

اثر روغن ماهی در درمان آرتریت روماتوئید

دکتر بهزاد حیدری استادیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل - بیمارستان شهید بهشتی

شهرام رضائی مجد دانشگاه علوم پزشکی بابل

علی مکارمی دانشگاه علوم پزشکی بابل

Efficacy of Fish Oil in Rheumatoid Arthritis

ABSTRACT

Ingestion of fish oil fatty acids (omega - 3 fatty acids) inhibits the formation of arachidonic acid - derived cytokines and leads to production of compounds with diminished biological activity. Beneficial effects of dietary supplementation with fish oil in rheumatoid arthritis have been shown in many controlled trials.

Methods : 43 patients with active rheumatoid arthritis entered in a prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial to receive either 10gr fish oil daily (treatment group) or corn oil (placebo group). Baseline drugs and usual diet were continued without any changes. Disease variables were evaluated at baseline and after completion of study period.

The changes in disease variables were compared by paired t-test in each group. Comparison of the two groups was done by t-test. Functional capacity was compared by Wilcoxon ranks test.

Results : 19 patients in treatment group and 20 patients in placebo group completed the study which lasted eight weeks . In the treatment group, joint pain index decreased from 30 ± 11 at baseline, to 18 ± 11 at the end of study period ($P < 0.01$). Joint swelling index decreased from 8 ± 4 to 2 ± 4 , ($P < 0.01$), morning stiffness from 87 ± 41 to 24 ± 16 minutes ($P < 0.01$). In the placebo group the above variable changes were from 19 ± 14 to 25 ± 14 ; 8 ± 8 to 7 ± 6 and 80 ± 71 to 76 ± 75 minutes respectively, which were not significant . The differences between the treatment and placebo groups were significant in joint swelling index ($P < 0.05$), morning stiffness ($P < 0.01$) and functional capacity ($p < 0.005$), the differences in joint pain index and grip strength did not quite achieve statistical significance. During study period there were no adverse effects with fish oil consumption.

Conclusion : Fish oil supplementation has anti-inflammatory effects in rheumatoid arthritis. Further studies are needed to recommend its long - term usage concomitant with other drugs in all patients.

چکیده

واسطه های التهابی مشتق از اسید آراشیدونیک در بیماریهای التهابی باعث تداوم التهاب و علائم بالینی می گردند. با افزودن روغن ماهی به رژیم غذایی، اسیدهای چرب اشباع نشده اومگا- ۳ موجود در آن بطور رقابتی مانع تشکیل واسطه های التهابی گردیده و پروستاگلاندین و لوکوترین هائی تولید می کنند که فعالیت بیولوژیکی خفیف تر دارند و بدین طریق باعث کاهش التهاب در بیماریهای مثل آرتریت روماتوئید می گردند. این خاصیت

ضدالتهابی روغن ماهی در چندین مطالعه کنترل شده نشان داده شده است. مطالعه حاضر که به روش دوسوکور، آینده نگر و کنترل شده با دارونما انجام شده است به بررسی اثر روغن ماهی در آرتریت روماتوئید می پردازد.

۴۳ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال بطور تصادفی در دو گروه درمان (تجویز روزانه ۱۰ گرم روغن ماهی) و یا شاهد (تجویز روزانه ۱۰ گرم روغن ذرت) قرار گرفتند. داروهای اولیه و رژیم غذایی بیماران بدون تغییر ادامه یافت. متغیرهای شاخص درد

مفصلی (Joint pain index)، شاخص تورم مفصلی (Joint swelling index)، سفتی صبحگاهی (Morning stiffness) و قدرت مشت (Grip strenght) قبل و پس از درمان ارزیابی گردیده و مقدار اختلاف آنها در هر گروه با Paired t-test مقایسه شد. مقایسه اختلاف دو گروه یا انجام t-test و مقایسه قدرت فعالیت فیزیکی (Functional capacity) با Wilcoxon ranks test انجام شد.

