

Research Paper

Effect of Aqueous Extract of Lettuce on the Outcome of Patients With Traumatic Brain Injury in the Intensive Cares: A Randomized Clinical Trial



Faramarz Dobakhti¹, Alireza Yazdinezhad², Hamid Khaleghi³, *Taraneh Naghibi³

1. Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Zanjan University of Medical Science, Zanjan, Iran.
2. Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Zanjan University of Medical Science, Zanjan, Iran.
3. Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.



Citation: Dobakhti F, Yazdinezhad A, Khaleghi H, Naghibi T. [Effect of Aqueous Extract of Lettuce on the Outcome of Patients With Brain Injury: A Pilot Study (Persian)]. *Complementary Medicine Journal*. 2022; 12(3):260-269. <https://doi.org/10.32598/cmja.12.3.1182.1>

 <https://doi.org/10.32598/cmja.12.3.1182.1>



Article Info:

Received: 05 Aug 2022

Accepted: 22 Jan 2023

Available Online: 01 Oct 2022

Keywords:

Lettuce, Traumatic brain injury, Intensive care unit

ABSTRACT

Objective Traumatic Brain Injury (TBI) is one of the leading causes of death in younger people. It activates neuroinflammatory responses that play an important role in breaking the blood-brain barrier and resulting in brain edema. Various studies have indicated the anti-inflammatory effect and the ability of lettuce extract to reduce oxygen free radicals. Therefore, it is expected to improve the consequences of TBI. Therefore, this study aims to investigate the anti-inflammatory effect of lettuce extract on the outcomes of patients with TBI admitted to the Intensive Care Units (ICUs).

Methods This is a randomized clinical trial. Patients were divided into two groups of intervention (n=15) and control (n= 15). In the intervention group, patients received 250 g of lettuce aqueous extract twice a day for 7 days. In the control group, a placebo was administered. For all patients, the levels of inflammatory markers and variables related to the patient outcome were recorded. The data were analyzed in SPSS v.18 software using t-test, Mann-Whitney U test, repeated measures ANOVA, and chi-square test.

Results There was no significant difference between the study groups in any study variables ($P>0.05$).

Conclusion Lettuce aqueous extract is not effective in improving the outcomes of patients with TBI in ICUs, which can be due to the small sample size, short study duration, the illness of patients, the influence of confounding factors such as acidosis, and use of different lettuce cultivation method.

* Corresponding Author:

Taraneh Naghibi, PhD.

Address: Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

Tel: +98 (24) 33130001

E-mail: tnaghibi@zums.ac.ir



Extended Abstract

Introduction

Every year, 5.48 million people suffer from Traumatic Brain Injury (TBI). One of the patient's defense responses to trauma is inflammation. Chronic and severe inflammation can cause harmful complications in the body. Inflammation causes the release of various mediators that play an important role in breaking the blood-brain barrier and resulting in cerebral edema. Various studies have used steroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of inflammation caused by TBI. However, due to the side effects of these drugs, such as increased bleeding, platelet disorders, reduced immunity and lack of proper effect, they are not widely used. Therefore, finding a more appropriate method to reduce inflammation caused by TBI seems necessary.

Lettuce (*Lactuca sativa*) is an edible and annual plant. Various studies have shown the anti-inflammatory effects of lettuce. In a study conducted by Zekkori et al in 2021, the anti-inflammatory, antimicrobial and antibacterial effects of lettuce were reported. Giacomo et al. showed the anti-inflammatory effects of lettuce based on the mechanism of cyclooxygenase reduction. Since brain injuries, especially at young ages, are common in Iran and are one of the main causes of death, the present study aims to investigate the anti-inflammatory effects of lettuce on the outcomes of patients with TBI hospitalized in the Intensive Care Units (ICUs).

Methods

This is a single-center, randomized, double-blind controlled clinical trial (ID: IRCT20151210536). Participants were 32 patients with TBI hospitalized in the Intensive Care Unit (ICU) of a hospital in Zanjan, Iran. Preparation of lettuce extract was done by the hot water percolation method using water at a ratio of 10 in 1 (volume in weight) for 4 hours at 80°C. Of 32 patients, two patients were excluded. The remaining were divided into two groups of intervention (n=15) and control (n=15) by the block randomization method. The intervention group was prescribed lettuce extract on the first day of hospitalization. Then, they received 250 g lettuce extract twice a day for 7 days. The control group was given a placebo. Patients did not know about the type and method of treatment used due to their low consciousness level. The researchers were blind to the group allocation. Acute Physiology and Chronic Health Evalu-

ation (APACHE) form II (a tool for estimating mortality rate) was filled for all patients during admission. C-reactive protein (CRP) and Interleukin-6 (IL-6) levels were checked on the first, third and sixth days. The time and duration of being connected to the ventilator, the time of starting vasopressor use, the number of days requiring vasopressor, the number of days hospitalized in the ICU, the Glasgow Coma Scale (GCS) score at the time of discharge and the mortality of the patients were recorded. Ventilator-associated pneumonia based on the Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) was checked on the third and sixth days. Kolmogorov Smirnov test, independent t-test, repeated measures ANOVA, and chi square test were used to analyze the data.

Results

The amount of total phenol based on standard gallic acid was 68.4 mg/g of plant extract and the amount of total flavonoids based on quercetin was 23.8 mg/g of plant extract. There were 12 men and 3 women in the lettuce group and 9 men and 6 women in the placebo group, and no statistically significant difference was observed between the two groups ($P=0.319$). The highest age was 81 years in the lettuce group and 84 years in the control group. The lowest age in both groups was 18 years. Mean age ($P=0.268$), Apache score ($P=0.449$), and GCS score at the time of admission ($P=0.220$) had no significant difference between the two groups. There was no difference between the two groups in terms of the duration of being connected to the ventilator ($P=0.970$), the duration of needing a vasopressor ($P=0.288$), the number of days hospitalized in the ICU ($P=0.418$), and GCS score at the time of discharge ($P=0.8$). The inflammatory markers of IL-6 and CRP were the same between the two groups at the beginning of the study. There was no statistically significant difference between the two groups on the third and sixth days (Table 1).

