



نشریه پژوهش‌های زعفران (دو فصلنامه)

جلد دهم، شماره دوم، پاییز و زمستان ۱۴۰۱

شماره صفحه: ۲۷۵-۲۵۸

doi <http://dx.doi.org/10.22077/JSR.2022.4985.1177>

مقاله مروری:

مروری بر ترکیبات موثره گیاه زعفران و اثرات دارویی آن بر بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی

محبوبه سادات حسین زاده^{۱*}، مریم مودی^۱

۱- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.

۲- عضو گروه پژوهشی خشکسالی و تغییر اقلیم، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

*نویسنده مسئول: Email: m.hosseinzadeh@birjand.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۲۰؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۲۲

چکیده

زعفران یکی از باارزش‌ترین گونه‌های گیاهی دنیا که کاربرد دارویی و ادویه‌ای آن قدمتی طولانی دارد. زعفران خوراکی با نام علمی *Crocus sativus L.* گیاهی علفی، چندساله و دارای بانه است. زعفران از جمله گیاهان دارویی است که در طب سنتی به کاربردهای متعدد آن از جمله ضداسپاسم، کمک به هضم طبیعی غذا، تسکین دهنده لته، ضد نفخ، افزایش دهنده تعریق، مقوی معده، محرک تپابلات جنسی، خلط آور، تسکین دهنده درد، سقط کننده جنین، درمان اختلالات کبد و کیسه صفرا، تسکین دهنده درد دندان و لته، درمان بی‌خوابی، ضد افسردگی، ضد استرس، ضد تشنج، درمان اختلالات قلبی-عروقی، ضد سرطان، ضد آبریزش و ایجاد قاعدگی زودرس می‌توان اشاره نمود. مطالعات فارماکولوژیکی نشان می‌دهند که عصاره زعفران دارای اثرات ضد تومور، جمع‌کنندگی رادیکال‌های آزاد و پایین آوردن چربی خون می‌باشد. حدود ۱۵۰ ترکیب فرار و غیر فرار و حدود ۵۰ ترکیب اصلی در زعفران تشخیص داده شده است. کاروتنوئیدهای محلول در آب بصورت مخصوص، کروسین، رنگ زعفران را مشخص می‌کنند. کلیگزید پیکروکروسین مسئول تلخی است در حالیکه سافرناول خصوصیات بو و عطری را فراهم می‌کند. زعفران دارای چهار ترکیب فعال زیستی است: کروسین، کروسیتین، پیکروکروسین و سافرناول. این چهار ترکیب مسئول ارزش بالای اثرات دارویی و غذایی زعفران هستند. بعلاوه، زعفران دارای دو ویتامین ضروری بدن است: ریبوفلاوین (ویتامین ب۲) و تیامین (ویتامین ب۱). در این مطالعه مروری بر مقالات علمی اخیر در مورد نقش‌های موثر زعفران و ترکیبات آن در بهبود بیماری‌های عصبی از جمله آلزایمر، پارکینسون، اضطراب، صرع، سکته و... انجام شده است.

واژه‌های کلیدی: زوال عقلی، کروسین، کروسیتین، سافرناول، پیکروکروسین.

کروی شکل با قطر سه تا پنج سانتیمتر و پوششی قهوه-ای رنگ می باشد، که در زیر خاک قرار می گیرد. هر بنه شش تا نه برگ باریک، نظیر برگ علف‌های چمنی تولید می نماید. ریشه‌های زعفران از نوع افشان هستند که از قاعده بنه‌ها و از روی دایره محیطی آن می رویند (Farkhondeh & Samarghandian 2014; Javadi et al., 2013; Khazdair et al., 2015). پوشش گل زعفران از سه کاسبرگ و سه گلبرگ هم رنگ بنفش تشکیل می شود، به طوری که تشخیص کاسبرگ‌ها از گلبرگ‌ها مشکل می باشد. تعداد پرچم‌ها سه و طول میله پرچم دو برابر بساک است. بساک زعفران زرد رنگ می باشد. مادگی در مرکز گل زعفران قرار گرفته و دارای یک تخمدان است و از قسمت تخمدان خامه باریکی خارج می گردد. خامه طویل و کشیده بوده و به رنگ زرد کم‌رنگ است که به یک کلاله شفاف قرمز نارنجی سه شاخه‌ای به طول ۱ تا ۲ سانتیمتر ختم می شود. سه کلاله همراه با خامه پس از خشک کردن، زعفران تجارتي را تشکیل می دهند گل زعفران اولین اندامی است که در اوایل پاییز ظاهر می شود. در حقیقت، گل دهی گیاه زعفران در پاییز بوده و در بهار و تابستان خشک شده و به خواب می رود (Shakeri et al., 2021). اصل و ریشه این گیاه به عصر برنز انتهایی در کرت بر می گردد. که پس از آن، زعفران در سراسر دنیا مخصوصاً در اروپا، هند، جنوب غرب آسیا کشت گردید. این گیاه در ایران، یونان، ترکیه، اسپانیا، هند، چین و مصر کشت شده است (Farkhondeh & Samarghandian 2014; Javadi et al., 2013; Khazdair et al., 2015). در برخی منابع اشاره شده است که رویشگاه اولیه زعفران در دامنه کوه‌های زاگرس و به ویژه ناحیه الوند در ایران است. زعفران خوراکی در ایران، از زمان‌های باستان در منطقه خراسان جنوبی کشت داده می شد (Javadi et al., 2013). کاربردهای متنوع زعفران، خواص دارویی، مصرف غذایی و از همه مهم‌تر نقش عمده آن در زندگی کشاورزی باعث شده است که توجه ویژه ای به مسائل تولید و به‌نژادی آن در سالهای اخیر معطوف شود. اصلاح و دست ورزی ژنتیکی گیاهان زراعی به ویژه زعفران نیز عمده مطالعات مهم قرن اخیر بوده است. از سویی دیگر، گیاه زعفران به از لحاظ نیاز

گیاهان خانواده زنبقیان به علت گل زیبا و باشکوه با رنگ‌های خیره کننده آنها به خوبی شناخته شده هستند. و به طور گسترده‌ای توسط فرهنگ‌های مختلف به عنوان مواد غذایی، ادویه و یا به عنوان گیاهان دارویی استفاده می شوند. گونه‌های این خانواده در طول دهه گذشته به دلیل ترکیبات شیمیایی و خواص دارویی آنها مورد بررسی قرار گرفتند. بر طبق مطالعات انجام شده گیاهان متعلق به خانواده زنبق حاوی ترکیبات متعددی با فعالیت‌های بیولوژیکی هستند. متابولیت‌های ثانویه جداسازی شده از این گیاهان شامل ایزوفلاونوئید، فلاونوئیدها، تری ترپنوئیدها، کینون و اسیدهای فنولی هستند. عصاره‌ها و ترکیبات خالص از گونه‌های مذکور دارای اثرات ضد التهابی، آنتی اکسیدان، فیتواستروژن^۱، ضد درد، ضد چربی خون^۲، ضد میکروبی، ضد تومور، ضد افسردگی هستند. از این‌رو، بررسی جامع در خصوص بررسی متابولیت‌های ثانویه و مطالعه فعالیت‌های بیولوژیکی برای این گیاه ضروری به نظر می رسد. جنس زعفران حدود ۲۰۰ گونه در جهان دارد و در طی چند سال گذشته حدود ۵۰ گونه جدید معرفی شده است که خاستگاه بیشتر آنها بومی مناطق آلپ، جنوب اروپا و منطقه مدیترانه هستند. زعفران به عنوان ارزشمندترین محصول کشاورزی و دارویی جهان و چاشنی غذایی، جایگاه ویژه ای در جهان داشته و بیش از ۹۰ درصد تولید جهانی این محصول گرانبها به ایران اختصاص دارد و طبق آمارهای جدید به ۹۴ درصد افزایش یافته است. کشت زعفران در کشور ایران دارای سابقه تاریخی مستند بوده و برخی از محققین منشأ این گیاه را ایران معرفی نموده اند بنابر گزارشات علمی این گیاه از ۱۵۰۰ تا ۲۵۰۰ سال قبل از میلاد در ایران کشت می شده و احتمالاً از ایران، آسیای صغیر به هند و چین و همچنین یونان و شرق اروپا گسترش یافته است (Amiriyani et al., 2021). زعفران یکی از ارزش ترین گونه‌های گیاهی دنیا، علفی، چندساله و دارای بنه^۳ است و کاربرد دارویی و ادویه‌ای آن قدمتی طولانی دارد. نام علمی زعفران خوراکی *Corcus sativus* L. می باشد. بنه زعفران از نوع توپر و تقریباً

