



Research Article

Effect of Saffron Supplementation and Aerobic Training on Interleukin-6, Interleukin-10 and L- Concentrations in Outpatients with Coronavirus

Fateme Halalkhor ¹ , Ameneh Poorrahim ^{1,*} , Marefat Siahkouhian ¹ 

¹ Department of Sports Physiology, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran

* **Corresponding author:** Ameneh Poorrahim, Department of Sports Physiology, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran. E-mail: amenehpoorrahim@yahoo.com

DOI: [10.61186/jams.26.5.1](https://doi.org/10.61186/jams.26.5.1)

How to Cite this Article:

Halalkhor F, Poorrahim A and Siahkouhian M. Effect of Saffron Supplementation and Aerobic Training on Interleukin-6, Interleukin-10 and L- Concentrations in Outpatients with Coronavirus. *J Arak Uni Med Sci.* 2024;**26**(6):1-8. DOI: [10.61186/jams.26.5.1](https://doi.org/10.61186/jams.26.5.1)

Received: 22 Feb 2024

Accepted: 25 Mar 2024

Keywords:

Exercise
Saffron
Coronavirus
Interleukin
L-cysteine

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract


Introduction: Anti-cytokine considerations in covid-19 patients can play a significant role in preventing death, therefore, physical activity by reducing risk factors, as well as saffron with anti-inflammatory and antioxidant properties, are considered as anti-cytokine solutions. Therefore, the purpose of this research is to investigate the effect of saffron supplementation and endurance training on the concentration of interleukin-6, interleukin-10 and L-cysteine in outpatients with coronavirus.

Methods: The statistical population of this research is outpatients with coronavirus, 36 of whom were randomly selected. Cytokines and L-cysteine were measured using a special kit and ELISA method. The research hypotheses were checked using SPSS software at a significance level of $P < 0.05$ using ANOVA test with repeated measurements with between-group factor.

Results: The results showed that endurance activity and saffron supplementation caused a significant decrease in IL-6 levels and the ratio of interleukin 6 to interleukin 10 ($P \geq 0.05$). Also, endurance activity along with saffron supplementation caused a significant increase in serum L-cysteine concentration ($P = 0.035$). The results showed that there is no interaction effect between the measurement stages and the group, as well as intra-group and inter-group differences in interleukin-10 variables ($P = 0.511$).

Conclusions: The levels of IL-6 and IL-10 decrease due to saffron supplementation and endurance training, and the amount of L-cysteine increases, which helps the recovery of covid-19 patients.

تأثیر مکمل سازی زعفران و تمرین هوازی بر غلظت اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰ و آل سیستئین در بیماران سرپایی مبتلا به کرونا ویروس

فاطمه حلال خور^۱، آمنه پوررحیم قورقچی^{۱*}، معرفت سیاهکوهیان^۱ 

^۱ دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول: آمنه پوررحیم قورقچی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران. ایمیل: amenehpoorrahim@yahoo.com

DOI: 10.61186/jams.26.5.1

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۰۴
مقدمه: ملاحظات ضدسیتوکین در بیماران کووید-۱۹ می‌تواند نقش بسزایی در پیشگیری از مرگ و میر داشته باشد از این رو فعالیت بدنی با کاهش عوامل خطرزا، همچنین زعفران با خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی به عنوان راه کارهای ضد سیتوکین در نظر گرفته شده است. بنابراین هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی بر غلظت اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰ و آل-سیستئین در بیماران سرپایی مبتلا به کرونا ویروس می‌باشد.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۱/۲۷
روش کار: جامعه آماری این پژوهش، بیماران سرپایی مبتلا به کرونا ویروس که ۳۶ نفر به صورت تصادفی انتخاب شدند. اندازه‌گیری سیتوکین‌ها و آل-سیستئین با استفاده از کیت مخصوص و به روش الایزا انجام شد. فرضیه‌های تحقیق با استفاده از نرم‌افزار SPSS در سطح معنی داری $P < 0.05$ با استفاده از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) با اندازه‌گیری‌های مکرر با عامل بین-گروهی بررسی شدند.	واژگان کلیدی: تمرین زعفران کروناویروس اینترلوکین آل-سیستئین
یافته‌ها: نتایج نشان داد که فعالیت استقامتی و مکمل سازی زعفران باعث کاهش معنی داری در سطوح IL-6 و نسبت اینترلوکین ۶ به اینترلوکین ۱۰ شد ($P \leq 0.05$). همچنین فعالیت استقامتی به همراه مکمل سازی زعفران باعث افزایش معنی داری در میزان غلظت سرمی آل سیستئین شد ($P = 0.035$). نتایج نشان داد که بین مراحل اندازه‌گیری و گروه همچنین تفاوت‌های درون گروهی و بین گروهی در متغیرهای اینترلوکین-۱۰ اثر تعاملی وجود ندارد ($P = 0.511$).	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
نتیجه‌گیری: سطوح IL-6 و IL-10 در اثر مصرف مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی کاهش می‌یابد و میزان آل-سیستئین افزایش که این خود باعث کمک به بهبود بیماران کووید-۱۹ می‌شود.	

مقدمه

استفاده کردند و حساسیت بالایی ۹۱/۷ درصد در مقدار ۱۶۳/۴ پیکوگرم / دسی‌لیتر به‌دست آوردند (۴). Ruan و همکاران نشان دادند که افزایش سطح اینترلوکین-۶ به‌طور قابل توجهی با پیامدهای بالینی نامطلوب در ۱۵۰ مورد شدید کووید-۱۹ مرتبط بود (۴). علاوه‌براین، نشان داده شد که افزایش سطح اینترلوکین-۶ به‌طور مستقیم با بار ویروسی قابل تشخیص SARS-COV-2 سرم در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بدحال مرتبط است که نشان می‌دهد پتانسیل استفاده از اینترلوکین-۶ به‌عنوان یک هدف درمانی در بیماران شدید مبتلا به این بیماری التهابی شدید است (۵). این یافته‌ها نشان می‌دهند که ممکن است اندازه‌گیری سطح اینترلوکین-۶ سرم برای ارزیابی اثربخشی درمان مفید باشد. از طرفی مکالوانی و همکاران یک پیش‌بینی‌کننده امتیاز پیش‌آگهی خطی ۵ نقطه‌ای (نمره دویلین - بوستون) را براساس نسبت: IL-10: IL-6 ایجاد کردند و دریافتند که امتیاز دویلین - بوستون و تغییر در اینترلوکین-۶ نسبت به اینترلوکین-۱۰ از روز ۰ تا ۴، پیش‌بینی بهتری از پیامد بالینی را در ۸۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹

بیماری همه گیر تنفسی کووید-۱۹ که به عنوان مهم‌ترین بیماری همه گیر قرن بیست و یکم شناخته می‌شود، یک بیماری عفونی ناشی از سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا است. در طول عفونت کووید، سلول های ایمنی بیش از حد فعال می‌شوند و منجر به تولید بیش از حد سیتوکین‌های التهابی (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-18 یا TNF- α) می‌شود (۱). سطوح بیش از حد سیتوکین سرم (طوفان سیتوکینی) که منجر به آسیب اندام‌های متعدد در بیمارانی که به صورت شدید با کرونا درگیر شده‌اند می‌شود. بنابراین پیشگیری و درمان طوفان‌های سیتوکینی می‌تواند جایگزین خوبی برای جلوگیری از پیشرفت کوید-۱۹ باشد (۲). اینترلوکین-۶ به‌عنوان یک بیومارکر التهابی شناخته شده است. کمپلکس تولید شده از اتصال IL-6 با گیرنده محلول یا گیرنده غشایی IL-6 فعال می‌شود و پاسخ التهابی را فعال می‌کند که به‌طور مداوم با پیشرفت بیماری کووید-۱۹ مرتبط است (۳). Mandel و همکاران از سطح اینترلوکین-۶ برای پیش‌بینی مرگ و میر ۳۰ روزه در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان

واسطه‌های التهابی و آپوپتوز سلولی، نقش اصلی را در پاتوژنز عفونت کووید-۱۹ ایفا می‌کند. کروسین موجود در زعفران اثرات ضد کرونا را به روش‌های مختلف از جمله اثرات ضد التهابی و ضد اکسیداتیو اعمال می‌کند. زعفران به عنوان یک مکمل غذایی یا دارویی، می‌تواند شدت علائم کووید را در بیماران کاهش دهد. خواص ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و سایر خواص دارویی که به ترکیبات زیست فعال زعفران نسبت داده می‌شود می‌تواند در استراتژی‌های مدیریت قبل و بعد از عفونت کمک کند (۱۶).

در خصوص اثر زعفران یا ترکیبات مؤثره آن بر التهاب مطالعات بسیار محدودی انجام شده است. دلفان و همکاران در مطالعه‌ای عنوان کردند که میزان IC50 کروسین زعفران معادل ۵۳/۳ میلی‌مولار به دست آمد و غلظت‌های ۵، ۱۰، ۱۵ میلی‌مولار کروسین، به صورت معنی‌دار و وابسته به دز، سبب کاهش بیان اینترلوکین-۶ شد (۱۷). در حالی که ایل‌بیگی و همکاران در تحقیقی عنوان کردند ۱۵ روز مصرف عصاره زعفران به میزان چهارصد میلی‌گرم در روز به دنبالان یک جلسه فعالیت ورزشی شدید تأثیر معنی داری بر روی غلظت IL-6 نداشت (۱۸). اکبری و همکاران در تحقیق گزارش کردند که مصرف هشت هفته‌ای عصاره زعفران (پنجاه میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) در موش‌های ویستار موجب شد میزان اینترلوکین ۶ و مالون‌دی‌آلدئید آزمودنی‌های گروه مصرف‌کننده در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری متعاقب فعالیت هوزاری و امانده‌ساز کمتر افزایش یابد (۱۹). با بررسی تحقیقات انجام‌شده در زمینه اثر عصاره زعفران بر واکنش‌های التهابی می‌توان عنوان کرد که تحقیقات معدودی در این زمینه انجام شده، همچنین نتایج حاصل از این تحقیقات نیز ناهمسو هستند، در بعضی تحقیقات اثرات کاهنده بر التهاب داشته و در بعضی موارد بدون تأثیر گزارش شده است. از سوی دیگر، با توجه به نتایج پژوهش‌ها در خصوص اثر زعفران بر کاهش عوامل التهابی و برجسته کردن فواید بالقوه آن در پیشگیری یا درمان کووید-۱۹ و نیز دستیابی به منابع و مکمل‌های جدید، طبیعی و ارزان قیمت، پژوهش در مورد زعفران به عنوان یک مکمل در کنار تمرین مد نظر قرار گرفته است.

از طرفی با توجه به یافته‌های متناقض که انجام فعالیت‌های ورزشی ممکن است باعث ایجاد و تشدید شرایط استرس اکسایشی در افراد مبتلا به کوید-۱۹ شود و تحقیقات محدود که بیشتر به جریان تمرینات قبل و یا بعد از ابتلا به بیماری کوید-۱۹ پرداخته‌اند و یافته‌های روشنی مبنی بر تأثیر تمرین حین ابتلا به بیماری کوید ۱۹- بیان نشده است. در حالی که در صورت مصرف مکمل زعفران در کنار اجرای تمرین، تنظیم مثبت شاخص‌های سلامتی بیشتر صورت گرفته و احتمالاً، نتایج بهتری برای افراد مبتلا به بیماری کووید-۱۹ حاصل می‌شود. بنابراین مطالعه حاضر قصد دارد تأثیر مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی بر غلظت اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰ و ال‌سیستئین در بیماران سرپایی مبتلا به کرونا و ویروس را مورد بررسی قرار دهد.

