

## بررسی اثر مکمل کورکومین فیتوزومال بر التهاب در بیماران مولتیپل ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

سعید عباسی<sup>۱</sup>، مهدیه میرجلیلی<sup>۲</sup>، بابک علی‌کیایی<sup>۳</sup>، محمد باقرنیا<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** ترومای متعدد، عوارض جدی دارد که خطر مرگ و میر را در بیماران افزایش می‌دهد. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر مکمل‌سازی با کورکومین فیتوزومال بر CRP (C-reactive protein) در بیماران بدحال با ترومای متعدد بود.

**روش‌ها:** در این کارآزمایی دوسوکور، ۵۳ بیمار با ترومای متعدد که در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU Intensive care units) بستری شده بودند، به‌طور تصادفی دو کپسول، هر کپسول حاوی ۲۵۰ میلی‌گرم فیتوزومال (مجموعاً ۵۰۰ میلی‌گرم در روز) را به‌صورت تصادفی دریافت کردند. گروه مداخله یا ۲ کپسول یکسان (کپسول دارونما) که هر کدام حاوی ۲۵۰ میلی‌گرم مالتودکسترین به مدت ۷ روز است، پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی قبل و بعد از مداخله ارزیابی شدند.

**یافته‌ها:** پس از ۷ روز مداخله، سطح CRP به‌طور معنی‌داری ( $P = ۰/۰۴۴$ ) در کورکومین در مقایسه با گروه دارونما کاهش یافت.

**نتیجه‌گیری:** کورکومین فیتوزومال، تأثیر مفیدی بر فاکتور آزمایشگاهی (CRP) در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه با ترومای متعدد داشت.

**واژگان کلیدی:** کورکومین؛ التهاب؛ تروما

**ارجاع:** عباسی سعید، میرجلیلی مهدیه، علی‌کیایی بابک، باقرنیا محمد. بررسی اثر مکمل کورکومین فیتوزومال بر التهاب در بیماران مولتیپل ترومای

بستری در بخش مراقبت‌های ویژه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۹۴): ۱۰۸۶-۱۰۹۴.

## مقدمه

مولتیپل تروما، به‌طور معمول به بیماران آسیب دیده با جراحت در دو نقطه یا بیشتر (پلی تروما)، با صدمات آسیب‌زای قابل توجه و با نمره‌ی شدت آسیب (Total injury severity score) بیشتر از ۱۵، یا مقیاس آسیب مختصر  $< ۲$  در حداقل در دو منطقه از بدن اشاره دارد. مطالعات اخیر بیانگر افزایش شدید عوامل التهابی از جمله CRP (C-reactive protein)، IL-6 و TNF پس از تروما می‌باشد. با توجه به عوارض بالای داروهای ضد التهابی، محققین به دنبال یافتن راهکاری کاربردی و کم‌عارضه برای کاهش التهاب و متعاقب آن بهبود وضعیت بیماران بستری در (ICU Intensive care units) هستند. در این راستا، استفاده از مواد غذایی طبیعی از جمله فیتوکمیکال‌ها و پلی فنول‌ها توجهات زیادی را به خود جلب کرده

است. یکی از مهم‌ترین گیاهان دارویی، کورکومین (عصاره‌ی زردچوبه) می‌باشد که اثرات آنتی‌اکسیدان، ضد التهاب، ضد ترموبوتیک، ضد آپوپتوز، تعدیل‌کننده‌ی سیستم ایمنی، ضد میکروبی، ضد قند و چربی خون آن در گذشته مشخص شده است. کورکومین، با وجود پتانسیل درمانی بالا، به علت حلالیت آبی ضعیفی که دارد و همچنین زیست‌دسترسی پایین و تخریب سریع آن برای استفاده در اهداف پزشکی، دارای محدودیت می‌باشد. برای بهبود فراهمی زیستی کورکومین، اخیراً از آنالوگ‌ها و ترکیبات مختلفی از کورکومین تولید شده است از جمله نانوذرات، لیپوزوم‌ها، آنالوگ‌های ساختاری و ساختارهای فسفولیپیدی و غیره. فیتوزوم یک فناوری جدید است که ترکیب طبیعی محصول یا عصاره را در فسفولیپیدها ترکیب می‌کند تا یک مجموعه

- ۱- استاد مراقبت‌های ویژه پزشکی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۲- مرکز مراقبت‌های ویژه پزشکی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۳- دانشیار مراقبت‌های ویژه پزشکی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۴- استادیار علوم تغذیه، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده مسؤل: مهدیه میرجلیلی؛ مرکز مراقبت‌های ویژه پزشکی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: drmmirjalili@gmail.com

عملکرد طبیعی و معیارهای تغذیه روده، تشخیص ترومای متوسط یا شدید بر اساس شاخص GCS (4-15)، تشخیص تروما بر اساس امتیاز شدت آسیب (ISS) بین خفیف تا شدید می‌باشد. بعلاوه عدم امکان تغذیه روده‌ای در ۴۸-۲۴ ساعت اول پذیرش، عدم تمایل بیمار یا قیام قانونی وی برای شرکت در پروژ، بیمارانی که کمتر از ۲۴ ساعت در بخش مراقبت‌های ویژه بستری هستند، بارداری و شیردهی، شوک سپتیک شدید یا سپسیس، عدم دریافت داروی کرتیکواستروئید، هرگونه سابقه‌ی بیماری قلبی، عدم دسترسی به روده، پیش‌بینی مرگ یا انتقال از ICU به سایر بخش‌های بیمارستان قبل از ۷ روز، احیای ناقص و بی‌ثباتی همودینامیک، بیمارانی که از طریق تغذیه‌ی کامل داخل وریدی حمایت تغذیه‌ای دریافت می‌کنند و مصرف داروهای ضد انعقاد مانند هپارین، وارفارین، آسپرین و غیره بعنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

این کارآزمایی مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (کد: IR.MUI.MED.REC.1399.758) قرار گرفت. این مطالعه همچنین در ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران وابسته به سازمان جهانی بهداشت (شناسه ثبت: IRCT20090306001747N1) ثبت شد. این مطالعه مطابق با اصول اعلامیه هلسینکی انجام شد. از همه‌ی بیماران یا سرپرستان قانونی آنها خواسته شد قبل از مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه را تکمیل کنند.