In the repeated measures ANOVA, a statistically significant difference was observed in the CRP level among three time points (baseline, day 3, day 6) in both intervention ($P=0.037$) and control ($P=0.019$) groups. There was also a statistically significant difference in the IL-6 level among three time points in both intervention ($P=0.041$) and control ($P=0.034$) groups. Two people (13.3%) died in the intervention group and 3 people (20%) died in the control group. There was no statistically significant difference in the death rate between the two groups ($P=0.95$). One patient (6.6%) in the intervention group and 2 patients (3.13%) in the control group had ventilator-associated pneumonia on the third day. On the sixth day, 3 patients (20%) in the interven-

Table 1. Changes in the IL-6 and CRP levels over time

Variable	Time of Evaluation	mean±SD		p*
		Intervention Group	Control Group	
CRP	Baseline	15.12±2.8	14.13±2.8	0.489
	Day 3	96.16±2.5	87.15±2.9	0.230
	Day 6	85.15±35.3	79.14±62.3	0.758
IL-6	Baseline	15.54±2.157	85.42±2.166	0.330
	Day 3	19.62±2.187	85.67±2.194	0.763
	Day 6	49.52±3.173	55.52±2.183	0.541

* Independent sample t-test

tion group and 5 patients (3.33%) in the control group had ventilator-associated pneumonia. There was no statistically significant difference between the two groups in ventilator-associated pneumonia on the third ($P=0.293$) and sixth ($P=0.841$) days.

Discussion

Aqueous extract of lettuce has no positive effect on the healing process of patients with TBI which can be due to the small sample size, the short study duration, the illness of the patients, and the influence of confounding factors such as acidosis (which was not investigated in this study) and the difference in the lettuce cultivation method compared to previous studies. There is a need for more clinical trials with a larger sample size.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The present study was approved by the ethics committee of Zanjan University of Medical Sciences (Code ZUMS.REC.1394.175) and has been registered in the Iran Clinical Trials Registration Center (Code IRCT201512105363). Informed consent was obtained from the patients' families before the start of the study.

Funding

The present study was a part of thesis of third author at Zanjan University of Medical Sciences, which was financially supported by the vice-Chancellor of Research and Technology of the university.

Authors' contributions

Designing and conducting this study: Taraneh Naghibi and Aliraza Yazdinejad; Helping in the data analysis and interpretation of the results: Hamid Khaleghi; conducting the study and prepared the manuscript: Faramarz Dobakhti.

Conflicts of interest

There is no conflict of interest in this research.

Acknowledgements

The researchers are grateful to the personnel working in Ayatollah Mousavi Educational Hospital, as well as all the research units of Zanjan University of Medical Sciences.

مقاله پژوهشی

بررسی اثر عصاره آبی کاهو بر روند بهبود بیماران دچار ضایعات مغزی: یک مطالعه پایلوت

فرامرز دوبختی^۱، علیرضا یزدی نژاد^۲، حمید خالقی^۳، ترانه نقیبی^۴

۱. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

۲. گروه فارماکونوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

۳. گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

Use your device to scan
and read the article online



Citation: Dobakhti F, Yazdinezhad A, Khaleghi H, Naghibi T. [Effect of Aqueous Extract of Lettuce on the Outcome of Patients With Brain Injury: a Pilot Study (Persian)]. *Complementary Medicine Journal*. 2022; 12(3):260-269. <https://doi.org/10.32598/cmja.12.3.1182.1>

doi: <https://doi.org/10.32598/cmja.12.3.1182.1>

چکیده

اهداف: صدمات تروماتیک مغزی یکی از دلایل اصلی مرگ‌ومیر در بیماران جوان است. تروما باعث فعال شدن پاسخ‌های نرواینفلاماتوری می‌شود که نقش مهمی در شکسته شدن سد خونی مغزی و در نتیجه ادم مغزی دارد. مطالعات مختلفی به اثر ضدالتهابی و توانایی عصاره کاهو در کاهش رادیکال‌های آزاد اکسیژن اشاره کرده‌اند؛ بنابراین انتظار می‌رود باعث بهبود پیامدهای ناشی از تروما شود. اثرات ضدالتهابی عصاره کاهو بر پیامدهای بیماران با ضایعات مغزی در این مطالعه بررسی شد.

روش‌ها: این پژوهش از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی بود. بیماران که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی از همراه بیمار به ۲ گروه ۱۵ نفری آزمایش و کنترل تقسیم شدند. در گروه آزمایش ۲۵۰ گرم عصاره آبی کاهو روزانه ۲ بار به مدت ۷ روز تجویز شد. در گروه کنترل نیز دارونما تجویز می‌شد. برای همه بیماران فاکتورهای التهابی و متغیرهای وابسته به پیامد بیماران ثبت شد. اطلاعات به‌دست‌آمده در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ با آزمون‌های تی‌تست، آنالیز واریانس تکراری و کای اسکور تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: بررسی‌ها نشان داد متغیرهای مطالعه‌شده در ۲ گروه در سطح خطای ۵ درصد تفاوت معناداری با هم نداشتند.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، عصاره کاهو بر بهبود بیماران با ضایعات مغزی مؤثر نبود که می‌تواند به دلیل حجم نمونه کم، زمان کم مطالعه، شدت بدحالی بیماران و تأثیر عوامل مخدوش‌کننده‌ای نظیر اسیدوز و تفاوت روش کشت کاهو باشد.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴ مرداد ۱۴۰۱

تاریخ پذیرش: ۰۲ بهمن ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۰۹ مهر ۱۴۰۱

کلیدواژه‌ها:

عصاره آبی کاهو، ضایعات مغزی، التهاب، بخش مراقبت‌های ویژه

* نویسنده مسئول:

دکتر ترانه نقیبی

نشانی: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، دانشکده پزشکی، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه.