روش کار

تحقیق حاضر در قالب یک مطالعه تجربی چهار گروهی (سه گروه تجربی و یک گروه کنترل)، با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون در مرکز بهداشت شهرستان کشکسرای انجام گرفت. این مقاله با کد اخلاق در پژوهش (SSRI.REC-2304-2153 (R2) از پژوهشگاه تربیت بدنی و

بستری در بیمارستان در روز هفتم نسبت به اینترلوکین-۶ به‌تنهایی به همراه داشت (۶). این یافته‌ها کاربردهای بالقوه نسبت IL-6: IL-10 را در ارزیابی خطر پیامد ضعیف قریب‌الوقوع، تعیین زمان مناسب برای تشدید مراقبت، کمک به تصمیم‌گیری درمورد استفاده از تهویه مکانیکی، یا حتی ملاحظات ضدسایتوکاین و سایر درمان‌ها را گوشزد می‌کند (۶).

در این بین N استیل سیستئین (N-Acetylcysteine: NAC) در دهه ۱۹۶۰ به عنوان یک عامل موکولیتیک شناخته و در عفونت‌های تنفسی به عنوان پاک‌کننده رادیکال آزاد حاوی تیول و پیش‌ساز گلوپروتئین استفاده شد (۷). برخی از مطالعات نشان داده‌اند آلیسین (آل سیستئین) می‌تواند علائم بالینی کووید-۱۹ را پس از دو هفته درمان در مقایسه با دارونما به طور قابل توجهی بهبود بخشد (۸). در یک کارآزمایی که شامل چندین مرکز مراقبت از سالمندان بود، N اسیتل سیستئین خوراکی به عنوان پیشگیری کننده و درمانی برای آنفلوانزا بررسی شد. شرکت‌کنندگانی که روزانه ۱۲۰۰ میلی‌گرم به مدت ۶ ماه به آن‌ها داده شد، دوره‌های آنفلوانزا و شبه آنفلوانزا کمتری داشتند، شدت بیماری در آن‌ها کاهش یافت و تعداد روزهای محدودتری را در رختخواب سپری کردند (۹).

همچنین فعالیت ورزشی به‌عنوان یک تنظیم‌کننده عملکرد سیستم ایمنی عمل می‌کند. هنگام و بعد از فعالیت بدنی با شدت متوسط، سیتوکاین‌های ضدالتهابی و پیش‌التهابی آزاد می‌شوند؛ در نتیجه گردش لنفوسیتها و فراخوانی سلولهای ایمنی، تعداد سلولهای کشنده طبیعی و مقادیر ایمونوگلوبین ۱ بزاقی افزایش و هورمون‌های استرس کاهش می‌یابد که باعث کاهش التهاب شدید می‌شود (۱۰)؛ بنابراین داشتن سبک زندگی فعال به‌صورت انجام فعالیت ورزشی با شدت متوسط را به‌عنوان یک روش تقویت سیستم ایمنی و کاهش خطر ابتلا به بیماری کووید-۱۹ گزارش کرده‌اند (۱۰، ۱۱). با این وجود، فعالیت ورزشی شدید یا طولانی‌مدت باعث سرکوب عمل سیستم ایمنی می‌شود (۱۲). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که بار زیاد یک وهله فعالیت بدنی با اختلال عملکرد ایمنی، التهاب، استرس اکسایشی و آسیب عضلانی همراه است (۱۳). سایتوکاین‌های التهابی نیز در تغییر عملکرد ایمنی در پی انجام دادن تمرینات شدید و بلندمدت درگیر هستند (۱۴). این وضعیت به وضوح در تمرینات ورزشکاران مقاومتی قابل مشاهده است. در فعالیت استقامتی عملکرد نوتروفیل و سلول NK، سایتوکاین‌ها، بیان کمپلکس سازگاری بافتی نوع II در ماکروفاژها و نشانگرهای عملکرد ایمنی، چند ساعت تا چند روز پس از فعالیت بلندمدت و فعالیت شدید کاهش می‌یابند. هرچند در افراد تمرین نکرده پاسخ‌های شدیدتری در شاخص‌های سیستم ایمنی ایجاد خواهد شد (۱۵). اما تأثیر فعالیت ورزشی در زمان نهفته، هنگام ابتلا و پس از ریکاوری از بیماری کووید-۱۹ در حال بررسی است و یکی از سؤالاتی که مطرح هست، در مورد انجام فعالیت ورزشی در هنگام ابتلا به بیماری کوید ۱۹ می‌باشد که به نظر می‌رسد تاکنون مطالعه‌ای در این خصوص صورت نگرفته است.

راهبرد دیگر برای مبارزه با ویروس کوید-۱۹ استفاده از مکمل‌های طبیعی به عنوان جایگزین‌های شایسته برای داروهای صناعیمی‌باشد. در این راستا زعفران به عنوان یک داروی گیاهی سنتی برای درمان سرفه، آسم، اختلالات گوارشی، آمنوره و ناراحتی‌های قلبی عروقی و ایمنی استفاده می‌شود. استرس اکسیداتیو با تولید بیش از حد

شدند. چنانچه آزمودنی‌ها بیماری‌های زمینه‌ای دیگری داشتند یا دارویی مصرف می‌کردند که می‌توانست بر نتایج آزمون تأثیرگذار باشد، کنار گذاشته شدند. دیگر معیار خروج، سابقه حساسیت به زعفران و مشتقات آن افراد دارای اختلالات کبدی، کلیوی و تنفسی، زنان شیرده و باردار بود. در این طرح از ۴۰۰ میلی گرم عصاره آبی زعفران سایده شده در بطری‌های با حجم ۵۰۰ میلی لیتر تهیه شده است و دارونما که از نظر مشخصات ظاهری مشابه داروهای اصلی است (به جای زعفران از رنگ و طعم دهنده‌ی طبیعی به همراه ۵۰۰ میلی لیتر آب) یک عدد در روز به مدت ۲ هفته در اختیار هر یک از افراد واجد شرایط در معرض خطر بروز بیماری کرونا قرار گرفت. این دوز بسیار کمتر از دوز سمی (LD50) زعفران است. با استفاده از ترازوی دیجیتالی با دقت ± 10 میلی‌گرم مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم (۵/۷ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) زعفران به صورت جداگانه برای هر آزمودنی آماده شد. این مقدار زعفران به صورت کامل آسیاب و پودر شد. مقدار ۵۰۰ میلی لیتر آب مقطر با دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد در هر یک از ظروف که هم رنگ و هم شکل بود به زعفران اضافه خواهد شد و به مدت چهار روز خیس شده و هر روز هم زده می‌شدند (۲۲). آزمودنی‌های گروه تمرین برنامه تمرینی خود را به مدت دوهفته انجام دادند. تمرین در منزل شامل تمرینات ایروبیک مشتمل بر ۴ جلسه در هفته و هر جلسه ۴۰ دقیقه (۱۰ دقیقه گرم کردن، ۲۰ دقیقه بدنه اصلی تمرین، ۱۰ دقیقه سرد کردن) با شدت ۵۰-۷۰ درصد توان هوازی بیشینه (ضربان قلب ذخیره: روش کارونن) پرداختند (۲۳).

