



Research Article

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

Fateme Halalkhor<sup>1</sup>, Ameneh Pourrahim Ghouroghchi<sup>1\*</sup>, Mafefat Siahkhouhian<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Sports Physiology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

\* **Corresponding author:** Ameneh pourrahim Ghouroghchi, Department of Sports Physiology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran. Email: [amenehpoorrahim@yahoo.com](mailto: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, Pourrahim Ghouroghchi A, Siahkhouhian M. Effect of Saffron Supplementation and Aerobic Training on Interleukin-6, Interleukin-10 and L-cysteine in Outpatients with Coronavirus. *J Arak Uni Med Sci.* 2025;26(5): 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 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 ال-سیستئین در بیماران سرپایی مبتلا به کرونا ویروس

فاطمه حلال خور<sup>۱</sup>، آمنه پوررحیم قورقچی<sup>۱</sup>، معرفت سیاهکوهیان<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

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

DOI: 10.61186/jams.26.5.1

|                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۰۴                                                        | چکیده                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۱/۲۷                                                         | مقدمه: ملاحظات ضدسیتوکین در بیماران کووید-۱۹ می تواند 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 آنتی اکسیدانی 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 ال-سیستئین در بیماران سرپایی مبتلا به کرونا ویروس می باشد.              |
| واژگان کلیدی:<br>تمرین؛<br>زعفران؛<br>کرونا ویروس؛<br>اینترلوکین؛<br>ال-سیستئین | روش کار: جامعه آماری این پژوهش، بیماران سرپایی مبتلا به کرونا ویروس که ۳۶ نفر به صورت تصادفی انتخاب شدند. اندازه گیری سیتوکین ها و ال-سیستئین با استفاده از کیت مخصوص و به روش الایزا انجام شد. فرضیه های مطالعه در سطح معنی داری $P < 0/05$ با استفاده از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) با اندازه گیری های مکرر با عامل بین گروهی بررسی شدند.                                                                                               |
| تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.                          | یافته ها: 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 ال سیستئین شد ( $P = 0/035$ ). نتایج نشان داد که بین مراحل اندازه گیری و گروه همچنین تفاوت های درون گروهی و بین گروهی در متغیرهای اینترلوکین-۱۰ اثر تعاملی وجود ندارد ( $P = 0/511$ ). |
|                                                                                 | نتیجه گیری: سطوح IL-6 و IL-10 در اثر مصرف مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی کاهش می یابد و میزان ال-سیستئین افزایش می یابد که این خود باعث کمک به بهبود بیماران کووید-۱۹ می شود.                                                                                                                                                                                                                                                            |

ارجاج: حلال خور فاطمه، پوررحیم قورقچی آمنه، سیاهکوهیان معرفت. تأثیر مکمل سازی زعفران و تمرین هوازی بر غلظت اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰ و ال-سیستئین در بیماران سرپایی مبتلا به کرونا ویروس. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک ۱۴۰۲؛ ۲۶ (۵): ۸-۱.

## مقدمه

بیماری همه گیر تنفسی کووید-۱۹ که به عنوان مهم ترین بیماری همه گیر قرن ۲۱ شناخته می شود، یک بیماری عفونی ناشی از سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا است. در طول عفونت کووید، سلول های ایمنی بیش از حد فعال می شوند و منجر به تولید بیش از حد سیتوکین های التهابی ( $IL-1\beta$ ، IL-6، IL-8، IL-18 یا  $TNF-\alpha$ ) می شود (۱). سطوح بیش از حد سیتوکین سرم (طوفان سیتوکینی) که منجر به آسیب اندام های متعدد در بیماران است که به صورت شدید با کرونا درگیر شده اند می شود. بنابراین پیشگیری و درمان طوفان های سیتوکینی می تواند جایگزین خوبی برای جلوگیری از پیشرفت کووید-۱۹ باشد (۲). اینترلوکین-۶ به عنوان یک بیومارکر التهابی شناخته شده است.

