

The effect of 12 weeks of aerobic training and saffron supplementation on some serum inflammatory factors and cognitive status of elderly men

Vahid Moghaddam^{1*}, Mahmoud Soltani², Hamed Almasi Vand³

1. Assistant Professor, Department of Physical Education, Qazvin Branch, Islamic Azad University, Qazvin, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Physical Education, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.
3. MSc in Exercise Physiology, Allameh Qazvini Institute of Higher Education, Qazvin, Iran.

Abstract


Background and Aim: Physical activity based on intensity and duration could have an effective impact on cognitive status. Moreover, using the herbal supplement along with exercise training regulates the secretion of pre-inflammatory cytokines, and has a positive impact on the cognitive status. The aim of this study was to examine the effect of 12 weeks aerobic exercise and saffron supplement consumption on cognitive condition and serum levels of IL-1 β and TNF- α in elderly men. **Materials and Methods:** Forty men with average age of 68.12 \pm 2.99 years and body mass index of 25.77 \pm 1.2 kg/m² were purposefully selected and randomly divided into four equal groups (n=10) including aerobic exercise, saffron, aerobic exercise+saffron and placebo. The interventions were conducted for 12 weeks. Aerobic exercise included 8 minutes running up to 75-85 percent of maximal reserve heart rate were performed in the first session. In every two sessions, one minute was added to the running time, so that after 12 weeks, the running time reached to 26 minutes. Saffron supplement was taken daily in the form of capsules with a dose of 200 mg. Measurement of IL-1 β and TNF- α were done using Elisa method. Cognitive status was measured by MMSE questionnaire. Data were analyzed by mixed design analysis of variance and Tukey post hoc test at the significant level of p<0.05. **Results:** Serum levels of IL-1 β and TNF- α in three intervention groups decreased significantly; but it indicated higher changes after exercise+saffron intervention (p<0.05). Moreover, cognitive status improved significantly in the intervention groups than placebo group; so that this improvement was higher in the exercise+saffron group (p<0.05). **Conclusion:** Consuming saffron supplements along with aerobic exercise, at least for 12 weeks, is associated with improving cognitive status and reducing inflammatory factors in the elderly; these changes probably prevent cognitive disorders and Alzheimer's disease in old age.

Keywords: Exercise training, Saffron, Cognitive status, Inflammation, Elderly.

* Cite this article:

Moghaddam, V., Soltani, M., & Almasi Vand, H. (2022). The effect of 12 weeks of aerobic training and saffron supplementation on some serum inflammatory factors and cognitive status of elderly men. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 10(24), 86-96.

*Corresponding Author, Address: Department of Physical Education, Qazvin Branch, Islamic Azad University, Qazvin;
Email: vmoqadam@gmail.com

 <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2021.4566.1656>



اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل زعفران بر برخی عوامل التهابی سرم و وضعیت شناختی مردان سالمند

وحید مقدم^{۱*}، محمود سلطانی^۲، حامد الماسی و نند^۳

۱. استادیار گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قزوین، قزوین، ایران.

۲. استادیار گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، مشهد، ایران.

۳. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، موسسه آموزش عالی علامه قزوینی، قزوین، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: فعالیت ورزشی بسته به شدت و مدت تمرین، بر بهبود وضعیت شناختی موثر است و استفاده از مکمل های گیاهی در کنار تمرین ورزشی، ترشح سایتوکاین های پیش التهابی را تنظیم کرده و بر وضعیت شناختی تاثیر مثبت دارد. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل زعفران بر وضعیت شناختی و سطوح سرمی اینترلوکین-۱ بتا ($IL-1\beta$) و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا ($TNF-\alpha$) در مردان سالمند بود. **روش تحقیق:** تعداد ۴۰ مرد با میانگین سنی $68/12 \pm 2/99$ سال و شاخص توده بدن $25/77 \pm 1/2$ کیلوگرم/متر مربع به صورت هدفمند، انتخاب و به طور تصادفی در چهار گروه مساوی (هر گروه ۱۰ نفر) شامل گروه های تمرین هوازی، زعفران، تمرین هوازی + زعفران، و دارونما قرار گرفتند. مداخلات به مدت ۱۲ هفته انجام شد. تمرین هوازی شامل دویدن با شدت ۷۵ تا ۸۵ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره به مدت هشت دقیقه در جلسه اول بود و هر دو جلسه، یک دقیقه به زمان دویدن افزوده شد، به گونه ای که بعد از ۱۲ هفته، زمان دویدن به ۲۶ دقیقه رسید. مکمل زعفران، روزانه به صورت کپسول با دوز ۲۰۰ میلی گرم مصرف شد. اندازه گیری $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ با روش ایزا و وضعیت شناختی از طریق پرسشنامه MMSE صورت گرفت. داده ها با آزمون تحلیل واریانس طرح آمیخته و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری $p < 0/05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. **یافته ها:** سطوح سرمی $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ در سه گروه مداخله به طور معنی داری کاهش یافت، اما در گروه تمرین + زعفران، کاهش آن ها بیشتر بود ($p < 0/05$). از طرف دیگر، وضعیت شناختی در سه گروه مداخله در مقایسه با گروه دارونما، به طور معنی دار افزایش پیدا کرد، به طوری که این افزایش در گروه تمرین + زعفران بیشتر بود ($p < 0/05$). نتیجه گیری: مصرف مکمل زعفران همراه با تمرینات هوازی، حداقل در مدت ۱۲ هفته، با بهبود وضعیت شناختی و کاهش عوامل التهابی افراد سالمند همراه است؛ این تغییرات احتمالاً از اختلالات شناختی و بیماری آلزایمر در سنین بالا پیشگیری می نماید.

واژه های کلیدی: تمرینات ورزشی، گیاه زعفران، وضعیت شناختی، التهاب، سالمندی.

