

## مقایسه تاثیر برنامه تمرین در آب و مکمل یاری ویتامین D بر مقادیر ویتامین D و hs-CRP سرم در کودکان مبتلا به اختلال طیف اوتیسم

نویسندگان:

سلیمان انصاری کلاجهی<sup>۱</sup>، زهرا حجتی ذی دشتی<sup>۲</sup>، علیرضا علمیه<sup>۳\*</sup>، الهام بیدآبادی<sup>۴</sup>

- ۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران
- ۲- دانشیار، گروه تربیت بدنی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران
- ۳- استادیار، گروه تربیت بدنی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران
- ۴- دانشیار، گروه اعصاب اطفال، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.16, No.4, Winter 2019

## چکیده:

**مقدمه:** مطالعات پیشین نشان می دهند که میزان ویتامین D سرم در کودکان دارای اختلال طیف اوتیسم (ASD) از افراد عادی پایین تر است و با مقدار پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا (hs-CRP) سرم رابطه معکوس دارد. هدف از پژوهش حاضر، مقایسه تاثیر دو روش مکمل یاری ویتامین D و تمرین در آب بر مقادیر ویتامین D و hs-CRP سرم در کودکان مبتلا به ASD بود.

**روش کار:** در این مطالعه، ۳۰ پسر مبتلا به ASD شهر رشت با میانگین سنی  $۲/۸۳ \pm ۱۰/۴۵$  سال به صورت داوطلبانه انتخاب و به طور تصادفی به سه گروه مکمل یاری (۱۰ نفر)، تمرین در آب (۱۰ نفر) و کنترل (۱۰ نفر) تقسیم شدند. شرکت کنندگان در گروه مکمل یاری به مدت ده هفته، یکبار در هفته ۵۰۰۰ واحد مکمل ویتامین D را به صورت خوراکی مصرف می کردند. گروه تمرین در آب به مدت ۱۰ هفته، هفته ای دو جلسه ۶۰ دقیقه ای به تمرین در آب پرداختند. قبل و بعد از ده هفته، میزان ویتامین D و hs-CRP سرم اندازه گیری شد. برای تحلیل داده ها از روش تحلیل کوواریانس با کمک نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ استفاده شد. سطح معناداری آماری  $p < ۰/۰۵$  در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** ده هفته تمرین در آب و مکمل یاری هر دو موجب بهبود میزان hs-CRP سرم در کودکان اوتیسم شد ( $p < ۰/۰۵$ )؛ اما، تنها مداخله مکمل یاری ویتامین D موجب بهبود میزان ویتامین D سرم شد ( $p < ۰/۰۵$ ). مداخله تمرین در آب تاثیر قابل توجهی بر مقدار ویتامین D سرم نداشت.

**نتیجه گیری:** تمرین در آب و مکمل یاری ویتامین D به عنوان روش های درمانی کم هزینه می توانند موجب کاهش میزان hs-CRP و بهبود میزان ویتامین D سرم در کودکان مبتلا به ASD شوند.

**واژگان کلیدی:** اختلال طیف اوتیسم، پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا، کودکان

Pars J Med Sci 2019;16(4):48-56

## مقدمه:

شدن التهاب کاهش می یابد و معمولاً برای اندازه گیری جهانی التهاب سیستمیک مورد استفاده قرار می گیرد [۴]. hs-CRP مقدار بسیار کم CRP را حتی به مقدار  $۰/۵$  میلی گرم در لیتر قابل تشخیص می سازد. مطالعات نشان داده است که این پروتئین در کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم (Autism Spectrum Disorders، ASDs)، به عنوان یک نشانگر التهاب نسبت به

پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا (High sensitive C-reactive protein) یا hs-CRP، یک پروتئین مهم فاز حاد و نشانگر بالینی عفونت و آسیب بافتی است [۱، ۲]. این پروتئین یک پروتئین پلاسمایی محافظتی است که در پاسخ سیستمیک به برخی از انواع التهاب شرکت می کند [۳]. مقدار CRP به سرعت در پاسخ به التهاب بالا رفته و به همان اندازه به سرعت با بر طرف

\* نویسنده مسئول، نشانی: رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم انسانی، گروه تربیت بدنی.

پست الکترونیک: elmieh@iaurasht.ac.ir

تلفن تماس: ۰۹۱۱۳۵۹۱۲۱

اصلاح: ۹۷/۱۱/۱۶ پذیرش: ۹۷/۱۲/۲۵

دریافت: ۹۷/۷/۲۵

کودکان طبیعی بالاتر است [۵] و به نظر می‌رسد یک سازوکار درگیر در نوروپاتولوژی ASD باشد [۳].

ASDs اختلالات جدید نورویولوژیکی هستند که در سه سال اول زندگی ظاهر می‌شوند و تا اواخر دوران زندگی ادامه می‌یابند [۶]. در سال ۲۰۱۴ در ایالات متحده یک نفر از هر ۵۹ کودک، مبتلا به اختلال طیف اوتیسم بودند [۷]. این میزان در ایران حدود یک نفر از هر ۱۰۵ کودک گزارش شده است [۸]. احتمال ابتلای پسران به این اختلال، چهار برابر بیشتر از دختران است [۷]. پاتوفیزیولوژی دقیق و سازوکارهای زیربنایی این اختلالات هنوز مشخص نشده است؛ اما به نظر می‌رسد هم عوامل ژنتیکی و هم عوامل محیطی در ایجاد آن سهیم هستند. شواهدی از افزایش عوامل التهابی از جمله hs-CRP در نمونه خون افراد مبتلا به اوتیسم وجود دارد. سینگ و همکاران نشان دادند که کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم مقدار بالاتری از CRP نسبت به افراد طبیعی دارند [۳]. همچنین خاکزاد و همکاران میزان hs-CRP را بین دو گروه کودکان اوتیسم و سالم ارزیابی کردند و متوجه شدند میانگین غلظت آن در کودکان مبتلا به اوتیسم به طور معناداری نسبت به گروه کنترل بالاتر است [۵].

