

## اثر دریافت اسیدهای چرب امگا-۳ بر شدت بیماری و سطح سرمی واسطه‌های التهابی در کودکان مبتلا به اختلال بیش فعالی- نقص توجه

میترا حریری: دانشجوی دوره کارشناسی ارشد، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

سید ابوالقاسم جزایری: استاد، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران- نویسنده رابط:

djazayer@yahoo.com

محمود جلالی: استاد، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

عباس رحیمی: دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

ابراهیم عبدالهیان: دانشیار، مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، گروه روان پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۹/۲۷ تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۶/۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** شواهد نشان داده‌اند که افزایش واسطه‌های التهابی و کاهش اسیدهای چرب غیر اشباع در سرم خون، ممکن است با برخی اختلالات تکاملی، عصبی از جمله بیش فعالی- نقص توجه همراه باشد. هدف از مطالعه حاضر تعیین تأثیر اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی میزان بیش فعالی- نقص توجه و واسطه‌های التهابی سرم خون کودکان بیش فعال، کم توجه می‌باشد.

**روش کار:** پژوهش حاضر با روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور بر روی  $10^3$  کودک مبتلا به اختلال بیش فعالی، کم توجهی انجام شده است. کودکان به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. گروه مداخله مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ و گروه کنترل کپسول‌های دارونمای تهیه شده کاملاً مشابه با کپسول‌های امگا-۳ را دریافت می‌کردند. مدت مداخله ۸ هفته بود و مقیاس شدت بیش فعالی- نقص توجه، تست کانز  $10$  سوالی والدین بوده که قبل و بعد از مداخله انجام شد و میزان سرمی پروتئین واکنش‌گر C و ایترلوکین ۶ قبل و بعد از مداخله اندازه‌گیری شد.

**نتایج:** بعد از ۸ هفته مداخله، کاهش معنی‌داری در میزان سرمی پروتئین واکنش‌گر C و ایترلوکین ۶ و مقیاس درجه‌بندی کانز دیده شد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که اسیدهای چرب امگا-۳ باعث کاهش معناداری در میزان بیش فعالی- نقص توجه و میزان پروتئین واکنش‌گر C و ایترلوکین ۶ سرم خون کودکان مبتلا به اختلال بیش فعالی- نقص توجه خواهد شد.

**واژگان کلیدی:** ایکوزاپتاپتوئیک اسید، دوکراهگزانوئیک اسید، پروتئین واکنش گر C، ایترلوکین ۶، بیش فعالی- نقص توجه

دخترها ۲ به ۱ و در کلینیک‌های بهداشت و روان از ۳-۵ به

۱ تا ۹ به ۱ متغیر است (Andres et al. 2007). آمار

ابتلا در تهران در پژوهش خوشابی و همکاران ۳ تا ۶

درصد است (Khushabi et al. 2006). آسیب‌شناسی

این اختلال به طور کلی ناشناخته است و جدیداً با

پیشرفت‌های صورت گرفته آن را بیشتر یک اختلال

چند عاملی می‌شناسند (Biederman 2005).

احتمالاً عوامل مختلفی از قبیل عوامل ژنیکی، آلودگی‌های

### مقدمه

اختلال بیش فعالی- نقص توجه (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) یکی از اختلالات روان‌پزشکی بسیار شایع در دوران کودکی است. آمار جهانی میزان ابتلا به بیش فعالی، کم توجهی ۵ تا ۱۲ درصد در کودکان دبستانی است و پسرها به نسبت بیشتری در قیاس دخترها به این اختلال مبتلا می‌شوند. در مطالعات اپیدمیولوژیک احتمال ابتلا پسرها به نسبت

دادن مکمل امگا-۳ و دارونما به دو گروه کودکان آزمایش و کنترل و مقایسه نتایج تست کانز آنها انجام شده است. مثلاً Sorgi در سال ۲۰۰۷ مکمل امگا-۳ را برای مدت ۴ هفته به کودکان بیش فعال، کم توجه تجویز نمود و سپس بهبود قابل توجهی در نمرات تست کانز مشاهده کرد (Sorgi 2007).

Voigt در سال ۲۰۰۱ در آمریکا اولین کسی بود که مکمل دوکراهگزانوئیک اسید (DHA) را به میزان ۳۴۵ میلی‌گرم در روز جداگانه بررسی کرد و بهبودی در نمرات تست کانز ملاحظه نکرد (Voigt 2001). Hirayma در سال ۲۰۰۷ برای مدت ۲ ماه مکمل امگا-۳ به میزان ۵۵۸ میلی‌گرم ایکوژاپتنائوئیک اسید و ۱۷۴ میلی‌گرم دوکراهگزانوئیک اسید و ۶۰ میلی‌گرم گاما لینولئیک اسید را به کودکان بیش فعال، نقص توجه تجویز نمود و باز هم نتیجه مشابهی به دست آورد (Hirayma 2007).

به علت نتایج ضد و نقیض در مورد مؤثر بودن مکمل امگا-۳ در درمان اختلال بیش فعالی، کم توجهی هنوز امکان اظهار نظر قطعی وجود ندارد.

