



مروری بر سمیت ارگانی و عوارض بالینی ناشی از زعفران

امید مهرپور^۱، طاهره فرخنده^۲، محمد ابراهیم روان بخش^۲، امیر حسین ابراهیمی^۲، سعید سمرقندیان^{۳*}

۱- دانشیار، مرکز دارو و سم شناسی راک، دنور، آمریکا

۲- مرکز تحقیقات مسمومیت ها و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۴- دانشیار، گروه علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

مقاله مروری

چکیده

مقدمه

زعفران گیاهی چند ساله متعلق به خانواده زنبق می باشد که از دیرباز در طب سنتی به عنوان دارویی موثر جهت درمان بیماری های چشمی، سیستم عصبی، گوارشی، کلیوی، قلبی عروقی، تنفسی و تولیدمثلی مورد استفاده می باشد. تحقیقات فارماکولوژیک اثرات آنتی اکسیدانی، ضدالتهابی و آنتی آپوپتوسیس (مرگ پیش بینی شده) زعفران و موادموثره آن را نشان داده اند. با این وجود، گزارشاتی مبنی بر اثرات سمی زعفران و مواد موثره آن (کروسین، کروسیتین، سافرانال) ارائه گردیده است. مطالعه حاضر مروری بر مستندات علمی موجود در زمینه اثرات سمی زعفران و مواد موثره آن می باشد.

مواد و روش ها

به منظور ارزیابی اثرات سمی و عوارض جانبی زعفران و مواد موثره آن مقالات انگلیسی در پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Google Scholar با کلمات کلیدی Crocus sativus، saffron، safranal، toxicity، crocetin، crocin، microcrocine موجود تا ۲۰۱۹ میلادی جستجو گردید.

یافته ها

مطالعه حاضر اطلاعات طبقه بندی شده در مورد اثرات سمیت ارگانی زعفران و مواد موثره آن و همچنین عوارض جانبی آن در انسان ارائه می دهد. نتایج این پژوهش نشان داد دوزهای درمانی زعفران و مواد موثره آن در دوزهای درمانی در مطالعات بالینی و تجربی عوارض سمی ایجاد نمی کنند.

نتیجه گیری

با توجه به محدودیت های مطالعات انجام شده در زمینه اثرات سمی زعفران و مواد موثره آن در انسان، ایمنی این گیاه نامشخص است. لذا پرهیز از مصرف دوزهای بالای آن به خصوص در زنان باردار اکیدا توصیه می گردد.

کلیدواژه ها

زعفران، سافرانال، کروسیتین، سمیت

تاریخ دریافت: ۹۷/۳/۱۹

تاریخ پذیرش: ۹۷/۸/۱۹

*نویسنده مسئول: سعید سمرقندیان،

گروه علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

تلفن: ۰۹۱۵۱۲۰۰۹۴۵

پست الکترونیک:

samarghandians1@nums.ac.ir



مقدمه

زعفران گیاهی کوچک و چند ساله از خانواده زنبقیان است که در بسیاری از مناطق با شرایط آب و هوایی ملایم و خشک از جمله اسپانیا، یونان، ترکیه، فرانسه، ایتالیا، مصر، سوئیس، مراکش، آذربایجان، هند، پاکستان، چین، امارات متحده عربی، نیوزیلند، ژاپن، استرالیا و ایران قابل کشت می‌باشد (۱-۴). نام آن از کلمه عربی زعفران (زرد) می‌آید، که نشان دهنده میزان رنگدانه بالای کاروتینوئیدی این گیاه است که رنگ ادویه را فراهم می‌کند (۵). زعفران در ابتدا بیشتر به عنوان یک افزودنی غذای طعم دهنده و رنگی استفاده می‌شد (۵). این گیاه به ارتفاع ۱۰-۳۰ سانتی‌متر و دارای گلبرگ بنفش رنگ است (۶). زعفران در طب سنتی برای درمان بیماری‌های مختلف به خصوص بیماری‌های چشمی، طی قرن‌ها مورد استفاده قرار گرفته است و مطالعات زیست پزشکی اخیر حدود ۹۰ اثر درمانی برای این گیاه گزارش کرده است (۷-۱۵).

بر اساس یافته‌های بیومدیکال جدید، این گیاه و ترکیبات آن ممکن است درمان موثر برای اختلالات نوروزنیک، بیماری‌های تنفسی و قلبی عروقی، بیماری‌های گوارشی، اختلالات کلیوی و تولیدمثلی باشد و همچنین دارای اثرات ضد میکروبی، و آنتی ژنوتوکسیک نیز می‌باشد (۱۵-۳۰).

زعفران دارای اثرات مفیدی است که از جمله آن می‌توان به کاهش اثرات جانبی و سمیت‌های ایجاد شده توسط برخی داروها اشاره کرد که شامل اثر محافظتی در سمیت القا شده توسط سیکلوفسفامیدها (۳۱)، کاهش اثرات جانبی سیس پلاتین به خصوص نفروتوکسیستی (۲۷)، جلوگیری از نفروتوکسیستی القا شده توسط جنتامایسین و هگزوکلروبتادین

(۳۲)، کاهش سمیت تحت حاد دیازینون (۳۳)، اثرات محافظتی در استرس‌های اکسیداتیو القا شده توسط دیازینون و آکریل آمید است. اثرات درمانی زعفران می‌تواند به مواد اصلی آن مانند کروسین، کروستین، پیکروکروسین و سافرانال مربوط باشد. ترکیبات فنل، فلاونوئیدها و آنتوسیانین‌ها تشکیل دهنده گلبرگ‌های زعفران با اثرات درمانی آن ارتباط دارند (۳۴).

