

تأثیر مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی بر غلظت اینترلوکین-۸، پروتئین واکنشگر C و علائم بالینی در بیماران سرپایی مبتلابه کرونا ویروس

فاطمه حلال خور^۱، آمنه پوررحیم قورقچی^{۲*}، معرفت سیاه کوهیان^۳

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۳- استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

یافته / دوره ۲۵ / شماره ۴ / زمستان ۱۴۰۲ / مسلسل ۹۸

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۱۲ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۱۳

مقدمه: بیماری کووید-۱۹ یک بیماری نوپدید در دنیا محسوب می شود. فعالیت بدنی با کاهش عوامل خطرزا، همچنین زعفران با خواص ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی به عنوان یک داروی گیاهی سنتی برای درمان سرفه، آسم استفاده می شود. بنابراین هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی بر غلظت پروتئین واکنشگر C، اینترلوکین-۸ و علائم بالینی در بیماران سرپایی مبتلابه کرونا ویروس است.

مواد و روش ها: تحقیق حاضر در قالب یک مطالعه کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی دو سو کور چهار گروهی با طرح پیش آزمون و پس آزمون و با رضایت نامه آگاهانه کتبی انجام شد. جامعه آماری این پژوهش کلیه بیماران سرپایی مبتلابه کووید-۱۹ مراجعه به مرکز بهداشت شهر کشکسرای که ۳۶ نفر به صورت تصادفی انتخاب شدند. فرضیه های تحقیق با استفاده از نرم افزار SPSS در سطح معنی داری $P < 0.05$ با استفاده از آزمون آماری تحلیل کوواریانس (ANCOVA) و آزمون T زوجی بررسی شدند.

یافته ها: نتایج آزمون تحلیل کوواریانس نشان داد پس از تعدیل اثر مقادیر پایه، قد، شاخص توده بدنی، بین گروه ها از نظر متوسط تغییر اینترلوکین-۸، پروتئین واکنشگر C، فشار سهمی اکسیژن (SpO_2) و درجه حرارت بدن تفاوت آماری معنی داری وجود داشته است ($P < 0.05$)؛ یعنی نوع مداخله می تواند به طور کلی بر تغییر اینترلوکین-۸، پروتئین واکنشگر C، فشار سهمی اکسیژن و درجه حرارت بدن تأثیر گذار باشد.

بحث و نتیجه گیری: بنابراین بر اساس این مطالعه امکان استفاده از زعفران به عنوان یک روش درمانی کمکی و همچنین فعالیت ورزشی منظم که با افزایش ایمنی بدن به کنترل عوامل بیماری زا از جمله کووید-۱۹ کمک می کند. واژه های کلیدی: تمرین، زعفران، کرونا ویروس، پروتئین واکنشگر C، اینترلوکین-۸.

*آدرس مکاتبه: اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

پست الکترونیک: amenehpoorrahim@yahoo.com

مقدمه

کرونا ویروس ها خانواده بزرگی از ویروس ها هستند که از این مجموعه تاکنون هفت گونه ای انتقال یافته به انسان کشف شده است. در دسامبر ۲۰۱۹، شیوع ویروس کرونا ی جدیدی در چین به نام سندرم حاد تنفسی کرونا ویروس-۲ گزارش شد که باعث افزایش مرگ و میر جهانی شده است (۱). دوره کومون یا نهفتگی این ویروس بین یک الی چهارده روز و به صورت میانگین معادل پنج روز است. معمولاً علائم بالینی شایع در جریان عفونت با کووید-۱۹ شامل تب، سرفه، گلودرد، خستگی، درد عضلانی و تنگی نفس است. در برخی بیماران ورم ملتحمه گزارش می شود. معمولاً این علائم بالینی قابل افتراق از سایر عفونت های تنفسی نیستند. در برخی از بیماران در پایان هفته اول، بیماری به سمت پنومونی، نارسایی تنفسی و مرگ پیشروی می کند. هم زمان با پیشرفت تظاهرات بالینی غالباً با افزایش قابل ملاحظه سیتوکین های التهابی از قبیل اینترکولین ۱، ۲، ۸، ۱۰ و همچنین فاکتور محرک رشد کلنی های گرانولوسیتی و پروتئین التهابی ماکروفاژها، فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا رخ می دهد (۲).

بیماران مبتلابه عفونت با علائم و نشانه های بالینی مثبت که به طور معمول مشکوک به این بیماری شده و به مراکز درمانی مراجعه می کنند با علائمی مانند تب بالای ۳۸/۵ درجه سانتی گراد، سرفه خشک، تنگی نفس و اسهال روبرو هستند که باید از نظر تنفسی معاینه شوند. در مطالعه چان و همکاران، در مورد بیماران بیمارستان ووهان چین، از ۹۹ بیمار مبتلابه عفونت کووید-۱۹، ۵۱٪ حاوی بیماری های مزمن بودند که دارای علائم تب (۸۳٪)، سرفه (۸۲٪)، تنگی نفس (۳۱٪)، درد عضلانی (۱۱٪)، خستگی (۹٪)، سردرد (۸٪)، گلودرد (۵٪) و آبریزش بینی (۴٪)، درد قفسه سینه (۲٪) و حالت تهوع و استفراغ (۱٪) بودند (۳). در مطالعه دیگری توسط هانگ و

همکارانش انجام شده است مشخص گردید که در ۹ زن باردار مبتلابه عفونت کووید-۱۹، علائم شامل تب (در هفت نفر از نه بیمار)، سرفه (در چهار مورد از نه بیمار)، درد عضلانی (در سه نفر از نه بیمار)، گلودرد (در دو نفر از نه بیمار)، اسهال (در یک نفر از نه بیمار) و تنگی نفس (در یکی از نه بیمار) شناسایی شد. با نمونه گیری و معاینه از نوزادانشان، نوزادان هیچ علائمی از کرونا ویروس نداشتند که نشان دهنده عدم وجود شواهدی برای انتقال مستقیم عفونت از مادر به فرزند است (۴).

