

The Effect of Curcumex Supplement (Containing Turmeric, Ginger, and Black Pepper Extract) on Clinical Manifestations and Laboratory Findings of Patients with COVID-19

Rova Ghasemian¹,
Masoud Alivali²,
Seyed Hossein Mehravaran³,
Iradi Maleki⁴,
Hossein Mohammadi⁵,
Ali Asghar Hemmati⁶,
Sara Bavat⁷,
Saber Palar⁵,
Gholamreza Houshmand^{8,9}

¹ Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Department of Internal Medicine, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Medical Student, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Professor, Department of Pharmacology, Marine Pharmaceutical Sciences Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

⁷ Resident in Internal Medicine, Gut and Liver Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁸ Assistant Professor, The Health of Plant and Livestock Products Research Center, Department of Pharmacology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁹ Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 7, 2023; Accepted January 30, 2024)

Abstract

Background and purpose: Covid-19 is the name of the disease caused by the new SARS-Cov-2 virus. Thus far, numerous non-specific therapies have been employed for this viral infection, however, the majority of these medications have proven to be ineffective and have been correlated with a multitude of adverse effects for patients. Therefore, the use of medicinal plants has received a lot of attention. The current study aims to investigate the effects of the supplemental drug Curcumex on the healing process in outpatients with COVID-19.

Materials and methods: The present study, which is a double-blind randomized controlled clinical trial, was conducted on outpatients with covid-19 which has the code of ethics number IR.MAZUMS.REC.1400.593 from Mazandaran University of Medical Sciences. The inclusion criteria for this study include patients who had a ground glass appearance in the CT scan of the chest, the presence of clinical symptoms such as dry cough, shortness of breath, fever, weakness, diarrhea, headache, runny nose, or having a history of contact with a corona patient or recent travel to High-risk areas and people who had a positive PCR result in the nasopharyngeal swab were defined. Curcumex is a new herbal medicine that contains a combination of black pepper, turmeric, and ginger. Black pepper is hot in nature and has astringent, anti-bloating, and digestive properties. Antioxidant and anti-inflammatory effects have been reported for this plant, which can be useful in COVID-19 disease. The sample size was equal to 60 people who were divided into 2 intervention and control groups of 30 people. Both groups received routine medications prescribed for outpatients. In addition to these treatments, one group received curcumex (containing 170 mg of ginger, 4 mg of black pepper, and 340 mg of turmeric) daily, and the control group received a placebo.

Results: The results of the current study indicated that the average duration of all clinical symptoms measured in this study was significantly less in the intervention group than in the control group (shortness of breath: 2.13 days vs. 3.66 days; cough: 4 days vs. 7.6 days; Gastrointestinal symptoms: 0.73 days vs. 2.21 days and myalgia: 4.1 days vs. 9.2 days). Also, these results show that the average body temperature before the start of the intervention in the intervention group was 38.32 degrees Celsius and 38.17 degrees Celsius in the control group. This rate 5 day after the start of the study in the intervention group was significantly lower than the control group (37.46 degrees Celsius vs. 37.92). The average oxygen saturation before the intervention was 94.76% in the intervention group and 95.63% in the control group. This amount 5 day after the start of the study in the intervention group was significantly higher than the control group (97.16% vs. 96.1%) (Table 2). to the control group. The results of this study showed that the average number of lymphocytes after the intervention in the intervention group increased significantly compared to the control group (1544.46 in the intervention group and 1132.58 in the control group).

Conclusion: This study showed that daily consumption of Curcumex drug as a supplement along with other routine treatments of COVID-19 disease has a positive effect on the recovery process of the disease shortens the course of clinical symptoms, reduces inflammatory markers by a quarter, and corrects lymphopenia. The duration of clinical symptoms, including shortness of breath, cough, myalgia, and gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 who have been treated with Curcomex has significantly decreased. Furthermore, these results indicated that the recovery of fever and hypoxemia (decreased hemoglobin oxygen saturation) in the intervention group was faster than the placebo group and was significantly less than the group of patients who received a placebo.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20230125057216N1)

Keywords: COVID-19, Curcumex supplement, clinical manifestations, laboratory findings, turmeric, ginger, black pepper

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 33 (229): 70-74 (Persian).