مقدمه

یافته‌های پژوهشی نشان از آن دارد که جمعیت ایران در حال گذار از دوران جوانی به سالخوردگی است، به نحوی که تعداد سالمندان در سال ۱۴۱۴ به بیش از ۱۰ میلیون نفر و درصد سالخوردگی به بیش از ۱۱ درصد خواهد رسید. همچنین پیش‌بینی بخش جمعیتی سازمان ملل در سال ۲۰۰۲ حاکی از آن است که بر مبنای فرض رشد حد متوسط طی دهه‌های ۲۰۴۰ و ۲۰۵۰، حدود ۲۵ درصد از کل جمعیت ایران در گروه‌های سنی بالای ۶۰ سال خواهند بود که این میزان نزدیک به یک‌چهارم از جمعیت ایران در دهه‌های آتی است (صادق‌لو، ۲۰۰۹). اختلالات شناختی از جمله مشکلات شایع دوران سالمندی است، به طوری که حدود ۳۵ درصد سالمندان درجات مختلف آن را نشان داده‌اند. افزایش شیوع اختلالات شناختی، تبعات منفی زیادی برای جامعه دارد؛ زیرا این اختلالات یک بیماری پر هزینه است. با توجه به تبعات و هزینه‌های سنگین این بیماری، نیاز به شناخت هر چه بیشتر عوامل زمینه‌ای و خطر ساز برای پیشگیری و با کنترل پیشرفت آن به شدت احساس می‌شود (سهرابی و دیگران، ۲۰۰۸). در اختلالات شناختی از جمله بیماری آلزایمر، ویژگی‌هایی همچون توجه، حافظه، زبان، جهت‌یابی، انجام کنش‌ها، عملکرد اجرایی، قضاوت و مهارت حل مسأله؛ دچار اشکال می‌شود. اصلی‌ترین عامل بروز این مشکلات، صدمه رسیدن به بخش حافظه مغز می‌باشد. عملکرد طبیعی سیستم‌های مختلف مغز، مسئول کارکرد شناختی هستند و به تناسب افزایش سن و تحلیل عناصر دخیل در این سیستم‌ها، آسیب‌های شناختی نیز پدید می‌آیند. همچنین، فرآیندهای التهابی گوناگون و سایتوکاین‌ها، نقش اساسی در آسیب‌های زایی بیماری آلزایمر ایفا می‌کنند (گریگ^۱ و دیگران، ۲۰۰۴). بیان اکثر سایتوکاین‌ها در بافت‌های سالم، طبیعی است؛ اما در بیماری‌های تخریب‌کننده عصب، بیان آن‌ها افزایش پیدا می‌کند. برای مثال، بیان سایتوکاین پیش التهابی عامل نکروز دهنده تومور آلفا^۳ (TNF- α) در بیماری‌های تخریب‌کننده عصب افزایش پیدا می‌کند (جیانگ^۴ و دیگران، ۲۰۱۱؛ اسواردفاگر^۵ و دیگران، ۲۰۱۰). در همین رابطه نشان داده شده است که نیمرخ ایمنی بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف، دچار تغییر می‌شود (ها،^۶ ۲۰۰۹).

برای پیشگیری از اختلالات شناختی و ابتلاء به بیماری‌هایی

همچون آلزایمر، می‌توان مداخلاتی در نظر گرفت؛ به گونه‌ای که اندازه‌گیری و کنترل عوامل التهابی بدن این مداخلات می‌تواند به درک بهتر اثرات مشاهده شده منجر شود.

یکی از مداخلاتی که در سال‌های اخیر توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده، استفاده از گیاهان دارویی می‌باشد (کرمیان و دیگران، ۲۰۱۵؛ کهن پور و دیگران، ۲۰۱۷). در این میان، می‌توان از گیاه زعفران با نام علمی *Crocus Sativus* نام برد که گیاهی چند ساله از تیره زنبق (Iridaceae) به ارتفاع ۱۰ تا ۳۰ سانتی‌متر و دارای پیازی سخت، مدور، گوشت‌دار و پوشیده از غشاهای نازک و قهوه‌ای رنگ است (اسپینوزا^۷، ۲۰۰۴). چهار ترکیب عمده فعال زیستی در زعفران شامل کروسین^۸، کروسستین^۹، پیکروسین^{۱۰} و سافرانا^{۱۱} می‌باشند که نه تنها در مشخصات حسی زعفران (به ترتیب رنگ، طعم و عطر)، بلکه در خواص بهبود دهنده سلامتی آن نیز نقش دارند (ملنیک^{۱۲} و دیگران، ۲۰۱۰). مطالعات زیادی نشان داده‌اند که کروسین و کروسستین قادر هستند اثرات حفاظتی دارویی متنوعی را اعمال کنند و این پتانسیل، به ظرفیت آنتی‌اکسیدانی این ترکیبات نسبت داده می‌شود (شاتی^{۱۳} و دیگران، ۲۰۱۱). چندین مطالعه گزارش کرده‌اند که عصاره زعفران و دو جزء کروسین و کروسستین موجود در آن، حافظه و مهارت‌های یادگیری را در موش‌هایی که رفتار یادگیری آن‌ها با القای اتانول دچار اختلال شده بود، بهبود می‌بخشد. این نتایج پیشنهاد می‌کنند که تجویز خوراکی زعفران می‌تواند در درمان بیماری‌های تخریب‌کننده عصب و اختلالات حافظه مربوط به آن، مفید باشد (اسپینوزا، ۲۰۰۴). بر اساس نتایج پیتسیکاس^{۱۴} و دیگران در سال ۲۰۰۶ کروسین‌های مشتق شده از عصاره زعفران، با اختلالات وابسته به تاخیر حافظه تشخیصی در موش‌های صحرایی سالم مقابله می‌کند و این، نشانگر نقش این کاروتنوئیدها در حافظه می‌باشد. زعفران دارای اثر ضد التهابی نیز می‌باشد (کمالی پور و آخوندزاده، ۲۰۱۱). در خصوص تاثیر زعفران بر عوامل التهابی در تحقیقی، با بررسی اثر عصاره زعفران در زخم معده موش‌های صحرایی (۸۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) که به طور روزانه توسط گاوژ خوراکی انجام شد، به این نتیجه رسیدند که تجویز عصاره زعفران، باعث کاهش میزان سایتوکاین TNF- α می‌شود؛ تغییری که به خواص آنتی‌اکسیدانی زعفران نسبت داده شد (زافر^{۱۵} و دیگران،

1. Cytocines

2. Greig

3. Tumoe necrosis factor alpha

4. Jiang

5. Swardfager

6. Ha

7. Espinosa

8. Crocin

9. Crocetin

10. Pyroxine

11. Safranal

12. Melnyk

13. Shati

14. Pitsikas

15. Zafer

کورتیزول را تحریک می‌کند. کورتیزول و اپی نفرین تولید سایتوکاین‌های التهابی را سرکوب می‌کنند. تمرین مقاومتی با افزایش تحریک سنتز پروتئین‌ها و توده عضلانی، موجب کاهش ذخایر چربی بدن می‌شود و به دنبال آن، خاموش شدن ژن سایتوکاین‌های التهابی در بافت عضلانی و کاهش سطوح سرمی مولکول‌های چسبان لوکوسیتی با مهار واکنش مونوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال در نهایت، به کاهش التهاب منجر می‌شود (برنر^۲ و دیگران، ۲۰۰۹). با مشاهده و بررسی نتایج پژوهش‌های فوق، می‌توان گفت فعالیت‌های منظم و طولانی‌مدت ورزشی، سطوح سرمی IL-18 و TNF- α را کاهش می‌دهند. سازوکار احتمالی کاهش توده چربی بدن و افزایش سایتوکاین ضد التهابی است (برنر و دیگران، ۲۰۰۹) که ممکن است خود، توجیهی بر کاهش IL-18 و TNF- α باشد.