در هنگام ابتلا به کووید-۱۹، علاوه بر علائم بالینی، پاسخ های دیگری همچون ترشح نشانگرهای التهابی دیگری همچون پروتئین واکنشگر-C فاز حاد را نسبت به شدت بیماری تحریک می کنند. این پروتئین تحت اثر اینترلوکین ۶ به عنوان یک شاخص پیش التهابی از کبد ترشح می شود و در پروسه های التهابی میزان آن به سرعت چند برابر می شود که بیانگر رها شدن سیستمیک سایتوکاین ها است (۵) عامل CRP زیست نشانگری از التهاب عمومی است که از پروتئین های فاز حاد بوده و در حین عفونت، التهاب و آسیب بافتی؛ به طور چشمگیری افزایش می یابد. این عامل در پاسخ به تجمع سایتوکاین های التهابی از قبیل عامل نکروز توموری آلفا (α-TNF)، اینترلوکین-۱ (IL-1) و IL-6 در کبد و بافت چربی تولید و در خون ترشح می شود (۶). همچنین، CRP با حساسیت بالا (hs-CRP) یک شاخص التهابی دقیق و نشان دهنده آسیب بافتی است که نقش ویژه ای در فرآیندهای آتروژنز و پیشرفت آترواسکلروز دارد و حتی در تشخیص آن ها کمک کننده است (۷). پلاک های آترواسکلروزی کوچک مزمن در گذر زمان، منجر به التهاب بزرگی شده و شروع کننده مشکلات قلبی-عروقی در دوران سالمندی می باشند و با سطوح بالای hs-CRP

نمایان می شوند. کاهش برخی عوامل آمادگی جسمانی با افزایش التهاب مرتبط بوده و شواهدی مبنی بر ارتباط التهاب مزمن و افزایش سن با اختلالاتی از قبیل آترواسکلروز، دیابت و سندرم متابولیک وجود دارد (۸،۹).

یکی دیگر از فاکتورهای مؤثر در بیماران مبتلابه کووید-۱۹، اینترلوکین ۸ است (۱۰). اینترلوکین ۸ توسط سلول های متعددی همچون سلول لکوسیته و غیرلکوسیته (سلول های اپی تلیال و فیبروبلاست ها) تولید می شود. اینترلوکین ۸ می تواند در التهاب، کموتاکسی، دگرانولاسیون نوتروفیل، فعال شدن لکوسیت ها نقش مؤثری داشته باشد (۱۱). افزایش غلظت اینترلوکین ۸ در فرایند عفونت ریوی، منجر به فراخوانی نوتروفیل به سلول های اپی تلیالی ریوی شده که این افزایش تحریک و فعالیت نوتروفیل منجر به آزادسازی دیگر سیتوکاین های پیش التهابی و پروتئاز می شود و منجر به آسیب بیشتر و تخریب سلول های ریوی می شود. افزایش غلظت اینترلوکین ۸ در مایع لاواژ برونکو آلوئولار می تواند با سندرم زجر حاد تنفسی در ارتباط باشد (۱۱،۱۲). بررسی عوامل مختلف مؤثر بر بهبود یا بدتر شدن بیماری کوید-۱۹ از جمله فعالیت ورزشی و استفاده از مکمل های طبیعی در کنار واکسیناسیون کامل افراد در سراسر جهان می تواند نقش بسیار مهمی در کنترل پاندمی و کاهش تعداد مرگومیر داشته باشد.

فعالیت ورزشی به عنوان یک تنظیم کننده عملکرد سیستم ایمنی عمل می کند. هنگام و بعد از فعالیت بدنی با شدت متوسط، سیتوکاین های ضدالتهابی 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

(۱۳)؛ 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 (۱۳،۱۴). با این وجود، فعالیت ورزشی شدید یا طولانی مدت باعث سرکوب عمل سیستم ایمنی می شود (۱۵). پژوهش ها نشان داده اند که بار زیاد یک وهله فعالیت بدنی با اختلال عملکرد ایمنی، التهاب، استرس اکسایشی و آسیب عضلانی همراه است (۱۶). سایتوکاین های التهابی نیز در تغییر عملکرد ایمنی در پی انجام دادن تمرینات شدید و بلندمدت درگیر هستند (۱۷). 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 (۱۸). 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 می باشد که به نظر می رسد تاکنون مطالعه ای در این خصوص صورت نگرفته است.

راهبرد دیگر برای مبارزه با ویروس کوید-۱۹ استفاده از مکمل های طبیعی به عنوان جایگزین های شایسته برای داروهای صناعی است. اخیراً از زعفران و ترکیبات آن برای درمان بیماری های ویروسی مختلف استفاده می شود. در عصاره زعفران و ترکیبات اصلی آن اثرات ضدویروسی نشان داده است. کروسین موجود در زعفران اثرات ضد کرونا را به روش های مختلف از جمله اثرات ضدالتهابی و ضد اکسیداتیو اعمال می کند. زعفران به عنوان یک مکمل غذایی یا دارویی، می تواند شدت علائم کووید-۱۹ را

Time Real سواب نازوفارنکس) و علائم بالینی تأیید شده بود. حجم نمونه: حجم نمونه با استفاده از نرم افزار MedCalc (نسخه ۱۹، ۲۲،۰) و با احتساب اندازه اثر ۰/۵ و در نظر گرفتن خطای نوع اول ۵٪ و توان آزمون ۸۰٪ تعیین شد. حجم نمونه در هر گروه ۹ نفر و در مجموع ۳۶ نفر تعیین شد. روش نمونه گیری در دسترس بوده میانگین سن بیماران $12/3 \pm 4/6$ سال بود.

معیار ورود و خروج

چنانچه آزمودنی ها بیماری های زمینه ای 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 باردار بود. یکی از معیارهای ورود شدت بیماری است که 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 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 $2 \geq 90$ Spo در صد 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/شوگ سپتیک، ترومبوز حاد (یا سایر شرایطی که به طور معمول به ارائه درمان های پایدار مانند تهویه

در بیماران کاهش دهد. خواص ضدالتهابی، 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 (۱۹)

به واسطه جدید بودن این ویروس، تاکنون پژوهش های علمی منسجمی درباره بیماری کرونا و به ویژه در زمینه تأثیر فعالیت و تمرین ورزشی بر ابعاد مختلف آن صورت نگرفته 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 کوید-۱۹ شود و تحقیقات محدود که بیشتر به جریان تمرینات قبل و یا بعد از ابتلا به بیماری کوید-۱۹ پرداخته اند و یافته های 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 شاخص های سلامتی بیشتر صورت گرفته و احتمالاً، نتایج بهتری برای افراد مبتلا به بیماری کووید-۱۹ حاصل می شود. بنابراین این مطالعه به بررسی تأثیر مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی بر غلظت اینترلوکین-۸، پروتئین واکنشگر C و علائم بالینی در بیماران سرپایی مبتلا به کرونا ویروس می پردازد.

