



مروری بر اثرات زعفران و مواد اولیه آن در بیماری‌های سیستم عصبی

طاهره فرخنده^۱، محمد صدرا حریفی مود^۱، شیمیا مهرآبادی^۲، سعید سمرقندیان^۲، سید حسین حسینی^{۳*}، غزاله دوست پرست ترشیزی^۴

۱. مرکز تحقیقات سلامت سالمندی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۲. گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

۳. گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

۴. گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

نوع مقاله: مروری

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۱۴

*نویسنده مسئول: سید حسین حسینی

حسینی، گروه فارماکولوژی، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور،

نیشابور، ایران

غزاله دوست پرست ترشیزی، گروه

کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

تلفن: ۰۹۱۵۱۲۰۰۹۴۵

پست الکترونیک:

Samarghandians1@nums.ac.ir

چکیده

مقدمه

زعفران (*Crocus Sativus L.*) گیاهی کوچک و چندساله از خانواده زنبقیان است که در بسیاری از کشورها از گذشته تا کنون به عنوان ادویه و طعم دهنده غذایی مورد استفاده قرار گرفته است. علاوه بر این زعفران دارای اثرات دارویی و ویژگی‌های فارماکولوژیک فراوانی از قبیل اثرات ضداضطرابی، ضدافسردگی، ضدتنشج و ضدپارکینسونی می‌باشد و در مقایسه با داروهای شیمیایی از عوارض جانبی کمتری برخوردار است. با بررسی مطالعات متعدد مشخص گردید که زعفران و مواد موثره آن در بیماری‌های آلزایمر، افسردگی و مشکلات اضطرابی و خواب به همان اندازه داروهای متداول و مورد استفاده در درمان این بیماری‌ها اثربخش بوده است. اگرچه بعضی از نتایج مطالعات نشان‌دهنده اثرات زعفران و ترکیبات اصلی آن بر بیماری‌های سیستم عصبی می‌باشد، ولی نیاز به مطالعات بیشتری دارد و از طرفی هم مکانسیم این اثرات در بعضی از اختلالات سیستم عصبی به روشنی مشخص نشده است با وجود این که برخی از محققان در مجموع این اثرات را به خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدآپوپتوزی زعفران و مواد اولیه آن نسبت می‌دهند. مطالعه حاضر به منظور سهولت ارزیابی اثرات زعفران بر بیماری‌های سیستم عصبی و همچنین مروری بر مطالعات انجام‌شده در این زمینه ارائه می‌شود.

کلیدواژه‌ها

زعفران، سیستم عصبی، سافرانال، کروسین، پیکروکروسین



مقدمه

اخیراً استفاده از عصاره گیاهان دارویی به دلیل داشتن عوارض جانبی کمتر و همچنین داشتن اثراتی قابل مقایسه با داروهای شیمیایی بسیار مورد توجه است (۷-۱). که در این بین زعفران (*Crocus Sativus* L.) از اهمیت خاصی برخوردار است (۸). زعفران گیاهی کوچک و چند ساله از خانواده زنبقیان (*Iridaceas*) است و از ۳۶۰۰ سال پیش به دلیل اثرات مختلف دارویی آن مورد استفاده بوده و در بسیاری از مناطق با شرایط آب و هوایی ملایم و خشک از جمله ایران، افغانستان، یونان، ایتالیا، اسپانیا، اسرائیل، مراکش، ترکیه، هند، چین، مصر و مکزیک کاشته می شود (۱۳-۹). اگرچه زعفران در بسیاری از کشورها به مدت چندین دهه به عنوان ادویه غذایی مورد استفاده قرار می گرفته (۱۷-۱۴) اما مطالعات قبلی نشان می دهد که زعفران ممکن است برای درمان بیماری های انسانی از جمله سرطان ها، بیماری های التهابی و دیابت مفید باشد (۲۰-۱۸). در طب سنتی نیز اثرات دارویی زعفران مورد توجه اطباء بوده و غالباً به عنوان یک داروی گیاهی آرام بخش، سهل الهضم، اشتها آور، محرک، خلط آور، معرق، تقویت کننده قوای جسمی، ضد اسپاسم و ضد عفونی کننده (۲۱، ۲۲) مورد استفاده قرار گرفته است. از اثرات دیگر زعفران می توان به: اثرات آنتی اکسیدانی (۱۸، ۲۳)، ضد آترواسکلروتیک (۲۴، ۲۵)، هیپولیپیدمیک (۲۵)، بهبود افت فشارخون (۲۳، ۲۹-۲۷) و محافظت کننده کبد (۳۰، ۳۱) اشاره نمود. در طب سنتی همچنین تعداد زیادی از گیاهان برای بیماری های مختلف عصبی از جمله بیماری های تخریب کننده عصبی مانند بیماری پارکینسون، مولتیپل اسکلروزیس و بیماری آلزایمر که با تخریب عملکردهای شناختی و اختلالات حسی همراه می باشند، استفاده شده است. متأسفانه با وجود تحقیقات وسیع در زمینه درمان بیماری های عصبی، در بسیاری از موارد درمان موثر و بدون اثرات جانبی شناخته نشده است.

زعفران و ترکیبات اصلی آن محافظت کننده خوبی در برابر اختلالات سیستم عصبی مرکزی از جمله افسردگی (۳۵-۳۲)، تشنج (۳۸-۳۶)، اختلالات اضطرابی و خواب و اختلالات حافظه و عملکرد شناختی (۲۸، ۳۰، ۳۹-۴۱)، یادگیری (۴۲ و ۴۳)، آلزایمر (۲۵) و بیماری های روانی می باشد (۴۴-۴۶) و در مقایسه با داروهای شیمیایی از عوارض جانبی کمتری برخوردار است. باتوجه به اثرات درمانی قابل توجه زعفران بر روی سیستم عصبی و کمبود مطالعاتی که به صورت منظم این اثرات درمانی را بررسی و گردآوری کرده باشد، لذا این مطالعه، مروری دارد بر پژوهش هایی که به بررسی تاثیرات زعفران و اجزای آن بر سیستم عصبی در نمونه های حیوانی، سلولی و یا انسانی پرداخته شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه با استفاده از کلیدواژه های *Crocus sativus*، *crocin*، *crocetin*، *safranal*، *picrocrocin* و *nervous* در پایگاه های علمی *Scopus*، *Pubmed*، *Google Scholar* مقالات موجود، مورد جست و جو و بررسی قرار گرفته شده است.

یافته ها

ترکیبات شیمیایی زعفران

زعفران دارای رنگ، عطر و بوی مشخص است و حاوی بیش از ۱۵۰ ترکیب فرار و غیر فرار است. ترکیبات فرار زعفران شامل بیش از ۳۴ عنصر است که عمدتاً شامل ترپن ها و استرهایمانند سافرانال بوده، در حالی که غیر فرارها شامل کروسین ها، کاروتن ها، کروسستین ها و پیکروکروسستین ها هستند (۵۰-۴۷). زعفران دارای سه ماده فعال اصلی است: ۱- کروسین ها که کاروتنوئیدهای محلول در آب بوده (استرهای گلیکوزیل کروسستین) و عمده ترین ترکیبات ایجاد کننده رنگ در زعفران می باشند، ۲- پیکروکروسین که عمدتاً مسئول طعم تلخ زعفران است و ۳- سافرانال که ماده اصلی روغنی جدانشدنی است و بوی مشخصی به زعفران می دهد (۱۰، ۲۲، ۵۵-۵۱).