به نظر می‌رسد که گیاه و مواد موثر آن قادر به تعدیل پاسخ‌های التهابی، استرس اکسیداتیو و آپوپتوسیس (مرگ پیش‌بینی شده سلولی) و اتوفاژی می‌باشند (۳۵-۳۸). با توجه به استفاده گسترده از زعفران و مواد موثره آن در طب سنتی و دارویی، تعیین اثرات احتمالی سمی آن ضروری است. زعفران به عنوان یک ادویه طبیعی با سمیت بسیار پایین مورد توجه قرار گرفته است (۳۹ و ۴۰).

در سال‌های اخیر، چندین مدل حیوانی و آزمایشات بالینی برای بررسی سمیت این گیاه انجام شده است. آزمایشات بررسی سمیت نشان داد که LD₅₀ خوراکی عصاره زعفران در موش‌ها ۲۰/۷ گرم بر کیلوگرم است (۴۱). همچنین پس از تجویز خوراکی دوزهای مختلف ۵-۰/۱ گرم بر کیلوگرم از عصاره گیاه آثار سمی مشاهده نگردید.

مقادیر LD₅₀ عصاره‌های الکلی و آبی زعفران به دنبال تجویز داخل صفاقی در موش‌ها به ترتیب ۳/۳۸ گرم بر کیلوگرم و ۱/۶ گرم بر کیلوگرم می‌باشد. با توجه به مقادیر LD₅₀ و حداکثر دزهای غیر کشنده، عصاره‌های کلالة زعفران نسبت به عصاره‌های گلبرگ آن در موش‌ها سمی‌تر است. عصاره‌های کلالة و گلبرگ به ترتیب به عنوان "نسبتاً سمی" و "سمیت کم" در نظر گرفته می‌شوند (۴۲).



زعفران اثرات موتاژنیک سمی در آزمایش Ames/Salmonella نشان نداد. مقادیر LD₅₀ به دنبال تجویز داخل صفاقی سافرانال در موش‌های نر ۱/۴۸ میلی لیتر در کیلوگرم، در موش‌های ماده ای ۱/۸۸ میلی لیتر در کیلوگرم و در موش‌های نر ۱/۵۰ میلی لیتر در کیلوگرم بود (۴۳). مقادیر LD₅₀ خوراکی در موش‌های نر ۲۱/۴۱ میلی لیتر در کیلوگرم، در موش‌های ماده ۱۱/۴۲ میلی لیتر در کیلوگرم و در موش‌های نر ۵۳/۵ میلی لیتر در کیلوگرم می‌باشد. علاوه بر این در آزمایشات بالینی هیچ عوارض جانبی شدیدی به دنبال تجویز زعفران مشاهده نگردیده است (۴۴).

علیرغم استفاده گسترده از زعفران در بسیاری از کشورها به خصوص ایران، مطالعات و گردآوری‌های کافی در زمینه اثرات سمی زعفران موجود نمی‌باشد. لذا، مطالعه حاضر به بررسی تحقیقات مختلف مبنی بر سمیت زعفران و مواد موثره آن در مدل‌های حیوانی و همچنین مطالعات بالینی می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری بر اساس کلید واژه‌های crocin ، crocetin ، saffron ، microcrocetin ، toxicity در پایگاه‌های علمی از جمله Google scholar ، Pubmed و Scopus مقالات انگلیسی موجود تا ۲۰۱۹ میلادی مورد جست و جو و بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

ترکیبات شیمیایی زعفران

آنالیز شیمیایی زعفران نشان دهنده حضور بیش از ۱۵۰ نوع مواد فرار و غیر فرار مانند پروتئین، اسیدهای آمینه، کربوهیدرات‌ها، مواد معدنی، ویتامین‌ها، و رنگدانه‌ها است.

ترکیبات فرار شامل بیش از ۳۴ عنصر است که ترپن‌ها و استرهای مانند سافرانال است (۴۵).

آنالیز شیمیایی عصاره زعفران نشان می‌دهد که کاروتنوئیدها یعنی کروستین، کورستین، پیکروکروسین و سافرانال، اجزاء اصلی این گیاه هستند. سافرانال، یک آلدئیدمونوترپن با وزن مولکولی ۱۵۰/۲۱، مسئول عطر و بوی زعفران است (۴۵). اجزای غیر فرار گیاه شامل کروستین، کورستین، پیکروکروسین، کورستین و کمپریفول می‌باشد. کورستین (C₄₄H₆₄O₂₄)، گلوکوزیل استر با وزن مولکولی ۹۷۶/۹۶، مسئول رنگ زعفران است. علاوه بر این، زعفران حاوی کورستین (C₂₀H₂₄O₄) با وزن مولکولی ۳۲۸/۴ است که در ایجاد رنگ زعفران دخیل است و به عنوان یک ترکیب هیدروفوب متابولیت اصلی کورستین به شمار می‌رود (۴۶). پیکروکروسین (C₁₆H₂₆O₇)، یک ترپن گلوکوزیدی کریستال با وزن مولکولی ۳۳۰/۳۷، باعث طعم و مزه واقعی زعفران می‌شود و پیش ساز سافرانال است. علاوه بر این، آنالیز شیمیایی گلبرگ‌های زعفران نشان داده است که مشتقات گلیکوزید کورستین و کمپریفول ترکیبات عمده فلاونوئیدها در گلبرگ‌های زعفران هستند. کورستین (C₁₅H₁₀O₇)، از دیگر فلاونوئیدهای گلیکوزیدهای با وزن مولکولی ۳۰۲،۲۳۶، باخواص فارماکولوژیک است. کمپریفول (C₁₅H₁₀O₆)، یک فلاونوئید با وزن مولکولی ۲۸۶/۲۳، که در گلبرگ‌های زعفران وجود دارد و به عنوان ترکیب آنتی اکسیدان و ضد التهاب عمل می‌کند (۴۷ و ۴۸).

