



The effects of oral administration of a traditional product (ma-ol-asal morakab) in comparison with placebo on prevention and treatment of ventilator associated pneumonia: a randomized double blinded clinical trial

**Rasool Choopani¹, Zahra Shoaee², Minoosh Shabani³, Seyed Hossein Ardehali⁴
Mohammadreza Hajiesmaeili⁴, Ali Saffaei², Zahra Sahraei^{2,5*} **

¹ School of Traditional Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

² Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

³ Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Loghman Hakim Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

⁴ Department of Anesthesiology and Critical Care, Shohadaye Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

⁵ Skull Base Research Center, Loghman Hakim Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Email: zahra.sahraee@yahoo.com

Article type:

Research article

Abstract

Mechanical ventilation-associated pneumonia (VAP) is a common nosocomial disease defined as occurring 48 hours after initiation of mechanical ventilation. In the present study, the effect of oral consumption of the traditional medicinal product (a product containing honey, ginger, cardamom, alpinia, saffron, mastic, and cinnamon) on the prevention and treatment of VAP was investigated. The study was a randomized clinical trial, conducted on 41 intubated patients admitted to Loghman Hakim and Shohadaye Tajrish hospitals in Tehran during 2019-2020. Patients were divided into two groups including 19 cases (control) and 22 cases (intervention). In the intervention group, patients received 10 ml of mixed honey syrup (manufactured by Niyak Gorgan Pharmaceutical Factory) three times a day by gavage. In all patients, variables such as demographic information, underlying diseases, medications, duration of intubation, rate of VAP, and clinical and laboratory information were recorded and evaluated. The incidence of VAP based on the CPIS score was 50% and 47.36% in the intervention and control group, respectively, showing no significant difference ($P \leq 0.558$). Also, based on the analysis of the obtained data, no significant difference was found between the days of antibiotic treatment in patients with pneumonia. Based on the findings, this product had no effect on the rate of pneumonia caused by mechanical ventilation devices, but its positive effects were evident in stopping fever faster in the patients of the intervention group.

Article history

Received: 09-07-2022

Revised: 07-02-2023

Accepted: 17-02-2023

Keywords

Antibiotic

Ma-ol-asal morakab syrup

Mechanical ventilation

Pneumonia

Cite this article as: Choopani, R., Shoaee, Z., Shabani, M., Ardehali, S.H., Hajiesmaeili, M.R., Saffaei, A., Sahraei, Z. (2023). The Effects of Oral Administration of a Traditional Product (ma-ol-asal morakab) in Comparison with Placebo on Prevention and Treatment of Ventilator Associated Pneumonia: A Randomized Double Blinded Clinical Trial. *Eco-phytochemical Journal of Medicinal Plants.*, 11(2): 122-137.



©The author(s)

Publisher: Islamic Azad University, Gorgan branch

Doi: 10.30495/ejmp.2023.1962876.1697

Dor: 20.1001.1.23223235.1402.11.2.8.1



بررسی اثر تجویز خوراکی فراورده گیاهی (ماءالعسل مرکب) بر پیشگیری و درمان پنومونی ناشی از دستگاه تهویه مکانیکی (مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی)

رسول چوپانی^۱، زهرا شعاعی^۲، مینوش شعبانی^۳، سیدحسین اردهالی^۴، محمدرضا حاجی اسماعیلی^۵

علی صفائی^۲، زهرا صحرائی^۲  [id#0.02](https://orcid.org/0009-0002-0000-0000)

^۱ گروه طب سنتی، دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۲ گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۳ گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۴ گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۵ مرکز تحقیقات قاعده جمجمه، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، رایانامه: zahra.sahraee@yahoo.com

چکیده

نوع مقاله:

مقاله پژوهشی

پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی (VAP)، یک بیماری شایع بیمارستانی است که طبق تعریف ۴۸ ساعت بعد از شروع تهویه مکانیکی رخ می‌دهد. در مطالعه حاضر، تاثیر مصرف خوراکی فراورده طبیعی ماءالعسل مرکب متشکل از: عسل، زنجبیل، هل، خولنجان، زعفران، مصطکی و دارچین (تولید شده در کارخانه داروسازی نیاک) و نتایج آن بر پیشگیری و درمان VAP مورد بررسی قرار گرفته است. این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده می‌باشد که بر روی ۴۱ بیمار ایتوبیه بستری در بیمارستان‌های لقمان حکیم و شهدای تجریش شهر تهران در طی سال‌های ۱۳۹۸ الی ۱۳۹۹ انجام شده است. بیماران در دو گروه کنترل شامل ۱۹ نفر و مداخله شامل ۲۲ نفر تقسیم شدند. در گروه مداخله، بیماران ۱۰ میلی‌لیتر شربت ماءالعسل مرکب را سه بار در روز به صورت گاوآژ دریافت کردند. در تمام بیماران متغیرهایی چون اطلاعات دموگرافیک، بیماری‌های زمینه‌ای، داروهای مصرفی، مدت زمان ایتوبیشن، میزان ابتلا به VAP، اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی ثبت و مورد ارزیابی قرار گرفته است. میزان ابتلا به VAP براساس امتیاز CPIS در گروه مداخله ۵۰ درصد و در گروه کنترل ۴۷/۳۶ درصد می‌باشد که میان این دو مقدار اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ($P=0/558$). همچنین بر اساس آنالیزها مشخص شد که روز شروع درمان آنتی‌بیوتیکی در بیماران مبتلا به پنومونی نیز تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. براساس نتایجی که از ماءالعسل مرکب دیده شده است این دارو اثری بر میزان ابتلای بیماران به پنومونی ناشی از دستگاه تهویه مکانیکی نداشت اما اثرات مثبت آن در قطع سریع‌تر تب در بیماران گروه مداخله مشهود بود.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۴/۱۸

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۱۱/۱۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۲۸

واژه‌های کلیدی:

آنتی بیوتیک
شربت ماءالعسل مرکب
تهویه مکانیکی
عفونت تنفسی

استناد: چوپانی، رسول؛ شعاعی، زهرا؛ شعبانی، مینوش؛ اردهالی، سیدحسین؛ حاجی اسماعیلی، محمدرضا، صفائی، علی؛ صحرائی، زهرا (۱۴۰۲). بررسی اثر تجویز خوراکی فراورده گیاهی (ماءالعسل مرکب) بر پیشگیری و درمان پنومونی ناشی از دستگاه تهویه مکانیکی (مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی). فصلنامه اکوفیتوشیمی گیاهان دارویی، ۱۱ (۲)، ۱۳۷-۱۲۲.

Doi: 10.30495/ejmp.2023.1962876.1697

Dor: 20.1001.1.23223235.1402.11.2.8.1

ناشر: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد گرگان

© نویسندگان



مقدمه

پنومونی اغلب توسط یک عفونت باکتریایی یا ویروسی ایجاد می شود. تنفس ذرات آلوده، انتقال عفونت توسط جریان خون به ریه و آسپیراسیون محتویات حلقی - دهانی شایع ترین راه ابتلا به پنومونی است. پنومونی ناشی از دستگاه تهویه مکانیکی یا VAP^۱ یک بیماری شایع بیمارستانی در بین بیماران متصل به دستگاه تهویه مکانیکی است که ۷۲-۴۸ ساعت پس از گذاشتن لوله تراشه برای بیماران ایجاد می شود (Papazian et al., 2020). حدود ۲۵ درصد از موارد ابتلا به پنومونی نیاز به بستری شدن پیدا می کنند که در این میان علاوه بر مرگ و میر بالای این بیماری هزینه های گزافی نیز بر سیستم درمانی متحمل خواهد شد. با توجه به آمار ابتلا، مرگ و میر بالا و هم چنین هزینه های گزاف ناشی از ابتلای بیماران به پنومونی ناشی از دستگاه تهویه مکانیکی، در همه جوامع، تلاش در جهت پیش گیری از این بیماری برای نظام درمانی بسیار حائز اهمیت است (Suljevic et al., 2020). جهت پیشگیری از وقوع VAP در ابتدا به حداقل رساندن ریسک فاکتورها الزامی می باشد. بنابراین حتی المقدور از اینتوبیشن بدون اندیکاسیون باید خودداری نمود و از روش هایی همچون Non-Invasive Positive Pressure Ventilation استفاده کرد (Álvarez-Lerma et al., 2018). همچنین کاهش طول مدت تهویه و جدا کردن بیمار از دستگاه نیز در این خصوص موثر است. از طرفی در بیمارانی که مدت اینتوبیشن ایشان طولانی می شود، ممکن است تراکتوستومی مفید واقع شود و البته در این خصوص اجماع نظری در مقالات وجود ندارد (Zhang and Chen, 2022). از دیگر راهکارهای موثر جهت پیشگیری از VAP می توان به ضد عفونی کننده انتخابی دستگاه گوارش و