با توجه به این که اختلالات شناختی یکی از مشکلات شایع سالمندی بوده و این اختلالات آغاز مسیری است که در نهایت منجر به آلزایمر و البته مرگ خواهد شد، و با در نظر گرفتن این که هنوز درمان قطعی برای آلزایمر معرفی نشده است؛ به کارگیری مداخلات پیشگیرانه بسیار با اهمیت می‌باشد. با این که در خصوص فواید تمرین بدنی بر سازگاری‌های فیزیولوژیکی بیماران مبتلا به آلزایمر مطالعاتی انجام شده و تحقیقات مختلف اثرات مفید ورزش را بر بهبود علائم عصب‌شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر بررسی کرده‌اند، هنوز ابهامات زیادی در رابطه با تأثیر برنامه تمرینی بر تغییرات التهابی در افراد مبتلا به آلزایمر وجود دارد. از طرفی، زعفران برای درمان بسیاری از عوارض ناشی از اختلالات عصب‌شناختی مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این حال، پاسخ التهابی به زعفران در بیماری آلزایمر مشخص نیست و با وجود مشکلات مذکور و بررسی این موارد، به نظر می‌رسد با اعمال تمرین ورزشی به همراه تجویز گیاه زعفران، شاید بتوان گامی در جهت درمان اختلالات التهابی ناشی از بیماری آلزایمر برداشت. انتظار می‌رود با انجام تحقیق حاضر، ضمن پاسخ به برخی از ابهامات موجود در تأثیر برنامه تمرینی بر فرآیند التهابی، بتوان پیشنهادات مناسبی را در راستای نحوه انجام تمرینات و نیز پیش‌بینی پیامدهای احتمالی ارائه داد؛ بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل زعفران بر وضعیت شناختی و سطوح سرمی IL-1 β و TNF- α مردان سالمند بود.

روش تحقیق

این تحقیق به روش نیمه تجربی با طرح پیش آزمون و پس آزمون در چهار گروه انجام شد. بعد از اعلام فراخوان

۲۰۱۷). در تحقیقی دیگر، با مطالعه تأثیر کروسین زعفران در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوسین؛ کاهش گلوکز خون در گروه دیابتی درمان شده با کروسین نشان داده شد. به علاوه، کروسین، TNF- α و اینترلوکین-1 بتا^۲ (IL-1 β) را در آنورت موش صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوسین کاهش داد (سمرقندیان و دیگران، ۲۰۱۶). به طور کلی، خواصی از جمله آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، بهبود حافظه و یادگیری، ضد تومور، ضد افسردگی، کاهنده چربی و کاهنده مقاومت به انسولین؛ برای گیاه زعفران ذکر گردیده است (کمال پور و آخوندزاده، ۲۰۱۱؛ مدرسی و مصری پور، ۲۰۰۹) که آن را به عنوان گیاهی موثر برای جلوگیری یا درمان بعضی بیماری‌ها معرفی کرده است؛ و این در حالی است که تاکنون اثر مصرف این گیاه بر وضعیت شناختی سالمندان، کمتر مورد بررسی قرار گرفته است.

از طرف دیگر، از فعالیت ورزشی هم به عنوان یک روش درمانی کم هزینه، در بهبود عملکرد شناختی از طریق کاهش عوامل التهابی، نام برده شده است. فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق تعدیل سایتوکاین‌های التهابی از جمله IL-6، اثر ضد التهابی داشته باشد و هر جلسه فعالیت ورزشی یک ریز محیط ضد التهابی را ایجاد می‌کند. در واقع، فعالیت ورزشی منظم به عنوان یک عامل درمانی ضد التهابی در نظر گرفته می‌شود. برخی تحقیقات نیز عنوان کرده‌اند که اثر ضد التهابی فعالیت ورزشی می‌تواند از دو طریق اعمال شود: کاهش در توده چربی احشایی و تحریک یک محیط ضد التهابی. با هر وهله ورزش تصور می‌شود که کاهش وزن ناشی از فعالیت ورزشی، التهاب مزمن را از طریق سرکوب نفوذ ماکروفاژها، کاهش تولید IL-6 و TNF- α ؛ ضمن شتاب بخشیدن به تغییر فنوتیپ ماکروفاژهای موجود در بافت چربی از نوع M1 (تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی) به نوع M2 (تولید سایتوکاین‌های ضد التهابی)؛ کاهش می‌دهد (غلامی و دیگران، ۲۰۱۸).

نتایج بعضی مطالعات بیان گر این است که عوامل هورمونی می‌توانند بر تغییرات سطوح سایتوکاین‌های سرمی ناشی از تمرینات ورزشی اثر چشم‌گیری داشته باشند. همچنین کاتکولامین‌ها اثر مستقیمی بر ترشح سایتوکاین‌های التهابی دارند. در پاسخ به فعالیت بدنی و ورزش، تغییرات هورمونی رخ می‌دهد که باعث افزایش غلظت چندین هورمون از جمله هورمون‌های کورتیزول، رشد و اپی نفرین می‌شود. به نظر می‌رسد که IL-6 رها شده از عضلات، مسئول افزایش ترشح کورتیزول در فعالیت‌های ورزشی است. IL-6 با اثر بر هیپوتالاموس و غدد فوق کلیوی، ترشح

اختلالات شناختی بود.

بعد از گروه بندی، از شرکت کنندگان خواسته شد پس از ناشتایی شبانه (حداقل ۱۲ ساعت) به منظور خونگیری در مرحله پیش آزمون در آزمایشگاه حاضر شوند. از هر آزمودنی پنج میلی لیتر خون از ورید بازویی گرفته شد تا سطوح سرمی $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ سنجیده شود. همچنین، قد و وزن آزمودنی ها با استفاده از ترازو و قدسنج اندازه گیری شد. بعد از یک روز، پروتکل مداخله ای مورد نظر (برنامه تمرینی و مصرف مکمل زعفران یا ترکیب آن ها) آغاز شد و با اتمام پروتکل تمرینی (۴۸ ساعت بعد)، آزمودنی ها مجدداً در شرایط مشابه با پیش آزمون (ناشتا)، جهت خونگیری و اندازه گیری های مربوطه به آزمایشگاه مراجعه کردند.