سمیت زعفران و مواد موثره آن

اثرات تراژون و سقط جنین



پرهیز کنند. در همین حال، مطالعات نشان داد مصرف خوراکی زعفران می‌تواند درد زودرس و سقط جنین (۱۰-۱۲) را در مدل‌های آزمایشگاهی به دنبال داشته باشد. برخی از منابع اشاره می‌کنند که زعفران با القاء پاسخ‌های التهابی روی عضلات صاف رحم باعث انقباضات خودبخودی و درد شدید زایمان و خونریزی پس از زایمان می‌گردد.

اثرات بر وزن بدن و میزان جذب غذا

زعفران و مواد موثره آن به طور کلی باعث کاهش وزن می‌گردند که این کاهش وزن در تمامی مراحل نمو قابل رویت است (۱۰). از جمله دلایل این امر می‌توان به نقش پلی فلول‌ها و کاروتنوئیدها در افزایش از دست دادن وزن و کاهش اشتها اشاره کرد. تجویز داخل صفاقی عصاره اتانولی (۰/۳۵، ۰/۷، ۱/۰۵ گرم بر کیلوگرم) برای دو هفته باعث کاهش وزن بدن موش صحرایی به صورت وابسته به دوز می‌گردد (۱۰). عصاره آبی گلبرگ زعفران (۱/۲، ۲/۴ و ۳/۶ گرم بر کیلوگرم) باعث کاهش قابل توجه وزن بدن در موش صحرایی گردید (۱۴). تجویز کروسین (۱۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم) یکبار در روز به مدت ۲۱ روز باعث کاهش وزن و مصرف غذا گردید (۵۲).

اثرات هماتوتوکسیک

تجویز داخل صفاقی عصاره اتانولی زعفران (۰/۳۵، ۰/۷، ۱/۰۵ گرم بر کیلوگرم) برای دو هفته باعث کاهش هموگلوبین، هماتوکریت و گلبول‌های قرمز گردید. برعکس، تعداد گلبول‌های سفید خون را به صورت وابسته به دوز افزایش داد. عصاره آبی گلبرگ زعفران (۱/۲، ۲/۴ و ۳/۶ گرم در کیلوگرم) باعث کاهش سطح هموگلوبین، هماتوکریت و گلبول قرمز و همچنین کم خونی گردید (۵۳). تجویز

اثرات تراتوژن زعفران، سافرانال، کروسین (۱۵) کروسین (۱۶، ۱۷) و کاروتنوئید (۱۷) زعفران در بعضی مطالعات مطرح گردیده است. در حالیکه در بعضی مطالعات هیچ اثر تراتوژنی بالقوه‌ای مشاهده نشده است (۱۸).

در عین حال فرضیه احتمال آسیب جنین به دنبال مصرف زعفران در سه ماهه اول بارداری وجود دارد. در این زمینه، بررسی‌های تراتوژنیک دوزهای مختلف عصاره آبی زعفران (۰/۸، ۰/۴ و ۰/۲ درصد) در موش BALB/c نشان داد که تجویز عصاره آبی زعفران موجب کاهش طول دم، قطر دو طرفه، قطر جفت و وزن جنین در دوره حاملگی می‌شود. همچنین نتایج نشان داد که میزان مرگ و میر ناشی از مصرف زعفران از نظر آماری معنی‌دار بود (۴۹).

مطالعه دیگر، نشان داد که تجویز خوراکی زعفران (در دوزهای ۱۰۰۰، ۲۵۰ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تأثیری بر میزان مصرف غذا، وزن رحمی و تعداد لانه‌گزینی، مرگ زودرس و پس از آن و از دست دادن لانه‌گزینی و ناهنجاری‌های اسکلتی در موش صحرایی ندارد (۵۰). تزریق کروسین (۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم و ۶۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) و سافرانال (۰/۷۵ میلی لیتر بر کیلوگرم و ۰/۲۲۵ میلی لیتر بر کیلوگرم، داخل صفاقی) باعث آسیب اسکلتی جنین موش گردید. همچنین این مواد وزن، طول و میزان رشد جنین را تحت تأثیر قرار داد (۱۱ و ۱۴). همچنین کروسین (۱۰، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرو مولار) طول قطر سر و دم و قطر چشم را در جنین‌های قورباغه کاهش داد (۱۱). این اثرات ممکن است ناشی از دوز بالای زعفران باشد که توصیه شده زنان باردار از مصرف مقادیر زیاد زعفران طی دوره اندام‌زایی در جنین



