بسم الله الرحمن الرحيم

بررسی اثر مکمل زعفران بر بیومارکرهای استرس اکسیداتیو، فاکتورهای التهابی و پیامدهای بالینی در بیماران مبتلا به سپسیس بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU): یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور کنترل دار

استاد راهنما : جناب آقای دکتر محمد باقرنیا

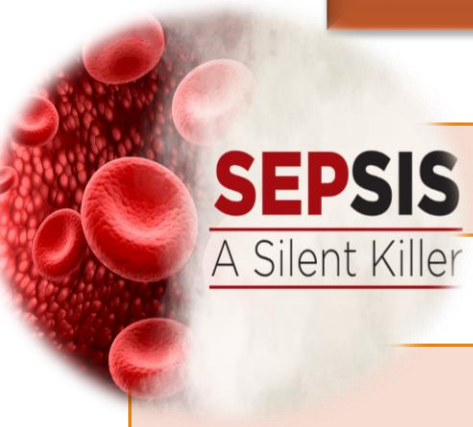
ارائه دهنده:

شیرین حسنی زاده

دانشجو دکتری تغذیه

آذر ۱۴۰۳

بیان مسئله



سپسیس یک عارضه خطرناک و تهدید کننده زندگی است

پاسخ التهابی شدید به واسطه عفونت است

افزایش عوامل التهابی از جمله CRP، IL-18، IL-6 و TNF-α

عوارض نامطلوب متعددی بر بیماران بستری و افزایش مرگ و میر

1-Genga KR, Russell JA. Update of sepsis in the intensive care unit. Journal of innate immunity. 2017;9(5):441-55.
2-Vincent J-L, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. Expert review of anti-infective therapy. 2013;11(3):265-75.

بیان مسئله

علائم و نشانه های رایج: تغییر دما بدن، افزایش ضربان قلب، افزایش سرعت تنفس و کاهش سطح هوشیاری

عواقب طولانی مدت: اختلال در عملکرد سیستم ایمنی، اختلال عملکر ارگان ها، کیفیت زندگی پایین

هزینه برای سیستم سلامت

1-Genga KR, Russell JA. Update of sepsis in the intensive care unit. Journal of innate immunity. 2017;9(5):441-55.
2-Momtazi AA, Banach M, Sahebkar A. PCSK9 inhibitors in sepsis: a new potential indication? : Taylor & Francis; 2017.

درمان سپسیس

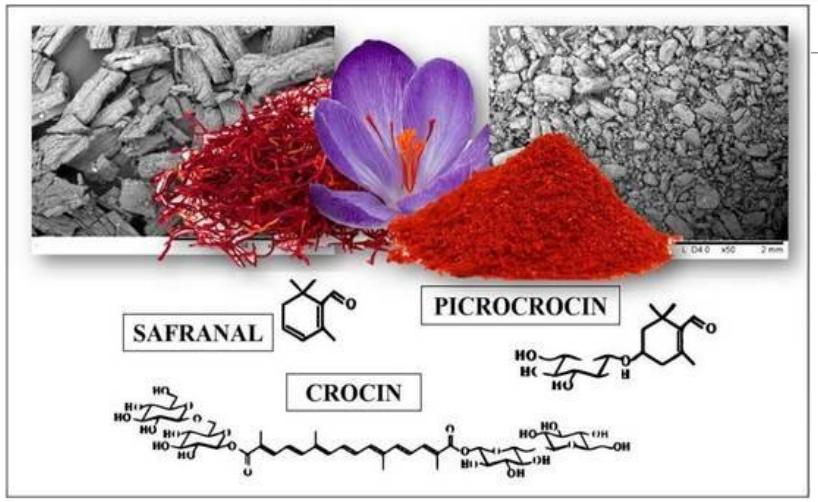
داروی ضد التهابی و آنتی بیوتیک ها

گیاهان دارویی؟؟؟؟؟؟

عوارض بالا

Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Avicenna's (Ibn Sina) the canon of medicine and saffron (Crocus sativus): a review. Phytotherapy Research. 2013;27(4):475-83.

زعفران



- منبع غنی از فیتوکمیکال ها
- فعالیت‌های بیولوژیکی متعددی مانند

اثرات آنتی اکسیدان، ضد التهاب، تعدیل کننده سیستم ایمنی، بهبود دهنده شاخص های گلایسمیک، پروفایل لیپیدی، محافظت کننده کبد و کلیه

Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Avicenna's (Ibn Sina) the canon of medicine and saffron (Crocus sativus): a review. Phytotherapy Research. 2013;27(4):475-83.

پیشیـــــــنه پژوهش

نویسنده	نتایج
Mehdizadeh و همکاران ۲۰۱۳	عصاره زعفران ⟵ از طریق تعدیل استرس اکسیداتیو ⟵ کاهش سطح LDH در رت های مبتلا به MI LDH یک نشانگر آسیب سلولی است
Tahvilian و همکاران ۲۰۲۱	۱۰۰ میلی گرم زعفران ⟵ افزایش TAC، SOD و GPx در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو

Mehdizadeh R, Parizadeh MR, Khooei AR, Mehri S, Hosseinzadeh H. Cardioprotective effect of saffron extract and safranal in isoproterenol-induced myocardial infarction in wistar rats. Iran J Basic Med Sci. 2013;16(1):56-6
Zein JG, Lee GL, Tawk M, Dabaja M, Kinasewitz GT. Prognostic significance of elevated serum lactate dehydrogenase (LDH) in patients with severe sepsis. Chest. 2004;126(4):873S.
Tahvilian N, Masoodi M, Faghihi Kashani A, Vafa M, Aryaeian N, Heydarian A, et al. Effects of saffron supplementation on oxidative/antioxidant status and severity of disease in ulcerative colitis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Phytotherapy Research. 2021;35(2 946-53:)

پیشیـــــــنه پژوهش

نویسنده	نتایج
Hamidi و همکاران ۲۰۱۷	۱۰۰ میلی گرم مکمل زعفران ← در بیماران مبتلا به ارتریت روماتوئید کاهش ESR، CRP، TNF-alpha، MDA افزایش TAC
Hashemi و همکاران ۲۰۲۰	مطالعه آزمایشگاهی اثر گذاری کروسین و کروسیتین ← بر افزایش سطح انزیم کاتالاز

Hamidi Z, Aryaeian N, Abolghasemi J, Shirani F, Hadidi M, Fallah S, et al. The effect of saffron supplement on clinical outcomes and metabolic profiles in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Phytotherapy Research. 2020;34(7):1650-8.
Hashemi SA, Bathaie SZ, Mohagheghi M-A. Interaction of saffron carotenoids with catalase: in vitro, in vivo and molecular docking studies. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 20.3916-26:)13(38;20

ضرورت انجام مطالعه

- ✓ اگرچه تحقیقات پایه بیانگر اثرات مطلوب زعفران بر شاخص های استرس اکسیداتیو، التهابی و سیستم ایمنی بود.
- ✓ با در نظر گرفتن خواص متعدد زعفران بنظر می رسید این مکمل غذایی بتواند بعنوان یک مکمل ایمن و طبیعی اثرات بسیار مطلوبی بر وضعیت سلامتی بیماران مبتلا به سپسیس داشته باشد.

هدف کلی طرح

تعیین و مقایسه اثر مکمل‌یاری با زعفران و دارونما بر میانگین تغییرات سطح سرمی فاکتورهای التهابی، استرس اکسیداتیو و پیامدهای بالینی در بیماران مبتلا به سپسیس بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU) قبل و بعد از مداخله

اهداف اختصاصی پژوهش

۱- تعیین و مقایسه اثر مکمل‌یاری با زعفران و دارونما بر میانگین تغییرات سطح سرمی **فاکتورهای التهابی** (CRP، ESR، IL-6، IL-18، TNF-α در بیماران مبتلا به سپسیس بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU)) قبل و بعد از مداخله .

۲- تعیین و مقایسه اثر مکمل‌یاری با زعفران و دارونما بر میانگین تغییرات سطح سرمی **فاکتورهای استرس اکسیداتیو** (کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) ، ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) ، مالون دی آلدهید (MDA)) در بیماران مبتلا به سپسیس بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU) قبل و بعد از مداخله .

۳- تعیین و مقایسه اثر مکمل‌یاری با زعفران و دارونما بر میانگین تغییرات **شمارش گلبول های خون (CBC)** خون در بیماران مبتلا به سپسیس بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU) قبل و بعد از مداخله .

۴- تعیین و مقایسه اثر مکمل‌یاری با زعفران و دارونما بر میانگین تغییرات نمره **APACHE II، نمره SOFA و نمره NUTRIC** در بیماران مبتلا به سپسیس بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU) قبل و بعد از مداخله .

