

## تأثیر تمرین در آب بر پاسخ‌های ایمنی پروتئین‌های CRP و کمپلمان C3 و C4 در بیماران آرتریت روماتوئید

\*فاطمه اصغری: کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران. (\*نویسنده مسئول). f.asghari1367@yahoo.com  
 اصغر توفیقی: دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران. a.tofighi@urmia.ac.ir  
 سید مصطفی سید مردانی: استادیار روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران. sm.saidmardani@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۵/۹/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۵/۶/۲۷

### چکیده

**زمینه و هدف:** تمرین ورزشی با بهبود سلامتی در بسیاری از جمعیت‌ها در ارتباط است. به نظر می‌رسد که فعالیت‌های ورزشی در جمعیت مبتلا به آرتریت روماتوئید (Rheumatoid Arthritis-AR) ممکن است باعث کاهش نشانه‌های این بیماری شود. هدف تحقیق حاضر بررسی تأثیر فعالیت منظم ورزشی بر تغییرات پاسخ ایمنی در جمعیت RA است.

**روش کار:** در این مطالعه نیمه تجربی کنترل شده، ۳۰ بیمار مبتلا به بیماری RA به طور تصادفی به دو گروه مساوی تمرین هوازی و گروه شاهد، تقسیم شدند. برنامه تمرین ورزشی ۸ هفته با شدت ۶۵-۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه، سه جلسه در هفته و هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه اجرا شد. نمونه خونی آزمودنی‌ها در سه نوبت ۲۴ ساعت قبل، ۲۴ ساعت بعد و دو ماه بعد از آزمون گرفته شد. مقدار پروتئین واکنشگر-C، پروتئین کمپلمان C3 و C4 با روش‌های استاندارد اندازه‌گیری شدند. تحلیل داده‌ها در سطح خطای آلفای ۵ درصد و توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۷ انجام شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد بعد از ۸ هفته تمرین منظم ورزشی کاهش معنی‌داری در مقادیر سرمی CRP ( $p < 0.034$ ) و C4 ( $p < 0.002$ ) در گروه تجربی نسبت به قبل از تمرین مشاهده شد، اما در گروه شاهد چنین نبود. همچنین در تحقیق حاضر تغییرات C3 معنی‌دار نبود ( $p > 0.31$ ).

**نتیجه‌گیری:** تمرینات منظم ورزشی می‌تواند باعث کاهش سطوح شاخص‌های التهابی شوند و در نتیجه نقش به‌سزایی در پیشگیری و کنترل بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران RA نیز داشته باشند.

**کلیدواژه‌ها:** آرتریت روماتوئید، تمرین هوازی در آب، پروتئین‌های فاز حاد، زنان

### مقدمه

آرتریت روماتوئید یک اختلال مزمن، سیستمیک، خود ایمنی و التهابی است و شایع‌ترین نوع آرتریت التهابی است. شیوع این بیماری در جهان در حدود ۱ درصد است و زنان در حدود ۵ برابر بیشتر از مردان به این بیماری مبتلا می‌شوند. شروع بیماری معمولاً بین سنین ۴۰-۶۰ سال در هر دو جنس اتفاق می‌افتد (۱).

علت بیماری‌های خود ایمنی مانند آرتریت روماتوئید هنوز ناشناخته است. ایجاد آرتریت روماتوئید بستگی به تعامل عوامل ژنتیکی و محیطی دارد. ۵۰ درصد از علت وقوع آرتریت روماتوئید وابسته به ژنتیک می‌باشد و این بدین معنی است که عوامل محیطی نقش اساسی در

بروز این بیماری دارند (۲). نمایش بالینی این بیماری به صورت درد و تورم متقارن، مخصوصاً در مفاصل کوچک دست‌ها، و اغلب با سفتی و خستگی همراه است (۳).

شیوع مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به RA در مقایسه با افراد سالم بالاتر است. در سال‌های اخیر، به طور گسترده‌ای، پروتئین واکنش دهنده C (C-reactive protein, CRP) را به عنوان یکی از شاخص‌های التهابی مورد مطالعه قرار داده‌اند (۴). پروتئین واکنشی C یک پروتئین واکنشی فاز حاد و پیشگوی بسیار قوی خطر قلبی-عروقی است (۵). افزایش CRP سرم بیماران RA و نیز افراد سالم، خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را افزایش

ضربان قلب بیشینه) نه تنها بیماری RA را وخیم تر نمی‌کند، بلکه قدرت و کارایی بدنی آن‌ها را نیز بهبود می‌بخشد (۱۶). تمرین هوازی در منزل و یا تحت نظر مربی نیز تغییر معنی‌داری در CRP و نمره درد بیماران RA ایجاد نکرد، اما ظرفیت هوازی آن‌ها را به طور معنی‌داری بهبود بخشید (۴). پژوهش‌های انجام شده بر روی موش‌های صحرایی نشان داد که تمرین بی‌هوازی شدید (۱۰۰ و فراتر از  $100\% \text{Vo}_2 \text{ max}$ ) می‌تواند شاخص‌های التهابی را به طور معناداری افزایش داده و بدن را در معرض خطر آسیب‌های التهابی قرار دهد. از طرف دیگر، تمرین بدنی منظم و طولانی مدت هوازی (۵۵ تا  $85\% \text{Vo}_2 \text{ max}$ ) می‌تواند التهاب عمومی بدن را کاهش دهد (۱۷). در گزارش‌های تحقیقاتی نشان داده شده است که تمرینات بلند مدت موجب کاهش CRP می‌شود (۱۸).

