به دلیل عدم متن کامل مقاله و ۶ مطالعه به دلیل عدم وجود گروه شاهد بود. در نهایت، ۸ مقاله وارد متا‌آنالیز شدند (شکل ۱).

ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌های تحقیق حاضر در حالت پایه در (جدول ۲) ارائه شده است. در مجموع تعداد ۲۵۶ آزمودنی مبتلا به MS در بررسی‌های مورد بررسی بودند. در گروه تمرین ترکیبی تعداد ۱۵۳ آزمودنی با میانگین سنی ۸/۱۹ ± ۲۵/۸۱ سال و شاخص توده بدنی ۴/۰۹ ± ۲۵/۹۲ کیلوگرم بر متر مربع و در گروه شاهد تعداد ۱۰۳ آزمودنی با میانگین سنی ۶/۲۱ ± ۳۶/۴۹ سال و شاخص توده بدنی ۴/۰۱ ± ۲۸/۴۱ کیلوگرم بر متر مربع بودند. در بررسی‌های وارد شده، گروه شاهد هیچ‌گونه تمرین ترکیبی انجام ندادند. حداقل تعداد شرکت کنندگان در پژوهش‌ها ۱۴ نفر (۷) و حداکثر ۴۵ نفر بود (۱۷ و ۱۸).

۸ مطالعه شامل ۱۱ مداخله تمرین ترکیبی وارد مطالعه حاضر شدند. حداقل مدت مداخله تمرینات

ورزشی در هر جلسه حداقل ۱۰۰ دقیقه (۱۷) و حداکثر ۱۰۰ دقیقه (۱۷) بود. مدت مداخله تمرین ترکیبی حداقل ۸ هفته (۳۸-۳۴ و ۱۷، ۱۸) و حداکثر ۲۴ هفته (۶) بود که تعداد جلسات تمرین ترکیبی در هر هفته حداقل ۲ جلسه (۱۷) و حداکثر ۵ جلسه (۲۵ و ۱۶) بود (جدول ۲). تجزیه و تحلیل داده‌های ۶ مطالعه (با ۹ مداخله تمرین ترکیبی) نشان داد که تمرینات ترکیبی سبب تغییر غیرمعنی‌دار TNF-a [P= ۰/۱۱۸]، $WMD = -۱/۴۹۹$ الی $۰/۱۶۸$ ($WMD = -۰/۶۶۵$) نسبت به گروه شاهد در بیماران مبتلا به MS شد (شکل ۲). با استفاده از آزمون I2 ناهمگونی بررسی شد و نتایج نشان داد که ناهمگونی معنی‌دار وجود دارد ($p = ۰/۰۴۷$)، $۴۹/۰۲۵$ ($I^2 =$ نتیجه تست آزمون Egger نشان‌دهنده عدم وجود سوگیری انتشار غیرمعنی‌دار برای TNF-a ($p = ۰/۲۴۷$) بود.

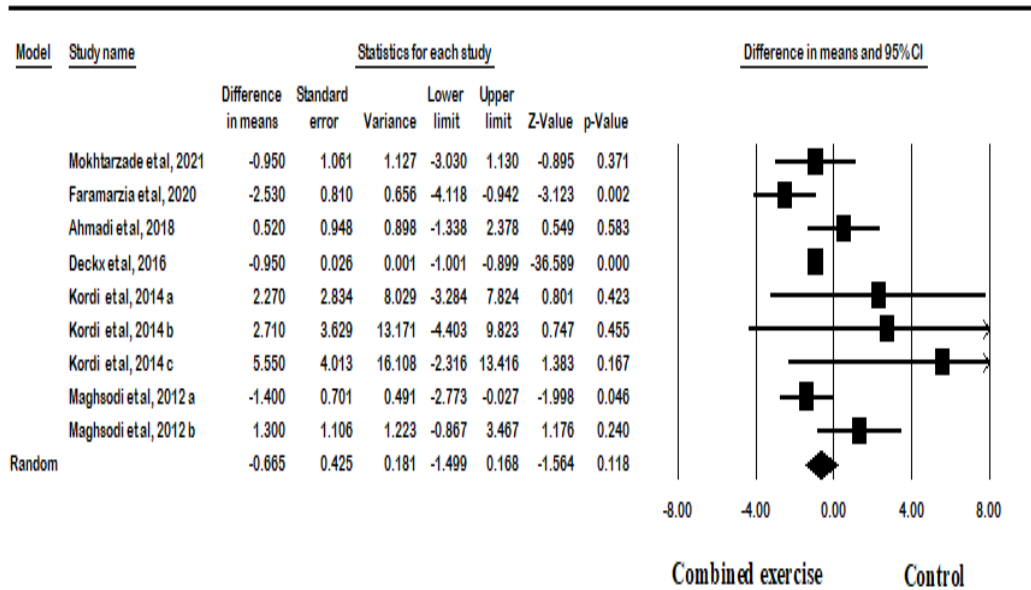
تجزیه و تحلیل داده‌های ۷ مطالعه (با ۱۰ مداخله تمرین ترکیبی) نشان داد که تمرینات ترکیبی سبب تغییر غیرمعنادار IL-10 [P= ۰/۶۴۹]، $۱/۵۰۸$ الی $۲/۴۲۱$ ($WMD = ۰/۴۵۶$) نسبت به گروه شاهد در بیماران مبتلا به MS گردید (شکل ۳). با استفاده از آزمون I2 ناهمگونی بررسی شد و نتایج نشان داد که ناهمگونی معنی‌دار وجود دارد ($p = ۰/۰۰۱$)، $۹۰/۵۶۳$ ($I^2 =$ نتیجه تست آزمون Egger نشان‌دهنده عدم وجود سوگیری انتشار غیر معنادار برای IL-10 ($p = ۰/۷۹۳$) بود.