آزمودنی ها در گروه تمرین هوازی و تمرین هوازی+زعفران، سه جلسه در هفته و به مدت ۱۲ هفته تمرینات هوازی را اجرا نمودند. تمرینات هوازی ساعت ۱۶ تا ۱۸ اجرا شد و شامل هشت دقیقه گرم کردن (شامل دویدن های آرام به همراه تمرینات کششی) و هشت دقیقه دویدن با شدت ۷۵ تا ۸۵ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره در جلسه اول بود؛ به گونه ای که هر دو جلسه یک دقیقه به زمان دویدن افزوده شد تا بعد از ۱۲ هفته، به ۲۶ دقیقه رسید. در پنج دقیقه آخر هر جلسه، سرد کردن (شامل دویدن های آرام به همراه تمرینات کششی) صورت گرفت (کهن پور و دیگران، ۲۰۱۷). برای تعیین شدت تمرین از مقیاس ۱۰ ارزشی میزان فشار درک شده بورگ^۱ استفاده شد و زمانی که آزمودنی ها به مقیاس شش یا هفت می رسیدند، ادامه تمرین متوقف و یا شدت آن کاهش پیدا می کرد. مکمل زعفران به مقدار ۲۰۰ میلی گرم پس از صبحانه (به صورت یک کیسول ۲۰۰ میلی گرمی) به همراه ۱۰۰ میلی لیتر آب مصرف گردید. گروه دارونما نیز با همین دستورالعمل، کیسول های مشابه حاوی مالتو دکسترین را مصرف کردند (هوشمند مقدم و دیگران، ۲۰۲۱). قرص های زعفران از شرکت ترونند سینای ایران، فرآوری شده تحت سیستم سلامت و امنیت غذا HACCP و دارای شماره پروانه ۲۰/۱۰۱۳۳ از وزارت بهداشت؛ تهیه شد.

به منظور جداسازی سرم، نمونه های خونی پس از لخته شدن، به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شدند. نمونه ها تا زمان اندازه گیری متغیرها در یخچال ۲۰- درجه سانتی گراد نگه داری شدند. سطوح سرمی $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ با روش الایزا^۴ و با استفاده از کیت های شرکت دیاکلون^۵ فرانسه با درجه حساسیت هشت پیکوگرم

در جمعیت های مختلف سالمندان شهرستان قزوین، تعداد ۴۰ مرد ۶۰ تا ۷۰ ساله با شاخص توده بدن^۱ (BMI) $25/77 \pm 1/20$ کیلوگرم بر متر مربع، به صورت هدفمند و در دسترس، برای شرکت در تحقیق داوطلب شدند. این افراد به طور تصادفی در چهار گروه ۱۰ نفری شامل گروه تمرین هوازی (شرکت در تمرینات هوازی به مدت ۱۲ هفته به همراه مصرف دارونما و بدون مصرف مکمل زعفران)، گروه مکمل زعفران (دریافت مکمل زعفران به مدت ۱۲ هفته و عدم شرکت در تمرینات هوازی)، گروه تمرین هوازی + زعفران (دریافت مکمل زعفران و به صورت همزمان شرکت در تمرینات هوازی در دوره ۱۲ هفته ای)، و نهایتاً گروه دارونما (دریافت کیسول حاوی مالتو دکسترین و شرکت نکردن در برنامه تمرین هوازی) قرار گرفتند. از همه شرکت کنندگان خواسته شد قبل از شروع پروتکل مداخله ای، در یک جلسه توجیهی شرکت کنند. در این جلسه تمام جزئیات برنامه تمرینی و فواید و مضرات احتمالی ناشی از تمرین و مصرف مکمل زعفران توضیح داده شد و در پایان جلسه، همه رضایت نامه آگاهانه کتبی را امضا کردند. برای رعایت اخلاق پژوهش، ضمن گرفتن رضایت از تمام آزمودنی ها، ابتدا به افراد توضیح داده شد که نتایج مطالعه صرفاً برای مقاصد تحقیقی است و به صورت گروهی و بدون ذکر نام افراد منتشر خواهد شد. همچنین شرکت آن ها در مطالعه کاملاً اختیاری بود و اجباری برای انجام تمرینات و آزمون ها وجود نداشت و شرکت کنندگان می توانستند در هر مرحله ای که بخواهند، از مطالعه خارج شوند. همچنین در طی مراحل تمرین با پزشک هماهنگ شد تا در صورت بروز آسیب دیدگی های احتمالی و نیاز به مراقبت و درمان، بدون پرداخت هزینه، درمان لازم انجام شود.

معیارهای ورود به مطالعه شامل مرد بودن، داشتن سن ۶۰ تا ۷۰ سال، توانایی شرکت در جلسات مداخله، ارزیابی توسط پزشک جهت تعیین سلامت عمومی و شرکت در تمرینات هوازی و قرار نداشتن تحت درمان اختلالات شناختی و کسب نمره ۲۵-۱۰ از پرسشنامه بررسی مختصر وضعیت شناختی^۲ (MMSE) بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل غیبت بیش از یک جلسه در تمرینات یا عدم پیروی از برنامه مداخله ای، عدم استقلال در فعالیت های روزانه، آلرژی یا حساسیت به مکمل زعفران، ابتلا به بیماری های مختلف جسمی یا روانی در طول مطالعه، اقدام به مصرف دارو در طول دوره، عدم تمایل برای ادامه شرکت در پژوهش، و روی آوردن به درمان برای انواع

1. Body mass index

3. Borg

5. Diaclone

2. Mini-mental state examination

4. Elisa

برای تفکیک گروه سالم از بیمار تعیین می شود) گزارش شده است (فروغیان و دیگران، ۲۰۰۸). پرسشنامه ها توسط آزمودنی ها و در حضور محقق تکمیل گردید.

به منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده ها، آزمون کولموگروف-اسمیرنوف^۳ مورد استفاده قرار گرفت؛ سپس برای بررسی تغییرات متغیرها در طول زمان و بین چهار گروه، از آزمون تحلیل واریانس آمیخته^۴ (بین گروهی و درون گروهی) و در صورت مشاهده تفاوت معنی دار، از آزمون تعقیبی توکی^۵ بهره برداری گردید. کلیه محاسبات آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ در سطح معنی داری $p < 0/05$ به اجرا درآمد.

یافته ها

در جدول ۱ نتایج آمار توصیفی مربوط به شاخص های ترکیب بدنی، عوامل التهابی و وضعیت شناختی شرکت کنندگان گزارش شده است.

بر میلی لیتر برای $TNF-\alpha$ و درجه حساسیت دو پیکوگرم بر میلی لیتر به برای $IL-1\beta$ ؛ اندازه گیری شد.