گزارش شده است که در دوره استراحت بعد از دوچرخه سواری، غلظت‌های (C3, C4 and CRP) در ورزشکاران ظاهراً متوقف شده بود (۱۹). همچنین در مطالعه از Peterson گزارش شد، که غلظت‌های C3, C4 و CRP به طور ثابت در میزان نرمالی، در قبل و طول دوره تور سه هفته‌ای دوچرخه سواری قرار داشتند، در حالی که در پاسخ به دوی ۲۵ کیلومتر/روز به مدت ۴ روز افزایشی در میزان CRP، C3 و C4 در روزهای بعد یافت شد (۲۰).

اگر ورزش‌ها داخل آب گرم انجام گیرد، با توجه به خواص آب در ایجاد مقاومت، سبک‌سازی و کم کردن فشار وارده بر مفصل مبتلا و خاصیت فرح بخشی آن، انجام ورزش آسان تر و با صدمه کمتر صورت گرفته و نتیجه بهتری در بهبود قوای جسمانی، وضعیت تنفسی، کاهش اضطراب و افسردگی و ارتقاء فعالیت جسمی این بیماران نسبت به انجام این ورزش‌ها در خشکی حاصل می‌گردد (۲۱).

با توجه به نتایج مطالعات پیشین مبنی بر اثرات مثبت ورزش در خشکی و با تأکید بر فواید حرکت در آب در تقویت ماهیچه‌ها و کاهش صدمات احتمالی ناشی از انجام ورزش در خشکی بر مفاصل

می‌دهد (۴). سطوح خطرزای CRP سرم بیماران RA نسبت به افراد عادی به مراتب بالاتر است (۶). از دیگر واکنش‌گرهای فاز حاد پروتئین‌های کمپلمان C3 و C4 است (۷). غلظت‌های اجزای C3 و C4 در سرم به عنوان تجمع سیستم کمپلمان در بیماری‌های کمپلکس ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸). سیستم کمپلمان به عنوان یک بخشی از سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی شناخته شده است. در بین اجزای سیستم کمپلمان، C3 و C4 بیشترین نقش را در همه فعالیت‌های فیزیولوژیکی آن بر عهده دارند. بیان ناهنجار این پروتئین‌ها، مخصوصاً اختلال و نقص آن‌ها، با پاتوژن‌های

بیماری‌های التهابی و اختلال خودایمنی مرتبط با بیماری‌هایی مانند آرتریت روماتوئید، در ارتباط است (۹). همچنین تولیدات فعالیت کمپلمان در مفاصل بیماران با RA یافت شده است (۱۰ و ۱۱). مدیریت پزشکی سنتی آرتریت از اوایل سال ۱۹۸۰ بر لزوم تجویز دارو و استراحت تأکید داشت. اما اکنون به طور گسترده‌ای مشخص شده است که فعالیت بدنی متوسط منظم دارای فواید زیادی بر بیماران آرتریتی دارد. فعالیت بدنی به حفظ انعطاف پذیری مفاصل، بهبود تعادل و کاهش درد کمک می‌کند. همچنین عضلات را برای حمایت و حفظ بهتر مفاصل در برابر آرتریت قوی‌تر می‌سازد (۱۲).

ورزش‌های پویا می‌توانند ظرفیت هوازی و قدرت عضلانی بیماران RA را بهبود بخشند، اما تاثیر آن‌ها بر شاخص‌های التهابی به خوبی روشن نیست (۱۳). مطالعه Van den Ende و همکاران نشان داد که ورزش پویا به مدت ۳ ماه یا کمتر در افزایش توان هوازی، قدرت عضلانی، و توانایی حرکت مفاصل موثر است و هیچ نوع اثرات زیان آوری بر فعالیت بیماری، یا درد ندارد (۱۴). در تحقیق Mattusch و همکاران، تمرین‌های ورزشی متوسط و شدید توانستند CRP زنان سالم را  $22\%$  میلی‌گرم بر لیتر کاهش دهند (۱۵). در تحقیقی بر روی ۲۰ زن مبتلا به RA نشان داده شد که تمرینات تقویتی ایزومتریک و ایزوتونیک توام با ۱۵ دقیقه دوچرخه سواری (۳ جلسه در هفته و با  $60\%$

سیستم DAS 28 مورد معاینه و ارزیابی و نمره دهی قرار گرفتند. عوامل متعددی مانند وراثت، استرس، رژیم غذایی و مدت زمان استراحت به طور خیلی دقیقی قابل کنترل نبودند. سپس آزمودنی‌ها به طور تصادفی به دو گروه تمرین در آب (۱۵ نفر) و شاهد (۱۵ نفر) تقسیم شدند. پس از اخذ رضایت نامه و جلسه آشنایی با پروتکل تمرینی محدودیت‌های بالینی و میزان آمادگی آن‌ها برای شرکت در تمرین هوازی نیز بررسی شد. بدین منظور مشخصات عمومی آزمودنی‌هایی که تا پایان تحقیق مشارکت داشتند، گرفته شد. متغیرها شامل سن (سال)، قد (سانتی متر/ توسط دستگاه Seca دیجیتالی ساخت آلمان با دقت ۰/۱ سانتی متر)، وزن (با دستگاه وزن سنج دیجیتالی Seca دیجیتالی ساخت آلمان با دقت ۰/۱ کیلوگرم) و فشار خون استراحت (میلی متر جیوه) با دستگاه فشارسنج عقربه‌ای ALPK-2 مدل V-500 محاسبه گردید (جدول ۱).