بیمارانی که واجد شرایط شرکت در این مطالعه بودند، به صورت تصادفی به نسبت ۱:۱ به گروه مداخله یا شاهد تقسیم شدند. یک آمارگر مستقل با استفاده از جدول اعداد تصادفی، توالی‌های انتساب را انجام داد و سپس در پاکت‌هایی که تا پایان ارزیابی، مهر و موم شده و شماره‌گذاری شده بود نگهداری شدند. معیارهای واجد شرایط بودن تا زمان تکمیل تجزیه و تحلیل داده‌ها، محققان و همه‌ی بیماران از تکالیف درمانی آگاهی نداشتند. در این مطالعه دوسوکور، شرکت قبل از شروع مطالعات، کپسول‌های کورکومین و دارونما را در بسته‌بندی‌های مشابه قرار داد و بر روی آنها برچسب A و B گذاشت. ظاهر کپسول‌ها یکسان بود و رنگ، اندازه، شکل و بوی آنها یکسان بود. محققان، پرستاران، پزشکان، بیماران، کارکنان آزمایشگاه، ارزیابی‌کنندگان پیامدها و تحلیل‌گران داده‌ها تا زمان تکمیل تجزیه و تحلیل داده‌ها از گروه درمانی بی‌اطلاع بودند.

**مداخله:** بیماران ترومایی که دارای معیارهای ورود بودند، پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت از بستری شدن در ICU با وضعیت پایدار همودینامیک وارد این مطالعه شدند. بیماران، تغذیه‌ی تکمیلی را از طریق تغذیه تیوب روده‌ای با هدف ۲۵ کیلوکالری بر کیلوگرم انرژی و ۱/۳ گرم بر کیلوگرم پروتئین در روز با فرمول یکسان برای همه بیماران دریافت کردند (گاواژ بیمارستانی).

مولکولی سازگار با لیپیدها را تولید کند و سپس میزان جذب و دسترسی آن‌ها را افزایش دهد.

علاوه بر این، نتایج اخیر حاکی از آن است که سیستم انتقال مواد دارویی با استفاده از نانوذرات حاوی فسفاتیدیل سرین دارای پتانسیل بسیار خوبی برای تحویل کارآمد داروهای مانند کورکومین است که بطور خاص ماکروفازها را هدف قرار داده و عملکردهای ضد التهابی آن‌ها را کنترل می‌کند. به عبارت دیگر، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که کورکومین حتی در دوزهای بالای ۸ گرم در روز، بی‌خطر است. با این حال، ناپایداری در pH فیزیولوژیکی، حلالیت کم در آب و متابولیسم سریع منجر به فراهمی زیستی خوراکی کم کورکومین می‌شود. فرمولاسیون فیتوزومی کورکومین (مجموعه‌ای از کورکومین با فسفاتیدیل کولین یا سرین) برای بهبود فراهمی زیستی کورکومین نشان داده شده است. وجود فسفولیپیدها در فیتوزوم‌ها به خصوصیات فیزیکوشیمیایی خاصی از جمله طبیعت آمفیپاتیک (آب دوست و آب گریز) منجر می‌شود که امکان پراکندگی در هر دو روش آنگریزی و لیپوفیلیک را فراهم می‌آورد. اثربخشی و ایمنی فیتوزوم‌های کورکومین در برابر چندین بیماری انسانی از جمله سرطان، استئوآرتریت، میکروآنژیوپاتی دیابتی و رتینوپاتی و بیماری‌های التهابی نشان داده شده است.

اگرچه تحقیقات پایه بیانگر اثرات مطلوب کورکومین بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو، التهابی و سیستم ایمنی در بیماران بدحال می‌باشد اما طبق دانش محقق، تاکنون اثرات کورکومین بر بیماران دارای مولتیپل تروما در هیچ مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی ارزیابی نشده است. با توجه به بروز و شیوع بسیار بالای مولتیپل تروما در ایران و مرگ و میر و عوارض بسیار زیاد ناشی از آن و عدم وجود راهکار درمانی مناسب برای کاهش مشکلات این بیماران، بنظر می‌رسد انجام مداخلات بالینی با استفاده از راهکارهای درمانی بی‌عارضه مانند استفاده از مکمل‌های غذایی طبیعی، ایمن، ارزان قیمت و در دسترس مثل کورکومین ضروری بنظر می‌رسد. امید است نتایج این مطالعه بتواند بخشی از مشکلات عمده‌ی بیماران مولتیپل ترومای بستری در ICU را کاهش دهد.