کمپلکس تولید شده از اتصال IL-۶ با گیرنده محلول یا گیرنده غشایی IL-۶ فعال می شود و پاسخ التهابی را فعال می کند که به طور مداوم با پیشرفت بیماری کووید-۱۹ مرتبط است (۳). Mandel و همکاران از سطح اینترلوکین-۶ برای پیش بینی مرگ و میر ۳۰ روزه در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان استفاده کردند و حساسیت بالایی ۹۱/۷ درصد در مقدار ۱۶۳/۴ پیکوگرم/دسی لیتر به دست آوردند (۴). Mandel و همکاران نشان دادند که افزایش سطح اینترلوکین-۶ به طور قابل توجهی با پیامد های بالینی نامطلوب در ۱۵۰ مورد شدید کووید-۱۹ مرتبط بود (۴). علاوه بر این، نشان داده شد که افزایش سطح اینترلوکین-۶ به طور مستقیم با بار ویروسی قابل تشخیص SARS-COV-2 سرم در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بد حال مرتبط است که نشان

فعالیت ورزشی در زمان نهفته، هنگام ابتلا و پس از ریکوری 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 کووید-۱۹ می باشد که به نظر می رسد تاکنون مطالعه ای در این خصوص صورت نگرفته است.

راهبرد دیگر برای مبارزه با ویروس کووید-۱۹ استفاده از مکمل های طبیعی به عنوان جایگزین های شایسته برای داروهای صناعی می باشد. در این راستا زعفران، به عنوان یک داروی گیاهی سنتی برای درمان سرفه، آس-سم، اختلالات گوارشی، آمنوره و ناراحتی های قلبی- عروقی و ایمنی استفاده می شود. استرس اکسیداتیو با تولید بیش از حد واسطه های التهابی و آپوپتوز سلولی، نقش اصلی را در پاتوژنز عفونت کووید-۱۹ ایفا می کند. کروسین موجود در زعفران، اثرات ضد کرونا را به روش های مختلف از جمله اثرات ضد التهابی و ضد اکسیداتیو اعمال می کند. زعفران به عنوان یک مکمل غذایی یا دارویی، می تواند شدت علائم کووید را در بیماران کاهش دهد. خواص ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و سایر خواص دارویی که به ترکیبات زیست فعال زعفران نسبت داده می شود می تواند در استراتژی های مدیریت قبل و بعد از عفونت کمک کند (۱).

در خصوص اثر زعفران یا ترکیبات مؤثره آن بر التهاب مطالعات بسیار محدودی انجام شده است. دلفان و همکاران در مطالعه ای عنوان کردند که میزان IC50 کروسین زعفران معادل ۵۳/۳ میلی مولار به دست آمد و غلظت های ۵، ۱۰، ۱۵ میلی مولار کروسین، به صورت معنی دار و وابسته به دوز، سبب کاهش بیان اینترلوکین-۶ شد (۱۶).

در حالی که ایل بیگی و همکاران در عنوان کردند، ۱۵ روز مصرف عصاره زعفران به میزان ۴۰۰ میلی گرم در روز به دنبال آن یک جلسه فعالیت ورزشی شدید تأثیر معنی داری بر روی غلظت IL-6 نداشت (۱۷). اکبری و همکاران در تحقیق گزارش کردند که مصرف هشت هفته ای عصاره زعفران (۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) در موش های ویتار موجب شد میزان اینترلوکین-۶ و مالون دی آلدئید آزمودنی های گروه مصرف کننده در مقایسه با گروه شاهد، به طور معناداری متعاقب فعالیت هوازی و آمادگی کمتر افزایش یابد (۱۸).

با بررسی تحقیقات انجام شده در زمینه اثر عصاره زعفران بر واکنش های التهابی می توان 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 پژوهش ها 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 مکمل های 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 یافته های متناقض که انجام فعالیت های ورزشی ممکن است باعث ایجاد و تشدید شرایط استرس اکسایشی در افراد مبتلا به کووید-۱۹ شود و تحقیقات محدود که بیشتر به جریان تمرینات قبل و یا بعد از ابتلا به بیماری کووید-۱۹ پرداخته اند و یافته های روشنی مبنی بر تأثیر تمرین حین ابتلا به بیماری کووید-۱۹ بیان نشده است. در حالی که در صورت مصرف مکمل زعفران در کنار اجرای تمرین، تنظیم مثبت شاخص های سلامتی بیشتر

می دهد پتانسیل استفاده از اینترلوکین-۶ به عنوان یک هدف درمانی در بیماران شدید مبتلا به این بیماری التهابی شدید است (۵). این یافته ها نشان می دهند که ممکن است اندازه گیری سطح اینترلوکین-۶ سرم برای ارزیابی اثربخشی درمان مفید باشد.