در گروه درمان ۱۹ نفر و در گروه شاهد ۲۰ نفر مطالعه را کامل کرده‌اند. پس از هشت هفته درمان با روغن ماهی، شاخص درد مفصلی از 11 ± 3 به 11 ± 18 ($P < 0/01$)، شاخص تورم مفصلی از 4 ± 8 به 4 ± 2 ($P < 0/01$) و سفتی صبحگاهی از 41 ± 87 به 16 ± 24 دقیقه ($P < 0/01$) کاهش یافته است. در گروه شاهد متغیرهای فوق به ترتیب از 14 ± 19 به 14 ± 25 ، از 8 ± 8 به 6 ± 7 و از 71 ± 80 به 75 ± 76 تغییر یافته و این اختلاف در گروه شاهد معنی دار نیست.

مقایسه گروه درمان و شاهد در پایان مطالعه نشان می‌دهد که اختلاف معنی داری در شاخص تورم مفصلی ($P < 0/05$)، سفتی صبحگاهی ($P < 0/01$) و قدرت فعالیت فیزیکی ($P = 0/05$) دیده شده است. در شاخص درد مفصلی و قدرت مشت در مقایسه با گروه شاهد تغییر معنی دار دیده نشده است. تحمل روغن ماهی خوب بوده و در مدت درمان عوارضی مشاهده نشد.

مطالعه فوق نشان می‌دهد که روغن ماهی اثر ضدالتهابی دارد و می‌توان آن را همراه با داروهای دیگر در درمان آرتریت روماتوئید بکار برد. به علت نداشتن عوارض و سهولت دسترسی به آن در کشور ما، تجویز طولانی مدت آن در آرتریت روماتوئید پیشنهاد می‌شود.

مقدمه

عده‌ای عقیده دارند که غذاهای خاصی می‌تواند بر فعالیت آرتریت روماتوئید مؤثر واقع شود و اغلب علت آن رابه آلرژی غذایی یا دگرگونی واکنشهای التهابی و ایمنی نسبت می‌دهند (۲،۱).

شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد تغییر در اسیدهای چرب رژیم غذایی می‌تواند باعث تغییر فعالیت‌های بیولوژیکی گردد و ثابت شده است که این حالت باعث تغییر در متابولیسم پروستاگلاندین‌ها می‌شود.

در آرتریت روماتوئید سیتوکین‌هایی مثل اینترلوکین‌ها (Interleukins)، لوکوترین‌ها (leukoteriens) و Tumor

رژیم غذایی معمول حاوی مقادیر کافی اسیدآراشیدونیک است ولی مقدار اسیدهای چرب اشباع نشده امگا-۳ (Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids) موجود در آن خیلی کم است. این چربیها در پستانداران دریائی و روغن ماهی (Fish oil) به مقدار کافی موجودند و دو نوع از این اسیدهای چرب از نظر ساختمانی به اسید آراشیدونیک شباهت دارند که بنام Eicosapentaenoic acid (EPA) و Decosahexaenoic acid (DHA) نامیده میشوند. با اضافه کردن روغن ماهی به رژیم غذایی EPA و DHA موجود در آن بطور رقابتی از تشکیل پروستاگلاندین و لوکوترین‌های مشتق از اسید آراشیدونیک ممانعت بعمل آورده و باعث تولید پروستاگلاندین و لوکوترین‌هایی می‌گردند که از نظر عملی با آنها متفاوت بوده و فعالیت بیولوژیکی کمتری دارند (۵) و بدین طریق باعث کاهش کموتاکسی نوتروفیل‌ها توسط (Neutrophil Chemotaxis)، و ممانعت از تولید لوکوترین B₄ توسط نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها و مسهمار تولید (IL-1B) Interleukin 1B (IL-1a) - و (Interleukin 1a) و TNF می‌گردد (۳، ۶، ۸) و به همین جهت در مدل‌های حیوانی تجویز روغن ماهی اثرات مؤثری را در بیماریهای التهابی نشان داده است (۹).

مصرف روغن ماهی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید باعث کاهش لوکوترین لوکوسیت‌ها و تسکین علائم بالینی می‌گردد و این خاصیت ضدالتهابی روغن ماهی در چندین مطالعه کنترل شده کوتاه مدت (۶، ۱۰، ۱۳) و دراز مدت (۱۴، ۱۵) نشان داده شده است.

مطالعه حاضر اثر روغن ماهی را که به رژیم غذایی تعدادی از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال اضافه شده است، نشان می‌دهد.