¹ Phytoestrogen

² Hyperlipidemia

³ Corn

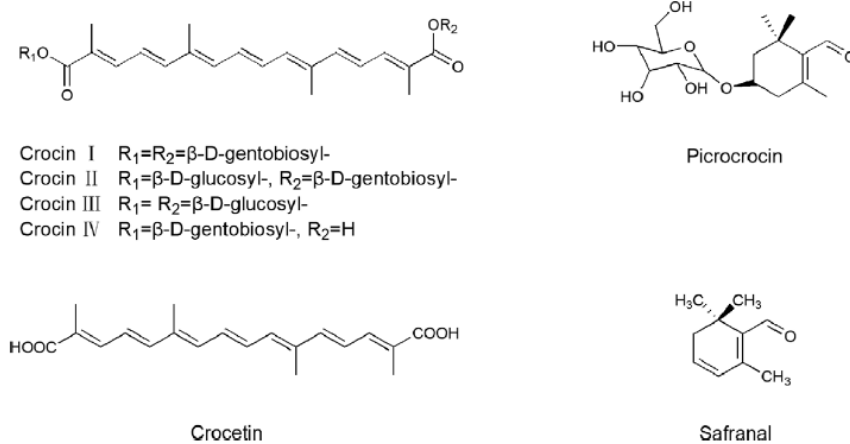
زعفران دارای دو ویتامین ضروری بدن است: ریبولوین (ویتامین ب ۲) و تیامین (ویتامین ب ۱)، و کاروتنوئیدهایی مانند بتاکاروتن، لیکوپن، زاگزانتین است (Bhat & Broker, 1953; Liakopoulou, 2002). کاروتنوئیدهای محلول در آب بصورت مخصوص، کروسین، رنگ زعفران را مشخص می‌کنند. پیکروکروسین و کلیگزوزیدسافرناز مسئول تلخی است در حالیکه سافرناز خصوصیات بو و عطری را فراهم می‌کند. زعفران دارای چهار ترکیب فعال زیستی است: کروسین، کروسیتین، پیکروکروسین و سافرناز. این چهار ترکیب مسئول ارزش بالای اثرات دارویی و غذایی زعفران هستند (Rameshrad et al., 2018; Bian et al., 2020). ترکیباتی است که می‌تواند از سد خونی- مغزی بوسیله انتشار بین سلولی غیرفعال عبور کند به سیستم عصبی مرکزی برسد و بنابراین در بهبود اختلالات تحلیل برنده عصبی موثر است (Hosseini et al., 2018). بنابراین در این مطالعه تمرکز بر روی این چهار ترکیب اصلی زعفران و عملکرد دارویی آنها است. کروسین^۱ (C₄₄H₆₄O₂₄) کاروتنوئید آب دوستی مسئول رنگ قرمز زعفران است (شکل ۱). کروسین‌های مشابهی می‌تواند از طریق جایگزینی استرهای گلوکوزیل متفاوت مانند گلوکز، جنتابیوز، تری گلوکز در موقعیت های R₁ و R₂ زنجیرهای جانبی ایجاد شود. کروسین‌ها استرهای گلیکوزیل کروسیتین هستند که متشکل از واحدی مرکزی با هفت پیوند دوگانه ی مزدوج و چهار گروه متیل به عنوان زنجیره ی جانبی هستند. گروه های انتهایی با یک، دو یا سه گروه گلوکز استری شده اند (Bolhassani 2018). فراوان ترین نوع کروسین زعفران بنام کروسین ۱ است که از دی ساکاریدهای جنتابیوز و دی کربوکسیلیک اسید کروسیتین شکل می‌گیرد (Samarghandian & Borji, 2014). این ترکیب به راحتی در آب داغ حل می‌شود و محلول نارنجی رنگ ایجاد می‌کند اما در الکل مطلق، اثر و حلال های آلی دیگر حلالیت بسیار کمی دارد (Atefi, 2007).

آبی کم، سهولت در کاشت و همچنین از لحاظ پیشرفت صادرات غیرنفتی از اهمیت اقتصادی شایانی برخوردار است (Izanloo et al., 2019). به زعفران نام طلای قرمز بواسطه قیمت بالا و حجم محصول کم، اطلاق می‌شود و همانطور که گفته شد بخش کلانه خشک شده زعفران از دیرباز به عنوان ادویه بواسطه رنگ، طعم و بو مصارف غذایی دارد، اگرچه ترکیبات فعال آن از منطقه ای به منطقه دیگر متفاوت است (Rios et al., 1996). زعفران از جمله گیاهان دارویی است که در طب سنتی به کاربردهای متعدد آن از جمله ضداسپاسم، کمک به هضم طبیعی غذا، تسکین دهنده لته، ضد نفخ، افزایش دهنده تعریق، مقوی معده، محرک تمایلات جنسی، خلط آور، تسکین دهنده درد، سقط کننده جنین، درمان اختلالات کبد و کیسه صفرا، تسکین دهنده درد دندان و لته، درمان بی خوابی، ضد افسردگی، ضد استرس، ضد تشنج، درمان اختلالات قلبی-عروقی، ضد سرطان، ضد آبریزش و ایجاد قاعدگی زودرس می‌توان اشاره نمود (Akhondzadeh et al., 2005; Hosseinzadeh & Behravan, 2006). در طب سنتی، زعفران برای کاهش چربی خون، ضد سرطان، آنتی اکسیدان، ضد التهاب و ضد افسردگی، درمان گرفتگی‌های مغزی استفاده می‌شود، برای حفاظت مغز از محرومیت از اکسیژن، استفاده می‌شود (Rios et al., 1996). بعلاوه، استفاده مهم زعفران در آب جوش برای سردرد و کم خوابی مناسب است (Mousavi et al., 2011). زعفران اثرات دارویی بر روی سیستم عصبی دارد که این اثرات در آزمایشات کلینیکی بر روی بیماری‌های افسردگی، اضطراب، آلزایمر و دیگر بی نظمی‌های مغزی بررسی شده است (Moshiri et al., 2015; Hosseini et al., 2018; Samarghandian and Farkhondeh, 2020). در این مطالعه مروری بر وضعیت ترکیبات موثره گیاه زعفران صورت گرفته است و از سویی دیگر اثرات درمانی و فارماکولوژیکی این ترکیبات بر بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی مورد مطالعه قرار گرفته است.

ترکیبات موثره در گیاه زعفران

حدود ۱۵۰ ترکیب فرار و غیر فرار و حدود ۵۰ ترکیب اصلی در زعفران تشخیص داده شده است (Boskabady & Farkhondeh, 2016). بعلاوه،

¹ 8,8'-diapo-8,8'-carotenedioic acid with different glycosides



شکل ۱. ساختار فرمولی ترکیبات زعفران (اقتباس شده از Bian et al., 2020)
 Fig 1. Formula of saffron structure (extracted from Bian et al., 2020)

دی گلیکوزیل شدن تولید سافرانال^۲ کند بعبارت دیگر سافرانال از پیش ساز گلیکوزیدی بنام پیکروکروسین ایجاد می‌شود (شکل ۱). بنابراین، تجمع سافرانال در زعفران تحت تاثیر شرایط و زمان نگهداری و انبار کردن است. سافرانال بعنوان ترکیب روغنی فرار زعفران فقط یک سال بعد از جمع آوری باقی می‌ماند. این ترکیب در حلال‌های الکی مانند متانول، اتانول، پترولیوم اتر و اسیداستیک گلاسیال محلول است در حالیکه در آب حلالیت کمی دارد (Atefi, 2007; Maggi et al., 2010).

اثرات دارویی بر روی بیماری‌های سیستم اعصاب بی‌نظمی‌های مغزی

اختلالات و بی‌نظمی‌های سیستم عصبی از جمله مشکلات شایع و رو به گسترش جوامع بشری است که از شاخص‌ترین بیماری‌های تحلیل برنده عصبی پیری در جمعیت‌های کهنسال مخصوصاً بالاتر از ۷۰ مشاهده می‌شود بیماری پارکینسون و آلزایمر است. اختلال شناختی، حرکات آهسته و غیر ارادی، زوال عقلی پیش رونده و تغییرات شخصیتی علائم عمده این دو بیماری هستند. اضطراب و افسردگی تغییرات ثانویه‌ای دارند که نه تنها در بیماری‌های عصبی تحلیل برنده محسوب می‌شوند بلکه در سایر اختلالات مغزی هم دیده می‌شوند. شرایط روحی و روانی فرد در شرایط مختلف از جمله

پیکروکروسین ($C_{16}H_{26}O_7$) یک ترپن گلیکوزید کریستالی زعفران، این ماده پیش ساز دی گلیکوزیل شده ترکیبات آروماتیک زعفران است و باعث ایجاد طعم تلخ آن می‌شود (Lage & Cantrell, 2009). پیکروکروسین دارای ساختار آلدیدی حلقوی غیر اشباع آلفا و بتا است (Atefi, 2007). پیکروکروسین، هیدروکسی سافرانال^۱ را از طریق واکنش بی-گلیکوزیداز به روش دی هیدروکسیلاسیون واکنش‌های گرمازا و آنزیمی موجود آزاد می‌کند (شکل ۱). به عبارت دیگر، این ماده طی فرآوری گیاه تازه بر اثر تجزیه حرارتی یا آنزیمی آلدیدی معطر بنام سافرانال را ایجاد می‌کند (Garavanda et al., 2019). از نظر حلالیت پیکروکروسین در آب و الکل محلول است در حالیکه در اتر و کروفرم کمتر محلول است و در پترولیوم اتر و بنزن نامحلول است (Atefi, 2007).

سافرانال ($C_{10}H_{14}O$) یکی از اسانس‌های روغنی فرار زعفران را تشکیل می‌دهد که مسئول بو و رایحه زعفران است. حدود ۶۰٪ از ترکیبات فرار زعفران را تشکیل می‌دهد که در زعفران تازه به صورت پیکروکروسین غیر فرار است ولی در اثر حرارت و به مرور زمان تجزیه شده و آلدئید فرار سافرانال آزاد می‌گردد (Bolhassani, 2018). به عبارت دیگر، در جریان دی هیدروکسیلاسیون که در مرحله پردازش بعد از جمع آوری زعفران رخ می‌دهد پیکروکروسین می‌تواند بعد از

² 2,6,6-trimethyl-1,3-cyclohexadiene-1-carboxaldehyde

¹ aglycone-4-hydroxy-2, 6, 6-trimethyl-1-cyclohexene-1-carboxaldehyde

حوادث، از دست دادن دادن نزدیکان و... می‌تواند موجب اختلالات مغزی شود (Bian et al., 2020; Moradi & Akhondzadeh 2021).

افسردگی

افسردگی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های روانی جهان است، که هزینه‌های هنگفت اقتصادی و بار اجتماعی را ایجاد می‌کند. تا پایان سال ۲۰۲۰ افسردگی ۲۱ درصد جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار می‌دهد (Murray & Lopez, 1997). ضدافسردگی‌های ترسیکلیک^۱ و مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سرتونین^۲ و مهارکننده‌های بازجذب انتخابی نورآدرنالین سرتونین^۳ رایج‌ترین داروهای ضد افسردگی مورد مصرف است. داروهای ضدافسردگی عمدتاً بوسیله افزایش دسترسی به سرتونین و تأثیر بر روی دیگر انتقال دهنده‌های عصبی دیگر از جمله دوپامین، نوراپی نفرین، گابا (گاما آمینوبوتیریک اسید) عمل می‌کنند که باعث کاهش علائم افسردگی می‌شوند (Nelson et al., 2008). بعضی محصولات طبیعی دارای اثرات ضدافسردگی است مانند زعفران، رستروتول، چای سبز، امگا ۲، آنتوسیانین و ویتامین ب که معمولاً اثرات جانبی کمتری دارد. اثربخشی زعفران در کنترل حالت‌های شدید تا متوسط افسردگی در مطالعات انسانی و عملکردش بر سیستم‌های سروتونین و نورآدرنالین گزارش شده است (Khazdair et al., 2015). عملکرد آنتی اکسیدانی کروسین بوسیله کاهش سطح مالون دیالدهید^۴ نشان داده است (Karimi et al., 2010; Tamaddonfard et al., 2013). مصرف خوراکی عصاره زعفران در دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در رت‌های آزمایشگاهی دچار عارضه ایکسیمی مغزی، سطح گلوتامات و آسپارات را بصورت قابل توجهی افزایش می‌یابد درحالیکه فعالیت K-ATP ase، کاتالاز و سوپراکسید دسموتاز کاهش می‌یابد (Saleem et al., 2006).