در ارتباط با نقش واسطه‌های التهابی در آسیب‌شناسی اختلالات روان‌پردازی نیز پیشرفت‌های زیادی طی ۲ دهه‌ی اخیر انجام گرفته، از جمله در مورد اختلال بیش فعالی - نقص توجه مطرح شده است که لنفوسيت‌های T در سرم خون این کودکان افزایش می‌یابند و همچنین میزان افزایش یافته برخی واسطه‌های التهابی از جمله ایترولوکین ۵، ۲، ۱۰ در مایع مغزی نخایی آنها دیده شده است (Michael 2009).

افزایش واسطه‌های التهابی از راه‌های مختلف باعث تخریب نرونها و ایجاد مشکلات رفتاری در کودکان می‌شود.

یکی از مهم‌ترین عواملی که باعث ایجاد فرضیه نقش داشتن واسطه‌های التهابی در آسیب‌شناسی بیش فعالی، کم توجهی شده توانایی عبور این واسطه‌ها از سد خونی - مغزی و همچنین تأثیر آنها بر روی متابولیسم برخی آمینواسیدها مثل تریپتوفان و تأثیر

شمیایی و واکنش‌های التهابی و حساسیت‌های غذایی در ایجاد این اختلال مؤثر هستند (Wolraich 2005).

کودکان بیش فعال، نقص توجه به نسبت کودکان سالم مشکلاتی از قبیل تشنجی‌های مکرر، پوست و موی خشک، تکرار ادرار و ناخن‌های شکننده را هم دارند (Pennington and Ozonoff 1969).

این علایم را می‌توان به کمبود اسیدهای چرب ضروری هم نسبت داد. با توجه به این یافته‌ها فرضیه کمبود اسیدهای چرب ضروری بلند زنجیره در این کودکان در پژوهش‌های گذشته مطرح شده است (Pennington and Ozonoff 1996).

فرضیه در هیچ مقاله‌ای تاکنون تأیید نشده است. اسیدهای چرب بلند زنجیره یکی از مهم‌ترین اجراء سازنده میلین سلول‌های عصبی هستند و نقش بسیار مهمی در ساختمان غشای سلولی دارند این اسیدهای چرب نیز نقش‌های بسیار مهمی در مغز و بافت‌های عصبی دارند (Barkley 1997) که از جمله اثرات ضدالتهابی، رشد و توسعه سیستم عصبی، عملکرد بینایی، تأمین انرژی برای سلول‌های عصبی و تأثیر بر روی بیان ژن‌ها را می‌توان نام برد.

اولین گزارش از ارتباط کمبود اسیدهای چرب طولانی زنجیره با بیش فعالی، کم توجهی در سال ۱۹۹۷ منتشر شد.

(Barkley 1997) محققین اعلام کردند که اگرچه مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۶ در بهبود این اختلال موثر نیست ولی با کمک مکمل امگا-۳ بهبود مؤثری در مقیاس درجه‌بندی کانز کودکان دیده می‌شود.

Colquhoun و همکارانش در سال ۱۹۹۷ اعلام کردند کودکان بیش فعال، کم توجه مدت زمان کوتاهتری از شیر مادر تغذیه شده‌اند در صورتی که شیر مادر منبع غنی از اسیدهای چرب امگا-۳ است (Colquhoun 1997). پس از آن مطالعات متعددی در مورد میزان اسیدهای چرب امگا-۳ در سرم و گلبول‌های قرمز کودکان انجام شد و نتایج بسیار ضد و نقیضی را گزارش کردند.

(Lijffijt 2005) تعداد اندکی از مطالعات نیز به صورت

کانزز بین ۶ تا ۹ نمره بوده بنابراین با در نظر گرفتن انحراف معیار ۷، حجم نمونه طوری تعیین گردید که با اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد اگر اختلاف میانگین دو نمره ۴ نمره با بیشتر باشد از نظر آماری معنی دار شود. بنابراین براساس این محاسبات از بین مراجعه کنندگان به مرکز فوق ۵۰ نفر برای گروه کنترل و ۵۰ نفر برای گروه آزمایش باید انتخاب می‌گردیدند و ما با توجه به احتمال ریزش در طول مداخله ۱۳۷ کودک براساس معیارهای ورود و خروج از مطالعه و سوابق پژوهشی انتخاب کردیم.

معیارهای ورود براساس مطالعات مشابه گذشته (Barkley 1997; Nardin et al 2009) شامل:

- ۱- مطرح شدن تشخیص اختلال بیش فعالی- نقص توجه بر طبق معیار DSM-IV طی مصاحبه بالینی
- ۲- داشتن نمره مقیاس درجه‌بندی کانزز والدین بالاتر از ۱۴
- ۳- سن کودک بین ۱۱-۶ سال
- ۴- ضریب هوشی بالاتر از ۷۰ براساس ریون
- ۵- دریافت قرص ریتالین به عنوان روش درمانی دارویی

معیارهای عدم ورود به مطالعه:

- ۱- سابقه ابتلا به بیماری‌های صرع، دیابت، تشنج، عقب‌ماندگی ذهنی
- ۲- مصرف مکمل‌های امگا-۳
- ۳- ابتلا به هایپر تیروئیدی
- ۴- ابتلا به بیماری‌های عفونی در ۲ هفته اخیر برای انتخاب آزمودنی‌ها، از کودکان مذکور جهت شرکت در مطالعه به همراه والدین دعوت به عمل آمد. موضوع تحقیق و اهداف طرح برای والدین آن‌ها توضیح داده شد و از والدین بیماران داوطلب رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید.