مواد و روش ها

نوع مطالعه

تحقیق حاضر در قالب یک مطالعه کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی دو سو کور چهار گروهی (سه گروه تجربی و یک گروه کنترل)، با طرح پیش آزمون و پس آزمون انجام گرفت. جامعه آماری این پژوهش کلیه بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ مراجعه کننده از بهمن ماه ۱۴۰۰ تا اردیبهشت ۱۴۰۱ به مرکز بهداشت شهر کشکسرای استان آذربایجان شرقی که ابتلا به بیماری آنها بر اساس نتیجه PCR-RT (واکنش زنجیرهای پلیمرز ترانس کریپتاز معکوس (PCR-

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 (۲۳).

برنامه تمرینی

آزمودنی های گروه تمرین برنامه تمرینی خود را به مدت دو هفته 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 (۲۴).

روش های آزمایشگاهی و خون گیری

نمونه خونی با حجم ۵ میلی لیتر از سیاهرگ بازویی در ساعت ۸ صبح به صورت غیر ناشتا 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. غلظت CRP-hs سرم نیز با استفاده از کیت شرکت بایوسیسستم کشور اسپانیا دارای حساسیت ۰/۰۶ میلی گرم در لیتر و با بهره برداری از روش توربیدومتری تعیین شد. اینترلوکین ۸ با استفاده از کیت در دسترس (KPG) ایرانی انجام شد. بر اساس کیت مورد استفاده، رنج نرمال برای اینترلوکین ۸، ۳-۲۰ پیکوگرم در میلی لیتر است. هم زمان با گرفتن نمونه خون شریانی سنسور پالس اکسی متر انگشتی مدل البرز ۲ که از قبل کالیبره و دقت آن ها تأیید شده بود، به انگشت اشاره دست راست بیمار متصل شد. Spo2 به دست آمده از سنسورها در صورتی که ۱- امواج پلتیسمو گراف طبیعی، و ۲- اختلاف نبض به دست آمده از سنسور و ضربان سنج کمتر از ۵ عدد بود، مورد خوانش قرار گرفته و ثبت شد. درجه حرارت بیماران با دماسنج دیجیتالی شرکت MICROLAB ساخت

مکانیکی (تهاجمی یا غیرتهاجمی) یا درمان باواژوپرسور نیاز دارند (۲۰). معیار ورود دیگر سطح فعالیت بدنی بود که لازم به ذکر است که سطح فعالیت بدنی شرکت کنندگان در مطالعه حاضر نیز با استفاده از نسخه کوتاه پرسشنامه بین المللی فعالیت بدنی (IPAQ: questionnaires International physical activity) 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 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 پیاده روی به مدت ۵ روز یا بیشتر در هفته یا هر ترکیبی از فعالیت بدنی شدید، متوسط یا پیاده روی ۵ روز یا بیشتر در هفته در نظر گرفته می شود (۲۱). در این مطالعه، افراد در طبقه فعالیت بدنی متوسط در نظر گرفته شدند. بیماران به صورت تصادفی ساده (۲۲) در چهار گروه همگن شامل: گروه کنترل، گروه تمرین، گروه تمرین و مکمل، گروه مکمل جای گرفتند.

مکمل سازی زعفران

در این طرح از ۴۰۰ میلی گرم عصاره آبی زعفران ساییده شده از شرکت شفا پژوهان شهر تبریز تهیه و در بطری های با حجم ۵۰۰ میلی لیتر آماده سازی شد و دارونما که از نظر مشخصات ظاهری مشابه داروهای اصلی است (به جای زعفران از رنگ و طعم دهنده ی طبیعی به همراه ۵۰۰ میلی لیتر آب) یک عدد در روز در اختیار هر یک از افراد واجد شرایط در معرض خطر بروز بیماری کرونا قرار گرفت (رمزگشایی توسط همکار آزمایشگر اصلی صورت گرفت). این دوز بسیار کمتر از دوز سمی (LD50) زعفران است. با استفاده از ترازوی دیجیتالی با دقت ± 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

مرحله بین گروه‌ها متفاوت بودند، اثرشان در کنار مقادیر پایه متغیرهای وابسته در مدل تحلیل کوواریانس تعدیل گردید. تمامی مراحل توصیف و تحلیل آماری در سطح معنی‌داری $\alpha \leq 0/05$ با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ و Excel ۲۰۱۹ انجام گرفت.

یافته‌ها

مشخصات عمومی افراد مبتلا به کووید-۱۹ در شروع مطالعه به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است. نتایج آزمون شاپیرو-ویلک نشان داد که داده‌های حاصل از ویژگی‌های فردی و شاخص‌های مورد اندازه‌گیری در شروع مطالعه دارای توزیع نرمال بودند ($P > 0/1$).