زعفران احساس شادی و نشاط را القاء می‌کند که به عملکرد ضدافسردگی آن مربوط می‌شود (Javadi et al., 2013). اثر بخشی زعفران در مقایسه با پلاسبیو^۵ و دیگر داروهای ضد افسردگی‌های سنتتیک در مطالعات کلینیکی ثابت شده است و اثرات جانبی کمی مانند عصبی شدگی، اضطراب، سردرد و تهوع را نشان داده است (Hausenblas et al. 2013; Kell et al. 2017; Lopresti & Drummond 2014). کلاله و بنه زعفران همچنین دارای عملکردهای ضدافسردگی است (Khare et al., 2014; Wang et al. 2010). کروسین، مولکول فعال واکنشگری است که موانع بخاطر سپردن حافظه و یادگیری فضایی را مهار می‌کند که از طریق کاهش اکسیداسیون چربی‌ها و افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدان داخلی شامل گلوتاتین ردوکتاز، گلوتاتین پراکسیداز و سوپراکسید دسموتاز در انتهای آزمایش‌های رفتاری جانوران آزمایشگاهی است (He et al. 2009). مطالعات دیگری اثر بخشی زعفران را از نظر بهبودی یادگیری و بخاطر سپاری و حافظه در جانوران آزمایشگاهی که بوسیله مورفین القاء شده بودند ثابت کرده است (Ghadroost et al., 2011).

اضطراب

اضطراب یکی از جدی‌ترین شرایط روانی است که می‌تواند اختلالات هیجانی، ترس‌هایی مثل برون‌هراسی، تنگنا هراسی و سایر ناهنجاری‌های استرسی اجتماعی را آشکار کند اثرات اضطراب بیش از ۶ درصد جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سرتونین و سرتونین و مهارکننده‌های بازجذب نورآدرنالین و پریگابالین هنوز جزء نخستین داروهایی است که بوسیله راهبرد بین‌المللی پیشنهاد می‌شود. با این وجود، اثرات جانبی، عملکردهای تاخیری و علائم استرسی حاد در آغاز دوره درمان رسیدن به نتایج درمانی مناسب را دشوار می‌نماید و این روند از درمان‌های پیوسته و مداوم جلوگیری می‌کند. داروهای جدیدی از محصولات طبیعی ساخته شده است که احتمالاً آینده روشنی را برای اثرات جانبی کمتر و زمان عملکرد کوتاه‌تری را نوید می‌دهد (Maron & Nutt, 2017).

¹ Tricyclic antidepressants: TCAs

² Selective serotonin reuptake inhibitors: SSRIs

³ Selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitors: SSNRIs

⁴ Gamma aminobutyric acid (GABA)

⁵ Malondialdehyde (MDA)

⁶ Placebo

نهایتاً منجر به نابودی قابلیت یادگیری و حافظه است (Zandi et al., 2021). آلزایمر یکی از رایج ترین عوامل زوال عقل مخصوصاً در جمعیت‌های کهنسال است. حدود ۵۰ میلیون نفر در ارتباط با بیماری آلزایمر در سال ۲۰۴۰ ارتباط خواهد داشت (Finley & Gao, 2017). بیماری آلزایمر از لحاظ بیماری زایی حاصل رسوب فیبریل‌های پپتید بتا آمیلوئید است. عصاره اتانولی زعفران دارای خصوصیات آنتی اکسیدان قوی است (Khazdair et al., 2015). تحویلی و همکاران اثرات درمانی زعفران را بر روی موش‌هایی که آلزایمر برای آنها القاء شده، را بررسی کردند این مطالعه نشان داد که زعفران اثرات حفاظتی بر روی سیستم عصبی دارد که آزادسازی سیتوکین‌ها را در جریان خون باعث می‌شود و از سویی دیگر التهاب‌های مزمن را کاهش می‌دهد (Tahvili et al., 2020).

مطالعاتی نشان داده که فعالیت ورزشی هواری به فعال شدن سیستم ایمنی منجر می‌شود. آزاد شدن سابتوکاین‌ها به درون جریان خون بر اثر فعالیت ورزشی هواری به عنوان یکی از مکانیسم‌های احتمالی آثار سیستمیک فعالیت ورزشی، از جمله حفاظت عصبی معرفی شده است هر چند مکانیسم دقیق حفاظت عصبی ناشی از درمان با فعالیت ورزشی هنوز به طور کامل مشخص نشده است، مطالعات انجام شده مکانیسم‌های متعددی را پیشنهاد کرده‌اند که میتوان به تقویت سد خونی مغزی، گسترش شبکه مویرگی و شریانی مغز، بهبود متابولیسم مغز و کاهش اختلالات متابولیک، تنظیم افزایشی بیان نوروتروفی‌ها، کاهش التهاب، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز اشاره کرد (Vecchio et al., 2018; Jahangiri et al., 2019). التهاب مزمن با افزایش سطح فعالیت بدنی کاهش می‌یابد (Beavers et al., 2010).

همانطور که ذکر شد آلزایمر ارتباطی قوی با التهاب و استرس اکسیداتیو دارد همچنین، گزارش شده است که زعفران دارای اثرات ضدالتهابی است که این عمل توسط فلاونوئیدها، تانن‌ها، ساپونین‌ها و کروسین‌های موجود در آن انجام می‌شود (Ochiai et al., 2007).

مطالعات نشان داده است که کروسین در دوزهای پایین بی‌تأثیر بوده است در حالی‌که در دوزهای بالای کروسین در تزریق داخل بطنی به تنهایی باعث بهبود عملکرد هیپوکامپ شده است (Sugiura et al., 1995).

مطالعه ای اثرات ضد اضطراب کروسین زعفران را با دیازپام بر روی موشهای صحرایی مقایسه کرده است. تزریق داخل صفاقی کروسین در بالاترین دوز (۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) توانسته است به اندازه دیازپام اضطراب موشهای صحرایی را کاهش دهد. ولی دوزهای پایین تر اثرات موثر کمتری بر کاهش اضطراب داشته است (Pitsikas et al., 2008). در مطالعه دیگری، اثرات سافرانال و کروسین در فعالیت خوابیدن و اضطراب موش های آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته است. زعفران در دوزهای ۵۶ و ۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم سبب کاهش معنی دار اضطراب شد درحالی‌که در دوز ۵۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم سبب بهبود خواب موش شده است. اثرات ضد اضطرابی سافرانال در دوزهای ۰/۱۵ و ۰/۳۵ میلی لیتر به ازاء هر کیلوگرم داشت، در حالی که از کروسین اثر ضد اضطراب معنی داری مشاهده نشده است (Hosseinzadeh & Noraei, 2009).

عصاره زعفران، کاهش قابل توجهی را در غلظت نشانگرهای زیستی استرس‌های اکسایشی نشان داده است عصاره استونیتریک زعفران بیشترین فعالیت را در کاهش اضطراب نشان داده است. با این وجود، عملکردهای آرام بخشی و ضد استرسی زعفران ممکن است بخشی به عملکردهای ترکیبی و نسبت مجزایی از ترکیبات فعال زیستی این ماده برگردد (Pitsikas et al., 2008). کروسین عملکرد آنتی اکسیدان دارند که بواسطه کاهش میزان مالوندیالدهید است (Karimi et al., 2010; Tamaddonfard et al., 2013). عصاره زعفران در دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازاء یک کیلوگرم وزن بدن است که بصورت مصرف خوراکی استفاده شده است، که بصورت قابل توجهی سطح آسپاراتات و گلوتامات را افزایش می‌یابد، در حالی‌که فعالیت ATPase یا تجزیه مولکول پرانرژی آدنوزین تری فسفات، کاتالیز و سوپراکسید دیسموتاز کاهش یافته است (Saleem et al., 2006).

بیماری آلزایمر

آلزایمر بیماری با نابودی پیشرونده عملکرد یادگیری و حافظه همراه است. تغییرات بیماری‌زایی، مثل تشکیل پیچ خوردگی‌های فیبری-عصبی و پلاک‌های آمیلوئید می‌تواند اختلال های زیستی در مغز ایجاد کند که

عصبی است (Dashti et al., 2012; Naghibi et al., 2012; Naghizadeh et al., 2013; Asadi et al., 2015; Ghaffari et al., 2015). علاوه بر این، پپتید آمیلوئید بی و پروتئین‌های تیو فسفریله شده و مسیرهای علامت دهی مرتبط بالقوه، هدف‌های درمانی ضروری برای اختلال آلزایمری است. اثرات حفاظتی عصبی کروسین و کروسیتین بوسیله چندین مطالعه آزمایشگاهی ثابت شده است. نتایج نشان می‌دهد که هم کروسین و هم کروسیتین می‌تواند حفاظت عصبی با کاهش تهاجم و تشکیل تیو فسفریله شده و فقدان سیناپسی ایجاد کند. بیماری آلزایمر بیماری عصبی تحلیل برنده حاد است و مکانیسم‌های پیچیده این روند را تنظیم می‌کند. چندین مطالعه بر روی زعفران و اجزاء آن مخصوصاً کروسین، کروسیتین اثرات حفاظتی عصبی از طریق کاهش استرس‌های اکسیدان، استرس رتیکولوم اندوپلاسمیک، التهاب عصبی، صدمه به سد خونی مغزی^۱، آپوپتوز سلول عصبی ثابت کرده است (Papandreou et al., 2006; Ahn et al., 2011; Deslauriers et al., 2011; Ghahghaei et al., 2012; Ghahghaei et al., 2013; Kong et al., 2014; Karakani et al., 2015; Rashedinia et al., 2015). با استفاده از نمونه‌های خون داوطلبین سالم اثر روند تجزیه قرص‌های ترکیبات زیستی از عصاره زعفران در بدن انسان مورد بررسی قرار گرفت که هر ۳۰ دقیقه در طول ۳ و ۲۴ ساعت بعد از مصرف دو دوز متفاوت از عصاره زعفران مورد بررسی قرار گرفت. کروسین سریعتر ترکیب در جریان خون مشاهده شد که جذب سریعتر را بعد از مصرف خوراکی نشان می‌دهد. ایزومرهای کروسین تقریباً ۴۰٪ بعد از تجزیه قرص‌های زعفران قادر به رسیدن به جریان خون هستند (Almodovaret al., 2020).

بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون بیمار تحلیل برنده عصبی است که دومین بیماری عصبی رایج بعد از آلزایمر در بیماران کهنسال محسوب می‌شود. این بیماری حاصل دفاع ناکافی در برابر استرس‌های اکسایشی نورون‌های ترشح کننده دوپامین رخ می‌دهد که با نقص عملکرد اساسی و کاهش دوپامین همراه است که به واسطه حضور

(Abe & Saito 2000). با توجه به اینکه فرایند التهاب با تولید متابولیت‌های التهابی (به‌خصوص تولید بتا آمیلوئیدها) افزایش می‌یابد و چون رادیکال‌های آزاد به عنوان واسطه مسمومیت عصبی ناشی از پروتئین بتا آمیلوئید در ایجاد بیماری آلزایمر شناخته شده اند به طوری که طبق گزارشات موجود بتا آمیلوئید تولید رادیکال آزاد و اکسیداسیون لیپیدها را در سلول‌های عصبی افزایش داده، منجر به مرگ سلولی می‌شود؛ بنابراین درمان با عصاره زعفران به عنوان یک مانع ایجاد واکنش‌های اکسیداسیون ناشی از بتا آمیلوئید، می‌تواند در بهبود حافظه مؤثر باشد (Chu & Qian 2005). بنابراین، کشف داروهای جدیدی برای درمان بیماری آلزایمر ضروری است. محصولات طبیعی در حال حاضر موضوع اصلی در بیماری‌های زوال عقلی است. در رابطه با اثرات درمانی اختلالات مغزی، اثر زعفران بر کاهش علائم بیماری آلزایمر ثابت شده است. افسردگی و اضطراب دو مورد متعدد و چالش برانگیز حاصل از بیماری آلزایمر است. زمانیکه تغییرات شخصیتی، افسردگی و اضطراب همراه شود اغلب از این اختلالات صرف نظر می‌شود و بر روی کیفیت زندگی اثر منفی دارد. مطالعات نشان داده است که بیماران با آلزایمر شدید احتمالاً افسردگی دارند. علاوه بر این، افسردگی و اضطراب می‌تواند پیشرفت بیماری، مرگ بیماران آلزایمری را تسریع می‌کند. زعفران اثرات ضد افسردگی و ضد اضطراب برای بیماران مورد نظر داشته است (et al., 2013; Chi et al., Van der Mussele, 2015; Gracia-Garcia et al., 2015). زعفران دارای اثرات ضد التهاب است بخاطر اینکه دارای فلاونوئید، تانین، ساپونین و کروسین است (Ochiai et al., 2007). کروسین در دوزهای پایین بی تاثیر است (Sugiura et al., 1995) و علاوه بر این، دوزهای بالا کروسین عملکرد هیپوکامپ را افزایش می‌دهد (Abe & Saito, 2000). اثرات ضد التهابی زعفران ممکن است در بیماران آلزایمری به دوز مصرفی آن وابسته باشد. علاوه، جذب زعفران اثرگذاری و سازگاری با وجود متغیرهایی مانند عملکرد فیزیکی، نشانگرهای خونی و وزن بدن برای آزمایش تایید نشده است (Tahvili & Ahmadi 2020). زعفران و اجزاء تشکیل دهنده آن در مقابل اثرات شیمیایی که بوسیله آسیب‌های روانی در مدل‌های جانوری آزمایشگاهی القا شده دارای اثرات حفاظتی

¹ Blood Brain Barrier: BBB

اجزاء تشکیل دهنده زعفران، سلول‌های فنوکروموسیتا (PC-12) pheochromocytoma را از طریق مهارکننده استرس شبکه اندوپلاسمیک و اختلال عملکرد در میتوکندری در مقابل صدمه‌های القا شده MPP⁺ محافظت می‌کند (Zhang et al., 2015). یافته‌ها نشان دادند کروسین نقص‌های حرکتی را بهبود می‌بخشد و سیتوکین‌های التهابی را در مدل موشی القا شده با مالاتیون^۳ کاهش می‌دهد (Mohammadzadeh et al., 2018). اثرات ضد اکسیداتیو و ضد مرگ سلولی سافرنال در مدل‌های آزمایشگاهی پارکینسون القا شده با روتنون^۴ مورد تحقیق گرفته است. سافرنال از سلول‌های اولیه دوپامینرژیک در مقابل تنش اکسایشی و مرگ سلولی از طریق مسیر سیگنالی یا پیام دهی Keap1/Nrf2 محافظت می‌کند (Pan et al., 2016). زعفران و ترکیباتش کروسین و کروسیتین اثرات عصبی-حفاظتی از طریق مهار کردن تجمع و انباشتگی a-synuclein را نشان دادند (Inoue et al., 2018). در مدل‌های جانوری و سلولی، اثرات عصبی-حفاظتی زعفران و کروسین بوسیله راتو و همکارانش در سال ۲۰۱۶ در مدل درزوفیلا پارکینسونی تایید شده است (Rao et al., 2016).

اختلال اضطراب پس از حوادث

اختلال اضطراب پس از سانحه^۵ اختلالی روانی است، که حاصل تجربه یا مشاهده وقایع مصیبت باری مانند اختلالات عصبی، جنگ، تصادف شدید، تهاجم، تجاوز جنسی و خشونت است. بازبینی کردن سانحه، دوری کردن از محل وقوع سانحه، حساسیت شدید، بی‌خوابی و کابوس عمده‌ترین علائم شایع موجود در بیماران دارای اختلال اضطراب پس از سانحه است (Auxemery, 2018). تغییرات هورمونی مثل افزایش آدرنالین، وازوپرسین و هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین عموماً مسئول اختلالات فیزیولوژیکی در انواع متفاوت افسردگی و اضطراب در نظر گرفته می‌شود (Newport & Nemeroff, 2000; Asalگو et al., 2015).

اجسامی درون سیتوپلاسمی بنام اجسام لوی^۱ است که آغاز کننده روند بیماری پارکینسون و پیشرفت آن است. به عبارت دیگر فقدان عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه (از تشکیلات جسم قاعده‌ای موجود در سیستم لیمبیک است) است (Hatziagapiou et al., 2019). علائم بیماری شامل لرزش، کندی حرکات، سفتی عضلات، اختلال در تعادل و فقدان حرکات غیر ارادی است. نتایج پیش‌کلینیکی (پیش‌بالینی: دوران پیش از بروز نشانه‌های بیماری) اشاره می‌کند که زعفران ممکن است هدف امیدبخشی برای داروهای درمان برای بیماری پارکینسون باشد (Pan et al., 2016).

پارکینسون در مراحل اولیه ممکن است علائم غیرحرکتی مانند اختلال در خواب، افسردگی و اضطراب را ظاهر سازد. در برخی موارد، علائم غیرحرکتی ممکن است حتی اولین علائم باشند. مطالعات نشان داده است میزان بیماریارانی که از افسردگی ناشی از بیماری پارکینسون رنج می‌برند از ۲٫۷٪ تا ۹۰٪ بواسطه تفاوت در معیارهای تشخیصی و جمعیت مورد مطالعه می‌باشند. بر اساس داده‌های اپیدمیولوژیک، تقریباً ۹۷٪ از بیماران پارکینسون دارای دو تا چند علائم غیرحرکتی هستند شامل اضطراب. واضح است که شدت بیماری به صورت مثبتی با پیشرفت علائم غیرحرکتی وابسته است. شایسته است به زعفران به‌عنوان داروی بالقوه پارکینسون بخاطر اثرات ضد افسردگی و ضد اضطراب توجه بیشتری شود (Arabia et al., 2007; Pontone et al., 2009; Schrag & Taddei, 2017; Ryan et al., 2019).

زعفران برای اعمال اثرات عصبی-حفاظتی در مدل‌های متفاوت بیماری استفاده شده است. کروسین بعنوان یکی از ترکیبات زعفران اثرات عصبی-حفاظتی را در مدل‌های موشی پارکینسونی القا شده با هیدروکسی دوپامین از طریق کاهش تنش اکسایشی اعمال کرد (Ahmad et al., 2005). در مطالعه دیگری، زعفران اثرات عصبی-حفاظتی روی سلول‌های دوپامینرژیک در موش‌ها نشان داد و برهمکنش‌های سیستم‌های دوپامینرژیک و کولینرژیک با هم در ارتباط است (Purushothuman et al., 2013). زانگ و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که کروسین یکی دیگر از

² 1-methyl-4-phenylpyridinium

³ Malathion

⁴ Rotenone

⁵ Post-traumatic stress disorder (PTSD)

¹ Lewy bodies

انگیزگی) یا اختلالات روانی (نقص یا کاهش حافظه) وجود ندارد (Pitsikas, 2016).

مطالعات کمی اثرات زعفران بر روی مدل‌های شیزوفرنی مانند انجام شده است. جورجیادو و همکارانش در سال ۲۰۱۴ دریافتند کروسین (دوز ۵۰ میلی گرم به ازاء یک کیلوگرم وزن بدن) می‌تواند اختلالات حرکتی - عضلانی القا شده بوسیله کتامین را کاهش دهد. علاوه بر این، کروسین (۵۰ میلی گرم به ازاء یک کیلوگرم وزن بدن) مصرف شده انزوای اجتماعی القاشده بوسیله کتامین را در آزمایش برهمکنش‌های اجتماعی خنثی می‌کند (Georgiadou et al., 2012). با استفاده از آزمون شناسایی موضوع جدید در مطالعه دیگری نشان داده که کروسین (۱۵ و ۳۰ میلی گرم به ازاء یک کیلوگرم) نقص‌های حافظه ای تشخیصی القاشده بوسیله اپومورفین در مدل‌های رت شیزوفرنی را معکوس می‌کند (Pitsikas & Tarantilis, 2017).