مشخصات افراد مورد بررسی شامل سن، جنس و طول مدت ابتلا به اختلال و سابقه خانوادگی ابتلا به بیش فعالی، کم‌توجهی در ابتدای مداخله ثبت گردید. خصوصیات تن‌سننجی مثل قد و وزن با استفاده از ترازوی حاوی قدسنج Seca با حداقل پوشش و بدون کفش، به

بر روی سیستم‌های دوپامین‌ژیک و نورآدرنرژیک و در نهایت تاثیر بر روی عملکرد نرون‌ها و سیناپس‌ها (Nardin et al. 2009; Robert 2010). با توجه به فرضیه التهاب در مورد اختلال بیش فعالی، کم‌توجهی جهت کاهش التهاب و شاید تاثیر بر عالیم این اختلال مؤثرترین ماده اسیدهای چرب امگا-۳ هستند که از طریق پروستاگلاندین‌هایی که سنتر می‌کنند اثر ضد التهابی دارند.

با توجه به اینکه هنوز پژوهشگران در مورد مؤثر بودن مکمل اسید چرب امگا-۳ در درمان این اختلال اظهار نظر قطعی نکرده‌اند و از طرفی مطرح شدن فرضیه التهابی در آسیب‌شناسی این اختلال و مؤثر بودن اسیدهای چرب امگا-۳ بر کاهش واسطه‌های التهابی، مطالعه حاضر با هدف تعیین تاثیر اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی میزان بیش فعالی، کم‌توجهی و غلظت سرمی ایترلوکین ۶ و پروتئین واکنش‌گر C در کودکان مبتلا به این اختلال انجام شده است.

## روش کار

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی از نوع دو سو کور است که از بین مبتلایان به اختلال بیش فعالی، کم‌توجهی مراجعه کننده به بیمارستان ابن‌سینای مشهد پس از تأیید تشخیص این اختلال توسط دو نفر متخصص روانپزشکی طی مصاحبه بالینی انجام شد. نحوه انتخاب نمونه‌ها بدین‌گونه بوده است که از بین مراجعین سرپایی بیمارستان به صورت نمونه‌های در دسترس انتخاب و به صورت غیرتصادفی جهت همسان‌سازی وارد مطالعه شدند. یکی از اهداف اصلی در این مطالعه مقایسه میانگین نمره مقیاس درجه‌بندی کانزز ۱۰ سؤالی والدین در گروه آزمایش (امگا-۳) با گروه دارونما می‌باشد. مطالعات گذشته نشان می‌دهد (Sinn and Brayan 2007; Johnson et al. 2009) در گروه شاهد انحراف معیار نمره مقیاس درجه‌بندی

با توجه به این که تأثیر مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ بر نتایج مقیاس درجه‌بندی کانز کودکان بیش‌فعال، کم‌توجه در مطالعات زیادی بررسی شده است ما مدت مداخله و دوز امگا-۳ را با توجه به مطالعاتی که به سمت نتایج مثبت بدون افزایش استرس اکسیداتیوی در سرم خون این کودکان پیش رفته‌اند انتخاب کردیم (Sorgi 2007; Hirayama 2004). گروه مداخله روزانه یک کپسول مکمل امگا-۳ (Plushizo-3) از شرکت Minami فرانسه که شامل ایکوزا پتانئوئیک اسید ۶۳۵ میلی‌گرم و دوکراه‌گرگنائوئیک اسید ۱۹۵ میلی‌گرم بود و گروه دارونما روزانه یک عدد کپسول دارونما تهیه شده در شرکت زهراوی که حاوی روغن زیتون بود را دریافت کردند.

مدت کل مداخله ۸ هفته بود و به هر کودک بر حسب گروهی که در آن قرار می‌گرفت، هر دو هفته یکبار، ۱۵ عدد کپسول امگا-۳ یا دارونما آن داده می‌شد و از والدین کودکان خواسته می‌شد در هر بار مراجعت کپسول‌های مصرف نشده را با خود بیاورند. کودکانی که کمتر از ۹۰ درصد داروهای تجویز شده را استفاده کرده بودند از پژوهش کنار گذاشته شدند.

روش سنجش شدت بیش‌فعالی، کم‌توجهی: شدت بیش‌فعالی، کم‌توجهی توسط پرسشنامه به فارسی برگردانده شده، ۱۰ موردی مقیاس کانز ویرایش سوم Conners 3rd Edition Global Index نسخه والدین (parents) ترجمه خانم آمنه شهابیان از طریق مصاحبه با والدین کودکان در ابتدای مطالعه و بعد از ۸ هفته تعیین گردید.