پس از اتمام طرح و تکمیل شدن نمونه‌گیری‌ها، برای تعیین مقادیر انواع سایتوکاین (IL-6, IL-10) و آل سیستئین نمونه‌ها از فریز خارج و در دمای اتاق ذوب شدند. اندازه‌گیری سایتوکاین‌ها با استفاده از کیت مخصوص IL-6, IL-10 و براساس دستورات تولیدکننده آن شرکت، بندرمد آمریکا (BENDER MED USA) و روش الایزا انجام شد. برای اندازه‌گیری آل سیستئین از کیت Cysteine Assay به شماره کاتالوگ MAK255 شرکت Sigma Aldrich استفاده شد. مراحل انجام کار بر اساس دستورالعمل کیت انجام شد.

ضریب تغییرات درون آزمون و ضریب حساسیت اندازه‌گیری به ترتیب ۴ درصد و ۰/۰۹۴ پیکوگرم در میلی‌لیتر برای IL-6 و ۶/۲ درصد و ۱۹ پیکوگرم در میلی‌لیتر برای IL-10 بود. تمام کیت‌ها و مواد مصرفی نیز جهت رساندن به دمای محیط به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق قرار داده شدند. جهت بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپیروویلک استفاده شد. پس از حصول اطمینان از طبیعی بودن داده‌ها از آزمون آماری آنالیز واریانس (ANOVA) با اندازه‌گیری‌های مکرر با عامل بین‌گروهی استفاده شد. تمامی عملیات و تحلیل‌های آماری در سطح معنی‌داری $\alpha \leq 0/05$ با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ و ۲۰۱۹ Excel انجام گرفت.

ملاحظات اخلاقی: این مقاله با کد اخلاق در پژوهش -SSRI.REC (R2) 2304-2153 از پژوهشگاه تربیت بدنی و با کد کارآزمایی بالینی IRCT20171129037678N1 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت شد و با رضایتنامه آگاهانه کتبی انجام شد.

یافته‌ها

با کد کارآزمایی بالینی IRCT20171129037678N1 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت شد و با رضایتنامه آگاهانه کتبی انجام شد. جامعه آماری این پژوهش کلیه بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ مراجعه کننده از بهمن ماه ۱۴۰۰ تا اردیبهشت ۱۴۰۱ به مرکز بهداشت شهر کاشکسرای که مبتلا به بیماری آنها بر اساس نتیجه PCR-RT (واکنش زنجیره‌ای پلیمرز ترانس کریپتاز معکوس (PCR-) Time Real سواب نازوفارنکس) و علائم بالینی تأیید شده بود. روش نمونه‌گیری در دسترس بوده و حجم نمونه ۳۶ نفر میانگین سن بیماران $12/3 \pm 4/6$ سال بود. برای شدت بیماری تقسیم‌بندی‌های مختلفی وجود دارد که بیشتر تقسیم‌بندی‌ها بر اساس علائم بالینی است. مطابق با تعاریف شدت کووید ۱۹ براساس دستورالعمل مدیریت بالینی کووید ۱۹ سازمان بهداشت جهانی بود: ۱- مرحله خفیف یا سرپایی (بیماران قطعی کووید ۱۹ بدون شواهدی از پنومونی ویروسی یا هیپوکسی، بیماران بدون علامت یا دارای علائم خفیف به نفع کووید-۱۹ علائم حیاتی ثابت، $SPO_2 \geq 93$))، ۲- بیماری متوسط (علائم بالینی پنومونی شامل تب، سرفه، تنگی نفس، تنفس سریع، اما بدون علائم پنومونی شدید، از جمله $SPO_2 \geq 90$ درصد در هوای اتاق بدون نیاز به اکسیژن مکمل)، ۳- مرحله شدید (با علائم بالینی پنومونی شامل تب، سرفه، تنگی نفس، تنفس سریع به اضافه یکی از موارد تعداد تنفس > 30 نفس در دقیقه، دیسترس تنفسی شدید، یا $SpO_2 < 90$ درصد در هوای اتاق، ۴- بحرانی (سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)، سپسیس/شوک سپتیک، ترومبوز حاد (یا سایر شرایطی که به‌طور معمول به ارائه درمان‌های پایدار مانند تهویه مکانیکی (تهاجمی یا غیرتهاجمی) یا درمان باواژوپرسور نیاز دارند (۲۰) لازم به ذکر است که سطح فعالیت بدنی شرکت‌کنندگان در مطالعه حاضر نیز با استفاده از نسخه کوتاه پرسشنامه بین المللی فعالیت بدنی (IPAQ): International physical activity questionnaires اندازه‌گیری شد و شرکت‌کنندگانی برای مطالعه حاضر انتخاب گردیدند که سطح فعالیت بدنی آنها متوسط بود. براساس پروتکل پرسشنامه بین المللی فعالیت بدنی، فعالیت بدنی شدید اینکه فرد حداقل سه روز در هفته فعالیت شدید داشته باشد و یا هفت روز یا بیشتر روزها ترکیبی از فعالیت شدید، متوسط و پیاده‌روی داشته باشد، تعریف می‌شود. فعالیت بدنی متوسط حداقل ۲۰ دقیقه در روز فعالیت شدید به مدت سه روز یا بیشتر در هفته، یا حداقل ۳۰ دقیقه در روز فعالیت متوسط و یا پیاده‌روی به مدت ۵ روز یا بیشتر در هفته یا هر ترکیبی از فعالیت بدنی شدید، متوسط یا پیاده‌روی ۵ روز یا بیشتر در هفته در نظر گرفته می‌شود. فعالیت بدنی کم اینکه فرد هیچ فعالیت بدنی را گزارش نکند یا فعالیت‌های گزارش شده، طبق تعریف معادل فعالیت متوسط و شدید نباشد (۲۱). در این مطالعه، افراد در طبقه فعالیت بدنی متوسط در نظر گرفته شدند.