شواهد دیگری از نقش بالقوه کمبود ویتامین D در بروز ASD وجود دارد. ویتامین D به عنوان بخشی از گروه استروئولها، با افزایش جذب فسفر و کلسیم از روده‌ها و کاهش دفع از کلیه به متابولیسم استخوان‌ها کمک می‌کند [۹]. منبع اصلی ویتامین D، نور خورشید است که از طریق پوست جذب می‌شود. گیرنده‌های ویتامین D در اکثر نقاط مغز وجود دارد. عقیده بر این است که این ویتامین از نورون‌ها محافظت و رشد عصب‌ها را تقویت می‌کند [۱۰]. کمبود این ویتامین با پاتولوژی بیماری‌های شناختی از جمله ASD مرتبط است [۱۱]. به نظر می‌رسد کمبود ویتامین مذکور در دوران بارداری و اوایل کودکی یکی از علل بروز ASD باشد [۱۲-۱۴]. نتایج پژوهش سعد و همکاران نیز نشان داد که ۵۷ درصد از شرکت کنندگان مبتلا به ASD، کمبود ویتامین D و ۳۰ درصد نارسایی ویتامین D داشتند [۱۵].

برخی پژوهشگران در پژوهش خود به بررسی رابطه بین مقدار سرمی ویتامین D و hs-CRP پرداختند؛ زیرا معتقد بودند اگر بین این دو متغیر رابطه‌ای وجود داشته باشد، می‌تواند به درک بهتر سازوکار و نقش احتمالی ویتامین D در کنترل استرس اکسیداتیو و التهاب در ASD کمک کند. در پژوهشی که لالی و همکاران در افراد دارای اختلالات ذهنی انجام دادند، میزان ویتامین D و عوامل خطرزا مانند CRP را اندازه‌گیری کردند. نتایج نشان داد که ۴۵ درصد از افراد شرکت کننده میزان ویتامین D پایینی داشته و مقدار سرمی ویتامین D با hs-CRP همبستگی منفی دارد [۱۶]. نتایج پژوهش انصاری و همکاران نیز نشان داد که hs-CRP رابطه

معکوسی با میزان ویتامین D در کودکان مبتلا به اوتیسم دارد [۱۳].

برخی پژوهشگران پیشنهاد دادند که شاید دوز کافی و مکمل-یاری ویتامین D بتواند اثر مثبتی بر افراد مبتلا به ASD داشته باشد. در این زمینه، سعد و همکاران [۱۵]، فنگ و همکاران [۱۷]، جیا و همکاران [۱۸] و کرلی و همکاران [۱۹]، اثربخشی مکمل-یاری ویتامین D را در افراد مبتلا به اوتیسم بررسی کردند. اندازه-گیری‌های اولیه نشان داد که مقدار ویتامین D سرم در گروه کودکان اوتیسم بسیار کمتر از کودکان سالم است و پس از پایان دوره مکمل یاری، بهبود معناداری در مقدار این ویتامین در سرم مشاهده شد. در مقابل، در زمینه تاثیر مکمل یاری ویتامین D بر hs-CRP مطالعات محدودی در بیماران غیر اوتیسم صورت گرفته است. در مطالعه انجام شده توسط رزاقی و همکاران در مورد مکمل یاری ویتامین D در بیماران دیابتی مشخص شد که ۱۲ هفته مکمل یاری، مقدار hs-CRP سرم را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد [۲۰]؛ اما شانگ ژنگ و همکاران و تابش و همکاران پس از اجرای مکمل یاری ویتامین D تغییری در مقدار سرمی CRP مشاهده نکردند [۲۱، ۲۲].

علاوه بر روش درمانی مکمل یاری، رویکردهای متعددی از جمله دارودرمانی، رژیم، کاردرمانی، موسیقی درمانی و تحلیل رفتار کاربردی برای کاهش مشکلات کودکان دارای اوتیسم ارائه شده است [۲۳، ۲۴]. یکی از روش‌های درمانی امیدوارکننده که در طی سال‌های اخیر توجه متخصصان را جهت بهبود مشکلات رفتاری، روانی و جسمانی کودکان اوتیسم به خود جلب کرده، مداخلات همراه با فعالیت بدنی است [۲۵]. تعدادی پژوهش در زمینه اثر فعالیت بدنی بر التهاب و hs-CRP در افراد سالم و بیمار غیر اوتیسم انجام شده است. نتایج این پژوهش‌ها حاکی از آن است که اجرای منظم فعالیت بدنی، اثرات ضدالتهابی داشته و موجب کاهش مقادیر CRP و hs-CRP می‌شود [۲۸-۲۶].

از طرف دیگر، شواهدی وجود دارد دال بر این که کودکان و بزرگسالانی که دارای فعالیت بدنی زیادی هستند، مقدار ویتامین D سرم بالاتری دارند [۲۹، ۳۰]. بررسی‌ها نشان می‌دهد که پژوهش‌های بسیاری در زمینه ویتامین D و کمبود آن در کودکان اوتیسم انجام شده است، اما مطالعه‌ای در خصوص مداخله فعالیت بدنی و اثر آن بر کمبود ویتامین D و شاخص‌های التهابی از جمله hs-CRP در کودکان مبتلا به ASD انجام نگرفته است. شنا، ورزشی سالم، مفرح و کم‌هزینه است که برای همه افراد در هر سنی، از جمله افراد دارای ناتوانی جذاب است، استقامت قلبی-عروقی را افزایش می‌دهد و درعین حال نسبت به سایر ورزش‌ها، استرس کمتری به مفاصل وارد می‌کند [۳۱]. با توجه به این که غوطه‌وری در آب، اندازه و حجم جریان خون به سمت مغز را

### مداخله مکمل‌یاری ویتامین D:

به افراد شرکت‌کننده در گروه مداخله، ۱۰ عدد پرل خوراکی ۵۰۰۰ واحد ویتامین D (ساخت شرکت دانا)، هر هفته یک‌بار داده شد تا در وعده بعد از شام مصرف کنند.