کروسین‌ها متعلق به گروهی از کاروتنوئیدهای طبیعی هستند که به صورت تجاری از کلاله خشک زعفران حاصل شده و تقریباً ۶ تا ۱۶٪ از وزن خشک زعفران را شیمیایی قرمز رنگ و آب‌دوست بوده و به راحتی در آب قابل حل هستند. این ماده، مسئول اصلی رنگ زعفران است (تقریباً ۸۰٪ از محتوای رنگدانه). کروسین خالص را می‌توان از عصاره زعفران جداکرد (۵۷). کروسین به صورت خوراکی جذب نمی‌شود بلکه توسط سلول‌های دستگاه گوارش به کروسستین تبدیل می‌شود (۵۸) و سپس جذب و توزیع شده و تا حدی به ترکیبات مونو و دیگلوکوروئید متابولیزه می‌شود (۵۹) و به بافت‌های بدن از جمله سیستم عصبی مرکزی (CNS) منتقل می‌گردد (۶۰، ۶۱). ترکیبات رنگی دیگر زعفران شامل: کاروتنوئیدها، گلیکوزیدها، آلفاکاروتن، بتاکاروتن، لیکوپن، Zeaxanthin gentiobioside، گلیکوزید،

تشکیل می‌دهند (۵۶). کروسین‌ها کریستال‌هایی با نقطه ذوب ۱۸۶ درجه سانتی‌گراد و مواد ژنتیوگلیکوزید، بتا-کروسستین، دی گلیکوزید و گاما کروسستین می‌باشد. پیکروکروسین از گروه آلدئیدهای مونوترپن و مسئول طعم تلخ زعفران و ماده متشکله‌ی سافرانال است. پیکروکروسین می‌تواند طی فرایند خشک‌شدن در مجاورت گلیکوزیدها یا افزایش درجه حرارت، به آلدئیدی معطر به نام سافرانال تبدیل شود (۶۲). سافرانال (که محلول در چربی است) یکی دیگر از آلدئیدهای مونوترپن با وزن ملکولی ۱۵۰/۲۱، که به طور مستقیم توسط دلیکوزیلاسیون طبیعی پیکروکروسین یا از طریق HTCC تشکیل می‌شود و مسئول عطر و بوی زعفران است (۳۷). جدول ۱ ترکیبات اصلی زعفران و ویژگی‌های آن‌ها را نشان می‌دهد.

جدول ۱: ترکیبات اصلی زعفران و ویژگی‌های آن‌ها

ترکیب	نوع	ویژگی اصلی	درصد وزنی در زعفران
کروسین	غیرفرار	رنگ‌دهی	حدود ۱۰٪
پیکروکروسین	غیرفرار	طعم تلخ	حدود ۴٪
سافرانال	فرار	عطر و بو	متغیر

اثرات ضد تشنج و صرع

در طب سنتی ایرانی، زعفران به عنوان یک گیاه ضد تشنج استفاده شده است. در سال ۲۰۱۴ مطالعه‌ای نشان داد که زعفران فعالیت ضد صرع چشمگیری در نمونه‌های مبتلا به تشنج ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ) به صورت وابسته به دوز داشته است. زعفران در دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم نتوانست تشنج ناشی از PTZ را به طور چشمگیری سرکوب کند اما در دوز ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم

بر کیلوگرم فعالیت ضد صرع چشمگیری در آن مشاهده گردید (۶۳). در مطالعه‌ای دیگر مشخص گردید که سافرانال (در دوز ۰/۱۵ و ۰/۳۵ میلی گرم بر کیلوگرم) باعث کاهش مدت تشنج ناشی از PTZ و تأخیر در شروع تشنج‌های تونیک شده و موش‌ها را از مرگ محافظت می‌کند، اما در کروسین (۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) این اثرات مشاهده نشد (۶۴). حسین زاده و



همکاران به وسیله الکتروشوک ماکزیموم (MES) و پنتیل و بیان نمودند که عصاره‌های آبی و الکلی زعفران به ترتیب با دوزهای ۰/۸ و ۲ گرم به ازای هرکیلوگرم اثرات

در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد که تجویز داخل صفاقی سافرانال (۷۲/۷۵، ۱۴۵/۵ و ۲۹۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث کاهش فراوانی تشنج کلونیک (MCS) و تشنج کلونیک-تونیک عمومی (GTCS) می‌شود (۶۵). همچنین نشان داده شده که سافرانال تشنج‌های حاد آزمایشی را ضعیف‌تر می‌کند (۶۶).

اثرات ضد آلازیمر

محققان در مطالعات مختلف اذعان نمودند که زعفران بوسیله جلوگیری از ایجاد ماده‌ای که باعث از بین رفتن سلول‌های عصبی و در نتیجه آلازیمر می‌گردد سبب بهبود و پیشگیری از آلازیمر گشته و به اندازه داروهای شیمیایی موثر است (۶۷).

بیماری آلازیمر (AD) از نظر آسیب‌شناسی به‌عنوان رسوب فیبرهای آمیلوئید (Aβ) توصیف شده است و مشخص گردیده که عصاره آبی کلالة زعفران دارای خواص آنتی‌اکسیدانی خوبی بوده که باعث مهار فیبریلاژن Aβ گشته و در درمان آلازیمر مفید است. کاروتنوئیدهایی مثل transcrocin-4 و کروستین digentibiosyl استر ماده موثره اصلی در این فرایند بوده که سبب مهار فیبریلاژن Aβ می‌شود (۶۸).

در مطالعه بالینی در سال ۲۰۱۰ مشاهده شد که مصرف زعفران به میزان ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۱۵ میلی‌گرم دو بار در روز) پس از ۲۲ هفته تأثیر مشابه مصرف دونپزیل (۱۰ میلی‌گرم در روز) برای درمان بیماری آلازیمر خفیف تا متوسط در افراد ۵۵ سال و بالاتر دارد. علاوه بر این در این تحقیق مشخص شد که عوارض جانبی عصاره زعفران، مشابه اثرات دونپزیل بود به جز عارضه استفراغ، که بیشتر در گروه مصرف‌کننده دونپزیل رخ داده بود (۶۹).

در همین راستا در مطالعه‌ای دیگر بهبودی چشمگیری در عملکردهای شناختی ۴۶ بیمار مبتلا به آلازیمر خفیف تا

تترازول (PTZ) تشنج مصنوعی در موش‌ها ایجاد کرده ضد تشنج داشته و در درمان تشنج تونیک-کلونیک موثر هستند (۳۷).

متوسط که به مدت ۱۶ هفته تحت درمان با زعفران قرار گرفته بودند، در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید (۷۰).

Geromichalaset نشان داد که عصاره زعفران فعالیت مهاري متوسطی (حداکثر ۳۰٪) بر روی استیل کولین استراز (AChE) داشته و در درمان آلازیمر موثر است چرا که روش اصلی در درمان آلازیمر نیز مهار تجزیه استیل کولین است (۷۱).