دو مطالعه کلینیکی از زعفران در بیماران شیزوفرنی استفاده کردند اما تحقیقات فقط بر روی اثرات آن بر روی علائم غیر شیزوفرنی بود. فدائی و همکاران در سال ۲۰۱۴ گزارش کرد که عصاره زعفران می‌تواند سندرم متابولیک را کاهش دهد در حالیکه موسوی و همکاران در سال ۲۰۱۵ دریافتند عصاره آبی زعفران و کروسین (۱۵ میلی گرم دو بار در هر روز) اثرات جانبی در بیماران مبتلا به شیزوفرنی ندارد (Fadai et al., 2015; Mousavi et al., 2014).

کروسین موجود در زعفران علامت‌های منفی بیماری شیزوفرنی را کاهش می‌دهد مطالعاتی که بر روی حیوانات آزمایشگاهی که با کتامین بصورت مزمن تیمار شده اند نشان داد که انزوای اجتماعی در آنها کاهش می‌یابد (Mousavi et al., 2015).

صرع

صرع بوسیله فعالیت عصبی همزمانی شدید نابهنجار که حاصل عدم تعادل بین مسیره‌های پیام رسانی گلوتامینرژیک تحریکی و مسیره‌های پیام رسانی گابامینرژیک است. صرع مبحث کاملاً مهمی در سلامت را شامل می‌شود و بار مالی آن بر روی ۵۰ تا ۶۵ میلیون نفر اثر می‌گذارد. علامت عمده صرع حمله‌های مکرر است (Eyo et al., 2017). مطالعه‌ای نشان داد

درمان‌های استاندارد پیشنهاد شده برای بیماران اختلال تنش‌زا بعد سانحه، درمان‌های فیزیولوژیکی (مانند رفتاردرمانی و گفتاردرمانی)، داروها (مانند ضدافسردگی‌ها و کانابینوئیدها) یا ترکیبی از هر دو است (Watson, 2019). برخی مطالعات پیش بالینی بر روی آزمایش اثرات زعفران و اجزاء تشکیل دهنده آن بر روی جانوران دارای عارضه اختلال تنش‌زا بعد سانحه، نتایج نویدبخشی حاصل شده است. دانشمندان ایرانی دریافتند که عصاره زعفران و کروسین می‌تواند بصورت معنی داری سطح کورتیکواسترون پلاسما را به اندازه زمان بی‌اشتهایی در مدل رت دارای اختلال تنش‌زا بعد سانحه کاهش دهد (Sahraei et al., 2012). عسلگو و همکاران در سال ۲۰۱۸ گزارش کردند که عصاره زعفران و کروسین می‌تواند قابلیت یادگیری مکانی را افزایش دهد و افسردگی همچنین در مدل رت دارای اختلال تنش‌زا بعد سانحه را کاهش دهد (Asaloo et al., 2018). با توجه به اثر کنترلی زعفران بر روی رفتار اضطرابی، مطالعه دیگری نشان می‌دهد ترکیب مصرف خوراکی زعفران و تحریک عمقی مغز اثر درمانی کاملاً کارایی را نسبت به تک درمانی تحریک عمقی مغز نشان می‌دهد (Hashtjini et al., 2018). همه این نتایج نوید بخش پیش بالینی در آینده در مطالعات کلینیکی در بیماران دارای اختلال تنش‌زا بعد سانحه اعتبار خواهد یافت.

شیزوفرنی

شیزوفرنی اختلال روانی جدی که با رفتارهای نابهنجار، سخنان عجیب، کاهش قابلیت درک واقعیت و اختلالات فردی، کاری و اجتماعی مشخص می‌شود. آسیب شناسی و مسیر فیزیولوژیکی شیزوفرنی ناشناخته باقی مانده است. پیچیدگی شیزوفرنی در انواع متفاوتی از علائم روانی پایدار و ماندگار (علائم مثبت و منفی و اختلالات روانی) منعکس شده است. بخاطر پیچیدگی شیزوفرنی، داروهای آرام بخش موجود فقط بازدهی بالایی را برای علائم مثبت مانند توهمات، تصورات غلط و رفتارهای روان گسیختگی نشان دادند. داروهای موثری برای علائم منفی (انزوای اجتماعی، فقدان احساس لذت، بی

¹ Deep Brain Stimulation (DBS)

² Catatonic behavior

³ Novel object recognition task: NORT

آسیب‌های روانی را در مدل‌های موشی آل‌بینو سوییسی از طریق مهار کردن واکنش اکسیژن گونه‌ای^۱ و مسیرهای پیام‌رسانی NF-kB بهبود بخشیده است (Mazumder et al., 2017). بعلاوه، عصاره زعفران هیدروآتانولیک (۱۰-۲۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر) پتانسیل پس سیناپسی برانگیخته شده^۲ را مهار کرده و دپلاریزاسیون غشای القاشده با گلوتمات را کاهش می‌دهد (Berger et al., 2011). تحقیقات دیگری نشان دادند که عصاره‌های آبی و اتانولیک زعفران ممکن است هم در عدم وقوع و هم در کاهش حمله‌های انقباضی مفید باشد (Hosseinzadeh & Khosravan, 2002).

سکته

سکته یکی از عوامل عمده بیماری و مرگ در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است. شواهد متعددی اشاره می‌کند که تنش اکسایشی، التهاب، اختلال عملکردی میتوکندریایی و سمیت تحریکی (سمیت حاصل از افزایش شدت نوروترانسمیترها) در نواحی ایسکمیک (نواحی دارای کم خونی موضعی) باعث پیشرفت بیماری زایی سکته می‌شوند (Luo et al., 2019). تنش اکسایشی مخصوصاً در سکته دخیل است و یکی از عوامل اختلال و مرگ سلول‌های عصبی است (Barnham et al., 2004). بنابراین، داروهایی که هدف آنها تنش اکسایشی است ممکن است در درمان سکته مفید باشند. بر اساس توانایی آنتی‌اکسیدان، کروسین دارای قابلیت جلوگیری از مرگ سلول‌های فتوکروسیتوما (PC-12) از طریق مهار تولید واکنش اکسیژن گونه‌ای می‌شود (Ochiai et al., 2004; Ochiai et al., 2007). اثرات عصبی-حفاظتی کروسین به تنظیم مسیرهای (JNK) c-jun kinase و تنظیم گلوتماتیون پراکسیداز، مالون دآلدئید و سوپر اکسید دیسموتاز در نواحی ایسکمیک نسبت داده شده است (Ochiai et al., 2007; Vakili et al., 2014). در آزمایشات کلینیکی تصادفی اخیر، بیماران با سکته‌هایی با ایسکمی حاد بصورت تصادفی به دو گروه تقسیم می‌شوند و تحت مراقبت‌های سکته‌های معمول قرار می‌گیرند یا به همراه مراقبت‌ها درمان کپسول

که سافرنال فعالیت ضد تشنج از طریق تشکیلات یا کمپلکس بنزوئیدوزپین گابا دارد و ممکن است با گیرنده‌های اوپیوئید برهمکنش داشته باشد (Hosseinzadeh & Sadeghnia, 2007). عصاره آبی و اتانولی زعفران تنش‌های عضلانی را در جریان حملات الکتروشوکی شدید، کاهش دادند (Ghasemi et al., 2015). سافرنال عملکرد ضد تشنجی خود را از طریق عمل کردن بعنوان آگونیست گیرنده‌های گابا (گاما آمینوبوتیریک اسید) نشان می‌دهد (Hosseinzadeh & Talebzadeh 2005). کروسین یکی از ترکیبات زعفران است که بهبودی خود به خود را در دوز ۵۰ و ۳۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن، بوسیله فعال کننده گیرنده غیر انتخابی پنج هیدروکسی تریپتامین که از طریق تزریق داخل صفاقی القاء می‌کند (این ترکیب باعث ایجاد بی‌نظمی‌ها و اختلالات عصبی شدید در جوندگان آزمایشگاهی می‌شود) ایجاد می‌کند. کروسین مسئول تغییرات فعالیت حرکتی است که در نتیجه ممکن است مرتبط با سیستم سراتونرژیک باشد (Basti et al., 2007). اثر بخشی سافرنال در عصاره آبی زعفران، در مشاهدات رفتاری و متابولیکی را رت‌های نر آزمایشگاهی که با اختلال الکتروشوک تحریک شدند بررسی شده است. نتیجه این تحقیق نشان داد که جانورانی که ۵، ۱۰ و ۱ میلی گرم از این ماده داخل آمیگدال را دریافت کردند افزایشی در سطح کورتیکواسترون‌ها در پلاسما داشتند در حالیکه این افزایش در جانورانی که سافرنال را بصورت داخل صفاقی دریافت کرده اند ثبت نشده است. رت‌های آزمایشگاهی کاهش سطح اشتها داشتند همچنین اعمال حرکتی مانند حرکت، بالا کشیدن بینی و... که با استرس القاء می‌شود کاهش یافت یعنی در کل سافرنال استرس مشاهدات متابولیک و رفتاری را در رت‌های نر آزمایشگاهی کاهش داد (Mobarakeh et al., 2013). نتایج حاصل شده از تحقیقات دانشمندان ایرانی نشان داد کروسین (۱۰۰ میلی گرم) دارای اثرات ضد تشنج در مقایسه با دیازپام (۱۰ میلی گرم) در مدل‌های رت دارای صرع القاشده با پنی سیلین است، که بر نقش گیرنده‌های بنزوئیدوزپین گابا اشاره دارد (Tamaddonfard et al., 2012). در مطالعه دیگری، کروسین (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم)