پروتکل ۸ هفته‌ای تمرینی: گروه شاهد در طول مدت تمرین فعالیت بدنی منظمی نداشتند و تنها درمان دارویی مربوطه را دریافت کردند، اما گروه تمرین علاوه بر درمان دارویی مربوطه، به مدت ۸ هفته برنامه منظم هوازی در آب را در منطقه کم عمق استخر اجرا کردند. برنامه تمرینی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته انجام شد و شامل مراحل ذیل بود: گرم کردن به مدت ۱۰ دقیقه که شامل پیاده روی در آب و حرکات کششی و نرمشی بود، سپس بدنه اصلی فعالیت ورزشی به مدت ۴۰

حین ورزش و با توجه به اینکه در سال‌های اخیر روش‌های غیر دارویی، توجه کلیه پزشکان و بیماران آرتریت روماتوئید را در درمان این بیماری به خود جلب کرده است، هدف از این تحقیق بررسی ۸ هفته فعالیت هوازی در آب بر عوامل التهابی پروتئین‌های CRP و اجزای کمپلمان C3 و C4 می‌باشد.

## روش کار

پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی بود که به شیوه میدانی انجام گرفت. بدین منظور تعداد ۳۰ نفر از بیماران زن مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به درمانگاه‌های روماتولوژی بیمارستان امام خمینی ارومیه که در محدوده سنی ۶۰-۵۰ سال بوده و از نظر درجه بیماری همگن بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. سابقه بیماری این بیماران با توجه به مزمن بودن این بیماری ۳-۴ سال می‌باشد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: (۱) تشخیص آرتریت روماتوئید بر اساس معیار انجمن روماتولوژی آمریکا (American College Rheumatology)، (۲) نبودن در مرحله حاد بیماری، (۳) یائسه بودن بیماران، (۴) نداشتن سابقه انجام فعالیت ورزشی خاص در طی شش ماه گذشته و (۵) تمایل به شرکت در پژوهش و پیگیری ورزش درمانی. معیارهای خروج از مطالعه شامل: (۱) تشدید علائم بیماری (۲) عدم تمایل به ادامه شرکت در مطالعه. این بیماران بر اساس ارزیابی شدت بیماری در

جدول ۱- ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها

P.value	انحراف معیار $\pm$ میانگین		مشخصات
	گروه شاهد	گروه تمرین	
۰/۸۰	۵۵/۳۳ $\pm$ ۰/۹۷	۵۵/۶۷ $\pm$ ۰/۹	سن (سال)
۰/۰۴	۱۵۸/۵۳ $\pm$ ۱/۰۷	۱۵۸/۴۷ $\pm$ ۱/۲۱	قد (سانتی متر)
۱/۸۹	۸۱/۴۷ $\pm$ ۱/۵۹	۷۷/۰۷ $\pm$ ۱/۶۸	وزن (کیلوگرم)
۰/۲۴	۱۵۲ $\pm$ ۴/۰۴	۱۵۷/۳۳ $\pm$ ۴/۴۱	فشارخون سیستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۵۵	۹۳/۳۳ $\pm$ ۲/۱	۹۱/۳۳ $\pm$ ۲/۵۵	فشارخون دیاستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۰۴	۷/۲۵ $\pm$ ۰/۸۷	۵/۲۰ $\pm$ ۰/۴۰	CRP
۰/۰۹	۱/۳۸ $\pm$ ۰/۰۹	۱/۵۷ $\pm$ ۰/۰۵	C3
۰/۰۱	۰/۲۴ $\pm$ ۰/۰۱	۰/۳۴ $\pm$ ۰/۰۲	C4

Exell (نسخه ۲۰۰۷) انجام گردید.

### یافته‌ها

۱۵ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید با میانگین سنی  $55/33 \pm 0/97$  در گروه شاهد و ۱۵ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید در گروه تمرین در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. مقایسه میانگین متغیرهای مورد بررسی قبل و بعد از ۸ هفته تمرین هوازی در جدول ۲ گزارش شده است.