وضعیت شناختی نیز از طریق پرسشنامه MMSE مورد اندازه گیری قرار گرفت. این پرسشنامه توسط فولستین^۱ و دیگران (۱۹۷۵) ساخته شده است و دارای ۱۱ جزء شامل آگاهی به زمان و مکان، ثبت اطلاعات، توجه و محاسبه، حافظه، زبان، مهارت های اجرائی، خواندن، نوشتن، و انجام کارهای ظریف می باشد (نیلسون^۲ و دیگران، ۲۰۰۴). در صورتی که آزمودنی در هیچ کدام از حیطه های مذکور مشکل نداشته باشد، امتیازش ۳۰ خواهد شد، در حالی که امتیاز کمتر از ۲۰ نشان دهنده وجود ناتوانی های شناختی عمیق، و امتیاز بین ۲۰ تا ۲۵، بیانگر وجود آسیب های شناختی جزئی می باشد. پایایی این پرسشنامه با روش آلفای کرونباخ ۰/۸۷، حساسیت آن ۹۰ درصد و ویژگی آن ۸۴ درصد (که با ترسیم منحنی ROC نقطه برش ۲۱ با حساسیت ۰/۹۰ و ویژگی ۰/۸۴ به عنوان نقطه برش ایده آل

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار متغیرها در دو زمان قبل و بعد از مداخله

متغیرها	گروه ها	قبل از مداخله	بعد از مداخله
وزن (کیلوگرم)	تمرین + زعفران	$78 \pm 3/80$	$75/10 \pm 6/04$
	تمرین	$76/90 \pm 5/50$	$74/50 \pm 2/75$
	زعفران	$79/40 \pm 6/48$	$79 \pm 5/56$
	دارونما	$78 \pm 5/79$	$78/50 \pm 5/81$
BMI (کیلوگرم/متر مربع)	تمرین + زعفران	$26/48 \pm 2/69$	$25/48 \pm 0/54$
	تمرین	$25/74 \pm 2/86$	$24/95 \pm 0/82$
	زعفران	$25/35 \pm 2/33$	$25/22 \pm 0/61$
	دارونما	$25/32 \pm 2/86$	$25/48 \pm 0/93$
وضعیت شناختی (امتیاز)	تمرین + زعفران	$23/20 \pm 1/68$	$27 \pm 1/76$
	تمرین	$24/50 \pm 1/58$	$26/10 \pm 1/19$
	زعفران	$24/70 \pm 1/05$	$26/20 \pm 0/91$
	دارونما	$26/30 \pm 1/63$	$25/80 \pm 0/63$
$TNF-\alpha$ (پیکوگرم/میلی لیتر)	تمرین	$8/91 \pm 1/10$	$7/13 \pm 1/44$
	زعفران	$8/84 \pm 1/54$	$7/26 \pm 1/21$
	دارونما	$7/06 \pm 1/42$	$7/30 \pm 1/53$
	تمرین + زعفران	$3/81 \pm 0/41$	$2/31 \pm 0/37$
$IL-1\beta$ (پیکوگرم/میلی لیتر)	تمرین	$3/56 \pm 0/56$	$2/89 \pm 0/66$
	زعفران	$3/46 \pm 0/70$	$3/09 \pm 0/67$
	دارونما	$3/01 \pm 0/72$	$3/23 \pm 0/67$

1. Fulestein
2. Nillson

3. Kolmogorov-Smirnov
4. Mixed design analysis of variance

5. Tukey

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس آمیخته بین- درون گروهی مربوط به مقایسه میزان تغییرات متغیرهای وابسته در چهار گروه

متغیرها	مقدار F	مقدار p	اندازه اثر
وزن	۱۳/۳۶	۰/۰۰۱ *	۰/۵۲
BMI	۱۴/۵۰	۰/۰۰۱ *	۰/۵۴
وضعیت شناختی	۱۳/۳۸	۰/۰۰۱ *	۰/۵۲
TNF- α	۱۸/۱۶	۰/۰۰۱ *	۰/۶۰
IL-1 β	۲۶/۸۰	۰/۰۰۱ *	۰/۶۹

* نشانه تفاوت معنی دار بین گروه ها در سطح $p < 0.05$.

وجود نداشت. وضعیت شناختی در سه گروه مداخله در مقایسه با گروه دارونما به طور معنی داری افزایش یافت (جدول ۲)؛ به گونه ای که افزایش وضعیت شناختی در گروه تمرین + زعفران به طور معنی دار بیشتر از دو گروه تمرین و زعفران به تنهایی بود، اما تغییرات وضعیت شناختی بین دو گروه تمرین و زعفران تفاوت معنی داری نداشت (جدول ۳). دو عامل TNF- α و IL-1 β در سه گروه مداخله در مقایسه با گروه دارونما به طور معنی داری کاهش یافتند؛ به گونه ای که کاهش TNF- α و IL-1 β در گروه تمرین + زعفران به طور معنی دار بیشتر از دو گروه تمرین و زعفران به تنهایی بود، اما تغییرات TNF- α و IL-1 β بین دو گروه تمرین و زعفران تفاوت معنی داری نداشت (جدول ۳).

نتایج آزمون تحلیل واریانس آمیخته مربوط به مقایسه میزان تغییرات متغیرهای وابسته در چهار گروه شرکت کننده، در جدول ۲ آورده شده است. این نتایج دال بر آن است که همه متغیرهای اندازه گیری شده دارای تفاوت معنی دار آماری هستند. بنابر نتایج آزمون تعقیبی توکی در خصوص مقایسه جفت گروه ها، در تغییرات وزن، BMI، وضعیت شناختی، TNF- α و IL-1 β چهار گروه در طول زمان نسبت به پیش آزمون، تفاوت معنی داری ($p = 0.001$) مشاهده شد (جدول ۳). دو شاخص وزن و BMI در دو گروه تمرین + زعفران و تمرین در مقایسه با دو گروه زعفران و دارونما به طور معنی دار کاهش یافتند (جدول ۳)؛ در حالی که بین تغییرات وزن و BMI دو گروه تمرین و تمرین + زعفران و نیز دو گروه زعفران و دارونما تفاوت معنی داری

جدول ۳. نتایج آزمون تعقیبی توکی در مورد مقایسه زوجی گروه ها

گروه ها	وزن	BMI	وضعیت شناختی	TNF- α	IL-1 β
تمرین + زعفران / تمرین	۰/۸۵	۰/۷۵	۰/۰۱ *	۰/۰۰۷ *	۰/۰۰۱ *
تمرین + زعفران / زعفران	۰/۰۰۲ *	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۹ *	۰/۰۰۲ *	۰/۰۰۱ *
تمرین + زعفران / دارونما	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *
تمرین / زعفران	۰/۰۱ *	۰/۰۱ *	۰/۹۹	۰/۹۸	۰/۴۶
تمرین / دارونما	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *	۰/۰۱ *	۰/۰۰۲ *	۰/۰۰۱ *
زعفران / دارونما	۰/۴۸	۰/۴۸	۰/۰۲ *	۰/۰۰۶ *	۰/۰۲ *

* نشانه تفاوت معنی دار بین گروه ها در سطح $p < 0.05$.