## روش‌ها

این کارآزمایی بالینی تصادفی موازی، دوسوکور، کنترل شده با دارونما بین آبان‌ماه ۱۳۹۰ تا شهریورماه ۱۳۹۱ در بیمارستان دانشگاهی الزهرا (س) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. بیماران بدحال با مولتیپل تروما که در بخش ICU ترومای بیمارستان الزهرا (س) بستری شده بودند، در این مطالعه وارد شدند. معیارهای ورود شامل رده سنی ۱۸ تا ۷۰ سال، دستگاه گوارش با

در کلیه تحلیلات کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

از میان ۱۶۱ بیمار، در مجموع ۵۳ بیمار واجد شرایط با ترومای متعدد به طور تصادفی برای دریافت کورکومین فیتوزومال ( $n = 27$ ) یا دارونمای مشابه ( $n = 26$ ) قرار گرفتند. نمودار جریان CONSORT در شکل ۱ نشان داده شده است.

از آنجایی که مطالعه در بیماران بستری در بیمارستان انجام شد، هیچ حذف تصادفی در مطالعه انجام نشد و همه‌ی شرکت‌کنندگان مطالعه را تکمیل کردند. اکثر بیماران مرد بودند (تعداد: ۴۳) و بیماری زمینه‌ای دیابت (تعداد: ۴۷)، فشارخون بالا (تعداد: ۴۴) و بیماری ایسکمیک قلبی (تعداد: ۴۸) نداشتند. مشخصات دموگرافیک شرکت‌کنندگان در جدول ۱ نشان داده شده است. در داده‌های دموگرافیک بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

جدول ۲، میانگین تغییرات تعدیل شده را از سطح پایه در شدت بیماری بیماران بر اساس چندین سیستم امتیازدهی ICU نشان می‌دهد. همانطور که نشان داده شد، نمرات پایه APACHE II، NUTRIC، SOFA و GCS بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0/05$ ). پس از دوره‌ی مداخله، میانگین نمرات APACHE II، NUTRIC، SOFA و GCS به طور معنی‌داری کاهش یافت، از سوی دیگر، میانگین نمرات APACHE II و SOFA به طور قابل توجهی کاهش یافت و میانگین نمرات GCS در گروه شاهد به طور قابل توجهی افزایش یافت ( $P > 0/05$ ). پس از تعدیل مقادیر پایه، با استفاده از آزمون ANCOVA، میانگین تغییر از پایه در امتیاز GCS در گروه کورکومین به طور قابل توجهی بیشتر از گروه شاهد بود ( $2/55 \pm 1/57$  در مقابل  $1/23 \pm 1/85$  و  $P = 0/028$ ). علاوه بر این، کاهش نمره APACHE II در گروه کورکومین به طور حاشیه‌ای بیشتر از گروه شاهد بود ( $4/40 \pm 2/01$  - در مقابل  $5/1 \pm 3/45$ ،  $P = 0/053$ ).

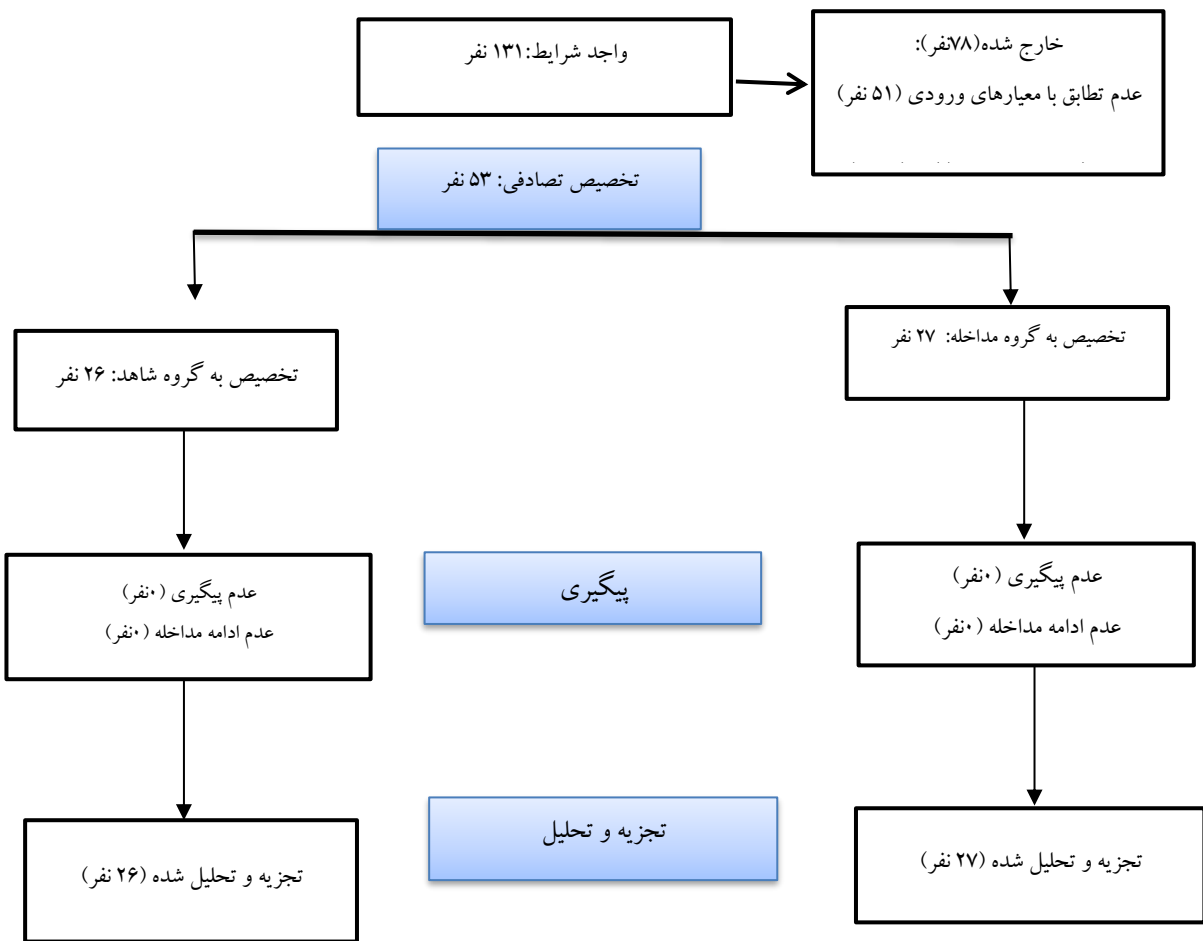
جدول ۳ تغییرات میانگین تعدیل شده را از پایه در پارامترهای بیوشیمیایی نشان می‌دهد. پس از دوره‌ی مداخله، کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی CRP در گروه کورکومین مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). در گروه شاهد، بر اساس آزمون Paired T-test، کاهش معنی‌داری در CRP نسبت به سطح پایه مشاهده شد ( $P > 0/05$ ). میانگین تغییرات تنظیم شده CRP بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P < 0/05$ ). کاهش قابل توجهی در سطوح سرمی CRP در گروه کورکومین در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد.