نتایج بررسی کیفیت مقالات با استفاده از (Pedro) نشان داد که حداقل امتیاز کیفیت مقالات ۶ و حداکثر امتیاز ۸ بود (جدول ۱).

جدول ۲: ویژگی آزمودنی‌ها و پروتکل ورزشی

محققان - سال انتشار	کشور	نمونه (جنسیت)	سن (سال)	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	متغیرها	طول مداخله (هفته جلسه)	توصیف مداخلات تمرینی و شاهد	نتایج
حسینی و همکاران ۲۰۲۱ (۲۴)	ایران	۱۶ زن	مداخله (۸ نفر): ۳۳/۵۰ ± ۶/۴۰ شاهد (۸ نفر): ۳۶/۸۰ ± ۶/۸۰	مداخله: ۲۶/۲۰ ± ۵/۹۰ شاهد: ۲۸/۹۰ ± ۴/۹۰	IL-10	هشت هفته سه جلسه	تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) گروه مداخله تمرینی: تمرین هوازی شامل ریتمیک با شدت ۵۵ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه و تمرین مقاومتی گزارش نشده است. گروه شاهد: بدون فعالیت ورزشی است.	کاهش
مختارزاده و همکاران ۲۰۲۱ (۱۶)	ایران	۴۲ زن و مرد	مداخله: ۲۳/۴۷ ± ۲/۶۱ شاهد: ۲۲/۶۲ ± ۲/۰۰	مداخله (۲۱ نفر): ۳۵/۰۶ ± ۸/۱۸ شاهد (۲۱ نفر): ۳۶/۳۸ ± ۹/۱۲	TNF-a IL-10	بیست و چهار هفته پنج جلسه	تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) گروه مداخله تمرینی: تمرین هوازی شامل ریتمیک با شدت ۵۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره‌ای و تمرین مقاومتی شامل نوارهای الاستیک با وزن بدن که شدت تمرین گزارش نشده است. گروه شاهد: بدون فعالیت ورزشی است.	کاهش افزایش
تدین زاده و همکاران ۲۰۲۰ (۲۵)	ایران	۳۰ زن	مداخله: ۲۵/۲۰ ± ۲/۶۰ شاهد: ۲۴/۳۰ ± ۲/۷۰	مداخله (۱۵ نفر): ۳۲/۱۰ ± ۲/۱۰ شاهد (۱۵ نفر): ۳۲/۰۰ ± ۳/۱۰	IL-10	هشت هفته سه جلسه	تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) گروه مداخله تمرینی: تمرین هوازی شامل دویدن بر روی تردمیل و دوچرخه سواری با شدت ۴۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه و تمرین مقاومتی شامل کار با وزنه که شدت تمرین گزارش نشده است. گروه شاهد: بدون فعالیت ورزشی است.	افزایش
فرامرزی و همکاران ۲۰۲۰ (۲۶)	ایران	۴۵ زن	مداخله: گزارش نشده است شاهد: گزارش نشده است	مداخله (۲۹ نفر): ۱۸ تا ۵۰ سال شاهد (۱۶ نفر): ۱۸ تا ۵۰ سال	TNF-a	دوازده هفته سه جلسه	تمرین ترکیبی (پیلاتس و مقاومتی) ۱۰۰ دقیقه گروه مداخله تمرینی: گزارش نشده است. گروه شاهد: بدون فعالیت ورزشی است.	کاهش