خوراکی سافرانال (۰/۱، ۰/۲۵ و ۰/۵ میلی لیتر بر کیلوگرم) به مدت ۲۱ روز باعث کاهش پارامترهای هماتولوژیک شامل تعداد گلبول قرمز، هماتوکریت، هموگلوبین و پلاکت‌ها گردید (۵۳). همچنین تجویز خوراکی زعفران (۴۰۰۰ و ۵۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به میزان قابل توجهی باعث کاهش تعداد گلبول قرمز و نیز میزان هموگلوبین گردید. تفاوت معنی‌داری در مورد میزان گلبول قرمز، هموگلوبین، هماتوکریت و پلاکت‌های در حیوانات دریافت کننده زعفران به میزان ۷۵، ۱۵۰، ۲۲۵ و ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به مدت ۱۴ روز با گروه کنترل مشاهده نگردید (۵۴).

اثرات سمیت کبدی

افزایش آنزیم‌های آلانین آمینو ترانسفراز^۱، آسپاراتات آمین ترانسفراز^۲ که در آسیب‌های کبدی دخیل هستند به دنبال تجویز زعفران در مدل‌های حیوانی گزارش شده است. عصاره آبی گلبرگ زعفران (۰/۱۶، ۰/۳۲ و ۰/۴۸ گرم در کیلوگرم) موجب ضایعات کبدی در حیوانات گردیده است. اثرات هیستوپاتولوژی کبدی ناشی زعفران (۰/۳۵ گرم بر کیلوگرم) شامل ایجاد کانون‌های کوچک دژنره و نکروز، اتساع سینوزوئید، احتقان و اتساع وریدها و در دوز ۰/۷ گرم بر کیلوگرم تغییرات چربی گسترده و نکروز بخش مرکزی لوبول کبدی، اینفیلتراسیون لنفوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها در منطقه پورتال و در دوز ۱/۰۵ گرم بر کیلوگرم نکروز، انباشتگی سلول‌های کوپفر، فاگوسیتوز فعال در نواحی محیطی، نکروز سیستیک گسترده و خونریزی می‌باشد (۲۸). تزریق کروسین (۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم) باعث

کاهش سطح آلبومین و آلکالین فسفاتاز گردیده است. پس از قرار گرفتن در معرض ۱۵، ۴۵، ۹۰ و ۱۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم از کروسین، در اندام‌های اصلی در کبد ضایعات پاتولوژیک قابل توجهی مشاهده نشد. در یک مطالعه دیگر، سمیت کبدی کروسین مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها نشان داد که تجویز داخل صفاقی ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم کروسین یک بار در هفته به مدت چهار هفته در موش‌های صحرایی، پارامترهای سرمی شامل ALT، AST، آلکالین فسفاتاز^۳، اوره، اسید اوریک و کراتینین، مالون دی آلدئید و محتوای گلوکاتایون در کبد تغییری ایجاد نکرد. همچنین معاینه هیستوپاتولوژیک، سمیت قابل توجهی را نشان نداد (۲۴).

اثرات سمیت کلیوی

زعفران و مواد موثره آن باعث آسیب خفیف تا شدید کلیوی و تغییرات پاتولوژی و عملکردی می‌گردند. تغییرات عملکردی شامل افزایش نیتروژن اوره خون^۴ و کراتینین می‌باشد (۵۶). افزایش سطح BUN و کراتینین در حیوانات به دنبال تجویز زعفران و مواد موثره آن گزارش گردیده و همچنین یافته‌های پاتولوژیک در مدل‌های حیوانی حاکی از آسیب‌های شدید کلیوی به دنبال تجویز عصاره اتانولی زعفران می‌باشد. در مطالعات بافت شناسی دژنراسیون سلول‌های اپیتلیال پوشاننده مجاری هنله گزارش گردید (۱۰).

آتروفی کلاف مویرگی و اتساع شدید و احتقان عروق خونی بینابینی، ادم، سیتولیز، نفريت بینابینی به همراه التهاب مونونوکلئوژ اطراف توبول‌های کلیوی خصوصا اطراف شریان-

^۲Alkaline Phosphatase: ALP

^۴Blood Urea Nitrogen: BUN

^۱Alanine aminotransferase: ALT

^۳Aspartate aminotransferase: AST



عوارض بالینی

یکی از عوامل محدود کننده زعفران در مصارف دارویی عدم اطلاعات کافی در زمینه سمیت این گیاه می باشد و تا کنون نتایج متناقضی در این زمینه ارائه شده است. نتایج مطالعه-ای نشان داد که زعفران در دوز حدود ۱۲ گرم برای انسان کشنده است (۵۷). در حالیکه کمیسیون فارماکوپه آلمان اعلام کرده است اثرات سمی این گیاه با دوز ۵ گرم و بالاتر ایجاد شده، و دوز تقریباً ۲۰ گرم آن کشنده است؛ عوارض جانبی گزارش شده برای این گیاه شامل استفراغ، خونریزی رحمی، اسهال خونریزی، خونریزی بینی، لب‌ها و پلک‌ها، سرگیجه، بی حسی و زرد شدن پوست و غشاهای مخاطی است.