¹ Reactive oxygen species: ROS

² Postsynaptic potentials: PSPs

و طولانی مدت بر روی سکت‌های ایسکیمی در انسان در ارتباط است (Asadollahi et al., 2019). سکت‌های یکی از مشکلات بهداشتی جدی است که بوسیله قطع ناگهانی جریان خون به ناحیه مخصوص مغز رخ می‌دهد که منجر به فقدان عملکرد عصبی و حتی مرگ می‌شود. این مساله سومین عامل مرگ بعد از سرطان و انفارکتوس میوکاردیال در کشورهای غربی است (Pirzad Jahromi et al., 2015; Zitnanova et al., 2016). بر طبق اطلاعات سازمان بهداشت جهانی، سالانه ۱۵ میلیون سکت‌ها وجود دارد که از میان پنج میلیون منتهی به مرگ می‌شود و پنج میلیون منتهی به معلول شدن دائمی می‌شود. باید توجه شود که سکت‌ها از نظر پاتولوژیک به دو نوع ایسکیمیک (کم خونی موضعی) و هموراژیک (خونریزی کننده) تقسیم می‌شوند. ۸۷ درصد از سکت‌ها بعنوان نتیجه انسداد آمبولیک و ترمبوتیک شریان مغزی است که سکت‌های ایسکیمیک نامیده می‌شود که باعث می‌شود خون به مغز نرسد (Icme et al., 2015; Valavi et al., 2016). این همچنین عامل رایج معلولیت دائمی بین بالغین در سراسر جهان است (Chehaibi et al., 2016). تنش‌های اکسایشی نقش مهمی در آسیب‌های ایسکیمیک پاتولوژیک مغزی دارد (Milanlioglu et al., 2016). ایسکیمی منجر به افزایش تولید واکنش اکسیژنی گونه‌های ای و آسیب دفاع‌های آنتی‌اکسیدانی می‌شود، بنابراین همه این در تنش اکسایشی آشکار و آسیب عصبی بعدی را منجر می‌شود. مقدار زیاد واکنش اکسیژنی گونه‌های اثرات زیان‌آوری مستقیمی را ایجاد می‌کند مانند پراکسیداسیون لیپیدی، اکسیداسیون DNA و پروتئین، همچنین اثرات پیام‌دهی سلولی چندگانه یا متعدد که منجر به شروع التهاب و مسیرهای مرگ سلولی می‌شود (Niizuma et al., 2010; Shirley et al., 2014). به این دلیل، اتمام منبع خارجی آنتی‌اکسیدان، واکنش اکسیژنی گونه‌های اضافی را زهرزدایی کرده و آسیب مغز حاصل از تنش اکسایشی در سکت‌های مهار می‌کند (Rodrigo et al., 2013). در این مورد، داروهای گیاهی از عصاره‌های گیاهی با آنتی‌اکسیدان طبیعی استخراج می‌شود و فعالیت‌های داروشناسی بصورت فزاینده‌ای برای درمان دامنه وسیعی از بیماری‌های کلینیکی استفاده می‌شود (Farkhondeh &

زعفران (۲۰۰ میلی گرم به ازاء یک روز) برای ۳ ماه تحت نظارت هستند. بر اساس اطلاعات موسسه بهداشت سنجش سکت‌های مغزی، شدت سکت‌ها بصورت معنی‌داری در گروه تیمار شده با زعفران در طول ۴ روز کاهش می‌یابد. انولاز مخصوص نوروپاتی و پروتئین S₁₀₀ کاهش یافته و فاکتور نوروپاتی مشتق شده از مغز افزایش یافته در گروه تیمار شده با زعفران مشاهده شد. در انتهای این آزمایش، بیماران در گروه تیمار شده با زعفران، میانگین بالاتری از شاخص بارتل^۲ را نشان می‌دهد، این استقلال عملکردی و قابلیت تحرک در بیماران را در شرایط ناتوانی و حالت مزمن نسبت به بیماران گروه کنترل نشان می‌دهد (Asadollahi et al., 2019). همه تحقیقات روی ایسکیمی‌های مغزی ثابت می‌کند که زعفران دارای اثرات عصبی-حفاظتی است. زعفران به صورت معنی‌داری نواحی بافت مرگی را کاهش می‌دهد، در حالیکه بوسیله انسداد شریان مغزی در موش القا شده است، از طریق افزایش بیان سنتتاز گلوتامیل سیستئینیل-گاما (gamma-GCS) که آنزیم اصلی برای سنتز گلوتامین است (Ochiai et al., 2007). زعفران درمانی منجر به کاهش التهاب و افزایش اثرات هیپوترمی یا کم‌گرمایی درمانی در موش‌هایی با آسیب مغزی القا شده با ایسکیمی هیپوکسیک می‌شود (Huang & Jia, 2019). چندین تحقیق بر روی مدل جانوری نشان داد که زعفران و اجزاء تشکیل‌دهنده اش دارای اثرات عصبی-حفاظتی از طریق مهار تولید رادیکال‌های آزاد و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان در مسیرهای ERK1/2 - روش وابسته است (Zheng et al., 2007; Vakili et al., 2014; Sadeghnia et al., 2017; Farjah et al., 2017; Chen et al., 2015). نقش‌های حفاظتی زعفران در مقابل تغییرات عصب شناختی هیپوکامپ و بهبودهای بعدی حافظه یادگیری فضایی از طریق کاهش-تنظیمی فاکتورهای اکسایشی است که بوسیله مطالعات قبلی ثابت شده است (Hosseinzadeh et al., 2005, 2012).

نتایج مشابه با توجه به نقش‌های عصبی-حفاظتی گزارش شده است که بوسیله زعفران در انسان است. به همین صورت، مطالعه آزمایشات کلینیکی آشکار کرد که زعفران درمانی با اثرات حفاظتی-عصبی کوتاه مدت

¹ Institute of Health Stroke Scale:NIHSS

² Barthel index

منفی با سطح گلوتامین و آنتی اکسیدان‌ها دارد در حالیکه با سطح ملودیالدهید رابطه معکوس دارد (Gudarzi et al., 2020).
استرس‌های اکسایشی بواسطه عدم تعادل بین تولید نیتروژن - اکسیژن و فرایندهای حذف یا خنثی شدن این ترکیبات است تولید بیش از حد تولید نیتروژن - اکسیژن از عدم عملکرد میتوکندری و غیرفعال شدن آنزیم‌های چرخه تنفس سلولی است، فروپاشی تنفسی و فعالیت فزاینده اکسیدازهای متعدد در طول استرس - های محیطی یا تحریک‌های التهابی و یا نابودی قابلیت‌های آنتی اکسیدان سلولی است (Hatzigiapiou et al., 2019).

نتیجه‌گیری

زعفران از جمله گیاهان دارویی است که در طب سنتی به کاربردهای متعدد آن از جمله ضداسپاسم، کمک به هضم طبیعی غذا، تسکین دهنده لثه، ضد نفخ، افزایش دهنده تعریق، مقوی معده، محرک تمایلات جنسی، خلط آور، تسکین دهنده درد، ضد آبریزش و ایجاد قاعدگی زودرس می‌توان اشاره کرد. مطالعات فارماکولوژیکی اخیر همانطور که اشاره شده اثرات ضد تومور، جمع‌کنندگی رادیکال‌های آزاد و پایین آوردن چربی خون را ثابت کرده است. از یک سو اثرات درمانی زعفران برای حفاظت مغز از محرومیت از اکسیژن، اثرات هیپولیپیدیمیک، ضد سرطان، آنتی اکسیدان، ضد التهاب و ضد افسردگی و از سوی دیگر گسترش بیماری‌های تحلیل برنده مغزی و اختلالات روانی از جمله بیماریهای افسردگی، اضطراب، آلزایمر و دیگر بی‌نظمی‌های مغزی اثر این گیاه دارویی را درمان بیماری‌های بسیار پررنگ کرده است. بعلاوه اخیراً در مطالعاتی، نقش موثر زعفران در بهبود بیماری‌های خود ایمن و غیر خودایمن دارد مانند آرتریت، استئو آرتریت، آرترواسکلروزیس، بیماری شریان کرونری، ایسکیمی‌های مغزی، دیابت، سرطان و لوکومیا مورد بررسی قرار گرفته است. امید است با مطالعات بیشتر راهکارهای درمانی طبیعی موثرتری با کمترین اثرات جانبی برای بیماران مربوط فراهم گردد.

Samarghandian 2014; Hasanpour et al., 2018).

زعفران قابلیت پاک سازی رادیکال‌های آزاد را بخاطر اجزاء تشکیل دهنده عمده از جمله کاروتنوئید، سافرنال، پیکوکروسین، کروسیتین، کروسین و کیورستین است. همچنین اثرات مهاری بر روی پراکسیداسیون لیپیدی غشا دارد بنابراین، سلول‌ها را از تنش اکسایشی محافظت می‌کند (Farkhondeh & Samarghandian 2014; Hasanpour et al., 2018; Lahmass et al., 2018). مطالعات متعددی ثابت کرده که زعفران دارای فعالیت آنتی اکسیدانی است و صدمات اکسیداتیو را در هیپوکامپ (Hosseinzadeh et al., 2005; Samarghandian et al., 2017) و ماهیچه اسکلتی در طول اسکیمی یا آسیب اکسیداتیو القا شده در رت‌ها کاهش می‌دهد (Hosseinzadeh et al., 2005).

در مطالعه دیگری، زانگ و همکاران در سال ۲۰۲۰ با استفاده از ترکیبات محافظ عصبی، که شامل نانوذرات مس در محلول آبی استخراج شده از برگ زعفران است، آزمایشاتی را بر روی سلول‌های فئوکروسیتوما (PC-12) که با متادون القاء شده و دچار مرگ سلولی شده بودند انجام دادند نتیجه آزمایش نشان داد ترکیب این نانوذرات، غلظت سیتوکین‌های التهاب دهنده، فعالیت کاسپاز ۳ و قطعه قطعه شدن DNA را کاهش می‌دهد یعنی منجر به کاهش مرگ سلولی می‌شود و از سوی دیگر قدرت زیستی سلول و قدرت بالقوه غشاءمیتوکندری را افزایش می‌دهند که این اندامک نقش بسیار مهمی در تولید انرژی سلول یعنی مولکول آدنوزین تری فسفات (ATP) به‌عهده دارد و پایداری و بقاء غشای آن مرگ سلولی را کاهش می‌دهد (Zhang et al., 2020).