جدول ۱. مشخصات عمومی مورد اندازه‌گیری در افراد مبتلابه کووید-۱۹ در ابتدای مطالعه

شاخص‌ها/گروه‌ها	کنترل (n=۹)	مکمل (n=۹)	تمرین ترکیبی (n=۹)	ترکیبی + مکمل (n=۹)	P-مقدار
سن (سال)	۴۱/۲۰ ± ۱۲/۵۶	۴۱/۲۰ ± ۱۱/۵۳	۴۲/۶۶ ± ۱۱/۵۰	۴۲/۵۸ ± ۱۲/۲۲	۰/۲۲۹
جنسیت مرد: (درصد) تعداد	۴(۴۴/۴۴)	۵(۵۵/۵۵)	۴(۴۴/۴۴)	۴(۴۴/۴۴)	۰/۳۵۲
قد (سانتی‌متر)	۱۶۵/۰۴ ± ۱/۹۰	۱۶۵/۱۱ ± ۲/۹۳	۱۶۲/۳۳ ± ۱/۰۰	۱۶۲/۵۲ ± ۱/۹۳	۰/۰۰۶
وزن (کیلوگرم)	۷۲/۶۴ ± ۴/۰۳	۷۲/۵۴ ± ۵/۹۴	۶۹/۲۸ ± ۲/۹۲	۶۹/۶۳ ± ۳/۰۱	۰/۱۸۵
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مجدور متر)	۲۷/۲۴ ± ۰/۸۵	۲۵/۶۶ ± ۰/۶۴	۲۶/۴۹ ± ۱/۱۷	۲۷/۱۶ ± ۱/۱۰	۰/۰۱۱

بر اساس جدول ۱ ابتدا شاخص‌های عمومی ورود به مطالعه را از نظر تفاوت‌های بین گروهی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه، از نظر آماری بررسی شد، البته برای متغیر جنسیت از آزمون مجذور کای استفاده شد. نتایج آزمون آماری نشان داد که تفاوت‌های معنی‌داری بین متغیر سن، وزن و جنسیت در چهار گروه وجود ندارد اما برای متغیر قد و شاخص توده بدنی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه تفاوت بین گروهی بین چهار گروه نشان داده شد که وجود این تفاوت باعث قرار گرفتن این شاخص‌ها جزء متغیرهای مخدوشگر در کنار مقادیر پیش‌آزمون در مدل آماری تحلیل کوواریانس (آنکوا) گردید.

همچنین نتایج آزمون t زوجی در مقایسه مقادیر پیش‌آزمون و پس‌آزمون (مقیاسات درون گروهی) نشان داد که به ازای متغیرهای اینترلوکین ۸، پروتئین واکنشگر C و درجه حرارت بدن، تفاوت معنی‌داری پس از دو هفته مشاهده گردیده است ($P < 0/001$)؛ درحالی‌که این تفاوت درون گروهی به ازای متغیر فشار سهمی اکسیژن از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($P = 0/733$). (جدول ۲)

بر اساس جدول ۲، نتایج آزمون تحلیل کوواریانس نشان داد پس از تعدیل اثر مقادیر پایه، قد و شاخص توده بدنی، بین گروه‌ها از نظر متوسط تغییر اینترلوکین-۸، پروتئین واکنشگر C، فشار سهمی اکسیژن (SpO_2) و درجه حرارت بدن تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشته

است ($P < 0.05$)؛ یعنی نوع مداخله می‌تواند به‌طور کلی بر اکسیژن و درجه حرارت بدن تأثیرگذار باشد. تغییر اینترلوکین-۸، پروتئین واکنشگر C، فشار سهمی

جدول ۲. مقایسه سایتوکاین‌های مورد اندازه‌گیری در افراد مبتلابه کووید-۱۹

متغیر	گروه‌ها	میانگین $\pm$ انحراف معیار		تغییر میانگین‌ها	آزمون t زوجی		آزمون تحلیل کوواریانس	
		قبل	بعد		P-مقدار	T	F	P-مقدار
اینترلوکین-۸ (پی‌گرم بر میلی‌لیتر)	کنترل	۲۵/۲۴ $\pm$ ۰/۳۹	۲۱/۳۸ $\pm$ ۰/۵۲	۳/۸۶ $\pm$ ۰/۴۹	<۰/۰۰۱	۲۳/۴۴۳	۴/۷۹۱	*۰/۰۱۶
	مکمل	۲۳/۶۶ $\pm$ ۰/۲۱	۱۹/۰۵ $\pm$ ۰/۱۳	۴/۶۱ $\pm$ ۰/۳۷	<۰/۰۰۱	۳۷/۰۹۳		
	تمرین	۲۴/۴۹ $\pm$ ۰/۳۹	۲۰/۱۹ $\pm$ ۰/۴۰	۴/۲۹ $\pm$ ۰/۵۱	<۰/۰۰۱	۲۴/۹۵۳		
	تمرین + مکمل	۲۵/۱۶ $\pm$ ۰/۳۶	۲۱/۰۳ $\pm$ ۰/۳۵	۴/۱۳ $\pm$ ۰/۴۶	<۰/۰۰۱	۲۶/۷۳۱		
پروتئین واکنشگر C (میلی‌گرم بر لیتر)	کنترل	۳/۳۳ $\pm$ ۰/۳۱	۳/۰۰ $\pm$ ۰/۱۱	۰/۳۳ $\pm$ ۰/۲۰	<۰/۰۰۱	۲۵/۳۵۱	۹۹/۹۸۵	<۰/۰۰۱
	مکمل	۴/۳۶ $\pm$ ۰/۳۱	۲/۲۲ $\pm$ ۰/۰۷	۲/۱۴ $\pm$ ۰/۲۴	<۰/۰۰۱	۱۹/۰۶۶		
	تمرین	۳/۲۱ $\pm$ ۰/۱۱	۲/۲۱ $\pm$ ۰/۱۱	۱/۰۰ $\pm$ ۰/۰۰	<۰/۰۰۱	۲۰/۱۴۲		
	تمرین + مکمل	۴/۶۲ $\pm$ ۰/۳۳	۲/۲۷ $\pm$ ۰/۰۴	۲/۳۵ $\pm$ ۰/۲۹	<۰/۰۰۱	۲۲/۰۵۱		
فشار سهمی اکسیژن	کنترل	۹۵/۲۶ $\pm$ ۰/۰۵	۹۵/۳۵ $\pm$ ۰/۰۸	-۰/۰۸ $\pm$ ۰/۳۶	۰/۵۱۹	-۰/۶۷۵	۳/۱۲۴	۰/۰۴۱
	مکمل	۹۴/۴۹ $\pm$ ۰/۱۹	۹۴/۷۷ $\pm$ ۰/۲۴	-۰/۲۸ $\pm$ ۱/۰۱	۰/۴۲۹	-۰/۸۳۳		
	تمرین	۹۴/۵۳ $\pm$ ۰/۱۷	۹۴/۶۰ $\pm$ ۰/۳۷	-۰/۰۷ $\pm$ ۰/۷۴	۰/۷۸۶	-۰/۲۸۱		
	تمرین + مکمل	۹۴/۹۹ $\pm$ ۰/۱۵	۹۴/۷۲ $\pm$ ۰/۲۰	۰/۲۷ $\pm$ ۰/۴۶	۰/۱۱۸	۱/۷۵۳		
درجه حرارت بدن	کنترل	۳۹/۷۴ $\pm$ ۰/۴۰	۳۷/۳۶ $\pm$ ۰/۲۶	۲/۳۷ $\pm$ ۰/۴۶	<۰/۰۰۱	۱۵/۲۳۶	۷/۰۷۰	۰/۰۰۱
	مکمل	۳۸/۹۱ $\pm$ ۰/۶۱	۳۶/۰۴ $\pm$ ۰/۰۸	۲/۸۶ $\pm$ ۰/۶۲	<۰/۰۰۱	۱۳/۸۴۰		
	تمرین	۳۸/۹۶ $\pm$ ۰/۸۴	۳۶/۴۵ $\pm$ ۰/۸۵	۲/۵۰ $\pm$ ۱/۱۰	<۰/۰۰۱	۶/۸۰۶		
	تمرین + مکمل	۳۹/۴۸ $\pm$ ۰/۷۲	۳۶/۶۱ $\pm$ ۰/۸۷	۲/۸۷ $\pm$ ۱/۲۰	<۰/۰۰۱	۷/۱۷۴		