همچنین گزارش گردید دوز بالاتر از ۱۰ گرم این گیاه منجر به سقط جنین می‌گردد (۵۷). هر چند که در بعضی موارد، مصرف روزانه ۴ گرم زعفران به مدت چندین روز، حتی در زنان باردار هیچ‌گونه عوارض نامطلوبی ایجاد نکرده، در حالیکه هممین دوز در بعضی موارد منجر به مرگ گردیده است (۵۷).

دلیل احتمالی عمده گزارشات مرگ و میر و سایر عوارض ناخواسته به دنبال مصرف زعفران این است که نتایج ارائه شده از مطالعات قدیمی است که نام زعفران برای توصیف یک گیاه سمی به نام سورنجان (*Colchicum Autumnales*) که به طور گسترده در آلمان یافت می‌گردد، استفاده شده است (۵۸). از سوی دیگر، استفاده از دوزهای بالا زعفران در انسان تقریباً غیر ممکن است و بسیاری از مطالعات سمیت در حیوانات انجام گردیده، که گاهی نتایج آن به انسان تعمیم داده شده است. در دهه‌های اخیر، آزمایشات بالینی متعددی

ها، ارتشاح ائوزینوفیلیک در داخل توپول‌ها و ناپدید شدن گلومرول در بعضی نقاط قشری به دنبال مصرف زعفران گزارش گردیده است (۵۶). تجویز داخل صفاقی عصاره اتانولی زعفران (۰/۳۵، ۰/۷، ۰/۰۵ گرم بر کیلوگرم) برای دو هفته سطح اوره سرم، اسید اوریک و کراتینین پلاسما را در مدل حیوانی افزایش داده است. تجویز ساfranال (۰/۱، ۰/۲۵، ۰/۵ میلی لیتر بر کیلوگرم) در موش‌های صحرایی به مدت ۲۱ روز باعث تغییرات هیستوپاتولوژی در کلیه گردید. در یک مطالعه دیگر، سمیت کلیوی کروسین مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها نشان داد که تجویز ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم کروسین یک بار در هفته به مدت چهار هفته در موش‌های صحرایی، پارامترهای سرمی شامل اوره، اسید اوریک و کراتینین، و همچنین میزان مالون دی آلدئید و محتوای گلوکوتانیون را در کلیه تغییری نداد. آزمایشات هیستوپاتولوژیک نیز سمیت قابل توجهی را نشان ندادند (۵۵).

اثرات سمیت ریوی

عصاره آبی گلبرگ زعفران (۱/۲، ۲/۴ و ۳/۶ گرم در کیلوگرم) منجر به ضایعات ریوی (آمفیزم پیشرفته و ارتشاح لنفوسیتی) در حیوانات گردید. تزریق داخل صفاقی کروسین (۱۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم) یکبار در روز به مدت ۲۱ روز، باعث افزایش اندازه آلئولار (در ریه)، گردید. پس از تزریق ۱۵، ۴۵، ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم از کروسین در ریه ضایعات پاتولوژیک قابل توجهی مشاهده نشد (۵۶). تجویز خوراکی ساfranال (۰/۱، ۰/۲۵ و ۰/۵ میلی لیتر بر کیلوگرم) در موش‌ها به مدت ۲۱ روز تغییرات هیستوپاتولوژیک در ریه ایجاد کرد (۵۶).



برای تعیین اثرات درمانی زعفران و شناسایی عوارض جانبی یا سمیت آن انجام شده است.

بیماری آلزایمر یکی از اولین مواردی است که اثرات درمانی زعفران مورد بررسی قرار گرفته است. در این زمینه، آخوند زاده و همکاران در دو کارآزمایی بالینی مختلف اثر زعفران در درمان بیماری آلزایمر خفیف تا متوسط را مورد بررسی قرار دادند (۵۹ و ۶۰). بدین منظور، کپسول‌های حاوی ۱۵ میلی گرم زعفران دو بار در روز به مدت ۱۶ هفته یا ۱۸ هفته یا ۲۲ هفته دو بار در روز تجویز گردید. در هر دو مطالعه هیچگونه عارضه جانبی عمده‌ای مشاهده نگردید. در ارزیابی اثرات ضد افسردگی زعفران (کپسول ۳۰ میلی گرم زعفران دو بار در روز به مدت ۶ هفته) زعفران در مقایسه با دارونما (۶۱) یا فلوکستین و ایمپرمین تفاوت معنی‌داری نداشت.

کرمانی و همکاران اثرات درمانی زعفران در سندرم متابولیک را مورد بررسی قرار داده اند بدین منظور ۱۰۰ میلی گرم در روز به مدت ۱۲ هفته زعفران تجویز گردید، که منجر به کاهش سطوح شاخص‌های استرس اکسیداتیو در سرم گردید. در هیچکدام از مطالعات مذکور عوارض ناخواسته‌ای از زعفران گزارش نگردید. درمان افراد دچار اختلالات جنسی نیز با زعفران مورد ارزیابی قرار گرفت. افراد دچار اختلال نعوظ در یک مطالعه آزمایشی با ۲۰۰ میلی گرم زعفران هر روز صبح برای ۱۰ روز تحت درمان قرار گرفتند که هیچ عارضه جانبی مشاهده نگردید (۶۲). بسیاری از مطالعات گذشته نشان داده‌اند که مصرف زعفران موجب کاهش وزن و خستگی می‌شود. گوت^۱ و همکاران نشان دادند که ۱ کپسول حاوی ۱۷۶/۵ میلی گرم عصاره زعفران، روزانه به

مدت ۸ هفته ممکن است باعث کاهش خستگی گردد و این مطالعه نیز بدون هیچ عارضه جانبی عمده‌ای گزارش گردید (۳۸).