روش و مواد

این مطالعه یک نوع کارآزمایی بالینی است که بصورت آینده‌نگر (Prospective)، دوسوکور (Double-Blind) و کنترل شده با دارونما (Placebo-Controlled) انجام شده است. جمعیت مورد بررسی، بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید هستند که از اول دیماه سال ۱۳۷۳ تا پایان اسفندماه همان سال به درمانگاه تخصصی بیمارستان شهیدبهشتی دانشگاه علوم پزشکی بابل مراجعه کرده‌اند. بیمارانی که انتخاب شده‌اند دارای شرایط زیر بوده‌اند:

۱- تشخیص آرتریت روماتوئید آنان براساس معیارهای تجدیدنظر شده کالج روماتولوژی آمریکا (American College of Rheumatology 1987 Revised Criteria) تأیید شده باشد (۱۶).

۲- سن بیماران بیش از ۱۶ سال باشد.

۳- مدت بیماری بیش از ۶ ماه باشد.

۴- در مدت سه ماه گذشته نوع دارو و مقدار آن برای درمان بیماری بدون تغییر باشد.

۵- بیمار رضایت خود را برای شرکت در این مطالعه اعلام کند.

۶- بیماری فعال داشته باشد.

فعالیت بیماری با وجود سه علامت یا بیشتر از علائم زیر تأیید شده است:

الف: وجود حداقل شش مفصل دردناک.

ب: وجود حداقل سه مفصل متورم.

ج: سرعت سدیماناسیون بیش از ۳۰ میلی‌متر در ساعت.

د: سفتی صبحگاهی (Morning Stiffness) بیش از ۴۵ دقیقه.

ه: داشتن تغییرات رادیولوژیک در مرحله II یا بیشتر (۱۷).

بیماران با سابقه خونریزی، بیماریهای کبدی و یا کلیوی، افراد حامله و یا آنهایی که قصد بارداری داشته‌اند همچنین کسانی که در سه ماهه قبل از مطالعه، داروی جدید مصرف کرده‌اند، از مطالعه خارج شده‌اند.

۴۳ بیمار (۹ نفر مرد و ۳۴ نفر زن) برای مطالعه انتخاب شدند که با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دو گروه درمان با روغن ماهی (گروه درمان) و درمان با روغن ذرت (گروه شاهد) به ترتیب به تعداد ۲۱ و ۲۲ نفر قرار گرفتند. کلیه بیماران قبل از مطالعه و سپس به فواصل هر دو هفته پس از شروع درمان از نظر علائم بیماری، عوارض دارو و اطمینان از مصرف دارو بررسی شده و متغیرهای بیماری بشرح زیر در آنها مطالعه گردید:

۱- شاخص درد مفصلی (Joint pain index) که بصورت

حاصل جمع درجه شدت درد در هر مفصل نشان داده شده است. شدت درد در هر مفصل بر مبنای مقیاس صفر تا ۳ درجه بندی شده است (۰= بدون درد، ۱= درد خفیف، ۲= درد شدید).

۲- شاخص تورم مفصلی (Joint swelling index) که بر اساس همان مقیاس درد مفصلی درجه بندی شده است.

۳- مدت سفتی صبحگاهی.

۴- قدرت فعالیت فیزیکی (Functional capacity).

۵- قدرت مشت (Grip strength) که بصورت میانگین

نیروی مشت هر دو دست نشان داده شده است. برای اندازه‌گیری نیروی مشت فشار سنج جیوه ای را تا ۲۰ میلی‌متر جیوه باد کرده، سپس بیمار با یک دست بازوبند را می فشارد و میانگین سه نوبت فشار برای هر دست در هر جلسه محاسبه شده است.

تجویز دارو

به گروه درمان روزانه ۱۰ گرم روغن ماهی (Seven Sea Ltd. England) حاوی ۲۳ درصد اسید چرب اشباع نشده در سه دوز منقسم تجویز شده است و به گروه شاهد روزانه ۱۰ گرم روغن ذرت تجویز گردید. دارو (روغن ماهی) و دارونما (روغن ذرت) در ظرف مشابه با کد مخصوص و با ذکر دستور مصرف بطور شفاهی و کتبی به بیماران داده شد. برای تعیین درجه همکاری (Compliance) به بیماران توصیه شد که ظرف دارو را در مراجعات بعدی عودت دهند. کلیه بیماران مصرف داروهای اولیه (جدول ۱) را بدون تغییر ادامه دادند. در مدت مطالعه در رژیم غذایی بیماران نیز تغییری داده نشد.