### مداخله تمرین در آب:

برای همه کودکان فرم رضایت‌نامه معتبر گرفته شد و تمامی ۱۰ کودک حاضر در گروه تمرین در آب، توسط فوق تخصص اعصاب و روان معاینه شدند و باتوجه به احراز سلامتی جسمی‌شان توسط پزشک، گواهی شرکت در جلسات آموزشی داده شد. این کودکان پس از ساعات رسمی آموزش در موسسات اوتیسم، ساعت ۴ تا ۵ بعدازظهر روزهای یکشنبه و پنجشنبه در جلسات تمرین در آب شرکت کردند. پژوهش در استخر آرسن میناسیان سازمان بهزیستی شهرستان رشت اجرا شد. در زمان پژوهش، استخر کاملاً در اختیار افراد حاضر در پژوهش قرار داشت. دمای آب بین ۲۷ تا ۲۸ درجه در تمامی جلسات تثبیت شد.

برنامه تمرین در آب بر اساس یک مداخله گروهی و شامل ۱۰ هفته و دو روز در هفته (مجموعاً ۲۰ جلسه) بود. پیشنهاد شده است که حداقل جلسات تمرین در آب برای تاثیر روی کودکان دارای ناتوانی، هشت هفته و حداقل دو روز در هفته باشد [۳۳]. هر جلسه تمرین به مدت ۶۰ دقیقه، شامل پنج دقیقه گرم‌کردن (تشکیل یک دایره، راه رفتن در جهت ساعت‌گرد و پادساعت‌گرد)، ۲۰ دقیقه تمرین هوازی (تمرین پای کوال در عرض استخر با کمک تخته شنا و نودل، دویدن درجا، پرش)، ۲۰ دقیقه تمرین قدرتی (حرکات دور کردن، نزدیک‌کردن، خم‌کردن و باز کردن دست‌ها و پاها) با استفاده از مقاومت آب، ۱۰ دقیقه شنای آزاد (آوردن شیء از کف استخر، عبور از حلقه هولاهوپ و بازی با سایر کودکان) و ۵ دقیقه سرد کردن (مشابه مرحله گرم‌کردن) اجرا شد [۳۴]. این برنامه تحت نظر پژوهشگران، دو دانشجوی ارشد تربیت‌بدنی و با حضور دو دانشجوی کارشناسی کاردرمانی برای کمک در فرایند آموزش و حفظ نسبت ۱ به ۲ مربی به کودک و اطمینان از ایمنی اجرا شد. از پدران خواسته شد تا در جلسات تمرین حاضر باشند و در مواقع لزوم با نظر پژوهشگران وارد آب شده و در برنامه مداخله شرکت کنند. برخی فعالیت‌ها بین دو شرکت‌کننده انجام می‌شد تا تعامل بین افراد بیشتر شود. به دلایل ایمنی دو ناجی غریق در هر جلسه حضور داشتند [۳۵]. از والدین هر سه گروه خواسته شد رژیم غذایی و دارویی فرزندان خود را طبق روال معمول در طی مطالعه حفظ کنند.

افزایش می‌دهد و موجب بهبود عملکرد مغز در تکالیف شناختی در کودکان به‌ویژه کودکان اوتیسم می‌شود، آموزش شنا به کودکان اوتیسم یک ضرورت محسوب می‌شود [۳۲]. از این رو، هدف پژوهش حاضر مقایسه دو روش مکمل‌یاری ویتامین D و برنامه تمرین در آب بر مقادیر ویتامین D و hs-CRP سرم در کودکان مبتلا به ASD بود.

### روش کار:

این مطالعه، یک پژوهش نیمه‌آزمایشی با دو گروه تجربی و یک گروه کنترل بود که طی ده هفته در قالب طرح پیش‌آزمون-پس-آزمون گروه‌های تصادفی شده در فصل بهار سال ۱۳۹۷ انجام شد. این مطالعه دارای کد اخلاق IR.IAU.RASHT.REC.1396.99 و کد کارآزمایی بالینی IRCT20180503039517N1 است. جامعه آماری پژوهش را ۳۴ کودک پسر ۱۴-۶ سال مبتلا به ASD عضو موسسه خیریه انجمن اوتیسم گیلان تشکیل می‌دادند. حجم نمونه نیز برابر با حجم جامعه مورد پژوهش بود؛ اما در طی مراحل پژوهش چهار کودک به علت غیبت بیش از دو جلسه برنامه تمرین از پژوهش کنار گذاشته شدند. همچنین، از آن جایی که شیوع این اختلال در پسران چهار برابر دختران تخمین زده می‌شود، به دلیل نداشتن دسترسی به نمونه کافی از دختران و محدودیت ارائه تمرین در آب برای هر دو جنسیت، تنها از پسران به‌عنوان آزمودنی استفاده شد.

### معیارهای ورود به مطالعه شامل: پسر بودن، قرار داشتن در

محدوده سنی بین ۱۴-۶ سال، رضایت به ورود در مطالعه، عدم مصرف مکمل ویتامین D در طی سه ماه گذشته و تایید ابتلا به ASD توسط روان‌پزشک متخصص بود.

### معیارهای خروج از مطالعه شامل: مصرف داروهایی که بر

متابولیسم ویتامین D اثر دارند، ابتلا به بیماری هیپو یا هیپرتیروئیدیسم، ابتلا به بیماری ایبی همچون سرماخوردگی در دوره پژوهش، داشتن ترس از آب و غیبت بیش از دو جلسه در نظر گرفته شد.