ضد عفونی کننده انتخابی حفره دهان اشاره نمود (Modi and Kovacs, 2020). حفظ مراقبت های بهداشتی دهان و دندان با کلرهگزیدین نیز در کاهش ریسک ابتلا به VAP موثر است. همچنین مطالعات بیانگر آن بوده که عدم استفاده از داروی خواب آور یا استفاده منقطع از آن برای بیماران متصل به ونتیلاتور ریسک VAP را در این بیماران کاهش می دهد (Dou et al., 2020). همچنین تسهیل حرکات بیماران در تخت و بالا بردن بستر بیماران به اندازه ۳۰ الی ۴۵ درجه در کاهش ریسک ابتلا به VAP موثر است. رعایت نکات تکنیکی همچون استفاده از لوله تراشه های پلی یورتان، پایش دقیق فشار کاف لوله اینتوبیشن و استفاده از محلول نرمال سالین هنگام ساکشن ترشحات ریوی نیز در کاهش خطر ابتلا به VAP موثر است (Saito and Maruyama, 2021). (Chai et al., 2022).

در بین عوامل خوراکی، مطالعات مختلفی استفاده از پروبیوتیک ها به خصوص پروبیوتیک های حاوی *Lactobacillus rhamnosus* را در پیشگیری از ابتلا به VAP با مکانیسم اثرگذاری بر فلور دستگاه گوارش موثر دانسته اند (Johnstone et al., 2021). همچنین مطالعات پیشین اثرات امیدوار بخشی از فراورده های سنتی مبتنی بر پایه عسل گزارش کرده اند (Halimeh et al., 2020). همچنین ترکیبات گیاهی همچون دارچین^۲، زنجبیل^۳، زعفران^۴، هل^۵ و خولنجان^۶ نیز اثرات مفیدی در تقویت سیستم ایمنی و پیشگیری و درمان عفونت های تنفسی داشته اند (Çifci et al., 2021). شربت ماء العسل مرکب نیز دارویی است متشکل از اجزای گیاهی شامل عسل،

^۲ *Cinnamomum verum*^۳ *Zingiber officinale*^۴ *Crocus sativus*^۵ *Elettaria cardamomum*^۶ *Alpinia officinarum*^۱ Ventilator-associated pneumonia

فعالیت ضد میکروبی عصاره‌های مختلف زنجبیل به تنهایی و در ترکیب با عسل (شامل عصاره متانولی، عصاره متانولی-عسل، عصاره اتانولی-عسل و عسل تنها) مورد ارزیابی قرار گرفته است که تمامی این عصاره‌ها واجد فعالیت علیه *E. coli* و سودوموناس بودند و بیشترین اثر ضد میکروبی در ترکیب زنجبیل و عسل مشاهده شد (Dadfar et al., 2014). دارچین نیز در مطالعات مختلفی اثرات ضد میکروبی از خود نشان داده است و این اثرات بر روی میکروارگانیسم‌های شایع در عفونت‌های تنفسی پررنگ تر بوده است. مطالعات حاکی از اثرات آنتی‌بیوتیکی دارچین علیه سودومونا، استافیلوکوکوس و کلبسیلا بوده است (Wijesinghe and Feiria, 2021). همچنین تحقیقات حاکی از اثرات ضد عفونی کنندگی دارچین علیه میکروارگانیسم‌های دهانی بوده که این میکروارگانیسم‌ها در ایجاد عفونت‌های تنفسی نقش دارند (Yanakiev, 2020). عصاره الکلی دارچین نیز در منابع مروری به عنوان یک عامل ضد ویروس، ضد باکتری و ضد التهاب یاد شده است (Yakhchali et al., 2021; Schink et al., 2018). قسمت‌های مختلف گیاه دارچین شامل، برگ، گل، میوه و پوست دارای ترکیب‌ها و اسانس‌هایی می‌باشند که از نظر ترکیب‌های شیمیایی شباهت‌هایی با یکدیگر دارند. نشان می‌دهد که این قسمت گیاه حاوی اسانس با بویی مطبوع می‌باشد. این اسانس خود از چند ترکیب دیگر شامل، اوژنول، سینامالدئید و سافرول تشکیل شده است، دیگر ترکیب‌های شیمیایی تشکیل دهنده پوست دارچین شامل؛ سینامیک اسید، کادینن، کاریوفیلن، تانن‌ها، فنل‌ها، دی‌ترپن‌ها، ترکیب‌های قندی و موسیلاژی و مقداری کمی کومارین می‌باشد که در مطالعات پیشین اثرات ضد میکروبی آن به اثبات رسیده است (Modaresi, 2011). زعفران نیز اثرات مفیدی در بهبود امراض تنفسی دارد. زعفران با

زنجبیل، هل، خولنجان، زعفران^۱، مصطکی (صمغ حاصل از درختچه پسته مصطکی^۲) و دارچین. ماء‌العسل که یک لغت عربی است، در زبان فارسی «آب انگبین»، در زبان رومی «ملیطون» و به زبان یونانی «مالیقراطن» یا «ماء‌القراطن» نام دارد، زیرا که در زبان آن‌ها مالی به معنی آب و ماء‌القراطن که پزشکان از آن استفاده می‌کنند ترجمه عربی آن است. در مطالعه‌ای که Adini و همکارانش در سال ۲۰۱۸ در اندونزی انجام دادند، تأثیر عسل و کلرگزیدین بر پیشگیری از پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی را در بیماران اینتوبه بررسی کردند. بر اساس مطالعه ایشان مشخص شد که محلول عسل ۲۰ درصد و کلرگزیدین ۰/۲ درصد اثر یکسانی را بر پیشگیری از ابتلا به پنومونی از خود نشان دادند. مطالعات در خصوص زنجبیل نیز نشان داده است که مصرف عصاره متانولی ریزوم^۳ زنجبیل برای بیماران مدت‌زمان اتصال آن‌ها به دستگاه تهویه مکانیکی و طول مدت اقامت آن‌ها در بخش مراقبت‌های ویژه را کاهش داده است (Mokhtari and Shariatpanahi, 2009). در مطالعه‌ای دیگر نیز اثرات مصرف قرص زنجبیل (فراورده دارویی) بر کنترل علائم بیماران مبتلا به کرونا بررسی شد. یافته‌ها حاکی از اثرات مثبت این داروی گیاهی بر علائمی همچون سرفه بود (Mesri et al., 2021). همچنین مطالعه‌ای دیگر نیز اثرات سودمند مصرف داروی قرص زنجبیل را بر کنترل علائم آسم اثبات کرده است (Rouhi et al., 2006). از لحاظ فیتوشیمیایی، ترکیبات فیتوشیمیایی زنجبیل در مطالعات پیشین به‌طور وسیع بررسی شده‌اند که این ترکیبات شامل؛ روغن‌های اساسی، ترکیبات فنلی، کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، آلکالوئیدها، گلیکوزیدها، استروئیدها، ترپنوئیدها، ساپونین‌ها و تاننها هستند.