اثرات ضد افسردگی

در مطالعه‌ای مشخص شد که عمده ترکیبات زعفران، سافرانال و کروستین دارای فعالیت ضد افسردگی در موش‌ها بود. نویسندگان اظهار داشتند که احتمالاً کروستین بر مهار بازجذب نوراپی‌نفرین و سیستم دوپامینرژیک اثرگذار بوده و سافرانال بر سیستم سروتونرژیک مؤثر بوده است (۷۲). در مطالعات دیگر نیز، اثربخشی فعالیت ضد افسردگی عصاره زعفران شرح داده شده است (۷۳).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی و دوسوکور، به آزمودنی‌ها به مدت شش هفته (۳۰ میلی‌گرم در روز) زعفران داده شد و سپس افراد براساس مقیاس افسردگی همیلتون (HAM_D) ارزیابی شدند. نتایج نشان داد که مکمل زعفران از نظر آماری وضعیت روحی افراد دارای افسردگی خفیف تا متوسط را نسبت به گروه دارونما بهبود بخشیده است (۶). یک مطالعه مشابه دیگر توسط نوربالا و همکاران (۲۰۰۵) نشان داد که مصرف ۶ هفته عصاره زعفران (۳۰ میلی‌گرم در روز) در درمان افسردگی خفیف تا متوسط مؤثر است که این اثرات مشابه اثرات اکسی‌توسین (۷۵) و ایمپرامین (۱۰۰ میلی‌گرم در روز) بود (۷۶). در مطالعه‌ای دیگر نیز اثر ضد افسردگی عصاره‌های آبی و اتانولی گلبرگ و کلالة زعفران در موش‌ها نشان داده شده است (۷۳).



اثرات ضد پارکینسون

زعفران و اجزای آن (عمدتاً کروسین، پیکروکروسین و سافرانال) در مدل‌های حیوانی با بیماری‌های عصبی استفاده شده (۸۲، ۸۳) و بیان شده است که تشکیل ساختارهای آمیلوئیدی سمی با بیماری‌های مختلف عصبی مانند بیماری آلزایمر و پارکینسون مرتبط است (۸۴).

در یک مطالعه، اثر محافظتی پیش‌درمانی زعفران بر روی سلول‌های دوپامینرژیک در SNC و شبکه موش‌های دارای بیماری پارکینسون القا شده حاد (MTPT) مورد بررسی قرار گرفت. موش‌ها طی مدت ۳۰ ساعت MPTP را دریافت کردند. سپس حیوانات در گروه تحت درمان با زعفران به مدت ۵ روز زعفران (۰.۱٪ وزنی در ساعت) حل شده در آب آشامیدنی و گروه‌های شاهد آب شیر معمولی را دریافت کردند. پس از شش روز، مغز موش‌ها برای ایمونوشیمی تیروزین هیدروکسیلاز (TH) پردازش شد و تعداد سلول‌های TH⁺ گزارش گردید و مشخص شد که تعداد سلول‌های TH⁺ در موش‌های تزریقی MPTP هم در SNC و هم در شبکه نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است (۳۰-۳۵٪). نتیجه‌گیری شد که پیش‌درمانی زعفران بسیاری از سلول‌های دوپامینرژیک در SNC و شبکه را از خطر پارکینسون (MPTP) نجات می‌دهد (۸۳).

اثر زعفران در یادگیری و توانایی حافظه

یادگیری به فرآیند دستیابی به دانش اشاره‌داشته، در حالی که حافظه که یکی از مهمترین قابلیت‌های ذهنی است به فرآیند حفظ و بازیابی دانش به‌دست‌آمده اشاره دارد (۸۵). تقویت طولانی‌مدت هیپوکامپ (LTP) نوعی انعطاف‌پذیری سیناپسی وابسته به فعالیت است و تصویری شود که مکانیسم اصلی یادگیری و حافظه از طریق ذخیره اطلاعات در سیستم عصبی مرکزی است (۸۶). همچنین مشخص شده که بیماری‌های نورودژنراتیو سیستم اعصاب مرکزی اغلب با اختلالات حافظه و عملکردهای شناختی همراه هستند (۱۶).

Lucki در سال ۱۹۹۷ و Cryan و همکاران در سال ۲۰۰۰ نشان دادند که مکانیسم اثر ضدافسردگی زعفران همانند فلوکستین ممکن است ناشی از اثرات آن بر مهار کننده‌های بازجذب مجدد سروتونین باشد (۷۷، ۷۸). در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، اثر مصرف همزمان عصاره هیدروالکلی گیاه زعفران (۴۰ یا ۸۰ میلی‌گرم) و فلوکستین (۳۰ میلی‌گرم در روز) به مدت شش هفته بررسی شد. نتایج نشان داد که دوز ۸۰ میلی‌گرم زعفران به همراه فلوکستین نسبت به دوز ۴۰ میلی‌گرم زعفران به همراه فلوکستین، برای درمان اختلالات افسردگی خفیف تا متوسط موثرتر است (۷۹).

در مطالعه‌ای دیگر به‌منظور بررسی اثرات ضدافسردگی زعفران مشاهده شد که مصرف کوتاه مدت کپسول‌های زعفران (۳۰ میلی‌گرم در روز) به مدت ۶ هفته نیز تاثیر مشابه فلوکستین (۴۰ میلی‌گرم در روز) در بهبود علائم افسردگی بیمارانی که از اختلال افسردگی عمده (MDD) رنج می‌بردند دارد (۸۰).

در مطالعه‌ای که بر روی ۴۰ بیمار افسرده سرپایی به مدت ۸ هفته صورت گرفت، مشخص شد که زعفران (۳۰ میلی‌گرم در روز) به اندازه دآوری فلوکستین (۱۰ میلی‌گرم در روز) موثر است (۴). در تحقیقی دیگر نیز اثر زعفران در مقایسه با فلوکستین مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که زعفران با دوز ۳۰ میلی‌گرم در روز به اندازه دآوری ضدافسردگی فلوکستین با دوز ۲۰ میلی‌گرم در روز موثر است (۵). در مورد مکانیسم اثر زعفران بر افسردگی محققین اذعان داشتند که کروسین از طریق مهار بازجذب دوپامین و نوراپی نفرین و سافرانال با مهار بازجذب سروتونین موجب بهبود افسردگی و کاهش علائم آن می‌گردد (۷۲، ۷۳). در مطالعات دیگر نیز عنوان شده که زعفران باعث مهار برداشت سروتونین در سیناپس‌ها و در نتیجه افزایش سطح سروتونین در مغز می‌شود (۸۱، ۷۴).



در مطالعه‌ای مشخص شده است که درمان با زعفران (۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به مدت ۳ هفته می‌تواند نقص شناخت ناشی از تزریق STZ در موش صحرایی را بهبود بخشد (۸۷). عصاره زعفران و ترکیبات اصلی آن شامل کروسین و کروسین موجب بهبود مهارت‌های یادگیری و حافظه، در موش‌هایی که یادگیری آن‌ها با اتانول مختل شده بود گردید (۸۸، ۸۹).