Corresponding Author: Gholamreza Houshmand - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: Dr.houshmand_pharmaco@yahoo.com)

اثر مکمل یاری کورکومکس (حاوی عصاره زردچوبه، زنجبیل و فلفل سیاه) بر تظاهرات بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی بیماران مبتلا به کووید-۱۹

رویا قاسمیان^۱
مسعود علیایی^۲
حسین مهرآوران^۳
ایرج ملکی^۴
حسین محمدی^۵
علی اصغر همتی^۶
سارا بیات^۷
صابر پالار^۴
غلامرضا هوشمند^{۹*}

چکیده

سابقه و هدف: کووید-۱۹ نام بیماری حاصل از ویروس نوپدید SARS-CoV-2 می‌باشد. تاکنون درمان‌های غیر اختصاصی زیادی در مورد این ویروس به کار برده شده است؛ اما اکثر این داروها اثربخش نبوده و با عوارض زیادی برای بیماران همراه بوده است. از این رو استفاده از گیاهان دارویی مورد توجه بسیار قرار گرفته است. این مطالعه با هدف بررسی اثرات مکمل یاری داروی کورکومکس بر روند بهبودی بیماری در بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر که یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل‌شده دو سوکور است؛ بر روی بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ انجام گرفت. معیارهای ورود به این مطالعه شامل، بیمارانی که در سی‌تی‌اسکن قفسه سینه نمای ground glass داشتند، وجود علائم بالینی مانند سرفه خشک، تنگی نفس، تب، ضعف، اسهال، سردرد، آبریزش بینی یا داشتن سابقه تماس با بیمار کرونایی یا مسافرت اخیر به مناطق پرخطر و افرادی که در سواب نازوفارنکس بررسی شده در PCR نتیجه مثبت داشتند؛ بوده است. کورکومکس یک داروی گیاهی شامل ترکیبی از فلفل سیاه، زردچوبه و زنجبیل می‌باشد. فلفل سیاه دارای طبیعت گرم می‌باشد و خواص قابض، ضد نفخ و محرک دستگاه گوارش دارد. برای این گیاه اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی گزارش شده است که در بیماری کووید-۱۹ می‌تواند مفید واقع شود. حجم نمونه برابر با ۶۰ نفر بود که در ۲ گروه ۳۰ نفره مداخله و کنترل قرار گرفتند. هر دو گروه داروهای روتین تجویز شده برای بیماران سرپایی را دریافت کردند. یک گروه علاوه بر این درمان‌ها کورکومکس (حاوی ۱۷۰ میلی گرم زنجبیل، ۴ میلی گرم فلفل سیاه و ۳۴۰ میلی گرم زردچوبه) روزانه و گروه کنترل پلاسبو دریافت کرد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه فعلی بیانگر آن بود که میانگین طول مدت تمام علائم بالینی مورد سنجش این مطالعه به‌طور معنی‌داری در گروه مداخله کم‌تر از گروه کنترل بوده است (تنگی نفس: ۲/۱۳ روز در مقابل ۳/۶۶ روز، سرفه: ۴ روز در مقابل ۷/۶ روز، علائم گوارشی: ۰/۷۳ روز در مقابل ۲/۲۱ روز و میالژی: ۴/۱ روز در مقابل ۹/۲ روز). هم‌چنین این نتایج نشان می‌دهد میانگین دمای بدن قبل از شروع مداخله در گروه مداخله ۳۸/۳۲ درجه سانتی‌گراد و در گروه کنترل ۳۸/۱۷ درجه سانتی‌گراد بوده است. این میزان ۵ روز پس از شروع مطالعه در گروه مداخله به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه کنترل بوده است (۳۷/۴۶ درجه سانتی‌گراد در مقابل ۳۷/۹۲). میانگین اشباع اکسیژن قبل از شروع مداخله در گروه مداخله ۹۴/۷۶ درصد و در گروه کنترل ۹۵/۶۳ درصد بود. این میزان ۵ روز پس از شروع مطالعه در گروه مداخله به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه کنترل بوده است (۹۷/۱۶ درصد در مقابل ۹۶/۱ درصد) روند کاهش مارکرهاي التهابی (ESR و CRP) در گروه مداخله شدت بیش‌تری نسبت به گروه کنترل داشت. نتایج این مطالعه نشان داد میانگین تعداد لنفوسیت پس از مداخله در گروه مداخله به‌طور معنی‌داری افزایش بیش‌تری نسبت به گروه کنترل داشت (۱۵۴۴/۴۶ در گروه مداخله و ۱۱۳۲/۵۸ در گروه کنترل).