۵- تعیین و مقایسه اثر مکمل‌یاری با زعفران و دارونما بر **مرگ و میر ۲۸ روزه و ۹۰ روزه** در بیماران مبتلا به سپسیس بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU) قبل و بعد از مداخله.

۶- تعیین و مقایسه اثر مکمل‌یاری با زعفران و دارونما بر میانگین تغییرات سطح سرمی **لاکتات دهیدروژناز** (LDH) در بیماران مبتلا به سپسیس بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU) قبل و بعد از مداخله.

۷- تعیین و مقایسه اثر مکمل‌یاری با زعفران و دارونما بر میانگین تغییرات **سطح هوشیاری (GCS)** در بیماران مبتلا به سپسیس بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU) قبل و بعد از مداخله.

فرضیات پژوهش

۱- میانگین تغییرات سطح سرمی **فاکتورهای التهابی** (CRP، ESR، IL-6، IL-18، TNF-α) در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

۲- میانگین تغییرات سطح سرمی **فاکتورهای استرس اکسیداتیو** (کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) ، ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC)، مالون دی آلدهید (MDA)) در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

۳- میانگین تغییرات **شمارش گلبول های خون (CBC)** در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

۴- میانگین تغییرات **نمره APACHE II، نمره SOFA و نمره NUTRIC** در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

۵- میانگین تغییرات **مرگ و میر ۲۸ روزه و ۹۰ روزه** در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

۶- میانگین تغییرات سطح سرمی **لاکتات دهیدروژناز (LDH)** در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

۷- میانگین تغییرات **سطح هوشیاری (GCS)** در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

روش اجرا

روش مطالعه	• کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور کنترل دار
طول مدت مطالعه	• ۷ روز
جامعه آماری	• ۹۰ بیماران مبتلا به سپسیس بستری در بخش مراقبت ویژه بیمارستان الزهرا (س)
تشخیص سپسیس	• وجود یک منبع عفونت + ۲ یا بیش تر از دو مورد از آیتم های SIRS و تایید یک پزشک متخصص

معیار ورود

- ✓ رضایت بیمار یا ولی قانونی وی
- ✓ ابتلا به سپسیس
- ✓ سن ۱۸ تا ۸۰ سال
- ✓ دستگاه گوارش با عملکرد نرمال و دارای معیارهای تغذیه روده ای.

معیار

عدم ورود

- ✓ عدم رضایت بیمار یا خانواده
- ✓ بیمارانی که کمتر از ۴۸ ساعت در بخش ICU بستری بودند یا امکان تغذیه روده‌ای برای آنها فراهم نبود و بیمارانی که تحت حمایت تغذیه ای به روش تغذیه وریدی کامل قرار گرفته بودند.
- ✓ بیمارانی که در روز اول اندیکاسیون تغذیه روده ای را نداشتند و براساس تشخیص بخش مراقبت های ویژه تایید و پیش بینی میشد که در آینده نیز قادر به دریافت تغذیه روده ای نمی باشند.
- ✓ بیمارانی که سرطان داشتند وتحت شیمی درمانی و داروی سیس پلاتین مصرف می کردند.
- ✓ بیمارانی که داروهای ضدتشنج فنوباربیتال، لوتیراستام و فنی توئین مصرف می‌کردند.
- ✓ بیمارانی که اختلالات مادرزادی و ایمنی، نارسایی کلیوی و کبدی و پانکراتیت داشتند.
- ✓ بیمارانی که تحت دیالیز قرار داشتند..
- ✓ بارداری و شیردهی
- ✓ شوک سپتیک یا سپسیس شدید و پیشرونده
- ✓ بیمارانی که پیش بینی میشد ظرف ۲ روز پس از پذیرش در ICU فوت کنند.
- ✓ بیمارانی با نمایه توده بدنی BMI<18.5kg/m2 که در ICU پذیرش شدند.
- ✓ بیماران مصرف کننده سایر مکمل های گیاهی
- ✓ حساسیت به مکمل های گیاهی یا ادویه‌جات
- ✓ بیماران با سطح GCS بیش تر از ۱۳

خروج

- ✓ عدم رضایت بیمار یا خانواده بیمار جهت ادامه مداخله.
- ✓ دریافت خون مکرر در بیماران.
- ✓ افرادی که به دلایل مدیکال NPO شدند یا نتوانستند گاواژ را تحمل کنند (حجم باقی مانده معده بیش تر از 500 سی سی بود).
- ✓ ایجاد انعقاد منتشر داخل عروقی.
- ✓ ایجاد هر گونه عارضه ناخواسته در بیماران پس از مصرف مکمل یا دارونما
- ✓ ایجاد هر یک از شرایط عدم ورود در حین مطالعه
- ✓ افرادی که به هر دلیلی نتوانستند 7 روز در مطالعه ما باقی بمانند.

حجم نمونه

حجم نمونه براساس اندازه اثر استاندارد شده برابر با ۳= Δ مبتنی بر شاخص CRP

با در نظر گرفتن اطمینان ۹۵٪، توان آزمون ۸۰ درصد

حداقل حجم نمونه در هر گروه برابر ۳۵ نفر

با احتساب ۲۰ درصد ریزش در طی دوره پیگیری، حجم نمونه به ۴۵ نفردر هر گروه

با استفاده از فرمول

$$n= 2[(Z1-\alpha/2 + Z1-\beta)2 \times S2] / \Delta 2=2[(1.96+0.84)2 \times (4.5)2] / (3)2$$

روش اجرا

در ابتدای مطالعه از بیمار یا ولی قانونی وی رضایت آگاهانه گرفته شد در این مطالعه تعداد ۹۰ به‌صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند.

Matching بر اساس GCS و سن انجام شد

گروه مداخله روزانه یک عدد قرص زعفران ۱۰۰ میلی گرمی و گروه شاهد روزانه یک عدد دارونما که از نظر شکل، رنگ و طعم و بو مشابه مکمل بود (۱۰۰ میلی گرم نشاسته ذرت) به مدت ۷ روز دریافت کردند

تجویز مکمل بوسیله لوله گاواژ و توسط پرستار همراه با گاواژ ساعت ۹ داده شد.

روش اجرا

حمایت تغذیه ای روده با انرژی معادل ۲۵ کیلوکالری انرژی برای هر کیلوگرم وزن بیمار تعیین و به صورت بولوس ۷ بار در ۲۴ ساعت تجویز شد.

جهت رعایت اصول اخلاقی هیچ مداخله ای در زمینه دارو درمانی بیماران انجام نشد.

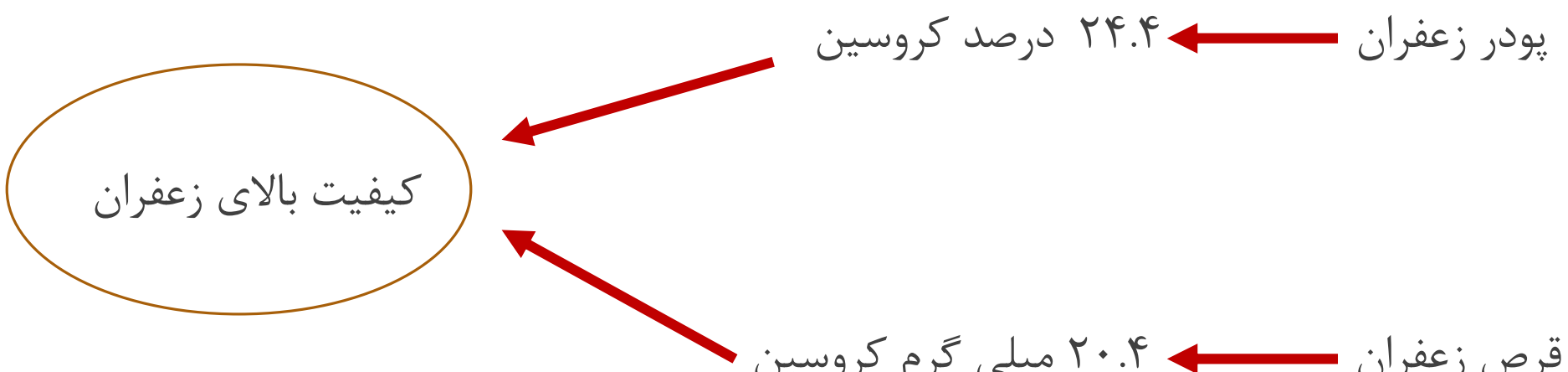
در ابتدا و انتهای مطالعه داده های مربوط به اطلاعات دموگرافیک، ارزیابی‌های تن‌سنجی، بیوشیمیایی (IL-6، TNF-α، IL-18، CRP، ESR، LDH، CBC، MDA، TAC، SOD، GPx، CAT)، دریافت غذایی، کاردکس دارویی، و فرم های APACHE II، SOFA و NUTRIC Score ارزیابی شد. همچنین مرگ ومیر ۲۸ روزه و ۹۰ روزه در انتها از خانواده وی پرسیده شد.