بیماران به صورت تصادفی ساده در چهار گروه همگن شامل: گروه کنترل، گروه تمرین، گروه تمرین و مکمل، گروه مکمل جای گرفتند. نمونه خونی با حجم ۵ میلی لیتر از سیاهرگ بازویی در ساعت ۸ صبح به‌صورت غیرناشتا جمع‌آوری شد و با استفاده از سانتریفیوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سرم نمونه‌ها جداسازی گردید. سرم‌های به‌دست آمده تا هنگام آزمایش‌ها در فریز -۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری

نتایج آزمون بین گروهی برای شاخص آل سیستین در چهار گروه نشان داد تنها بین گروه مکمل-تمرین با گروه نمرین تفاوت معنی داری وجود داشت ($P=0/035$). به بیان دیگر، می توان ابراز داشت که شاخص آل سیستین در هر ۳ گروه نسبت به گروه کنترل افزایش داشت، هرچند این افزایش تنها در گروه تمرین مکمل در مقایسه با تمرین معنی دار بود. در تفاوت های درون گروهی نسبت به پیش آزمون در همه گروه کاهش معنی داری در اینترلوکین-۶ بعد از دو هفته مشاهده شد ($P=0/001$). همچنین در تفاوت های درون گروهی نسبت به پیش آزمون در گروه مکمل و مکمل-تمرین کاهش معنی داری در نسبت اینترلوکین-۶ به ۱۰ بعد از دو هفته مشاهده شد ($P=0/006$) ($P=0/001$). جدول ۱.

نتایج نشان داد که بین مراحل اندازه گیری و گروه در متغیرهای اینترلوکین-۱۰، نسبت اینترلوکین-۶ به ۱۰ و آل سیستین اثر تعاملی وجود نداشت ($P=0/511$)، ($P=0/242$) ($P=0/788$). یعنی گروه های مداخله و مراحل اندازه گیری (پیش آزمون-پس آزمون) نمی تواند بر اینترلوکین-۱۰، نسبت اینترلوکین-۶ به ۱۰ و آل سیستین تأثیر گذار باشد. در حالی که بین مراحل اندازه گیری و گروه در متغیر اینترلوکین-۶ اثر تعاملی وجود داشت ($P=0/041$). نتایج آزمون بین گروهی برای شاخص اینترلوکین - ۶ در چهار گروه نشان داد بین گروه مکمل با گروه کنترل همچنین مکمل با گروه تمرین تفاوت معنی داری وجود داشت ($P=0/006$) ($P=0/027$).

جدول ۱. مقایسه سایتوکاين های مورد اندازه گیری در افراد مبتلا به کووید-۱۹

متغیر / گروه ها	میانگین \pm انحراف معیار		تحلیل درون گروهی		تحلیل بین گروهی		اثر تعاملی
	قبل	بعد	P	F	P	F	
اینترلوکین-۶ (pg/ml)							
کنترل	۳۴/۳۰ \pm ۱/۷۴	۲۳/۸۸ \pm ۱/۳۶	*	۳۴۲۹/۴۶	*	۵/۱۱۵	۳/۰۹۷
مکمل	۳۲/۵۸ \pm ۱/۶۳	۲۰/۵۵ \pm ۱/۶۶					
تمرین	۳۴/۴۷ \pm ۱/۴۴	۲۲/۹۱ \pm ۱/۷۹					
تمرین + مکمل	۳۳/۹۲ \pm ۱/۲۷	۲۲/۶۱ \pm ۱/۶۴					
اینترلوکین-۱۰ (pg/ml)							
کنترل	۲۲/۰۳ \pm ۳/۲۰	۱۸/۳۰ \pm ۳/۵۲		۲/۴۶۷	۰/۱۲۶	۰/۴۳۶	۰/۷۲۹
مکمل	۲۰/۵۴ \pm ۲/۳۵	۱۹/۴۵ \pm ۸/۵۰					۰/۷۸۶
تمرین	۲۰/۲۵ \pm ۲/۴۱	۱۸/۰۳ \pm ۸/۴۶					۰/۵۱۱
تمرین + مکمل	۲۰/۸۳ \pm ۱/۱۸	۲۱/۴۲ \pm ۲/۴۰					
نسبت اینترلوکین-۶ به ۱۰ (pg/ml)							
کنترل	۱/۵۹ \pm ۰/۲۹	۱/۳۳ \pm ۰/۱۷	*	۴۱/۱۶۳	*	۱/۶۹۲	۰/۱۸۸
مکمل	۱/۶۰ \pm ۰/۲۱	۱/۲۱ \pm ۰/۴۴					۱/۴۶۷
تمرین	۱/۷۱ \pm ۰/۱۶	۱/۴۴ \pm ۰/۴۶					۰/۲۴۲
تمرین + مکمل	۱/۶۳ \pm ۰/۱۰	۱/۰۶ \pm ۰/۱۵					
آل سیستین ($\mu\text{mol/l}$)							
کنترل	۱۲/۹۰ \pm ۳/۸۱	۱۲/۷۵ \pm ۱/۴۹		۲/۰۵۸	۰/۱۶۱	۳/۴۶۹	۰/۳۵۲
مکمل	۱۲/۳۵ \pm ۲/۷۸	۱۳/۷۷ \pm ۲/۱۰					۰/۷۸۸
تمرین	۱۱/۶۳ \pm ۲/۴۵	۱۳/۱۲ \pm ۳/۷۶					
تمرین + مکمل	۱۴/۸۷ \pm ۳/۲۱	۱۵/۷۵ \pm ۲/۲۹					