بحث و نتیجه‌گیری

سایتوکاین‌ها، گلیکوپروتئین‌هایی هستند که مسئول کنترل فرایندهای التهابی و تنظیم پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌باشند (۲۵). سایتوکاین‌ها اثر دوگانه‌ای در مواجهه با بیماری‌های عفونی دارند، به‌طوری‌که نقش کلیدی در کنترل ویروس و جلوگیری از گسترده شدن عفونت در بدن را ایفا می‌کنند، از سوی دیگر تولید کنترل نشده آن‌ها منجر به سندرم آزادسازی سایتوکاین‌ها (CRS) می‌شود که بیماران را به سمت سندرم زجر حاد تنفسی و مرگ می‌برد (۲۶). بدین ترتیب شناخت سایتوکاین‌ها و تغییرات آن‌ها طی دوره بیماری می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور پیش‌بینی‌کننده در طراحی الگوریتم‌های درمانی کووید-۱۹ کمک‌کننده باشد.

اینترلوکین ۸ با اثر تحریک بر روی نوتروفیل‌ها و خاصیت ضدباکتریال به‌واسطه تولید شکل‌های فعال اکسیژن به‌عنوان یک واسطه التهابی در CRS شرکت می‌کند (۲۷). در راستای نتایج مطالعه حاضر، دو هفته مکمل‌سازی زعفران و تمرین استقامتی باعث کاهش معنی‌دار غلظت اینترلوکین-۸ در بیماران سرپایی مبتلابه کرونا ویروس شد. یافته‌ی حاضر با نتایج برخی از محققان هم‌خوانی ندارد. به‌عنوان نمونه در مطالعه‌ای که McElvaney و همکارانش انجام دادند، دریافتند بیماران کوویدی که در ICU بستری بودند به‌صورت معنی‌داری اینترلوکین-۸ بیشتری نسبت به بیماران کوویدی که در شرایط متعادل بوده‌اند، داشتند (۲۸). این امر می‌تواند به دلیل نتایج اندازه‌گیری آن‌ها فقط در زمان ابتلا باشد درحالی‌که ما در دو بازه زمانی ابتدا و بعد از دو هفته اندازه‌گیری داشتیم.

کووید ۱۹ باشد، اما این الگو را با سایر نشانگرها مانند CRP مشاهده نکردند که تا حدودی با مطالعه حاضر ناهمسو است (۳۳).

در مهم ترین یافته تحقیق حاضر مشخص شد که به دنبال درگیری ویروس کرونا میزان پروتئین واکنشگر C سرم افزایش و با کاهش شدت بیماری میزان پروتئین واکنشگر C گروه توأم تمرین + مکمل و مکمل نسبت به سایر گروهها به طور معنی داری کمتر بود. 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. بدین صورت که عصاره زعفران کموتاکسی لوکوسیت ها و مونوسیت های خون را که در التهاب نقش کلیدی دارند، کاهش می دهد (۳۴). به علاوه عصاره زعفران تأثیر بلوکه کننده بر سیکلو اکسیژناز ۱ و ۲ دارد (۳۴). همچنین کروسین و کروسیتین موجود در زعفران فعال سازی عامل هسته ای کاپایی NF-kB که باعث افزایش رونویسی از ژن های سایتوکاین های پیش التهابی می شود را مهار می کند (۳۵). مصرف عصاره زعفران با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام پلازما از طریق افزایش بیان ژن آنزیم های آنتی اکسیدانی (افزایش غلظت فاکتور هسته ای اریثروئید ۲ مرتبط با فاکتور ۲) و تقویت سیستم دفاع ضداکسایش غیر آنزیمی (۳۵)، 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 هابر ویس توسط فلاونوئیدها)، قابلیت مسدود کنندگی فلاونوئیدها بر تولید نیتريد اکساید و اکسایتین اکسیداز از یک سو باعث تقلیل اثرات تخریبی استرس اکسایش ناشی از فعالیت های وامانده سازی و در نتیجه کاهش برانگیخته شدن آشکار التهابی و تقلیل رهایش عامل نکرودهنده تومور آلفا و

همچنین قاضوی و همکارانش در مطالعه ای که بر روی پروفایل سایتوکاین و شدت بیماری کووید-۱۹ انجام دادند مشاهده کردند که سطح اینترلوکین-۸ در بین مبتلابان به فرم شدید و فرم خفیف تفاوت چشمگیری ندارد، هرچند در بین گروه بیماران خفیف و افراد سالم تفاوت قابل ملاحظه ای در سطح سرمی اینترلوکین-۸ دیده اند (۲۹).