روند شماتیک مطالعه

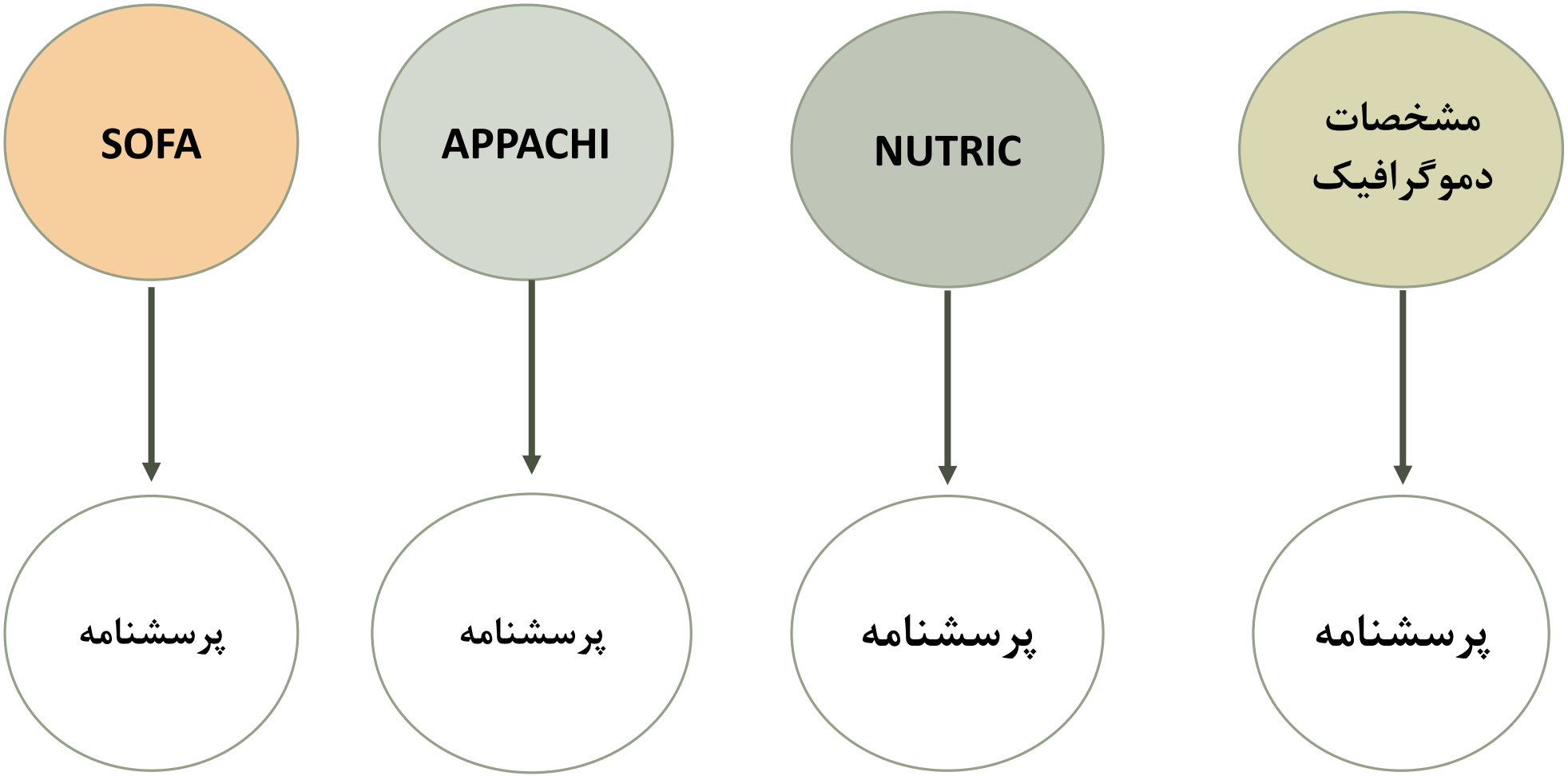
زمان بندی	نام نویسی	تخصیص	مداخله	پیگیری
		روز 1	روز 7	28 و 90 روز بعد از مداخله
نام نویسی				
غربالگری صلاحیت	*			
رضایت آگاهانه	*			
تخصیص تصادفی	*			
مداخله				
گروه دارونما (100 میلی گرم نشاسته ذرت)		←	←	
گروه درمان (100 میلی گرم زعفران)		←	←	
ارزیابی ها				
ویژگی های عمومی		*		
شاخص های بیوشیمیایی		*	*	
ارزیابی امتیاز APACHI II score, SOFA score, NUTRIC score, GCS		*	*	
ارزیابی مرگ و میر 28 و 90 روزه				*

آزمایش HPLC بر روی پودر و قرص زعفران

آزمایش HPLC در دو مرحله یکی روی پودر زعفران و دیگری بعد از تبدیل زعفران به قرص انجام شد.



روش جمع آوری اطلاعات قبل و بعد مداخله



روش جمع آوری اطلاعات قبل و بعد مداخله

ارزیابی بیوشیمیایی

- ✓ ۱۰ سی سی خون در ابتدا و انتها مداخله قبل از گاواژ صبح
- ✓ فاکتورهای استرس اکسیداتیو (MDA، کاتالاز، GPx، SOD و TAC) به روش کالریمتریک و با استفاده از کیت‌های تجاری کیازیست
- ✓ فاکتورهای التهابی (IL-6، IL-18، TNF-α) به روش الایزا و بر اساس تکنولوژی dual biotin antibody sandwich با استفاده از کیت های کارمانیا پارس ژن
- ✓ LDH، CBC، ESR ، CRP در آزمایشگاه بیمارستان الزهرا (س)

ارزیابی تن سنجی

Weight:

Men: (MAC×2.31) + (Calf Circumference×1.50) – 50.10

Women: (MAC×1.63) + (Calf Circumference×1.43) – 37.46

Hight:

Height (cm) = 153.492 – (7.97 × sex [sex: male = 1, female = 2]) + (0.974 × Ulna length [in cm])

آنالیز داده های آماری

SPSS ورژن ۲۲

به صورت فراوانی (درصد)