بدین صورت که عصاره زعفران کموتاکسی لوکوسیت ها و مونوسیت های خون را که در التهاب نقش کلیدی دارند، کاهش می دهد. به علاوه عصاره زعفران تأثیر بلوکه کننده بر سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ دارد. همچنین کروسین و کروسیتین موجود در زعفران فعال سازی عامل هسته ای کاپایی kB-NF که باعث افزایش رونویسی از ژن های سایتوکاين های پیش التهابی می شود را مهار می کند. مصرف عصاره زعفران با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام پلازما از طریق افزایش بیان ژن آنزیم های آنتی اکسیدانی (افزایش غلظت فاکتور هسته ای اریترئوئید ۲ مرتبط با فاکتور ۲) و تقویت سیستم دفاع ضد اکسایش غیر آنزیمی، همچنین جمع کنندگی مستقیم رادیکال های آزاد، به روش اکسیده شدن فلاونوئیدها توسط رادیکال های آزاد، قابلیت به دام اندازی یون فریک (جلوگیری از واکنش هاپرویس توسط فالونوئیدها)، قابلیت مسدود کنندگی فالونوئیدها بر تولید نیترید اکساید و اکسایتین اکسیداز از یک سو باعث تقلیل اثرات تخریبی استرس اکسایش ناشی از فعالیت

بحث

هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی بر غلظت اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰ و آل سیستین در بیماران سرپایی مبتلا به کرونا و ویروس بود. نتایج نشان داد که بین مراحل اندازه گیری و گروه در متغیر اینترلوکین-۶ اثر تعاملی وجود داشت در تفاوت های درون گروهی کاهش معنی داری در اینترلوکین-۶ بعد از دو هفته مشاهده شد و در تفاوت های بین گروهی برای شاخص اینترلوکین - ۶ نشان داد بین گروه مکمل با گروه کنترل همچنین مکمل با گروه تمرین تفاوت معنی داری وجود دارد. که می توان نتیجه گرفت مکمل سازی زعفران در این مطالعه توانسته در بیماران سرپایی مبتلا به کرونا و ویروس تأثیر گذار باشد. با توجه به ترکیبات عصاره زعفران احتمالاً این عصاره از دو طریق عمده منجر به تعدیل شاخص های التهابی اندازه گیری شده در تحقیق جاری شده است. اولین مسیر تأثیر مستقیم بر پیش سازهای تحریک کننده واکنش های التهابی است.

تواند تفاوت‌های قابل توجهی در سطوح اینترلوکین-6، اینترلوکین-10 و TNF- α در افراد کم‌تحرک ایجاد کند. در حالی که، ورزش هوازی طولانی مدت می‌تواند تغییراتی را در این بیومارکرهای ایمنی ایجاد کند (27). هانگ و همکاران نشان دادند که غلظت IL-10 محیطی در بیماران مبتلا به کووید-19 در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) در مقایسه با بیماران غیر ICU به‌طور قابل توجهی بالاتر بود. ویژگی منحصربه‌فرد طوفان سایتوکاین در بیماری کروناویروس 2019 (19-COVID) افزایش چشمگیر اینترلوکین 10 (IL-10) است. تصور می‌شد که این یک مکانیسم بازخورد منفی برای سرکوب التهاب است. با این حال، شواهد بالینی نشان می‌دهد که ممکن است افزایش چشمگیر IL-10 پیش‌التهابی اولیه نقش پاتولوژیک در شدت کووید 19-ایفا کند (28). الزفیر و همکاران نشان دادند مصرف عصاره زعفران (80 میلی لیتر/کیلوگرم وزن بدن روزانه) در موش‌های مبتلا به کولیت اولسراتیو سطح سیتوکین‌های TNF-a و IL-10 را کاهش داد (29).

همچنین یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که نسبت اینترلوکین-6 به اینترلوکین-10 کاهش معنی‌داری در گروه مکمل و مکمل-تمرین داشت. تجزیه و تحلیل جامع علامت زیستی مولتی‌سایتوکاین (به‌عنوان مثال 6-IL، TNF- α یا IL-10)، یا نسبت بین سایتوکاین‌های مختلف برای تغییر تعادل التهابی، ممکن است درک دقیقتری از وضعیت التهابی بیماران کووید-19 ارائه دهد. ناهمسو با مطالعه حاضر سیفی و همکاران در بررسی بیماران دیابتی مبتلا به کووید-19 بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نشان دادند نسبت اینترلوکین-6 به اینترلوکین-10 افزایش معنی‌داری داشت. آن‌ها از این نسبت به عنوان متغیرهای کمکی برای شناسایی شدت بیماری و پیش بینی بیماری اعلام کردند (30). دلایل احتمالی ناهمسویی یافته‌های این مطالعه با مطالعه حاضر ممکن است به دلیل شدت بالای بیماری در بیماران بستری در مراقبت‌های ویژه که ممکن است بیش فعال‌سازی ایمنی تطبیقی در بیماران کووید-19 به تشدید بیماری شدت بخشد. اگرچه این احتمال همچنان یک حدس است؛

همچنین در این پژوهش نشان داده شد میزان السیستئین در بیماران مبتلا به کووید 19 به‌طور معناداری افزایش می‌یابد. این افزایش معنی‌دار مربوط به گروه تمرین در مقایسه با گروه تمرین - مکمل می‌باشد. این اسیدآمیننه پاک‌کننده رادیکال آزاد حاوی تیول و پیش‌ساز گلوتاتیون است که اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی در حالت‌های پاتولوژیک مختلف دارد. شواهد زیادی در مطالعات پیش‌بالینی و بالینی وجود دارد که NAC (N-Acetylcystein) فعال شدن سیستم ایمنی را کاهش می‌دهد و از انتشار سیتوکین جلوگیری می‌کند. در واقع اثر مفید 1200 میلی‌گرم NAC خوراکی در بیماری‌های تنفسی قبلاً در پیشگیری از تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه نشان داده شده است. اثرات مثبت NAC در عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی ویروسی با مهار بیان و انتشار اینترلوکین 8-، اینترلوکین 6 و TNF- α در سلول‌های آئولوی نوع II آلوده به ویروس آنفلوآنزای A و B و ویروس سینسیشال تنفسی مرتبط است. ناهمسو با مطالعه حاضر سیفی و همکاران میزان السیستئین در بیماران مبتلا به کووید 19 به‌طور معناداری کاهش می‌یابد. دلایل احتمالی ناهمسویی یافته‌های این مطالعه با مطالعه حاضر ممکن است به دلیل جامعه مورد مطالعه که افراد سالمند با مشکلات