از طرفی McElvaney و همکاران، یک پیش بینی کننده امتیاز پیش آگهی خطی ۵ نقطه ای (نمره دوپلین - بوستون) را بر اساس نسبت: IL-10 : IL-6 ایجاد کردند و دریافتند که امتیاز دوپلین - بوستون و تغییر در اینترلوکین-۶ نسبت به اینترلوکین-۱۰ از روز ۰ تا ۴، پیش بینی بهتری از پیامد بالینی را در ۸۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان در روز هفتم نسبت به اینترلوکین-۶ به تنهایی به همراه داشت (۶). این یافته ها کاربردهای بالقوه نسبت IL-10 : IL-6 را در ارزیابی خطر پیامد ضعیف قریب الوقوع، تعیین زمان مناسب برای تشدید مراقبت، کمک به تصمیم گیری در مورد استفاده از تهویه مکانیکی، یا حتی ملاحظات ضدسایتوکاین و سایر درمان ها را گوشزد می کند (۶).

در این بین N آستیل سیستئین (N-Acetylcysteine: NAC) در دهه ۱۹۶۰ به عنوان یک عامل موکولیتیک شناخته و در عفونت های تنفسی به عنوان پاک کننده رادیکال آزاد حاوی تیول و پیش ساز گلوپروتئین استفاده شد (۷). برخی از مطالعات نشان داده اند، آلیسین (آل سیستئین) می تواند 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 آستیل سیستئین خوراکی به عنوان پیشگیری کننده و درمانی برای آنفلوانزا بررسی شد. شرکت کنندگانی که روزانه ۱۲۰۰ میلی گرم به مدت ۶ ماه به آن ها داده شد، دوره های آنفلوانزا و شبه آنفلوانزا کمتری داشتند، شدت بیماری در آن ها کاهش یافت و تعداد روزهای محدود تری را در رختخواب سپری کردند (۹).

همچنین فعالیت ورزشی به عنوان یک تنظیم کننده عملکرد سیستم ایمنی عمل می کند. هنگام و بعد از فعالیت بدنی با شدت متوسط، سایتوکاین های ضد التهابی و پیش التهابی آزاد می شوند؛ در نتیجه گردش لنفوسیت ها و فراخوانی سلول های ایمنی، تعداد سلول های کشنده طبیعی و مقادیر ایمونوگلوبین ۱ بزاقی افزایش و هورمون های استرس کاهش می یابد که باعث کاهش التهاب شدید می شود (۱۰)؛ بنابراین داشتن سبک زندگی فعال به صورت انجام فعالیت ورزشی با شدت متوسط را به عنوان یک روش تقویت سیستم ایمنی و کاهش خطر ابتلا به بیماری کووید-۱۹ گزارش کرده اند (۱۰، ۱۱). با این وجود، فعالیت ورزشی شدید یا طولانی مدت باعث سرکوب عمل سیستم ایمنی می شود (۱۲). پژوهش ها نشان داده اند که بار زیاد یک وهله فعالیت بدنی با اختلال عملکرد ایمنی، التهاب، استرس اکسایشی و آسیب عضلانی همراه است (۱۳). سایتوکاین های 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، سایتوکاین ها، 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 می یابند. هرچند در افراد تمرین نکرده پاسخ های شدیدتری در شاخص های سیستم ایمنی ایجاد خواهد شد (۱۵). اما تأثیر

بیش - ستر در هفته یا هر ترکیبی از فعالیت بدنی ش - بدید، متوس - - ط یا پیاده روی ۵ روز یا بیش - ستر در هفته در نظر گرفته میشود. فعالیت بدنی کم اینکه فرد هیچ فعالیت بدنی را گزارش نکند یا فعالیت های گزارش شده، طبق تعریف معادل فعالیت متوس ط و شدید نباشد (۲۰). در این مطالعه، افراد در طبقه فعالیت بدنی متوس ط در نظر گرفته شدند.