محاسبات آماری

اطلاعات بدست آمده بصورت میانگین و انحراف معیار ($\text{Mean} \pm \text{SD}$) نشان داده شده است. مقایسه اختلاف متغیرهای بیماری، قبل و پس از پایان مطالعه در هر گروه از طریق تست t مزدوج (paired t-test) و مقایسه بین دو گروه با (t-test) انجام شد. مقایسه قدرت فعالیت فیزیکی دو گروه با کمک Wilcoxon Matched - Pairs Signed - Ranks test بعمل آمد و ارزش p کمتر از ۰.۰۵٪ معنی‌دار تلقی شده است. آنالیز آماری با کمک نرم افزار آماری SPSS /PC انجام شده است.

نتایج

از ۴۳ بیمار تحت بررسی یک نفر بعلت نارسائی کلیوی بدون

ارتباط با بیماری و سه نفر بعلت عدم مراجعه از مطالعه خارج شده‌اند و ۳۹ نفر باقیمانده (۱۹ نفر در گروه درمان و ۲۰ نفر در گروه شاهد) به مدت هشت هفته تحت درمان قرار گرفتند. جدول ۱ مشخصات بیماران را قبل از مطالعه نشان می‌دهد.

جدول ۱ - مشخصات بیماران قبل از مطالعه

شاهد	درمان	
تعداد	۱۹	۲۰ نفر
مرد/زن	۱۶/۳	۱۶/۴
سن (سال)	۴۳±۱۱/۵	۴۵±۱۳/۵
متوسط	۲۷-۵۸	۲۳-۶۵
حدود		
مدت بیماری (ماه)	۱۱۳±۱۳۶	۹۱±۴۵
متوسط	۱۲-۳۶۰	۲۴-۱۴۴
حدود	۱۵	۱۵
فاکتور روماتوئید	۸	۹
ندول روماتوئید		
قدرت فعالیت فیزیکی		
کلاس II	۱۶	۱۶
کلاس III	۳	۴
داروهای مورد استفاده قبل از مطالعه		
داروهای ضد التهابی	۱۹	۲۰
غیراستروئیدی		
متوترکسات	۶	۲
کلروکین فسفات	۴	۶
پرونیزولون	۱۰	۱۰

در جدول ۲ متغیرهای بیماری قبل از درمان و در مدت درمان در هر دو گروه نشان داده شده است. اختلاف عددی اطلاعات بدست آمده پس از پایان مطالعه نسبت به قبل از مطالعه در جدول ۳ دیده می‌شود.

هشت هفته پس از تجویز روغن ماهی شاخص درد مفصلی از 30 ± 11 به 18 ± 11 کاهش یافته و این اختلاف معنی دار بوده است ($P < 0/01$) در حالی که در گروه شاهد پس از هشت هفته شاخص درد مفصلی از 19 ± 14 به 25 ± 14 افزایش یافته یا عبارتی دیگر علائم بیماری تشدید یافته است. در همین مدت شاخص تورم مفصلی در گروه درمان از 8 ± 4 به 2 ± 4 کاهش یافته ($P < 0/01$) و در گروه شاهد از 8 ± 8 به 7 ± 6 تغییر کرده که این اختلاف معنی دار نیست ($P > 0/05$).

سفتی صبحگاهی در گروه درمان از 87 ± 41 دقیقه به 24 ± 16 کاهش پیدا کرده است ($P < 0/05$) و در گروه شاهد از 80 ± 71 به 76 ± 75 دقیقه تغییر یافته که این اختلاف معنی دار نیست.

اختلاف قدرت مشت قبل و پس از درمان در هیچیک از دو گروه معنی دار نیست.