نتایج یک مطالعه بالینی که در آن سالمندان داوطلب سالم با ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم عصاره اتانولی زعفران به مدت ۱ هفته تحت درمان قرار گرفتند، نشان داد زعفران در متغیرهای هماتولوژیک و الکتروکاردیوگراف عوارض نامطلوبی ایجاد نکرده است ولی خونریزی غیر طبیعی رحم یک زن با مصرف ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم گزارش شده است. همچنین کاهش فشار سیستولیک به دنبال مصرف زعفران با دوز ۴۰۰ میلی گرم مشاهده شد (۶۴). نتایج مطالعه‌ای که اخیراً اثر affron® (عصاره استاندارد زعفران) در درمان افسردگی متوسط تا شدید در جوانان ۱۲-۱۶ سال بررسی کرد، نشان داد که این ترکیب باعث کاهش افسردگی بدون هیچ عارضه جانبی گردیده است (۷۱). همچنین نتایج مطالعه دیگری که از زعفران در درمان افسردگی پس از زایمان استفاده گردید بیانگر اثر مفید زعفران به میزان ۱۵ میلی گرم به مدت ۸ هفته در درمان افسردگی پس از زایمان بدون عوارض جانبی می‌باشد (۶۴). مطالعات بالینی متعدد که در سال‌های اخیر جهت ارزیابی اثر درمانی زعفران در افسردگی و اختلالات حافظه انجام گرفت حاکی از عدم عوارض جانبی این گیاه می‌باشد، اما تحقیقات دقیق‌تری در این زمینه ضروری است.

نتیجه‌گیری

بررسی مطالعات متعدد در خصوص سمیت و عوارض ناخواسته زعفران و مواد موثره آن بیانگر این مسئله است که زعفران و مواد موثره آن در دوزهای درمانی و مدت زمان تجویزی کوتاه عارضه خاصی در مدل‌های حیوانی و انسان

^۱Gout



زعفران در دوران بارداری، زنان باردار باید از مصرف دوز بالا زعفران خودداری کنند. با توجه به حجم کم نمونه‌ها و مدت زمان کوتاه تجویز جهت تعیین ایمنی زعفران، انجام مطالعات بالینی متعددی در افراد سالم و بیماران قلبی عروقی، کلیوی و کبدی ضروری می‌باشد.

ایجاد نمی‌کند. زعفران، کروسین و سافرئال منجر به برخی از ناهنجاری‌های جنینی در مدل‌های حیوانی در دوزهای بالا گردیده‌اند. به طور مشابه، نشان داده شده است که مصرف میزان بالا زعفران باعث افزایش سقط جنین در زنان باردار می‌شود. با توجه به آزمایش‌های موجود در مورد ایمنی

References

1. Zargari A. Medicinal Plants. Tehran: Tehran University Press; 1990: 574-8.
2. Tarantilis PA, Tsoupras G, Polissiou M. Determination of saffron (*Crocus sativus* L.) components in crude plant extract using high-performance liquid chromatography-UV-visible photodiode-array detection-mass spectrometry. *J Chromatogr A* 1995; 699:107-18.
3. Samarghandian S, Samini F, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T. Anti-oxidative effects of safranal on immobilization-induced oxidative damage in rat brain. *Neurosci Lett* 2017; 659:26-32.
4. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Samini F, Farkhondeh T. The role of saffron in attenuating age-related oxidative damage in rat hippocampus. *Recent Pat Food Nutr Agric* 2017;8(3):183-9.
5. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T. Immunomodulatory and antioxidant effects of saffron aqueous extract (*Crocus sativus* L.) on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Indian Heart J* 2017;69(2):151-9.
6. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T. Crocin attenuate Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in streptozotocin-induced diabetic rat aorta. *Cytokine* 2016; 88:20-8.
7. Asai A, Nakano T, Takahashi M, Nagao A. Orally administered crocetin and crocins are absorbed into blood plasma as crocetin and its glucuronide conjugates in mice. *J Agric Food Chem* 2005;53(18):7302-6.
8. Mehrpour O, Karrari P, Abdollahi M. Chronic lead poisoning in Iran; a silent disease. *Daru* 2012;20(1):8.
9. Hemmati M, Zohoori E, Mehrpour O, Karamian M, Asghari S, Zarban A, Nasouti R. Anti-atherogenic potential of jujube, saffron and barberry: anti-diabetic and antioxidant actions. *EXCLI J* 2015; 14:908-15.
10. Salomi MJ, Nair SC, Panikkar KR. Inhibitory effects of *Nigella sativa* and saffron (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis in mice. *Nutr Cancer* 1991; 16(1): 67-72.
11. Martin, G., E. Goh and A.W. Neff. Evaluation of the developmental toxicity of crocetin on *Xenopus*. *Food Chem Toxicol* 2002;40(7):959-64.
12. Mehrpour O, Keyler D, Shadnia S. Comment on Aluminum and zinc phosphide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47(8):838-9.
13. Al-Qudsi F, Ayedh A. Effect of saffron on mouse embryo development. *Am J Sci* 2012;8(12):1554-8.
14. Ahmad B, Shrivastava VK, Saleh R, Henkel R, Agarwal A. Protective effects of saffron against zearalenone-induced alterations in reproductive hormones in female mice (*Mus musculus*). *Clin Exp Reprod Med* 2018 45(4):163-9.
15. Hosseinzadeh H, Karimi G and Niapoor M. Antidepressant effect of *Crocus sativus* L. Stigma extracts and their constituents, crocin and safranal, in mice. *JMP* 2004;3(11):48-58.
16. Golalipour MJ, Gharravi AM, Ghafari S, Afshar M and Khorram V. Effects of *Crocus sativus* on the fetal development of NMRI mice. *Saudi Med J* 2008;29(2):309-10.
17. Hosseinzadeh H, Talebzadeh F. Anticonvulsant evaluation of safranal and crocin from *Crocus sativus* in mice. *Fitoterapia* 2005;76(7-8):722-4.
18. Festuccia C, Colapietro A, Mancini A, D'alessandro A. Crocetin and crocin from saffron in cancer chemotherapy and chemoprevention. *Anticancer Agents Med Chem* 2018.
19. Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Avicenna's (Ibn-Sina) the canon of medicine and saffron (*Crocus sativus*): a review. *Phytother Res* 2013;27(4):475-83.



