

## 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:  
djazayery@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 دریافت: ۱۳۸۹/۹/۲۷ تاریخ پذیرش: 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 ۱۰۳ 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 کانرز ۱۰ سؤالی والدین بوده که قبل و بعد از مداخله انجام شد و میزان سرمی پروتئین واکنش گر C و اینترلوکین ۶ قبل و بعد از مداخله اندازه‌گیری شد.

نتایج: بعد از ۸ هفته مداخله، کاهش معنی داری در میزان سرمی پروتئین واکنش گر C و اینترلوکین ۶ و مقیاس درجه‌بندی کانرز 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 واکنش گر C و اینترلوکین ۶ سرم خون کودکان مبتلا به اختلال بیش فعالی - نقص توجه خواهد شد.

واژگان کلیدی: ایکوزاپنتانویک اسید، دوکوزاهگزانویک اسید، پروتئین واکنش گر C، اینترلوکین ۶، بیش فعالی - نقص توجه

### مقدمه

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 ژنتیکی، آلودگی‌های

اختلال بیش‌فعالی - نقص توجه ( Attention Deficit Hyperactivity Disorder) یکی از اختلالات روان‌پزشکی بسیار شایع در دوران کودکی است. آمار جهانی میزان ابتلا به بیش‌فعالی، کم‌توجهی 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 کانرز 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 کانرز مشاهده کرد (Sorgi 2007).

*Voigt* در سال ۲۰۰۱ در آمریکا اولین کسی بود که مکمل دوکزاگزانوئیک اسید (DHA) را به میزان ۳۴۵ میلی گرم در روز جداگانه بررسی کرد و بهبودی در نمرات تست کانرز ملاحظه نکرد (Voigt 2001) و *Hirayma* در سال ۲۰۰۷ برای مدت ۲ ماه مکمل امگا-۳ به میزان ۵۵۸ میلی گرم ایکوزاپنتانوئیک اسید و ۱۷۴ میلی گرم دوکزاگزانوئیک اسید و ۶۰ میلی گرم 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 روان‌پزشکی نیز پیشرفت‌های زیادی طی ۲ دهه‌ی اخیر انجام گرفته، از جمله در مورد اختلال بیش فعالی- نقص توجه مطرح شده است که لئوسیت‌های T در سرم خون این کودکان افزایش می‌یابد و همچنین میزان افزایش یافته برخی واسطه‌های التهابی از جمله اینترلوکین ۴، ۲، ۱۰، ۵، 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

شیمیایی 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 تشنگی‌های مکرر، پوست و موی خشک، تکرر ادرار و ناخن‌های شکننده را هم دارند (Pennington and Ozonoff 1969).

این علائم 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). ولی این فرضیه در هیچ مقاله‌ای تاکنون تأیید نشده است.

اسیدهای چرب بلند زنجیره یکی از مهم‌ترین اجزاء 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 مؤثر نیست ولی با کمک مکمل امگا-۳ بهبود مؤثری در مقیاس درجه‌بندی کانرز 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

کانرز 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 معنی‌دار 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 پزشکی انتخاب کردیم.

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

- ۱- مطرح شدن تشخیص اختلال بیش‌فعالی - نقص توجه بر طبق معیار DSM-IV طی مصاحبه بالینی
- ۲- داشتن نمره مقیاس درجه‌بندی کانرز والدین بالاتر از ۱۴
- ۳- سن کودک بین ۶-۱۱ 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 بیش‌فعالی، کم‌توجهی در ابتدای مداخله ثبت گردید. خصوصیات تن‌سنجی مثل قد و وزن با استفاده از ترازوی حاوی قدسنج Seca با حداقل پوشش و بدون کفش، به

بر روی سیستم‌های دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک و در نهایت تاثیر بر روی عملکرد نرون‌ها و سیناپس‌ها می‌باشد (Nardin et al. 2009; Robert 2010).