بیماران به صورت تصادفی ساده در چهار گروه همگن شامل: گروه شاهد، گروه تمرین، گروه تمرین و مکمل، گروه مکمل جای گرفتند. نمونه خونی با حجم ۵ میلی لیتر از سیاهرگ بازویی در ساعت ۸ صبح به صورت غیرناشتا جمع آوری شد و با استفاده از سانتریفیوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سرم نمونه ها جداسازی گردید. سرم های به دست آمده تا هنگام آزمایش ها در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. چنانچه آزمودنی ها بیماری های زمینهای دیگری داشتند یا دارویی مصرف می کردند که می توانست 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 بارداری بود. در این طرح از ۴۰۰ میلی گرم عصاره آبی زعفران سایده شده در بطری های 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 دهنده 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  $\pm 10$  میلی گرم مقدار ۴۰۰ میلی گرم (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 سانتی گراد 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 می شدند (۱۷). آزمودنی های 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 (۲۱).

پس از اتمام طرح و تکمیل شدن نمونه گیری ها، برای تعیین مقادیر انواع سایتوکاین (IL-6, IL-10) و ال سیستئین نمونه ها از فریز خارج و در دمای اتاق ذوب شدند. اندازه گیری سایتوکاین ها 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 اندازه گیری ال - 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 اندازه گیری به ترتیب ۴ درصد و ۰/۰۹۴ پیکوگرم در میلی لیتر برای IL-6 و ۶/۲ درصد و ۱۹ پیکوگرم در میلی لیتر برای IL-10 بود. تمام کیت ها و مواد مصرفی نیز جهت رساندن به دمای محیط به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق قرار داده شدند. جهت بررسی طبیعی بودن داده ها از آزمون Shapiro-Wilk استفاده

صورت گرفته و احتمالاً، نتایج بهتری برای افراد مبتلا به بیماری کووید-۱۹ حاصل می شود. بنابراین مطالعه حاضر قصد دارد تأثیر مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی بر غلظت اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰ و ال سیستئین در بیماران سرپایی مبتلا به کرونا و بروس را مورد بررسی قرار دهد.

## روش کار

مطالعه حاضر در قالب یک مطالعه تجربی چهار گروهی (سه گروه تجربی و یک گروه شاهد)، با طرح پیش آزمون و پس آزمون در مرکز بهداشت شهرستان کشکسرای انجام گرفت. این مقاله با کد اخلاق در پژوهش (R2) SSRI.REC-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. جامعه آماری این پژوهش کلیه بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ مراجعه کننده از بهمن ماه ۱۴۰۰ تا اردیبهشت ۱۴۰۱ به مرکز بهداشت شهرستان کشکسرای که مبتلا به بیماری آنها بر اساس نتیجه PCR-RT (واکنش زنجیرهای پلیمرز ترانس کریپتاز معکوس (PCR-Time Real) سواب نازوفارنگس) و علائم بالینی تأیید شده بود.

روش نمونه گیری در دسترس بوده و حجم نمونه ۳۶ نفر میانگین سن بیماران  $41/6 \pm 12/3$  سال بود. برای شدت بیماری تقسیم بندی های مختلفی وجود دارد که بیشتر تقسیم بندی ها بر اساس علائم بالینی است. مطابق با تعاریف شدت کووید-۱۹ بر اساس دستورالعمل مدیریت بالینی کووید-۱۹ سازمان بهداشت جهانی بود: ۱- مرحله خفیف یا سرپایی (بیماران قطعی کووید-۱۹ بدون شواهدی از پنومونی و بروسسی یا هیپوکسی، بیماران بدون علامت یا دارای علائم خفیف به نفع کووید-۱۹ علائم حیاتی ثابت،  $SPO_2 \geq 93\%$ ، ۲- بیماری متوس ط (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 به طور معمول به ارائه درمان های پایدار مانند تهویه مکانیکی (تهاجمی یا غیرتهاجمی) یا درمان باوازوپر سور نیاز دارند (۱۹). لازم به ذکر است که سطح فعالیت بدنی شرکت کنندگان در مطالعه حاضر - بر نیز با استفاده از نسخه کوتاه پرسشنامه بین المللی فعالیت بدنی (questionnaires International physical activity IPAQ) اندازه گیری شد و شرکت کنندگانی برای مطالعه حاضر انتخاب گردیدند که سطح فعالیت بدنی آنها متوسط بود. بر اساس پروتکل پرسشنامه بین المللی فعالیت بدنی، فعالیت بدنی شدید اینک فرد حداقل سه روز در هفته فعالیت شدید داشته باشد و یا هفت روز یا بیش - ستر روزها ترکیبی از فعالیت شدید، متوسط و پیاده روی داشته باشد، تعریف می شود. فعالیت بدنی متوس ط حداقل ۲۰ دقیقه در روز فعالیت شدید به مدت سه روز یا بیش - ستر در هفته، یا حداقل ۳۰ دقیقه در روز فعالیت متوس ط و یا پیاده روی به مدت ۵ روز یا

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).