استنتاج: این مطالعه نشان داد، مصرف روزانه یک نوبت از داروی کورکومکس به‌عنوان یک مکمل در کنار سایر درمان‌های روتین بیماری کووید-۱۹ تأثیر مثبتی بر روند بهبود بیماری داشته و باعث کوتاه شدن سیر علائم بالینی، کاهش سریع‌تر مارکرهاي التهابی و تصحیح لنفوپنی می‌شود. طول دوره علائم بالینی شامل تنگی نفس، سرفه، میالژی و علائم گوارشی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که تحت درمان با داروی کورکومکس قرار گرفته‌اند به‌طور مشخصی کاهش پیدا کرد. هم‌چنین این نتایج نشان داد که سیر بهبود تب و هایپوکسمی (کاهش اشباعیت هموگلوبین از اکسیژن) در گروه مداخله سریع‌تر از گروه پلاسبو بوده است و به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروهی از بیماران بود که پلاسبو دریافت کردند.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT20230125057216N1

واژه های کلیدی: کووید-۱۹، مکمل کورکومکس، تظاهرات بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی، زردچوبه، زنجبیل، فلفل سیاه

موفق مسئول: غلامرضا هوشمند - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: Dr.houshmand_pharmaco@yahoo.com

۱. استاد، گروه عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استاد، گروه داخلی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۶. استاد، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات علوم دارویی دریایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۷. دستیار تخصصی بیماری های داخلی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۸. استادیار، مرکز تحقیقات فراورده های گیاهی و دامی، گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۹. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۸/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۸/۲۰ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۱۱/۱۰

مقدمه

کووید-۱۹ نام بیماری حاصل از ویروس SARS-CoV-2 می باشد که در ۲۰۱۹ در ووهان چین گزارش شد (۱). سبب نارسایی حاد تنفسی (ARDS) می شود و توانایی انتشار گسترده ای دارد (۲،۳). علائم آن سرفه خشک، ضعف و بی حالی، تنگی نفس، تب و علائم گوارشی می باشد (۴). استفاده از گیاهان دارویی برای درمان آن مورد توجه قرار گرفته است، زیرا فاقد عوارض جانبی یا عوارض کمتری می باشند (۵). کورکومکس یک داروی گیاهی ترکیبی که فرمولاسیون آن در دانشکده داروسازی اهواز ساخته شده است. اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی فلفل سیاه (*piper nigrum linn*) و زردچوبه (*curcuma longa linn*) تایید شده است (۹-۶). هدف از مطالعه فعلی بررسی اثرات مکمل یاری داروی کورکومکس بر روند بهبودی بیماری در بیماران کووید-۱۹ می باشد.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده دوسو کور (IRCT20230125057216N1) است و دارای کد اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی مازندران به شماره ی IR.MAZUMS.REC.1400.593 می باشد. مطالعه به مدت یک ماه با حجم نمونه ۳۰ نفر در هر گروه انجام شد (۱۰). هر دو گروه داروهای روتین تجویز شده شامل زینک ۷۵-۱۰۰ روزانه، ویتامین د ۳ دز ۲۰۰۰-۴۰۰۰ روزانه، مونته لوکاست ۱۰ میلی گرم روزانه و شربت برم هگزین ۸ میلی گرم روزانه دریافت کردند. یک گروه علاوه بر این درمان ها کپسول کورکومکس روزانه و گروه کنترل پلاسبو دریافت کرد. عصاره گیاهان با دستگاه پلتایزر به شکل گرانول درآمده و در کپسول پر شد.

تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی های آماری در این مطالعه توسط نرم افزار SPSS با آزمون های مجذور کای و تی مستقل برای مقایسه ی متغیرهای بین دو گروه

استفاده شد. سطح معنی داری (P-value) از نظر آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها و بحث

در این مطالعه ۱۷ نفر مرد و ۱۴ نفر زن در گروه مداخله و ۱۵ مرد و ۱۵ زن در گروه کنترل حضور داشتند. میانگین سنی در گروه مداخله $38/8 \pm 15/8$ سال و در گروه کنترل $39/3 \pm 14/1$ سال بود. اختلاف دو گروه از نظر متغیرهای دموگرافیک معنی دار نبود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: متغیرهای دموگرافیک

میانگین سن	گروه مداخله	گروه کنترل	سطح معنی داری
مرد	۱۷	۱۵	۰/۸۹
زن	۱۳	۱۵	۰/۶۰

مارکرهای التهابی قبل از شروع مداخله در هر دو گروه افزایش یافته بودند و در انتها به طور معنی داری در گروه مداخله پایین تر از گروه کنترل بوده است. میانگین تعداد لنفوسیت در گروه مداخله به طور معنی داری افزایش بیش تری نسبت به گروه کنترل داشت. هم چنین میانگین تعداد نوتروفیل های خون به طور معنی داری در گروه مداخله کم تر از گروه کنترل بود (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: مارکرهای آزمایشگاهی

سطح معنی داری	گروه مداخله	گروه کنترل	
	انحراف معیار $\pm$ میانگین	انحراف معیار $\pm$ میانگین	
	قبل	۷۳۷/۶۰ $\pm$ ۴۳۹/۵۴	۱۲۹/۰۱۴ $\pm$ ۷۸۷
LYMPH	بعد	۱۵۴۴/۴۶ $\pm$ ۸۶/۲۴	۱۱۳۲/۵۸ $\pm$ ۸۰۵/۸۶
	قبل	۴۴۳۲/۳۲ $\pm$ ۲۴۲۹/۱۷	۵۸۰۴/۱۴ $\pm$ ۳۳۳۶/۷
NEUT	بعد	۳۹۳۸/۶۴ $\pm$ ۱۱۲۰/۸۹	۴۹۱۸/۳۲ $\pm$ ۱۸۹۷/۹۵
	قبل	۳۵/۳۳ $\pm$ ۱۱/۰۲	۳۰/۵۶ $\pm$ ۸/۴۳
ESR	بعد	۱۷/۶۸ $\pm$ ۹/۸۱	۳۲/۳۰ $\pm$ ۸/۱
	قبل	۱۷/۸۶ $\pm$ ۲/۸۴	۱۷/۰۳ $\pm$ ۳/۲
CRP	بعد	۳/۶۰ $\pm$ ۰/۹۶	۸/۴۰ $\pm$ ۲/۵۹
	قبل	۱۹/۹۰ $\pm$ ۶/۸۵	۲۱/۲۳ $\pm$ ۶/۲۵
BUN	بعد	۲۱/۴۶ $\pm$ ۶/۲۴	۲۱/۴۳ $\pm$ ۵/۵
	قبل	۰/۸۲ $\pm$ ۰/۲۶	۰/۹۵ $\pm$ ۰/۳۱
Cr	بعد	۰/۸۹ $\pm$ ۰/۲۶	۰/۹۶ $\pm$ ۰/۳۲
	قبل	۲۹/۸۳ $\pm$ ۱۲/۸۶	۲۷/۶۶ $\pm$ ۱۴/۱۱
AST	بعد	۳۱/۵۳ $\pm$ ۱۱/۶۱	۳۱/۶۶ $\pm$ ۱۴/۳۳
	قبل	۳۰/۴۶ $\pm$ ۱۵/۰۰	۲۷/۹۳ $\pm$ ۱۴/۶
ALT	بعد	۳۱/۴۳ $\pm$ ۱۴/۴۵	۳۱/۶۰ $\pm$ ۱۳/۱۵