پرسشنامه کانز والدین و آموزگار در بسیاری از مناطق جهان به عنوان رایج‌ترین ابزار غربالگری اختلال به کار می‌رond این پرسشنامه همچنین به عنوان مقیاسی برای سنجش شدت این اختلال کاربرد دارد. در این پژوهش از نوع فارسی ۱۰ گزاره‌ای آن که توسط شهابیان روایی و اعتبار آن در ایران ۰/۷۵ و ۰/۸۵ تعیین شده، استفاده شده است. در این پرسشنامه هر گزاره براساس مقیاس کیلرت

ترتیب با دقت ۰/۵ و ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری شد و نمایه توده‌بدنی (BMI) از رابطه وزن به کیلوگرم تقسیم بر قد به متر به توان ۲ به منظور بررسی وجود یا عدم وجود تفاوت آماری معنی‌دار در این متغیرها در دو گروه محاسبه گردید. در ابتدای مطالعه و پس از ۸ هفته پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعت خوراک، جهت مقایسه میزان دریافت اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ از راه رژیم غذایی قبل و بعد از مداخله در دو گروه تکمیل شد و داده‌های آن با استفاده از نرم‌افزار تغذیه‌ای FPII تحلیل شد (جدول ۱).

نمونه‌ی خون وریدی کودکان در ابتداء و پایان هفته‌ی هشتم مطالعه گرفته شد. نیم ساعت پس از اتمام خون‌گیری در هر روز نمونه‌های خون به منظور جداسازی سرم و پلاسمما به آزمایشگاه منتقل شد و نمونه‌های سرم و پلاسمما تا زمان انجام آزمایش‌ها در فریزر -۶۰ درجه سانتیگراد نگهداری شد و پس از اتمام آزمایش‌ها به آزمایشگاه تغذیه و بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی تهران منتقل شد. میزان سرمی پروتئین واکنش گر C (CRP) با روش توربیدومتری و میزان سرمی ایترلوكین ۶ با کمک روش الایزا و کیت‌های خریداری شده از شرکت Lab انجام شد. از بین ۱۳۷ کودک شرکت‌کننده در مطالعه، ۱۷ نفر از آن‌ها پس از انجام تست تیروئید مبتلا به پرکاری تیروئید شناخته شدند که از مطالعه کنار گذاشته شدند. و ۱۲۰ نفر باقی مانده به صورت تصادفی براساس بلوک‌های B-A به دو گروه مداخله (۶۰ نفر) و دارونما (۶۰ نفر) تقسیم شدند. کورسازی اعضا و پرسنل مطالعه از طریق بسته‌بندی کپسول‌های امگا ۳ و دارونما در قوطی‌های کاملاً مشابه که با برچسب A و B از هم تفکیک شده بودند توسط فردی خارج از مطالعه انجام شد. از بین این افراد، ۵۰ نفر در گروه دارونما و ۵۳ نفر در گروه مداخله مطالعه را به پایان رسانندند.

۶ در گروه مداخله ( $۲۳/۴۶۹\pm۲۱/۰۰۸$ ) با گروه دارونما ( $۳۶/۶۰۴\pm۳۴/۶۰۹$ ) اختلاف معناداری را نشان دادند که نشان دهنده کاهش مشخص میزان سرمی پروتئین واکنش گر C و ایترلوکین ۶ در گروه مداخله میباشد (جدول ۲).

## بحث

هدف از این مطالعه تعیین اثر اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی شدت اختلال بیشفعالی، کم توجهی و میزان سرمی CRP و IL-6 در کودکان مبتلا به این اختلال بود. اسیدهای چرب امگا-۳ در مطالعه ما منجر به کاهش معنی داری در نمره مقیاس درجه بندی کانزز و میزان سرمی CRP و IL-6 در گروه مداخله به نسبت گروه کنترل شد و همچنین نمره مقیاس درجه بندی کانزز و میزان سرمی CRP و IL-6 در گروه مداخله کاهش معنی داری به نسبت ابتدای مطالعه نشان داد.

در مطالعات روی عملکرد عصبی- روانی اسیدهای چرب ضروری دیده شده است که نقش اصلی آنها در مغز تولید ایکوزانوپیدها میباشد.

ایکوزانوپیدهای سنتز شده از اسیدهای چرب امگا-۳ کاملاً خواص متفاوتی در مقایسه با ایکوزانوپیدهای سنتز شده از اسیدهای چرب امگا-۶ دارند. ایکوزانوپیدهای سنتز شده از اسیدهای چرب امگا-۳ دارای خواص ضد التهابی بوده و اضافه کردن اسید چرب امگا-۳ به رژیم غذایی بدون اضافه کردن اسیدهای چرب امگا-۶ دارای فواید بالینی و فیزیولوژیکی فراوانی هستند (Sinn and Brayan 2007).

با توجه به نقش اسیدهای چرب امگا-۳ در تولید ایکوزانوپیدهای ضد التهابی مصرف مکمل آن ممکن است باعث کاهش واسطه های التهابی در سرم خون شوند.

در زمینه امگا-۳ و اختلال بیشفعالی، کم توجهی تحقیقات زیادی صورت گرفته ولی همهی آنها در طول زمان مداخله و دوز مکمل استفاده شده متفاوت هستند و نتایج آنها نیز ضد و نقیض میباشد که باعث می شود مقایسه کردن نتایج و رسیدن به یک نتیجه گیری کلی به

شماره گذاری می شود لذا دامنه مجموعه نمرات از ۱ تا ۴۰ متغیر می باشد.

تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویراست ۱۱/۵ انجام شد. داده های مربوط به مشخصات افراد و شاخص های مورد نظر هر گروه توسط آزمون تی زوجی آنالیز شد. برای مقایسه میانگین متغیرها بین گروه ها از آزمون تی مستقل استفاده شد.

## نتایج

از ۱۲۰ کودک مبتلا به بیشفعالی، کم توجهی که وارد مطالعه شدند ۷ نفر در گروه مداخله و ۱۰ نفر در گروه دارونما از مطالعه خارج شدند و مطالعه با ۵۳ نفر در گروه مداخله (۱۸ دختر و ۳۲ پسر) و ۵۰ نفر در گروه شاهد (۱۸ دختر ۳۵ پسر) انجام شد.

تفاوت آماری معناداری بین سن، طول مدت ابتلا به بیشفعالی، کم توجهی، وزن و نمایه توده بدنی در دو گروه مورد بررسی وجود نداشت (جدول ۱). میزان دریافت اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ از راه رژیم غذایی در طول مدت مطالعه تغییری نکرد.

اختلاف معنی داری در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه در گروه مصرف کننده اسیدهای چرب امگا-۳ برای نمره مقیاس درجه بندی کانزز وجود داشت. مقایسه میانگین این نمره در ابتدای مطالعه در گروه مداخله معنی داری را نشان نداد ( $p>0.05$ ) اما در پایان مطالعه اختلاف معنی داری بین دو گروه مداخله ( $۲۱/۲۲\pm۳/۴۴$ ) و کنترل ( $۲۴/۰۲\pm۴/۲۲$ ) به وجود آمد و همچنین در ابتدای مداخله میزان سرمی پروتئین واکنش گر C در گروه مداخله ( $۸/۷۰۰\pm۴/۰۴۷$ ) با گروه دارونما ( $۸/۰۵۳\pm۲/۹۲۸$ ) وایترلوکین ۶ نیز در گروه مداخله ( $۴۱/۸۳۵\pm۴۵/۱۱۷$ ) با گروه دارونما ( $۳۷/۵۳۴\pm۳۲/۶۰۸$ ) اختلاف معنی داری را نشان ندادن ( $p>0.05$ ) اما پس از مداخله میزان سرمی پروتئین واکنش گر C در گروه مداخله ( $۵/۲۴۳\pm۱/۷۳۵$ ) با گروه دارونما ( $۷/۶۵۰\pm۲/۹۷۹$ ) و میزان سرمی ایترلوکین

طولانی تری احتیاج داشته باشد (Gustafsoon 2010) در آزمایشگاههای حیوانی، حیواناتی که برای چندین نسل رژیم معمولی دارند در مقایسه با گروه دیگری از حیوانات با رژیم بدون اسید چرب، تغییرات زیادی در مقادیر برخی فاکتورها در سرم خون حیوانات و نتایج آزمون‌های رفتاری آن‌ها دیده می‌شود (McNamara and DHA Carlson 2006) و همچنین موش‌های دارای DHA سرمی کم‌تر پر تحرک‌تر از موش‌های دارای DHA سرمی بالاتر بودند (McNamara and Carlson 2006).

شواهد جدید نشان دهنده رابطه‌ی بین سیستم ایمنی بدن و نروآندوکرین می‌باشد. سیتوکین‌های رها شده از سیستم ایمنی بر روی نروآندوکرین‌ها اثر می‌گذارد و همچنین نروآندوکرین‌ها روی سیستم ایمنی اثر می‌گذارند (Toulmond et al. 1996).

افزایش میزان سیتوکین‌های التهابی در مغز بسیاری از بیماران آزاریمیری، افسردگی، دو قطبی در برخی مقالات دیده شده است (Oades 2010) ولی در مورد اختلال بیش‌فعالی، نقص توجه تا کنون تنها ۲ مطالعه صورت گرفته که یکی افزایش سیتوکین‌ها را در مایع مغزی نخاعی و دیگری در پلاسمای نشان داده‌اند (Oades 2010).

مطالعه‌ی ما جزء اولین مطالعاتی است که اثر اسیدهای چرب امگا-۳ را بر روی میزان سرمی واسطه‌های التهابی کودکان مبتلا به این اختلال بررسی کرده ولی با این وجود اثر اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی میزان سرمی واسطه‌های التهابی در سایر بیماری‌هایی که التهابی هستند مورد بررسی قرار گرفته است مثلاً در مطالعه‌ای توسط دکتر غیور و همکارانش در سال ۲۰۰۹ در ایران نشان دادند که مصرف ۱ گرم روغن ماهی برای مدت ۶ ماه در افراد مبتلا به سندروم متابولیک میزان سرمی CRP را به طور مؤثری در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهد (Ghayour-Mobarhan 2009). در مطالعه‌ای توسط Kalogeropoulos در یونان در سال ۲۰۱۰ بر روی ۳۷۴ فرد سالم جنبه رفتاری بیش‌فعالی اثر مثبت دارد اما بر روی نقص توجه تأثیری نداشته است که این محقق اعلام کرد جهت بهبود جنبه نقص توجه این اختلال ممکن است به مداخله

راحتی انجام نشود و هنوز مطالعه‌ای انجام نشده که تأثیر اسیدهای چرب امگا-۳ را به صورت همزمان هم بر روی رفتار و هم بر روی واسطه‌های التهابی بررسی کرده باشد. نتیجه مثبت ما در این مطالعه همسو با مطالعات متعدد صورت گرفته در خصوص آثار مفید اسیدهای چرب امگا-۳ بر وضعیت بیش‌فعالی، نقص توجه این کودکان می‌باشد (Johnson et al. 2009).