بحث

افزایش و سطوح TNF- α و IL-1 β کاهش پیدا کرد. نتایج حاضر همچنین نشان داد که با کاهش TNF- α و IL-1 β ، وضعیت شناختی سالمندان بهتر می شود. در خصوص تاثیر زعفران بر وضعیت شناختی پژوهش‌هایی انجام شده است. در مطالعه قدمی و دیگران (۲۰۰۹)، تزریق داخل صفاقی کروسین به مدت ۶ روز متوالی، اثرات تخریبی اسکوپولامین^۱ در روند یادگیری و حافظه موش صحرایی را به صورت وابسته به دوز بهبود بخشید. همچنین در مطالعه خلیلی و دیگران (۲۰۱۲)، استفاده از کروسین به عنوان

اصلی ترین یافته تحقیق حاضر این بود که ۱۲ هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل زعفران موجب افزایش معنی دار وضعیت شناختی و کاهش معنی دار عوامل التهابی (IL-1 β و TNF- α) سالمندان می شود. جالب آن که با انجام تمرین هوازی و مکمل زعفران (به طور توأم)، بهبودی بیشتری در عوامل التهابی و وضعیت شناختی بدن ایجاد گردید. همچنین، بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، با کاهش وزن و BMI سالمندان، وضعیت شناختی آن ها

میزان عوامل التهابی در گروه های تمرین + زعفران و زعفران، به علت وجود مواد آنتی اکسیدانی، و متابولیت کروسیتین و کروسین باشد که در زعفران وجود دارد. با این حال، در این خصوص نیازمند بررسی های دقیق تر و کنترل شده تری در آینده می باشیم.

از سوی دیگر، در پژوهش های مختلف اثر تمرینات ورزشی بر وضعیت شناختی سالمندان مورد بررسی قرار گرفته است. در مورد تمرینات ورزشی و همسو با یافته های حاضر، فارین ها^۴ و دیگران (۲۰۱۵) TNF- α و IL-1 β را در ۲۳ زن تمرین نکرده قبل و بعد از ۱۲ هفته تمرین نوارگردان بدون تغییر در الگوی غذایی مورد ارزیابی قرار داده و کاهش معنی دار سطوح سرمی TNF- α و IL-1 β را پس از تمرین نشان داده اند. طلوعی و دیگران (۲۰۱۹) در پژوهشی به بررسی اثر ۱۰ هفته تمرین هوازی مداومی و مکمل سزامین بر سطوح سرمی IL-6 و IL-1 β در مردان تمرین کرده پرداختند. نتایج آن ها نشان داد که اجرای ۱۰ هفته تمرین مداومی با شدت متوسط، تاثیر مطلوب و تعدیل کننده ای بر سایتوکاین های پیش التهابی IL-6 و IL-1 β دارد؛ اما نقش سزامین به تنهایی و در ترکیب با این نوع تمرین، مورد تأیید قرار نگرفت. با این حال، عیسی نژاد و دیگران (۲۰۱۵) گزارش کرده اند که هشت هفته تمرین استقامتی، به ترتیب منجر به افزایش و کاهش معنی دار TNF- α و IL-1 β می شود. کهن پور و دیگران (۲۰۱۷) تاثیر تمرین ورزشی را بر عوامل التهابی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بررسی و گزارش کرده اند که ورزش منجر به افزایش IL-6 می شود؛ روندی که با مهار TNF- α ، تحریک آنتاگونیست گیرنده IL-1 و در نتیجه، محدود کردن سیگنالینگ IL-1 β ؛ منجر به اثرات ضد التهابی می گردد. در پژوهش حاضر، هم کاهش عوامل التهابی و هم افزایش وضعیت شناختی با تمرین هوازی مشاهده شد. در همین رابطه، میلر^۵ و دیگران (۲۰۱۲) گزارش نموده اند که بین وضعیت شناختی و فعالیت بدنی رابطه معنی دار و مثبتی وجود دارد که می توان آن را به کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، افزایش رگزایی، ترشح نوروتروفین ها^۶ و کاتکولامین ها، و نورونزایی به خصوص در ساختار هیپوکامپ نسبت داد (آدلارد^۷ و دیگران، ۲۰۰۵). اثر بخشی تمرینات هوازی در بهبود عملکرد شناختی از مسیر افزایش سطوح سروتونین، قابل تبیین است. نتایج تحقیقات نشان می دهد که سروتونین و بازگشت آن، در غشای هیپوکامپ و مغز میانی جوندگان به دنبال تمرین حاد افزایش می یابد (میوزن^۸ و دیگران، ۲۰۰۵). همچنین،

تیمار به مدت سه هفته در موش های صحرایی که با تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین بیماری آلزایمر در آن ها القاء شده بود، به طور معنی داری یادگیری، حافظه و مهارت های شناختی فضایی را بهبود بخشید. علاوه بر این، در مطالعه حسین زاده و دیگران (۲۰۱۲) که عصاره زعفران و جزء فعال آن کروسین، به عنوان تیمار انتخاب شده بود، بهبودی نقایص شناختی القاء شده با هیپوپرفیوژن مغزی^۱ در موش های صحرایی حاصل شد. خلیلی و دیگران (۲۰۰۹) نیز ضمن بررسی موش های مدل تجربی آلزایمری، نتایجی مشابه با حسین زاده و دیگران (۲۰۱۲) مشاهده کرده اند. پیشنهاد شده است که اثر مثبت زعفران بر فرآیندهای یادگیری و حافظه، به دلیل فعالیت آنتی اکسیدانی ترکیبات فعال آن می باشد (پاپاندرو^۲ و دیگران، ۲۰۱۱). به نظر می رسد کروسین به عنوان ترکیب و آنتی اکسیدان اصلی در زعفران، علت اصلی بهبودی در وضعیت شناختی سالمندان پس از مصرف زعفران باشد (حسین زاده و دیگران، ۲۰۱۲). در تحقیقی دیگر، سمرقندی و دیگران (۲۰۱۶) ضمن استفاده از متابولیت کروسین زعفران در موش های صحرایی دیابتی شده با استفاده از استرپتوزوسین، عنوان کرده اند که تجویز کروسین زعفران باعث کاهش گلوکز خون می شود. همچنین کروسین، TNF- α و IL-6 را در آئورت موش صحرایی دیابتی ناشی از استرپتوزوسین را کاهش داد (سمرقندی و دیگران، ۲۰۱۶). رضوی و حسین زاده (۲۰۱۵) در مقاله مروری عنوان کرده اند که کروسین زعفران (۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم به صورت گاواژ) باعث کاهش TNF- α و IL-6 می شود. از سوی دیگر و ناهمسو با یافته های تحقیق حاضر، در مطالعه اسپیکر^۳ و دیگران (۲۰۱۴) گزارش شده است که شش هفته دویدن اختیاری بر روی چرخ گردان، موجب تغییر معنی دار مقادیر سرمی TNF- α و IL-6 نمی شود (رت ها در گروه تمرین به مدت شش هفته آزادانه به چرخ گردان دسترسی داشتند). ناهمسویی در این یافته ها، احتمالاً به نوع متفاوت برنامه تمرینی (تمرین اختیاری در مقایسه با تمرین اجباری)، نوع آزمودنی ها (رت در مقایسه با انسان)، مدت کمتر دوره تمرینی (هشت هفته در مقابل دوازده هفته) و همچنین شدت کمتر برنامه تمرینی بر می گردد. با توجه به کاهش عوامل التهابی در اثر مصرف زعفران در پژوهش حاضر، شاید بتوان بهبود وضعیت شناختی سالمندان در اثر مصرف زعفران را به کاهش عوامل التهابی در اثر مصرف این ماده نسبت داد. از طرف دیگر، احتمال دارد که کاهش