آزمون تی زوجی

آزمون تی مستقل

نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از شاخص skewness

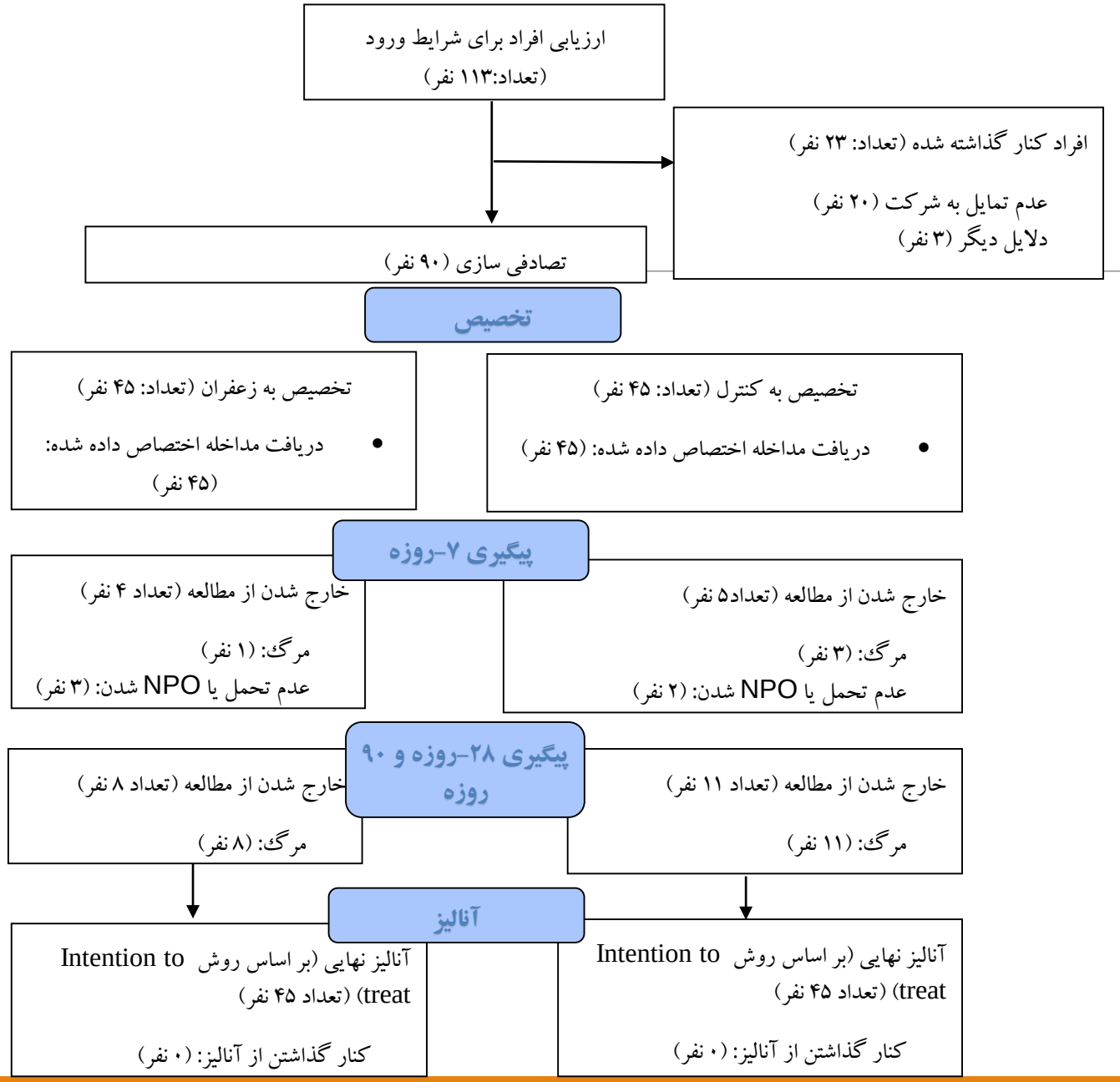
به صورت میانگین ± انحراف معیار

آزمون کای دو

تعیین تاثیر خالص مداخله با تعدیل بر روی متغیرهای پایه و عوامل مخدوشگر از روش آماری تحلیل کوواریانس برای داده های دچار ریزش شده از آنالیز Intention-to-treat استفاده شد

تجزیه و تحلیل یافته‌ها

توزیع افراد شرکت کننده در گروه های مداخله و دارونما



جدول اطلاعات دموگرافیک افراد وارد شده به مطالعه

P-value*	گروه دارونما	گروه زعفران	متغیرها
0.96	54.17±2.48	54.33±2.2	سن (سال)
0.82	18 (40%)	17 (37.8%)	جنسیت (زن %)
0.09	73.56±1.35	76.80±1.33	وزن (کیلوگرم)
0.07	32.12±0.47	33.37±0.49	دور ساق پا (سانتی متر)
0.05	27.31±0.44	29.29±0.90	دور بازو (سانتی متر)
0.40	1800.3526±27.18	18028±20.55	انرژی مورد نیاز (کیوکالری)
0.47	1785.98±165.78	1807.84±17.48	انرژی دریافتی (کیوکالری)
0.21	89.68±1.72	92.86±1.87	(mm Hg) MAP
0.55	98.68±16.05	100.86±19.14	ضربان قلب در دقیقه
0.54	21.90±4.29	22.42±3.80	تعداد تنفس در دقیقه
0.19	38.16±0.86	38.4±0.84	تب (درجه سانتی‌گراد)
0.33	7.02±2.42	7.16±2.14	GCS
			داروهای مصرفی
0.36	37 (82.2%)	40 (88.9 %)	NSAID
0.50	6 (13.3%)	4 (8.9%)	انسولین
0.45	42 (93.3%)	40 (88.9%)	PPI
0.18	38 (84.4%)	42 (93.3%)	آنتی کواگولانت
			مکمل های مصرفی
0.43	37 (82.2%)	34 (75.6%)	روی
0.48	3 (6.7%)	6 (13.3%)	ویتامین سی
0.67	25 (55.6%)	27 (60 %)	ویتامین ب 1
0.46	35 (77.8%)	32 (71.1%)	ویتامین دی
0.11	12 (26.7%)	6 (13.3%)	منیزیم
0.67	4 (8.9%)	2 (4.4%)	ویتامین ب کمپلکس

* Independent sample t test or Pearson chi-square

فرضیه ۱: میانگین تغییرات سطح سرمی فاکتورهای التهابی (CRP، ESR، IL-6، IL-18، TNF-α) در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

متغیرها	گروه مطالعه	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P-value**	میانگین تغییرات	p-value#
CRP (mg/dl)	گروه زعفران	61.37±19.05	36.78±20.21	<0.001	-24.58±22.16	<0.001
	گروه دارونما	69.42±21.63	66.99±27	0.60	-2.42±30.86	
	P-value*	0.06	<0.001			
ESR (mm/hr)	گروه زعفران	70.29±34.25	64.92±25.4	0.21	-5.36±28.75	<0.001
	گروه دارونما	64.72±34.18	89.02±27.35	<0.001	24.29±28.24	
	P-value	0.44	<0.001			
IL-6 (Pg/ml)	گروه زعفران	108.42±60.12	86.32±53.42	<0.001	-22.09±25.22	<0.001
	گروه دارونما	110.07±54.90	106.04±49.44	0.18	-4.02±20.04	
	P-value	0.89	0.07			
TNF-α (Pg/ml)	گروه زعفران	12.60±4.37	10.07±2.91	<0.001	-2.52±3.79	<0.001
	گروه دارونما	12.44±4.03	12.08±4.19	0.31	-0.35±2.35	
	P-value	0.86	0.01			
IL-18 (Pg/ml)	گروه زعفران	57.59±14.24	48.02±13.58	<0.001	-9.56±9.31	<0.001
	گروه دارونما	55.88±16.16	54.98±15.71	0.08	-0.89±3.38	
	P-value	0.59	0.02			

* Independent sample t test, ** Paired sample t test, # ANCOVA adjusted for baseline value

فرضیه ۲: میانگین تغییرات سطح سرمی فاکتورهای استرس اکسیداتیو (کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) ، ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC)، مالون دی آلدهید (MDA)) در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

متغیرها	گروه مطالعه	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P-value**	میانگین تغییرات	p-value#
MDA (nmol/mL)	گروه زعفران	44.12±18.63	28.32±15.96	<0.001	-15.8±17.92	<0.001
	گروه دارونما	41.84±15.39	37.96±12.94	0.06	-3.8±13.65	
	P-value*	0.52	0.002			
SOD activity (U/mL)	گروه زعفران	782.55±197.16	814.95±212.35	0.01	32.4±84.19	0.04
	گروه دارونما	771.22±181.61	774.57±190.02	0.64	3.35±48.60	
	P-value	0.77	0.34			
TAC nmol ml	گروه زعفران	129.11±66.60	135.40±66.84	0.05	6.28±21	0.15
	گروه دارونما	122.04±64.74	123.42±61.89	0.52	1.37±14.32	
	P-value	0.61	0.38			
CAT activity (U/mL)	گروه زعفران	19.46±4.72	22.28±4.41	<0.001	2.82±4.49	0.02
	گروه دارونما	19.91±4.45	20.86±4.20	0.07	0.95±3.47	
	P-value	0.64	0.12			
GPx mU/ mL	گروه زعفران	34.75±8.50	39.77±11.19	0.001	5.02±8.99	0.03
	گروه دارونما	34.20±7.58	36±9.45	0.02	1.80±4.98	
	P-value	0.74	0.08			

* Independent sample t test, ** Paired sample t test, # ANCOVA adjusted for baseline value

فرضیه ۳: میانگین تغییرات شمارش گلبول های خون (CBC) در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

متغیرها	گروه مطالعه	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P-value**	میانگین تغییرات	p-value#
گلبول های سفید (10^9 در لیتر)	زعفران	13731.06±3718.4	9554.71±2961.91	<0.001	-4176.34±4063.01	<0.001
	دارونما	13499.43±4790.74	13561±3316.32	0.92	61.57±4118.97	
	P-value*	0.79	<0.001			
نوتروفیل (٪)	زعفران	74.31±9.59	71.83±15.22	0.34	-2.47±17.37	0.48
	دارونما	77.07±8.43	74.13±7.84	0.05	-2.93±9.95	
	P-value	0.15	0.37			
لنفوسیت (٪)	زعفران	17.19±7.52	17.58.5.37	0.60	0.39±5.09	0.21
	دارونما	14.61±5.82	15.33±5	0.46	0.71±6.46	
	P-value	0.07	0.04			
گلبول های قرمز (10^{12} در لیتر)	زعفران	3.83±0.61	3.75±0.45	0.32	-0.080.54	0.18
	دارونما	3.58±0.34	3.54±0.35	0.49	-0.03±0.36	
	P-value	0.02	0.02			
هموگلوبین (گرم در دسی لیتر)	زعفران	10.36±1.49	10.24.1.58	0.62	-0.11±1.55	0.19
	دارونما	10.16±1.42	9.81±1.18	0.10	-0.34±1.38	
	P-value	0.50	0.14			