های وامانده‌سازی و در نتیجه کاهش برانگیخته شدن آبخار التهابی و تقلیل رهایش عامل نکرودهنده تومور آلفا و پروتئین واکنشگر C می‌شود و از طرفی رونویسی از ژن‌های شاخص‌های التهابی را که توسط گونه‌های اکسیژنی فعال تحریک می‌شوند، تقلیل می‌دهد. یکی دیگر از مسیرهای مهمی که در خلال تمرینات وامانده‌ساز منجر به تحریک سایتوکاین‌ها و رهایش آن‌ها در سرم می‌شود، ایسکمی - خون‌رسانی مجدد 22 است. فلاونوئیدهای موجود در عصاره زعفران در خلال این رخداد با کاهش تعداد لکوسیت‌های ساکن، التهاب را کاهش می‌دهند؛ بنابراین ترکیبات موجود در عصاره زعفران از یک سو به‌طور مستقیم موجب تقلیل واکنش‌های التهابی می‌شود و از سویی با تأثیر کاهنده بر استرس اکسیداتیو، فشار اکسایشی ناشی از رادیکال‌های آزاد را کاهش داده و از آسیب ماکرومولکول‌ها، از جمله پروتئین‌ها، غشای لیپیدها، دی‌ان‌ای عضلانی جلوگیری می‌کند؛ بنابراین تأثیر مطلوبی در کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی دارند که در تحقیق حاضر نیز این کاهش دیده شد.

همسو با پژوهش حاضر، در مطالعه طالبی و همکاران هشت هفته فعالیت بدنی منظم باعث کاهش معنی‌دار در سطح سرمی اینترلوکین-6 در بیماران بهبود یافته از کرونا شد (24). همچنین همسو با پژوهش حاضر ایل بیگی و همکاران در مطالعه خود بیان کردند مصرف کوتاه مدت (15 روز) زعفران (به میزان 400 میلی‌گرم) قبل از فعالیت‌های شدید، می‌تواند رهاسازی برخی از شاخص‌های التهابی از جمله اینترلوکین-6 را تعدیل کرده و برای ورزشکاران درگیر در فعالیت‌های شدید، مطلوب باشد (22). ناهمسو با پژوهش حاضر Coomes و همکاران در یک فراتحلیل نشان دادند که سطوح سرمی IL-6 در شرایط بیماری پیچیده کووید-19 به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد که به‌نوبه خود با پیامدهای بالینی نامطلوب مرتبط است. این مسأله نشان می‌دهد که ممکن است پیشرفت عفونت اولیه SARS CoV-2 به بیماری پیچیده، نتیجه یک پاسخ ایمنی بیش از حد میزبان و آسیب خودایمنی باشد. این یافته‌ها از نیاز به مطالعات بالینی کنترل‌شده مداوم برای روشن کردن نقش تعدیل ایمنی، به‌ویژه از طریق مهار IL-6، در درمان کووید-19 حمایت می‌کند (25). به‌طور کلی، کارآزمایی‌های بالینی از استفاده گسترده آنتاگونیست‌های IL-6 در بیماران کووید-19 بستری با بیماری خفیف تا متوسط پشتیبانی نمی‌کند، اما ممکن است آنتاگونیست‌های IL-6 در صورت استفاده سریع در بیماران مبتلا به کووید-19 شدید مفید باشند (26).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بین مراحل اندازه‌گیری و گروه در میزان اینترلوکین-10، اثر تعاملی وجود ندارد. به عبارت دیگر دو هفته مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی در بیماران سرپایی مبتلا به کووید 19 نتوانست تغییری در میزان اینترلوکین 10- ایجاد کند. همسو با مطالعه حاضر ایمن و همکاران نشان دادند که غلظت اینترلوکین 10 و TNF- α در بیماران مبتلا به کووید-19 بعد از دو هفته انجام تمرین هوازی تغییر معنی‌داری نداشت. آن‌ها اعلام کردند که این عدم معنی‌داری ممکن است به این دلیل باشد که شرکت کنندگان در این مطالعه افرادی بودند که به‌طور منظم ورزش نکرده بودند و همچنین غلظت اینترلوکین 10 و TNF- α سرم کمتری داشتند. همچنین شرکت کنندگان یک برنامه کوتاه مدت ایروبیک ورزشی (دو هفته‌ای) اجرا کردند. مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که ورزش کوتاه‌مدت هوازی نمی‌

CD4+ و CD8+ در نتیجه طول عمر و تعداد آن‌ها افزایش می‌یابد. علاوه بر این ممکن است اثر ضد ویروسی مستقیمی علیه SARS-CoV-2 اعمال کند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در قالب رساله دکتری در دانشگاه محقق اردبیلی انجام گرفت. بدینوسیله نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از این واحد دانشگاهی اعلام می‌دارند.

سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشته‌اند و معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادی کمیته بین المللی ناشران مجلات پزشکی (ICMJE) را داشتند.

تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تضاد منافع ندارد.