در مقایسه CRP، گروه شاهد در مقایسه با گروه تمرین در نوبت اول  $7/25 \pm 3/40$  در مقابل  $5/20 \pm 1/56$ ، در نوبت دوم  $7/96 \pm 6/27$  در مقابل  $3/66 \pm 0/70$  و در نوبت سوم  $7/95 \pm 6/30$  در مقابل  $5/31 \pm 1/62$  به دست آمد که نتایج مشخص کرد که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود ( $p=0/034$ ). در بررسی سه نوبت C3 در گروه شاهد میانگین نتایج به دست آمده

به ترتیب  $1/38 \pm 0/38$ ،  $1/42 \pm 0/38$  و  $1/44 \pm 0/38$  در گروه شاهد و  $1/57 \pm 0/20$ ،  $1/49 \pm 0/22$  و  $1/51 \pm 0/18$

به دست آمد که اختلاف معنی‌داری در دو گروه مورد بررسی به عمل نیامد ( $p=0/31$ ) و در مورد C4 نتایج  $0/24 \pm 0/04$ ،  $0/24 \pm 0/04$  و  $0/25 \pm 0/04$  در گروه شاهد و نتایج  $0/34 \pm 0/08$ ،  $0/32 \pm 0/06$  و  $0/29 \pm 0/07$  در گروه مورد مطالعه به دست آمد که اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0/002$ ).

### بحث و نتیجه‌گیری

در حالی که اهداف اولیه مدیریت RA، التهاب را کاهش می‌دهد و آسیب مفاصل را محدود یا

دقیقه و با توجه به اینکه تمرین بدنی منظم و طولانی مدت هوازی (۵۰ تا ۸۸ درصد  $VO_2max$ ) تاثیر مثبتی بر کاهش شاخص‌های التهابی دارد و نیز با عنایت به رابطه‌ی خطی بین  $VO_2max$  و حداکثر ضربان قلب ذخیره (۴) این برنامه تمرینی به صورت زیر بیشینه یعنی با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره و با رعایت اصل اضافه بار به صورت افزایش تدریجی شدت ورزش انجام شد و پس از پایان این بخش مرحله سرد کردن به مدت ۱۰ دقیقه اجرا شد.

۲۴ ساعت قبل از اولین جلسه تمرینی، ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی و ۲ ماه بعد از اتمام تمرین از ورید بازویی قدامی تمام آزمودنی‌های دو گروه در حالت ناشتا، و به میزان ۵ سی سی نمونه خونی به منظور بررسی سطح متغیرهای پژوهش گرفته و اندازه‌گیری شدند و بعد از خونگیری، آزمودنی‌ها توسط پزشک معالج مورد معاینه قرار گرفتند. سطوح CRP، C3 و C4 با استفاده از روش مینینف و با استفاده از کیت‌های شرکت‌های گروه بایندینگ سایت کشور امریکا محاسبه گردید.

نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگوروف-اسمیرنوف (Kolmogoroff-smirnov test) بررسی شد و پس از حصول اطمینان برای استفاده از آزمون‌های پارامتریک، برای بررسی تغییرات بیوشیمیایی از آزمون آنالیز واریانس با

اندازه‌گیری‌های مکرر، آنووا (ANOVA) استفاده شد و سطح معنی‌داری آماری  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم افزار SPSS (نسخه ۱۷) و رسم نمودارها با استفاده از

جدول ۲- نتایج آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر در مقایسه میانگین متغیرهای مورد بررسی قبل و بعد از ۸ هفته تمرین هوازی

متغیرها	گروه	قبل از تمرین	بعد از تمرین	۲ ماه بعد از تمرین	P. value
CRP (میلی گرم بر لیتر)	شاهد	$7/25 \pm 3/40$	$5/20 \pm 1/56$	$7/96 \pm 6/27$	$0/034$
	تمرین	$3/66 \pm 0/70$	$5/31 \pm 1/62$	$7/95 \pm 6/30$	$0/034$
C3 (میلی گرم بر لیتر)	شاهد تمرین	$1/38 \pm 0/38$	$1/42 \pm 0/38$	$1/44 \pm 0/38$	$0/31$
	تمرین	$1/57 \pm 0/20$	$1/49 \pm 0/22$	$1/51 \pm 0/18$	$0/31$
C4 (میلی گرم بر لیتر)	شاهد	$0/24 \pm 0/04$	$0/24 \pm 0/04$	$0/25 \pm 0/04$	$0/002$
	تمرین	$0/34 \pm 0/08$	$0/32 \pm 0/06$	$0/29 \pm 0/07$	$0/002$

مقادیر به صورت انحراف معیار  $\pm$  میانگین بیان شده‌اند و در میزان  $P < 0/05$  معنی‌دار می‌باشند.

IL-6 نیز تولید CRP را تحریک می‌کند. بدون شباهت با یک وهله فعالیت بدنی که ممکن است سطوح IL-6 و IL-1 $\beta$  و دیگر نشانگرهای التهابی مرتبط را افزایش دهد، تکرار فعالیت ورزشی غلظت IL-6 پلاسما را کاهش می‌دهد. کاهش TNF- $\alpha$  به دنبال تمرین منظم نیز مشخص شده است. کاهش در TNF- $\alpha$  و IL-6 مستقل از کاهش وزن نیز مشخص گردیده است. بدین طریق TNF- $\alpha$  و IL-6 ممکن است مسئول کاهش CRP در افراد آماده باشند (۲۹). به نظر می‌رسد که اثر ورزش بر CRP، به طور مستقل از تغییرات چربی بدنی، مربوط به افزایش سیتوکاین‌های ضد التهابی مانند آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۱۰ و گیرنده‌های TNF- $\alpha$  که سیتوکاین‌های التهابی را مهار می‌کنند، باشد. با این حال اثرات ضد التهابی ورزش به نظر می‌رسد که وابسته به شدت و مدت ورزش باشد (۲۴).