CRP یکی از پروتئین های التهابی است که تولید آن در کبد تحت تأثیر اینترلوکین-۶ است. سطوح CRP ایفا کننده نقش مکمل است و فاگوسیتوز را افزایش می دهد؛ بنابراین، میکروارگانسیم های بیماری را که به بدن حمله می کنند، پاک می کند. می توان از سطوح CRP برای تشخیص زودهنگام ذات الریه استفاده کرد. اکثر مطالعات قبلی حاکی از ارتباط بین افزایش CRP سرم و شدت بیماری کووید-۱۹ بوده است (۳۰). اما در مطالعه حاضر به تأثیر دو هفته مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی بر غلظت پروتئین واکنشگر C در بیماران سرپایی مبتلابه کرونا ویروس پرداخته و نشان داده که بعد از دو هفته شاهد کاهش معنی داری در غلظت پروتئین واکنشگر C در بیماران سرپایی مبتلابه کرونا ویروس شدیم. همسو با مطالعه حاضر قدیر و همکاران نشان دادند که سیر تغییرات CRP در این مطالعه همانند مطالعه حاضر، با کاهش شدت بیماری به صورت کاهشی بوده است (۳۱). همچنین همسو با مطالعه حاضر احمدی و همکاران نشان داد که میزان CRP خون با افزایش شدت بیماری بر اساس میزان اکسیژن خون افزایش می یابد و با کاهش شدت بیماری کاهش می یابد (۳۲). ناهمسو با مطالعه حاضر، سیمون و همکاران در مطالعه بر روی ۴۵ بیمار مبتلابه کووید ۱۹ نشان دادند که بین IL-6 با میزان spo₂ یک همبستگی منفی معنی داری وجود دارد و می تواند به عنوان یک فاکتور پیش آگهی دهنده از شدت

پروتئین واکنشگر 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 (۳۴). 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 آی عضلانی جلوگیری می کند؛ بنابراین تأثیر مطلوبی در کاهش تولید سایتوکاین های التهابی دارند. نتایج این بخش از تحقیق با نتایج تحقیق خسروی و همکاران که اثرات ضد التهابی زعفران را گزارش کردند، همسو است. خسروی و همکاران در تحقیقی گزارش کردند مصرف هشت هفته ای عصاره زعفران (صد میلی گرم) در موش های صحرایی نر موجب شد میزان پروتئین واکنشگر C آزمودنی ها در گروه توأم تمرین هوازی+عصاره زعفران در مقایسه با سایر گروه ها به طور معنی داری افزایش کمتری داشته باشد (۳۶).

کووید-۱۹ یک بیماری ویروسی است که در بیماران علامت دار، تظاهرات بالینی بیماری معمولاً در کمتر از یک هفته شروع می شود که شامل تب، سرفه، احتقان بینی، تنگی نفس، خستگی و سایر علائم عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی است. علائم بارز پنومونی ویروسی شامل کاهش میزان اشباع اکسیژن خون و افزایش دمای بدن است (۳۷). در همین راستای در مطالعه حاضر، با دو هفته مکمل سازی زعفران و تمرین استقامتی سعی در بهبود تظاهرات بالینی بیماران سرپایی مبتلابه کرونا ویروس شدیم. نتایج نشان داد که طی دو هفته درجه حرارت بدن کاهش و فشار سهمی اکسیژن افزایش معنی داری یافت. همچنین همسو با مطالعه حاضر مختار و همکاران اعلام کردند، SpO2 اندازه گیری شده در هوای اتاق در بیماران مبتلابه کووید-۱۹ در هنگام بستری در بیمارستان، ابزار قابل اعتمادی در پیش بینی

نتیجه بیماران در مقایسه با سی تی اسکن است. از نظر علائم حیاتی، میزان اکسیژن خون در زمان ترخیص نسبت به زمان بستری در افراد مبتلابه کرونا شرکت کننده در پژوهش حاضر افزایش پیدا کرده است (۳۸). مطالعه دیگری، در ۴۱ بیمار بیمارستانی در ووهان با عفونت کووید-۱۹ تأیید شده نشان داد که ۳۲٪ از بیماران مبتلابه بیماری زمینه ای مانند دیابت، فشارخون بالا و بیماری قلبی عروقی بودند و علائم بالینی مانند تب (۹۸٪)، سرفه (۷۶٪)، خستگی (۴۴٪)، تولید خلط (۲۸٪)، سردرد (۸٪)، خلط خونی (۵٪) و اسهال (۳٪) داشتند (۳۹). علاوه بر این، نتایج بررسی علائم بالینی چهار بیمار کووید-۱۹ که به مرکز کلینیک بهداشت عمومی، چین مراجعه کرده بودند و ابتلای آن ها به کووید-۱۹ تأیید شده بود نشان می داد که بیش تر آن ها تب، خستگی و سرفه خشک و برخی از آن ها گرفتگی بینی آبریزش بینی و اسهال داشتند (۴۰). در مطالعه دیگری که توسط زانگ و همکارانش بر روی ۱۳۸ بیمار بستری با تأیید ابتلای آن ها به کووید-۱۹ که در بیمارستان ووهان انجام شده است، نشان می دهد که شایع ترین علائم بیماران آلوده به ترتیب تب، خستگی، سرفه خشک، بی اشتها، آبریزش بینی، تنگی نفس، خلط گلو، اسهال، حالت تهوع، سرگیجه، سردرد، استفراغ و درد شکم هستند (۴۱). چیتامانی و همکاران اعلام کردند، تعداد مطالعات بسیار کمتری وجود دارد که اثربخشی پروتکل تمرینی را برای افراد مبتلابه کووید-۱۹ نشان دهد. آن ها با مطالعه بر روی ۵۰ فرد مبتلابه کووید-۱۹، اثربخشی کوتاه مدت پروتکل ورزش ساختاریافته (شامل تمرینات تنفس عمیق، تمرینات تنفسی سگمنتال، تمرینات گشاد کردن قفسه سینه) بر پارامترهای تنفسی را در افراد مبتلابه کووید-۱۹ بررسی کردند. نتایج نشان داد که: تنگی نفس، SPO2، تعداد تنفس، تغییرات اشعه ایکس، ضربان قلب و تعداد دفعات سرفه تغییرات معنی داری را نشان داد. از آنجایی که