### بحث

هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی بر غلظت اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰ و ال سیستئین در بیماران سرپایی مبتلا به کرونا 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 به ۱۰ بعد از دو هفته مشاهده شد و در تفاوت های بین گروهی برای شاخص اینترلوکین-۶ نشان داد بین گروه مکمل با گروه شاهد 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 ویروس تأثیرگذار 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 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 کروسستین موجود در زعفران فعال سازی عامل هسته ای کاپای kB-NF که باعث افزایش رونویسی از ژن های سایتوکاین های پیش التهابی می شود را مهار می کند.

شد. پس از حصول اطمینان از طبیعی بودن داده ها از آزمون آماری آنالیز واریانس (ANOVA) با اندازه گیری های مکرر با عامل بین گروهی استفاده شد. تمامی عملیات و تحلیل های آماری در سطح معنی داری  $\alpha \leq 0/05$  با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) و Excel ۲۰۱۹ انجام گرفت. این مقاله با کد اخلاق در پژوهش (R2) SSRI.REC-2304-2153 از پژوهشگاه تربیت بدنی و با کد کارآزمایی بالینی IRCT20171129037678N1 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت شد و با رضایت نامه آگاهانه کتبی انجام شد.

### یافته ها

نتایج نشان داد که بین مراحل اندازه گیری و گروه در متغیرهای اینترلوکین-۱۰، نسبت اینترلوکین-۶ به ۱۰ و ال-سیستئین 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 ال سیستئین تأثیرگذار باشد. در حالی که بین مراحل اندازه گیری و گروه در متغیر اینترلوکین-۶ اثر تعاملی وجود داشت ( $P = 0/41$ ). نتایج آزمون بین گروهی برای شاخص اینترلوکین-۶ در چهار گروه نشان داد بین گروه مکمل با گروه شاهد همچنین مکمل با گروه تمرین تفاوت معنی داری وجود داشت ( $P = 0/006$ ) ( $P = 0/027$ ).

نتایج آزمون بین گروهی برای شاخص ال-سیستئین در چهار گروه نشان داد تنها بین گروه مکمل-تمرین با گروه تمرین تفاوت معنی داری وجود داشت ( $P = 0/035$ ). به بیان دیگر، می توان ابراز داشت که شاخص ال-سیستئین در هر ۳ گروه نسبت به گروه شاهد افزایش داشت، هر چند این افزایش تنها در گروه تمرین مکمل در مقایسه با تمرین معنی دار بود.