تلفن: ۳۳۱۳۰۰۱ (۲۴) +۹۸

رایانامه: tnaghibi@zums.ac.ir

مقدمه

صدمات مغزی یکی از دلایل اصلی مورتالیتی و موربیدیتی در بیماران زیر ۴۵ سال است [۱]. با وجود پیشرفت‌های فراوان در زمینه نورپروتکتیو هنوز هم موفقیت چشمگیری در زمینه محافظت عصبی در این بیماران حاصل نشده است [۲]. سالانه ۵/۴۸ میلیون نفر (۷۳ نفر از هر ۱۰۰ هزار نفر) در سال دچار آسیب تروماتیک مغزی می‌شوند که طبق آمار سازمان بهداشت جهانی ۹۰ درصد از مرگ‌های ناشی از آن در کشورهای جهان سوم اتفاق می‌افتد [۳].

یکی از پاسخ‌های دفاعی بیمار به تروما، التهاب است. اگرچه فاکتورهای التهابی برای انسان مفید است، اما التهاب مزمن و شدید می‌تواند اثرات مضر در بدن ایجاد کند [۴]. التهاب باعث آزاد شدن انواع مدیاتورهای التهابی، به‌ویژه سیتوکین‌های پرو اینفلاماتوری مثل اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروز کننده تومور آلفا شده که به نظر می‌رسد در شکسته شدن سد خونی مغزی و در نتیجه ادم مغزی نقش مهمی دارند [۵]. سیتوکین‌های پیش‌التهابی و کموکین‌ها باعث فعال شدن لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال می‌شود که نتیجه آن آسیب اندوتلیال، آزاد شدن فاکتورهای بافتی، پروکواگولیشن، ترومبوزهای میکروواسکولار، کاهش جریان خون و درنهایت، آسیب ارگان‌های التهابی است [۶].

مطالعات مختلفی به درمان التهاب ناشی از آسیب مغزی توسط داروهایی نظیر استروئیدها و ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی پرداخته است، اما با توجه به عوارض ناشی از این داروها مانند افزایش خون‌ریزی، اختلالات پلاکتی، کاهش ایمنی و عدم تأثیر مناسب از آن‌ها به صورت گسترده استفاده نمی‌شود [۷]. پیدا کردن روش مناسب‌تری برای کاهش التهاب ناشی از آسیب مغزی ضروری به نظر می‌رسد.

فرآورده‌های غذایی گیاهی از مهم‌ترین منابع تأمین ترکیبات آنتی‌اکسیدان طبیعی است که فرد به صورت روزانه می‌تواند در رژیم غذایی خود با کمترین عارضه جانبی آن‌ها را دریافت کند. اهمیت گیاهان دارویی و رژیم‌های غذایی گیاهی در درمان بیماری‌های مختلف به صورتی است که از سال ۱۹۸۹، مجموعه فرآورده‌های غذایی سالم و ازجمله گیاهان و سبزی‌های خوراکی و نوشیدنی‌ها از عوامل دخیل در درمان و تأمین سلامت افراد بوده و در دسته‌ای از داروها به نام دارو / غذا یا Nutraceutical طبقه‌بندی می‌شوند [۸].

کاهو گیاهی خوراکی و ۱ ساله از خانواده Compositae است. یکی از شایع‌ترین گونه‌های آن Lactuca Sativa است. این گیاه بومی نواحی مدیترانه‌ای است. در حال حاضر در نقاط مختلف دنیا عمدتاً به صورت تازه از برگ‌های آن به صورت خوراکی استفاده می‌شود [۹]. این گیاه فواید بسیار زیادی مانند خواص ضد میکروبی، ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدان دارد [۱۰].

مطالعات مختلفی اثرات ضدالتهابی کاهو را نشان داده‌اند. در مطالعه‌ای که توسط ذکوری و همکاران که در سال ۲۰۲۱ انجام شده، اثرات ضدالتهابی، ضد میکروبی و ضدباکتریایی کاهو را نشان داده‌اند [۱۱]. جیاکومو و همکاران، اثرات ضدالتهابی کاهو را با سازوکار کاهش سیکلو اکسیژناز اثبات کردند [۱۲]. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۲ انجام شد از خاصیت ضدالتهابی کاهو برای کاهش خارش در بیماران اورمیک استفاده شده است [۱۰].

آسیب‌های مغزی، به‌ویژه در سنین پایین در کشور ما بسیار شایع و از علل اصلی مرگ‌ومیر است؛ بنابراین در این مطالعه اثرات ضدالتهابی کاهو را بر پیامدهای بیماران با ضایعات مغزی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه را بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی کنترل‌شده تک مرکزی و تصادفی ۲ سو کور روی بیماران دچار ضایعات مغزی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان آموزشی درمانی آیت‌الله موسوی دانشگاه علوم پزشکی زنجان در سال ۱۳۹۵ انجام شد. بیمارگیری پس از اخذ تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه با کد ZUMS. REC.1394.175 انجام شد. با توجه به اینکه این مطالعه برای اولین بار تأثیر کاهو بر بیماران ضایعات مغزی را بررسی می‌کرد کمیته اخلاق تنها با انجام مطالعه به صورت پایلوت موافقت کرد. این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با کد IRCT201512105363 به ثبت رسید. از خانواده بیماران قبل از شروع مطالعه رضایت آگاهانه اخذ شد.

شناسایی و تهیه گیاه

نمونه گیاه Lactuca Sativa به صورت خرید از فروشگاه تهیه شده و پس از شناسایی و تأیید توسط بخش گیاهان دارویی دانشکده داروسازی زنجان یک نمونه آن با کد هرباریومی مشخص در هرباریوم دانشکده داروسازی نگهداری شد.