تمرینات انبساط قفسه سینه و تمرینات تنفس عمیق باعث انبساط آلئوولی و بهبود تهویه ریه‌ها در داخل می‌شود و به اکسیژن‌رسانی خون کمک می‌کند و در نتیجه SPO2 را بهبود می‌بخشد (۴۲). کرد زاده و همکاران در مطالعه خود به تأثیر چهار جزء اصلی زعفران شامل کروسین، کروستین، سافرانال و پیکروکروسین به‌عنوان کاندیدای مولکول‌های دارویی بر کووید-۱۹ پرداختند و اعلام کردند کروستین میل ترکیبی بالایی به پروتئین اسپایک و همچنین پروتئاز اصلی ویروس دارد. همچنین محاسبات مکانیک کوانتومی روشن کرد که کروستین می‌تواند بر سد انرژی لایه‌های لیپیدی با گشتاور دوقطبی قوی و قطبش پذیری غلبه کند. بنابراین، کروستین می‌تواند یک داروی امیدوارکننده برای درمان علائم بالینی کووید-۱۹ باشد (۴۳).

با توجه به یافته‌های تحقیق، کافی نبودن دوره مداخله ورزش (تواتر و شدت تمرینات) با توجه به دوره کوتاه‌مدت درمان بیماری می‌تواند ازجمله علل احتمالی عدم اثربخشی تمرین بر علائم بالینی پیش‌گفته باشد. باوجوداین، با توجه به مطالعات اندک انجام‌شده در این رابطه، تأیید تأثیر فعالیت ورزشی و مصرف عصاره زعفران بر عوامل التهابی در بیماری کووید-۱۹ نیاز به تحقیقات بیشتر، عمیق‌تر و دقیق‌تری دارد. محدودیت‌هایی نیز در تحقیق حاضر وجود داشت که ازجمله می‌توان به مطالعه روی نمونه‌های بیشتر و تفکیک جنسیت اشاره کرد. از دیگر محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به عدم اندازه‌گیری دیگر فاکتورهای التهابی مرتبط با کووید-۱۹ اشاره کرد. این نقطه‌ضعف پژوهشی، پیشنهادی برای مطالعات آینده به‌منظور اندازه‌گیری این فاکتورهای التهابی در آزمودنی‌های مبتلابه کووید-۱۹ است.

هنوز شکاف‌هایی در دانش مربوط به عفونت SARS-CoV-2 وجود دارد. بااین‌حال، در متون علمی درباره نقش مهم سیستم ایمنی در پیشرفت کووید-۱۹ اتفاق نظر

وجود دارد. فواید ورزش منظم و با شدت مناسب برای سیستم ایمنی تأیید شده است. بنابراین بر اهمیت سرمایه‌گذاری در سبک زندگی فعال تأکید می‌شود. همچنین زعفران یک ماده امیدوارکننده برای کاهش طوفان سایتوکین و علائم بالینی همچنین یک درمان پیشگیرانه بالقوه برای کووید-۱۹ است. بااین‌حال، نیاز است کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی‌شده مناسب، به‌منظور ارزیابی اثربخشی بالینی زعفران و امکان استفاده از آن به‌عنوان یک روش درمانی کمکی، به‌ویژه در محیط‌هایی با دسترسی ضعیف به دارو طراحی شود.

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.

تعارض منافع

نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

حمایت مالی

نویسندگان مقاله از هیچ‌گونه حمایت مالی برخوردار نبودند.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهمیم بودند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله با کد اخلاق در پژوهش IR/SSRI.REC.2023.14658.2153 از پژوهشگاه تربیت‌بدنی و با کد کارآزمایی بالینی IRCT20171129037678N1 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت شد و با رضایت‌نامه آگاهانه کتبی انجام شد.

References

1. Maleki A, Hosseini M, Hamed Chaman N. Protective Effects of Resistance Training and Biotin Supplementation in Modulating Symptoms and Increasing Humoral Immunity Levels in Men Recovered from Acute Respiratory Syndrome After Coronavirus-2. *Paramedical Sciences and Military Health*. 2023;17(4):4-17.
2. Hashemieh M. Epidemiology, transmission methods, clinical manifestations, radiological symptoms, prognosis and treatment of COVID-19 in children. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2020;23(5):6.54-65.
3. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The lancet*. 2020;395(10226):80.9-15
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497-506.
5. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(17):9490-6.
6. Swift DL, Johannsen NM, Earnest CP, Blair SN, Church TS. The effect of exercise training modality on C-reactive protein in Type-2 diabetes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2012;44(6):1028.
7. Hussain M, Rafique MA, Iqbal J، کووی Akhtar L. Effect of sitagliptin and glimepiride on C-reactive protein (CRP) in overweight Type-2 diabetic patients. *Pakistan journal of medical sciences*. 2019;35(2):383.
8. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clinical interventions in aging*. 2014:433-41.
9. Pandey A, Shrivastava A, Solanki A. Study of atherogenic lipid profile, high sensitive C-reactive protein neurological deficit and short-term outcome in stroke subtypes. *Iranian Journal of Neurology*. 2016;15(3):146.
10. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*. 2020;71(15):762-8.
11. Mukaida N. Pathophysiological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2003;284(4):L566-L77.
12. Reeves EP, Williamson M, O'Neill SJ , Greally P, McElvaney NG. Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(11):1517-23.