در یک مطالعه انجام شده توسط ژانگ و همکاران نشان داده شد (۱۹۹۴) که دزهای مختلف عصاره اتانولی زعفران (۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) باعث بهبود یادگیری و به دست آوردن و بازیابی حافظه و در حیوانات می‌شود. در مطالعات دیگر نیز مشخص شد که کروسین با اثر آنتاگونیستی بر پتانسیل‌های سیناپسی با واسطه گیرنده‌های N-methyl-D-aspartate (NMDA) در غده دندان‌های برش‌های هیپوکامپ موش توانسته آسیب هیپوکامپ ناشی از اتانول را مهار کند (۹۲-۸۹).

اثرات هم‌افزایی ترکیب عصاره *Nardostachys jatamansi* (۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، کروسین (۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم) و سلنیوم (۰۰۵ میلی گرم بر کیلوگرم) در یک مدل از زوال عقلی مورد بررسی قرار گرفت. در موش‌های تحت این درمان ترکیبی، عملکرد شناختی با کاهش استرس اکسیداتیو بازیابی شد (۹۳). باتوجه به وجود گیرنده‌های انسولین در هیپوکامپ که در یادگیری و حافظه نقش دارند (۹۴) و این واقعیت که هاپرگلیسمی باعث ایجاد انحطاط عصبی از طریق استرس اکسیداتیو به دنبال دیابت می‌شود (۹۵)، مشخص شد که کروسین با القای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و محافظت‌کننده عصبی، نقص‌های شناختی را بهبود می‌بخشد (۹۶).

در مطالعه‌ای دیگر موش‌های صحرایی دیابتی به مدت ۶ هفته تحت درمان با کروسین (۱۵، ۳۰ و ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم) قرار گرفتند و مشخص شد که کروسین به‌طور قابل توجهی اختلال حافظه مکانی و آسیب اکسیداتیو مغزی را در پارادایم MWM بهبود می‌بخشد (۹۷). همچنین عصاره آبی زعفران (۶۰ میلی گرم در کیلوگرم)

نقص شناختی ناشی از STZ را کاهش می‌دهد. بنابراین، این عصاره و ترکیبات آن (کروسین و کروسین) ممکن است دارای پتانسیل درمانی برای پیری و اختلالات عصبی وابسته به سن که اختلال شناختی در آن‌ها دخیل هستند باشد (۹۸). در مطالعه‌ای، سافرانال (۰.۱ و ۰.۴ میلی گرم در کیلوگرم) توانست تغییرات رفتاری، بافت شناسی و بیوشیمیایی را بازیابی کند. این اثرات با اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد پپتوتیکی سافرانال مرتبط بوده است (۹۹).

یکی از مهمترین دلایل اثرات زعفران بر بهبود حافظه و شناخت، اثرات محافظت‌کنندگی عصبی و آنتی‌اکسیدانی و پاک‌کننده رادیکال آزاد توسط این گیاه می‌باشد (۱۰۰). کروسین که یکی از ماده‌های اصلی این گیاه است به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان و تقویت‌کننده سیستم کلونرژیت نقش به‌سزایی در اثرگذاری زعفران بر تقویت حافظه فضایی بازی می‌کند (۱۰۱). به نظر می‌رسد که مکانیسم اثر زعفران در بهبود پردازش اطلاعات فضایی به دلیل اثرگذاری بر گیرنده‌های موثر بر یادگیری و حافظه فضایی باشد (۱۰۲).

اثرات زعفران بر اضطراب و بی‌خوابی

Pitsikas و همکاران در سال ۲۰۰۸ در مطالعه‌ای اثرات ضد اضطرابی کروسین را با دیازپام مقایسه نمودند و نشان دادند که تزریق داخل صفاتی کروسین با دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم توانسته اضطراب موش‌های صحرایی را به اندازه دیازپام کاهش دهد اما در دوزهای کمتر (۳۰-۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم) چنین اثری مشاهده نشد (۱۰۴).

در مطالعه‌ای دیگر حسین زاده و نورایی اثرات زعفران، کروسین و سافرانال را بر روی اضطراب و خواب بررسی کردند و نتایج نشان داد که زعفران (۸۰-۵۶ میلی گرم بر کیلوگرم) اضطراب را کاهش و تنها در دوز ۵۶ میلی گرم بر کیلوگرم سبب بهبود خواب در موش می‌شود. در مورد اثر سافرانال و کروسین هم مشخص شد که فقط



سافرانال با دوز ۰/۱۵ و ۰/۳۵ میلی گرم بر کیلوگرم اثر ضداضطرابی در موش داشته است (۱۰۵).

تأثیر زعفران بر آسیب‌های اکسیداتیو و سمیت عصبی

شکل ۱ اثرات درمانی زعفران در بیماریهای سیستم عصبی نشان می‌دهد. مصرف عصاره زعفران (۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و شربت عسل (۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به مدت ۴۵ روز باعث کاهش سمیت عصبی ناشی از کلرید آلومینیوم در موش‌ها شد (۱۰۶). مطالعات دیگر نشان داد که سافرانال اثرات محافظتی در نشانگرهای مختلف آسیب اکسیداتیو در بافت هیپوکامپ موش‌های ایسکمیک (۱۰۷) و همچنین در بافت هیپوکامپ موش‌ها به دنبال تجویز کینولینیک اسید (QA) دارد (۱۰۸). سافرانال همچنین غلظت خارج سلولی گلوتامات و آسپاراتات (اسیدهای آمینه تحریکی) در هیپوکامپ موش‌های بیهوش‌شده بر اثر تجویز کائینیک اسید را کاهش داد (۱۰۷). سمرقندیان و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که پیری باعث افزایش معنی داری در سطح پراکسیداسیون لیپیدها و همچنین کاهش سطح GSH و فعالیت SOD و GST در مغز موش‌های پیر می‌شود. نتایج این مطالعه نشان داد که سافرانال باعث افزایش سطح پراکسیداسیون لیپیدها و همچنین کاهش میزان GSH در مغز موش‌های صحرایی ۱۰ و ۲۰ ماهه می‌شود. علاوه بر این، درمان با سافرانال فعالیت‌های SOD

بحث و نتیجه‌گیری

باتوجه به مطالعات متعدد در خصوص اثرات زعفران و مواد موثره آن بر سیستم عصبی و اختلالات مرتبط با آن می‌توان گفت که زعفران و ترکیبات اصلی آن شامل کروسین، کروسنتین، پیکروکروسین و سافرانال باتوجه به عوارض کمتر نسبت به داروهای شیمیایی و اثرات قابل مقایسه با داروهای شیمیایی، نقش به‌سزایی در بهبودی و پیشگیری از اختلالات مرتبط با سیستم عصبی ازجمله افسردگی، اضطراب، آلزایمر و اختلالات یادگیری و حافظه داشته و با فعال کردن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در برابر

GST را در موش‌های جوان ۲۰ ماهه نیز ترمیم می‌کرد. در نتیجه، سافرانال با افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌تواند برای محافظت از مغز پیر در برابر صدمات اکسیداتیو مؤثر باشد (۱۰۹).