احمدی و همکاران ۲۰۱۸ (۱۷)	ایران	۱۴ زن و مرد	مداخله: ۲۵/۱۱ ± ۱/۴۱ شاهد: ۲۵/۱۱ ± ۱/۴۱	مداخله (۷ نفر): ۳۵/۴۳ ± ۴/۴۳ شاهد (۷ نفر): ۳۶/۱۴ ± ۷/۲۷	TNF-a IL-10	هشت هفته دو جلسه	تمرین ترکیبی (استقامتی و قدرتی) گروه مداخله تمرینی: تمرین استقامتی با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب و تمرین قدرتی با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر یک تکرار بیشینه است. گروه شاهد: بدون فعالیت ورزشی است.	افزایش کاهش
دککس و همکاران ۲۰۱۶ (۳۷)	بلژیک	۴۵ زن و مرد	مداخله: ۲۴/۰۰ ± ۵/۴۰ شاهد: ۲۴/۰۰ ± ۴/۰۰	مداخله (۲۹ نفر): ۴۷/۰۰ ± ۲/۰۰ شاهد (۱۶ نفر): ۵۰/۰۰ ± ۳/۰۰	TNF-a IL-10	دوازده هفته پنج جلسه	تمرین ترکیبی (استقامتی و مقاومتی) گروه مداخله تمرینی: گزارش نشده است. گروه شاهد: بدون فعالیت ورزشی است.	کاهش افزایش
کردی و همکاران ۲۰۱۴ (۲۸)	ایران	۳۵ زن و مرد	مداخله ۱: ۲۴/۹۲ ± ۲/۷۶ مداخله ۲: ۳۳/۹۹ ± ۵/۷۸ مداخله ۳: ۲۴/۰۱ ± ۳/۲۵ شاهد: ۲۴/۴۴ ± ۴/۷۸	مداخله (۹ نفر): ۳۵/۸۰ ± ۸/۴۲ مداخله (۸ نفر): ۳۱/۳۳ ± ۸/۲۱ مداخله (۱۰ نفر): ۳۳/۹۱ ± ۷/۹۴ شاهد (۸ نفر): ۳۳/۶۳ ± ۶/۹۹	TNF-a IL-10	هشت هفته چهار جلسه	تمرین ترکیبی (استقامتی و مقاومتی) گروه مداخله تمرینی: تمرین استقامتی با شدت ۴۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب و تمرین مقاومتی با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر یک تکرار بیشینه است. گروه شاهد: بدون فعالیت ورزشی است.	کاهش کاهش
مقصودی و همکاران ۲۰۱۲ (۱۸)	ایران	۲۹ زن و مرد	مداخله ۱: ۲۵/۴۰ ± ۳/۹۰ مداخله ۲: ۲۳/۲۰ ± ۳/۳۰ شاهد ۱: ۲۴/۲۰ ± ۲/۲۰ شاهد ۲: ۲۶/۲۰ ± ۴/۰۹	مداخله (۸ نفر): ۳۴/۳۰ ± ۵/۹۰ مداخله (۹ نفر): ۳۲/۷۰ ± ۶/۰۱ شاهد (۷ نفر): ۳۴/۰۰ ± ۴/۶۰ شاهد (۵ نفر): ۲۶/۲۰ ± ۳/۱۰	TNF-a IL-10	هشت هفته سه جلسه	تمرین ترکیبی (هوازی و قدرتی) گروه مداخله تمرینی: تمرین هوازی با شدت ۴۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب و تمرین قدرتی با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه است. گروه شاهد: بدون فعالیت ورزشی است.	کاهش کاهش