¹ *Crocus sativus*

² *Pistacia lentiscus*

³ Rhizoma

التهابی باعث بهبود علائم آسم می‌شود (Seo et al., 2013; Konno et al., 2011; Kaushik et al., 2011). در یک مطالعه مروری نیز اثرات خولنجان مورد بررسی قرار گرفته است. عصاره این گیاه طیف گسترده‌ای از اثرات از جمله ضد التهابی، ضد باکتریایی، آنتی‌اکسیدانی، ضد چاقی، ضد سرطانی و خواص ضد ویروسی قابل توجه را نشان داده است (Pillai et al., 2018). از لحاظ فیتوشیمیایی این گیاه شامل مقدار زیادی از ترکیبات فنلی به ویژه دی‌اریل هپتانوئیدهای جدا شده از ریزوم است و فعال‌ترین اجزای زیستی محسوب می‌شود که آثار ضد ویروس و ضدباکتری دارد (Abubakar et al., 2018). مصطکی نیز که صمغ حاصل از درختچه‌ای به نام پسته مصطکی است. این فراورده گیاهی اثرات ضد باکتریایی متنوعی از خود نشان داده است. تحقیقات نشان داده که عصاره مصطکی علیه پورفیروموناس ژنژیوالیس، پروتلا ملانینوزنیکا، هلیکوباکتر و کلبسیلا موثر است. این اثرات ضد میکروبی می‌تواند باعث کاهش میزان وجود باکتری‌های مولد عفونت تنفسی در دهان شود (Jalayer Naderi et al., 2015). بیش از ۱۲۰ ترکیب شیمیایی در رزین این گیاه شناسایی شده است و اجزای اصلی آن پلیمرهای طبیعی، تری‌ترین‌های اسیدی و خنثی و متابولیت‌های ثانویه فرار است. عصاره‌ها و ترکیبات گیاهی متعددی به دلیل خواص ضدباکتریایی، ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضدزخم، ضد دیابت، محافظت از قلب و ضد سرطان در شرایط آزمایشگاهی و درون تنی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (Pachi et al., 2020). از این رو با توجه به مطالعات صورت گرفته بر روی شربت ماءالعسل مرکب و اجزاء آن که حاکی از پیامدهای مثبت آن‌ها بر بهبود درمان و کنترل بیماری‌های ریوی بوده‌اند احتمال می‌رود که استفاده از شربت ماءالعسل مرکب بتواند در پیش‌گیری و درمان پنومونی ناشی از

اثر بر گیرنده‌های عضلات صاف دستگاه تنفسی باعث رقیق شدن و تسهیل در خروج ترشحات تنفسی می‌شود. همچنین اثرات ضدباکتریایی و ضدقارچی آن نیز به اثبات رسیده است (Kianmehr and Khazdair, 2020). تحقیقات اخیر اثرات مفید آن را در بیماری ناشی از ویروس کرونا نیز به اثبات رسانده است (Mentis et al., 2021; Husaini et al., 2021). حضور ترکیبات فنلی، آنتوسیانین‌ها، استروئیدها، فیتو استرول‌ها، کربوهیدرات‌ها و تانن‌ها و همچنین آنتوسیانین‌ها در این گیاه بررسی شده است که این ترکیبات نیز اثرات ضد میکروبی دارند (Akhondzadeh et al., 2003). هل نیز با اثر بر گیرنده‌های کلسمی باعث گشاد شدن راه‌های هوایی و تهویه بهتر می‌شود (Heimesaat et al., 2021; Radomska-Leśniewska et al., 2013). عصاره روغنی هل نیز با اثر بر سطوح سایتوکاین‌های التهابی از جمله اینترلوکین ۶ باعث کاهش التهاب می‌شود (Cárdenas Garza and Elizondo Luévano, 2021). مطالعه‌ای دیگر نیز اثرات عصاره روغنی هل بر باکتری‌های گرم منفی را بررسی کرده که یافته‌ها حاکی از اثرات آنتی‌بیوتیکی این ترکیب بوده است (Alam and Rehman, 2021). آنالیزهای فیتوشیمیایی ترکیبات شیمیایی مهم هل را شامل کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، مواد معدنی، لیپیدها، اسانس‌ها، فلاونوئیدها، تریپنوئیدها و کاروتنوئیدها توصیف کرده‌اند. این مواد دارای چندین نقش بیولوژیکی از جمله فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضد دیابتی، ضدباکتریایی، ضد سرطانی و محافظت از دستگاه گوارش است (Ashokkumar et al., 2020). گیاه خولنجان نیز در مطالعات اثرات مختلفی را در رفع اسپاسم راه‌های هوایی و درمان آسم نشان داده است. این گیاه با مهار بیان اینترلوکین‌های ۴، ۱۲، ۱۳ و اینترفرون گاما و با کاهش تولید ایمنوگلوبولین‌های

دستگاه تهویه مکانیکی به عنوان یک عامل تأثیرگذار، مفید واقع شود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه ۷ از ۲۸ تیر ماه سال ۱۳۹۸ الی ۲۵ مرداد سال ۱۳۹۹ در بخش ICU بیمارستان‌های لقمان حکیم و شهدای تجریش که از بیمارستان‌های آموزشی، درمانی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی شهید بهشتی می‌باشد، انجام شد (IR.SBMU.PHARMACY). این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده می‌باشد. جامعه مورد مطالعه در این پژوهش شامل بیماران مراجعه‌کننده و بستری در بیمارستان‌های لقمان حکیم و شهدای تجریش که به‌تازگی به دستگاه تهویه مکانیکی متصل شده بودند (در نهایت تا ۲۴ ساعت بعد از ایتنوبیشن در بیمارستان)، می‌باشد. معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد ذیل بود:

۱- بیماران متصل به دستگاه تهویه مکانیکی که به هر علتی نیاز به تهویه مکانیکی داشته باشند. ۲- بیماران بالای ۱۸ سال. ۳- بیمارانی که حداقل ۵ روز ایتنوبه باشند. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل موارد ذیل بود: ۱- بیماران مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای ریوی (مانند CF، برونکوپولموناری، دیسپلازی، نارسایی قلب، برونکتوئاکئومالاسی، GERD، برونشکتازی، آمبولی ریه و سارکوئیدوز). ۲- بیماران نقص ایمنی. ۳- بیماران باردار. ۴- فوت بیمار پیش از روز پنجم. ۵- بیمارانی که به هرکدام از اجزاء دارو حساسیت دارند. ۶- بیمارانی که در صورت ابتلا به پنومونی، رژیم آنتی بیوتیکی استاندارد دریافت نکنند. ۷- بیماران NPO یا مبتلا به خون ریزی گوارشی. ۸- بیمارانی که کمتر از ۵ روز ایتنوبه می‌باشند. ۹- بیمارانی که جهت پروفیلاکسی بر سوش‌های مؤثر VAP هرگونه آنتی

بیوتیکی دریافت کنند. در طی این مطالعه بیماران متصل به دستگاه تهویه مکانیکی به صورت تصادفی در دو گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه اول تحت عنوان گروه درمان، بیماران متصل به دستگاه تهویه مکانیکی بودند که شربت ماءالعسل مرکب را دریافت می‌کردند. گروه دوم تحت عنوان گروه کنترل، بیماران متصل به دستگاه تهویه مکانیکی بودند که هیچ گونه دارو و یا دارونمایی دریافت نکردند. داروی مورد بررسی در این مطالعه شربت ماءالعسل مرکب با حجم ۲۰۰ میلی لیتر، تولید شده در کارخانه داروسازی نیاک گرگان، با شماره پروانه ساخت (۰۴۲۵-۹۴-س) می‌باشد. در هر ۱۰۰ سی سی از شربت ماءالعسل مرکب، ۲ گرم دارچین، ۲ گرم هل، ۱ گرم زنجبیل، ۱ گرم خولنجان، ۱ گرم عصاره مصطکی و ۱ گرم زعفران وجود دارد. معیارهای ورود و خروج مطالعه مورد بررسی قرار می‌گرفتند؛ در گام بعدی برای آن گروه از بیمارانی که شرایط لازم جهت ورود به مطالعه را داشتند و در گروه مداخله قرار داشتند، شربت ماءالعسل مرکب با هماهنگی پژوهشگر مربوطه توسط پزشک مقیم ICU تجویز می‌شد و شربت نامبرده، سه بار در روز و هر بار به مقدار ۱۰ سی سی، حداقل تا ۵ روز، توسط پرستار همان شیفت برای بیمار گاوژ می‌شد و تا پایان یافتن ایتنوبیشن بیمار ادامه داشت. در طول مدت ایتنوبیشن تمامی اطلاعات دموگرافیک، اطلاعات آزمایشگاهی بیمار، کشت‌ها، عکس ریه و ترشحات بیمار به صورت روزانه ثبت و بررسی می‌شدند و ابتلای بیماران به پنومونی با استفاده از محاسبه مقیاس CPIS بررسی می‌شد. لازم به ذکر است که پایش بیماران از جهت معیارهای ورود و خروج مطالعه و ثبت و بررسی اطلاعات آن‌ها در گروه کنترل نیز مشابه گروه مداخله از روز اول ایتنوبیشن آن‌ها شروع می‌شد و تا پایان ایتنوبیشن آن‌ها ادامه داشت؛ با این تفاوت که بیماران در این

گروه دارو و یا دارونمایی در این بازه دریافت نمی‌کردند.