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

| متغیر                           | گروه ها      | میانگین $\pm$ انحراف معیار |                  | تحلیل درون گروهی |         | تحلیل بین گروهی |       | اثر تعاملی |       |
|---------------------------------|--------------|----------------------------|------------------|------------------|---------|-----------------|-------|------------|-------|
|                                 |              | قبل                        | بعد              | P                | F       | P               | F     | P          | F     |
| اینترلوکین-۶ (pg/ml)            | شاهد         | ۳۴/۳۰ $\pm$ ۱/۷۴           | ۲۳/۸۸ $\pm$ ۱/۳۶ |                  |         |                 |       |            |       |
|                                 | مکمل         | ۳۲/۵۸ $\pm$ ۱/۶۳           | ۲۰/۵۵ $\pm$ ۱/۶۶ | ۰/۰۰۱            | ۳۴۲۹/۴۶ | ۰/۰۰۵           | ۵/۱۱۵ | ۳/۰۹۷      | ۰/۰۴۱ |
|                                 | 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)           | شاهد         | ۲۲/۰۳ $\pm$ ۳/۲۰           | ۱۸/۳۰ $\pm$ ۳/۵۲ |                  |         |                 |       |            |       |
|                                 | مکمل         | ۲۰/۵۴ $\pm$ ۲/۳۵           | ۱۹/۴۵ $\pm$ ۸/۵۰ | ۰/۱۲۶            | ۲/۴۶۷   | ۰/۷۲۹           | ۰/۴۳۶ | ۰/۷۸۶      | ۰/۵۱۱ |
|                                 | تمرین        | ۲۰/۲۵ $\pm$ ۲/۴۱           | ۱۸/۰۳ $\pm$ ۸/۴۶ |                  |         |                 |       |            |       |
|                                 | تمرین + مکمل | ۲۰/۸۳ $\pm$ ۱/۱۸           | ۲۱/۴۲ $\pm$ ۲/۴۰ |                  |         |                 |       |            |       |
| نسبت اینترلوکین-۶ به ۱۰ (pg/ml) | شاهد         | ۱/۵۹ $\pm$ ۰/۲۹            | ۱/۳۳ $\pm$ ۰/۱۷  |                  |         |                 |       |            |       |
|                                 | مکمل         | ۱/۶۰ $\pm$ ۰/۲۱            | ۱/۲۱ $\pm$ ۰/۴۴  | ۰/۰۰۱            | ۴۱/۱۶۳  | ۰/۱۸۸           | ۱/۶۹۲ | ۱/۴۶۷      | ۰/۲۴۲ |
|                                 | تمرین        | ۱/۷۱ $\pm$ ۰/۱۶            | ۱/۴۴ $\pm$ ۰/۴۶  |                  |         |                 |       |            |       |
|                                 | تمرین + مکمل | ۱/۶۳ $\pm$ ۰/۱۰            | ۱/۰۶ $\pm$ ۰/۱۵  |                  |         |                 |       |            |       |
| ال-سیستئین (μmol/l)             | شاهد         | ۱۲/۰۳ $\pm$ ۳/۸۱           | ۱۲/۷۵ $\pm$ ۱/۴۹ |                  |         |                 |       |            |       |
|                                 | مکمل         | ۱۲/۲۵ $\pm$ ۲/۷۸           | ۱۳/۷۷ $\pm$ ۲/۱۰ | ۰/۱۶۱            | ۲/۰۵۸   | ۰/۰۲۷           | ۳/۴۶۹ | ۰/۳۵۲      | 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 |                  |         |                 |       |            |       |

۱۹ نتوانست تغییری در میزان اینترلوکین-۱۰ ایجاد کند. همسو با مطالعه حاضر، ایمن و همکاران نشان دادند که غلظت اینترلوکین-۱۰، ۶ و TNF- $\alpha$  در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بعد از دو هفته انجام تمرین هوازی تغییر معنی داری نداشت. آن ها اعلام کردند که این عدم معنی داری ممکن است به این دلیل باشد که شرکت کنندگان در این مطالعه افرادی بودند که به طور منظم ورزش نکرده بودند و همچنین غلظت اینترلوکین-۱۰ و TNF- $\alpha$  سرم کمتری داشتند. همچنین شرکت کنندگان یک برنامه کوتاه مدت ایروبیک ورزشی (دو هفته ای) اجرا کردند. مطالعات قبلی گزارش کرده اند که ورزش کوتاه مدت هوازی نمی تواند تفاوت های قابل توجهی در سطوح اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰ و TNF- $\alpha$  در افراد کم تحرک ایجاد کند. در حالی که، ورزش هوازی طولانی مدت می تواند تغییراتی را در این بیومارکرهای ایمنی ایجاد کند (۲۴).

Lu و همکاران نشان دادند که غلظت IL-۱۰ محیطی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در بخش مراقبت های ویژه (ICU) در مقایسه با بیماران غیر ICU به طور قابل توجهی بالاتر بود. ویژگی منحصر به فرد طوفان سایتو کاین در بیماری کرونو ویروس ۲۰۱۹ (COVID-۱۹) افزایش چشمگیر اینترلوکین ۱۰ (IL-10) است. تصور می شد که این یک مکانیسم باز خورد منفی برای سرکوب التهاب است. با این حال، شواهد بالینی نشان می دهد که ممکن است افزایش چشمگیر IL ۱۰ پیش التهابی اولیه نقش پاتولوژیک در شدت کووید-۱۹ ایفا کند (۲۵).

Zsawm و همکاران نشان دادند مصرف عصاره زعفران (۸۰ میلی لیتر/کیلوگرم وزن بدن روزانه) در موش های مبتلا به کویت اولسراتیو سطح سیتوکین های TNF-a و IL-10 را کاهش داد (۲۶).