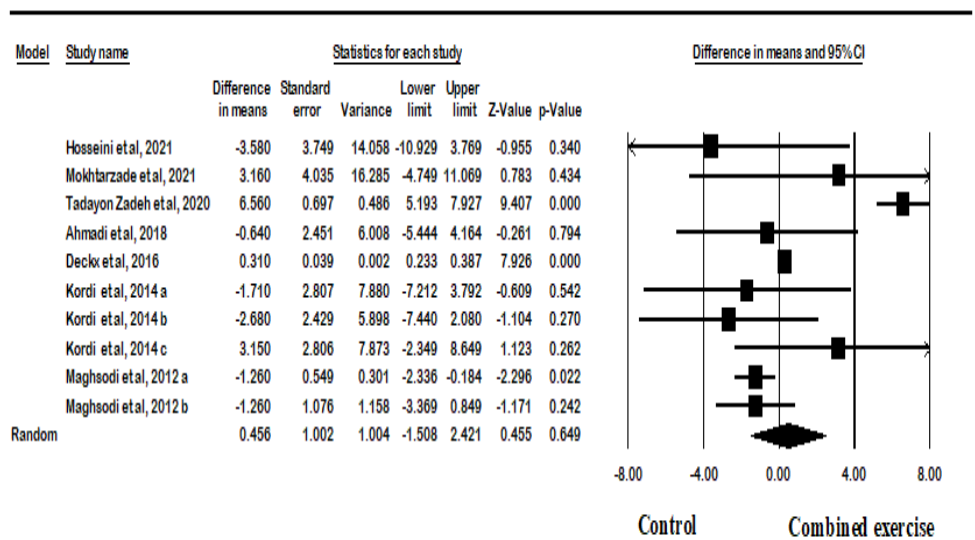
Meta Analysis



Meta Analysis

شکل ۲: نمودار فارست پلات، اثر تمرینات ترکیبی بر TNF-a در بیماران مبتلا به MS

Meta Analysis



Meta Analysis

شکل ۳: نمودار فارست پلات، اثر تمرینات ترکیبی بر IL-10 در بیماران مبتلا به MS

بحث

مولتیپل اسکلروزیس یک اختلال التهابی - خودایمنی مزمن دستگاه عصبی مرکزی است که با عدم تعادل میان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی، از جمله TNF- α و IL-10، همراه است و این ناهنجاری‌های ایمنی در پیشرفت پاتوفیزیولوژیک بیماری نقش دارند. مطالعه‌های پیشین به این نتیجه رسیده‌اند که فعالیت بدنی منظم می‌تواند از طریق تعدیل پاسخ‌های ایمنی، به کاهش التهاب مزمن کمک کند و ممکن است به‌عنوان یک مداخله مکمل در بیماران MS مفید باشد (۲۰). لذا هدف مطالعه حاضر تعیین و بررسی اثر تمرینات ترکیبی بر فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین ۱۰ در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس بود.

نتیجه این مطالعه با نتایج پژوهش احمدی و همکاران (۱۷)، دککس و همکاران (۳۷) و کردی و همکاران (۳۸) همسو است. احمدی و همکاران گزارش دادند که پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی تغییر معنی‌دار در TNF- α در بیماران مبتلا به MS وجود ندارد (۱۷). در مطالعه دککس و همکاران، اعلام کردند که ۱۲ هفته تمرین ترکیبی موجب بهبود TNF- α در بیماران مبتلا به MS نمی‌شود (۳۷). همچنین کردی و همکاران دریافتند که ۸ هفته تمرین ترکیبی موجب تغییر غیرمعنی‌دار TNF- α در بیماران مبتلا به MS گردید (۲۸). در یک مطالعه فراتحلیل خلفی و همکاران، ۱۶ مطالعه و ۶۸۷ بیمار مبتلا به MS را مورد سنجش قرار دادند و گزارش کردند که تمرینات ورزشی تأثیر معنی‌داری را در TNF- α ایجاد نمی‌کند (۱۹)، اما نتیجه

این مطالعه با نتایج پژوهش مختارزاده و همکاران (۱۶)، فرامرزی و همکاران (۳۹) و مقصودی و همکاران (۱۸) ناهمسو است. مختارزاده و همکاران نتایج آنها نشان داد که ۲۴ هفته تمرین ترکیبی موجب بهبود TNF- α در بیماران مبتلا به MS گردید (۱۶). همچنین فرامرزی و همکاران، پیشنهاد کردند که ۱۲ هفته تمرین ترکیبی موجب کاهش معنی‌دار TNF- α در بیماران مبتلا به MS می‌شود (۳۹). در مطالعه دیگر، مقصودی و همکاران بیان کردند که تمرین ترکیبی با بهبود TNF- α در بیماران مبتلا به MS همراه است (۱۸). دلایل تفاوت در نتایج را می‌توان به شدت تمرینات، متفاوت بودن تعداد جلسات تمرینی، دامنه سنی، شرایط روحی و روانی بیماران، شدت بیماری، اصول تغذیه‌ای مناسب، خستگی و کیفیت خواب بیماران بیان کرد.

TNF- α در بیماران MS نقش دوگانه‌ای دارد، زیرا از یک طرف افزایش آن با تخریب میلین همراه است و از طرف دیگر، این عامل نقش حفاظتی روی اعصاب از طریق افزایش تکثیر الیگودندروسیت‌ها و تحریک بازسازی میلین دارد (۴۰). یک توضیح احتمالی می‌تواند وجود دو راه سیگنالینگ متفاوت به وسیله دو گیرنده مختلف TNF- α باشد. احتمال دارد ورزش موجب القای فعالیت خوب التهابی گیرنده P75 شود که از طریق رشد و تکثیر سلول القا می‌شود (۴۰). سازوکارهای احتمالی عمل حمایت‌کننده نورونی TNF- α از طریق القای سوپراکسیداز (۴۰)، محافظت نورون‌ها از گونه‌های اکسیژن واکنشی و پایداری کالبدین است (۴۱).