برای مثال در مطالعه‌ای که توسط Richard son و همکارانش انجام شد نشان داد که مصرف مکمل امگا-۳ ( شامل ۵۵۸ میلی‌گرم ایکوزاپتانوئیک اسید و ۱۷۴ میلی‌گرم دوکزاگزانتنیک اسید و ۶۰ میلی‌گرم گاما لینولئیک اسید) برای مدت ۱۳ هفته تاثیر مثبتی در رفتارهای بیش‌فعالی و نقص توجه کودکان دارد (Raanan 2010). و همچنین Harding و همکارانش نشان دادند که مکمل امگا-۳ ( شامل ۱۸۰ میلی‌گرم ایکوزاپتانوئیک اسید و ۱۲۰ میلی‌گرم دوکزاگزانتنیک اسید) برای مدت ۴ هفته نقش مؤثری در بهبود رفتارهای کم‌توجهی و بیش‌فعالی کودکان دارا می‌باشد (Harding et al. 2003). اما Raz و همکارانش که اسیدهای چرب را به مقدار ۴۸۰ میلی‌گرم لینولئیک اسید و ۱۲۰ میلی‌گرم آلفا-لینولنیک اسید برای مدت ۷ هفته به کودکان دادند هیچ بهبودی در نتایج مقیاس درجه‌بندی کانز بعد از مداخله مشاهده نکردند و عدم رسیدن به نتایج مثبت در این مطالعه شاید به علت استفاده کردن از اسیدهای چرب امگا-۳ به همراه اسید چرب امگا-۶ و مقدار کمتر اسیدهای چرب امگا-۳ در این مطالعه به نسبت مطالعات دیگر می‌باشد (Raz et al. 2009).

Gustafsoon در سال ۲۰۱۰ نشان داد مکمل امگا ۳ شامل ۵۰۰ میلی‌گرم اسید چرب ایکوزاپتانوئیک اسید برای مدت ۱۵ هفته باعث افزایش نسبت سرمی ایکوزاپتانوئیک اسید به آراشیدونیک اسید شده و روی جنبه رفتاری بیش‌فعالی اثر مثبت دارد اما بر روی نقص توجه تأثیری نداشته است که این محقق اعلام کرد جهت بهبود جنبه نقص توجه این اختلال ممکن است به مداخله

بیش فعالی، کم توجهی و واسطه های التهابی اشاره کرد که در هیچ مطالعه ای تا کنون این بررسی همزمان انجام نشده است و همچنین حجم نمونه بالای آن است که کمتر مطالعه مشابهی در این حجم نمونه کار شده است. از نقاط ضعف این مطالعه عدم اندازه گیری میزان سرمی اسیدهای چرب چند غیر اشباع قبل و بعد از مداخله و همچنین کمی مطالعات مشابه می باشد که تشریح روابط علت و معلولی در کاهش واسطه التهابی و بهبود نمره مقیاس درجه بندی کانزز را مشکل کرده است.

امگا-۶ میزان سرمی CRP, IL-6 و TNF- $\alpha$  افزایش می باید (Kalogeropoulos 2010). در مطالعه ای که توسط دکتر جزايری و همکارانش در سال ۲۰۱۰ جهت بررسی تأثیر اسیدهای چرب امگا-۳ در بیماران افسرده صورت گرفته نشان داد که مکمل یاری با اسیدهای چرب EPA به میزان ۱۰۰۰ میلی گرم در روز برای مدت ۸ هفته بر روی میزان سرمی IL-6 و IL-1 $\beta$  بی تأثیر می باشد (Jazayeri 2010) این محقق علت عدم نتیجه گیری مثبت را حجم کم نمونه و تأثیر دارونما در گروه کنترل بیان کرد.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله نهایت تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران که هزینه مربوط به این طرح را تأمین نمودند ابراز می داریم. با تشکر فراوان از سرکار خانم زارع که در انجام آزمایش ها نهایت همکاری و مساعدت را ابراز فرموده اند.

از مسئولین پژوهشکده بوعالی مشهد جناب آقای دکتر غیور و سرکار خانم تولایی که با در اختیار گذاشتن امکانات لازم برای نگهداری و فریز کردن نمونه ها از هیچ مساعدتی دریغ نفرموده اند کمال تشکر را دارم.

## نتیجه گیری

با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه می توان نتیجه گرفت اسیدهای چرب امگا-۳ ممکن است از راه کاهش واسطه های التهابی بر روی نتایج مقیاس درجه بندی کانزز کودکان بیش فعال، کم توجه مؤثر باشند ولی هنوز نیاز به مطالعات گسترده تری در مورد مکانیسم تأثیر کاهش این واسطه ها بر روی عملکرد سیستم عصبی این کودکان می باشد.