در یک مقاله مروری سیستمیک، ۱۹ مطالعه در بچه‌ها و بزرگسالان با بیماری‌های التهابی مزمن جمع آوری شد و اثرات ورزش طولانی مدت با شدت متوسط و شدید بر شاخص‌های التهابی مورد بررسی قرار گرفته شد (۳۰). ورزش شدید باعث افزایش مارکرهای التهابی می‌شود، اما تمرین بدنی طولانی مدت میزان آن‌ها را کاهش می‌دهد، اما نتایج وابسته به ماهیت فعالیت بدنی نیز دارد. Meyer و همکاران نشان دادند که افزایش معنی‌داری در مقدار CRP، ۲۴ ساعت بعد به دنبال یک فصل ورزش دوچرخه سواری ایجاد می‌شود (۳۱). نتایج تحقیق Milani و همکاران که اثر ۳ ماه بازتوانی قلبی و برنامه تمرین ورزشی بر سطوح CRP بیماران مبتلا به بیماری کرونری قلبی (Coronary Heart Diseases-CHD) را بررسی کردند نشان می‌دهد که میانگین سطوح CRP بیمارانی که در برنامه ورزشی شرکت داشتند تا ۴۱٪ کاهش یافت، اما میانگین سطوح CRP گروه شاهد تغییر معنی‌داری نداشت (۳۲). همچنین Stewart و همکاران در بررسی اثر ۱۲ هفته فعالیت بدنی در زنان جوان و مسن نشان دادند که CRP طی ۱۲ هفته فعالیت بدنی کاهش یافته است (۳۳).

متوقف می‌کند، با بهبود بعدی در میزان درد و کیفیت زندگی، مطالعات تاثیر چگونگی درمان غیر دارویی مانند ورزش و فعالیت بدنی را به عنوان یک درمان کمکی همراه با دارو در بیماران RA، نشان داده‌اند (۲۲).

در این تحقیق تاثیر ۸ هفته تمرین هوازی در آب بر مقادیر سرمی CRP، C3 و C4 در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بررسی شد. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که سطوح CRP و C4 تحت تاثیر ورزش هوازی در آب در مجموع به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده‌اند، اما C3 کاهش چشمگیری نداشته است. ورزش‌های کوتاه مدت و طولانی مدت، در مراحل مختلف بیماری RA، صرف نظر از سطوح فعالیت بیماری، عملاً تاثیرگذار است (۲۲ و ۲۳). ورزش منظم با شدت متوسط اثرات ضد التهابی را در عضلات اسکلتی و بافت چربی افزایش می‌دهد و می‌تواند به عنوان یک راه حل درمانی و پیشگیری برای کاهش فرآیندهای مخرب مربوط به سن و کاهش شاخص‌های التهابی سیستمیک مورد استفاده قرار گیرد (۲۴). اما اگرچه ورزش ممکن است شاخص‌های التهابی را کاهش دهد، آزمایش‌های بالینی نشان می‌دهند که نتایج‌های متغیر، با تاثیر ورزش بر CRP در بعضی، اما نه همه مطالعات یافت شده‌اند (۲۵). به عنوان مثال در مطالعه اکبر اعظمیان و همکاران و Friedenreich و همکاران کاهش معنی‌دار سرمی CRP بیماران نشان داده شده است (۴ و ۲۶) که با نتایج یافته‌های ما همسو می‌باشد. اما شیلا نایبی فر و همکاران و Libardi و همکاران تأثیری بر مقدار CRP را به دنبال ورزش هوازی نیافتند (۲۴ و ۲۷). CRP یک پروتئین فاز حاد است که به طور اصلی توسط سلول‌های کبدی ترشح می‌شود، که در بسیاری از تحقیقات به عنوان شاخص معتبر و حساس التهاب سیستمیک شناخته شده است (۲۸). TNF- $\alpha$  و IL-6 در تولید CRP درگیر می‌شوند. TNF- $\alpha$  و IL-6 از بافت چربی رها می‌شوند. رهایی آن‌ها، به واسطه تنظیم منفی تحریک سمپاتیک از طریق فعالیت جسمانی افزایش می‌یابد که ممکن است منجر به کاهش CRP شود. TNF- $\alpha$ ، تولید IL-6 و

است و فعالیت غیرقابل کنترل آن در بسیاری از بیماری‌های خودایمنی، از جمله RA به طور زیادی مشاهده می‌شود. چندین مطالعه نشان داده‌اند که مهار کمپلمان، فعالیت بیماری را در مدل‌های جانوری جونده مبتلا به آرتریت روماتوئید را بهبود می‌بخشد (۳۸ و ۳۹).