20. Ziaee T, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Saffron reduced toxic effects of its Constituent, Safranal, in acute and subacute toxicities in rats. *Jundishapur J Nat Pha* 2014;9(1):3-8
21. Moro C, Basile G. Obesity and medicinal plants. *Fitoterapia* 2000;71 Suppl 1: S73-82.
22. Rayalam S, Della-Fera, MA, Baile CA. Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle. *J Nutr Biochem* 2008;19(11):717-26.
23. Birari RB, Bhutani KK. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: Unexplored potential. *Drug Discov Today* 2007;12(19-20):879-89.
24. García-Lafuente A, Guillamón E, Villares A, Rostagno MA, Martínez JA. Flavonoids as anti-inflammatory agents: Implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm. Res.* 2009;58(9):537-52.
25. Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines .an overview of systematic reviews. *ClinMed* 2013;13(1):7-12.
26. Imenshahidi M, Hosseinzadeh H, Javadpour Y. Hypotensive effect of aqueous saffron extract (*Crocus sativus* L.) and its constituents, safranal and crocin, in normotensive and hypertensive rats. *Phytother Res: PTR* 2010;24(7):990-4.
27. Mohajeri D, Amouoghli Tabrizi B, Mousavi G, Mesgari M. Anti-diabetic activity of *Crocus sativus* L. (Saffron) Stigma ethanolic extract in alloxan-induced diabetic rats. *Research Journal of Biological Sciences* 2008;3(9):1102-8.
28. Mohajeri D, Mousavi G, Mesgari M, Doustar Y. Subacute toxicity of *crocus Sativus* L. (Saffron) Stigma ethanolic extract in rats. *Am J Pharmacol Toxicol* 2007;2(4):189-93.
29. Hosseinzadeh H, Shamsaie F, Mehri S. Antioxidant activity of aqueous and ethanolic extracts of *Crocus sativus* L. stigma and its bioactive constituents, crocin and safranal. *Phcog Mag* 2009;5(20):419-24.
30. Colchicine for acute gout update information about dosing and drug interactions. (2010). National Prescribing Service, 14 may. Available from: <https://www.nps.org.au/radar/articles/colchicine-for-acute-gout-updated-information-about-dosing-and-drug-interactions#article>
31. Assimopoulou AN, Sinakos Z, Papageorgiou VP. Radical scavenging activity of *Crocus sativus* L. extract and its bioactive constituents. *Phytother Res* 2005;19(11):997-1000.
32. Shatia AA, Elsaid FG and Hafeza EE. Biochemical and molecular aspects of aluminium chloride-induced neurotoxicity in mice and the protective role of *Crocus sativus* L. extraction and honey syrup *Cell. Neuroscience* 2011; 175:66-74.
33. Boskabady MH and Aslani MR. Relaxant effect of *Crocus sativus*(saffron) on guinea-pig tracheal chains and its possible mechanisms. *J Pharm Pharmacol* 2006;58(10):1385-90.
34. Dehghani Z, Dehghani S. Effect of saffron on the increasing of abortion. In: *International Symposium on Saffron: A Herbal Medicine of 3rd Millennium*, 2009;13-14, Mashhad, Iran.
35. Moghaddasi MS. Saffron chemicals and medicineusage. *J Med Plants Res* 2010;4(6):427-30.
36. Slanc P, Doljak B, Kreft S, Lunder M, Janeš D, Štrukelj B. Screening of selected food and medicinal plant extracts for pancreatic lipase inhibition. *Phytother Res* 2009;23(6):874-7.
37. Potnuri AG, Allakonda L, Lahkar M. Crocin attenuates cyclophosphamide induced testicular toxicity by preserving glutathione redox system. *Biomed Pharmacother* 2018; 101:174-80.
38. Gout B, Bourges C and Paineau-Dubreuil S. Satiereal, a *Crocus sativus* L extract, reduces snacking and increases satiety in a randomized placebo-controlled study of mildly overweight, healthy women. *Nut Res* 2010;30(5):305-13.
39. Schmidt M, Betti G, Hensel A. Saffron in phytotherapy: Pharmacology and clinical uses. *Wien Med Wochenschr* 2007;157(33):315-9.
40. Mashmoul M, Azlan A, Khaza'ai H, Yusof BN, Noor SM. Saffron: A natural potent antioxidant as promising antioxidants drug. *Antioxidants* 2013;2(4):293-308.
41. Abdullaev F, Ortega CH, Miranda PR. HPLC quantification of major active components from 11 different saffron (*Crocus sativus* L.) sources. *Food Chem* 2007;100(3):1126-31.
42. Abdullaev FI, Espinosa-Aguirre JJ. Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials. *Cancer Detect Prev* 2004;28(6):426-32.
43. Abdullaev FI. Biological effects of saffron. *Biofactors* 1993;4(2):83-6.