نتیجه این مطالعه با نتایج پژوهش مطالعات احمدی و همکاران (۱۷)، دککس و همکاران (۳۷) و کردی و همکاران (۳۸) همسو است. احمدی و همکاران گزارش دادند که پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی تغییر معنی‌دار در IL-10 در بیماران مبتلا به MS مشاهده نکردند (۱۷). در مطالعه دککس و همکاران بیان کردند که ۱۲ هفته تمرین ترکیبی موجب بهبود IL-10 در بیماران مبتلا به MS نشد (۳۷). همچنین کردی و همکاران دریافتند که ۸ هفته تمرین ترکیبی موجب تغییر غیرمعنادار IL-10 در بیماران مبتلا به MS می‌شود (۳۸). در یک مطالعه فراتحلیل خلفی و همکاران، ۱۶ مطالعه و ۶۸۷ بیمار مبتلا به MS را بررسی نمودند و مشاهده کردند که تمرینات ورزشی تأثیر معنی‌دار را در IL-10 ایجاد نکرد (۱۹)، اما نتیجه این مطالعه با نتایج پژوهش مطالعات حسینی و همکاران (۳۴)، مختارزاده و همکاران (۱۶)، تدین زاده و همکاران (۳۵) و مقصودی و همکاران (۱۸) ناهمسو است. حسینی و همکاران بیان کردند که ۸ هفته تمرین ترکیبی موجب بهبود IL-10 در بیماران مبتلا به MS گردید (۳۴). در مطالعه دیگر یافته‌های مختارزاده و همکاران نشان داد که ۲۴ هفته تمرین ترکیبی موجب افزایش معنی‌دار IL-10 در بیماران مبتلا به MS گردید (۱۶). همچنین در مطالعه تدین زاده و همکاران گزارش شد که ۸ هفته تمرین ترکیبی موجب افزایش معنی‌دار IL-10 در بیماران مبتلا به MS می‌شود (۳۵). در مطالعه دیگر، مقصودی و همکاران بیان کردند که تمرین ترکیبی موجب بهبود IL-10 در بیماران مبتلا به MS

شد (۱۸). دلایل تفاوت در نتایج را می‌توان به شدت تمرینات، متفاوت بودن تعداد جلسات تمرینی، دامنه سنی شرایط روحی و روانی بیماران، شدت بیماری، اصول تغذیه‌ای مناسب، خستگی و کیفیت خواب بیماران چنین بیان کرد.

IL-10 بیشتر در پاسخ به افزایش سایتوکین‌های التهابی، در جهت سرکوب آنها افزایش می‌یابد. یکی از دلایل افزایش IL-10 پس از تمرین، افزایش اکسیداسیون چربی و در نتیجه کاهش بافت چربی از جمله چربی احشایی است (۴۲). نشان داده شده است که کاهش در توده چربی همراه با کاهش نفوذ ماکروفاژها به درون بافت چربی و تبدیل منوسیت‌های ماکروفاژی نوع M1 به فنوتیپ مونوسیت‌های ماکروفاژی نوع M2 همراه است، سایتوکین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 افزایش یافته و سایتوکین‌های پیش‌التهابی کاهش می‌یابند (۴۲). تمرین باعث افزایش سوخت و ساز عضلانی شده و منجر به بالا رفتن IL-6 در عضله و خون می‌شود. افزایش IL-6 باعث افزایش IL-10 می‌شود (۴۳). یکی دیگر از مکانیسم‌های احتمالی در افزایش IL-10 در پی فعالیت ورزشی منظم، تعادل بین سایتوکین‌های ترشح شده از سلول‌های Th1 و Th2 است که فعالیت ورزشی منظم می‌تواند باعث ایجاد تنظیم افزایشی در تولید سایتوکین‌های ترشح شده از سلول‌های Th2 و تنظیم کاهشی نسبی در سایتوکین‌های ترشح شده از سلول‌های Th1 شود که در نهایت، به بالا رفتن سایتوکین‌های ضدالتهابی، از جمله IL-10 منجر می‌شود (۴۴).

تعداد جلسات تمرینی، شرایط روانی و جسمانی بیماران و ویژگی‌های جمعیت مطالعه است. با توجه به نتایج این متآنالیز، می‌توان گفت که تمرینات ترکیبی ورزشی به صورت کوتاه‌مدت اثر معنی‌داری بر TNF- α و IL-10 در بیماران مبتلا به MS ندارند، اما بررسی دقیق‌تر پروتکل‌های تمرینی و شرایط فردی بیماران ممکن است به درک بهتر و بهینه‌سازی اثرات تمرینات بر شاخص‌های ایمنی کمک کند. همچنین، کیفیت متوسط بررسی‌ها و ناهمگونی بالای آن‌ها تأکید می‌کند که انجام پژوهش‌های آینده با طراحی‌های تصادفی کنترل‌شده، نمونه‌های بزرگ‌تر و کنترل دقیق متغیرهای همراه ضروری است تا اثر واقعی تمرینات ترکیبی بر شاخص‌های التهابی بیماران مبتلا به MS مشخص شود.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از پژوهشگرانی که با ارایه داده‌های کمی به تکمیل این مطالعه فراتحلیل کمک کردند، سپاسگزاری می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافی در خصوص این مقاله وجود ندارد.