برای حمایت تغذیه‌ای از روش تغذیه بولوس (۷ بار در روز، هر ۳ ساعت از ساعت ۶:۰۰ تا ۲۴:۰۰) استفاده شد. بیماران گروه مداخله، ۲ کپسول، هر کپسول حاوی ۲۵۰ میلی‌گرم فیتوزومال کورکومین (۲۵۰ میلی‌گرم حاوی ۲۰ درصد کورکومینوئید و ۲۰ درصد فسفاتیدیل سرین) را در ساعات‌های ۹ و ۲۱ به همراه تغذیه روده‌ای (مجموعاً ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه) دریافت کردند. بیماران گروه کنترل، ۲ کپسول یکسان (کپسول دارونما) که هر کدام حاوی ۲۵۰ میلی‌گرم مالتودکسترین (در مجموع ۵۰۰ میلی‌گرم در روز) به طور همزمان دریافت کردند. مدت مداخله در هر دو گروه، ۷ روز بود. کپسول‌ها توسط Indena SpA, Milan, Italy ارائه شده است. همه‌ی بیماران در هر دو گروه درمان استلندارد و داروهای رایج خود را بدون هیچ تغییری با تجویز پزشک دریافت کردند و مداخله ما به عنوان یک درمان کمکی در نظر گرفته شد. بیماران هر روز به عنوان روال مراقبت از آنها توسط پزشک ویزیت می‌شدند و اثرات نامطلوب آنها توسط پزشک ارزیابی و گزارش می‌شد. از پزشک خواسته شد تا در صورت مشاهده‌ی عوارض جانبی نامطلوب که به نظر می‌رسد مربوط به مداخله باشد (عوارض گوارشی یا واکنش‌های آلرژیک)، بیماران را حذف کند.

**اطلاعات جمع‌آوری شده:** نمونه‌ی خون ۵ میلی‌لیتری قبل و بعد از مطالعه جمع‌آوری شد. پس از سانتریفیوژ نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق، سرم در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. با استفاده از روش‌های آنزیمی بر روی اتوانالایزر، CRP مورد بررسی قرار گرفت.

تمامی اندازه‌گیری‌ها در آزمایشگاه بیمارستان الزهرا (س) به‌عنوان یک ارزیابی روتین با استفاده از کیت‌های استاندارد انجام شد. قبل و بعد از مطالعه، وضعیت التهابی، شاخص‌های استرس اکسیداتیو، امتیازات NUTRIC، APPACHI، GCS و SOFA بررسی می‌شوند. همه‌ی پیامدها در ابتدا و روز هفتم پس از مداخله ارزیابی شدند.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. نرمال بودن داده‌ها با استفاده از نمودار Q-Q و آزمون Kolmogorov-Smirnov ارزیابی شد. برای ارزیابی مقادیر پایه از آزمون T نمونه‌های مستقل (برای متغیرهای کمی) و آزمون Chi-square یا Fisher's exact test (برای متغیرهای کیفی) استفاده شد. برای ارزیابی مقایسه‌های بین گروهی قبل و بعد از مداخله از آزمون Paired T-test استفاده شد. مقایسه‌ی درون‌گروهی با تعدیل پایه در نظر گرفته شده با استفاده از تحلیل کوواریانس (ANCOVA) انجام شد. داده‌ها به صورت فراوانی (درصد) یا انحراف معیار  $\pm$  میانگین گزارش گردید. سطح معنی‌داری



شکل ۱: نمودار کانسورت بیماران

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک و کلینیکالی بیماران در دو گروه مورد مطالعه

متغیرها	کل	گروه کورکومین (n = ۲۷)	گروه شاهد (n = ۲۶)	سطح معنی داری*
سن؛ سال	۴۱/۱۶±۸۳/۴۱	۴۳/۱۶±۹۲/۰۱	۳۹/۱۶±۹۲/۸۶	۰/۳۴
جنسیت؛ زنان	۱۰	۳ (۱۱/۱)	۷ (۲۶/۹)	۰/۱۷
بیماری‌های زمینه‌ای				
دیابت	۶	۴ (۱۴/۸)	۲ (۷/۷)	۰/۶۷
هایپر تشن	۹	۴ (۱۴/۸)	۵ (۱۹/۲)	۰/۷۳
بیماری ایسکمیک قلبی	۵	۲ (۷/۴)	۳ (۱۱/۵)	۰/۶۷
سرطان	۱	۰ (۰)	۱ (۳/۸)	۰/۴۹

داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار و یا فراوانی (درصد) نشان داده شده است.