زعفران اثرات کاهشی بر روی استرس اکسایشی القاء شده با کاهش موضعی جریان خون (ایسکیمیک) دارد که این امر بواسطه پاک سازی رادیکال‌های آزاد و خصوصیات آنتی اکسیدان است. بنابراین، عصاره زعفران بعنوان درمانی بالقوه برای ایسکیمی (کاهش جریان خون موضعی) مغز است. مطالعه ای که بر روی افراد دارای سکت‌های مغزی با مصرف خوراکی زعفران نشان می‌دهد فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان، گلوتامین نسبت به گروه شاهد بیشتر است شدت سکت‌ها رابطه

- Abe, K., Saito H. (2000). Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long-term potentiation. *Phytotherapy Research*, 14(3), 149-152.
- Ahmad, A.S., Ansari, M.A., Ahmad, M., Saleem, S., Yousuf, S., Hoda, M.N., et al. (2005). Neuroprotection by crocetin in a hemiparkinsonian rat model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 81 (4), 805–813.
- Ahn, J.H., Hu, Y., Hernandez, M., Kim, J.R. (2011). Crocetin inhibits betaamyloid fibrillization and stabilizes beta-amyloid oligomers. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 414(1), 79–83.
- Akhondzadeh, S., Tahmacebi-Pour, N., Noorbala, A.A., Amini, H., Fallah-Pour, H., Jamshidi, A.H., Khani, M. (2005). *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 19(2), 148-151.
- Alonso G.L., Salinas, M.R., Garijo, J., Sánchez Fernández, M.A. (2001). Composition of crocin and picrocrocin from Spanish saffron (*Crocus sativus* L.). *Journal of Food Quality*, 24(3), 219–233.
- Arabia, G., Grossardt, B.R., Geda, Y.E., Carlin, J.M., Bower, J.H., Ahlskog, J.E., et al. (2007). Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease. *Archives of general psychiatry*, 64 (12), 1385–1392.
- Asadi, F., Jamshidi, A.H., Khodaghali, F., Yans, A., Azimi, L., Faizi, M., et al. (2015). Reversal effects of crocin on amyloid beta-induced memory deficit: Modification of autophagy or apoptosis markers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 139, 47–58.
- Asadollahi, M., Nikdokht, P., Hatef, B., Sadr, S.S., Sahraei, H., Assarzagdegan, F., et al. (2019). Protective properties of the aqueous extract of saffron (*Crocus sativus* L.) in ischemic stroke, randomized clinical trial. *Journal of ethnopharmacology*, 238, 111833.
- Asalgoo, S., Jahromi, G. P., Meftahi, G. H., and Sahraei, H. (2015). Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): Mechanisms and Possible Treatments. *Neurophysiology*, 47(6), 482–489.
- Asalgoo, S., Jahromi, G.P., Hatef, B., and Sahraei, H. (2018). The Effect of Saffron Aqueous Extract and Crocin on PTSD Rat Models: The Focus on Learning and Spatial Memory. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research*, 26(119), 34–42.
- Amiriyar, F., Mostafaie, A., Kargar, S. M. A. (2021). The Investigation of Genetic Diversity of Saffron (*Crocus sativus* L.) Ecotypes Traits under Chilling Stress. *Journal of Saffron Research*, 8(2), 191-206.
- Atefi, M. (2007). Saffron (Chemistry, Control, Quality and Processing), *Beinonahreim Publications*.
- Auxemery, Y., 2018. Post-traumatic psychiatric disorders: PTSD is not the only diagnosis. *La Presse Médicale*, 47(5), 423–430.
- Barnham, K.J., Masters, C.L., Bush, A.I. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature reviews Drug discovery*, 3(3), 205–214.
- Basti, A.A., Moshiri E., Noorbala A.A., Jamshidi A.H., Abbasi S.H., Akhondzadeh S. (2007). Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: A pilot double-blind randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31 (2), 439–42.
- Beavers, K.M., Brinkley, T.E., Nicklas, B.J. (2010). Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica Chimica Acta*, 411(11-12), 785- 793.
- Bhat, J.V., Broker, R. (1953). Riboflavine and thiamine contents of saffron, *Crocus sativus* linn. *Nature*, 172(4377), 544.
- Bian, Y., Zhao, C., Lee, SM-Y. (2020). Neuroprotective potency of saffron against neuropsychiatric diseases, neurodegenerative diseases, and other brain disorders: from bench to bedside. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 579052.
- Bolhassani, A. (2018). Bioactive components of saffron and their pharmacological properties. *Studies in natural products chemistry*, Chapter 10:289-311.
- Boskabady, M.H., and Farkhondeh, T. (2016). Antiinflammatory, Antioxidant, and Immunomodulatory Effects of *Crocus sativus* L. and its Main Constituents. *Phytotherapy Research*, 30(7), 1072–1094.
- Chehaibi, K., Trabelsi, I., Mahdouani, K., Slimane, M.N. (2016). Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in ischemic stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25(11), 2585–93.
- Chen, L., Qi, Y., Yang, X. (2015). Neuroprotective effects of crocin against oxidative stress induced by ischemia/reperfusion injury in rat retina. *Ophthalmic research*, 54(3), 157-68.
- Chi, S., Wang, C., Jiang, T., Zhu, X. C., Yu, J. T., Tan, L. (2015). The prevalence of depression in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Current Alzheimer Research*, 12(2), 189–198.
- Chu, W.Z., Qian, C.Y. (2005). [Expressions of Abeta1-40, Abeta1-42, tau202, tau396 and tau404 after intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats (Chinese)]. *Di I Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 25(2), 168-170, 173.

- Dashti, R.M., Zeinali, F., Anvari, M., Hosseini, S.M. (2012). Saffron (*Crocus sativus* L.) extract prevents and improves D-galactose and NaNO₂ induced memory impairment in mice. *EXCLI journal*, 11, 328–337.
- Deslauriers, A.M., Afkhami-Goli, A., Paul, A.M., Bhat, R.K., Acharjee, S., Ellestad, K.K., et al. (2011). Neuroinflammation and endoplasmic reticulum stress are coregulated by crocin to prevent demyelination and neurodegeneration. *The Journal of Immunology*, 187(9), 4788–4799.
- Eyo, U.B., Murugan, M., Wu, L.J. (2017). Microglia-Neuron Communication in Epilepsy. *Glia*, 65 (1), 5–18.
- Fadai, F., Mousavi, B., Ashtari, Z., Ali beigi, N., Farhang, S., Hashempour, S., et al. (2014). Saffron aqueous extract prevents metabolic syndrome in patients with schizophrenia on olanzapine treatment: a randomized triple blind placebo controlled study. *Pharmacopsychiatry*, 47(4-5), 156–161.
- Farjah, G.H., Salehi, S., Ansari, M.H., Pourheidar, B. (2017). Protective effect of *Crocus sativus* L.(Saffron) extract on spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 20(3), 334.
- Shakeri, M., Aminifard, M.H., Behdani, M. A., Tabatabaei, S.J. (2021). Effects of Different Gibberellic Acid Levels and Corm Weight on Antioxidant Activity and Secondary Metabolites of Saffron (*Crocus sativus* L.). *Journal of Saffron Research*, 9(1),1-10.
- Izanloo, A., Derakhshan, A., Alizadeh, Z., Behdani, M. A. (2019). Cormlet Production of Saffron (*Crocus sativus* L.) using in vitro Culture Techniques. *Journal of Saffron Research*, 6(2), 179-189.
- Farkhondeh, T., Samarghandian, S. (2014). The effect of saffron (*Crocus sativus* L.) and its ingredients on the management of diabetes mellitus and dislipidemia. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 8(20), 541–549.
- Finley, J. W., Gao, S. (2017). A perspective on *Crocus sativus* l. (saffron) constituent crocin: a potent water-soluble antioxidant and potential therapy for alzheimer's disease. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(5), 1005–1020.
- Garavanda, F., Rahaeec, S., Vahedikiad, N., Jafarie, M. (2019). Different techniques for extraction and micro/nanoencapsulation of saffron bioactive ingredients, *Trends in Food Science & Technology*, 89, 26–44.
- Georgiadou, G., Tarantilis, P.A., Pitsikas, N. (2012). Effects of the active constituents of *Crocus Sativus* L., crocins, in an animal model of obsessive compulsive disorder. *Neuroscience letters*, 528(1), 27–30.
- Ghadrdoost, B., Vafaei, A.A., Rashidy-Pour, A., Hajisoltani, R., Bandegi, A.R., Motamedi, F., Haghighi, S., Sameni, H.R., 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. *European Journal of Pharmacology*, 667 (1–3), 222–9.
- Ghaffari, S., Hatami, H., and Dehghan, G. (2015). Saffron ethanolic extract attenuates oxidative stress, spatial learning, and memory impairments induced by local injection of ethidium bromide. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(3), 222–232.
- Ghahghaei, A., Bathaie, S. Z., and Bahraminejad, E. (2012). Mechanisms of the effects of Crocin on aggregation and deposition of a beta 1-40 fibrils in alzheimer's disease. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 18(4), 347–351.
- Ghahghaei, A., Bathaie, S.Z., Kheirikhah, H., and Bahraminejad, E. (2013). The protective effect of crocin on the amyloid fibril formation of a beta 42 peptide in vitro. *Cellular & molecular biology letters*, 18(3), 328–339.
- Ghasemi, T., Abnous, K., Vahdati, F., Mehri, S., Razavi, B., Hosseinzadeh, H. (2015). Antidepressant effect of *Crocus sativus* aqueous extract and its effect on CREB, BDNF, and VGF transcript and protein levels in rat hippocampus. *Drug Research*, 65 (7),337–43.
- Gracia-Garcia, P., de-la-Camara, C., Santabarbara, J., Lopez-Anton, R., Quintanilla, M.A., Ventura, T., et al. (2015). Depression and incident Alzheimer disease: the impact of disease severity. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(2), 119–129.
- Gudarzi, S., Jafari, M., Pirzad Jahromi, G., Eshrati, R., Asadollahi, M., Nikdokht, P. (2020). Evaluation of modulatory effects of saffron (*Crocus sativus* L.) aqueous extract on oxidative stress in ischemic stroke patients: A randomized clinical trial. *Nutritional Neuroscience*, 1–10,
- Hasanpour, M., Ashrafi, M., Erjaee, H., Nazifi, S. (2018). The effect of saffron aqueous extract on oxidative stress parameters and important biochemical enzymes in the testis of streptozotocin-induced diabetic rats. *Physiology and Pharmacology*, 22(1), 28–37.
- Hashtjini, M.M., Jahromi, G P., Meftahi, G.H., Esmaeili, D., Javidnazar, D. (2018). Aqueous extract of saffron administration along with amygdala deep brain stimulation promoted alleviation of symptoms in post-traumatic stress disorder (PTSD) in rats. *Avicenna journal of phytomedicine*, 8(4), 358–369.