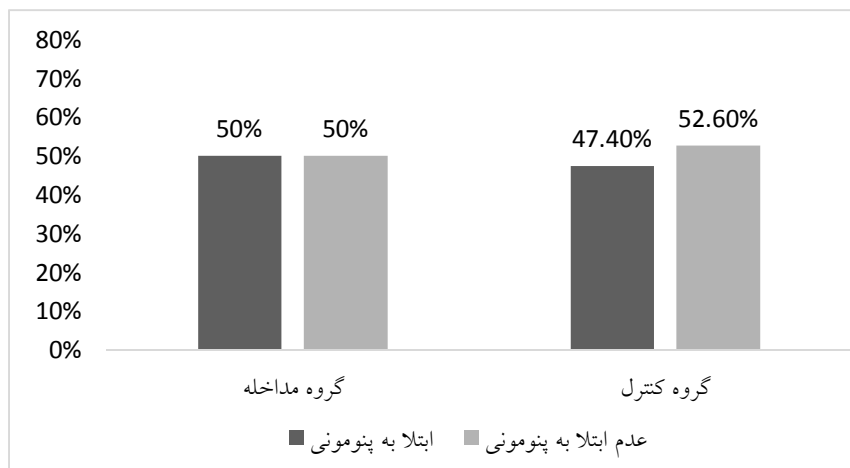
بعد از جمع‌آوری داده‌های این طرح، آنالیزهای آماری توصیفی و تحلیلی جهت ارائه نتایج با هدف اولیه بررسی اثر شربت ماء‌العسل مرکب بر پیشگیری از ابتلا به پنومونی ناشی از دستگاه تهویه مکانیکی و هدف ثانویه مقایسه میزان بهبود بیماران مبتلا به پنومونی ناشی از دستگاه تهویه مکانیکی در دو گروه کنترل و شاهد انجام شد. در آنالیز توصیفی، داده‌های کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت درصد گزارش شدند. مقادیر P-value کوچک‌تر از ۰/۰۵ به‌عنوان سقف معنی‌داری در این طرح استفاده شد و نرم‌افزار آماری استفاده شده در این طرح SPSS (Version 23) می‌باشد. کمیته اخلاق دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی این مطالعه را از لحاظ محتوای اخلاق مورد تأیید قرار داد، براین اساس کلیه حقوق آزمودنی انسانی با توجه به کدهای سی و یک گانه دستورالعمل تهران رعایت خواهد شد و تجویز دارو برای هر بیمار تحت نظر پزشک مقیم و با تأیید ایشان صورت می‌گرفت تا هیچ‌گونه خطر و یا آسیبی متحمل بیمار نشود. همچنین تمامی اطلاعات ثبت شده طی این طرح با مسئولیت و نظارت جدی مجریان طرح به صورت محفوظ و محرمانه نگهداری خواهد شد.

نتایج

تعداد شرکت‌کنندگان در این مطالعه شامل ۱۹ نفر (۴۶/۳۴ درصد) در گروه کنترل و ۲۲ نفر (۵۳/۶۵ درصد) در گروه مداخله می‌باشد. توزیع میانگین سن در شرکت‌کنندگان به تفکیک گروه‌ها، در گروه مداخله $60/82 \pm 20/17$ با حداقل ۱۸ سال و حداکثر ۹۶ سال

و در گروه کنترل $56/32 \pm 22/69$ با حداقل ۱۸ سال و حداکثر ۹۴ سال می‌باشد. نتایج نشان‌دهنده این بود که بین سن بیماران در گروه مداخله و کنترل اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ($P=0/505$). توزیع جنسیت در کل شرکت‌کنندگان این طرح ۲۵ مرد (۶۰/۹۷ درصد) و ۱۶ زن (۳۹/۰۲ درصد) می‌باشد. که بین جنسیت بیماران در گروه مداخله و کنترل اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ($P=0/478$). در مطالعه حاضر ابتلای بیماران به پنومونی ناشی از دستگاه تهویه مکانیکی براساس محاسبه CPIS صورت می‌گرفت و بیمارانی که امتیاز CPIS آن‌ها بزرگ‌تر و یا مساوی ۶ بود به‌عنوان مبتلایان به پنومونی تلقی می‌شدند. نتایج حاصل از محاسبه CPIS بیماران در بدو ورود آن‌ها به مطالعه بدین صورت بود که از ۱۹ بیمار تحت نظر در گروه کنترل ۹ نفر و از ۲۲ بیمار تحت نظر در گروه مداخله ۱۱ نفر از آن‌ها CPIS بزرگ‌تر یا مساوی ۶ داشتند. نتایج نشان می‌دهد که میزان ابتلا به پنومونی بر اساس مشاهدات بالینی و محاسبه امتیاز CPIS برای بیماران در گروه کنترل $47/4$ درصد و در گروه مداخله ۵۰ درصد بوده است. نمودار ۱ میزان ابتلا به پنومونی را در دو گروه نشان می‌دهد.

بر اساس این آمار نتیجه می‌گیریم که مصرف شربت ماء‌العسل مرکب در این مطالعه تأثیر قابل توجهی بر میزان ابتلای بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه دو مرکز لقمان حکیم و شهدای تجریش نداشته است و آنالیز داده‌ها، بین دو گروه مداخله و کنترل تفاوت معنی‌داری را نمایش نمی‌دهند ($P=0/558$). میزان ابتلا به پنومونی را به تفکیک دو گروه مداخله و کنترل در جدول ۱ نمایش داده شده است.



شکل ۱: میزان ابتلا به پنومونی در دو گروه. گروه مداخله علاوه بر مداخلات رایج جهت پیشگیری از عفونت دستگاه تنفسی ناشی از اتصال به تهویه مکانیکی، شربت ماءالعسل مرکب را نیز دریافت کرده بود.

جدول ۱: میزان ابتلا به پنومونی در دو گروه مداخله و کنترل

جمع نفرات	ابتلا به پنومونی		تعداد بیمارانی که در نهایت به پنومونی مبتلا شدند
	خیر	بله	
۱۹	۱۰ نفر (۵۲/۶ درصد)	۹ نفر (۴۷/۴ درصد)	گروه کنترل
۲۲	۱۱ نفر (۵۰ درصد)	۱۱ نفر (۵۰ درصد)	گروه مداخله
۴۱	۲۱	۲۰	جمع نفرات

جدول ۲: داده‌های آماری مربوط به تبار بودن یا نبودن بیماران در طول مدت ایتنوییشن

P-Value	میزان تبار بودن بیماران		روز
	گروه مداخله	گروه کنترل	
۰/۱۲۰	۲ نفر (۱۰ درصد)	۵ نفر (۳۱/۳ درصد)	روز اول
۰/۱۰۵	۵ نفر (۲۲/۷ درصد)	۸ نفر (۴۷/۱ درصد)	روز دوم
۰/۰۲۶	۴ نفر (۱۸/۲ درصد)	۹ نفر (۵۲/۹ درصد)	روز سوم
۰/۲۲۳	۵ نفر (۲۲/۷ درصد)	۷ نفر (۳۸/۹ درصد)	روز چهارم
۰/۲۳۰	۳ نفر (۱۴/۳ درصد)	۵ نفر (۲۹/۴ درصد)	روز پنجم
۰/۴۱۹	۳ نفر (۱۸/۸ درصد)	۴ نفر (۲۸/۶ درصد)	روز ششم
۰/۰۴۹	۰ نفر (۰ درصد)	۴ نفر (۲۸/۶ درصد)	روز هفتم
۰/۲۳۷	۰ نفر (۰ درصد)	۲ نفر (۲۰ درصد)	روز هشتم
۰/۵۳۳	۰ نفر (۰ درصد)	۱ نفر (۱۲/۵ درصد)	روز نهم
۰/۳۰۸	۰ نفر (۰ درصد)	۲ نفر (۲۵ درصد)	روز دهم
-	۰ نفر (۰ درصد)	۰ نفر (۰ درصد)	روز یازدهم
-	۰ نفر (۰ درصد)	۰ نفر (۰ درصد)	روز دوازدهم
-	۰ نفر (۰ درصد)	۰ نفر (۰ درصد)	روز سیزدهم
-	۰ نفر (۰ درصد)	۰ نفر (۰ درصد)	روز چهاردهم
-	۰ نفر (۰ درصد)	۰ نفر (۰ درصد)	روز پانزدهم