مقایسه گروه درمان و شاهد نشان می‌دهد که پس از هشت هفته درمان، اختلاف بین دو گروه فقط در شاخص تورم مفصلی ($P < 0/05$) و سفتی صبحگاهی ($P < 0/01$) از نظر آماری معنی دار بوده است و در شاخص درد مفصلی با وجودی که پس از ۸ هفته درمان با روغن ماهی نسبت به قبل از مطالعه کاهش قابل ملاحظه‌ای داشته ولی در مقایسه با گروه شاهد این اختلاف معنی دار نیست. قدرت فعالیت فیزیکی در گروه درمان در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی دار داشته ($P < 0/05$) در حالی که در گروه شاهد، اختلاف، معنی دار نبوده است.

جدول ۲: متغیرهای مختلف در گروه درمان و شاهد، قبل و حین درمان، (Mean ± SD)

متغیرهای بیماری	گروه	قبل از مطالعه	هفته دوم	هفته چهارم	هفته ششم	هفته هفتم
شاخص درد مفصلی	گروه درمان	30 ± 11	28 ± 10	27 ± 10	22 ± 12	18 ± 11
Joint pain index	گروه شاهد	19 ± 14	24 ± 15	22 ± 17	26 ± 16	25 ± 14
شاخص تورم مفصلی	گروه درمان	8 ± 4	6 ± 7	5 ± 4	4 ± 4	2 ± 4
Joint swelling index	گروه شاهد	8 ± 8	6 ± 6	5 ± 6	8 ± 6	7 ± 6
قدرت مشت (mmHg)	گروه درمان	33 ± 20	35 ± 14	33 ± 11	52 ± 20	61 ± 23
Grip strength	گروه شاهد	32 ± 21	33 ± 14	33 ± 30	33 ± 24	35 ± 20
سفتی صبحگاهی (دقیقه)	گروه درمان	87 ± 41	-	-	-	24 ± 16
Morning stiffness	گروه شاهد	80 ± 71	-	-	-	76 ± 75

جدول ۳: متغیرهای مختلف قبل و پس از درمان و اختلاف آن در پایان مطالعه در دو گروه درمان و شاهد

متغیرهای بیماری	گروه	قبل از درمان	پس از درمان	اختلاف	P Value [#]
شاخص درد مفصلی	درمان	۳۰±۱۱	۱۸±۱۱	-۱±۶	<۰/۰۱
Joint pain index	شاهد	۱۹±۱۴	۲۵±۱۴	۵±۷	<۰/۰۵
		**p=۰/۲			
شاخص تورم مفصلی	درمان	۸±۴	۲±۴	-۶/۳±۵	<۰/۰۱
Joint Swelling index	شاهد	۸±۸	۷±۶	-۰/۹±۴/۵	>۰/۵
		p<۰/۰۵			
قدرت مشت (MmHg)	درمان	۳۳±۲۰	۶۱±۴۳	۱۷±۲۵	>۰/۰۵
Grip strength	شاهد	۳۲±۲۱	۳۵±۲۰	۴±۲۳	=۰/۵
		p=۰/۱۱			
سفتی صبحگاهی (دقیقه)	درمان	۸۷±۴۱	۲۴±۱۶	-۶۵±۴۱	<۰/۰۱
Morning stiffness	شاهد	۸۰±۷۱	۷۶±۷۵	-۴±۳۲	=۰/۱
		p=۰/۰۱			