1. Cerebral hypoperfusion

2. Papandreou

3. Speaker

4. Farinha

5. Miller

6. Neuritrophins

7. Adlard

8. Meeusen

صورت، بر اساس یافته‌های حاضر، به نظر می‌رسد دو مداخله همزمان مصرف عصاره زعفران و تمرین هوازی، بتواند تاثیر مضاعفی بر کاهش عوامل التهابی و افزایش وضعیت شناختی سالمندان داشته باشد؛ اما همان‌طور که اشاره شد، این پژوهش از جمله محدود مطالعات در این زمینه است و نیازمند بررسی‌های بیشتری در این رابطه می‌باشیم.

نتیجه گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که احتمالاً ترکیب تمرینات هوازی به همراه مصرف مکمل زعفران با کاهش عوامل التهابی و نتیجتاً، بهبود وضعیت شناختی سالمندان همراه است. روند مثبتی که از ایجاد اختلالات شناختی و در نتیجه بیماری آلزایمر در سنین بالا پیشگیری نموده و یا آن را تعدیل می‌نماید. بر این اساس، می‌توان استفاده تلفیقی دو روش تمرین هوازی و مصرف مکمل زعفران را برای افراد سالمند پیشنهاد کرد. با این حال، بهتر است نقش دیگر واسطه‌های التهابی نیز در پژوهش‌های آینده مورد بررسی توجه قرار گیرد.

تعارض منافع

بین نویسندگان مقاله تعارض منافی وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

مقاله حاضر بر اساس یافته‌های پایان نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی نگاشته شده است و بدینوسیله از سالمندانی که در این تحقیق شرکت کردند و همه افرادی که به نحوی در اجرای تحقیق حاضر سهیم بوده‌اند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

یک دوره تمرینی (روزانه ۳۰ دقیقه شنا به مدت چهار هفته) سنتز و متابولیسم سروتونین در غشای مغز و ساقه مغز را افزایش داد (دی^۱ و دیگران، ۲۰۱۲). نتایج پژوهش‌های انجام شده روی نمونه‌های انسانی از جمله مردان مبتلا به افسردگی نشان داده که تمرینات هوازی به مدت ۸ تا ۱۲ هفته، با تناوت سه تا چهار جلسه در هفته، به مدت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه‌ای در هر جلسه که با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب به اجرا درآمده؛ سطوح پلاسمایی سروتونین را افزایش می‌دهد (همت فر و دیگران، ۲۰۱۲). در یک جمع بندی می‌توان چنین عنوان نمود که اثربخشی تمرینات هوازی در بهبود عملکرد شناختی ممکن است به واسطه افزایش سروتونین در بخش‌هایی از مغز که مسؤل عملکرد شناختی در انسان است، ایجاد شود. تاثیر مصرف زعفران همراه با تمرین بر عوامل التهابی و وضعیت شناختی، تاکنون کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. با مروری بر مطالعات انجام شده به این نتیجه می‌رسیم که تمرینات ورزشی و عصاره زعفران، با سازوکاری متفاوت موجب بهبود عملکرد شناختی و کاهش عوامل التهابی می‌شوند. سازوکارهای متعددی در رابطه با تاثیرات ورزش، زعفران و مواد تشکیل دهنده زعفران در بهبود عملکرد شناختی و کاهش عوامل التهابی ذکر شده است؛ اما با بررسی مطالعات مشخص می‌شود که احتمالاً زعفران از طریق افزایش سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی و ورزش از طریق افزایش سطوح سروتونین در مغز یا ساقه مغزی و تحریک سیناپسی در هیپوکامپ، منجر به کاهش TNF- α و IL-1 β و بهبود عملکرد شناختی می‌گردند. در هر

منابع

- Adlard, P.A., Perreau, V.M., Pop, V., & Cotman, C.W. (2005). Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 25, 4217-4221.
- Brenner, I.K., Natale, V.M., Vasilious, P., Moldoveanu, A.I., Shek, P.N., & Shepherd, R.J. (2009). Impact of three different types of exercise on components of inflammatory response. *European Journal Applied Physiology*, 80, 452-60.
- Espinosa-Aguirre, J., & Abdullaev, F. (2004). Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials. *Cancer Detection and Prevention*, 28(6), 426-432.
- Farinha, J. B., Steckling, F. M., Stefanello, S. T., Cardoso, M. S., Nunes, L. S., Barcelos, R. P., ... & Soares, F. A. A. (2015). Response of oxidative stress and inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome. *Sports Medicine-Open*, 1(1), 1-10.
- Foroghan, M., Jafari, Z., Shirinbayan, P., Ghaemmagham Farahani, Z., & Rahgozar, M. (2008). Validation of mini- mental state examination (MMSE) in The elderly population of tehran. *Advanced Cognitive Science Journal*, 10(2), 29-37. [In Persian]