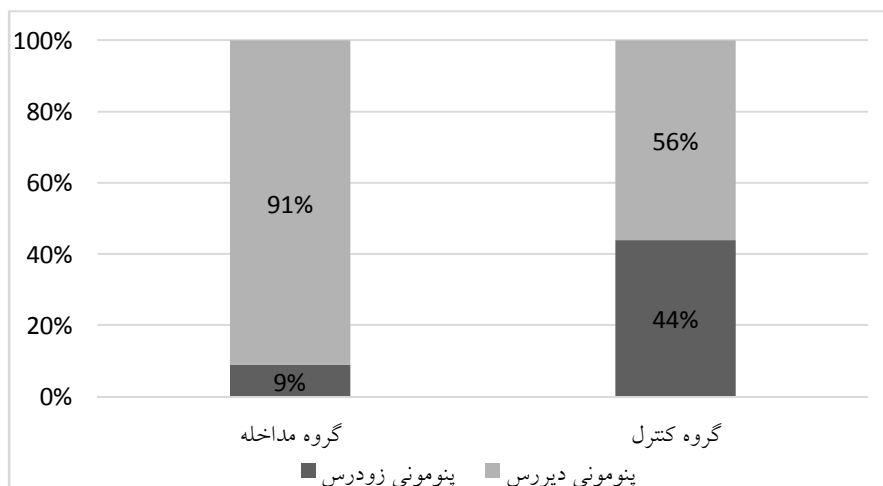
جهت توزیع میکروارگانیسم‌های حاصل از کشت لوله تراشه وجود ندارد ($P=0/217$).

بر اساس نتایج به‌دست آمده زمان شروع آنتی‌بیوتیک برای بیماران مبتلا به پنومونی بدین صورت بود که به‌صورت میانگین در گروه کنترل آنتی‌بیوتیک‌ها برای بیماران ۴/۵۶ روز پس از شروع ایتوباسیون و در گروه مداخله آنتی‌بیوتیک‌ها ۵/۵۵ روز پس از شروع ایتوباسیون شروع شده بود. فلذا بین دو گروه مداخله و کنترل تفاوت معنی‌داری از جهت زمان شروع آنتی‌بیوتیک وجود نداشت ($P=0/08$).

از سوی دیگر بر اساس تعریف ذکر شده در فصل اول همین مطالعه در صورتی که این نوع از پنومونی در طی ۴ روز اول بستری بیمار در بیمارستان رخ دهد زودرس یا Early Onset و اگر پس از گذشت ۴ روز از بستری بیمار در بیمارستان رخ دهد دیررس یا Late Onset نامیده می‌شود. شکل ۲ میزان ابتلا به پنومونی زودرس و دیررس را در هر دو گروه نشان می‌دهد.

نتایج حاصل از آنالیز بیماران از جهت تبار بودن یا نبودن در طول مدت ایتوبیشن آن‌ها نشان می‌دهد به‌جز روزهای سوم و هفتم که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شده است و گروه مداخله نسبت به گروه کنترل به‌صورت قابل توجهی کمتر بیمار تبار داشته است، در سایر روزها تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مداخله و کنترل از جهت تبار بودن و یا نبودن وجود نداشته است. بر اساس این داده‌ها مشاهده می‌کنیم که روز قطع تب در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل ۴ روز زودتر است. نتایج حاصل از آنالیز بیماران از جهت تبار بودن یا نبودن در طول مدت ایتوبیشن آن‌ها در جدول ۲ گزارش داده شده است.

از مجموع ۴۱ بیمار تحت‌نظر در مطالعه برای ۱۰ نفر از آنها در طول مدت ایتوبیشن کشت لوله تراشه گزارش شد. نتایج کشت بیماران از جهت نوع میکروارگانیسم رشدیافته و مقاومت دارویی آن میکروارگانیسم نیز مورد آنالیز قرار گرفت نتایج حاصل از آنالیز داده‌های این قسمت نشان می‌دهد که بین دو گروه کنترل و مداخله اختلاف معنی‌داری از



شکل ۲: میزان ابتلا به پنومونی زودرس و دیررس را در هر دو گروه. گروه مداخله علاوه بر مداخلات رایج جهت پیشگیری از عفونت دستگاه تنفسی ناشی از اتصال به تهویه مکانیکی، شربت ماء‌العسل مرکب را نیز دریافت کرده بود.

مداخله و کنترل تفاوت معنی داری از جهت طول مدت ایتنوییشن بیماران وجود ندارد ($P=0/257$). میزان مرگ و میر بیماران با گذشت حداقل ۵ روز از شروع ایتنوباسیون در دو گروه کنترل و درمان تفاوت معنی داری با یکدیگر نداشته است ($P=0/094$). جدول ۳ آمار مرگ در هر دو گروه مطالعه را نشان می دهد.

بر این اساس میزان ابتلای بیماران به پنومونی زودرس و دیررس در گروه مداخله و کنترل در مطالعه حاضر، تفاوت معنی داری بین دو گروه مداخله و کنترل وجود ندارد ($P=0/098$). نتایج نشان می دهد که میانگین طول مدت ایتنوییشن بیماران در گروه کنترل $9/95 \pm 4/25$ روز و در گروه مداخله $8/77 \pm 3/54$ روز بوده است. از این رو بین دو گروه

جدول ۳: میزان مرگ بیماران در دو گروه کنترل و مداخله

فوت بیماران		میزان مرگ بیماران
خیر	بله	
۱۵ نفر (۷۸/۹ درصد)	۴ نفر (۲۱/۱ درصد)	گروه کنترل
۱۲ نفر (۵۴/۵ درصد)	۱۰ نفر (۴۵/۵ درصد)	گروه مداخله

باعث کاهش طول مدت بستری و کاهش مرگ و میر داخل بیمارستانی می شود (Batra et al., 2020). در مطالعه دیگری که میرطلایی و همکارانش در سال ۲۰۱۹ انجام دادند، مصرف آنتی بیوتیک پپراسیلین-تازوباکتام را جهت پیشگیری از ابتلا به پنومونی بر روی ۸۴ بیمار مبتلا به سکتة مغزی حاد مورد مطالعه قرار دادند و در نهایت مشخص شد که مصرف این آنتی بیوتیک میزان ابتلای بیماران در گروه مداخله را به پنومونی زودرس نسبت به گروه کنترل کاهش داد، اما بر روی میزان ابتلای بیماران به پنومونی دیررس تأثیر قابل توجهی نداشت (Mirtalaei et al., 2019).

تاکنون مطالعات بسیار محدودی مبنی بر آزمایش فرآورده های طب سنتی بر پیشگیری از این نوع از پنومونی صورت گرفته است از این رو ما در این مطالعه بر آن شدیم تا اثر شربت ماءالعسل مرکب را بر پیشگیری و درمان پنومونی ناشی از دستگاه تهویه مکانیکی بررسی کنیم.

بحث

نتیجه پی آمدهای اصلی این مطالعه، همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است؛ بیانگر عدم تأثیر معنی دار مصرف شربت مالعسل مرکب در کاهش میزان ابتلا به عفونت دستگاه تنفسی بوده است. در گروه کنترل $4/47$ درصد و در گروه مداخله 50 درصد به عفونت تنفسی ناشی از اتصال به تهویه مکانیکی مبتلا شدند. امروزه عفونت های بیمارستانی از مهم ترین نگرانی های موجود برای بیماران بستری محسوب می شوند که این مسئله در خصوص افراد بستری در بخش مراقبت های ویژه از اهمیت بیشتری برخوردار است؛ از مهم ترین بیماری هایی که از این عفونت ها ناشی می شوند می توان به پنومونی ناشی از دستگاه تهویه مکانیکی اشاره کرد که مسبب مرگ و میرهای فراوانی در بخش مراقبت های ویژه است.

در مطالعه ای مروری، اثر مصرف پروبیوتیک ها بر پیشگیری از پنومونی ناشی از دستگاه تهویه مکانیکی بررسی شد و مشخص شد که مصرف پروبیوتیک ها میزان ابتلا به پنومونی را کاهش می دهد و همچنین

(Veitz-Keenan and Ferraiolo, 2017).