عصاره‌گیری به روش پرکولاسیون آبی

پس از شست‌وشوی کامل نمونه گیاهی، کاهو به قطعات ریز خرد شد و با استفاده از آب به نسبت ۱۰ به یک (حجمی / وزنی) و طی ۴ ساعت در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد عصاره‌گیری انجام شد. عصاره‌ها توسط کاغذ واتمن شماره ۱ صاف و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

استاندارد کردن عصاره بر اساس مقدار ترکیبات فلاونوئید به روش رنگ‌سنجی آلومینیم کلراید

به یک میلی‌لیتر عصاره گیاهی، ۴ میلی‌لیتر آب مقطر بدون یون و ۰/۳ میلی‌لیتر سدیم نیتريت ۵ درصد اضافه شد و به مدت ۵ دقیقه تکان داده شد. سپس ۰/۳ میلی‌لیتر کلرید آلومینیوم

به ونتیلاتور، مدت زمان وصل بودن به ونتیلاتور، زمان شروع وازوپرسور، تعداد روزهای نیاز بیمار به وازوپرسور، تعداد روزهای بستری بیماران در بخش مراقبت ویژه، گلاسکو کوما اسکور بیماران در زمان ترخیص و مورتالیتی بیماران ثبت شد.

پنومونی ناشی از ونتیلاتور بر اساس نمره بندی ۴ اسکور عفونت ریوی بالینی در روزهای سوم و ششم بررسی می شد. پنومونی ناشی از ونتیلاتور به عفونتی ریوی اطلاق می شود که در عرض بیش از ۴۸ ساعت پس از انتوباسیون اتفاق بیفتد و تشخیص آن بر اساس وجود انفیلتراسیون جدید در عکس قفسه سینه و وجود حداقل ۲ مورد از موارد زیر است:

تب بالای ۳۸ درجه سانتی گراد، لکوسیتوز (گلبول سفید بیش از $12 \times 10^9/L$)، لکوپنی (گلبول سفید کمتر از $4 \times 10^9/L$)، وجود ترشحات چرکی ریه و کشت مثبت آن. نمونه خون توسط یک پرستار در روزهای سوم و ششم در ساعت ۸ صبح گرفته می شد.

به نمره اسکور عفونت ریوی بالینی بالا یا مساوی ۶ پنومونی ناشی از ونتیلاتور اطلاق می شد. تمام پیامدها شامل پنومونی ناشی از ونتیلاتور، زمان وصل شدن بیمار به ونتیلاتور، مدت زمان وصل بودن به ونتیلاتور، زمان شروع وازوپرسور، تعداد روزهای نیاز بیمار به وازوپرسور، تعداد روزهای بستری بیماران در بخش مراقبت ویژه، گلاسکو کوما اسکور بیماران در زمان ترخیص، اینترلوکین-۶ و پروتئین C واکنشی و مورتالیتی پس از ثبت مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در این مطالعه، برای بررسی داده ها از آزمون کولموگوروف اسمیرنف، تی تست مستقل، آنالیز واریانس تکراری و کای اسکور استفاده شد. تمام تحلیل ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۸ انجام شده و سطح معناداری ۵ صدم در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه، تعداد ۳۲ بیمار بستری در بخش مراقبت های ویژه با معیارهای ورود به مطالعه بررسی شدند. ۲ بیمار به علت مصرف آنتی بیوتیک در مطالعه وارد نشدند. از ۳۰ بیمار مطالعه شده ۱۵ نفر در گروه کاهو و ۱۵ نفر در گروه کنترل قرار داشتند (تصویر شماره ۱).

مقدار توتال فتل بر اساس استاندارد اسید گالیک، $68/4$ میلی گرم بر گرم عصاره گیاه و مقدار توتال فلاونوید بر اساس کوئرستین $23/8$ میلی گرم بر گرم عصاره گیاه بود.

در گروه کاهو ۱۲ نفر مرد و ۳ نفر زن و در گروه دارونما ۹ نفر مرد و ۶ نفر زن بودند که از نظر آماری تفاوت معناداری بین ۲ گروه مشاهده نشد ($P=0/319$).

بیشترین سن در گروه کاهو ۸۱ سال و در گروه کنترل ۸۴ سال بود و کمترین سن در هر ۲ گروه ۱۸ سال بود. متوسط سن،

۱۰ درصد و ۲ میلی لیتر محلول سود ۱ مولار اضافه شد و حجم نهایی با آب مقطر بدون یون به ۱۰ میلی لیتر رسانده شد. پس از ۳۰ دقیقه نگهداری در دمای محیط، جذب نمونه ها در طول موج ۴۱۵ نانومتر خوانده شد و منحنی کالیبراسیون محلول های کوئرستین در دامنه ۵۰- صفر میکروگرم بر میلی لیتر در متانول تهیه و نتایج به صورت میلی گرم هم ارز کوئرستین بر گرم عصاره گیاه گزارش شد [۱۳].