مقایسه هر گروه قبل و پس از درمان با Paired t-test

** مقایسه دو گروه پس از درمان با t-test

شود تاثیر آن بر درد مفصلی چند هفته پس از تاثیر بر تورم مفصلی

بحث

این مطالعه نشان می‌دهد که تجویز روغن ماهی در آرتروز روماتوئید فعال به مقدار ۱۰ گرم در روز پس از ۸ هفته بر تورم مفصلی و سفتی صبحگاهی و قدرت فعالیت فیزیکی مؤثر بوده و تجویز روغن زردت بر هیچ یک از علائم بالینی اثر نداشته است. نتایج این بررسی با مطالعه Van-der-Tempel و همکاران که در آن تجویز روغن ماهی در مدت دوازده هفته بر تورم مفصلی و سفتی صبحگاهی مؤثر، و با کاهش لوکوترین B4 و افزایش لوکوترین B5 همراه بوده است (۱۳) و نیز با مطالعات دیگر (۶،۷،۱۲،۱۵،۱۸) مطابقت دارد. در این مطالعه مقدار روغن ماهی تجویز شده در مقایسه با مطالعات دیگر (۱۰،۱۱،۱۶) کمتر و مدت درمان نیز کوتاه بوده است. مطالعات نشان داده‌اند که ادامه درمان به مدت طولانی‌تر (۱۲،۱۴،۱۵) و استفاده از دوز بالاتر (۱۴،۱) می‌تواند بر تعداد بیشتری از علائم بالینی مؤثر واقع گردد. علت عدم تأثیر مشخص بر درد مفصلی در این مطالعه احتمالاً مدت کوتاه درمان و استفاده از دوز کم روغن ماهی بوده زیرا مقایسه تاثیر دوزهای متفاوت روغن ماهی نشان داده است که مقادیر زیادتر از مقداری که در این مطالعه بکار رفته زودتر مؤثر واقع می‌گردد و ضمناً بر درد مفصلی نیز مؤثر است. وقتی روغن ماهی در مقادیر کمتر استفاده

دیده می‌شود (۱۱). مکانیسم اثر روغن ماهی در آرتروز روماتوئید دقیقاً شناخته شده نیست. بررسی تغییرات علائم بالینی و واسطه‌های التهابی نشان داده است که همزمان با بهبود علائم بالینی مقدار لوکوترین B4 نوتروفیل‌ها کاهش یافته (۱۰،۱۱،۱۳،۱۹،۲۰) و مقدار انترلوکین I نیز (I-II) کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد (۶،۱۱) و در بعضی مطالعات افزایش ضعیف لوکوترین B5 (۱۳) مشاهده شده است. همچنین اثر روغن ماهی در آرتروز روماتوئید به مدت درمان، مقدار روغن ماهی تجویز شده، ترکیب فرآورده‌های اسیدهای چرب اشباع نشده امگا-۳ موجود در آن، تجویز همزمان داروهای دیگر و درجه فعالیت التهابی بیماری ارتباط دارد (۲۱).

بطور کلی روغن ماهی بعنوان یک داروی ضد التهابی عمل می‌کند و با همین مکانیسم می‌تواند در پدیده‌های التهابی دیگر نیز مؤثر واقع گردد (۲۲،۲۳). تحمل روغن ماهی در این مطالعه خوب بوده و هیچ عوارضی دیده نشده است. با وجود مدت کوتاه درمان اثرات کلینیکی خوبی دیده شده که بیانگر خاصیت ضد التهابی روغن ماهی در آرتروز روماتوئید است. نتایج این مطالعه و مطالعات دیگر نشان می‌دهد که می‌توان از روغن ماهی همزمان با داروهای دیگر

دسترسی به آبزیان دریائی و تهیه روغن ماهی، تجویز طولانی مدت آن به بیماران آرتریت روماتوئید پیشنهاد می شود. بدین طریق می توان ضمن ارزیابی درمان دراز مدت روغن ماهی از اثرات مفید آن در بیماریهای عروقی قلب نیز استفاده کرد. ضمناً تجویز ۶ - ۴ وعده خوراک ماهی در هفته نیز معادل ۷/۵ گرم روغن ماهی در روز اثرات ضدالتهابی دارد (۲۵).

در درمان آرتریت روماتوئید استفاده کرد و با توجه به قابلیت تحمل و پذیرش بیماران و نیز اثرات سودمند آن در بیماریهای دیگر (۲۴) شایسته است بمدت طولانی در این بیماران ادامه داده شود. نشان داده اند که تجویز طولانی مدت روغن ماهی اثرات خود را حفظ می کند و حتی اثر آن تا چند هفته پس از قطع آن نیز تداوم می یابد (۱۸، ۱۵). با توجه به موقعیت جغرافیایی کشور ما وسهولت