با توجه به فرضیه التهاب در مورد اختلال بیش‌فعالی، کم‌توجهی جهت کاهش التهاب و شاید تاثیر بر علائم این اختلال مؤثرترین ماده اسیدهای چرب امگا-۳ هستند که از طریق پروستاگلاندین‌هایی که سنتز 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 بیش‌فعالی، کم‌توجهی و غلظت سرمی اینترلوکین 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 بیش‌فعالی، کم‌توجهی مراجعه کننده به بیمارستان ابن‌سینای مشهد پس از تأیید تشخیص این اختلال توسط دو نفر متخصص روانپزشکی طی مصاحبه بالینی انجام شد. نحوه‌ی انتخاب نمونه‌ها بدین‌گونه بوده است که از بین مراجعین سرپایی بیمارستان به‌صورت نمونه‌های در دسترس انتخاب و به‌صورت غیرتصادفی جهت همسان‌سازی وارد مطالعه شدند. یکی از اهداف اصلی در این مطالعه مقایسه میانگین نمره مقیاس درجه‌بندی کانرز ۱۰ سؤالی والدین در گروه آزمایش (امگا-۳) با گروه دارونما می‌باشد. مطالعات گذشته نشان می‌دهد (Sinn and Brayn 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 کانرز 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; Hirayma 2004). گروه مداخله روزانه یک کپسول مکمل امگا-۳ (Plushizo-3) از شرکت Minami فرانسه که شامل ایکوزا پنتائوئیک اسید ۶۳۵ میلی‌گرم و دوکوزاهگزانوئیک 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 دارونمای آن داده می‌شد و از والدین کودکان خواسته می‌شد در هر بار مراجعه 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.

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

پرسشنامه کانرز والدین و آموزگار در بسیاری از مناطق جهان به عنوان رایج‌ترین ابزار غربالگری اختلال به کار می‌روند این پرسشنامه همچنین به عنوان مقیاسی برای سنجش شدت این اختلال کاربرد دارد. در این پژوهش از نوع فارسی ۱۰ گزاره‌ای آن که توسط شهبان روابی و اعتبار آن در ایران ۰/۶۵ 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 ابتدا و پایان هفته‌ی هشتم مطالعه گرفته شد. نیم ساعت پس از اتمام خون‌گیری در هر روز نمونه‌های خون به منظور جداسازی سرم و پلاسما به آزمایشگاه منتقل شد و نمونه‌های سرم و پلاسما تا زمان انجام آزمایش‌ها در فریزر ۶۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد و پس از اتمام کامل نمونه‌گیری در بسته‌بندی یخ خشک جهت انجام آزمایش‌ها به آزمایشگاه تغذیه و بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی تهران منتقل شد. میزان سرمی پروتئین واکنش‌گر C (CRP) با روش توریدومتری و میزان سرمی اینترلوکین 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 رساندند.

۶ در گروه مداخله ( $21/008 \pm 23/69$ ) با گروه دارونما ( $36/604 \pm 34/609$ ) اختلاف معناداری را نشان دادند که نشان دهنده کاهش مشخص میزان سرمی پروتئین واکنش گر C و اینترلوکین ۶ در گروه مداخله می باشد (جدول ۲).

## بحث

هدف از این مطالعه تعیین اثر اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی شدت اختلال بیش فعالی، 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 کانرز و میزان سرمی CRP و IL-6 در گروه مداخله به نسبت گروه کنترل شد و همچنین نمره مقیاس درجه بندی کانرز 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 ایکوزانوییدها می باشد.

ایکوزانوییدهای سنتز شده از اسیدهای چرب امگا-۳ کاملاً خواص متفاوتی در مقایسه با ایکوزانوییدهای سنتز شده از اسیدهای چرب امگا-۶ دارند. ایکوزانوییدهای 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 Brayn 2007).

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

در زمینه امگا-۳ و اختلال بیش فعالی، 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 می باشد 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 داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویراست ۱۱/۵ انجام شد. داده‌های مربوط به مشخصات افراد و شاخص‌های مورد نظر هر گروه توسط آزمون تی زوجی آنالیز شد. برای مقایسه میانگین متغیرها بین گروه‌ها از آزمون تی مستقل استفاده شد.