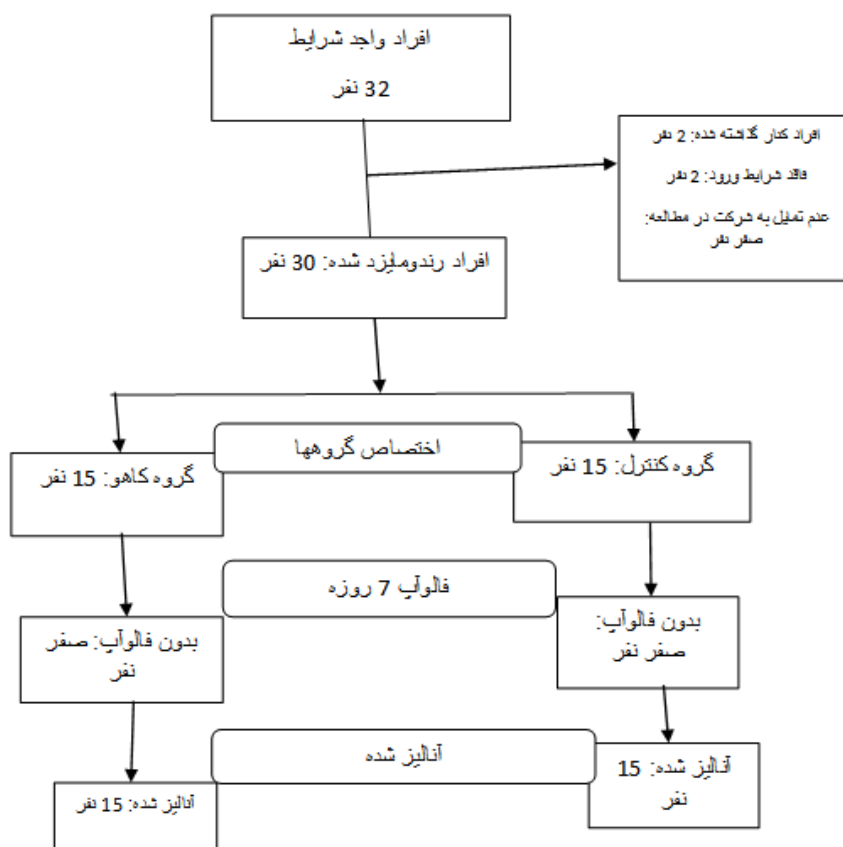
معیارهای ورود به مطالعه: سن بالاتر از ۱۸ سال، بیماران دچار ضایعه مغزی به تنهایی، بستری در کمتر از ۲۴ ساعت در بخش مراقبت های ویژه، مصرف نکردن ایمنوساپرسیوها یا ضدالتهاب غیراستروئیدی، نداشتن بیماری های نورولوژیک یا سایکولوژیک، نداشتن سابقه ترومای مغزی در ۴ هفته گذشته، گلاسکو کوما اسکور^۱ (معیاری برای تعیین عمق و شدت کاهش سطح هوشیاری یا کماست) بین ۵ تا ۸، توانایی تغذیه انترال در کمتر از ۴۸ ساعت از پذیرش، نداشتن نشانه هایی از عفونت یا پنومونی، رضایت همراه بیمار جهت شرکت در مطالعه، مصرف نکردن وارفارین و مصرف نکردن آنتی بیوتیک.

معیارهای خروج از مطالعه: بیمارانی که قبل از ۴۸ ساعت در بخش مراقبت های ویژه فوت کنند، بیمارانی که به هر علتی هنگام مطالعه کنتراندیکاسیون جهت تغذیه انترال پیدا کنند، انصراف همراه بیمار جهت شرکت در مطالعه، مشاهده هرگونه حساسیت به کاهو، نیاز به مصرف ایمنوساپرسیوها یا ضدالتهاب غیراستروئیدی هنگام بستری و تشخیص ضایعه ای به جز ضایعه مغزی هنگام بستری.

بیماران با روش تصادفی سازی با بلوک های ۴ تایی وارد ۲ گروه ۱۵ نفری آزمایش و کنترل شدند. به گروه آزمایش در روز اول بستری عصاره کاهو و سپس در روزهای بعد تا زمان بستری در ICU روزانه ۲ بار و هر بار ۲۵۰ گرم عصاره کاهو، به مدت ۷ روز تجویز شد [۱۳]. به گروه کنترل پلاسبویی که به رنگ عصاره کاهو توسط دانشکده داروسازی تهیه شده بود، در همین مدت داده شد. بیماران با توجه به کاهش سطح هوشیاری از نوع و نحوه درمان استفاده شده اطلاعی نداشتند.

کادر درمانی و محققان ارزیابی کننده پیامد نیز با بی اطلاعی از نحوه گروه بندی بیماران کورسازی شدند. برای همه بیماران در بدو ورود به بخش مراقبت های ویژه، فرم APACHE score^{۲*} (معیاری برای برآورد میزان مرگومیر) پر شد. اینترلوکین-۶ و پروتئین C واکنشی^۴ در روزهای اول، سوم و ششم بررسی شد. در فرمی که برای هر بیمار تهیه می شد. زمان وصل شدن بیمار

1. Glasgow Coma Scale Score (GCS)
2. Acute Physiologic and Chronic Health
3. Interleukin-6
4. C-Reactive Protein



روز ششم در گروه آزمایش، ۳ نفر (۲۰ درصد) و در گروه کنترل، ۵ نفر (۳۳ درصد) پنومونی ناشی از ونتیلیسیون تشخیص داده شد. بین ۲ گروه از نظر پنومونی ناشی از ونتیلیسیون تفاوت آماری معناداری در روزهای سوم ($P=0/293$) و ششم ($P=0/841$) مشاهده نشد.

بحث

نتایج نشان داد تفاوت معناداری در پیامدهای جمعیت شناختی، مدت بستری در بخش مراقبت ویژه، مدت استفاده از ونتیلاتور، مدت استفاده از وازوکانسریکتور، GCS زمان ترخیص و مرگومیر بین ۲ گروه وجود ندارد. همچنین فاکتورهای التهابی و پنومونی در روزهای سوم و ششم بین ۲ گروه از نظر آماری تفاوت معناداری نداشتند. فاکتورهای التهابی در گروه کنترل و آزمایش در روزهای بدو ورود، روز سوم و روز ششم در داخل هر گروه افزایش نشان دادند که از نظر آماری معنادار بود. این افزایش در روز سوم بیشتر بود و با مطالعات قبلی که بیشترین سطح CRP و IL_6 را ۴۸ ساعت بعد از تروما عنوان کرده‌اند، همخوانی دارد [۱۴].

با توجه به عدم کاهش فاکتورهای التهابی از نظر آماری بین ۲ گروه نشانه عدم تأثیر عصاره کاهو روی فاکتورهای التهابی در بیماران با آسیب مغزی است. مطالعات قبلی نشان دادند صدمات

میانگین مقدار اپاچی اسکور، گلاسکو کوما اسکور در بدو ورود بین ۲ گروه تفاوت معناداری نداشت (جدول شماره ۱). تفاوتی بین ۲ گروه از نظر مدت زمان وصل بودن به ونتیلاتور، مدت زمان نیاز به وازوپرسور، تعداد روزهای بستری بیماران در ICU و GCS بیمار در زمان ترخیص مشاهده نشد (جدول شماره ۲).