References

- Nabatchian F, Keramati S. Crocin As A Bio molecule. *Laborator Diagnos*. 2023;**15**(59):54-67.
- Friedrich B, Tietze R, Rückert M, Kampf T, Hennig T, Dölken L. Fast detection of Sars-CoV2 Antibodies by the use of critical off-set magnetic particle spectroscopy (COMPASS). *Int J Magnetic Particle Imag, IJMPI*. 2023;**9**(1).
- Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;**57**(6):389-399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685 pmid: 32503382
- Mandel M, Harari G, Gurevich M, Achiron A. Cytokine prediction of mortality in COVID19 patients. *Cytokine*. 2020;**134**:155190. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155190 pmid: 32673995
- Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *MedRxiv*. 2020;**2**(29):20029520. doi: 10.1101/2020.02.29.20029520
- McElvaney OJ, Hobbs BD, Qiao D, McElvaney OF, Moll M, McEvoy NL, et al. A linear prognostic score based on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts outcomes in COVID-19. *EBioMedicine*. 2020;**61**:103026. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103026 pmid: 33039714
- Sanguinetti CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidiscip Respir Med*. 2015;**11**:8. doi: 10.1186/s40248-016-0039-2 pmid: 26855777
- Yaghoobian H, Niktale H, Yazdi AP, Ghorani V, Rashed MM, Hashemian AM. Evaluate the Therapeutic Effect of Allicin (L-cysteine) on Clinical Presentation and Prognosis in Patients with COVID-19. *Eur J Transl Myol*. 2021;**31**(2). doi: 10.4081/ejtm.2021.9518 pmid: 34148335
- De Flora S, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respir J*. 1997;**10**(7):1535-1541. doi: 10.1183/09031936.97.10071535 pmid: 9230243
- da Silveira MP, da Silva Fagundes KK, Bizuti MR, Starck E, Rossi RC, de Resende ESDT. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. *Clin Exp Med*. 2021;**21**(1):15-28. doi: 10.1007/s10238-020-00650-3 pmid: 32728975
- Aghababa A, Zamani Sani SH, Rohani H, Nabilpour M, Badicu G, Fathirezaie Z, et al. No Evidence of Systematic Change of Physical Activity Patterns Before and During the Covid-19 Pandemic and Related Mood States Among Iranian Adults Attending Team Sports Activities. *Front Psychol*. 2021;**12**:641895. doi: 10.3389/fpsyg.2021.641895 pmid: 33935895
- Halabchi F, Ahmadinejad Z, Selk-Ghaffari M. COVID-19 epidemic: exercise or not to exercise; that is the question!: *Brieflands*;2020.
- Peake JM, Neubauer O, Della Gatta PA, Nosaka K. Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2017;**122**(3):S59-S70. doi: 10.1152/jappphysiol.00971.2016 pmid: 28035017
- Isanejad A, Saraf ZH, Mahdavi M, Gharakhanlou R, Shamsi MM, Paulsen G. The effect of endurance training and downhill running on the expression of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha and HSP72 in rat skeletal muscle. *Cytokine*. 2015;**73**(2):302-308. doi: 10.1016/j.cyto.2015.03.013 pmid: 25863030
- Campbell JP, Turner JE. Debunking the Myth of Exercise-Induced Immune Suppression: Redefining the Impact of Exercise on Immunological Health Across the Lifespan. *Front Immunol*. 2018;**9**:648. doi: 10.3389/fimmu.2018.00648 pmid: 29713319
- Delfan H, M. Investigating the effect of crocin on interleukin-6 gene expression in human glioblastoma cell line. *J Isfahan Med School*. 2019;**37**(537):903-909.
- Begi I, Afzalpour Ismaeil M, Yousefi M, Faizi T. The short-term effect of saffron extract consumption on the serum levels of interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and cortisol in young men after an intense exercise session. *Applied studies of biological sciences in sports*. 2022.
- Akbari-Fakhrabadi M, Najafi M, Mortazavian S, Rasouli M, Memari AH, Shidfar F. Effect of saffron (*Crocus sativus* L.) and endurance training on mitochondrial biogenesis, endurance capacity, inflammation, antioxidant, and metabolic biomarkers in Wistar rats. *J Food Biochem*. 2019;**43**(8):e12946. doi: 10.1111/jfbc.12946 pmid: 31368566
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;**395**(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7 pmid: 32007143
- Bielec G, Omelan A. Physical Activity Behaviors and Physical Work Capacity in University Students during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;**19**(2). doi: 10.3390/ijerph19020891 pmid: 35055712
- A G ZHK. The Simultaneous Effect of Four Weeks of Nigella Sativa Oil Supplementation and Aerobic Exercise on Some Stress and Growth Factors of Inactive Young Women. *CMJA*. 2023;**13**(2):41-49. doi: 10.61186/cmja-130241
- Begi I, Afzalpour, Ismaeil M, Yousefi, Mohammad, Faizi, et al. The short-term effect of saffron extract consumption on the serum levels of interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and cortisol in young men after an intense exercise session. *Applied studies of biological sciences in sports*. 2022.

23. Talebi N. Comparative Study of Serum Cytokine and Cortisol Levels Before and After Eight Weeks of Regular Exercise on Survived Covid-19. The 7th national sports science student conference of Shahid Beheshti University. 2021.
24. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;**30**(6):1-9. doi: 10.1002/rmv.2141 pmid: 32845568
25. Jones SA, Hunter CA. Is IL-6 a key cytokine target for therapy in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2021;**21**(6):337-339. doi: 10.1038/s41577-021-00553-8 pmid: 33850327
26. Mohamed AA, Alawna M. The effect of aerobic exercise on immune biomarkers and symptoms severity and progression in patients with COVID-19: A randomized control trial. *J Bodyw Mov Ther.* 2021;**28**:425-432. doi: 10.1016/j.jbmt.2021.07.012 pmid: 34776174
27. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A Potential Role of Interleukin 10 in COVID-19 Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2021;**42**(1):3-5. doi: 10.1016/j.it.2020.10.012 pmid: 33214057
28. Zsawm AL, Bishri RH, EL-Halwagy ME. Saffron (crocus sativus) ameliorates tnbs-induced colitis in rats via downregulation of inflammatory cytokines tnf- α and il-10, caspases-3 gene expression and oxidative stress in experimental rats.
29. Seifi-Skishahr F, Nabilpour M. Investigation the concentration of interleukin-6, interleukin-10, and vitamin D in diabetic patients with covid-19 hospitalized in the intensive care unit. *KAUMS J (FEYZ).* 2023;**27**(1):810-816.
30. Farnaz S, Maghsoud N. Introducing an Index to Predict Lung Involvement in Hypertensive Patients with COVID-19. 2022.