کووید-۱۹ موجب تسریع کاهش دو مارکر التهابی ESR و CRP می‌گردد (۱۷). هم‌چنین مطالعه صدیق و همکاران بر روی فلفل سیاه و مطالعه یاسر خواجه و همکاران بر روی زنجبیل نشان داد این دو ماده دارای خواص ضد التهابی می‌باشند (۱۸، ۱۹). طبق نتایج، کورکومکس به‌طور معنی‌داری سیر بهبود لنفونی را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ سرعت بخشیده است. منطبق با نتایج مطالعه حاضر در مطالعه‌ی مهرناز شجاعی و همکاران که در سال ۲۰۲۳ منتشر شد، مصرف کورکومین سبب بهبودی لنفونی و افزایش تعداد لنفوسیت‌های خون گشته است (۱۴). براساس یافته‌های حاصل از این مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مصرف روزانه یک نوبت از داروی کورکومکس در کنار سایر درمان‌های روتین بیماری کووید-۱۹ قادر است نقش مثبتی را در بهبود علائم بالینی و مارکرهای آزمایشگاهی این بیماران ایفا کند.

جدول شماره ۳: شاخص‌های کلینیکال

معنی‌داری	گروه مداخله		سطح
	انحراف معیار $\pm$ میانگین	انحراف معیار $\pm$ میانگین	
۰/۰۱	۶۶/۳ $\pm$ ۳/۲	۱۳/۲ $\pm$ ۳/۱	تنگی نفس (روز)
۰/۰۰	۶/۷ $\pm$ ۷/۲	۴ $\pm$ ۳/۱	سرفه (روز)
۰/۰۳	۰/۶ $\pm$ ۲/۱	۷/۲ $\pm$ ۳/۱	علائم گوارشی (روز)
۰/۰۰	۹/۲ $\pm$ ۴/۸	۴/۱ $\pm$ ۲/۷	میالژی (روز)
۰/۰۲	۳۸/۱۷ $\pm$ ۰/۵۸	۳۲/۳۸ $\pm$ ۶۶/۰	دمای بدن (درجه سلسیوس)
۰/۰۰	۳۷/۹۲ $\pm$ ۰/۴۲	۳۷/۴۶ $\pm$ ۰/۳	قبل
			بعد
۰/۰۲	۹۵/۶۳ $\pm$ ۱/۱۸	۹۴/۷۶ $\pm$ ۰/۸۹	درصد اشباع هموگلوبین از اکسیژن
۰/۰۱	۹۶/۱ $\pm$ ۰/۷	۹۷/۱۶ $\pm$ ۰/۵	قبل
			بعد

سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۲۰۲۰ بیماری جدید را، کووید-۱۹ (COVID-19) نامگذاری کرد که درمان آن با استفاده از گیاهان دارویی مورد توجه قرار گرفته است (۵، ۱۱، ۱۲). این مطالعه اولین کارآزمایی بالینی (RCT) می‌باشد که به بررسی اثرات کورکومکس بر بیماری کووید-۱۹ می‌پردازد. نتایج نشان داد که سیر بهبود تب و هایپوکسمی در گروه مداخله سریع‌تر از گروه پلاسبو بوده است (جدول شماره ۳). مشابه با نتایج مطالعه حاضر، در مطالعه نیلوفر صابر مقدم و همکاران و هم‌چنین نتایج مطالعه مهرناز شجاعی و همکاران، سرعت بهبود علائم بالینی کووید-۱۹ در گروهی که تحت درمان با کورکومین بوده‌اند؛ بیش‌تر از گروه کنترل بوده است و هم‌چنین مصرف کورکومین منجر به افزایش سریع‌تر درصد اشباع هموگلوبین از اکسیژن در گروه دریافت‌کننده‌ی کورکومین گشته است (۱۳، ۱۴). نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد روند کاهش دو مارکر التهابی در گروهی از بیماران که تحت درمان با کورکومکس قرار داشتند به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه پلاسبو بیش‌تر بود. به‌طور مشابهی در مطالعه علی‌اصغر همتی و همکاران نشان داده شد؛ مصرف کورکومکس سبب کاهش ESR و مهار واسطه‌های التهابی خواهد شد (۱۵، ۱۶). هم‌چنین در مطالعه فاطمه نائینی و همکاران که نتایج آن در سال ۲۰۲۲ منتشر شد نشان می‌دهد که کورکومین در بیماران