ابتدا در یک جلسه مقدماتی، هدف از اجرای مطالعه و نحوه مصرف مکمل ویتامین D برای والدین همه کودکان شرکت‌کننده در طرح تشریح شد. همچنین قبل از شرکت در مطالعه، با توجه به این که همه کودکان حاضر در مطالعه با والدین خود زندگی می‌کردند از والدین رضایت آگاهانه اخذ شد. سپس ۳۰ نفر داوطلب به‌طور تصادفی به سه گروه مکمل‌یاری ویتامین D (۱۰ نفر)، تمرین در آب (۱۰ نفر) و کنترل (۱۰ نفر) تقسیم شدند.

## ابزار جمع آوری داده های پژوهش:

برای جمع آوری اطلاعات مربوط به سن، تاریخچه پزشکی و علائم بالینی، داروهای مورد استفاده، مشکلات و حساسیت‌های گوارشی همه کودکان از فرم اطلاعات فردی استفاده شد. برای اندازه‌گیری قد و وزن شرکت‌کنندگان، از دستگاه سکا (SECA) ساخت کشور آلمان استفاده شد. وزن و قد افراد به ترتیب با خطای ۰/۱ کیلوگرم و ۰/۲ سانتی‌متر، در حالی که حداقل پوشش را داشتند دو مرتبه اندازه‌گیری و میانگین آن دو ثبت شد. از کیت آزمایشگاهی دیاسورین ساخت کشور آمریکا برای اندازه‌گیری میزان ویتامین D و از کیت آزمایشگاهی پارس‌آزمون ساخت کشور ایران برای سنجش مقدار hs-CRP استفاده شد. تمام اندازه‌گیری‌ها در آزمایشگاه رازی رشت، یک بار قبل و یک بار بعد از ۱۰ هفته مکمل‌یاری انجام گرفت. در هر روز به ۵ نفر مبتلا به اوتیسم نوبت داده شد تا در صورت بی‌قراری فرصت لازم برای آرام کردن آنها امکان‌پذیر باشد. تمام اندازه‌گیری‌ها بین ساعات ۷ تا ۹ صبح به صورت ۱۲ ساعت ناشتا و با حضور والدین و سه نفر خونگیر با سابقه به صورت نمونه خون وریدی بازویی به میزان ۵ میلی‌لیتر با کمک سرنگ در حال نشسته روی صندلی انجام شد. سپس سرم خون‌های جمع‌آوری شده در اسرع وقت با استفاده از سانتریفیوژ در دور ۳۵۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتیگراد جداسازی شده و به منظور به حداقل رساندن ضریب تغییرات بین روز خون‌گیری تا روز انجام آزمایش واحد روی تمام نمونه‌ها، در فریزر در دمای ۲۰c- نگهداری شدند.

## تجزیه و تحلیل‌های آماری:

برای تجزیه و تحلیل داده‌های به‌دست آمده در این پژوهش، از آمار توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) و آمار استنباطی (آزمون تحلیل کوواریانس برای مقایسه متغیرهای مورد پژوهش در سه گروه و از آزمون تعقیبی بونفرونی برای ارزیابی تفاوت بین گروه‌های مورد مطالعه) نرم افزار spss در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ استفاده شد. همچنین برای اطمینان از نرمال بودن توزیع داده‌ها و همگنی واریانس‌ها به ترتیب آزمون کالموگروف-اسمیرنف و آزمون لوین کمک گرفته شد.

## یافته‌ها:

مشخصات توصیفی و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها در گروه‌های تجربی و کنترل، قبل و پس از برنامه تمرینی و مکمل‌دهی در جدول ۱، به صورت میانگین و انحراف استاندارد ارایه شده‌اند. نتایج آزمون‌های کلموگروف-اسمیرنوف و لوین به ترتیب حاکی از نرمال بودن توزیع داده‌های مربوط به سن، قد، وزن، شاخص

توده بدنی، مقدار سرمی ویتامین D و hs-CRP و تجانس واریانس آن‌ها است (p>۰/۰۵).

از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه برای بررسی تفاوت میانگین‌های سه گروه در پیش‌آزمون استفاده شد. براساس نتایج تحلیل مذکور بین متغیرهای مورد بررسی در سه گروه در ابتدای پژوهش اختلاف آماری معناداری وجود نداشت و گروه‌ها از این نظر همسان بودند (p>۰/۰۵). نتایج آزمون کوواریانس در سه گروه مورد مطالعه در جدول ۲ مشاهده می‌شود.

نتایج آزمون کوواریانس نشان داد که در متغیرهای ویتامین D و پروتئین واکنشی C بین سه گروه مورد مطالعه، از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری وجود دارد (p<۰/۰۵). از این رو جهت مشخص شدن نقطه تفاوت بین گروه‌های مورد مطالعه از آزمون تعقیبی بونفرونی و همچنین برای مشخص کردن محل تفاوت در درون هر گروه از آزمون تی همبسته استفاده شد که نتایج در جدول ۳ ارایه شده است.

نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که در متغیر پروتئین واکنشی C بین گروه‌های مکمل‌یاری و تمرین در آب تفاوت معناداری وجود ندارد (p>۰/۰۵)، اما تفاوت معناداری بین گروه‌های مکمل‌یاری و تمرین در آب با گروه کنترل مشاهده شد (p<۰/۰۵). همچنین نتایج این آزمون در رابطه با مقدار ویتامین D، نشان‌گر تفاوت معنادار بین تمام گروه‌های مورد مطالعه به جز بین دو گروه تمرین و کنترل بود (p<۰/۰۵). از این رو، با استناد به یافته‌های مذکور مشخص می‌شود که بین استفاده از مکمل‌یاری ویتامین D و تمرین در آب تفاوتی در جهت تغییر در مقادیر پروتئین واکنشی C وجود ندارد و هر دو گروه در این مورد بر متغیر مذکور مؤثرند، اما در رابطه با مقدار ویتامین D نتایج نشان داد که مکمل‌یاری ویتامین D تغییرات قابل توجهی نسبت به پیش‌آزمون ایجاد کرده که باعث ایجاد تفاوت معنادار با سایر گروه‌ها شده است. از آن جا که تمرین در آب نیز آثار مثبتی بر مقدار ویتامین D داشته است، باعث ایجاد تفاوت معنادار با گروه کنترل شده است. این یافته‌ها مشخص کردند که هر دو مداخله مکمل‌یاری و تمرین در آب بر مقدار ویتامین D اثر معناداری داشتند که این آثار در مورد مصرف مکمل‌یاری مشهودتر بود. همچنین از آزمون تی همبسته برای بررسی درون‌گروهی متغیرهای مورد مطالعه استفاده شد. نتایج آزمون تی همبسته نشان داد که بین نتایج پیش‌آزمون و پس‌آزمون گروه‌ها در متغیرهای پروتئین واکنشی C و مقدار ویتامین D تفاوت آماری معناداری وجود دارد (p<۰/۰۵) که مقدار این تفاوت در مورد متغیر پروتئین واکنشی C در گروه تمرین در آب نسبت به سایر گروه‌ها بیشتر بود. همچنین مقدار این تفاوت در مورد مقدار ویتامین D در گروه مکمل‌یاری نسبت به سایر گروه‌ها مشهودتر بود.

جدول ۱: مشخصات توصیفی و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها به تفکیک سه گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه‌ها (پیش‌آزمون)			گروه‌ها (پس‌آزمون)		
	تمرین در آب mean±SD	مکمل‌یاری mean±SD	کنترل mean±SD	تمرین در آب mean±SD	مکمل‌یاری mean±SD	کنترل mean±SD
سن (سال)	۱۰,۵۰ ± ۳,۱۰	۱۰,۴۰ ± ۲,۷۱	۱۰,۴۰ ± ۳,۱۳	-	-	-
قد (سانتیمتر)	۱۵۴,۵۰ ± ۱۲,۳۸	۱۵۰,۸۰ ± ۹,۶۲	۱۵۲,۰۰ ± ۱۲,۳۲	-	-	-
وزن (کیلوگرم)	۶۰,۱۰ ± ۹,۴۳	۵۹,۶۰ ± ۱۰,۰۲	۵۷,۵۰ ± ۱۱,۳۷	-	-	-
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	۲۵,۰۵ ± ۱,۸۸	۲۶,۰۸ ± ۲,۹۲	۲۴,۶۴ ± ۱,۴۲	-	-	-
hs-CRP (نانوگرم/میلی لیتر)	۳,۷۳ ± ۱,۷۷	۳,۶۳ ± ۱,۲۶	۳,۴۹ ± ۱,۹۷	۳,۴۶ ± ۱,۸۹	۱,۸۲ ± ۰,۵۵	۱,۳۵ ± ۰,۵۰
ویتامین D (نانوگرم/میلی لیتر)	۱۲,۰۷ ± ۵,۱۵	۱۳,۰۶ ± ۴,۵۲	۱۲,۷۹ ± ۶,۴۴	۱۲,۸۵ ± ۶,۱۲	۲۷,۲۸ ± ۴,۹۹	۱۷,۱۰ ± ۶,۵۷

SD: standard deviation

جدول ۲: نتایج آزمون کوواریانس متغیرهای مورد مطالعه

متغیرها	منابع تغییر	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	معناداری	مقدار اثر	توان آزمون
hs-CRP	پیش‌آزمون	۱۹,۰۲	۱	۱۹,۰۲	۲۶,۹۸	۰,۰۰۱	۰,۵۰۹	۰,۹۹۹
	گروه	۲۷,۰۹	۲	۱۳,۵۴	۱۹,۲۲	*۰,۰۰۱	۰,۵۹۷	۱,۰۰۰
	خطا	۱۸,۳۲	۲۶	۰,۷۰۵	-	-	-	-
ویتامین D	پیش‌آزمون	۶۷۰,۴۹	۱	۶۷۰,۴۹	۱۸۱,۱۹	۰,۰۰۱	۰,۸۷۵	۱,۰۰۰
	گروه	۱۳۱۶,۴۷	۲	۶۵۸,۲۳	۱۷۸,۸۸	*۰,۰۰۱	۰,۹۳۲	۱,۰۰۰
	خطا	۳۱۶,۳۰	۲۶	۱۲,۱۶	-	-	-	-

\*معناداری آماری در سطح ( $p < 0,05$ ).

جدول ۳: نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی بین گروهی و تی همبسته درون گروهی متغیرهای مورد مطالعه

متغیرها	گروه	نتایج بین گروهی (بونفرونی)			نتایج درون گروهی (تی همبسته)		
		اختلاف میانگین	خطای استاندارد	معناداری	گروه	T	
hs-CRP	مکمل - تمرین	۰,۵۱۹	۰,۳۷۶	۰,۵۲۵	تمرین	۴,۹۶	*۰,۰۰۱
	مکمل - کنترل	-۱,۷۰	۰,۳۷۶	*۰,۰۰۱	مکمل	۴,۵۰	*۰,۰۰۱
	تمرین - کنترل	-۲,۲۲	۰,۳۷۶	*۰,۰۰۱	کنترل	۰,۲۵۸	۰,۸۰۳
ویتامین D	مکمل - تمرین	۹,۲۹	۱,۵۶۵	*۰,۰۰۱	تمرین	-۱۳,۸۴	*۰,۰۰۱
	مکمل - کنترل	۱۴,۱۸	۱,۵۶۰	*۰,۰۰۱	مکمل	-۳,۱۷	*۰,۰۱۱
	تمرین - کنترل	۴,۸۸	۱,۵۶۲	*۰,۰۱۳	کنترل	-۰,۲۶۶	۰,۷۹۶

نتایج آزمون در سطح معناداری ( $p < 0,05$ ).**بحث:**

هدف مطالعه حاضر، مقایسه اثر دو روش تمرین در آب و مکمل-یاری ویتامین D بر میزان سرمی ویتامین D و شاخص التهابی hs-CRP در کودکان ۱۴-۶ ساله مبتلا به ASD بود. با مرور پژوهش‌های گذشته به نظر می‌رسد این اولین پژوهشی است که

اگرچه پژوهش‌های بسیاری روی افراد مبتلا به ASD متمرکز شده‌اند، ولی هنوز در زمینه رویکردها و راهبردهای درمانی و اثرات آن بر این گروه از افراد کمبود پژوهش احساس می‌شود.