در مطالعه‌ای دیگر نیز نشان داده شد که کروسین باعث افزایش فعالیت SOD و گلوکاتایون پراکسیداز (GPx) و کاهش قابل توجهی در مالون دی آلدئید (MDA) در قشر مغز در موش‌های با سکتة مغزی ایسکمیک شد (۱۱۰). در تحقیقی دیگر نیز محققان نشان دادند که درمان با زعفران در کاهش سطح MDA و NO هیپوکامپ و در افزایش وضعیت آنتی‌اکسیدانی مؤثر می‌باشد. این احتمال وجود دارد که عصاره زعفران با القای آسیب اکسیداتیو خفیف، به فعال شدن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان هورمون عمل کند. بنابراین، زعفران تأثیر محافظتی عصبی قابل توجهی داشته و در محافظت از هیپوکامپ موش صحرایی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو مربوط به سن اثربخش است (۱۱۱).

همچنین مشخص شد که زعفران و کروسین می‌تواند از استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ و نقص در یادگیری و حافظه مکانی جلوگیری کند (۱۱۲). گزارش شده است که کروسنتین پتانسیل آنتی‌اکسیدانی موجود در مغز را افزایش می‌دهد و به مبارزه با سمیت ناشی از OHDA-6 کمک می‌کند، شکل ۲، (۱۱۳).

آسیب‌های اکسیداتیو می‌تواند نقش محافظت‌کننده داشته‌باشد. از آنجایی که مکانیسم اثرات زعفران در سیستم عصبی به روشنی مشخص نشده انجام پژوهش‌های بیشتر در جهت روشن شدن این موضوع توصیه می‌شود. همچنین، باتوجه به نقش درمانی قابل توجه زعفران در بیماری‌های سیستم عصبی، به نظر می‌رسد که می‌توان استفاده از این داروی گیاهی را با رعایت ملاحظات اخلاقی در مداخلات بالینی توصیه نمود.



References

1. Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *J Nat Prod*. 2003; 66: 1022-1037.
2. Pandit S, Kim HJ, Kim JE, Jeon JG. Separation of an effective fraction from turmeric against *Streptococcus mutans* biofilms by the comparison of curcuminoid content and anti-acidogenic activity. *Food Chem*. 2011; 126:1565-1570.
3. Petkov, V. and P. Manolov (1978). "Pharmacological studies on substances of plant origin with coronary dilatating and antiarrhythmic action." *The American Journal of Chinese Medicine* 6(02): 123-130.
4. Akhondzadeh Basti A, Moshiri E, Noorbala A-A, Jamshidi A-H, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Comparison of petal of (*Crocus sativus* L.) and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: A pilot double-blind randomized trial. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(2):439-42.
5. Noorbala A, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi A. Hydro-alcoholic extract of (*Crocus sativus* L.) versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J Ethnopharmacol*. 2005;97(2):281-4.
6. Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi AH, 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(2):148-51.
7. Kaefer C, Milner J. The role of herbs and spices in cancer prevention. *J Nutr Biochem*. 2008 Jun; 19(6): 347-61.
8. Abdullaev FI, Espinosa J. Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials. *Cancer Detect Prev*. 2004; 28(6): 426-32.
9. Zargari A. Medicinal Plants. Tehran: Tehran University Press; 1990: 574-8.
10. Abdullaev F. Biological effects of saffron. *BioFactors* (Oxford, England). 1993; 4(2):83-86.
11. 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
12. Samarghandian S, Samini F, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T. Anti-oxidative effects of saffron on immobilization-induced oxidative damage in rat brain. *Neurosci Lett* 2017; 659:26-32.
13. 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.
14. Thakur M, Sharma N. Saffron: a golden condiment and a repository of nutraceutical potential. *Food Science Research Journal*. 2014;5(1):59-67.
15. Wani BA, Hamza AKR, Mohiddin F. Saffron: A repository of medicinal properties. *J Med Plant Res*. 2011; 5:2131-2135.
16. Abe K., H. Saito. Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long-term potentiation. *Phytotherapy Research*. 2000; 14(3):149-152.
17. 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.



18. Christodoulou E, Kadoglou NP, Kostomitsopoulos N, Valsami G. Saffron: a natural product with potential pharmaceutical applications. *J Pharm Pharmacol.* 2015. 67:1634-1649.
19. Mollazadeh H, Emami SA, Hosseinzadeh H. Razi's Al-Hawi and saffron (*Crocus sativus*): A review. *Iran J Basic Med Sci* 2015; 18(12): 1153-66.
20. Rezaei N, Avan A, Hassanian-Mehr SM, Khazaei M. Effect of crocin on inflammatory bowel diseases. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(414): 1640-7. [In Persian]. Ref Type: Generic
21. Nemati H BM, Ahmadzadeh Vostakolaei H. 2008. Stimulatory effect of *Crocus sativus* (saffron) on beta2-adrenoceptors of guinea pig tracheal chains. *Phytomedicine* 15:1038-1045.
22. Rios J, Recio M, Giner R, Manez S. An update review of saffron and its active constituents. *Phyther. Res.* 1998 (10):189-193.
23. Hosseinzadeh, H.; Sadeghnia, H.R. Safranal, a constituent of *Crocus sativus* (saffron), attenuated cerebral ischemia induced oxidative damage in rat hippocampus. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2005, 8(3), 394-399. [PMID: 16401389]
24. Ayatollahi, H.; Javan, A.O.; Khajedaluee, M.; Shahroodan, M.; Hosseinzadeh, H. Effect of *Crocus sativus* L. (saffron) on coagulation and anticoagulation systems in healthy volunteers. *Phyther. Res.*, 2014, 28(4), 539-543. [<http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5021>] [PMID: 23733488]
25. Mehdizadeh, R.; Parizadeh, M.R.; Khooei, A.R.; Mehri, S.; Hosseinzadeh, H. Cardioprotective effect of saffron extract and safranal in isoproterenol-induced myocardial infarction in wistar rats. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, 2013, 16(1), 56-63. [PMID: 23638293]
26. Khorasany, A.R.; Hosseinzadeh, H. Therapeutic effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in digestive disorders: a review. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, 2016, 19(5), 455-469. [PMID: 27403251]
27. Azimi, P.; Ghiasvand, R.; Feizi, A.; Hosseinzadeh, J.; Bahreynian, M.; Hariri, M.; Khosravi-Boroujeni, H. Effect of cinnamon, cardamom, saffron and ginger consumption on blood pressure and a marker of endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Blood Press.*, 2016, 25(3), 133-140. [<http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2015.1111020>] [PMID: 26758574]
28. 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. *Phyther. Res.*, 2010, 24(7), 990-994. [PMID: 20013822]
29. Imenshahidi, M.; Razavi, B.M.; Faal, A.; Gholampoor, A.; Mousavi, S.M.; Hosseinzadeh, H. The Effect of Chronic Administration of Saffron (*Crocus sativus*) Stigma Aqueous Extract on Systolic Blood Pressure in Rats. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.*, 2013, 8(4), 175-179. [<http://dx.doi.org/10.17795/jjnpp-12475>] [PMID: 24624210]
30. Jnaneshwari, S.; Hemshekhar, M.; Santhosh, M.S.; Sunitha, K.; Thushara, R.; Thirunavukkarasu, C.; Kemparaju, K.; Girish, K.S. Crocin, a dietary colorant, mitigates cyclophosphamide-induced organ toxicity by modulating antioxidant status and inflammatory cytokines. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2013, 65(4), 604-614. [<http://dx.doi.org/10.1111/jphp.12016>] [PMID: 23488790]
31. Khorasany, A.R.; Hosseinzadeh, H. Therapeutic effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in digestive disorders: a review. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, 2016, 19(5), 455-469. [PMID: 27403251]
32. Amin, B.; Abnous, K.; Motamedshariaty, V.; Hosseinzadeh, H. Attenuation of oxidative stress, inflammation and apoptosis by ethanolic and aqueous extracts of *Crocus sativus* L. stigma after chronic constriction injury of rats. *An. Acad. Bras. Cienc.*, 2014, 86(4), 1821-1832. [<http://dx.doi.org/10.1590/00013765201420140067>] [PMID: 25590719]