* Independent sample t test, ** Paired sample t test, # ANCOVA adjusted for baseline value

فرضیه ۳: میانگین تغییرات شمارش گلبول های خون (CBC) در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

متغیرها	گروه مطالعه	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P-value**	میانگین تغییرات	p-value#
هماتوکریت (٪)	زعفران	31.44±4.93	32.05±4.87	0.37	0.60±4.54	0.06
	دارونما	30.79±4.57	30.39±2.66	0.56	-0.39±4.55	
	P-value*	0.51	0.04			
MCV (fl)	زعفران	84.48±6.47	85.15±5.74	0.25	0.66±3.84	0.58
	دارونما	85.06±5.30	85.90±4.39	0.10	0.84±3.44	
	P-value	0.64	0.48			
MCH (pg)	زعفران	27.10±2.65	26.97±1.97	0.54	-0.12±1.43	0.54
	دارونما	27.01±1.77	27.03±1.65	0.86	0.02±0.90	
	P-value	0.86	0.18			
MCHC (g/dl)	زعفران	32.10±1.81	31.66±1.15	0.06	-0.43±1.55	0.28
	دارونما	31.67±1.14	31.80±1.42	0.60	0.12±1.60	
	P-value	0.18	0.61			
پلاکت (در میلی لیتر)	زعفران	278990.79±130107.67	308031.36±78889.79	0.11	29040.56±120466.12	0.2
	دارونما	243621.4±112479.34	318532.10±108062.43	<0.001	74910.70±108276.04	
	P-value	0.17	0.60			

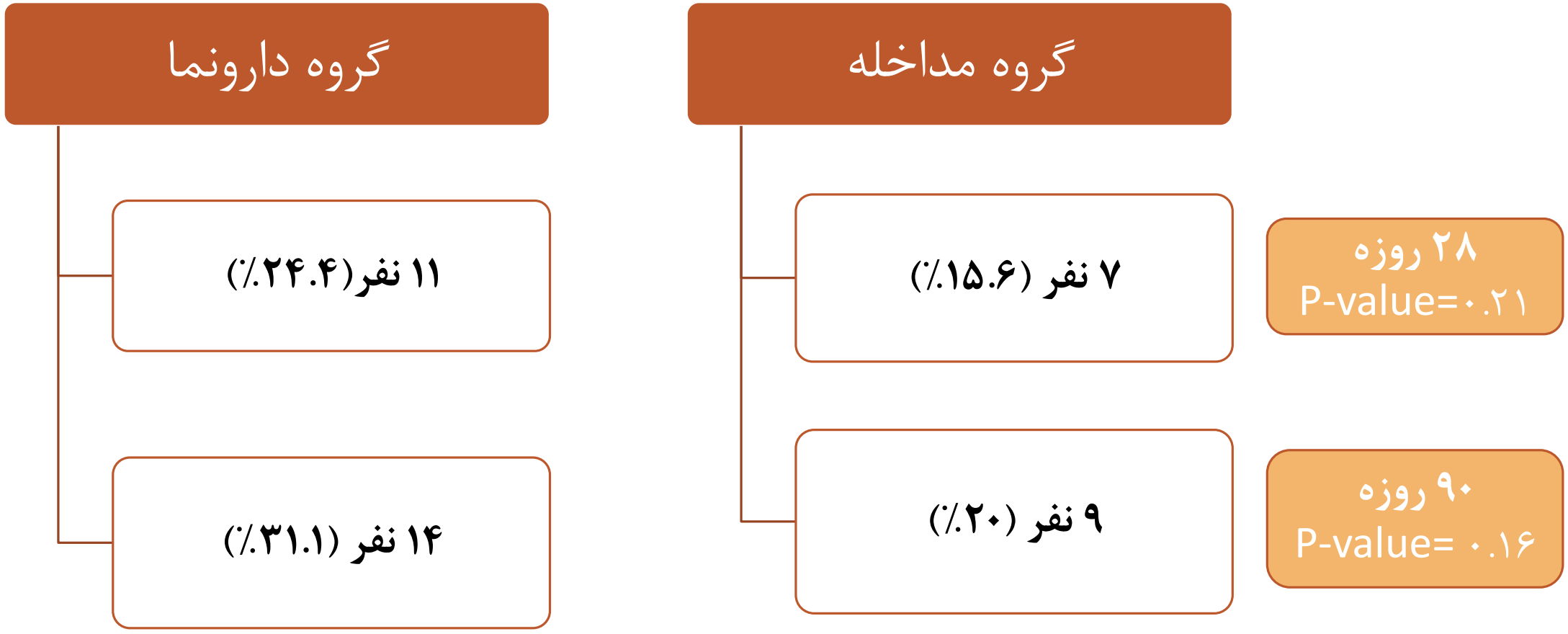
* Independent sample t test, ** Paired sample t test, # ANCOVA adjusted for baseline value

فرضیه ۴: میانگین تغییرات نمره APACHE II، نمره SOFA و نمره NUTRIC در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

متغیرها	گروه مطالعه	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P-value**	میانگین تغییرات	p-value#
APACHE II	گروه زعفران	15.80±5.35	13.25±3.18	0.003	-2.55±5.47	<0.001
	گروه دارونما	15.64±4.93	16.43±4.64	0.12	0.78±3.37	
	*P-value	0.88	<0.001			
NUTRIC	گروه زعفران	4.24±1.36	3.22±0.90	<0.001	-1.02±1.01	<0.001
	گروه دارونما	4±1.43	4.18±1.49	0.13	0.2±0.87	
	P-value	0.41	<0.001			
SOFA	گروه زعفران	5.78±1.48	4.78±0.92	<0.001	-1±1.07	0.001
	گروه دارونما	5.42±1.51	5.36±1.41	0.80	-0.05±1.53	
	P-value	0.25	0.02			

* Independent sample t test, ** Paired sample t test, # ANCOVA adjusted for baseline value

فرضیه ۵: میانگین تغییرات مرگ و میر ۲۸ روزه و ۹۰ روزه در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.



فرضیه ۶: میانگین تغییرات سطح سرمی لاکتات دهیدروژناز (LDH) در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

متغیرها	گروه مطالعه	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P-value**	میانگین تغییرات	p-value#
لاکتات دهیدروژناز (U/L)	زعفران	630.09±256.41	523.92±198.40	0.009	-106.16±259.29	0.04
	دارونما	688.82±287.48	633.03±270.87	0.14	-68.83±311.39	
	P-value*	0.30	0.02			

* Independent sample t test, ** Paired sample t test, # ANCOVA adjusted for baseline value

فرضیه ۷: میانگین تغییرات سطح هوشیاری (GCS) در دو گروه بیماران دریافت کننده مکمل زعفران و گروه کنترل قبل و بعد از مطالعه یکسان است/ نیست.

متغیرها	گروه مطالعه	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P-value**	میانگین تغییرات	p-value#
GCS	گروه زعفران	7.16±2.14	7.48±1.82	0.30	0.32±2.12	0.33
	گروه دارونما	7.02±2.42	7.09±2.03	0.82	0.06±1.94	
	P-value*	0.33	0.52			

* Independent sample t test, ** Paired sample t test, # ANCOVA adjusted for baseline value

بحث

بحث

- در مطالعات پیشین نشان داده شده است که سطح IL-18، TNF-α ، IL-6 و CRP در بیماران مبتلا به سپسیس **افزایش** پیدا میکند.
- ESR شاخص التهابی اختصاصی سپسیس نیست.
- در بین سیتوکین های القا شده در طی سپسیس، IL-6 پلاسما بهترین همبستگی را با **میزان مرگ و میر** از خود نشان داده است
- افزایش غلظت IL-18 پلاسما با **نتایج بالینی ضعیف** در شرایط التهابی و سپسیس همراه است.
- افزایش LDH سرم نشان دهنده **آسیب بافتی**، نکروز، هیپوکسی، همولیز یا بدخیمی است.
- Erez و همکاران نشان دادند که LDH سرم به طور قابل توجهی با **مرگ و میر در بیماران سپسیس و شدت بیماری** مرتبط است.