منابع

- Panush R.S. Food induced (allergic) arthritis : clinical and serologic studies . J Rheumatol 1990 ; 17, 291 - 4.
- Laar NAF. I . Korst JK. Food intolerance in rheumatoid arthritis . I. A double blind , Controlled trial of the clinical effects of elimination of milk allergens and azo dyes . Ann Rheum Dis 1992, 51: 298 - 302.
- Harris E.D.JR; Rheumatoid arthritis : pathophysiology and implication for therapy : N Engl J Med 1990, 322 : 1277 - 85.
- Endress SN . Ghorbani BS. Kelley VE. et al : The effect of dietary supplementation with n -3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin - 1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells . N Engl J. Med 1981 320 : 265- 71.
- Lee TH . Arm JP. Prospects for modifying the allergic response by fish oils : Clin Allergy,1986 : 16, 89 - 100.
- Esperson GT. Grunnet N, Lervang H, et al: Decreased interleukin - I B levels in plasma from rheumatoid arthritis patients after dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. Clin rheumatol 1992, 11: 3, 393 - 5.
- Magaro M; Zo11 A; Altomonte L: et al Effect of fish oil on neutrophil chemiluminescence induced by different stimuli in patients with rheumatoid arthritis: Ann Rheum Dis 1992, 51 : 7. 877 - 87.
- Kremer JM . Clinical studies of omega - 3 fatty acids supplementation in patients who have rheumatoid arthritis : Rheum Dis clin North AM 1991, 17; 391 - 402.
- Zurier RB. Prostaglandine, Immune responses and murine lupus : Arthritis Rheum 1982 25, 804 - 9.
- Kremer JM, Jabiz W. Michalek A. et al: Fish oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis : a double - blinded controlled crossover study . Ann intern Med 1987 ; 106 , 497- 5030
- Kremer JM. Lawrence DA. Lawrence DA. Jubiz W. et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunological effects. Arthritis Rheum 1990, 33; 810- 20.
- Skoldstam L.Bojesson O.Kjallman A. et al. Effect of six months of fish oil supplementation in stable rheumatoid arthritis , a double blind controlled study : Scan J Rheumatol 1992 , 21 ; 4.178 - 85
- Van - der - fempel H.Tullekem JE. Limburg Pc.et al effects of fish oil supplementation in rheumatoid arthritis : Ann Rheum Dis 1990 49;2,76-80
- Geusens P.Wouters C.Nijs J.et al ; Long term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994 , 37; 824-29.
- Lau CS.Morley KD.Belch JJ et all:Effect of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with rheumatoid arthritis - double - blind placebo controlled study. Br. J.Rheumatol 1993; 32,11,982-9
- Arnett FC. Edworthy SM. Bioch DA: et al ; The american Rheumatism Association 1987 revised Criteria for the classification of Rheumatoid arthritis : Arthritis Rheum 1988: 31, 313 - 25.
- Steinbrocker O. et all. JAMA 1949. 140; 659.
- Kremer IM. Bigauoette I. Michalek AV. et al; Effect of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis, Lancet 1985, 1: 184-7
- Clelan LG; French JK; Betts WH; et al: Clinical and biochemical effects of dietary fish oil supplements in rheumatoid arthritis: J Rheumatol 1988: 15; 1471- 1475
- Sperling RI; Weinblatt M; Robin JL; et al : Effects of dietary supplementation with marine fish oil on leukocyte lipid mediator generation and function in rheumatoid arthritis: Arthritis Rheum. 30: 988 - 97.
- Sperling RI; Dietary omega- 3 fatty acids: effects on lipid mediators of inflammation and rheumatoid arthritis: Rheum Dis Clin North Am 1991;17 (2) 373 -89.
- Lee IH; Arm IP; Hortone E; et al: Effects of dietary fish oil lipids on allergic and inflammatory disease: 1991 Allergy Proc. 12: 5: 299-303
- Lippiello L; Fienhold M; Grandjean C;Metabolic and ultrastructural changes in articular cartilage of rat fed dietary supplement of omega- 3 fatty acids, Arthritis Rheum 1990 33: 7: 1029- 36.
- Kromhost D; Bosschieter ES; Delezenne CC: The inverse relation between fish consumption and 20- years. mortality from coronary heart disease. N Engl J Med, 1985. 312: 1205 - 9.
- Fahrer H; Hoeflin F; Lauterburg BH; et al: Diet and fatty acids: can fish substitute for fish oils, Clin Exp Rheumatol 1991 9: 4: 403 - 6.