\* سطح معنی داری حاصل از آزمون Fisher's exact test و یا آزمون Independent sample T-test

جدول ۲: تغییرات شدت بیماری در زمان‌های پیگیری شده در دو گروه مورد مطالعه

متغیرها	زمان پیگیری	گروه کورکومین (n = ۲۷)	گروه شاهد (n = ۲۶)	سطح معنی‌داری*
APACHE II	قبل از مداخله	۷/۵±۱۱/۶	۹/۷±۳۱/۶۳	۰/۲۳۷
	بعد از مداخله	۲/۱±۷۱/۴۳	۴/۲±۰۰/۶۲	۰/۰۲۹
میانگین تغییرات**		-۴/۲±۴۰/۰۱	-۵/۱±۳۱/۴۵	۰/۰۶۱
سطح معنی‌داری**		۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	
NUTRIC	قبل از مداخله	۲/۱±۲۹/۳۸	۲/۱±۵۰/۸۶	۰/۶۵۰
	بعد از مداخله	۱/۰±۷۰/۶۱	۲/۱±۰۰/۸۳	۰/۴۳۳
میانگین تغییرات**		-۰/۱±۵۹/۱۸	-۰/۱±۵/۱۷	۰/۵۲۱
سطح معنی‌داری**		۰/۰۱۸	۰/۱۵۷	
SOFA	قبل از مداخله	۳/۰±۴۴/۰۴	۳/۲±۳۱/۶۲	۰/۸۳۰
	بعد از مداخله	۲/۱±۲۲/۴۵	۲/۱±۲۶/۶۴	۰/۹۱۱
میانگین تغییرات**		-۱/۱±۲۲/۳۵	-۱/۱±۰۵/۳۰	۰/۷۸۰
سطح معنی‌داری**		۰/۰۰۳	۰/۰۱۵	
GCS	قبل از مداخله	۱۰/۴±۳۳/۱۲	۱۰/۴±۷۷/۸۶	۰/۷۲۰
	بعد از مداخله	۱۲/۲±۸۸/۸۳	۱۲/۳±۰۰/۷۴	۰/۳۴۴
میانگین تغییرات**		۲/۱±۵۵/۵۷	۱/۱±۲۳/۸۵	۰/۰۲۸
سطح معنی‌داری**		۰/۰۰۱	۰/۰۰۲	

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; NUTRIC: Nutrition Risk in Critically ill; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; GCS: Glasgow Coma Scale.

داده‌ها بصورت انحراف معیار ± میانگین نشان داده شد.

\*: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون Independent sample T-test. \*\*: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون Paired T-test. \*\*\*: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون کواریانس (ANCOVA) با ادجاست کردن متغیرهای پایه

جدول ۳: میانگین CRP در زمان‌های پیگیری شده در دو گروه مورد مطالعه

متغیرها	زمان پیگیری	گروه کورکومین (n = ۲۷)	گروه شاهد (n = ۲۶)	سطح معنی‌داری*
CRP	قبل از مداخله	۱۲۷/۸۱±۹۳/۹۷	۱۳۵/۹۶±۶۲/۸۹	۰/۷۵
	بعد از مداخله	۷۱/۵۲±۶۸/۰۸	۹۹/۶۵±۸۷/۵۹	۰/۰۹
میانگین تغییرات**		-۵۶/۴۰±۲۵/۵۵	-۳۵/۲۴±۷۵/۱۵	۰/۰۳۰
سطح معنی‌داری**		۰/۰۰۱	۰/۰۶۰	

CRP: C-reactive protein

داده‌ها بصورت انحراف معیار ± میانگین نشان داده شد.

\*: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون Independent sample T-test. \*\*: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون Paired T-test. \*\*\*: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون کواریانس (ANCOVA) با ادجاست کردن متغیرهای پایه

## بحث

این مطالعه، اولین کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل شده بود که فرمول فیتوزومال کورکومین را در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه با ترومای متعدد بررسی می‌کرد. مکمل ۵۰۰ میلی‌گرم کورکومین فیتوزومال به مدت ۷ روز، باعث بهبود قابل توجهی چندین پارامتر بیوشیمیایی و خونی در بیماران شد. در برخی پارامترها، هر دو گروه بهبودهایی را تجربه کردند، که می‌توان با این واقعیت توضیح داد که هر دو گروه تحت تأثیر اثرات مفید درمان دارویی و تغذیه رودهای قرار گرفتند. با این حال، تفاوت آماری معنی‌داری در نمرات CRP، GCS بین گروه مداخله و شاهد مشاهده شد.

ما همچنین مشاهده کردیم که گروه مداخله در APACHE II در مقایسه با گروه شاهد، در پایان مطالعه، بهبود معنی‌داری داشت. با توجه به اینکه ترومای متعدد با افزایش فاکتورهای التهابی همراه است، یافته‌ی ما پیامدهای مهمی برای بیماران بستری در ICU داشت که فاکتورهای التهابی را افزایش داده‌اند.