33. Amin, B.; Malekzadeh, M.; Heidari, M.R.; Hosseinzadeh, H. Effect of *Crocus sativus* extracts and its active constituent safranal on the harmaline-induced tremor in mice. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, 2015, 18(5), 449-458. [PMID: 26124930]
34. Amin, B.; Nakhsaz, A.; Hosseinzadeh, H. Evaluation of the antidepressant-like effects of acute and sub-acute administration of crocin and crocetin in mice. *Avicenna J. Phytomed.*, 2015, 5(5), 458-468. [PMID: 26468466]
35. Ghasemi, T.; Abnous, K.; Vahdati, F.; Mehri, S.; Razavi, B.M.; Hosseinzadeh, H. Antidepressant Effect of *Crocus sativus* Aqueous Extract and its Effect on CREB, BDNF, and VGF Transcript and Protein Levels in Rat Hippocampus. *Drug Res. (Stuttg.)*, 2015, 65(7), 337-343. [PMID: 24696423]
36. De Monte, C.; Carradori, S.; Chimenti, P.; Secci, D.; Mannina, L.; Alcaro, F.; Petzer, A.; N'Da, C.I.; Gidaro, M.C.; Costa, G.; Alcaro, S.; Petzer, J.P. New insights into the biological properties of *Crocus sativus* L. Chemical modifications, human monoamine oxidases inhibition and molecular modeling studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, 82, 164-171. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.048>] [PMID: 24904963]
37. Hosseinzadeh H, Khosravan V. Anticonvulsant effects of aqueous and ethanolic extracts of *Crocus sativus* L. stigmas in mice. *Arch Iran Med.* 2002. 5:44-47.
38. Khazdair MR, Boskabady MH, Hosseini M, Rezaee R, Tsatsakis AM. The effects of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents on nervous system: a review. *Avicenna J Phytomed.* 2015. 5:376- 391.
39. Hosseinzadeh, H. Saffron: a herbal medicine of third millennium. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.*, 2014, 9(1), 1-2. [<http://dx.doi.org/10.17795/jjnpp-16700>] [PMID: 24644431]
40. Hosseinzadeh, H.; Jahanian, Z. Effect of *Crocus sativus* L. (saffron) stigma and its constituents, crocin and safranal, on morphine withdrawal syndrome in mice. *Phytother. Res.*, 2010, 24(5), 726730. [PMID: 19827024]
41. Hosseinzadeh, H.; Sadeghnia, H.R.; Ghaeni, F.A.; Motamedshariaty, V.S.; Mohajeri, S.A. Effects of saffron (*Crocus sativus* L.) and its active constituent, crocin, on recognition and spatial memory after chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Phytother. Res.*, 2012, 26(3), 381-386. [PMID: 21774008]
42. Okada, T.; Yamada, N.; Tsuzuki, K.; Horikawa, H.P.; Tanaka, K.; Ozawa, S. Long-term potentiation in the hippocampal CA1 area and dentate gyrus plays different roles in spatial learning. *Eur. J. Neurosci.*, 2003, 17(2), 341-349. [<http://dx.doi.org/10.1046/j.14609568.2003.02458.x>] [PMID: 12542671]
43. Sugiura, M.; Shoyama, Y.; Saito, H.; Nishiyama, N. Crocin improves the ethanol-induced impairment of learning behaviors of mice in passive avoidance tasks. *Proc. Jpn Acad. Series B-Phy. Biol. Sci.*, 1995, 71(10), 319-324.
44. Finley JW, Gao SA. Perspective on *Crocus sativus* L. (Saffron) constituent crocin: a potent water-soluble antioxidant and potential therapy for Alzheimer's disease. *J Agric Food Chem.* 2017. 65:1005-1020.
45. Akhondzadeh S. Herbal medicines in the treatment of psychiatric and neurological disorders. In: L'Abate L, editor. *Low-Cost Approaches to Promote Physical and Mental Health: Theory, Research, and Practice*. Springer, New York, NY, USA. 2007. p 119-138.
46. Purushothuman S. Oxidative stress in neurodegenerative conditions and the protective potential of a natural antioxidant, dietary saffron. *Oxid Antioxid Med Sci.* 2015. 4:112-118.
47. Goli SAM, Mokhtari F, Rahimmalek M. Phenolic compounds and antioxidant activity from saffron (*Crocussativus*L.) petal. *J Agr Sci* 2012;4(10):175-81.