حمایت مالی

این تحقیق هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان تأمین کنند مالی در بخش‌های عمومی و دولتی، تجاری، غیرانتفاعی، دانشگاه یا مراکز تحقیقات دریافت نکرده است.

مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی نیز می‌باشد، تعداد بررسی‌هایی که اثر تمرینات ترکیبی بر TNF-a و IL-10 در بیماران مبتلا به MS را بررسی کردند (۸ مطالعه)، محدود بود، که در این فراتحلیل از پژوهش‌های بالینی استفاده شد. امکان انجام دادن زیرگروه‌های به دلیل محدود بودن بررسی‌ها امکان‌پذیر نبود. سطح ناهمگونی بالا و معنی‌دار در TNF-a و IL-10 ممکن است نشان دهنده‌ی پروتکل‌های تمرینی و شدت تمرین و شدت بیماری آزمودنی‌ها باشد که این موضوع باید در زمان تجزیه و تحلیل داده‌ها در نظر گرفته شود. همچنین نتایج غیرمعنی‌دار بودن مقادیر TNF-a و IL-10 را می‌توان به تفکیک جنسیت و گروه‌های سنی مختلف ارتباط داد. از همین رو پیشنهاد می‌گردد که در پژوهش‌های مروری آینده برای دستیابی به نتایج دقیق‌تر لازم است محدودیت‌های غیرقابل کنترل در این مطالعه از قبیل؛ تفکیک جنسیت، دامنه سنی، شرایط روحی و روانی بیماران، شدت بیماری، اصول تغذیه‌ای مناسب، خستگی و کیفیت خواب بیماران را می‌توان مدنظر گرفت.

نتیجه‌گیری

متآنالیز حاضر نشان داد که تمرینات ترکیبی ورزشی، شامل تمرینات هوازی و مقاومتی، در بیماران مبتلا به MS باعث تغییر غیر معنی‌دار در شاخص‌های التهابی TNF- α و IL-10 شد. با این حال، برخی پژوهش‌های فردی گزارش کردند که تمرینات طولانی‌مدت یا با شدت بالاتر می‌تواند باعث بهبود این فاکتورهای ایمنی شود، که نشان‌دهنده نقش متغیرهایی مانند مدت مداخله، شدت و

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش ماحصل طرح تحقیقاتی با کد اخلاق

IR.ARAKU.REC.1403.105 از دانشگاه اراک می‌باشد.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی و طراحی مطالعه: عباس صارمی،

امید ظفرمند. کسب، تحلیل و تفسیر داده‌ها: عباس صارمی،

امید ظفرمند. تهیه پیش‌نویس دست‌نوشته: عباس صارمی،

امید ظفرمند. بازبینی نقادانه دست‌نوشته برای محتوای

فکری مهم: عباس صارمی، امید ظفرمند. تحلیل آماری: امید

ظفرمند. نظارت بر مطالعه: عباس صارمی.

REFERENCES

- 1.Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018; 391(10130): 1622-36.
- 2.Mashinchi S, Mashinchi S, Arefhosseini SR, Ebrahimi Mameghani M, Yousefzadeh S, Saberi A. Pattern of Diet and Supplement Consumption among Multiple Sclerotic Patients Pre and Post Diagnosis and their Attitudes toward the Effects of these Parameters on Disease Progression. *Journal of Guilan University of Medical Sciences* 2012; 21(84): 1-14.
- 3.Mirmosayyeb O, Shaygannejad V, Bagherieh S, Hosseinabadi AM, Ghajarzadeh M. Prevalence of multiple sclerosis (MS) in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2022; 43(1): 233-41.
- 4.Karimi S, Andayeshgar B, Khatony A. Prevalence of anxiety, depression, and stress in patients with multiple sclerosis in Kermanshah-Iran: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2020; 20(1): 166.
- 5.Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. The need for a strategic therapeutic approach: multiple sclerosis in check. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13: 20406223211063032.
- 6.Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* 2019; 26(1): 27-40.
- 7.Podda J, Tacchino A, Pedullà L, Monti Bragadin M, Battaglia MA, Bricchetto G, Ponzio M. Mind wandering in people with Multiple Sclerosis: A psychometric study. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 58: 103521.
- 8.Podojil JR, Miller SD. Immunopathological mechanisms in multiple sclerosis. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2006; 3(2): 177-84.
- 9.Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM. Combined exercise training reduces IFN- γ and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol* 2010; 10(11): 1415-9.
- 10.Tawfik TZ, Gad AH, Mehaney DA, El Nahrery E, Shehata HS, Hashem H, et al. Interleukins 17 and 10 in a sample of Egyptian relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2016; 369: 36-8.
- 11.Hosseini M, Hosseini M. THE synergistic effect of eight weeks high-intensity interval training and resveratrol consumption on il-10 and tnf- α in diabetic male rats. *Ijdl* 2020; 19(3): 134-42.
- 12.Florindo M. Inflammatory cytokines and physical activity in multiple sclerosis. *ISRN Neurol* 2014; 2014: 151572.
- 13.Soleimani M, Jameie SB, Barati M, Mehdizadeh M, Kerdari M. Effects of coenzyme Q10 on the ratio of TH1/TH2 in experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis in C57BL/6. *Iran Biomed J* 2014; 18(4): 203-11.
- 14.Kaveh F, Faramarzi M, Shafizadeh A, Raisi Z, Hemati farsani Z. The effects of Combine Training Program on Level Adipsin and Insulin Resistance in Female Multiple Sclerosis Patients (MS). *Pars Journal of Medical Sciences* 2022; 19(1): 54-62.
- 15.Kjølhede T, Dalgas U, Gade AB, Bjerre M, Stenager E, Petersen T, Vissing K. Acute and chronic cytokine responses to resistance exercise and training in people with multiple sclerosis. *Scand J Med Sci Sports* 2016; 26(7): 824-34.
- 16.Mokhtarzade M, Molanouri Shamsi M, Abolhasani M, Bakhshi B, Sahraian MA, Quinn LS, Negaresh R. Home-based exercise training influences gut bacterial levels in multiple sclerosis. *Complement Ther Clin Pract* 2021; 45: 101463.
- 17.Ahmadi A, Haghighi AH, Askari R, Nikkhah K. Inefficacy of eight weeks of combined exercise training with the dominance of resistance and coenzyme Q10 supplementation on serum levels of TNF- $\hat{I}\pm$ and IL-10 in patients with multiple sclerosis. *Daneshvar Medicine* 2018; 26(3): 7-14.