## نتایج

از ۱۲۰ کودک مبتلا به بیش فعالی، 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 بیش فعالی، 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 کانرز وجود داشت. مقایسه میانگین این نمره در ابتدای مطالعه در گروه مداخله ( $24/45 \pm 4/95$ ) با گروه دارونما ( $24/2 \pm 4/86$ ) اختلاف معنی داری را نشان نداد ( $p > 0/05$ ) اما در پایان مطالعه اختلاف معنی داری بین دو گروه مداخله ( $21/23 \pm 3/44$ ) و کنترل ( $24/02 \pm 4/22$ ) به وجود آمد و همچنین در ابتدای مداخله میزان سرمی پروتئین واکنش گر C در گروه مداخله ( $8/700 \pm 4/047$ ) با گروه دارونما ( $8/053 \pm 2/928$ ) و اینترلوکین ۶ نیز در گروه مداخله ( $41/835 \pm 45/117$ ) با گروه دارونما ( $37/534 \pm 32/608$ ) اختلاف معنی داری را نشان ندادند ( $p > 0/05$ ) اما پس از مداخله میزان سرمی پروتئین واکنش گر C در گروه مداخله ( $5/243 \pm 1/735$ ) با گروه دارونما ( $7/650 \pm 2/979$ ) و میزان سرمی اینترلوکین

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 Carlson 2006) و همچنین موش‌های دارای DHA سرمی کم‌تر بر تحرک‌تر از موش‌های دارای DHA سرمی بالاتر بودند (McNamara and Carlson 2006).

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

افزایش میزان سیتوکین‌های التهابی در مغز بسیاری از بیماران آلزایمری، افسرده، 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 پلاسما نشان داده‌اند (Oades 2010).

مطالعه ما جزء اولین مطالعاتی است که اثر اسیدهای چرب امگا-۳ را بر روی میزان سرمی واسطه‌های التهابی کودک 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 سندرم متابولیک میزان سرمی CRP را به‌طور مؤثری در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهد (Ghayour-Mobarhan 2009). در مطالعه‌ای در یونان در سال ۲۰۱۰ بر روی ۳۷۴ فرد سالم توسط Kalogeropoulos نشان داد شده که با کاهش نسبت سرمی اسیدهای چرب امگا-۳ به

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 ایکوزاپنتائونیک اسید و ۱۷۴ میلی‌گرم دوکوزاهگزانوئیک اسید و ۶۰ میلی‌گرم گاما لینولئیک اسید) برای مدت ۱۳ هفته تأثیر 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 ایکوزاپنتائونیک اسید و ۱۲۰ میلی‌گرم دوکوزاهگزانوئیک 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 مقادیر ۴۸۰ میلی‌گرم لینولئیک اسید و ۱۲۰ میلی‌گرم آلفا-لینولئیک اسید برای مدت ۷ هفته به کودکان دادند هیچ بهبودی در نتایج مقیاس درجه‌بندی کانرز 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 ایکوزاپنتائونیک اسید برای مدت ۱۵ هفته باعث افزایش نسبت سرمی ایکوزاپنتائونیک 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

بیش‌فعالی، کم‌توجهی و واسطه‌های التهابی اشاره کرد که در هیچ مطالعه‌ای 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 اندازه‌گیری میزان سرمی اسیدهای چرب چند غیراشباع قبل و بعد از مداخله و همچنین کمی مطالعات مشابه می‌باشد که تشریح روابط علت و معلولی در کاهش واسطه التهابی و بهبود نمره مقیاس درجه‌بندی کانرز را مشکل کرده است.

### 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 می‌داریم. با تشکر فراوان از سرکار خانم زارع که در انجام آزمایش‌ها نهایت همکاری و مساعدت را ابراز فرموده‌اند.

از مسئولین پژوهشکده بوعلی مشهد جناب آقای دکتر غیور و سرکار خانم تولایی که با در اختیار گذاشتن امکانات لازم برای نگهداری و فریزکردن نمونه‌ها از هیچ مساعدتی دریغ نفرموده‌اند کمال تشکر را داریم.

امگا-۶ میزان سرمی CRP, IL-6 و TNF- $\alpha$  افزایش می‌یابد (Kalogeropoulos 2010). در مطالعه‌ای که توسط دکتر جزایری 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 میلی‌گرم در روز برای مدت ۸ هفته بر روی میزان سرمی IL-6 و IL-1 $\beta$  بی‌تأثیر می‌باشد (Jazayeri 2010) این محقق علت عدم نتیجه‌گیری مثبت را حجم کم نمونه و تأثیر دارونما در گروه کنترل بیان کرد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت اسیدهای چرب امگا-۳ ممکن است از راه کاهش واسطه‌های التهابی بر روی نتایج مقیاس درجه‌بندی کانرز کودکان بیش‌فعال، کم‌توجه مؤثر باشند ولی هنوز نیاز به مطالعات گسترده‌تری در مورد مکانیسم تأثیر کاهش این واسطه‌ها بر روی عملکرد سیستم عصبی این کودکان می‌باشد.