از نقاط قوت این مطالعه می توان به بررسی همزمان تأثیر اسید چرب امگا-۳ بر روی میزان

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای مستقل کمی در گروههای مورد بررسی (آزمون t-مستقل)

p-value	انحراف معیار $\pm$ میانگین	گروه کنترل (تعداد=۵۳)	متغیر مستقل
۰/۳۱۱	۱۹/۸۲±۱۳/۷۱	۱۹/۴۳±۱۲/۴۱	مدت ابتلا به بیشن فعالی (ماه)
۰/۱۳۲	۱۶/۹۸±۲/۲۲ ۱۶/۳۴±۲/۶۸	۱۶/۶۹±۲/۱۸ ۱۶/۱±۲/۳۴	نمایه توده بدنی پیش از مداخله پس از مداخله وزن (کیلوگرم)
۰/۱۵۱	۲۷/۴۵±۷/۲۶ ۲۶/۲۱±۶/۶۸	۲۷/۵۷±۶/۶۸ ۲۵/۲۶±۶/۳۱	قبل از مداخله بعد از مداخله
۰/۲۵۷	۷/۹۲±۱/۴۵	۷/۹۱±۱/۵۳	سن (سال)
۰/۴۳۱	۰/۸۲±۰/۱۸	۰/۸۱±۰/۱۷	امگا-۳-دریافتی روزانه
۰/۳۲۵	۰/۸۰±۰/۱۴	۰/۷۹±۰/۱۱	قبل از مداخله بعد از مداخله
۰/۱۱۲	۸/۹۹±۲/۱۳	۹/۴۴±۲/۰۷	امگا-۶-دریافتی روزانه
۰/۳۴۵	۷/۶۷±۲/۱۱	۸/۶۴±۱/۸۷	قبل از مداخله بعد از مداخله

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار متغیرهای وابسته در دو گروه مداخله و کنترل پیش و پس از مداخله در هر گروه آزمون t-زوج و بین دو گروه t-مستقل

p-value (بین گروه ها t-مستقل)	انحراف معیار $\pm$ میانگین	گروه مداخله (تعداد=۵۰)	گروه کنترل (تعداد=۵۳)	متغیر
۰/۲۲۳	۲۴/۲±۴/۸۶	۲۴/۴۵±۴/۹۵	۲۴/۴۵±۴/۹۵	نمره آزمون کانترز
۰/۰۰۳	۲۴/۰۰۲±۴/۲۲	۲۱/۲۳±۳/۴۴	۲۱/۲۳±۳/۴۴	پیش از مداخله پس از مداخله
۰/۵۴۰	۰/۰۰۱>	۰/۰۰۱>	۰/۰۰۱>	t-P value (زوج)
میزان سرمی (mg/ml)				
۰/۱۳۱	۸/۷۰۰±۴/۰۴۷	۸/۰۵۳±۲/۹۲۸	۸/۰۵۳±۲/۹۲۸	پیش از مداخله
۰/۰۰۷	۷/۶۵۰±۲/۹۷۹	۵/۲۴۳±۱/۷۳۵	۵/۲۴۳±۱/۷۳۵	پس از مداخله
	۰/۲۱۱	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	t-P value (زوج)
میزان سرمی (pg/ml)				
۰/۳۵۳	۳۷/۵۳۴±۳۲/۶۰۸	۴۱/۸۳۵±۴۵/۱۱۷	۴۱/۸۳۵±۴۵/۱۱۷	پیش از مداخله
۰/۰۰۱>	۳۶/۶۰۴±۳۴/۶۰۹	۲۳/۴۶۹±۲۱/۰۰۸	۲۳/۴۶۹±۲۱/۰۰۸	پس از مداخله
	۰/۷۳۳	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	t-P value (زوج)