18. Maghsodi N, Khosravi N. The effect of a period of selected training (aerobic and resistance) on some cytokines in male and female patients with multiple sclerosis. *Journal of Sport Biosciences* 2012; 4(10): 5-23.
19. Khalafi M, Mohammadi Dinani S, Sadat Hosseini M, Sharifmoradi K. The effect of exercise training on inflammatory markers in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Isfahan Medical School* 2024; 41(749): 1157-69.
20. Bellisario V, Squillacioti G, Ghelli F, Monti MC, Correale L, Montomoli C, Bono R. Inflammation and physical activity in multiple sclerosis patients. A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 2024; 82: 103040.
21. Wang S, Zhou H, Zhao C, He H. Effect of Exercise training on body composition and inflammatory cytokine levels in overweight and obese individuals: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol* 2022; 13: 921085.
22. Abedi A, Ghofrani M, Akbari H. The Effect of regular physical activity on some pre-inflammatory and anti-inflammatory factors in patients with multiple sclerosis: a systematic review study. *Yafteh* 2021; 23(0): 237-58.
23. Behmani E, Hoseini R, Amiri E. The Effect of sport exercises on multiple sclerosis (MS): a review study. *Payavard Salamat* 2021; 14(6): 506-18.
24. Sadegh S, Golestany A. Effects of 10 Weeks of aerobic training in water on chemerin and insulin resistance in women with multiple sclerosis. *QHMS* 2017; 23(3): 226.
25. Zafarmand O, Attarzadeh Hosseini SR. The effect of aerobic training on leptin and acylated ghrelin in overweight and obese people: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology* 2025; 12(2): 28-49.
26. Gaeini AA, Zafarmand O, Hosseini M. The effect of aerobic training on resistin and insulin resistance in type 2 diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Preventive Medicine* 2025; 12(1): 87-106.
27. Saremi A, Zafarmand O. The effect of aerobic exercise on blood flow-dependent vasodilation in adults with metabolic disorders. *A Systematic Review and Meta-analysis* 2024; 2(3): 88-100.
28. Zarreh M, Kazeminasab F, Bahrami Kerchi A, Sharafifard F, Zafarmand O. Differential effects of whey protein supplementation on strength across various muscle groups in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sport Physiology* 2025; 17(67): 79-102.
29. Zafarmand O, Kazeminasab F. The effect of aerobic training on homocysteine and lipid profiles in adults: a systematic review and meta-analysis. *Internal Medicine Today* 2023; 29(4): 191-205.
30. Khalafi M, Malandish A, Rosenkranz SK, Ravasi AA. Effect of resistance training with and without caloric restriction on visceral fat: A systemic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2021; 22(9): e13275.
31. Khalafi M, Alamdari KA, Symonds ME, Nobari H, Carlos-Vivas J. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: systematic review and meta-analysis. *Hormones(Athens)* 2021; 20(1): 23-33.
32. Wen H, Wang L. Reducing effect of aerobic exercise on blood pressure of essential hypertensive patients: A meta-analysis. *Medicine* 2017; 96(11): 6150.
33. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj* 1997; 315(7109): 629-34.
34. Hosseini E, Zolfaghar didani M, Ahmadi B, Khodaei K. The effect of the combined functional training on serum levels of IL-17, IL-10, fatigue, and body composition in multiple sclerosis women. *RJMS* 2021; 28(2): 11-22.