در مطالعه ما نیز امتیاز CPIS، جهت بررسی میزان ابتلای بیماران به پنومونی حساب شد و بر اساس آنالیز صورت گرفته نتیجه آن بدین صورت بود که: میانگین امتیاز CPIS در گروه مداخله $2 \pm 5/25$ و در گروه کنترل $1/43 \pm 5/66$ گزارش شد. ($P=0/451$) همان طور که مشاهده می کنیم در مطالعه ما تفاوت معنی داری از جهت میانگین CPIS در دو گروه وجود نداشت که پیامد این نتیجه در میزان ابتلای بیماران به پنومونی در دو گروه مداخله و کنترل مشهود بود و در نهایت مشخص شد که مصرف این دارو تفاوت معنی داری را از جهت ابتلا به پنومونی بین دو گروه مداخله و کنترل ایجاد نکرد.

همان طور که ذکر شد زنجبیل^۸ یکی از اجزاء شربت مورد مطالعه ما می باشد، از این ترکیب اثرات ضدالتهابی زیادی در مطالعاتی که درباره بیماری های ریوی انجام شده است، گزارش شده است؛ همچنین اثر آن بر میزان ابتلا به پنومونی نیز مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه ای که شریعت پناهی و همکارانش در سال ۲۰۱۰، در تهران انجام دادند، اثر عصاره زنجبیل را بر افزایش زمان تخلیه معده و کاهش ابتلا به پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی در ۳۲ مبتلای سندرم زجر تنفسی (ARDS) بررسی کردند. میزان پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی در گروه دریافت کننده عصاره زنجبیل کمتر از گروه شاهد بود (به ترتیب ۶/۳ درصد در مقابل ۳۱/۳ درصد). در میزان مرگومیر بین دو گروه تفاوتی دیده نشد. میانگین روزهای بدون تهویه مکانیکی در گروه دریافت کننده عصاره زنجبیل $1/1 \pm 11/2$ و در گروه شاهد $1/2 \pm 7/2$ روز بود. میانگین روزهای بستری نبودن در بخش مراقبت های ویژه در گروه دریافت کننده عصاره زنجبیل، $0/8 \pm 7$ روز در مقابل

ماءالعسل مرکب فرآورده ای است محتوی عسل^۱، زنجبیل^۲، هل^۳، خولنجان^۴، زعفران^۵، مصطکی^۶ و دارچین^۷ که تأثیرات مثبت آن بر اساس چندین پژوهش تأیید و مورد بررسی قرار گرفته است؛ همچنین مطالعات دیگری نیز در حال حاضر بر روی این فرآورده در حال انجام است. به عنوان نمونه در مطالعه حیوانی که در سال ۲۰۱۲ توسط دهقان و همکارانش انجام شد اثر ماءالعسل مرکب بر التهاب راه های هوایی و تغییرات هیستوپاتولوژی ناشی از آسم القا شده با اولبومین بررسی شد. این مطالعه نشان داد که مصرف این دارو می تواند به عنوان یک داروی مکمل و بی خطر جهت درمان آسم مورد توجه قرار بگیرد. همچنین بر اساس مطالعه ای که در سال ۲۰۱۵ توسط کاوه و همکارانش انجام شد، تعداد ۸۰ بیمار ۶-۱۶ سال مبتلا به آسم خفیف تا متوسط مورد بررسی قرار گرفتند. بر اساس این مطالعه مشخص شد که مصرف ماءالعسل مرکب می تواند به عنوان یک داروی مکمل و بی خطر در درمان آسم خفیف تا متوسط کودکان ۶-۱۶ سال موثر باشد. در مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۷، مقایسه تأثیر عسل و کلرگزیدین را در راستای حفظ مراقبت های بهداشتی دهان و دندان بر پیشگیری از پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی در ۳۰ بیمار ایتوبه بررسی کردند. نتیجه ابتلا به VAP در این مطالعه مشابه پژوهش ما بر اساس امتیاز CPIS بیماران اندازه گیری و بر آن اساس مشخص شد که محلول عسل ۲۰ درصد و کلرگزیدین ۰/۲ درصد اثر یکسانی را بر پیشگیری از ابتلا به پنومونی از خود نشان دادند

¹ Honey

² *Zingiber officinale*

³ *Elettaria cardamomum*

⁴ *Alpinia officinarum*

⁵ *Crocus sativus*

⁶ Mastic

⁷ *Cinnamomum verum*

⁸ *Zingiber officinale*

۸/۰±۰/۴ روز در گروه شاهد بود. در نهایت مشخص شد که میزان پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مکانیکی در گروه دریافت‌کننده عصاره زنجبیل به‌صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود (Shariatpanahi et al., 2010).

در مطالعه ما ۴۲ بیمار در دو گروه ۱۹ نفره کنترل و ۲۲ نفره مداخله از بدو اینتوبه شدن ایشان تحت نظر قرار گرفتند. در دو گروه مداخله و کنترل تفاوت معنی‌داری از جهت سن، توزیع جنسیت، نتایج آزمایشگاهی، مشاهدات بالینی تبار بودن یا نبودن بیماران در طول مدت اینتوبیشن، تعداد تنفس بیماران، امتیاز CPIS، داروهای مصرفی، بیماری‌های زمینه‌ای و همچنین تشخیص بدو ورود آن‌ها وجود نداشت ($P>0/05$).

ابتلا و یا عدم ابتلا به پنومونی بر اساس محاسبه CPIS در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصل بدین شرح بود: در گروه کنترل از ۱۹ بیمار تحت نظر ۹ نفر از آن‌ها (۴۷/۴ درصد) و در گروه مداخله از ۲۲ بیمار تحت نظر ۱۱ نفر از آن‌ها (۵۰ درصد) مبتلا به پنومونی شدند. از این رو شاهد آن بودیم که مصرف شربت ماء‌العسل مرکب تفاوت معنی‌داری از جهت ابتلا به پنومونی در بین دو گروه مداخله و کنترل به‌وجود نیاورد. ($P=0/558$) در تحقیق شریعت‌پناهی و همکارانش مشخص شد که عصاره زنجبیل میزان ابتلای بیماران به پنومونی را به‌صورت معنی‌داری کاهش داد اما علی‌رغم اینکه زنجبیل یکی از اجزاء شربت ماء‌العسل مرکب نیز بود ما شاهد این کاهش ابتلا در این پژوهش نبودیم (Shariatpanahi et al., 2010). علاوه بر این گرچه مقایسه این پژوهش با سایر پژوهش‌هایی که اثر مواد پروبیوتیک و آنتی‌بیوتیک‌ها را بر میزان ابتلا به پنومونی سنجیده‌اند مناسب نمی‌باشد اما، به علت محدودیت پژوهش‌های انجام شده در رابطه با اثر

فراورده‌های طبیعی بر میزان ابتلا به پنومونی، در اینجا در مقام مقایسه به این پژوهش‌ها نیز پرداختیم. بر این اساس نتیجه این مطالعه از جهت میزان ابتلای بیماران به پنومونی نسبت به نتایج حاصل از مطالعه Morrow و Banupriya که اثر پروبیوتیک‌ها را بر میزان ابتلا به پنومونی سنجیده بودند متفاوت و میزان کاهش ابتلا به پنومونی مانند این مطالعات معنی‌دار نبود (Morrow et al., 2010; Banupriya et al., 2015).

بر اساس منابع در صورتی که پنومونی طی ۴ روز ابتدایی بستری بیماران در بیمارستان رخ دهد زودرس و در صورتی که پس از گذشت ۴ روز از بستری شدن رخ دهد دیررس نامیده می‌شود. با بررسی‌های انجام شده بر روی توزیع پنومونی زودرس و یا دیررس در بین آن دسته از بیمارانی که مبتلا به پنومونی شدند مشاهده کردیم که ۴۴/۴ درصد از بیماران گروه کنترل و ۹/۱ درصد از بیماران مداخله پنومونی زودرس و ۵۵/۵۵ درصد از بیماران گروه کنترل و ۹۰/۹ درصد از بیماران گروه مداخله پنومونی دیررس داشتند که این دو تفاوت معنی‌داری را با یکدیگر نشان ندادند ($P=0/098$).