فاکتورهای التهابی IL_6 و CRP در بدو ورود به مطالعه بین ۲ گروه یکسان بودند. در طول مطالعه نیز در روزهای سوم و ششم بین ۲ گروه تفاوت آماری معناداری ایجاد نشد (جدول شماره ۳).

در آنالیز واریانس تکراری تفاوت معنادار آماری بین مقادیر CRP در ۳ اندازه‌گیری انجام‌شده (بدو ورود، روز سوم و روز ششم) در گروه آزمایش ($P=0/37$) و گروه کنترل ($P=0/19$) مشاهده شد. همچنین تغییرات مقادیر IL_6 در ۳ اندازه‌گیری انجام‌شده (بدو ورود، روز سوم و روز ششم) در گروه آزمایش ($P=0/41$) گروه کنترل ($P=0/34$) از نظر آماری معنادار بود.

در گروه آزمایش، ۲ نفر (۱۳/۳ درصد) و در گروه کنترل، ۳ نفر (۲۰ درصد) فوت شدند. میزان مرگ در ۲ گروه از لحاظ آماری اختلاف معناداری با یکدیگر نداشت ($P=0/95$).

در گروه آزمایش، ۱ نفر (۶/۶ درصد) و در گروه کنترل، ۲ نفر (۳/۱۳ درصد) در روز سوم پنومونی ناشی از ونتیلیسیون داشتند.

جدول ۱. مشخصات جمعیت‌شناختی و بدو ورود بیماران

متغیر	میانگین \pm انحراف معیار / تعداد (درصد)		P
	گروه آزمایش	گروه کنترل	
سن	۶۷/۴۸/۲۳	۵۳/۱۴۹/۲۳	۰/۲۶۸*
جنس	مرد	۱۲(۸۰)	۰/۳۵۴
	زن	۳(۲۰)	
APACHE II score	۱۴/۲۳/۶	۱۶/۸۳/۸	۰/۴۴۹*
گلاسکو کوما اسکور بدو ورود	۶/۶۳/۵	۷/۶۳/۹	۰/۲۲۰*



آزمون تی مستقل و آزمون توان دوم کای اسکور. * APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health II, GCS: Glasgow Coma Scale
سطح معناداری کمتر از ۰/۵۰

بدحالی باشد که از نظر فیزیولوژیکی اختلالات بسیاری دارند. در مطالعه‌ای که آلتونکایا و همکاران [۱۹] انجام دادند، ثابت شد که اثر آنتی اکسیدانی کاهو وابسته به pH است و در محیط قلیایی‌تر اثر آنتی اکسیدانی کاهو بیشتر است که این امر می‌تواند یکی از دلایل عدم تأثیر کاهو در مطالعه حاضر روی بهبود بیماران بدحال ترومایی باشد، زیرا معمولاً این بیماران در جاتی از اسیدوز متابولیک و تنفسی را دارند. شاید دلیل دیگر اختلاف این مطالعه با مطالعات قبلی از نظر عدم اثر ضدالتهابی کاهو در کم بودن نمونه‌های مطالعه حاضر باشد.

با توجه به اینکه تا به حال هیچ مطالعه‌ای بر تأثیر عصاره کاهو در بیماران ترومایی انجام نشده بود؛ بنابراین کمیته اخلاق دانشگاه تنها به انجام مطالعه به صورت پایلوت رضایت داد که تعداد کم نمونه می‌تواند دلیل این اختلاف باشد. این مورد یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر است. آدسو اس و همکاران نیز نشان دادند میزان اثر ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی کاهو می‌تواند با روش کشت کاهو متفاوت باشد و این اثرات در کاهوهایی که هنگام به عمل آمدن با مواد معدنی تغذیه شده بودند، بیشتر

اولیه مغز توسط آسیب‌های ثانویه که به دلیل التهاب نورون‌ها و افزایش فاکتورهای التهابی رخ می‌دهد، تشدید می‌شود [۱۵].

بنابراین افزایش فاکتورهای التهابی، به‌خصوص در ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از تروما باعث بدتر شدن وضعیت بیماران می‌شود. پس مواد آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی می‌توانند از این آسیب ثانویه ناشی از تروما جلوگیری کنند. مطالعات مختلف اثر ضدالتهابی کاهو را ثابت کرده‌اند [۱۶]. در مطالعه‌ای که جیاکومو پپه و همکاران [۱۲] انجام دادند، نشان داده شد که عصاره کاهو رادیکال‌های آزاد اکسیژن، نیتریک اکسید، القای آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز و تولید سیکلو اکسیژناز ۲ را کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد که می‌تواند از آسیب ثانویه ناشی از تروما جلوگیری کند.

مطالعات مختلفی در گذشته نشان دادند اثر ضدالتهابی کاهو می‌تواند در درمان دردهای گوارشی، استخوانی [۱۷]، ضد تشنجی و آرام‌بخشی مؤثر باشد [۱۸]. در حالی که در مطالعه حاضر بین ۲ گروه اختلاف آماری معناداری در پیامدهای مورد مطالعه مشاهده نشد. همچنین عصاره کاهو نتوانست فاکتورهای التهابی را کاهش دهد که ممکن است علت آن استفاده از کاهو در بیماران بسیار