1-Chaudhry H, Zhou J, Zhong Y, Ali MM, McGuire F, Nagarkatti PS, et al. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. In vivo. 2013;27(6):669-84.
2-Tschoeke SK, Oberholzer A, Moldawer LL. Interleukin-18: a novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis. Critical care medicine. 2006;34(4):1225-33.
3-Erez A, Shental O, Tchebiner JZ, Laufer-Perl M, Wasserman A, Sella T, et al. Diagnostic and prognostic value of very high serum lactate dehydrogenase in admitted medical patients. Isr Med Assoc J. 2014;16(7):439-43.

بحث

- هم راستا با نتایج ما، مطالعات پیشین نشان دادند که مکمل یاری با زعفران یا ترکیبات فعال آن مانند کروسین و کروستین باعث کاهش قابل توجه سطوح سرمی ، IL-18، TNF-α، IL-6، IL-18، IL-1β، LDH، CRP و ESR در بیماران دیابتی، سندروم متابولیک، آرتریت روماتوئید، COPD و سلول های سرطانی شد.
- یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز مطالعات پیش بالینی نشان داد، زعفران به طور قابل توجهی گلبول های سفید را کاهش می دهد.
- یک متاآنالیز نشان داد که مکمل زعفران به طور قابل توجهی بر سطوح سرمی CRP، TNF-alphaو IL-6 تأثیر **نمی گذارد.**
- با این حال، این متاآنالیز نشان داد که در مطالعات با **سطح پایه CRP حداقل ۳ میلی گرم در لیتر**، کاهش قابل توجهی در سطح سرمی CRP مشاهده شد.
- **این اثر متناقض زعفران ممکن است به تفاوت در ماهیت بیماری های مورد بررسی، حجم نمونه و دوز مکمل استفاده شده نسبت داده شود.**

1-Ghobadi H, Aslani F. Saffron (Crocus sativus) and its constituents in ovalbumin-induced asthma model: a preclinical systematic review and meta-analysis. Frontiers in Pharmacology. 2024;15:1436295.
2-Asbaghi O, Sadeghian M, et al. Effects of saffron (Crocus sativus L.) supplementation on inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis. Phytotherapy research. 2021;35(1):20-32.

بحث

- یک مطالعه تصادفی دوسوکور که بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو خفیف تا متوسط انجام شد، نشان دادند که مصرف یک قرص ۱۰۰ میلی گرمی زعفران در روز با **افزایش سطح سرمی TAC، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز** در ارتباط است. در حالی که در این مطالعه برخلاف نتایج مطالعه حاضر، تفاوت معنی داری در سطوح **سرمی مالون دی آلدئید** بین دو گروه دیده **نشد**.

- یک مطالعه دیگر که بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک حاد انجام شد نشان داد که مصرف کپسول زعفران ۴۰۰ میلی‌گرم در روز (۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) به مدت ۴ روز با **افزایش** فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و سطح **گلوتاتیون (GSH) و TAC** مرتبط است، همچنین، سطح **مالون دی آلدئید** پس از ۴ روز در گروه مصرف کننده مکمل زعفران نسبت به گروه کنترل به طور قابل توجهی **کاهش** یافت.

- تجویز مکمل ۱۰۰ میلی گرمی زعفران در روز در بیماران دیابتی منجر به **کاهش قابل توجه مالون دی الدئید** شد درحالی که تغییر سطوح TAC در این مطالعه معنا دار **نبود.**

1-Tahvilian N, Masoodi M, et al. Effects of saffron supplementation on oxidative/antioxidant status and severity of disease in ulcerative colitis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Phytotherapy Research. 2021;35(2):946-53.
2-Gudarzi S, Jafari M, et al. Evaluation of modulatory effects of saffron (Crocus sativus L.) aqueous extract on oxidative stress in ischemic stroke patients: a randomized clinical trial. Nutritional Neuroscience.

بحث

- نتایج یک مطالعه متاآنالیز نشان داد که مصرف زعفران باعث **کاهش قابل توجه در مالون دی آلدئید و همچنین افزایش قابل توجهی در سطح TAC و گلوتاتیون پراکسیداز شد**. تجزیه و تحلیل زیر گروه نشان داد که کاهش قابل توجهی در سطوح MDA در مطالعات با دوز زعفران بیش از ۳۰ میلی گرم در روز، سن کمتر از ۵۰ سال و مدت مطالعه کمتر از ۱۲ هفته بوده است. همچنین، سطح سرمی **TAC** در کارآزمایی‌هایی که دوز مکمل کمتر از ۳۰ میلی‌گرم در روز، سن کمتر از ۵۰ سال ، بیماران غیر دیابتی و کارآزمایی هایی که از کروسین استفاده کردند به طور قابل توجهی افزایش یافت. در این مطالعه تغییر سطح **SOD معنا دار نبود .**

1-Abedi A, Ghobadi H, Sharghi A, Iranpour S, Fazlzadeh M, Aslani MR. Effect of saffron supplementation on oxidative stress markers (MDA, TAC, TOS, GPx, SOD, and pro-oxidant/antioxidant balance): An updated systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Frontiers in Medicine. 2023;10:1071514.

بحث

- کاهش قابل توجه در امتیازات APACHE II، SOFA و NUTRIC مشاهده شد.
- نتایج مشاهده شده به دلیل **کاهش اختلال عملکرد اندام‌ها و التهاب** است.
- متعاقب آن **کاهش خطر سوء تغذیه** در این بیماران

مکانیسم

زعفران

- سافرانال
- کروسین
- پیکوکروسین

- مهار مسیر NFKB
  - سایتوکین های پیش التهابی
    - IL-6,TNF, WBC
    - استرس اکسیداتیو
    - بهبود شرایط بالینی
    - رادیکال های آزاد
- مهار MAPK
  - TNF
  - IL-18
  - MDA
  - آنزیم های آنتی اکسیدانی
- فعال کردن آنزیم های آنتی اکسیدانی
  - استرس اکسیداتیو
  - بهبود آسیب بافتی
  - LDH
- پلاریزاسیون ماکروفاژها
  - تغییر فنوتیپ M 1 به M2
  - CRP
  - WBC
  - ESR

1-Abedi A, et al. Effect of saffron supplementation on oxidative stress markers (MDA, TAC, TOS, GPx, SOD, and pro-oxidant/antioxidant balance): An updated systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Frontiers in Medicine. 2023;10:1071514.
2-Abdi H, Roshanravan M, Hosseinzadeh H. The effect of crocin on phenotype switching of murine macrophages depends on their polarization state at the time of exposure to crocin. 2022.

بحث

- اگرچه مکمل زعفران برخی پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی را بهبود بخشید، اما از نظر آماری، کاهش مرگ و میر در این مطالعه معنی‌دار نبود.
- میزان مرگ و میر ۲۸ و ۹۰ روزه در گروه مداخله کمتر از گروه کنترل بود (۱۵.۶٪ درصد در مقابل ۲۴.۴٪ درصد و ۲۰٪ درصد در مقابل ۳۱.۱٪ درصد)، که نشان می‌دهد زعفران از نظر بالینی بسیار مؤثر است.
- این احتمال وجود دارد که حجم نمونه کوچک عامل عدم معناداری آماری باشد.
- از این رو، کارآزمایی‌های آینده با اندازه‌های نمونه بزرگ‌تر برای ارزیابی اثربخشی این مکمل بر مرگ ومیر و پیامدهای بالینی مورد نیاز است.

بحث

ایمنی زعفران:

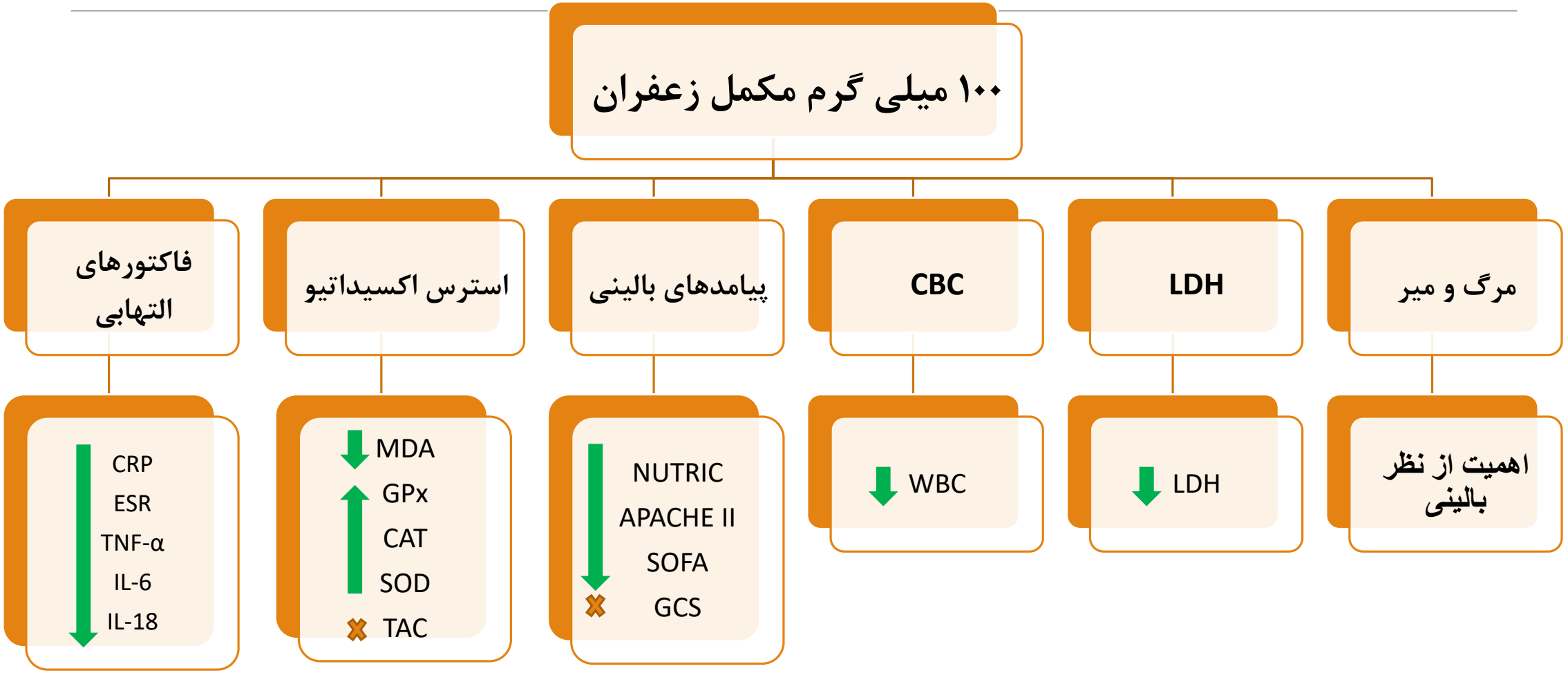
در پژوهش حاضر، هیچ گونه عارضه جانبی جدی پس از مصرف مکمل زعفران در افراد مبتلا به سپسیس مشاهده نشد.

مطالعات متعدد نشان داده است که مصرف زعفران **تا ۱.۵ گرم در روز** بی خطر است.

در پژوهش های پیشین به ندرت عوارض جانبی جزئی مانند سرگیجه، خشکی دهان، سردرد، خستگی، حالت تهوع، یبوست و تعریق را گزارش شده است.

Zeinali M, Zirak MR, Rezaee SA, Karimi G, Hosseinzadeh H. Immunoregulatory and anti-inflammatory properties of Crocus sativus (Saffron) and its main active constituents: A review. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2019;22(4):334.

نتیجه گیری


۱۰۰ میلی گرم مکمل زعفران
فاکتورهای التهابی
استرس اکسیداتیو
پیامدهای بالینی
CBC
LDH
مرگ و میر
CRP
ESR
TNF-α
IL-6
IL-18
MDA
GPx
CAT
SOD
TAC
NUTRIC
APACHE II
SOFA
GCS
WBC
LDH
اهمیت از نظر بالینی

پیشنهادات

- انجام مطالعات با دوزهای مختلف
- انجام مطالعات با مدت مداخله طولانی تر
- انجام مداخله با جامعه آماری بیش تر
- انجام مطالعه بر روی بیماران مبتلا به سپتیک شوک

منابع مورد استفاده در این طرح :

.1Genga KR, Russell JA. Update of sepsis in the intensive care unit. Journal of innate immunity. 2017;9(5):441-55 .1
.2 Crouser ED. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. Mitochondrion. 2004;4(5-6):729-41.
.3 Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. The Lancet. 2005;365(9453):63-78.
.4 Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. SAGE open medicine. 2019;7:2050312119835043.
.5 Marshall JC ,Vincent J-L, Guyatt G, Angus DC, Abraham E, Bernard G, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. Critical care medicine. 2005;33(8):1708-16.
.6 Momtazi AA, Banach M, Sahebkar A. PCSK9 inhibitors in sepsis: a new potential indication? : Taylor & Francis; 2017.
.7 Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. Critical care. 2010;14(1):R15.
.8 Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. BioMed research international. 2014;2014.
.9 Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. Critical care medicine. 2009;37(7):2290-8.
.10 Sikora JP. Immunotherapy in the management of sepsis. ARCHIVUM IMMUNOLOGIAE ET THERAPIAE EXPERIMENTALIS-ENGLISH EDITION-. 2002;50.24-317:(5)
.11 Vincent J-L, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. Expert review of anti-infective therapy. 2013;11(3):265-75.
.12 O'Connor E, Venkatesh B, Mashongonyika C, Lipman J, Hall J, Thomas P. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage. Anaesthesia and intensive care. 2004;32(4):465-70.
.13 Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? Critical care clinics. 2006;22(3):503-19, ix-x.
.14 Mierzchala-Pasierb M, Krzystek-Korpacka M, Lesnik P, Adamik B, Placzkowska S, Serek P, et al. Interleukin-18 serum levels in sepsis: Correlation with disease severity and inflammatory markers. Cytokine. 2019;120:22-7.
.15 Rabb H, Griffin MD, McKay DB, Swaminathan S, Pickkers P, Rosner MH, et al. Inflammation in AKI: current understanding, key questions, and knowledge gaps. Journal of the American Society of Nephrology. 2016;27(2):371-9.
.16 Leng SX, McElhaney JE, Walston JD, Xie D, Fedarko NS, Kuchel GA. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2008;63(8):879-84.
.17 Wu JT, Wu LL. Acute and chronic inflammation: effect of the risk factor (s) on the progression of the early inflammatory response to the oxidative and nitrosative stress. J Biomed Lab Sci. 2007;19(3):71-2.
.18 Rehal MS, Tjäder I, Wernerman J. Nutritional needs for the critically ill in relation to inflammation. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2016;19(2):138-43.
.19 Álvarez-Hernández J, Planas Vilá M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P, et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES® Study. Nutrición hospitalaria. 2012;27(4.(
.20 Bender DV, Krznarić Ž, Kunović A, Rupčić I, editors. Malnutrition in ICU. Croatian International Symposium on Intensive Care Medicine; 2012.

منابع مورد استفاده در این طرح :

.21 Kreymann K, Berger M, Deutz Ne, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. Clinical nutrition. 2006;25(2):210-23.

.22 McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2009;33(3):277.316-

.23 Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Avicenna's (Ibn Sina) the canon of medicine and saffron (Crocus sativus): a review. Phytotherapy Research. 2013;27(4):475-83.

.24 Mollazadeh H, Emami SA, Hosseinzadeh H. Razi’s Al-Hawi and saffron (Crocus sativus :(a review. Iranian journal of basic medical sciences. 2015;18(12):1153.

.25 Rezaee R, Hosseinzadeh H. Safranal: from an aromatic natural product to a rewarding pharmacological agent. Iranian journal of basic medical sciences. 2013;16(1):12.

.26 Kubo I, Kinst-Hori I. Flavonols from saffron flower: tyrosinase inhibitory activity and inhibition mechanism. Journal of agricultural and food chemistry. 1999;47(10):4121-5.

.27 Hosseini A, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Saffron (Crocus sativus) petal as a new pharmacological target: A review. Iranian journal of basic medical sciences. 2018;21(11):1091.

.28 Mashmoul M, Azlan A, Khaza’ai H, Mohd Yusof BN, Mohd Noor S. Saffron: a natural potent antioxidant as a promising anti-obesity drug. Antioxidants. 2013;2(4):293-308.

.29 Zeinali M, Zirak MR, Rezaee SA, Karimi G, Hosseinzadeh H. Immunoregulatory and anti-inflammatory properties of Crocus sativus (Saffron) and its main active constituents: A review. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2019;22(4):334.

.30 Jiang J ,Lin S, Li Q, Jiang S, Hu Y, Jiang Y, et al. Comparative studies of the anti-thrombotic effects of saffron and HongHua based on network pharmacology. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2020;19(7):1441-8.

.31 Bolhassani A. Bioactive components of saffron and their pharmacological properties. Studies in Natural Products Chemistry. 2018;58:289-311.

.32 Siddique HR, Fatma H, Khan MA. Medicinal properties of saffron with special reference to cancer—A review of preclinical studies. Saffron. 2020:233.44-

.33 Sohaei S, Hadi A, Karimi E, Arab A. Saffron supplementation effects on glycemic indices: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. International Journal of Food Properties. 2020;23(1):1386-401.