زمان شروع درمان آنتی‌بیوتیکی نیز برای بیماران در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت که بر اساس نتایج آن مشخص شد که زمان شروع درمان آنتی‌بیوتیکی در بیماران مبتلا به پنومونی که از روز اول اینتوبیشن ایشان روزانه سه بار شربت ماء‌العسل مرکب برایشان گواژ می‌شد نسبت به بیماران گروه کنترل که مبتلا به پنومونی شدند اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند و نتایج آن بدین شرح بود:

در گروه مداخله، درمان آنتی‌بیوتیکی ۵/۵۵ روز پس از اینتوبه شدن بیماران و در گروه کنترل، درمان آنتی-بیوتیکی ۴/۵۶ روز پس از اینتوبه شدن بیماران شروع شد که این داده‌ها تفاوت معنی‌داری را با یکدیگر نشان ندادند ($P=0/08$). بنابر نتایج مطالعه ما که به

نتیجه پژوهش میرطلایی و همکارانش نزدیک بود مشخص شد که مدت زمان ایتوبه بودن بیماران حاضر در مطالعه در گروه مداخله و کنترل تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند ($P=0/257$) در حالی که با پژوهش شریعت‌پناهی و همکارانش تفاوت داشت چرا که در پژوهش شریعت‌پناهی و همکارانش ضمن مصرف عصاره زنجبیل در بیماران گروه مداخله مدت زمان عدم وابستگی آن‌ها به دستگاه تهویه مکانیکی بیشتر بود و این یعنی بیماران مدت زمان کمتری تحت ایتوبیشن قرار داشتند (Mirtalaei et al., 2019; Shariatpanahi et al., 2010). از جهت میزان مرگومیر در این مطالعه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه کنترل و مداخله وجود نداشت ($P=0/094$).

این مطالعه اولین مطالعه بالینی انسانی است که به بررسی اثر شربت ماءالعسل مرکب بر پیشگیری و بهبود پنومونی ناشی از دستگاه تهویه مکانیکی می‌پردازد. با توجه به این که در مطالعه ما تنها افراد بالای ۱۸ سالی که به تازگی ایتوبه شده بودند و معیارهای لازم جهت ورود به مطالعه را داشتند بررسی می‌شدند، در نتیجه کار نمونه‌گیری سخت و زمان‌بر بود؛ ضمن این که تعداد بسیاری از بیماران پیش از رسیدن به روز پنجم از ایتوبه بودن از حالت ایتوبه بودن خارج می‌شدند و بدین صورت از مطالعه نیز خارج می‌شدند؛ البته یکی دیگر از اصلی‌ترین دلایل خروج بیماران از مطالعه عدم همکاری کادر پرستار حاضر در ICU بیمارستان بود که با عدم گواژ به موقع دارو برای بیماران موجب از دست رفتن تعدادی از دوزها در حین مدت ایتوبه بودن بیماران می‌شدند و

با توجه به این که عدم دریافت بیش از ۳ دوز دارو برای بیماران مساوی با خروج آن‌ها از مطالعه بود، به این صورت تعداد زیادی از بیماران از مطالعه خارج شدند. در نتیجه در طی تقریباً یک سال و دو ماه با بررسی منظم بیماران در آی سی یوها و بخش‌های بیمارستان‌های لقمان و شهدای تجریش توانستیم اثر شربت ماءالعسل مرکب را تنها بر ۴۲ بیمار مورد بررسی قرار دهیم.

کوچک بودن جامعه آماری، محدود بودن نمونه‌ها و عدم حضور پژوهشگر در زمان دریافت دوز شبانه دارو یکی از نقاط ضعف مطالعه می‌باشد. به علاوه از اسفندماه سال ۱۳۹۸ با شروع شیوع پاندمی کرونا در ایران، کار نمونه‌گیری به مدت سه ماه متوقف شد و از خردادماه، نمونه‌گیری مجدداً آغاز گشت.

نتیجه‌گیری نهایی

نتیجه اینکه، طبق شواهد و مطالعاتی که در گذشته بر روی شربت ماءالعسل مرکب و اجزاء آن انجام شده بود و اثرات مثبتی که از آن‌ها در بهبود بیماری‌های ریوی به اثبات رسیده بود انتظار می‌رفت که استفاده از شربت ماءالعسل مرکب بتواند تأثیر مثبتی بر پیشگیری از ابتلا به پنومونی ناشی از دستگاه تهویه مکانیکی داشته باشد؛ اما نتایج نشان داد که مصرف این شربت تأثیری بر پیشگیری از ابتلا به این نوع از پنومونی نداشت. همچنین تأثیر مثبتی از جهت زمان شروع درمان آنتی‌بیوتیکی و طول مدت ایتوبیشن نیز مشاهده نگردید.

References

- Abubakar, I. B., Malami, I., Yahaya, Y. and Sule, S.M. 2018. A review on the ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacology of *Alpinia officinarum* Hance. *Journal of Ethnopharmacology*, 224, 45-62.
- Adini, S., Santoso, B., Sarkum, S. and Sudirman, S. 2018. The comparison of the effect of honey and chlorhexidine in preventing ventilator associated pneumonia in patients on mechanical ventilator. *Intensive, Emergency and Critical Care Nursing*, 4(2), 161-167.

- Akhondzadeh, S., Mohammadi, M., Khani, M., Jamshidi, A., Daliri, A. & Bastani, S. 2003. Comparison of dried ethanolic extract of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomised trial. *Journal of Medicinal Plants*, 2(8), 55-62.
- Alam, A. & Rehman, N. U. 2021. Effects of Essential Oils of *Elettaria cardamomum* Grown in India and Guatemala on Gram-Negative Bacteria and Gastrointestinal Disorders. *Molecules*, 26(9), 141-152.
- Álvarez-Lerma, F., Palomar-Martínez, M., Sánchez-García, M., Martínez-Alonso, M., Álvarez-Rodríguez, J., Lorente, L., Arias-Rivera, S., García, R., Gordo, F., Añón, J. M., Jam-Gatell, R., Vázquez-Calatayud, M. & Agra, Y. 2018. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU "Pneumonia Zero" Program. *Crit Care Med*, 46(2), 181-188.
- Ashokkumar, K., Murugan, M., Dhanya, M. K. & Warkentin, T. D. 2020. Botany, traditional uses, phytochemistry and biological activities of cardamom [*Elettaria cardamomum* (L.) Maton] - A critical review. *J Ethnopharmacol*, 246(112244).
- Banupriya, B., Biswal, N., Srinivasaraghavan, R., Narayanan, P. & Mandal, J. 2015. Probiotic prophylaxis to prevent ventilator associated pneumonia (VAP) in children on mechanical ventilation: an open-label randomized controlled trial. *Intensive Care Med*, 41(4), 677-685.
- Batra, P., Soni, K. D. & Mathur, P. 2020. Efficacy of probiotics in the prevention of VAP in critically ill ICU patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *J Intensive Care*, 8(2), 81.
- Cárdenas Garza, G.R. & Elizondo Luévano, J.H. 2021. Benefits of Cardamom (*Elettaria cardamomum* (L.) Maton) and Turmeric (*Curcuma longa* L.) Extracts for Their Applications as Natural Anti-Inflammatory Adjuvants. *Plants (Basel)*, 10(9), 224-228.
- Chai, C., Liu, X. & Zhao, Y. 2022. The effect of different solutions in tracheal suctioning on the incidence of pneumonia in patients on the ventilator. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 68(2), 197-202.
- Çifci, A., Tayman, C., Yakut, H., Halil, H., Çakır, E., Çakır, U. & Aydemir, S. 2018. Ginger (*Zingiber officinale*) prevents severe damage to the lungs due to hyperoxia and inflammation. *Turk J Med Sci*, 48(4), 892-900.
- Dadfar, F., Hosseini, S.E. & Bahaoddini, A. 2014. A review of phytochemical, pharmacological and physiological properties of ginger (*Zingiber officinale*). *Clinical Excellence*, 3(1), 72-86.
- Dou, H., Hu, F., Wang, W., Ling, L., Wang, D. & Liu, F. 2020. Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine and propofol treatment in patients undergoing mechanical ventilation in the ICU and relationship between treatment and occurrence of ventilator-associated pneumonia and detection of pathogenic bacteria. *Exp Ther Med*, 20(1), 599-606.
- Halimeh, A., Farhad, R.B., Naseh, S. & Karim, N. 2020. Comparative efficacy of honey 12.5% and chlorhexidine 0.2% mouthwashes on the oropharyngeal bacterial colonization in mechanically-ventilated patients: a randomized controlled trial. *J Tradit Chin Med*, 40(3), 440-446.
- Heimesaat, M.M., Mousavi, S., Weschka, D. & Bereswill, S. 2021. Anti-Pathogenic and Immune-Modulatory Effects of Peroral Treatment with Cardamom Essential Oil in Acute Murine Campylobacteriosis. *Microorganisms*, 9(1), 111-118.
- Husaini, A.M., Jan, K.N. & Wani, G.A. 2021. Saffron: A potential drug-supplement for severe acute respiratory syndrome coronavirus (COVID) management. *Heliyon*, 7(5), e07068.
- Jalayer Naderi, N., Niakan, M. & Mohamadi Motlagh, M. 2015. Determination of Antibacterial Activity of *Pistacia lentiscus* Methanolic Extract on *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Pseudomonas aeruginosa*. *journal of ilam university of medical sciences*, 22(7), 67-74.
- Johnstone, J., Meade, M., Lauzier, F., Marshall, J., Duan, E., Dionne, J., Arabi, Y. M., Heels-Ansdell, D., Thabane, L., Lamarche, D., Surette, M., Zytaruk, N., Mehta, S., Dodek, P., McIntyre, L., English, S., Rochweg, B., Karachi, T., Henderson, W., Wood, G., Ovakim, D., Herridge, M., Granton, J., Wilcox, M. E., Goffi, A., Stelfox, H. T., Niven, D., Muscedere, J.,