جدول ۲. پیامدهای بیماران

متغیر	میانگین \pm انحراف معیار		P*
	گروه آزمایش	گروه کنترل	
مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (روز)	۲۰/۴۱۵/۲	۵۳/۳۰۱۵/۱۲	۰/۴۱۸
نمره گلاسکو کومای زمان ترخیص	۵۳/۱۳۱۰/۴	۱۳/۳۳۱۰/۴	۰/۸
مدت استفاده از ونتیلاتور (روز)	۱۱/۸۳۰۷/۵	۱۲/۱۱۳۸/۸	۰/۹۷۰
مدت استفاده از وازوکانستریکتور (روز)	۱/۲۳۰۷/۴	۵۳/۶۳۲/۳	۰/۲۸۸



* سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ (آزمون تی مستقل)

جدول ۳. میزان تغییرات پروتئین C واکنشی و اینترلوکین-۶ در زمان مطالعه

متغیر	زمان اندازه گیری	میانگین \pm انحراف معیار		P*
		گروه آزمایش	گروه کنترل	
پروتئین C واکنشی	بدو ورود	۱۵/۱۲ \pm ۲/۶	۱۴/۱۳ \pm ۲/۸	۰/۴۸۹
	روز سوم	۹۶/۱۶ \pm ۲/۵	۸۷/۱۵ \pm ۲/۹	۰/۲۳۰
	روز ششم	۸۵/۱۵ \pm ۲۵/۳	۷۹/۱۴ \pm ۶۲/۳	۰/۷۵۸
اینترلوکین-۶	بدو ورود	۱۵/۵۴ \pm ۲/۱۵۷	۸۵/۴۲ \pm ۲/۱۶۶	۰/۳۳۰
	روز سوم	۱۹/۶۲ \pm ۲/۱۸۷	۸۵/۶۷ \pm ۲/۱۹۴	۰/۷۶۳
	روز ششم	۴۹/۵۲ \pm ۳/۱۷۳	۵۵/۵۲ \pm ۲/۱۸۳	۰/۵۴۱

مجله طب مکمل
دانشگاه علوم پزشکی اراک

* سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

مطالعه حاضر به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زنجان با کد اخلاق به شماره ZUMS.REC.1394.175 رسید و در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با کد IRCT201512105363 به ثبت رسیده است. از خانواده بیماران قبل از شروع مطالعه رضایت آگاهانه اخذ شد.

حامی مالی

مطالعه حاضر بخشی از پایان‌نامه رزیدنتی حمید خالقی در دانشگاه علوم پزشکی زنجان است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه حمایت مالی شده است.

مشارکت‌نویسندگان

طراحی و هدایت مطالعه: ترانه نقیبی و علیرضا یزدی‌نژاد؛ جمع‌آوری داده‌ها و تفسیر نتایج: حمید خالقی؛ هدایت مطالعه و نوشتن مقاله: فرامرز دوبختی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

پژوهشگران مراتب تقدیر خود را از پرسنل شاغل در بیمارستان آموزشی درمانی آیت‌الله موسوی زنجان و نیز همه واحدهای پژوهش و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زنجان اعلام می‌کنند.

است [۲۰]. این امر می‌تواند یکی دیگر از دلایل عدم ایجاد نتیجه مطلوب در مطالعه حاضر باشد.

در این مطالعه تفاوتی بین ۲ گروه از نظر کنترل عفونت نازوکومیال مشاهده نشد، در حالی که ادزیری و همکاران [۲۱] نشان دادند کاهو روی اشرفیا کولی، کلپسیلا، آنتروباکتر که سوش‌های شایع عفونت نازوکومیال هستند، اثر ضدباکتریایی دارد. شاید علت این تفاوت در داخل بدن و خارج بدن بودن ۲ مطالعه و همچنین تفاوت در طریقه تهیه عصاره کاهو باشد. در مطالعه حاضر، عصاره آبی کاهو مطالعه شده، در حالی که در مطالعه ادزیری عصاره متانول کاهو تأثیر ضدباکتری و قارچی قوی داشته است.

همچنین فالج و همکاران [۲۲] نشان دادند پلی فنول موجود در کاهو اثر ضدباکتریایی قوی دارد. در همین راستا فانسِللو و همکاران [۲۳] نیز اثر ضدباکتریایی کاهو را به ترکیبات فنول موجود در این گیاه نسبت داده‌اند. همچنین مطالعات قبلی [۲۴] نشان دادند بستر کشت کاهو در میزان فنول موجود در آن مؤثر است. با توجه به اینکه در این مطالعه کاهوی موردنیاز از بازار خریداری شده بود و محققان هیچ‌گونه نظارتی بر روش کشت آن نداشتند؛ بنابراین روش کشت نامناسب می‌تواند یکی از دلایل کاهش اثر ضدباکتریایی کاهو در مطالعه حاضر باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد عصاره آبی کاهو بر روند بهبود بیماران دچار ضایعات مغزی تأثیر مثبتی ندارد که می‌تواند به دلیل حجم نمونه کم، زمان کم مطالعه، بدحالی بیماران و تأثیر عوامل مخدوش‌کننده‌های نظیر اسیدوز (که در این مطالعه بررسی نشد) و تفاوت روش کشت کاهو در این مطالعه نسبت به مطالعات قبل باشد، اما جهت پیشنهاد قوی‌تر نیاز به کلینیکال تریال‌های وسیع‌تر و با حجم نمونه بیشتر وجود دارد.