13. Da Silveira MP, da Silva Fagundes KK, Bizuti MR, Starck É ,Rossi RC, de Resende E Silva DT. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. *Clinical and experimental medicine*. 2021;21(1):15-28.
14. Aghababa A, Zamani Sani SH, Rohani H, Nabilpour M, Badicu G, Fathirezaie Z, Brand S. 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. *Frontiers in psychology*. 2021. 12: 641895.
15. Halabchi F, Ahmadinejad Z, Selk-Ghaffari M. COVID-19 epidemic: exercise or not to exercise; that is the question! : Brieflands; 2020.
16. Peake JM, Neubauer O, Della Gatta PA, Nosaka K. Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *Journal of applied physiology*. 2017.
17. 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-1 β , IL-6, and TNF- α and HSP72 in rat skeletal muscle. *Cytokine*. 2015;73(2):302-8.
18. Campbell JP, Turner JE. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan. *Frontiers in immunology*. 2018;9:648.
19. Nabatchian F, Keramati S. Crocin As A Bio molecule. *Laboratory & Diagnosis*. 2023;15(59):54-67.
20. 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. *The lancet*. 2020;395(10223):507-13.
21. Bielec G, Omelan A. Physical activity behaviors and physical work capacity in university students during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(2):891.
22. Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*: John Wiley & Sons; 2013.
23. Begi I, Afzalpour, Ismaeil M, Yousefi, Mohammad, Faizi, only 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.
24. A G, Z HK. 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):41-9.
25. Bartee E, McFadden G. Cytokine synergy: an underappreciated contributor to innate anti-viral immunity. *Cytokine*. 2013;63(3):237-40.
26. Darif D, Hammi I, Kihel A, Saik IEI, Guessous F ,Akarid K. The pro-

- inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? Microbial pathogenesis. 2021;153:104799.
27. Kobayashi Y. The role of chemokines in neutrophil biology. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2008;13(7):2400-7.
 28. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(6):812-21.
 29. Ghazavi A, Ganji A, Keshavarzian N, Rabiemajd S, Mosayebi G. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. *Cytokine*. 2021;137:155323.
 30. Karakoyun I, Colak A, Turken M, Altin Z, Arslan FD, Iyilikci V, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. *International immunopharmacology*. 2021;91:107285.
 31. Qadir FI, Kakamad FH, Abdullah IY, Abdulla BA, Mohammed SH, Salih RQ, et al. The relationship between CT severity infections and oxygen saturation in patients infected with COVID-19, a cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022;76:103439.
 32. Ahmadi, Majid S, Asadi, Rahami. The relationship between C-reactive protein and lymphopenia with disease severity in hospitalized patients with covid-19 in Yasuj city in 2019. *Armaghane knowledge*. 2022;28(1):0.-
 33. Simon M, Le Borgne P, Lefevbre F, Chabrier S, Cipolat L, Remillon A, et al. Lymphopenia and early variation of lymphocytes to predict in-hospital mortality and severity in ED patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(7):1803.
 34. Zeinali M, Zirak MR, Rezaee SA, Karimi G, Hosseinzadeh H. Immunoregulatory and anti-inflammatory properties of *Crocus sativus* (Saffron) and its main active constituents: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2019;22(4):334.
 35. Milajerdi A, Mahmoudi M. Review on the effects of saffron extract and its constituents on factors related to nervous system, cardiovascular and gastrointestinal diseases. *Clinical Excellence*. 2014;3(1):108-27.
 36. Khosravi A, Khosravi P, Daneshyar S, Valipour Dehnou V. Effect of aerobic exercise combined with saffron extract supplementation on serum levels of tumor necrosis factor- α and C-reactive protein in rats following an aerobic exercise until exhaustion. *Complementary Medicine Journal*. 2022;11(4):358-71.
 37. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020.

38. Mukhtar A, Rady A, Hasanin A, Lotfy A, El Adawy A, Hussein A, et al. Admission SpO2 and ROX index predict outcome in patients with COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;50:106-10.
39. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Bioscience trends*. 2020;14(1):64-8.
40. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *jama*. 2020;323(11):1061-9.
41. Zhang J, Zhang X, Liu J, Ban Y, Li N, Wu Y, et al. Serological detection of 2019-nCoV respond to the epidemic :A useful complement to nucleic acid testing. *International immunopharmacology*. 2020;88:106861.
42. Chintamani R, Burungale M. Short term effect of exercise protocol on respiratory functions in subjects with COVID. 2020.
43. Kordzadeh A, Saadatabadi AR ,Hadi A. Investigation on penetration of saffron components through lipid bilayer bound to spike protein of SARS-CoV-2 using steered molecular dynamics simulation. *Heliyon*. 2020;6.(12)

Effect of saffron supplementation and endurance training on the concentration of interleukin-8, C-reactive protein, and clinical symptoms in outpatients with COVID-19

Halalkhor F¹, Pourrahim Korkchi A^{2*}, Siah Kouhian M³

1. Doctoral student, Department of Sports Physiology, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

2. Associate Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran, amenehpoorrahim@yahoo.com

3. Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

Received: 2024/1/2

Accepted: 2024/3/3

Abstract

Background: Covid-19 is considered a new disease across the globe. Physical activity reduces risk factors, and with anti-inflammatory and antioxidant properties, saffron is used as a traditional herbal medicine to treat cough and asthma. Therefore, the present study aimed to assess the effect of saffron supplementation and endurance training on the concentration of C-reactive protein, interleukin-8, and clinical symptoms in outpatients with COVID-19.

Materials and Methods: The present research was conducted based on a randomized, double-blind, four-group, pretest-posttest design. The statistical population of this research entailed all outpatients with COVID-19 referred to the health center of Keshkosrai. Among this population, 36 cases were randomly selected. The research hypotheses were evaluated using SPSS software at a significance level of $P < 0.05$ using the statistical test of analysis of covariance (ANCOVA) and paired T-test.

Results: The results of ANCOVA demonstrated that after adjusting the effect of baseline values, height, and body mass index, there was a statistically significant difference between the groups in terms of the mean change of interleukin-8, C-reactive protein, partial oxygen pressure (SpO₂), and body temperature ($P < 0.05$). That is, the type of intervention can markedly affect the change of interleukin-8, C-reactive protein, partial oxygen pressure, and body temperature.

Conclusion: As evidenced by the obtained results, it is possible to use saffron as an auxiliary therapeutic method, as well as regular sports activity, which helps to control pathogens, including COVID-19, by boosting the body's immunity.

Keywords: Covid-19, C-reactive protein, Exercise, Interleukin-8, Saffron.

***Citation:** Halalkhor F, Pourrahim Korkchi A, Siah Kouhian M. Effect of saffron supplementation and endurance training on the concentration of interleukin-8, C-reactive protein, and clinical symptoms in outpatients with COVID-19. Yafte. 2024; 25(4):50-64.