Dufaux و همکاران افزایش غلظت‌های C3a و C4a (بر اثر تبدیل C3 و C4 به C3a و C4a) را به دنبال ورزش طولانی مدت اعلام کرده‌اند (۴۰) که نشان دهنده فعال شدن هر دو مسیر کلاسیک و آلترناتیو می‌باشد. میانجی‌های بالقوه فعال‌سازی کمپلمان می‌توانند شامل مواد غیر ایمونولوژیکی مانند پلاسمین یا کمپلکس‌های ایمنی‌گردش خون باشد، که هر دو این میانجی‌ها به دنبال ورزش افزایش پیدا می‌کنند. به علاوه ممکن است مصرف کمپلمان در بافت‌های آسیب دیده بعد از ورزش نیز انجام گیرد (۳۸). Niman و همکاران در تحقیقی گزارش کردند که میزان جزء سوم و چهارم کمپلمان (C3، C4) در زمان استراحت، در یازده مرد دونده استقامتی در مقایسه با افراد غیر ورزشکار کمتر است. سطح C3 و C4 در ورزشکاران تقریباً ۲۰٪ کمتر از غیر ورزشکاران بود. این مقدار تقریباً در کمترین میزان دامنه طبیعی قرار دارد. با این حال هیچ گونه همخوانی بین مسافت تمرین و سطح C3 و C4 در حالت استراحت دیده نمی‌شود. این امر نشان می‌دهد که ممکن است برای کاهش سطح کمپلمان نیاز به آستانه مشخصی از تمرین باشد و یا اینکه ارتباط مستقیمی بین حجم تمرین‌های استقامتی و سطح کمپلمان وجود ندارد. چون افزایش حجم پلازما تا میزان ۱۵٪ یک پدیده جبرانی معمولی نسبت به تمرین‌های استقامتی می‌باشد. ممکن است تفاوت بین ورزشکاران و غیر ورزشکاران البته تا حدودی نیز مربوط به حجم بیشتر پلازما در ورزشکاران باشد (۴۱).

به دنبال یک جلسه تمرین ممکن است سطح کمپلمان بدون تغییر بوده و یا افزایش پیدا کند. به طور نمونه، هانسون و فلاهرتی مشاهده کردند که پس از ۶۰ دقیقه دویدن توسط مردان دونده، تغییر قابل توجهی در اجزاء سوم و چهارم کمپلمان به

در کل به نظر می‌رسد که ورزش به مدت ۳ تا ۴ بار در هفته به مدت ۴۰ تا ۸۰ دقیقه با شدت ۷۰ تا ۸۰ درصد VO2max می‌تواند سطح CRP را در عرض ۲ ماه کاهش دهد (۳۴). بنابراین یافته‌های ما پیشنهاد می‌کند که ورزش می‌تواند سطوح CRP را کاهش دهد که البته تا حدودی به شدت و مدت ورزش بستگی دارد.

علت دیگر کاهش معنی‌دار CRP می‌تواند سطوح بالای آن باشد. بعضی از آزمایش‌ها نشان داده‌اند که کاهش سطوح CRP تنها در گروه‌هایی با سطوح CRP بالاتر (از ۳ میلی گرم بر لیتر) اتفاق می‌افتد یا نشان داده شده است که سطح CRP به طور معنی‌داری نشان دهنده کاهندگی ورزش در سطوح CRP است، در حالی که در دیگران اتفاق نمی‌افتد (۲۶). در مورد بیماران با التهاب سیستمیک مانند RA نیز که دارای سطوح بالای التهاب هستند. این می‌تواند دلیلی بر کاهش CRP سرم باشد.

در مطالعه حاضر همچنین نشان داده شد که سطح C4 به دنبال ورزش هوازی در آب کاهش پیدا کرد اما بر سطح C3 تأثیری نداشته است. نتایج متفاوتی در مطالعات بر اثرات ورزش بر سیستم کمپلمان به دست آمده است. در مطالعه‌ای از Pastragus و همکاران مشخص شد که تمرین هوازی ۳۰ دقیقه پیاده‌روی ۵ بار در هفته به مدت ۶ ماه باعث کاهش معنی‌داری در میزان C4 ایجاد شود، اما در مقدار C3 تغییری ایجاد نشد (۳۵). این نتیجه با نتایج ما همسو می‌باشد. در مطالعه‌ای از Karacabey و همکاران بر روی زنان والیبالیست معلوم شد سطوح C4 و C3 بعد از ورزش هوازی (۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل) بطور معنی‌داری کاهش پیدا کرده‌اند. البته این تغییرات چند روز بعد پایدار نبوده‌اند (۳۶). در مطالعه‌ای از Wolach و همکاران نشان داده شد که ورزش هوازی باعث کاهش معنی‌داری در سطوح C3 در دختران ژیمناستیک‌کار می‌شود، حتی سطوح استراحتی افراد تمرین کرده نیز پایین‌تر بود، اما سطوح C4 بدون تغییر مانده بود. این نتایج متفاوت با نتایج این مطالعه بودند (۳۷). کمپلمان یک بخش مهم از سیستم ایمنی ذاتی

2006;143(1):1-5.

3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-108.

4. Azamian Jazi A, Faramarzi M, Salesi M, Jafari Shapoorabadi Y. Effects of aerobic training on some inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Koomesh* 2011;12(2):181-8.

5. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.

6. Heidari B, Heidari P, Taybbi ME. The value of changes in CRP and ESR for predicting treatment response in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;10:23-8. Persian.

7. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-7.

8. Koelle M, Bartholomew RW. Comparison of a fluorometric method with radial immunodiffusion assays for determination of complement components C3 and C4. *Clinical Journal Microbiology* 1982;16(2):271-5.