References

- 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. *Lancet* 2020; 395(10226): 809-815.
- 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; 295(3): 715-721.
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020; 27(2): taaa021.
- Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020;

- 69(6): 1002-1009.
5. Barrett B, Kiefer D, Rabago D. Assessing the risks and benefits of herbal medicine: an overview of scientific evidence. *Altern Ther Health Med* 1999; 5(4): 40-49.
 6. Ahmad N, Fazal H, Abbasi BH, Farooq S, Ali M, Khan MA. Biological role of *Piper nigrum* L.(Black pepper): A review. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012; 2(3): S1945-S1953.
 7. Jeena K, Liju VB, Umadevi N, Kuttan R. Antioxidant, anti-inflammatory and antinociceptive properties of black pepper essential oil (*Piper nigrum* Linn). *J Essent Oil-Bear Plants* 2014; 17(1): 1-12.
 8. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(7): 1059-1063.
 9. Krup V, Prakash LH, Harini A. Pharmacological activities of turmeric (*Curcuma longa* Linn): a review. *J Homeop Ayurv Med* 2013; 2(133): 2167-1206.
 10. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(1): 105949.
 11. Escalera-Antezana JP, Lizon-Ferrufino NF, Maldonado-Alanoca A, Alarcón-De-la-Vega G, Alvarado-Arnez LE, Balderrama-Saavedra MA, et al. Clinical features of the first cases and a cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Bolivia imported from Italy and Spain. *Travel Med Infect Dis* 2020; 35: 101653.
 12. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 323(18): 1824-1836.
 13. Saber-Moghaddam N, Salari S, Hejazi S, Amini M, Taherzadeh Z, Eslami S, et al. Oral nano-curcumin formulation efficacy in management of mild to moderate hospitalized coronavirus disease-19 patients: An open label nonrandomized clinical trial. *Phytother Res* 2021; 35(5): 2616-2623.
 14. Shojaei M, Foshati S, Abdi M, Askari G, Sukhorukov VN, Bagherniya M, Sahebkar A. The effectiveness of nano-curcumin on patients with COVID-19: A systematic review of clinical trials. *Phytother Res* 2023; 37(4): 1663-1677.
 15. Hemmati AA, Rajaei E, Houshmand G, Fakhroddin M, Dargahi-MalAmir M, Hesam S, et al. Study the effects of anti-inflammatory curcumex capsules containing three plants (ginger, curcumin and black pepper) in patients with active rheumatoid arthritis. *IIOAB J* 2016; 7: 389-392.
 16. Houshmand H, Abounoori M, Ghaemi R, Bayat S, Houshmand G. Ten-year-old boy with atypical COVID-19 symptom presentation: A case report. *Clin Case Rep* 2021; 9(1): 304-308.
 17. Naeini F, Tutunchi H, Razmi H, Mahmoodpoor A, Vajdi M, Sefidmooye Azar P, et al. Does nano-curcumin supplementation improve hematological indices in critically ill patients with sepsis? A randomized controlled clinical trial. *J Food Biochem* 2022; 46(5): e14093.
 18. Butt MS, Pasha I, Sultan MT, Randhawa MA, Saeed F, Ahmed W. Black pepper and health claims: a comprehensive treatise. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013; 53(9): 875-886.
 19. Khajebishak Y, Yaghchian M, Mohajeri M, Payahoo LJJI, Medicine IT. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of its therapeutic uses based on the perspective of modern science and traditional Persian medicine. *JITM* 2018; 9(3): 239-250.