- Lamontagne, F., D'aragon, F., St-Arnaud, C., Ball, I., Nagpal, D., Girard, M., Aslanian, P., Charbonney, E., Williamson, D., Sligl, W., Friedrich, J., Adhikari, N. K., Marquis, F., Archambault, P., Khwaja, K., Kristof, A., Kutsogiannis, J., Zarychanski, R., Paunovic, B., Reeve, B., Lellouche, F., Hosek, P., Tsang, J., Binnie, A., Trop, S., Loubani, O., Hall, R., Cirone, R., Reynolds, S., Lysecki, P., Golan, E., Cartin-Ceba, R., Taylor, R. & Cook, D. 2021. Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 326(11), 1024-1033.
- Kaushik, D., Yadav, J., Kaushik, P., Sacher, D. & Rani, R. 2011. Current pharmacological and phytochemical studies of the plant *Alpinia galanga*. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 9(10), 1061-1065.
- Kianmehr, M. & Khazdair, M. R. 2020. Possible therapeutic effects of *Crocus sativus* stigma and its petal flavonoid, kaempferol, on respiratory disorders. *Pharmaceutical Biology*, 58(1), 1140-1149.
- Konno, K., Sawamura, R., Sun, Y., Yasukawa, K., Shimizu, T., Watanabe, W., Kato, M., Yamamoto, R. & Kurokawa, M. 2011. Antiviral activities of diarylheptanoids isolated from *Alpinia officinarum* against respiratory syncytial virus, poliovirus, measles virus, and herpes simplex virus type 1 in vitro. *Nat Prod Commun*, 6(12), 1881-1884.
- Mentis, A. A., Dalamaga, M., Lu, C. & Polissiou, M.G. 2021. Saffron for "toning down" COVID-19-related cytokine storm: Hype or hope? A mini-review of current evidence. *Metabol Open*, 11(3), 100111.
- Mesri, M., Esmaeili Saber, S. S., Godazi, M., Roustaei Shirdel, A., Montazer, R., Koohestani, H. R., Baghcheghi, N., Karimy, M. & Azizi, N. 2021. The effects of combination of *Zingiber officinale* and Echinacea on alleviation of clinical symptoms and hospitalization rate of suspected COVID-19 outpatients: a randomized controlled trial. *J Complement Integr Med*, 18(4), 775-781.
- Mirtalaei, N., Farazi, A., Ebrahimi Monfared, M. & Jokar, A. 2019. Efficacy of antibiotic prophylaxis against ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect*, 101(3), 272-275.
- Modaresi, M. 2011. The Effect of Cinnamon Extract on Serum Proteins Levels of Male Balb/c Mice. *Armaghane Danesh*, 16(5), 444-452.
- Modi, A.R. & Kovacs, C.S. 2020. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention. *Cleve Clin J Med*, 87(10), 633-639.
- Mokhtari, M. & Shariatpanahi, Z. 2009. Ginger extract dietary supplementation effects on delayed gastric emptying and ventilator-associated pneumonia in adult respiratory distress syndrome patients. *Critical Care*, 13(1), P134.
- Morrow, L.E., Kollef, M.H. & Casale, T.B. 2010. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 182(8), 1058-1064.
- Pachi, V. K., Mikropoulou, E. V., Gkiouvetidis, P., Siafakas, K., Argyropoulou, A., Angelis, A., Mitakou, S. & Halabalaki, M. 2020. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of Chios mastic gum (*Pistacia lentiscus* var. Chia, Anacardiaceae): A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 254(112485).
- Papazian, L., Klompas, M. & Luyt, C.E. 2020. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*, 46(5), 888-906.
- Pillai, M.K., Young, D.J. & Bin Hj Abdul Majid, H. M. 2018. Therapeutic Potential of *Alpinia officinarum*. *Mini Rev Med Chem*, 18(14), 1220-1232.
- Radomska-Leśniewska, D. M., Skopiński, P., Niemcewicz, M., Zdanowski, R., Lewicki, S., Kocik, J., Skopińska-Różewska, E. & Stankiewicz, W. 2013. The effect of anti-inflammatory and antimicrobial herbal remedy PADMA 28 on immunological angiogenesis and granulocytes activity in mice. *Mediators Inflamm*, 2013(2), 853475.
- Rouhi, H., Ganji, F. & Nasri, H. 2006. Effects of Ginger on the improvement of asthma [the evaluation of Its treatmental effects]. *Pak J Nutr*, 5(4), 373-376.

- Saito, M. & Maruyama, K. 2021. Comparison of polyurethane tracheal tube cuffs and conventional polyvinyl chloride tube cuff for prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100(9), e24906.
- Schink, A., Naumoska, K., Kitanovski, Z., Kampf, C.J., Fröhlich-Nowoisky, J., Thines, E., Pöschl, U., Schuppan, D. & Lucas, K. 2018. Anti-inflammatory effects of cinnamon extract and identification of active compounds influencing the TLR2 and TLR4 signaling pathways. *Food Funct*, 9(11), 5950-5964.
- Seo, J.W., Cho, S.C., Park, S.J., Lee, E.J., Lee, J.H., Han, S.S., Pyo, B.S., Park, D.H. & Kim, B.H. 2013. 1'-Acetoxychavicol acetate isolated from *Alpinia galanga* ameliorates ovalbumin-induced asthma in mice. *PLoS One*, 8(2), e56447.
- Shariatpanahi, Z.V., Taleban, F.A., Mokhtari, M. & Shahbazi, S. 2010. Ginger extract reduces delayed gastric emptying and nosocomial pneumonia in adult respiratory distress syndrome patients hospitalized in an intensive care unit. *J Crit Care*, 25(4), 647-650.
- Suljevic, I., Asotic, D., Surkovic, I., Turan, M. & Spahovic, H. 2020. Frequency of Ventilator Associated Pneumonias in Patients in the Intensive Care Unit. *Med Arch*, 74(4), 285-288.
- Veitz-Keenan, A. & Ferraiolo, D.M. 2017. Oral care with chlorhexidine seems effective for reducing the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Evid Based Dent*, 18(4), 113-114.
- Wijesinghe, G.K. & Feiria, S.B. 2021. In-vitro Antibacterial and Antibiofilm Activity of Cinnamomum verum Leaf Oil against *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. 93(1), e20201507.
- Yakhchali, M., Taghipour, Z., Mirabzadeh Ardakani, M., Alizadeh Vaghasloo, M., Vazirian, M. & Sadrai, S. 2021. Cinnamon and its possible impact on COVID-19: The viewpoint of traditional and conventional medicine. *Biomed Pharmacother*, 143(1), 112221.
- Yanakiev, S. 2020. Effects of Cinnamon (*Cinnamomum* spp.) in Dentistry: A Review. *Molecules*, 25(18), 151-157.
- Zhang, B. & Chen, C. 2022. Comparison of Ventilator-Associated Pneumonia and Surgical Site Infection between Two Methods of Tracheostomy. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022(2), 3186634.