35. Tadayan Zadeh F, Amini H, Habibi S, Shahedi V, Isanejad A, Akbarpour M. The effects of 8-week combined exercise training on inflammatory markers in women with multiple sclerosis. *Neurodegener Dis* 2020; 20(5-6): 212-6.
36. Faramarzi M, Banitalebi E, Raisi Z, Samieyan M, Saberi Z, Mardaniyan Ghahfarrokhi M, et al. Effect of combined exercise training on pentraxins and pro-inflammatory cytokines in people with multiple sclerosis as a function of disability status. *Cytokine* 2020; 134: 155196.
37. Deckx N, Wens I, Nuyts AH, Hens N, De Winter BY, Koppen G, et al. 12 Weeks of Combined Endurance and Resistance Training Reduces Innate Markers of Inflammation in a Randomized Controlled Clinical Trial in Patients with Multiple Sclerosis. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 6789276.
38. Kordi M, Anooshe L, Khodadade S, Maghsodi N, Sanglachi B, Hemmatinafar M. Comparing the effect of three methods of combined training on serum levels of Ghrelin, pro and anti-inflammatory cytokines in multiple sclerosis (MS) patients. *Journal of Zanzan University of Medical Sciences and Health Services* 2013; 22: 39-51.
39. Faramarzi M, Banitalebi E, Raisi Z, Samieyan M, Saberi Z, Mardaniyan Ghahfarrokhi M, et al. Effect of combined exercise training on pentraxins and pro-inflammatory cytokines in people with multiple sclerosis as a function of disability status. *Cytokine* 2020; 134: 155196.
40. Arnett HA, Mason J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting JP. TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci* 2001; 4(11): 1116-22.
41. Cheng B, Christakos S, Mattson MP. Tumor necrosis factors protect neurons against metabolic-excitotoxic insults and promote maintenance of calcium homeostasis. *Neuron* 1994; 12(1): 139-53.
42. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33(Pt 5): 1078-81.
43. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* 2007; 103(2): 693-9.
44. Vahdat H, Mombini H, Eslami Farsani M, Ab Abzadeh S, Barzegar H. Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) on the Levels of Irisin and Interleukin-10 in Overweight Men. *Qom-Univ-Med-Sci-J* 2018; 12(2): 35-44.

The Effect of Combined Exercises on Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin 10 in Patients with Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis

Saremi A¹, Zafarmand O^{2*}

¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran, ²Department of Physical Education and Sports Sciences, School of Humanities, University of Yasouj, Yasouj, Iran.

Received Date: 06 Apr 2025 Accepted Date: 04 Oct 2025

Abstract

Background & aim: Multiple sclerosis is one of the most common diseases of the central nervous system and is caused by the destruction of the myelin sheath. Physical activity, as a practical intervention, plays an important role in increasing tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 in patients with multiple sclerosis; however, there is no general consensus on the most appropriate exercise program. Therefore, the aim of the present study was to determine and examine the effect of combined training on tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 in patients with multiple sclerosis.

Methods: The present study was conducted as a systematic review and meta-analysis. Asystematic search of English and Persian articles published in the databases PubMed, Web of Science, Scopus, SID, and Magiran was performed up to January 2025. The weighted mean difference and 95% confidence interval (CI) were calculated using a random-effects model. Heterogeneity was assessed using the I² test, and publication bias was evaluated through visual inspection of funnel plots and Egger's test.

Results: The results indicated that eight studies involving 256 participants with multiple sclerosis were included in the meta-analysis. Combined training resulted in a non-significant change in TNF-a [WMD= -0.665 (0.168 to -1.499) P=0.118] and IL-10 [WMD= 0.456 (2.421 to -1.508) P=0.649] Compared to the control group, it was found in patients with multiple sclerosis.

Conclusion: The results of the present meta-analysis indicated that combined exercises reduce tumor necrosis factor alpha and increase interleukin 10 in patients with multiple sclerosis and therefore can be suggested as a non-pharmacological and practical intervention for patients with multiple sclerosis.

Keywords: Combined exercises, tumor necrosis factor alpha, interleukin 10, multiple sclerosis.

*Corresponding Author: Zafarmand O, Department of Physical Education and Sports Sciences, School of Humanities, University of Yasouj, Yasouj, Iran.

Email: Omidzafarmand2202@gmail.com

Please cite this article as follows: Saremi A, Zafarmand O. The Effect of Combined Exercises on Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin 10 in Patients with Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Armaghane-danesh* 2025; 30(5): 678-694.

The scientific research journal *Armaghan Danesh*, affiliated with Yasuj University of Medical Sciences, is an open-access publication. All articles published in this journal