- Ghadami, M.R., & Pourmotabbed, A. (2009). The effect of Crocin on scopolamine induced spatial learning and memory deficits in rats. *Iranian Journal Physiology and Pharmacology*, 173(1), 112-115. [In Persian]
- Gholami, M., Dehghankar, L., & Ghazalian, F. (2020). Effects of 8 weeks combined training along with Zataria Multiflora supplement ingestion on serum levels of MCP-1 and insulin resistance in overweight men. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 8(16), 34-46. [In Persian]
- Greig, N.H., Mattson, M.P., Perry, T., Chan, S.L., Giordani, T., Sambamurti, K., ... & Lahiri, D.K. (2004). New therapeutic strategies and drug candidates for neurodegenerative diseases: p53 and TNF- α inhibitors, and GLP-1 receptor agonists. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1035(1), 290-315.
- Ha, I. (2009). Mild cognitive impairment (MCI): Pathogenesis and treatments. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 7(1), 3-8.
- Hematfar, A., Shahsavari, A., & Mousavi, S.R. (2012). The effect of eight weeks of selected aerobic exercise on the depression and serum serotonin concentration in depressed female university students. *Journal of Sport Biosciences*, 13, 51-62. [In Persian]
- Hooshmand-Moghadam, B., Eskandari, M., Shabkhiz, F., Mojtahedi, S., & Mahmoudi, N. (2021). Saffron (*Crocus sativus* L.) in combination with resistance training reduced blood pressure in the elderly hypertensive men. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(8), 3255-3267.
- Hosseinzadeh, H., Sadegnia, H.R., Motamedshariaty, V., Ghaeni, F.A., & Mohajeri, S.A. (2012). Effects of saffron (*Crocus sativus* L.) and its active constituent, crocin, on recognition and spatial memory after chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Phytotherapy Research*, 26(3), 381-386. [In Persian]
- Isanejad, A., Saraf, Z. H., Mahdavi, M., Gharakhanlou, R., Shamsi, M. M., & Paulsen, G. (2015). 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*, 73(2), 302-308.
- Jiang, H., Hampel, H., Prvulovic, D., Wallin, A., Blennow, K., Li, R., & Shen, Y. (2011). Elevated CSF levels of TACE activity and soluble TNF receptors in subjects with mild cognitive impairment and patients with Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 6(1), 1-8.
- Kamalipour, M., & Akhondzadeh, S. (2011). Cardiovascular effects of Saffron: An evidence-based review. *Journal of Tehran University Heart Center*, 6(2), 59-61. [In Persian]
- Karamian, R., Mohammadian, A., Hassanimoghadam, E., Alizadeh, L., Abdali, N., Keshvari, M., ... & Beyranvand, K. (2015). Identification and comparison of the yield and composition of essential oil constituents of four *Eucalyptus* species adapted to the climatic conditions of Khorramabad. *Journal Hermed Pharmacology*, 4(1), 25-28. [In Persian]
- Khalili, M., & Hamzeh, F. (2010). Effects of active constituents of *Crocus sativus* L. Crocin on Streptozocin-induced model of Sporadic Alzheimer's disease in male rats. *Iranian Biomedical Journal*, 14(1), 59-65. [In Persian]
- Knudsen, S.H., & Pedersen, B.K. (2015). Targeting inflammation through a physical active lifestyle and pharmaceuticals for the treatment of type 2 diabetes. *Current Diabet Reports*, 15(10), 82.
- Kohanpour, M.A., Peeri, M., & Azarbayjani, M.A. (2017). The effects of aerobic exercise with lavender essence use on cognitive state and serum brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with mild cognitive impairment. *Journal Hermed Pharmacology*, 6(2), 80-84. [In Persian]

- Meeusen, R., & De Meirleir, K. (2005). Exercise and brain neurotransmission. *Sports Medicine*, 20(3), 160-88.
- Melnyk, J.P., Wang, S., & Marcone, M.F. (2010). Chemical and biological properties of the world's most expensive spice: Saffron. *Food Research International*, 43(8), 1981-1989.
- Miller, D. I., Taler, V., Davidson, P. S., & Messier, C. (2012). Measuring the impact of exercise on cognitive aging: methodological issues. *Neurobiology of Aging*, 33(3), 622-e29.
- Modaresi, M., & Messripour, M., Marghmaleki, M. (2009). Effect of saffron extract on electrophoretic pattern of serum proteins in the male mice. *Scientific Journal Kurdistan University of Medical Sciences*, 13(4), 23-9. [In Persian]
- Nillson, J., Parker, M.G., & Kabir, Z.N. (2004). Assessing health-related quality of life among older people in Rural Bangladesh. *Journal of Trans Cultural Nursing*, 15(4), 298-307.
- Papandreou, M.A., Tsachaki, M., Efthimiopoulos, S., Cordopatis, P., Lamari, F. N., & Margaritis, M. (2011). Memory enhancing effects of saffron in aged mice are correlated with antioxidant protection. *Behavioural Brain Research*, 219(2), 197-204.
- Pitsikas, N. & Sakellaridis, N., (2006). Crocus sativus L. extracts antagonize memory impairments in different behavioural tasks in the rat. *Behavioural Brain Research*, 173(1), 112-115.
- Sadeghlu, R. (2009). Population and development in Iran: Dimensions and challenges Tehran. *National Population Studies & Comprehensive Management Institute*, 2(3), 43-53. [In Persian]
- Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., & Farkhondeh, T. (2016). Crocin attenuate tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in streptozotocin-induced diabetic rat aorta. *Cytokine*, 88, 20-28. [In Persian]
- Shati, A., Elsaid, F., & Hafez, E. (2011). Biochemical and molecular aspects of aluminium chloride-induced neurotoxicity in mice and the protective role of Crocus sativus L. extraction and honey syrup. *Neuroscience*, 175(23), 66-74.
- Speaker, K.J., Cox, S.S., Paton, M.M., Serebrakian, A., Maslanik, T., Greenwood, B.N., & Fleshner, M. (2014). Six weeks of voluntary wheel running modulates inflammatory protein (MCP-1, IL-6, and IL-10) and DAMP (Hsp72) responses to acute stress in white adipose tissue of lean rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, 39, 87-98.
- Swardfager, W., Lanctôt, K., Rothenburg L., Wong, A., Cappell, J., & Herrmann, N. (2010). A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 68, 930-941.
- Tolouei azar, G., Saberi, Y., Tofighi, A. & Ghorbanian, B. (2020). Effects of 10 weeks of continuous aerobic training and Sesamin supplementation on serum levels of Interleukin-6 and Interleukin-1 Beta in trained men. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 8(16), 8-19. [In Persian]
- Zafer, S., Aldhehri, W., & AL-Bishri, H. (2017). Saffron (Crocus Sativus) ameliorates Tnbc-induced colitis in rats via downregulation of inflammatory cytokines TNF- α and IL-10, caspases-3 gene expression and oxidative stress in experimental rats. *Pharmaceutical Sciences*, 7, 1-9.