## References

- Andrés, M., Fred, R. and Volkmar, M.L., 2007. Lewis's child and adolescent psychiatry, pp. 431-440.
- Barkley, R.A., 1997. Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *J. Psychol. Bull.*, **121**, pp. 33-45.
- Biederman, J., 2005. Attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Lancet*, **366**, pp. 237-245.
- Colquhoun, C.A., 1997. Worse quality of life for children with newly diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder, compared with asthmatic and healthy children. *J. Pediatrics*, **116**, pp. 364-369.
- Ghayour-Mobarhan, M., 2009. Omega-3 fatty acid supplements improve the cardiovascular risk profile of subjects with metabolic syndrome, including markers of inflammation and auto-immunity. *Acta Cardio*, **64**(3), pp. 321-7.
- Gustafsson, P., 2010. EPA supplementation improves teacher-rated behavior and oppositional symptoms in children with ADHD. *J Acta Paediatrica*; **99**(10), pp. 1540-1549.
- Harding, K.L., Judah, R.D. and Gant, C., 2003. Outcome-based comparison of ritalin versus food-supplement treated children with AD/HD. *Altern Med Rev*, **8**, pp. 319-30.
- Hirayama, S., 2004. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms on attention-deficit hyperactivity disorder. *Eur J nutr*, **58**, pp. 838-42.
- Jazayeri, S., 2010. Effects of eicosapentaenoic acid and fluoxetine on plasma cortisol, serum interleukin-1beta and interleukin-6 concentrations in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Research*, **178**(1), pp. 112-115.
- Johnson, M., Ostlund, S. and Fransson, G., 2009. Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J Atten Disord*, **12**, pp. 394-401.
- Kalogeropoulos, N., 2010. Unsaturated fatty acids are inversely associated and n-6/n-3 ratios are positively related to inflammation and coagulation markers in plasma of apparently healthy adults. *Clin Chim Acta*, **411**(7-8), pp.584-91.
- Khushabi, K. Pour- Etemad. H. Mohammadi, M.P. and Mohammadkhani, P., 2006. The Prevalence of ADHD in primary school students in tehran. *Mdical journal the Islamic Republic Iran*, **20**, pp. 147-150 [In Persian].
- Lijffijt, J.L., 2005. A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control?, *J. Abnorm. Psychol*; **114**, pp. 216-222.
- McNamara, R.K. and Carlson, S.E., 2006. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **75**, pp. 329-49.
- Michael, R., 2009. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug development in depression, *J. Metab Brain Dis*, **24**, pp. 27-53.
- Nardin, P., Tortorelli, L., Quincozes-Santos, A., de Almeida, L.M.V., Leite, M.C. and Thomazi, A.P., 2009. S100B Secretion in Acute Brain Slices: Modulation by Extracellular Levels of Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup>. *Neurochem* 2009; 34:1603-1611. doi: 10.1007/s11064-009-9949-0.
- Oades, R.D., 2010. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenone metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct*, **9**, pp. 26-32.

- Pennington. B.F. and Ozonoff, S., 1996. Executive functions and developmental psychopathology, *J. Child Psychol. Psychiatry*, **37**, pp. 51–87.
- Raanan, R., 2010. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *J development Medicine & Child neurology*, **51**(8), pp. 580-592.
- Raz, R, Carasso, R.L. and Yehuda, S., 2009. The influence of short-chain essential fatty acids on children with attention deficit/hyperactivity disorder: a double-blind placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **19**, pp. 167–77.
- Robert, D., 2010. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenic acid metabolism - effects of medication. *Behav Brain Funct*, **6**, pp. 29.
- Sinn, N. and Brayan, J., 2007. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *J Dev Behav Pediatr*, **28**, pp. 82–91.
- Sorgi, M.I., 2007. Effect of an open-label pilot study with high-dose EPA/ DHA concentration on plasma phospholipids and behavior in children. *nutr J*, **6**, pp.16-20.
- Toulmond, S., Parnet, P. and Linthorst, A.C.E., 1996. When cytokines get on your nerves: cytokine networks and CNS pathologies, *Trends in Neuroscience*, **19**, pp. 409–410.
- Voigt, AM., 2001. A randomized, double-blind,placebo-controlled trail of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention- deficit/ hyper activity disorder. *J pediatr*, **139**(2), pp. 173-4.
- Wolraich. M.L., 2005. Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *J. Pediatrics*, **115**, pp. 1734–1746.

## **Effects of dietary supplementation of omega-3 fatty acids on hyperactivity and serum inflammatory mediators in children with attention-deficit-hyperactivity disorder**

**Hariri, M., MSPH,** Department of Nutrition and Biochemistry, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Djazayery, A., Ph.D.** Professor, Department of Nutrition and Biochemistry, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran- Corresponding author: djazayery@yahoo.com

**Djalali, M., Ph.D.** Professor, Department of Nutrition and Biochemistry, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Rahimi, A., Ph.D.** Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Abdolahian, M., Ph.D.** Assistant Professor, Department of Psychiatry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: Dec 18, 2010

Accepted: Aug 30, 2011

### **ABSTRACT**

**Background and Aim:** There is evidence showing that increased inflammatory mediators and reduced serum levels of polyunsaturated fatty acids may be present in patients with neurodevelopment and psychiatric disorders, e.g. attention-deficit/ hyperactivity disorder. (ADHD). The objective of this study was to determine the effects of dietary omega-3 fatty acid supplementation on hyperactivity, attention deficit, and serum inflammatory mediators in children with ADHD

**Materials and Methods:** This was an 8-week randomized double-blind clinical trial. The participants were 103 6 to 12-year old children with ADHD receiving effective maintenance therapy, who were assigned randomly to receive either a daily omega-3 supplement (635 mg eicosapentaenoic acid and 195 mg docosahexaenoic acid (intervention group) or a placebo visually similar to the omega-3 capsules (placebo group). The serum levels of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) were determined at baseline and at the end of the period. In addition, the abbreviated 10-item Conners parent rating scale (CPRS) was completed for each child before and after the intervention.

**Results:** The intervention brought about statistically significant reductions in the levels of CRP and IL-6 and a significant improvement in the CPRS score in the omega-3 group.

**Conclusion:** The findings indicate that dietary omega-3 fatty acid supplementation can have desirable effects on hyperactivity, attention deficit and inflammatory mediators in children with ADHD.

**Key words:** Eicosapentaenoic acid, Docosahexaenoic acid, C-reactive protein, Interleukin-6, Attention-deficit-hyperactivity disorder