44. Abdullaev FI. Cancer chemopreventive and tumoricidal properties of saffron (*Crocus sativus* L.) Exp Biol Med 2002; 227(1):20-5.
45. Hosseinzadeh H, Khosravan V. Anticonvulsant effects of aqueous and ethanolic extracts of *Crocus sativus* L. stigmas in mice. Arc Iran Med 2002;5(1):44.
46. Goli SAM, Mokhtari F, Rahimmalek M. Phenolic compounds and antioxidant activity from saffron (*Crocussativus*L.) petal. J Agr Sci 2012;4(10):175-81.
47. Lage M, Cantrell C. Quantification of saffron (*Crocus sativus* L.) metabolites crocins, picrocrocin and safranal for quality determination of the spice grown under different environmental Moroccan conditions. Sci Hortic 2009;121(3):366-73.
48. Trantilis PA, Tsoupras G, Polissiou M. Determination of saffron (*Crocus sativus* L.) components in crude plant extract using high-performance liquid chromatography-UV-visible photodiode-arraydetection-massspectrometry. J Chromatogr A 1995;699(1-2):107-18.
49. Zeynali F, Dashti MH, Anvari M, Hosseini SM, Miresmaeili SM. Studying teratogenic an abortifacient effects of different doses of saffron (*Crocus sativus*) decoction in whole gestational period and the 3rd trimester of gestational period in mice. Int J Reprod Biomed 2009;7(2).
50. Edamula R, Deccaraman M, Kumar DS, Krishnamurthy H, Latha M. Prenatal developmental toxicity of crocus sativus (saffron) in wistar rats. Int J Pharmacol Toxicol 2014;2(2):46-9.
51. Moallem SA, Afshar M, Etemad L, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Evaluation of teratogenic effects of crocin and safranal, active ingredients of saffron, in mice. Toxicol Ind Health 2013; 32:285-291.
52. Karimi G, Taiebi N, Hosseinzadeh H, Shirzad F. Evaluation of subacute toxicity of aqueous extract of *Crocus sativus* L. stigma and petal in rats. J Medicina Plants 2004; 4(12):29-35.
53. Taheri F, Bathaie SZ, Ashrafi M, Ghasemi E. Assessment of crocin toxicity on the rat liver. MJMSP 2014;17(3):67-79.
54. HosseinZadeh H, Shakib SS, Sameni AK, Taghiabadi E. Acute and subacute toxicity of safranal, a constituent of saffron, in mice and rats. Iran J Pharm Res 2013;12(1):93-9.
55. Muosa F, AL-Rekabi K, Askar SJ, and Yousif EH. Evaluation of the toxic effect of ethanolic extract of saffron in male mice after subchronic exposure. Donnish J Pharm Pharmacol 2015; 1:1-7.
56. Hosseinzadeh H, Shariaty MV, Khadem-Sameni A and Vahabzadeh M. Acute and sub-acute toxicity of crocin, a constituent of *Crocus sativus* L. (saffron), in mice and rats. Pharmacologyonline 2010; 2:943-51
57. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants. 2007; 3:126-35. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14213e/s14213e.pdf>
58. Betti G and Schmidt M. Valorization of saffron (*Crocus sativus*). Proceedings of 2nd International Symposium on Saffron Biology and Technology. Mashhad, Iran. Oct. 28-30, 2006, pp: 211 - 7.
59. Akhondzadeh S, Sabet MS, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, et al. Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial. J Clin Pharm. 2010;35(5):581-8.
60. Akhondzadeh S, ShafieeSabet M, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, et al. A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. Psychopharmacology (Berl) 2010 Jan;207(4):637-43.
61. Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah-Pour H, et al. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. Phytother Res 2005; 19:148-51.
62. Babaei A, Arshami J, Haghparsat A, Danesh Mesgaran M. Effects of saffron (*Crocus sativus*) petal ethanolic extract on hematology, antibody response, and spleen histology in rats. Avicenna J Phytomed 2014;4(2):103-9.
63. Lopresti AL, Drummond PD, Inarejos-García AM, Prodanov M. affron®, a standardised extract from saffron (*Crocus sativus* L.) for the treatment of youth anxiety and depressive symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. J Affect Disord 2018; 232:349-57.



64. Tabeshpour J, Sobhani F, Sadjadi SA, Hosseinzadeh H, Mohajeri SA, Rajabi O, *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of saffron stigma (*Crocus sativus* L.) in mothers suffering from mild-to-moderate postpartum depression. *Phytomedicine* 2017; 36:145-52.