در زمینه مداخله تمرین در آب و مکمل‌یاری ویتامین D روی شاخص التهابی در گروه کودکان اوتیسم اجرا شده است. بر اساس اولین یافته پژوهش حاضر، ۱۰ هفته مکمل‌یاری ویتامین D، موجب بهبود معنادار میزان سرمی ویتامین D در پسران دارای ASD شد؛ اما تفاوت معناداری در گروه‌های تمرین در آب و کنترل مشاهده نشد. پژوهش حاضر، همسو با یافته‌های سعد و همکاران، فنگ و همکاران [۱۷]، جیا و همکاران [۱۸] و کیرلی و همکاران [۱۹] است. این پژوهشگران گزارش کرده اند که مکمل‌یاری ویتامین D در گروه کودکان مبتلا به ASD موجب بهبود میزان ویتامین D سرم می شود. اما در زمینه تأثیر ورزش، مشابه با تاثیر مکمل‌یاری ویتامین D به‌طور واضح در گروه‌های مختلف به‌ویژه افراد مبتلا به ASD مطالعه ای صورت نگرفته است [۳۶]. در یک بررسی گزارش شده است که ورزشکاران دارای مقدار بالایی از متابولیت‌های ویتامین D هستند. فرض بر این است که اولاً کاهش فسفات سرم می‌تواند بر میزان ویتامین D سرم اثر بگذارد. به عبارت دیگر، فسفات می‌تواند تولید ویتامین D فعال شده را از طریق یک سازوکار بازخورد منفی کاهش دهد. در ثانی، کاهش در میزان کلسیم یونیزه شده در هنگام ورزش ممکن است موجب تحریک ترشح هورمون پاراتیروئید شده و در نتیجه سنتز کلسی‌تریول (فرم فعال ویتامین D) کلیه را فعال کند [۲۹]. تنها پژوهش اجرا شده در این زمینه، مربوط به ایلی و همکاران در سال ۲۰۱۶ است. در این مطالعه تأثیر ۶۰ دقیقه ورزش شنا برای مدت چهار هفته روی میزان ویتامین D موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شد. نتیجه پژوهش نشان داد که شنا کردن می‌تواند شکل‌گیری و وضعیت ویتامین D را بهبود داده و در نتیجه پیامدها و مشکلات بیماری دیابت کاهش یابد [۳۷]. نتیجه پژوهش مذکور که تمرین در آب موجب بهبودی قابل توجه میزان سرمی ویتامین D نمی‌شود با پژوهش حاضر هم سو نیست.

ویتامین D در انسان، از دو منبع اصلی نور آفتاب و غذا دریافت می‌شود و دارای چندین عملکرد مهم است. این ویتامین یک هورمون فعال در کل بدن است که نه تنها در تنظیم متابولیسم کلسیم و فسفات اهمیت دارد، بلکه در رشد عصبی، تنظیم ایمنی (از جمله سیستم ایمنی مغز)، آنتی‌اکسیداسیون، آنتی‌آپوپتوز، تمایز عصبی و تنظیم ژن نقش دارد [۱۲]. شواهد نشان می‌دهند که گیرنده‌های ویتامین D در بافت‌های مختلف وجود دارد و در بدن انسان به خصوص مغز اثرات مثبتی می‌گذارد. کمبود ویتامین D در سلامتی بسیار اهمیت دارد، گرچه سازوکار دقیق شیوع بالای کمبود این ویتامین در افراد مبتلا به ASD هنوز مشخص نیست، اما رژیم غذایی و عدم وجود نور آفتاب به‌عنوان عوامل اصلی بیان می‌شوند. مصطفی و الیادی گزارش دادند که کمبود ویتامین D

می‌تواند در فرآیند تولید آنتی‌بادی در بیماران ASD نقش داشته باشد [۳۸]. پاتریک و ایمس بیان کردند که کمبود ویتامین D ممکن است روی غلظت سروتونین، اکسی‌توسین و وازوپرسین در مغز تأثیر بگذارد [۳۹]. کنیل پیشنهاد کرد که ویتامین D می‌تواند شدت علائم اوتیسم را از طریق اعمال ضدالتهابی، افزایش سلول‌های تنظیمی-T و اثرات ضدایمنی و تنظیم‌کننده گلوکوکورتیکوئیدها کاهش داده و در نتیجه به کاهش خطر ابتلا به اوتیسم کمک می‌کند. البته سازوکار کمبود ویتامین D هنوز نیاز به بررسی بیشتر در پژوهش‌های آتی دارد [۱۲].

با توجه به یافته دوم پژوهش حاضر، هر دو مداخله مکمل‌یاری و تمرین در آب موجب کاهش متغیر hs-CRP شده‌اند و نسبت به گروه کنترل، بهبود قابل توجهی از نظر آماری داشته‌اند. اگرچه بررسی‌ها نشان می‌دهد که پژوهشی در زمینه اثر مکمل‌یاری یا فعالیت ورزشی بر شاخص التهابی در کودکان مبتلا به ASD انجام نشده است؛ اما مشابه با نتایج پژوهش حاضر، گلدهر و همکاران و میلانی و همکاران کاهش قابل توجهی را در شاخص hs-CRP پس از سه ماه فعالیت ورزشی در بیماران قلبی مشاهده کردند [۳۱، ۲۸].