48. Patel, S.; Sarwat, M.; Khan, T.H. Mechanism behind the antitumour potential of saffron (*Crocus sativus* L.): The molecular perspective. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2017, 115, 27-35. [http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.04.010] [PMID: 28602167]
49. Winterhalter, P.; Straubinger, M. Saffron-renewed interest in an ancient spice. *Food Rev. Int.*, 2000, 16(1), 39-59. [http://dx.doi.org/10.1081/FRI-100100281]
50. Liakopoulou-Kyriakides M and Kyriakidis DA. *Crocus sativus* biological active constituents. *Studies Nat. Prod. Chem.* 2002; 26 (7): 293 - 312.
51. Gohari AR, Saeidnia S, Mahmoodabadi MK. An overview on saffron, phytochemicals, and medicinal properties. *Pharmacogn Rev.* 2013. 7:61-66.
52. Hosseinzadeh, H., and Nassiri-Asl, M. 2013. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and Saffron (*Crocus sativus* L.): A Review. *Phytotherapy Research* 27:475-83.
53. Fernández J-A, Pandalai S. 2004. Biology, biotechnology and biomedicine of saffron. *Recent Res Devel Plant Sci*, 2:127-159
54. Tarantilis P.A., M.G. Polissiou. Isolation and identification of the aroma components from saffron (*Crocus sativus*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1997; 45(2):459-462.
55. Deo B. Growing saffron—the world's most expensive spice. *Crop Food Res.* 2003; 20(1):1-4.
56. Gregory MJ, Menary RC, Davies NW. 2005. Effect of drying temperature and air flow on the production and retention of secondary metabolites in saffron. *J Agric Food Chem*, 53:5969-5975.
57. Karrer P, Benz F, Morf R, Raudnitz H, Stoll M, Takahashi T. 1932. Pflanzenfarbstoffe XLVI. Konstitution des Crocetins und Bixins. Synthese des Perhydro-norbixins. *Helvetica Chimica Acta*, 15:1399-1419.
58. Hosseini A, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Pharmacokinetic properties of saffron and its active components. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018. 43:383-390.
59. Asai A, Nakano T, Takahashi M, Nagao A. 2005. Orally administered crocetin and crocins are absorbed into blood plasma as crocetin and its glucuronide conjugates in mice. *J Agric Food Chem*, 53:7302-7306.
60. Kanakis CD, Tarantilis PA, Tajmir-Riahi HA, Polissiou MG. Crocetin, dimethylcrocetin, and safranal bind human serum albumin: stability and antioxidative properties. *J Agric Food Chem.* 2007. 55:970-977.
61. Melnyk JP, Wang S, Marccone MF. 2010. Chemical and biological properties of the world's most expensive spice: Saffron. *Food Res Int*, 43:1981-1989.
62. Liakopoulou-Kyriakides M and Kyriakidis DA. *Crocus sativus* biological active constituents. *Studies Nat. Prod. Chem.* 2002; 26 (7): 293 - 312.
63. Sunanda BPV, Rammohan B, Amitabh K, Kudagi BL. The effective study of aqueous extract of *Crocus sativus* Linn. in chemical induced convulsants in rats. *World J Pharm Pharm Sci.* 2014. 3:1175-1182.
64. Hosseinzadeh H, Talebzadeh F. 2005. Anticonvulsant evaluation of safranal and crocin from *Crocus sativus* in mice. *Fitoterapia*, 76:722-724.
65. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR. 2007. Protective effect of safranal on pentylenetetrazol-induced seizures in the rat: involvement of GABAergic and opioids systems. *Phytomedicine*, 14, 25662.
66. Sadeghnia H, Cortez M, Liu D, Hosseinzadeh H, Snead 3rd OC. 2008. Antiabsence effects of safranal in acute experimental seizure models: EEG and autoradiography. *J Pharm Pharm Sci*, 11:1-14.



67. Asadi, F., et al., Reversal effects of crocin on amyloid beta-induced memory deficit: Modification of autophagy or apoptosis markers. 2015(1873-5177 (Electronic)).
68. Papandreou MA, Polissiou MG, Efthimiopoulos S, Cordopatis P, Margarity M, Lamari FN. 2006. Inhibitory activity on amyloid-beta aggregation and antioxidant properties of *Crocus sativus* stigmas extract and its crocin constituents. *J Agric Food Chem*, 54:8762-8768.
69. Akhondzadeh S, Sabet MS, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, 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*. 2010; 207(4):637-643.
70. Akhondzadeh S, Sabet MS, Harirchian M, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, 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 Ther*. 2010; 35(5):581-588.
71. Geromichalos GD, Lamari FN, Papandreou MA, Trafalis DT, Margarity M, Papageorgiou A, Sinakos Z. 2012. Saffron as a source of novel acetylcholinesterase inhibitors: molecular docking and in vitro enzymatic studies. *J Agric Food Chem*, 60:6131-6138.
72. Hosseinzadeh H, Karimi G, Niapoor M. 2004. Antidepressant effect of *Crocus sativus* L. stigma extracts and their constituents, crocin and safranal, in mice. *J. Med. Plants*. 2004; 3 (11): 48 - 58.
73. Karimi GR, Hosseinzadeh H, Khaleghpanah P. 2001. Study of antidepressant effect of aqueous and ethanolic extract of *Crocus sativus* in mice. *Iran J Basic Med Sci*, 4: 11-15.
74. Wang Y, Han T, Zhu Y, Zheng C-J, Ming Q-L, Rahman K, et al. Antidepressant properties of bioactive fractions from the extract of *Crocus sativus* L. *J Nat Med*. 2010; 64(1):24-30
75. Noorbala A, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi A. 2005. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J Ethnopharmacol*, 97:281-284.
76. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi A-H, Khalighi-Cigaroudi F. 2004. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial. *BMC Complement Altern Med*,4:12.
77. Lucki I. 1997. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav pharmacol*, 8:523-532.
78. Cryan JF, Lucki I. 2000. Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5hydroxytryptamine_{2C} receptors. *J Pharmacol Exp Therapeut*, 295:1120-1126.
79. Moosavi SM, Ahmadi M, Amini M, Vazirzadeh B, Sari I. 2014. The Effects of 40 and 80 mg Hydro-alcoholic Extract of *Crocus Sativus* in the Treatment of Mild to Moderate Depression. *J Mazandaran Univ Med Sci (JMUMS)* 24.
80. Shahmansouri N, Farokhnia M, Abbasi S-H, Kassaian SE, Noorbala Tafti A-A, Gougol A, Yekehtaz H, Forghani S, Mahmoodian M, Saroukhani S. 2014. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients. *J Affect Disord*,155:216-222.
81. Georgiadou G, Tarantilis P, Pitsikas N. Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins, in an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience letters*. 2012; 528(1):27-30.
82. Ochiai T, Shimeno H, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M, Tanaka H, Shoyama Y, Toda A, Eyanagi R, Soeda S. 2007. Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo. *Biochim Biophys Acta*, 1770: 578-584.



83. Purushothuman S, Nandasena C, Peoples CL, El Massri N, Johnstone DM, Mitrofanis J, Stone J. 2013. Saffron pre-treatment offers neuroprotection to Nigral and retinal dopaminergic cells of MPTP-Treated mice. *J Parkinsons Dis*, 3:77-83.
84. Ebrahim-Habibi MB, Amininasab M, Ebrahim-Habibi A, Sabbaghian M, NematGorgani M. 2010. Fibrillation of alphas-lactalbumin: effect of crocin and safranal, two natural small molecules from *Crocus sativus*. *Biopolymers*, 93:854–865.
85. Brem AK, Ran K, Pascual-Leone A. Learning and memory. *Handb Clin Neurol*. 2013. 116:693-737.
86. Stuchlik A. Dynamic learning and memory, synaptic plasticity and neurogenesis: an update. *Front Behav Neurosci*. 2014. 8:106.
87. Khalili M, Hamzeh F. Effects of active constituents of *Crocus sativus* L., crocin on streptozocin-induced model of sporadic Alzheimer's disease in male rats. *Iran Biomed J*. 2010. 14:59-65.
88. Abe K, Sugiura M, Yamaguchi S, Shoyama Y, Saito H. Saffron extract prevents acetaldehyde-induced inhibition of long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vivo. *Brain research*. 1999; 851(1):287-289.
89. Sugiura M, Saito H, Abe K, Shoyama Y. Ethanol extract of *Crocus sativus* L. Antagonizes the inhibitory action of ethanol on hippocampal long-term potentiation in vivo. *Phytotherapy Research*. 1995; 9(2):100-104.
90. Zhang Y, Shoyama Y, Sugiura M, Saito H. Effects of *Crocus sativus* L. on the ethanol-induced impairment of passive avoidance performances in mice. *Biol Pharm Bull*. 1994. 17:217-221.
91. Abe K, Sugiura M, Shoyama Y, Saito H. Crocin antagonizes ethanol inhibition of NMDA receptor-mediated responses in rat hippocampal neurons. *Brain Res*. 1998. 787:132-138.
92. Kumar V, Bhat ZA, Kumar D, Khan NA, Chashoo IA, Shah MY. Pharmacological profile of *Crocus sativus*—a comprehensive review. *Pharmacologyonline*. 2011. 3:799-811.
93. Khan MB, Hoda MN, Ishrat T, Ahmad S, Moshahid Khan M, Ahmad A, et al. Neuroprotective efficacy of *Nardostachys jatamansi* and crocetin in conjunction with selenium in cognitive impairment. *Neurol Sci*. 2012. 33:1011-1020.
94. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol*. 2004. 490:71-81.
95. Li ZG, Sima AA. C-peptide and central nervous system complications in diabetes. *Exp Diabetes Res*. 2004. 5:79-90.
96. Tamaddonfard E, Farshid AA, Asri-Rezaee S, Javadi S, Khosravi V, Rahman B, et al. Crocin improved learning and memory impairments in streptozotocin-induced diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2013. 16:91-100.
97. Ahmadi M, Rajaei Z, Hadjzadeh MA, Nemati H, Hosseini M. Crocin improves spatial learning and memory deficits in the Morris water maze via attenuating cortical oxidative damage in diabetic rats. *Neurosci Lett*. 2017. 642:1-6.
98. Khalili M, Roghani M, Ekhlasi M. The effect of aqueous *Crocus sativus* L. extract on intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive deficits in rat: a behavioral analysis. *Iran J Pharm Res*. 2009. 8:185-191.
99. Delkhosh-Kasmaie F, Farshid AA, Tamaddonfard E, Imani M. The effects of safranal, a constituent of saffron, and metformin on spatial learning and memory impairments in type-1 diabetic rats: behavioral and hippocampal histopathological and biochemical evaluations. *Biomed Pharmacother*. 2018. 107:203-211.