9. Nandakumar KS, Jansson A, Xu B, Rydell N, Blom AM, Holmdahl R. A recombinant vaccine effectively induces c5a-specific neutralizing antibodies and prevents arthritis. *PloS One* 2010;5:e13511.

10. Wouters D, Voskuyl AE, Molenaar ET, Dijkmans BA, Hack CE. Evaluation of classical complement pathway activation in rheumatoid arthritis: measurement of C1q-C4 complexes as novel activation products. *Arthritis Rheum* 2006;54:1143-50.

11. Jose PJ, Moss IK, Maini RN, Williams TJ. Measurement of the chemotactic complement fragment C5a in rheumatoid synovial fluids by radioimmunoassay: role of C5a in the acute inflammatory phase. *Ann Rheum Dis* 1990;49:747-52.

12. Minor MA. Exercise in the treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:397-415.

13. Gaudin P, Leguen-Guegan S, Allenet B, Baillet A, Grange L, Juvin R. Is dynamic exercise beneficial in patients with rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2008;75:11-7.

14. Van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M, Hazes JM. Dynamic exercise therapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 1998;4:CD000322.

15. Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens I, Rost R. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sport Med* 2000;21:21-4.

16. Van den Ende CH, Breedveld FC, le Cessie S, Dijkmans BA, de Mug AW, Hazes JM. Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2000;59:615-21.

17. Mogharnasi M, Gaeini AA, Sheikholeslami

وجود نمی‌آید (۴۲). از طرفی در تحقیقات دیگر گزارش شده که سطح پلاسمایی اجزاء C3 و C4 کمپلمان پس از انجام فعالیت‌های ورزشی حاد به طور قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌کند. به عنوان مثال، Dufaux و همکارانش گزارش کردند که پس از یک آزمون دوچرخه سواری درجه‌بندی شده تا مرحله خستگی ارادی در ۱۱ مرد تمرین کرده، غلظت پلاسمایی C3 و C4 به میزان ۴۵-۳۵٪ افزایش پیدا می‌کند. همچنین آن‌ها عنوان کردند که فعالیت‌های ورزشی طولانی‌تر با افزایش بیشتر و پایدارتر اجزاء سوم و چهارم کمپلمان همراه باشد. در مجموع آن‌ها نتیجه گرفتند که اولاً ممکن است پس از یک فعالیت ورزشی بیشینه کوتاه مدت، سیستم کمپلمان فعال شود. ثانیاً فعال شدن سیستم کمپلمان از هر دو مسیر کلاسیک و آلترناتیو، ممکن است حاکی از التهاب ناشی از ورزش‌های طولانی‌مدت بوده و نقش مؤثری در پاکسازی اجزاء ناشی از شکسته شدن پروتئین‌ها در عضلات آسیب دیده داشته باشد (۴۳).

در مجموع، مطالعات زیادی مربوط به نقش ورزش در RA از این نظر حمایت می‌کنند که تمرین ورزشی، همراه با درمان دارویی، پایه بزرگی بر مدیریت RA را تشکیل می‌دهند. مهم است که، برنامه‌های ورزشی طراحی شده دارای اثرات مثبت طولانی‌مدت در پارامترهای دفاعی افراد بیمار بدون ایجاد آسیب دیدگی باشند. از این رو تمرینات هوازی طولانی‌مدت در آب می‌توانند درمانی غیر دارویی مفید برای این افراد باشد.

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از تمامی کسانی که در اجرای این تحقیق پژوهشی ما را یاری دادند، سپاس‌گذاری می‌شود.

### منابع

1. Tierney M, Fraser A, Kennedy N. Physical activity in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Journal of Physical Activity and Health* 2012;9:1036-48.

2. Edwards CJ, Cooper C. Early environmental factors and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*

predicts cardiovascular exercise training-related reductions in C-reactive protein. *Brain, Behavior, and Immunity* 2009;23:485-91.

30. Ploeger HE, Takken T, de Greef MH, Timmons BW. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic systemic diseases: a systematic review. *Exerc Immunol Rev* 2009;15:6-41.

31. Meyer T, Gabriel HW, Ratz M, Muller HJ, Kindermann W. Anaerobic exercise induces moderate acute phase response. *Med Sci Sports Exerc* 2000;33:549-55.

32. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1056-61.

33. Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Timmerman KL, et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(10):1714-9.

34. Campbell KL, Campbell PT, Ulrich CM, Wener M, Alfano CM, Foster-Schubert K, et al. No reduction in C-reactive protein following a 12 month randomized controlled trial of exercise in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1714-8.

35. Pastragus C, Ancuta C, Miu S, Ancuta E, Chiriac R. Immune response to aerobic training in patients with rheumatoid arthritis. *Romanian Journal of Rheumatology*. 2012, Vol. 21 Issue 2, p67-74. 8p.

36. Karacabey K, Saygin O, Ozmerdivenli R, Zorba E, Godekmerdan A, Bulut V. The effects of exercise on the immune system and stress hormones in sportswomen. *Neuroendocrinol Lett* 2005;26(4):361-6.

37. Wolach B, Eliakim A, Gavrieli R, Kodesh E, Yarom Y, Schlesinger M, Falk B. Aspects of leukocyte function and the complement system following aerobic exercise in young female gymnasts. *Scand J Med Sci Sports* 1998;8:91-7.