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان 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	گروه کنترل (تعداد=۵۰) انحراف معیار $\pm$ میانگین	گروه مداخله (تعداد=۵۳) انحراف معیار $\pm$ میانگین	متغیر مستقل
۰/۲۱۱	۱۹/۸۲ $\pm$ ۱۳/۷۱	۱۹/۴۳ $\pm$ ۱۲/۴۱	مدت ابتلا به بیش فعالی (ماه)
			نمایه توده بدنی
۰/۱۳۲	۱۶/۹۸ $\pm$ ۲/۲۲ ۱۶/۳۴ $\pm$ ۲/۶۸	۱۶/۶۹ $\pm$ ۲/۱۸ ۱۶/۱ $\pm$ ۲/۳۴	پیش از مداخله پس از مداخله
			وزن (کیلوگرم)
۰/۱۵۱	۲۷/۴۵ $\pm$ ۷/۲۶ ۲۶/۲۱ $\pm$ ۶/۶۸	۲۷/۵۷ $\pm$ ۶/۶۸ ۲۵/۲۶ $\pm$ ۶/۳۱	قبل از مداخله بعد از مداخله
۰/۲۵۷	۷/۹۲ $\pm$ ۱/۴۵	۷/۹۱ $\pm$ ۱/۵۳	سن (سال)
۰/۴۳۱	۰/۸۲ $\pm$ ۰/۱۸	۰/۸۱ $\pm$ ۰/۱۷	امگا-۳ دریافتی روزانه
۰/۳۲۵	۰/۸۰ $\pm$ ۰/۱۴	۰/۷۹ $\pm$ ۰/۱۱	قبل از مداخله بعد از مداخله
			امگا-۶ دریافتی روزانه
۰/۱۱۲	۸/۹۹ $\pm$ ۲/۱۳	۹/۴۴ $\pm$ ۲/۰۷	قبل از مداخله
۰/۳۴۵	۷/۶۷ $\pm$ ۲/۱۱	۸/۶۴ $\pm$ ۱/۸۷	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	گروه کنترل (تعداد=۵۰) انحراف معیار $\pm$ میانگین	گروه مداخله (تعداد=۵۳) انحراف معیار $\pm$ میانگین	متغیر
			نمره آزمون کانرز
۰/۲۲۳	۲۴/۲ $\pm$ ۴/۸۶	۲۴/۴۵ $\pm$ ۴/۹۵	پیش از مداخله
۰/۰۰۳	۲۴/۰۲ $\pm$ ۴/۲۲	۲۱/۲۳ $\pm$ ۳/۴۴	پس از مداخله
	۰/۵۴۰	۰/۰۰۱>	(t-زوج) P value
			میزان سرمی CRP (mg/ml)
۰/۱۳۱	۸/۷۰۰ $\pm$ ۴/۰۴۷	۸/۰۵۳ $\pm$ ۲/۹۲۸	پیش از مداخله
۰/۰۰۷	۷/۶۵۰ $\pm$ ۲/۹۷۹	۵/۲۴۳ $\pm$ ۱/۷۳۵	پس از مداخله
	۰/۲۱۱	۰/۰۱۲	(t-زوج) P value
			میزان سرمی IL-6 (pg/ml)
۰/۳۵۳	۳۷/۵۳۴ $\pm$ ۳۲/۶۰۸	۴۱/۸۳۵ $\pm$ ۴۵/۱۱۷	پیش از مداخله
۰/۰۰۱>	۳۶/۶۰۴ $\pm$ ۳۴/۶۰۹	۲۳/۴۶۹ $\pm$ ۲۱/۰۰۸	پس از مداخله
	۰/۷۳۳	۰/۰۰۲	(t-زوج) P value

## 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.
- Hirayma, 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 kynurenine 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 kynurenine 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 of Sciences, Tehran, Iran

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

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

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

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