بر اساس یافته‌های فعلی، کورکومین باعث کاهش APACHE II، NUTRIC و SOFA و افزایش سطح GCS شد. این نتیجه تقریباً مطابق با نتایج یک کارآزمایی تصادفی‌سازی شده قبلی است که در آن ۵۰۰ میلی‌گرم کورکومینوئید در ترکیب با ۵ میلی‌گرم پپیرین به مدت هفت روز برای بیماران مبتلا به TBI بستری در بخش مراقبت‌های

بیماران مبتلا به دیلیت نیز در یک بررسی مورد بحث قرار گرفت (۳۶). نشان داده شده است که کورکومین این توانایی را دارد که بر چندین مسیر که در مقاومت به انسولین و دیابت نقش دارند تأثیر بگذارد (۳۶). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد کورکومین می‌تواند از کاهش عملکرد سلول‌های  $\beta$  محافظت کند (۳۹).

اثربخشی کورکومینوئیدها به عنوان عوامل کاهش‌دهنده‌ی CRP توسط یک متآنالیز پشتیبانی می‌شود (۴۰). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد کورکومینوئیدها به طور قابل توجهی مسیر سیگنالینگ NF-kB را مهار می‌کنند و سنتز سیتوکین‌های التهابی از جمله IL-6، TNF- $\alpha$  و IL-1 $\beta$  را کاهش می‌دهند. بیان CRP در سلول‌های کبدی انسان توسط این سیتوکین‌ها تنظیم می‌شود (۴۱).

قابل ذکر است که این مطالعه اولین کارآزمایی تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما برای بررسی اثرات کورکومین فیتوزومی در بیماران مبتلا به تروما بستری در ICU بود. با این حال، برخی محدودیت‌ها مانند مدت زمان نسبتاً کوتاه پیگیری و حجم نمونه کوچک باید در نظر گرفته شوند. پیگیری کوتاه این مطالعه بیشتر به دلیل مرگ قریب‌الوقوع، انتقال بیماران به بخش، یا استفاده کامل از تغذیه‌ی تزریقی بود. همچنین ارزیابی اثربخشی کورکومین فیتوزومی به عنوان تک درمانی به دلیل مسائل اخلاقی امکان‌پذیر نبود.

در نتیجه، مکمل فیتوزومال کورکومین حاوی فسفاتیدیل سرین ممکن است برای بیماران بستری شده در ICU که از ترومای متعدد رنج می‌برند، مفید باشد. با این حال، با توجه به تحقیقات محدود در این زمینه، هنوز مطالعات بیشتری مورد نیاز است. توصیه می‌شود مطالعات آتی با حجم نمونه‌ی بزرگ و مدت زمان پیگیری طولانی‌تر برای تأیید نتایج حاضر انجام شود.

### نتیجه‌گیری

کورکومین فیتوزومال اثر مفیدی بر فاکتور آزمایشگاهی (CRP) در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه با ترومای متعدد داشت.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دستیار رشته‌ی بیوشیمی با کد ۱۹۹۳۷۴ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت مالی دانشگاه به انجام رسیده است. بدین وسیله از زحمات و همکاری کادر درمان بیمارستان و اساتید محترم تقدیر و تشکر می‌شود.

ویژه (ICU) تجویز شد. چندین عامل از جمله نمرات NUTRIC و APACHE-II کاهش یافت، در حالی که امتیاز SOFA تغییر معنی‌داری نداشت. در این مطالعه، سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- $\alpha$ ، MCP-1، CRP و IL-6 نیز کاهش یافتند (۳۰).

Karimi و همکاران دریافتند که تجویز ۱۶۰ میلی‌گرم نانوکورکومین به مدت ۱۰ روز باعث کاهش SOFA می‌شود اما امتیاز APACHE-II را کاهش نمی‌دهد (۱۹). مطالعات قبلی از آماده‌سازی‌های مختلف کورکومین استفاده می‌کردند، که ممکن است توضیح دهد که چرا امتیازات APACHE II و SOFA به طور همزمان کاهش نمی‌یابد.

در این مطالعه از آماده‌سازی پراکندگی جامد کورکومین در فسفاتیدیل سرین استفاده شد. فسفاتیدیل سرین به شدت در سیستم گوارشی جذب می‌شود و می‌تواند از سد خونی مغزی عبور کند (۳۰). بنابراین، این آماده‌سازی کورکومین ممکن است اثرات مفید خود را با افزایش عملکردهای عصبی و وضعیت آنتی‌اکسیدانی مغز، مانند افزایش سطح مالون دی‌آلدنید، اعمال کند (۳۱).

کاهش نمرات APACHE II و SOFA که در مطالعه‌ی حاضر یافت شد، می‌تواند به عنوان نشانه‌ای از بهبود عملکرد اندام از طریق کاهش اختلال عملکرد اندام تفسیر شود (۳۲).

تحقیقات دیگری نشان داد که تجویز کورکومین، باعث کاهش اختلال شناختی موش‌هایی می‌شود که TBI داشتند (۳۳). مکانیسم‌های دقیق پشت تأثیر بالقوه مکمل کورکومین بر نمرات APACHE II، NUTRIC، SOFA و GCS به دلیل تحقیقات محدود در این زمینه نامشخص است. مکانیسم‌های زمینه‌ای ممکن است شامل اعمال آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی باشد. در این رابطه، Sabir و همکاران نشان دادند که IL-10، که یک سیتوکین ضد التهابی است، با GCS همبستگی دارد (۳۴). از سوی دیگر، نشان داده شده است که کورکومین فیتوزومال تولید اینترلوکین-۱۰ را افزایش می‌دهد (۳۵). علاوه بر این، کورکومینوئیدها ممکن است بر اجزای APACHE II مانند پتاسیم سرم، ضربان قلب (۳۶) و تعداد تنفس (۳۷) تأثیر مثبت بگذارند.