References

- [1] McDonald SJ, Sharkey JM, Sun M, Kaukas LM, Shultz SR, Turner RJ, et al. Beyond the brain: Peripheral interactions after traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2020; 37(5):770-81. [DOI:10.1089/neu.2019.6885] [PMID]
- [2] Ng SY, Lee AYW. Traumatic brain injuries: Pathophysiology and potential therapeutic targets. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019; 13:528. [PMID] [PMCID]
- [3] Iaccarino C, Carretta A, Nicolosi F, Morselli C. Epidemiology of severe traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgical Sciences*. 2018; 62(5):535-41. [DOI:10.23736/S0390-5616.18.04532-0]
- [4] Postolache TT, Wadhawan A, Can A, Lowry CA, Woodbury M, Makkar H, et al. Inflammation in traumatic brain injury. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020; 74(1):1-28. [DOI:10.3233/JAD-191150] [PMID] [PMCID]
- [5] Wang H, Lynch JR, Song P, Yang HJ, Yates RB, Mace B, et al. Simvastatin and atorvastatin improve behavioral outcome, reduce hippocampal degeneration, and improve cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury. *Experimental Neurology*. 2007; 206(1):59-69. [PMID]
- [6] Cervellati C, Trentini A, Pecorelli A, Valacchi G. Inflammation in neurological disorders: The thin boundary between brain and periphery. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020; 33(3):191-210. [DOI:10.1089/ars.2020.8076] [PMID]
- [7] Bergold PJ. Treatment of traumatic brain injury with anti-inflammatory drugs. *Experimental Neurology*. 2016; 275(Pt 3):367-80. [PMID] [PMCID]
- [8] Kalra EK. Nutraceutical-definition and introduction. *AAPS PharmSci*. 2003; 5(3):27-8. [DOI:10.1208/ps050325] [PMID] [PMCID]
- [9] Shi M, Gu J, Wu H, Rauf A, Emran TB, Khan Z, et al. Phytochemicals, nutrition, metabolism, bioavailability, and health benefits in lettuce-A comprehensive review. *Antioxidants*. 2022; 11(6):1158. [DOI:10.3390/antiox11061158] [PMID] [PMCID]
- [10] Sepehri NZ, Parvizi MM, Habibzadeh S, Handjani F. Lettuce as an effective remedy in uremic pruritus: Review of the literature supplemented by an in silico study. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2022; 2022:4231854. [DOI:10.1155/2022/4231854] [PMID] [PMCID]
- [11] Zekkori B, Bentayeb A, Ed-Dra A, Filali FR, Sbai A, Chlif N, et al. Effect of hydro-alcohol solvent polarity on the antioxidant, antibacterial and anti-inflammatory activities of four Moroccan lettuce varieties (*Lactuca sativa* L.): A comparative study. *Carpathian Journal of Food Science & Technology*. 2021; 13(4):133-49. [Link]
- [12] Pepe G, Sommella E, Manfra M, De Nisco M, Tenore GC, Scopa A, et al. Evaluation of anti-inflammatory activity and fast UHPLC-DAD-IT-TOF profiling of polyphenolic compounds extracted from green lettuce (*Lactuca sativa* L.; var. Maravilla de Verano). *Food Chemistry*. 2015; 167:153-61. [PMID]
- [13] Serafini M, Bugianesi R, Salucci M, Azzini E, Raguzzini A, Maiani G. Effect of acute ingestion of fresh and stored lettuce (*Lactuca sativa*) on plasma total antioxidant capacity and antioxidant levels in human subjects. *British Journal of Nutrition*. 2002; 88(6):615-23. [DOI:10.1079/BJN2002722] [PMID]
- [14] Giannoudis PV, Smith MR, Evans RT, Bellamy MC, Guillou PJ. Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications in 31 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1998; 69(2):184-8. [DOI:10.3109/17453679809117625] [PMID]
- [15] Wible EF, Laskowitz DT. Statins in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010; 7(1):62-73. [DOI:10.1016/j.nurt.2009.11.003] [PMID] [PMCID]
- [16] Lee EJ, Seo YM, Kim YH, Chung C, Sung HJ, Sohn HY, et al. [Anti-inflammatory activities of ethanol extracts of dried lettuce (*Lactuca sativa* L.) (Chinese)]. *Journal of Life Science*. 2019; 29(3):325-31. [Link]
- [17] Kim MJ, Moon Y, Tou JC, Mou B, Waterland NL. Nutritional value, bioactive compounds and health benefits of lettuce (*Lactuca sativa* L.). *Journal of Food Composition and Analysis*. 2016; 49:19-34. [Link]
- [18] Sayyah M, Hadidi N, Kamalinejad M. Analgesic and anti-inflammatory activity of *Lactuca sativa* seed extract in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 92(2-3):325-9. [PMID]
- [19] Altunkaya A, Gökmen V, Skibsted LH. pH dependent antioxidant activity of lettuce (*L. sativa*) and synergism with added phenolic antioxidants. *Food Chemistry*. 2016; 190:25-32. [PMID]
- [20] Adesso S, Pepe G, Sommella E, Manfra M, Scopa A, Sofo A, et al. Anti-inflammatory and antioxidant activity of polyphenolic extracts from *Lactuca sativa* (var. Maravilla de Verano) under different farming methods. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2016; 96(12):4194-206. [DOI:10.1002/jsfa.7622] [PMID]
- [21] Edziri HÁ, Smach MA, Ammar S, Mahjoub MA, Mighri Z, Aouni M, et al. Antioxidant, antibacterial, and antiviral effects of *Lactuca sativa* extracts. *Industrial Crops and Products*. 2011; 34(1):1182-5. [DOI:10.1016/j.indcrop.2011.04.003]
- [22] Falleh H, Ksouri R, Chaieb K, Karray-Bourauoui N, Trabelsi N, Boulaaba M, et al. Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *Comptes Rendus Biologies*. 2008; 331(5):372-9. [PMID]
- [23] Fancello F, Multineddu C, Santona M, Molinu MG, Zara G, Dettori S, et al. Antimicrobial activities of virgin olive oils in vitro and on lettuce from pathogen-inoculated commercial quick salad bags. *Food Control*. 2022; 133:108657. [DOI:10.1016/j.foodcont.2021.108657]
- [24] Ahmadi N, Fatemi H, Esmailpour B, Soltani-tolarood A. [Effect of bio-priming with plant growth promoting bacteria on growth and biochemical characteristics, phenol, flavonoid, vitamin C and nitrate in lettuce (*Lactuca sativa* L.) rabicon cultivar in different growth substrates (Persian)]. *Journal of Soil and Plant Interactions -Isfahan University of Technology*. 2020; 11 (2):41-59. [DOI:10.47176/jspi.11.2.18741]