.34 Asbaghi O ,Soltani S, Norouzi N, Milajerdi A, Choobkar S, Asemi Z. The effect of saffron supplementation on blood glucose and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Complementary therapies in medicine. 2019;47:102158.

.35 Konstantopoulos P, Doulamis IP, Tzani A, Korou ML, Agapitos E, Vlachos IS, et al. Metabolic effects of Crocus sativus and protective action against non-alcoholic fatty liver disease in diabetic rats. Biomedical reports. 2017;6(5):513-8.

.36 Mashmoul M ,Azlan A, Mohtarrudin N, Mohd Yusof BN, Khaza’ai H, Khoo HE, et al. Protective effects of saffron extract and crocin supplementation on fatty liver tissue of high-fat diet-induced obese rats. BMC complementary and alternative medicine. 2016;16:1-7.

.37 Razavi BM, Hosseinzadeh H. Saffron as an antidote or a protective agent against natural or chemical toxicities. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015;23:1-9.

.38 Amin A, A Hamza A, Daoud S, Khazanehdari K, Al Hrout A, Baig B, et al. Saffron-based crocin prevents early lesions of liver cancer: in vivo, in vitro and network analyses. Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery. 2016;11(1):121-33.

.39 Bolhassani A, Khavari A, Bathaie SZ. Saffron and natural carotenoids: Biochemical activities and anti-tumor effects. Biochimica et Biophysica Acta (Bba)-reviews on cancer. 2014;1845(1):20-30.

.40 Zeinali M, Zirak MR, Rezaee SA, Karimi G, Hosseinzadeh H. Immunoregulatory and anti-inflammatory properties of Crocus sativus (Saffron) and its main active constituents: A review. Iran J Basic Med Sci. 2019;22(4):334-44.

منابع مورد استفاده در این طرح :

.41 Mehdizadeh R, Parizadeh MR, Khooei AR, Mehri S, Hosseinzadeh H. Cardioprotective effect of saffron extract and safranal in isoproterenol-induced myocardial infarction in wistar rats. Iran J Basic Med Sci. 2013;16(1):56-63.

.42 Zein JG, Lee GL, Tawk M, Dabaja M, Kinasewitz GT. Prognostic significance of elevated serum lactate dehydrogenase (LDH) in patients with severe sepsis. Chest. 2004;126(4):873S.

43. Tahvilian N, Masoodi M, Faghihi Kashani A, Vafa M, Aryaeian N, Heydarian A, et al. Effects of saffron supplementation on oxidative/antioxidant status and severity of disease in ulcerative colitis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Phytotherapy Research. 2021;35(2.53-946:(

.44 Hamidi Z, Aryaeian N, Abolghasemi J, Shirani F, Hadidi M, Fallah S, et al. The effect of saffron supplement on clinical outcomes and metabolic profiles in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Phytotherapy Research. 2020;34(7):1650-8.

.45 Hashemi SA, Bathaie SZ, Mohagheghi M-A. Interaction of saffron carotenoids with catalase: in vitro, in vivo and molecular docking studies. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 20.26-3916:(13)38;20

.46 Morvaridzadeh M, Agah S, Dulce Estêvão M, Hosseini AS, Heydari H, Toupchian O, et al. Effect of saffron supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Food Science & Nutrition. 2021;9(10):5809-19.

.47 Abedi A, Ghobadi H, Sharghi A, Iranpour S, Fazlzadeh M, Aslani MR. Effect of saffron supplementation on oxidative stress markers (MDA, TAC, TOS, GPx, SOD, and pro-oxidant/antioxidant balance): An updated systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Front Med (Lausanne). 2023;10:1071514.

.48 Warner A, Bencosme A, Healy D, Verme C. Prognostic role of antioxidant enzymes in sepsis: preliminary assessment. Clin Chem. 1995;41(6 Pt.71-867:(1

.49 Asbaghi O, Sadeghian M, Sadeghi O, Rigi S, Tan SC, Shokri A, et al. Effects of saffron (Crocus sativus L.) supplementation on inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis. Phytother Res. 2021;35(1):20-32.

.50 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):801-10.

.51 Rai VRH, Phang LF, Sia SF, Amir A, Veerakumaran JS, Kassim MKA, et al. Effects of immunonutrition on biomarkers in traumatic brain injury patients in Malaysia: a prospective randomized controlled trial. BMC Anesthesiology. 2017;17(1):81.

.52 Tarnowski MS, Rabito EI, Fernandes D, Rosa M, Oliveira ML, Hirakata VN, et al. Height prediction from ulna length of critically Ill patients. Nutrition in Clinical Practice. 2018;33(6):887-92.

.53 Bernal-Orozco MF, Vizmanos B, Hunot C, Flores-Castro M, Leal-Mora D, Fernández-Ballart J. Equation to estimate body weight in elderly Mexican women using anthropometric measurements. Nutrición Hospitalaria. 2010;25(4):648-55.

.54 Bonnefoy M, Jauffret M, Kostka T, Jusot J. Usefulness of calf circumference measurement in assessing the nutritional state of hospitalized elderly people. Gerontology . .9-162:(3)48;2002

.55 Santer D, Schneider N, de Carvalho YSS, de Souza Bortolini RV, Silva FM, Franken DL, et al. The association between reduced calf and mid-arm circumferences and ICU mortality in critically ill COVID-19 patients. Clin Nutr ESPEN. 2023.51-54:45;

با سپاس از توجه شما

SOFA

Total:

System/Score	0	1	2	3	4	Score
PaO_2/FiO_2 mm/Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with repiratory support	<100 (13.3) with respiratory support	
Platelets, $10^3/\mu L$	≥150	<150	<100	<50	<20	
Bilirubin, mg/dL (µmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)	
CardioVascular	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin < 5 or dobutamine (any dose)[b]	Dopamin 5.1-15 or EP ≤ 0.1 or NE ≤ 0.1[b]	Dopamin > 15 or EP > 0.1 or NE > 0.1[b]	
Glasgow Coma Scale score[c]	15	13-14	10-12	6-9	<6	
Creatinine, mg/dL (µmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-400)	>5 (440)	
Urin Output, ml/d	*	*	*	<500	<200	

[b]Catecholamine doses are given as µg/kg/min for at least 1 hour.

[c]Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurogical function.

APACHE II Scoring System (A+B+C)

Total:

- A: Total Acute Physiology Score (APS)

Item	4	3	2	1	0	1	2	3	4	Score
Body Temp. (°C)	≤29.9	30-31.9	32-33.9	34-35.9	36-38.4	38.5-38.9	*	39-40.9	≥41	
Mean BP (mmHg)	≤49	*	50-69	*	70-109	*	110-129	130-159	≥160	
Pulse (/min)	≤39	40-54	55-69	*	70-109	*	110-139	140-179	≥180	
RR (/min)	≤5	*	6-9	10-11	12-24	25-34	*	35-49	≥50	
A-a DO_2 (FiO_2≥0.5) PaO_2 (FiO_2<0.5)	<55	55-60	*	61-71	<200 >70	*	200-349	350-499	≥500	
Arterial Blood pH NO ABG data; HCO_3^-	<7.15 <15	7.15-7.24 15-17.9	7.25-7.32 18-21.9	*	7.33-7.49 22-31.9	7.50-7.59 32-40.9	*	7.60-7.69 41-51.9	≥7.70 ≥52	
Serum Na (mmol/L)	≤110	111-119	120-129	*	130-149	150-154	155-159	160-179	≥180	
Serum K (mmol/L)	<2.5	*	2.5-2.9	3.0-3.4	3.5-5.4	5.5-5.9	*	6-6.9	≥7.0	
Creatinine (mg/dL)	*	*	<0.6	*	0.6-1.4	*	1.5-1.9	2-3.4	≥3.5	
Hct (%)	<20	*	20-29.9	*	30-45.9	46-49.9	50-59.9	*	≥60	
Glasgow Coma Scale	15_glasgow coma scale									

- B: Age Points

Item	0	2	3	5	6	Score
Age	≤44	45-54	55-64	65-74	≥75	

- C: Chronic Health Points (CPH)

Item	5	5	2	Score
Chronic Organ Insufficiency	And non operative	And emergent postoperative	And elective postoperative	

NUTRIC Score

Total:

Variable	Range	Points:	Score
Age	<50	0	
	50 to <75	1	
	≥75	2	
APACE II	<15	0	
	15 to <20	1	
	20 to 28	2	
	≥28	3	
SOFA	<6	0	
	6 to <10	1	
	≥10	2	
Number of Comorbidities	0 to 1	0	
	≥2	1	
Days from hospital to ICU admission	0 to <1	0	
	≥1	1	
IL-6	0 to <400	0	
	>400	1	