مطالعات متعددی از اثرات مثبت کورکومین فیتوزومی بر گلوکز خون حمایت کرده‌اند. در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور کنترل شده با دارونما، ۸۰۰ میلی‌گرم کورکومین فیتوزومی، باعث کاهش گلوکز پلاسمای ناشتا در افراد دارای اضافه وزن شد (۳۹). اثرات مفید کورکومین فیتوزومی در

### References

1. Scott SG, Scholten JD, Latlief GA, Humayun F, Belanger HG, Vanderploeg RD. Polytrauma

Rehabilitation. In: Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD, editors. Essentials of Physical Medicine and

- Rehabilitation. 2nd. ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2008. p. 787-91.
2. Soucacos PN, Johnson EO: Multiple Trauma. In: Fink G, editor. Encyclopedia of Stress. 2nd. edn. . New York, NY: Academic Press; 2007. p. 795-800.
  3. Lord JM, Midwinter MJ, Chen Y-F, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 2014; 384(9952): 1455-65.
  4. Pape HC, Moore EE, McKinley T, Sauaia A. Pathophysiology in patients with polytrauma. *Injury* 2022; 53(7): 2400-12.
  5. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules* 2019; 24(16): 2930.
  6. El-Saadony MT, Yang T, Korma SA, Sitohy M, Abd El-Mageed TA, Selim S, et al. Impacts of turmeric and its principal bioactive curcumin on human health: Pharmaceutical, medicinal, and food applications: A comprehensive review. *Front Nutr* 2022; 9: 1040259.
  7. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J* 2013; 15(1): 195-218.
  8. Mohseni M, Sahebkar A, Askari G, Johnston TP, Alikiaii B, Bagherniya M. The clinical use of curcumin on neurological disorders: An updated systematic review of clinical trials. *Phytother Res* 2021; 35(12): 6862-82.
  9. Mahdavi A, Moradi S, Askari G, Iraj B, Sathyapalan T, Guest PC, Bagherniya M, Sahebkar A. Effect of curcumin on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review of randomized clinical trials. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1291: 139-49.
  10. Alikiaii B, Bagherniya M, Askari G, Sathyapalan T, Sahebkar A. Evaluation of the effect of curcumin on pneumonia: A systematic review of preclinical studies. *Phytother Res* 2021; 35(4): 1939-52.
  11. Alikiaii B, Bagherniya M, Askari G, Johnston TP, Sahebkar A. The role of phytochemicals in sepsis: A mechanistic and therapeutic perspective. *Biofactors* 2021; 47(1): 19-40.
  12. Momtazi-Borojeni AA, Haftcheshmeh SM, Esmaeili SA, Johnston TP, Abdollahi E, Sahebkar A. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2018; 17(2): 125-35.
  13. Parsamanesh N, Moossavi M, Bahrami A, Butler AE, Sahebkar A. Therapeutic potential of curcumin in diabetic complications. *Pharmacol Res* 2018; 136: 181-93.
  14. Heidari H, Bagherniya M, Majeed M, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Curcumin-piperine co-supplementation and human health: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Phytother Res* 2023; 37(4): 1462-87.
  15. Ghasemi F, Bagheri H, Barreto GE, Read MI, Sahebkar A. Effects of Curcumin on Microglial Cells. *Neurotox Res* 2019; 36(1): 12-26.
  16. Heidari H, Bagherniya M, Majeed M, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Curcumin-piperine co-supplementation and human health: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Phytother Res* 2023; 37(4): 1462-87.
  17. Hassanizadeh S, Shojaei M, Bagherniya M, Orekhov AN, Sahebkar A. Effect of nano-curcumin on various diseases: A comprehensive review of clinical trials. *Biofactors* 2023; 49(3): 512-33.
  18. Heidari Z, Daei M, Boozari M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Curcumin supplementation in pediatric patients: A systematic review of current clinical evidence. *Phytother Res* 2022; 36(4): 1442-58.
  19. Karimi A, Naeini F, Niazkar HR, Tutunchi H, Musazadeh V, Mahmoodpoor A, et al. Nano-curcumin supplementation in critically ill patients with sepsis: a randomized clinical trial investigating the inflammatory biomarkers, oxidative stress indices, endothelial function, clinical outcomes and nutritional status. *Food Funct* 2022; 13(12): 6596-612.
  20. Karimi A, Pourreza S, Vajdi M, Mahmoodpoor A, Sanaie S, Karimi M, et al. Evaluating the effects of curcumin nanomicelles on clinical outcome and cellular immune responses in critically ill sepsis patients: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Front Nutr* 2022; 9: 1037861.
  21. Zahedi H, Hosseinzadeh-Attar MJ, Shadnough M, Sahebkar A, Barkhidarian B, Sadeghi O, et al. Effects of curcuminoids on inflammatory and oxidative stress biomarkers and clinical outcomes in critically ill patients: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2021; 35(8): 4605-15.
  22. Khayatan D, Razavi SM, Arab ZN, Niknejad AH, Nouri K, Momtaz S, et al. Protective effects of curcumin against traumatic brain injury. *Biomed Pharmacother* 2022; 154: 113621.
  23. Allam AN, Komeil IA, Abdallah OY. Curcumin phytosomal softgel formulation: Development, optimization and physicochemical characterization. *Acta Pharm* 2015; 65(3): 285-97.
  24. Lopresti AL. The problem of curcumin and its bioavailability: could its gastrointestinal influence contribute to its overall health-enhancing effects? *Adv Nutr* 2018; 9(1):41-50.
  25. Ma Z, Wang N, He H, Tang X. Pharmaceutical strategies of improving oral systemic bioavailability of curcumin for clinical application. *J Control Release* 2019; 316: 359-80.
  26. Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, Jalili A, Banikazemi Z, Sahebkar A. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. *Biomed Pharmacother* 2017; 85: 102-12.
  27. Glade MJ, Smith K. Phosphatidylserine and the human brain. *Nutrition* 2015; 31(6): 781-6.
  28. Marczylo TH, Steward WP, Gescher AJ. Rapid analysis of curcumin and curcumin metabolites in rat biomatrices using a novel ultraperformance liquid chromatography (UPLC) method. *J Agric Food Chem* 2009; 57(3): 797-803.
  29. Marczylo TH, Verschoyle RD, Cooke DN, Morazzoni P, Steward WP, Gescher AJ. Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 60(2): 171-7.
  30. Shojaei M, Sahebkar A, Khorvash F, Fallahpour S, Askari G, Bagherniya M. The effects of phytosomal curcumin supplementation on clinical symptoms, and inflammatory and oxidative stress biomarkers in