همچنین یافته های پژوهش حاضر نشان داد که نسبت اینترلوکین-۶ به اینترلوکین-۱۰ کاهش معنی داری در گروه مکمل و مکمل-تمرین داشت. تجزیه و تحلیل جامع علامت زیستی مولتی سایتو کاین (به عنوان مثال IL-۶، TNF- $\alpha$  یا IL-10)، یا نسبت بین سایتو کاین های مختلف برای تغییر تعادل التهابی، ممکن است درک دقیق تری از وضعیت التهابی بیماران کووید-۱۹ ارائه دهد (۲۷). ناهم سو با مطالعه حاضر سیفی و نبی پور در بررسی بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بخش مراقبت های ویژه نشان دادند نسبت اینترلوکین-۶ به اینترلوکین-۱۰ افزایش معنی داری داشت. آن ها از این نسبت به عنوان متغیرهای کمکی برای شناسایی شدت بیماری و پیش بینی بیماری اعلام کردند (۲۸). دلایل احتمالی ناهم سویی یافته های این پژوهش با مطالعه حاضر ممکن است به دلیل شدت بالای بیماری در بیماران بستری در مراقبت های ویژه که ممکن است بیش فعال سازی ایمنی تطبیقی در بیماران کووید-۱۹ به تشدید بیماری شدت بخشد. اگرچه این احتمال همچنان یک حدس است.

همچنین در این پژوهش نشان داده شد، میزان ال-سیستین در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به طور معناداری افزایش می یابد. این افزایش معنی دار مربوط به گروه تمرین در مقایسه با گروه تمرین-مکمل بود. این اسید آمینه پاک کننده رادیکال آزاد حاوی تیول و پیش ساز گلو تاتیون است که اثرات آنتی اکسیدانی قوی در حالت های پاتولوژیک مختلف دارد. شواهد زیادی در مطالعات پیش بالینی و بالینی وجود دارد که NAC (Acetylcystein) فعال شدن سیستم ایمنی را کاهش می دهد و از

مصرف عصاره زعفران با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام پلا سما از طریق افزایش بیان ژن آنزیم های آنتی اکسیدانی (افزایش غلظت فاکتور هسته ای اریثروئید ۲ مرتبط با فاکتور ۲) و تقویت سیستم دفاع ضد اکسایشی غیر آنزیمی، همچنین جمع کنندگی مستقیم رادیکال های آزاد، به روش اکسیده شدن فلاونوئیدها توسط رادیکال های آزاد، قابلیت از یک (جلوگیری از واکنش هابرویس توسط فلاونوئیدها)، قابلیت مسدود کنندگی فلاونوئیدها بر تولید نیتريد اکساید واکساتین اکسیداز از یک سو باعث تقلیل اثرات تخریبی استرس اکسایش ناشی از فعالیت های وامانده سازی و در نتیجه کاهش برانگیخته شدن آبشار التهابی و تقلیل رهایش عامل نکروز دهنده تومور آلفا و پروتئین واکندشگر C می شود و از طرفی رونویسی از ژن های شاخص های التهابی را که توسط گونه های اکسیژنی فعال تحریک می شوند، تقلیل می دهد. یکی دیگر از مسیرهای مهمی که در خلال تمرینات وامانده ساز منجر به تحریک سایتو کاین ها و رهایش آن ها در سرم می شود، ایسکیمی-خون رسانی مجدد ۲۲ است. فلاونوئیدهای موجود در عصاره زعفران در خلال این رخداد با کاهش تعداد لکوسیت های ساکن، التهاب را کاهش می دهند؛ بنابراین ترکیبات موجود در عصاره زعفران از یک سو به طور مستقیم موجب تقلیل واکنش های التهابی می شود و از سویی با تأثیر کاهنده بر استرس اکسیداتیو، فشار اکسایشی ناشی از رادیکال های آزاد را کاهش داده و از آسیب ماکرومولکول ها، از جمله پروتئین ها، غشای لیپیدها، دی ان ای عضلانی جلوگیری می کند؛ بنابراین تأثیر مطلوبی در کاهش تولید سایتو کاین های 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 معنی دار در سطح سرمی اینترلوکین-۶ در بیماران بهبود یافته از کرونا شد (۲۲). همچنین همسو با پژوهش حاضر، ایل بیگی و همکاران در مطالعه خود بیان کردند، مصرف کوتاه مدت (۵ روز) زعفران (به میزان ۴۰۰ میلی گرم) قبل از فعالیت های شدید، می تواند رهاسازی برخی از شاخص های التهابی از جمله اینترلوکین-۶ را تعدیل کرده و برای ورزشکاران درگیر در فعالیت های شدید، مطلوب باشد (۱۷). ناهمسو با پژوهش حاضر Coomes و همکاران، در یک فراتحلیل نشان دادند که سطوح سرمی IL-۶ در شرایط بیماری پیچیده کووید-۱۹ به طور قابل توجهی افزایش می یابد که به نوبه خود با پیامدهای بالینی نامطلوب مرتبط است. این مسأله نشان داد 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 یافته ها از نیاز به مطالعات بالینی کنترل شده مداوم برای روشن کردن نقش تعدیل ایمنی، به ویژه از طریق مهار IL-۶، در درمان کووید-۱۹ حمایت می کند (۲۳). به طور کلی، کارآزمایی های بالینی از استفاده گسترده آنتاگونیست های IL-۶ در بیماران کووید-۱۹ بستری با بیماری خفیف تا متوسط پشتیبانی نمی کند، اما ممکن است آنتاگونیست های IL-۶ در صورت استفاده سریع در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید مفید باشند (۲۳).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بین مراحل اندازه گیری و گروه در میزان اینترلوکین-۱۰، اثر تعاملی وجود ندارد. به عبارت دیگر دو هفته مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی در بیماران سرپایی مبتلا به کووید-