100. Papandreou MA, Tsachaki M, Efthimiopoulos S, Cordopatis P, Lamari FN, Margarity M. Memory enhancing effects of saffron in aged mice are correlated with antioxidant protection. *Behav Brain Res*. 2011; 19(2): 197-204.
101. Choi JG, Yang WM, Kang TH, Oh MS. Effects of optimized-SopungSunkiwon on memory impairment and enhancement. *Neurosci Lett*. 2011; 491(2): 93-8.
102. Ghadami S, Ghadami MR, Haghighizad H, Pourmotabbed A, Sahraei H and Kamalnejad M. The effect of saffron extract on spatial learning and memory in rats. *Proceedings of 18th Iranian Congress of Physiology & Pharmacology*. Mashhad-Iran. Aug. 26-30, 2007, p: 45.
103. Haghighizad H, Pourmotabbed A, Ghadami MR, Ghadami S, Sahraei H and Nedaei SE. The effect of saffron extract on morphine-induced impairment of spatial learning and memory in male rats. *Proceedings of 18th Iranian Congress of Physiology & Pharmacology*. Mashhad-Iran. Aug. 26-30, 2007, p: 95.
104. Pitsikas N, Boultsadakis A, Georgiadou G, Tarantilis P, Sakellaridis N. Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins, in an animal model of anxiety. *Phytomedicine*. 2008; 15(12):1135-1139.
105. Hosseinzadeh H., N.B. Noraei. Anxiolytic and hypnotic effect of *Crocus sativus* aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice. *Phytotherapy Research*. 2009; 23(6):768-74.
106. Shati AA, Elsaid FG, Hafez EE. Biochemical and molecular aspects of aluminium chloride-induced neurotoxicity in mice and the protective role of *Crocus sativus* L. extraction and honey syrup. *Neuroscience*. 2011. 175:66-74.
107. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Rahimi A. Effect of safranal on extracellular hippocampal levels of glutamate and aspartate during kainic acid treatment in anesthetized rats. *Planta Med*. 2008. 74:1441-1445.
108. Sadeghnia HR, Kamkar M, Assadpour E, Boroushaki MT, Ghorbani A. Protective effect of safranal, a constituent of *Crocus sativus*, on quinolinic acid-induced oxidative damage in rat hippocampus. *Iran J Basic Med Sci*. 2013. 16:73-82.
109. Samarghandian S, Azimi-nezhad M, Samini F. Preventive effect of safranal against oxidative damage in aged male rat brain. *Exp. Anim*. 64(1), 65–71, 2015.
110. Vakili A, Einali MR, Bandegi AR .2013. Protective Effect of crocin against cerebral ischemia in a dose- dependent manner in a rat model of ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* S1052–3057(12)00345-
111. **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):183-189. doi: 10.2174/2212798409666170529073601.
112. Ghadroost B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Hajisoltani R, Bandegi AR, Motamedi F, Haghighi S, Sameni HR, Pahlvan S. 2011. Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. *Eur J Pharmacol*, 667:222-229.
113. Ahmad AS, Ansari MA, Ahmad M, Saleem S, Yousuf S, Hoda MN, Islam F. 2005. Neuroprotection by crocetin in a hemiparkinsonian rat model. *Pharmacol Biochem Behav*, 81:805-813.



A review of the effects of saffron and its main ingredients on nervous system diseases

Tahereh Farkhondeh¹, Mohammad Sadra Harifi-Mood¹, Shima Mehrabadi², Saeed Samarghandian², Seyed Hossein Hosseini^{3*}, Ghazaleh Doostparast Torshizi⁴

1-Geriatric Health Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

2- Department of Medical Physiology, Faculty of Medicine, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran.

3- Department of Medical Pharmacy, Faculty of Medicine, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran.

4- Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran

Review Article

Received:25/01/2026

Accepted:04/05/2026

*Corresponding Author:

Seyed Hossein Hosseini
Assistant Professor of
Pharmacy
Neyshabur University of
Medical Sciences

TEL: 09125063390

Email:
hossein5859@yahoo.com

ABSTRACT

Saffron (*Crocus sativus L.*), is a small, perennial member of the Iridaceae family, and has been historically utilized as a spice and food flavoring in many different cultures. In addition, saffron has many medicinal effects and pharmacological properties, such as anti-anxiety, antidepressant, anticonvulsant, and anti-Parkinson activities, and has fewer side effects compared to chemical drugs. Several studies have shown that saffron and its active ingredients are as effective in Alzheimer's disease, depression, anxiety, and sleep problems as conventional drugs used in the treatment of these diseases. Although some study results indicate the effects of saffron and its main components on nervous system disorders, however, more studies are needed. On the other hand, the mechanism of these effects in some neurodegenerative disorders has not been determined, although some researchers generally attribute these effects to the antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic properties of saffron and its components. The present study was conducted to facilitate the evaluation of the effects of saffron on nervous system diseases is presented, as well as a review of studies conducted in this field.

Keywords

Saffron, Nervous system, Safranal, Crocin, Picrocrocin

► Please cite this article as: Farkhondeh T, Harifi-Mood M.S, Mehrabadi Sh, Samarghandian S, Hossein Hosseini S. H, Doostparast Torshizi Gh. A review of the effects of saffron and its main ingredients on nervous system diseases. *J Neyshabur Univ Med Sci* 2024;12(3):1-15