38. Hietala MA, Nandakumar KS, Persson L, Fahlen S, Holmdahl R, Pekna M. Complement activation by both classical and alternative pathways is critical for the effector phase of arthritis. *Eur J Immunol* 2004;34:1208-16.

39. Nandakumar KS, Jansson A, Xu B, Rydell N, Blom AM, Holmdahl R. A recombinant vaccine effectively induces c5a-specific neutralizing antibodies and prevents arthritis. *PloS One* 2010;5:e13511.

40. Dufaux B, Order U. Complement activation after pro- longed exercise. *Clinica Chimica Acta* 1989;179:45-50.

41. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW. Infectious episodes in runners before and after a roadrace. *J Sports Med Phys Fitness* 1989;29(3):289-96.

42. Hanson PG, Flaherty DK. Immunological

Vatani D. Comparing the effects of two training methods of aerobic and anaerobic on some pre-inflammatory cytokines in adult male rats. *Iranian J Endocrin Metabolism* 2009;11:191-8. Persian.

18. Nicklas BJ, Hsu FC, Brinkley TJ, Church T, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(11):2045-52.

19. Smith JK, Chi DS, Krish G, Reynolds S, Cambron G. Effect of exercise on complement activity. *Annals Allergy* 1990;65(4):304-10.

20. Peterson A, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal Applied Physiology* 2005;98:1154-62.

21. Stenstrom CH. Home exercise in rheumatoid arthritis functional class II: goal setting versus pain attention. *J Rheumatol* 1994;21:627-34.

22. Stenstrom CH, Minor MA. Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49(3):428-34.

23. Yapıcı C, Kurtais Y, Yalçın P. Effect of aerobic exercise training on the levels of interleukin-1b, interleukin-6 and tumor necrosis factor-a in patients with rheumatoid arthritis. *Tourkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2004;50(5):3.

24. Libardi CA, de souza GV, Cavaglieri CR, Madruga VA, Traina MP, Mikahil C. Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP. *Medicine and science in sports and exercise* 2011;44(1):50-6.

25. Puglisi MJ, Fernandez ML. Modulation of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and adiponectin by diet, exercise, and weight loss. *J Nutr* 2008;138:2293-6.

26. Christine M. Friedenreich, Heather K. Neilson, Christy G. Woolcott, et al. Inflammatory Marker Changes in a Yearlong Randomized Exercise Intervention Trial among Postmenopausal Women. *Cancer Prev Res* 2012;5:98-108

27. Naye bifar Sh, Afzalpour ME, Saghebjo M, Hedayati M, Shirzaee P. The effect of aerobic and resistance trainings on serum C- Reactive Protein, lipid profile and body composition in overweight women. *Modern Care, Scientific Quarterly of Birjand Nursing and Midwifery Faculty* 2012;8(4):186-96.

28. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.

29. Vieira VJ, Hu L, Valentine RJ, McAuley A, Evans EM, Baynard T, et al. Reduction in trunk fat



responses to training in conditional runners. Clin Sci (Lond) 1981;60(2):225-8.

43. Dufaux B , Order U , Liesen H. Effect of a short maximal physical exercise on coagulation, fibrinolysis, and complement system. International Journal of Sports Medicine 1991;12 Suppl 1:S38-42.

## Impact of aquatic training on immunity responses of CRP and C3, C4 complement proteins in patients with rheumatoid arthritis

\***Fatemeh Asghari**, MSc in Sports Physiology, Uremia University, Uremia, Iran (\*Corresponding author). [f.asghari1367@yahoo.com](mailto:f.asghari1367@yahoo.com)

**Asghar Tofighi**, Associate Professor of Sports Physiology, Faculty of Physical Education, Uremia University, Uremia, Iran. [a.tofighi@urmia.ac.ir](mailto:a.tofighi@urmia.ac.ir)

**Seid Mostafa Said Mardani**, Assistant Professor of Rheumatology, Uremia University of Medical Sciences, Uremia, Iran. [sm.saidmardani@gmail.com](mailto:sm.saidmardani@gmail.com)

### Abstract

**Background:** Exercise training is associated with improved health outcomes in many populations. It is assumed that exercise activities in the Rheumatoid Arthritis (RA) population may be reduced as a result of symptoms of the disease. The purpose of this study is survey of long-term effect of regular exercise on inflammatory changes in the RA population.

**Methods:** In a randomized control trial, 30 women with RA were randomly assigned to either exercise (15 patient) or control groups (15 patient), respectively. 8-week program of exercise intensity was 65-75% of maximum heart rate exercise three days per week, each session a period 60 minutes were conducted. A fasting blood sample was collected 24 hours prior to, after 8 weeks and after 2 month of aerobic training from the patients. Levels of C-reactive protein, complement proteins C3 and C4 were measured using standard methods. Analyze data at the level of alpha error of 5% was performed using SPSS version 17.

**Results:** Results showed that there was a significant decline in levels of CRP and C4 after 8 weeks of regular in exercise group, but not in the control group. In this research about C3 level no significant difference was observed between the control group and exercise group.

**Conclusion:** These findings showed that aerobic training could reduce inflammation in patients with RA and consequently plays an important role in preventing the occurrence of cardiovascular disease in these patients.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, Exercise training, Acute phase proteins, Women