عمر و تعداد آن‌ها افزایش می‌یابد. علاوه بر این ممکن است اثر ضد ویروسی مستقیمی علیه SARS-CoV-2 اعمال کند (۲۸).

### نتیجه‌گیری

سطوح IL-6 و IL-10 در اثر مصرف مکمل‌سازی زعفران و تمرین استقامتی کاهش می‌یابد و میزان آل-سیستئین افزایش که این خود باعث کمک به بهبود بیماران کووید-۱۹ می‌شود.

### 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 بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی (ICMJE) را داشتند.

### تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

## References

- Nabatchian F, Keramati S. Crocin As A Bio molecule [in Persian]. *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*. 2023;9(Suppl 1). doi: 10.18416/IJMPI.2023.2303063
- 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):389-99. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685 pmid: 32503382
- Mandel M, Harari G, Gurevich M, Achiron A. Cytokine prediction of mortality in COVID-19 patients. *Cytokine*. 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;71(8):20029520. doi: 10.1093/cid/ciaa449
- 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: 10.116/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):1535-41. 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, Ahmadienejad 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):559-70. doi: 10.1152/japplphysiol.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):302-8. 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

16. Delfan H, Galehdari H, Malayeri A. Investigating the effect of crocin on interleukin-6 gene expression in human glioblastoma cell line [in Persian]. *J Isfahan Med Sch*. 2019;37(537):903-9.
17. Ilbeigi S, Afzalpour M, Yousefi M, Faizi Y. 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 [in Persian]. *Applied Studies of Biological Sciences in Sports*. 2022;1(28):52-62. doi: 10.20277/jpsbs.2022.5543.1735.
18. 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
19. 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):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7 pmid: 32007143
20. 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
21. Ghasemi A, Haji Khodadadi Z. The simultaneous effect of four weeks of nigella sativa oil supplementation and aerobic exercise on some stress and growth factors of inactive young women [in Persian]. *CMJA*. 2023; 13(2):41-9. doi: 10.61186/cmja-130241
22. Talebi N. Comparative Study of Serum Cytokine and Cortisol Levels Before and After Eight Weeks of Regular Exercise on Survived COVID-19. *Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Sports Science Student Conference of Shahid Beheshti University*. Tehran, Iran; 2021.
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. Alshehri z, Al-Bishri WM, Hussein RH, Elhalwagy M. Saffron (*crocus sativus*) ameliorates tnbs-induced colitis in rats via downregulation of inflammatory cytokines tnfr-α and il -10, caspases-3 gene expression and oxidative stress in experimental rats. *Pharmaceutical Science*. 2017;7(1):1-9.
28. 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 [in Persian]. *KAUMS J (FEYZ)*. 2023;27(1):810-6.
29. Seifi-Skishahr F, Nabilpour M. Introducing an Index to Predict Lung Involvement in Hypertensive Patients with COVID-19 [in Persian]. *North Khorasan Univ Med Sci* 2022;14(3):78-83. doi:10.32592/nkums.14.3.78