مطالعات نشان داده‌اند که رابطه معکوسی بین فعالیت بدنی منظم و غلظت CRP سرم وجود دارد. کاهش میزان این پروتئین متعاقب فعالیت بدنی را می‌توان با توجه به چند عامل توضیح داد. کاهش CRP شاید به طور مستقیم در نتیجه کاهش تولید سایتوکین در سلول‌های چربی، عضله و تک‌هسته‌ای باشد. دلیل دیگر، کاهش CRP احتمالاً نتیجه غیرمستقیم افزایش حساسیت انسولینی، بهبود عملکرد اندوتلیومی و کاهش وزن بدن باشد [۴۰].

از طرف دیگر، مطالعات بالینی قبلی نشان داده‌اند که مکمل‌یاری ویتامین D اثر ضدالتهابی دارد. با این وجود، نتایج همه این پژوهش‌ها هم سو نیستند. مشابه با پژوهش حاضر، رزاقی و همکاران نیز گزارش دادند که مکمل‌یاری ویتامین D به مدت ۱۲ هفته، میزان سرمی hs-CRP را به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهد [۲۰]؛ اما، شانگ‌ژنگ و همکاران پس از اجرای ۲۴ ماه مکمل‌یاری ویتامین D در افراد مبتلا به استوآرتروز زانو، تغییری در شاخص hs-CRP مشاهده نکردند [۲۱]. تابش و همکاران نیز نتوانستند پس از هشت هفته مکمل‌یاری ویتامین D در بیماران دیابتی، تغییری در میزان سرمی CRP ایجاد کنند [۱۲]. که علت این مغایرت ممکن است متفاوت بودن سن و نوع بیماری افراد شرکت‌کننده در پژوهش باشد. احتمالاً تولید کمتر هورمون پاراتیروئید متعاقب مکمل‌یاری ویتامین D می‌تواند منجر به کاهش تولید عوامل التهابی، از جمله CRP شود [۲۰].

**نتیجه گیری:**

به طور کلی نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر نشان داد که مکمل یاری ویتامین D و تمرین در آب می تواند موجب بهبود وضعیت شاخص التهابی hs-CRP در کودکان مبتلا به ASD شود. از این رو، تجویز روش درمانی تمرین در آب و مکمل یاری برای بهبود علائم بالینی و مشکلات همراه در کودکان طیف اوتیسم پیشنهاد می شود. با این وجود، نیاز به مطالعات بیشتر در قالب روش های تمرینی مختلف همراه با اندازه گیری سایر شاخص های التهابی در این گروه از کودکان احساس می شود.

**تشکر و قدردانی:**

مطالعه حاضر، بخشی از اطلاعات مستخرج از رساله دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی، مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت است. بدین وسیله از تمامی والدین گرامی که با اشتیاق و رضایت موجب حضور فرزندانشان در فرآیند پژوهش شدند و کارکنان زحمتکش آزمایشگاه رازی رشت و همچنین آقای جمشید انصاری تقدیر و تشکر به عمل می آید.

**تعارض منافع:**

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

**References:**

1. Qian FH, Zhang Q, Zhou LF, Liu H, Huang M, Zhang XL, et al. High-sensitivity C-reactive protein: a predicative marker in severe asthma. *Respirology*. 2008; 13(5): 664-669.
2. Szalai AJ. The biological functions of C-reactive protein. *Vascul Pharmacol*. 2002; 39 (3):105-107.
3. Singh VK. elevation of serum C-reactive protein and S100 proteins for systemic inflammation in autistic children. *Journal of Special education and Rehabilitation*. 2005; 6(3-4):117-125.
4. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340(6): 448-454.
5. Khakzad MR, Javanbakht M, Shayegan MR, Kianoush S, Omid F, Hojati M, et al. The complementary role of high sensitivity C-reactive protein in the diagnosis and severity assessment of autism. *Res Autism Spectr Disord*. 2012; 6(3): 1032-1037.
6. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
7. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*. 2014;63(2):1-21.
8. Samadi SA, McConkey R. Screening for autism in Iranian preschoolers: Contrasting M-CHAT and a scale developed in Iran. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(9): 2908-2916.
9. Wilhelm-Leen ER, Hall NY, Deboer IH, Chertow GM. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. *J Intern Med*. 2010; 268(2):171-180.
10. Ali A, Cui X, Eyles D. Developmental vitamin D deficiency and autism: putative pathogenic mechanisms. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018 1;175:108-18.
11. Mazahery H, Camargo CA, Conlon C, Beck KL, Kruger MC, von Hurst PR. Vitamin D and autism spectrum disorder: a literature review. *Nutrients*. 2016; 8(4):236.
12. Cannell JJ. Vitamin D and autism, what's new?. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18(2):183-193.
13. El-Ansary A, Cannell JJ, Björklund G, Bhat RS, Al Dbass AM, Alfawaz HA, et al. In the search for reliable biomarkers for the early diagnosis of autism spectrum disorder: the role of vitamin D. *Metab Brain Dis*. 2018;33(3):917-931.
14. Wang T, Shan L, Du L, Feng J, Xu Z, Staal WG, et al. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016; 25(4):341-350.
15. Saad K, Abdel-rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, Cannell JJ, Björklund G, et al. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr Neurosci*. 2016;19(8):346-351.
16. Lally J, Gardner-Sood P, Firdosi M, Iyegbe C, Stubbs B, Greenwood K, et al. Clinical correlates of vitamin D deficiency in established psychosis. *BMC psychiatry*. 2016;16(1):76.
17. Feng J, Shan L, Du L, Wang B, Li H, Wang W, et al. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in autism spectrum disorder. *Nutr Neurosci*. 2017;20(5):284-290.
18. Jia F, Shan L, Wang B, Li H, Feng J, Xu Z, et al. Fluctuations in clinical symptoms with changes in serum 25 (OH) vitamin D levels in autistic children: Three cases report. *Nutr Neurosci*. 2018:1-4.
19. Kerley CP, Power C, Gallagher L, Coghlan D. Lack of effect of vitamin D3 supplementation in autism: a 20-week, placebo-controlled RCT. *Arch Dis Child*. 2017;102(11):1030-1036.
20. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, Bahmani F, Shadi J, Soleimani Z, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2017; 31(4): 766-772.