- patients with migraine: A protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Avicenna J Phytomed* 2023; 13(1): 45-57.
31. Wu A, Ying Z, Schubert D, Gomez-Pinilla F. Brain and spinal cord interaction: a dietary curcumin derivative counteracts locomotor and cognitive deficits after brain trauma. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25(4): 332-42.
  32. Vahdat M, Hosseini SA, Soltani F, Cheraghian B, Namjoonia M. The effects of Taurine supplementation on inflammatory markers and clinical outcomes in patients with traumatic brain injury: a double-blind randomized controlled trial. *Nutr J* 2021; 20(1): 53.
  33. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary curcumin counteracts the outcome of traumatic brain injury on oxidative stress, synaptic plasticity, and cognition. *Exp Neurol* 2006; 197(2): 309-17.
  34. Sabir S, Umer N, Shoaib M, Zulfiqar S. Correlation of interleukin-10 with Glasgow coma scale in patients of stroke. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 2016, 10(1):63-65.
  35. Ali Hosseinian S, Mehrzad J, Reza Mirhafez S, Saeidi J, Zhiani R, Sahebkar A. Evaluation of the effect of phytosomal curcuminoids on oxidative stress and inflammatory markers in NAFLD: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Functional Foods* 2022; 96: 105202.
  36. Wongcharoen W, Phrommintikul A. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2009; 133(2): 145-151.
  37. Panahi Y, Ghanei M, Bashiri S, Hajhashemi A, Sahebkar A. Short-term curcuminoid supplementation for chronic pulmonary complications due to sulfur mustard intoxication: positive results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65(11): 567-73.
  38. Cicero AFG, Sahebkar A, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Effects of phytosomal curcumin on anthropometric parameters, insulin resistance, cortisolemia and non-alcoholic fatty liver disease indices: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr* 2020; 59(2): 477-83.
  39. Zhang D-w, Fu M, Gao S-H, Liu J-L. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 636053.
  40. Gorabi AM, Abbasifard M, Imani D, Aslani S, Razi B, Alizadeh S, et al. Effect of curcumin on C-reactive protein as a biomarker of systemic inflammation: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res* 2022; 36(1): 85-97.
  41. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Majeed M, Sahebkar A. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clin Nutr* 2015; 34(6): 1101-8.



## The Effectiveness of Phytosomal Curcumin on Inflammation in Patients with Multiple Trauma Admitted to the Intensive Care Unit: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial

Saeed Abbasi<sup>1</sup>, Mahdiye Mirjalili<sup>2</sup>, Babak Alikiaii<sup>3</sup>, Mohammad Bagherniya<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Multiple trauma has serious complications, which increases the risk of morbidity and mortality in the patients. This study aimed to evaluate the impact of supplementation with phytosomal curcumin on CRP in critically ill patients with multiple traumas.

**Methods:** In this double-blind trial, 53 patients with multiple trauma who were admitted to the intensive care unit (ICU) were randomized to receive either two capsules, each capsule containing 250 mg phytosomal (a total of 500 mg daily) as an intervention group or two identical capsules (placebo capsules), each containing 250 mg maltodextrin for 7 days. Clinical and laboratory parameters were assessed before and after the intervention.

**Findings:** After seven days of intervention, quantitative C-reactive protein (CRP) ( $P = 0.044$ ) levels significantly decreased in the curcumin compared with the placebo group.

**Conclusion:** Phytosomal curcumin had a beneficial effect on laboratory factor (CRP) in ICU-admitted patients with multiple trauma.

**Keywords:** Curcumin; Inflammation; Trauma

**Citation:** Abbasi S, Mirjalili M, Alikiaii B, Bagherniya M. The Effectiveness of Phytosomal Curcumin on Inflammation in Patients with Multiple Trauma Admitted to the Intensive Care Unit: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. J Isfahan Med Sch 2025; 42(794): 1086-94.

1- Professor, Anesthesia and Critical Care Research Center, Department of Anesthesia, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Anesthesia and Critical Care Research Center, Department of Anesthesia, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Association Professor, Anesthesia and Critical Care Research Center, Department of Anesthesia, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Assistant Professor, Nutrition and Food Security Research Center, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mahdiye Mirjalili, Anesthesia and Critical Care Research Center, Department of Anesthesia, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: drmmirjalili@gmail.com