21. Zheng S, Wang B, Han W, Zhu Z, Wang X, Jin X, et al. Vitamin D supplementation and inflammatory and metabolic biomarkers in patients with knee osteoarthritis: post hoc analysis of a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2018; 120(1):41-48.
22. Tabesh M, Azadbakht L, Faghihimani E, Tabesh M, Esmailzadeh A. Calcium-vitamin D cosupplementation influences circulating inflammatory biomarkers and adipocytokines in vitamin D-insufficient diabetics: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(12): E2485-E93.
23. Khanjani Z, Khaknezhad Z. The effect of inactive music therapy on symptoms, communication deficit, and social interaction of children with autism spectrum disorder. *Journal of child mental health*. 2016; 3 (3) :97-105.(Persian).
24. Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep medicine*. 2010; 11(7):659-664.
25. Zhao M, Chen S. The effects of structured physical activity program on social interaction and communication for children with autism. *Biomed Res Int*. 2018; 2018.
26. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1056-1061.
27. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *Jama*. 1999; 281(18):1722-1727.
28. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol*. 2005;100(1):93-9.
29. Wanner M, Richard A, Martin B, Linseisen J, Rohrmann S. Control. Associations between objective and self-reported physical activity and vitamin D serum levels in the US population. *Cancer Causes & Control*. 2015; 26(6):881-891.
30. Al-Othman A, Al-Musharaf S, Al-Daghri NM, Krishnaswamy S, Yusuf DS, Alkharfy KM, et al. Effect of physical activity and sun exposure on vitamin D status of Saudi children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2012;12(1):92.
31. Killian KJ, Joyce-Petrovich RA, Menna L, Arena SA. Measuring water orientation and beginner swim skills of autistic individuals. *Adapt Phys Activ Q*. 1984; 1(4):287-295.
32. Becker BE. Aquatic therapy: scientific foundations and clinical rehabilitation applications. *Pm&r*. 2009;1(9):859-72.
33. Hall JG. Aquatic strategies and techniques and their benefit on children with autism. 2013.
34. Oriol KN, Kanupka JW, DeLong KS, Noel K. Disabilities OD. The impact of aquatic exercise on sleep behaviors in children with autism spectrum disorder: A pilot study. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 2016; 31(4):254-261.
35. Ennis E. The effects of a physical therapy-directed aquatic program on children with autism spectrum disorders. *Journal of Aquatic Physical Therapy*. 2011;19(1):4-10.
36. Maïmoun L, Sultan CJ. Effect of physical activity on calcium homeostasis and calciotropic hormones: a review. *Calcif Tissue Int*. 2009;85(4):277-286.
37. Aly YE, Abdou AS, Rashad MM, Nassef MM. Effect of exercise on serum vitamin D and tissue vitamin D receptors in experimentally induced type 2 Diabetes Mellitus. *J Adv Res*. 2016;7(5):671-679.
38. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *J Neuroinflammation*. 2012; 9(1):201.
39. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *The FASEB Journal*. 2014 Jun;28(6):2398-413.
40. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005, 17;45(10):1563-9.



## Comparison of Aquatic Exercise Program and Vitamin D Supplementation on Vitamin D and hs-CRP Serum Levels in Children with Autism Spectrum Disorders

Soleyman Ansari Kolachahi<sup>1</sup>, Zahra Hojjati Zidashti<sup>2</sup>, Alireza Elmieh<sup>3\*</sup>  
Elham Bidabadi<sup>4</sup>

Received: 2018.10.17

Revised: 2019.02.05

Accepted: 2019.03.18

1. PhD Student, Department of Physical Education, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran
2. Associate Professor, Department of Physical Education, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran
3. Assistant Professor, Department of Physical Education, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht Branch, Rasht, Iran
4. Associate Professor, Department of child neurology, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.16, No.4, Winter 2019

Pars J Med Sci 2019;16(4):48-56

### *Abstract:*

#### **Introduction:**

Previous studies have shown that levels of vitamin D in children with autism spectrum disorder (ASD) are lower than normal ones and it has a reverse relationship with hs-CRP serum levels. The purpose of this study was to compare the effect of two methods of vitamin D supplementation and aquatic exercise training on vitamin D and hs-CRP serum levels in children with ASD.

#### **Materials and Methods:**

In this study, 30 boys with autism spectrum disorder in Rasht with an average age of  $10.45 \pm 2.83$  were voluntarily selected and randomly divided into three groups of supplementation (N=10), aquatic exercise (N=10) and control groups (N=10). Participants in the supplementary group orally received vitamin D supplementation (50,000 units) for ten weeks, once a week. Aquatic exercise group received aquatic exercise training for ten weeks, 60 min/ 2 sessions per week. Serum levels of vitamin D and hs-CRP were measured before and after 10 weeks. For data analysis, ANCOVA was used at the level of  $p < 0.05$  and SPSS software, version 21 was utilized.

#### **Results:**

Both ten weeks aquatic exercise and supplementary improved serum levels of his-CRP in children with autism ( $p < 0.05$ ); However, only vitamin D supplementation improved vitamin D serum levels ( $p < 0.05$ ) and aquatic exercise intervention had no significant effect on vitamin D levels.

Conclusion: Aquatic exercise and vitamin D supplementation, as low-cost therapies can reduce the level of hs-CRP and improve the serum level of vitamin D in children with ASD.

**Keywords:** Autism Spectrum Disorder, High sensitive C-reactive protein, children

\* Corresponding author Email: elmieh@iaurasht.ac.ir