- Hatzigapiou, K., Kakouri, E., Lambrou, G.I., Bethanis, K., Tarantilis, P.A. (2019). Antioxidant properties of *crocus sativus* L. And its constituents and relevance to neurodegenerative diseases; focus on alzheimer's and parkinson's disease. *Current Neuropharmacology*, 17, 377-402
- Hausenblas, H.A., Saha, D., Dubyak, P.J., Anton, S.D. (2013). Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: A metaanalysis of randomized clinical trials. *Journal of Integrative Medicine*, 11 (6), 377-83.
- He, W., Zhang, J., Xue, W., Hu, J., Wu, D., Chen N. (2009). Comparison of the action of isolichenin and methanol extract of saffron on long-term potentiation in hippocampal dentate gyrus in vivo. *Yao xue xue bao= Acta Pharmaceutica Sinica*, 44 (8), 858-62.
- Hosseini, A., Razavi, B. M., Hosseinzadeh, H. (2018). Pharmacokinetic properties of saffron and its active components. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 43(4), 383-390.
- Hosseinzadeh, H., Noraei, N.B. (2009). Anxiolytic and hypnotic effect of *Crocus sativus* aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice. *Phytotherapy Research*, 23(6), 768-74.
- Hosseinzadeh, H., Khosravan, V. (2002). Anticonvulsant effects of aqueous and ethanolic extracts of *Crocus sativus* L. stigmas in mice. *Archives of Iranian Medicine*, 5(1), 44-47.
- Hosseinzadeh, H., Modaghegh, M.H., Saffari, Z. (2009). *Crocus sativus* L. (saffron) extract and its active constituents (crocin and safranal) on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 6(3), 343-350.
- Hosseinzadeh, H., Sadeghnia, H.R. (2005). Safranal, a constituent of *Crocus sativus* (saffron), attenuated cerebral ischemia induced oxidative damage in rat hippocampus. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(3), 394-399.
- Hosseinzadeh, H., Sadeghnia, H.R. (2007). Protective effect of safranal on pentylenetetrazol-induced seizures in the rat: involvement of GABAergic and opioids systems. *Phytotherapy Research*, 14(4), 256-262.
- Hosseinzadeh, H., Sadeghnia, H.R., Ghaeni, F.A., Motamedshariaty, V.S., Mohajeri, S.A. (2012). Effects of saffron (*Crocus sativus* L.) and its active constituent, crocin, on recognition and spatial memory after chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Phytotherapy Research*, 26(3), 381-386.
- Hosseinzadeh, H., Talebzadeh F. (2005). Anticonvulsant evaluation of safranal and crocin from *Crocus sativus* in mice. *Fitoterapia*, 76 (7-8), 722-4.
- Huang, A., Jia, L. (2019). Crocin enhances hypothermia therapy in hypoxic ischemia-induced brain injury in mice. *Acta Neurologica Belgica*, 1-8.
- İcme, F., Erel, O., Avci, A., Satar, S., Gulen, M., Acehan, S. (2015). The relation between oxidative stress parameters, ischemic stroke, and hemorrhagic stroke. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 45(4), 947-53.
- Inoue, E., Shimizu, Y., Masui, R., Hayakawa, T., Tsubonoya, T., Hori, S., et al. (2018). Effects of saffron and its constituents, crocin-1, crocin-2, and crocetin on alphasynuclein fibrils. *Journal of Natural Medicines*, 72(1), 274-279.
- Jahangiri, Z., Gholamnezhad, Z., Hosseini, M. (2019). Neuroprotective effects of exercise in rodent models of memory deficit and Alzheimer's. *Metabolic Brain Disease*, 34(1), 21-37.
- Javadi, B., Sahebkar, A., Emami, S.A. (2013). A survey on saffron in major Islamic traditional medicine books. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 16(1), 1-11.
- Karakani, A.M., Riazi, G., Mahmood Ghaffari, S., Ahmadian, S., Mokhtari, F., Jalili Firuzi, M., et al. (2015). Inhibitory effect of crocin on aggregation of 1N/4R human tau protein in vitro. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 18(5), 485-492.
- Karimi, E., Oskoueian, E., Hendra, R., Jaafar, H.Z. (2010). Evaluation of *Crocus sativus* L. stigma phenolic and flavonoid compounds and its antioxidant activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 15 (9), 6244-56.
- Khare, P., Chaudhary, S., Singh, L., Yadav, G., Verma, S. (2014). Evaluation of nootropic activity of *Cressa cretica* in scopolamine-induced memory impairment in mice. *International Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2(2), 24-9.
- Khazdair, M.R., Boskabady, M.H., Hosseini, M., Rezaee, R., Tsatsakis, A.M. (2015). The effects of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents on nervous system: a review. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(5), 376-391.
- Kong, Y., Kong, L.P., Luo, T., Li, G.W., Jiang, W., Li, S., et al. (2014). The Protective Effects of Crocetin on A beta (1-42)-Induced Toxicity in Ht22 Cells. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 13(9), 1627-1632.
- Lahmass, I., Ouahhoud, S., Elyoubi, M., Benabbas, R., Sabouni, A., Asehraou, A., et al. (2018). Evaluation of antioxidant activities of saffron stigma and spathe as by-product of *Crocus sativus* L. *MOJ Biology and Medicine*, 3(4), 29.
- Liakopoulou-Kyriakides, M., & Kyriakides, D.A. (2002). *Crocus sativus* biological active constituents. *Studies in Natural Products Chemistry*, 26 (7), 293 - 312.

- Lopresti, A.L., Drummond P.D. (2014). Saffron (*Crocus sativus*) for depression: A systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. *Human Psychopharmacology*, 29 (6), 517–27.
- Luo, S., Li, H., Mo, Z., Lei, J., Zhu, L., Huang, Y., et al. (2019). Connectivity map identifies luteolin as a treatment option of ischemic stroke by inhibiting MMP9 and activation of the PI3K/Akt signaling pathway. *Experimental & Molecular Medicine*, 51(3), 37.
- Maggi L., S´anchez, A.M., Carmona, M., et al. (2011). Rapid determination of safranal in the quality control of saffron spice (*Crocus sativus* L.). *Food Chemistry*, 127(1), 369–373.
- Maron, E., Nutt, D. (2017). Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 147–158.
- Mazumder, A.G., Sharma, P., Patial, V., Singh, D. (2017). Crocin Attenuates Kindling Development and Associated Cognitive Impairments in Mice via Inhibiting Reactive Oxygen Species-Mediated NF-κB Activation. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 120, 426–433.
- Milanlioglu, A., Aslan, M., Ozkol, H., Çilingir, V., Aydın, M.N., Karadas, S. (2016). Serum antioxidant enzymes activities and oxidative stress levels in patients with acute ischemic stroke: influence on neurological status and outcome. *Wien Klin Wochenschr*, 128(5- 6), 169–174.
- Mobarakeh, J. I., Fakhraei, N., Sadr, Z.A., Hamidipour, A., Mostafavi, E., Hosseini, R.H., Sardari, S. (2013). Effect of aqueous, ethanolic and acetonitrile *Crocus sativus* L. extracts on stress biomarkers in male rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7,3269–79.
- Mohammadzadeh, L., Hosseinzadeh, H., Abnous, K., and Razavi, B. M. (2018). Neuroprotective potential of crocin against malathion-induced motor deficit and neurochemical alterations in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(5), 4904–4914.
- Moradi, K., Akhondzadeh, Sh. (2021). Psychotropic effects of saffron: a brief evidence-based overview of the interaction between a Persian herb and mental health. *Journal of Iranian Medical Council*, 4(2), 57–9.
- Moshiri, M., Vahabzadeh, M., Hosseinzadeh, H. (2015). Clinical Applications of Saffron (*Crocus sativus*) and its Constituents: A Review. *Drug Research*, 65(6), 287–295.
- Mousavi, B., Bathaie, S. Z., Fadai, F., Ashtari, Z., Ali Beigi, N., Farhang, S., Hashempour, S., Shahhamzei, N.; Heidarzadeh, H. (2015). Safety evaluation of saffron stigma (*Crocus sativus* L.) aqueous extract and crocin in patients with schizophrenia. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(5), 413–419.
- Mousavi, S.Z., Bathaie, S.Z. (2011). Historical uses of saffron: identifying potential new avenues for modern research. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 1(2), 57–66.
- Murray, C.J., Lopez, A.D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349 (9064), 1498–1504.
- Naghibi, S.M., Hosseini, M., Khani, F., Rahimi, M., Vafae, F., Rakhshandeh, H., et al. (2012). Effect of Aqueous Extract of *Crocus sativus* L. on Morphine-Induced Memory Impairment. *Advances in Pharmacological Sciences*, 494367.
- Naghizadeh, B., Mansouri, M. T., Ghorbanzadeh, B., Farbood, Y., Sarkaki, A. (2013). Protective effects of oral crocin against intracerebroventricular streptozotocin-induced spatial memory deficit and oxidative stress in rats. *Phytomedicine*, 20(6), 537–542.
- Nelson, J.C., Thase, M.E., Khan, A., Nelson, J.C. (2008). Are antidepressants effective? What’s a clinician to think?. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(6), 1014–1015.
- Newport, D. J., Nemeroff, C. B. (2000). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 211–218.
- Niizuma, K., Yoshioka, H., Chen, H., Kim, G.S., Jung, J.E., Katsu, M., et al. (2010). Mitochondrial and apoptotic neuronal death signaling pathways in cerebral ischemia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1802(1), 92–99.
- Ochiai, T., Ohno, S., Soeda, S., Tanaka, H., Shoyama, Y., and Shimeno, H. (2004). Crocin prevents the death of rat pheochromyctoma (PC-12) cells by its antioxidant effects stronger than those of alpha-tocopherol. *Neuroscience Letters*, 362(1), 61–64.
- Ochiai, T., Shimeno, H., Mishima, K., Iwasaki, K., Fujiwara, M., Tanaka, H., et al. (2007). Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1770 (4), 578–584.
- Pan, P.K., Qiao, L.Y., Wen, X.N. (2016). Safranal prevents rotenone-induced oxidative stress and apoptosis in an in vitro model of Parkinson’s disease through regulating Keap1/Nrf2 signaling pathway. *Cellular and Molecular Biology*, 62(14), 11–17.
- Papandreou, M.A., Kanakis, C.D., Polissiou, M.G., Efthimiopoulos, S., Cordopatis, P., Margaritis, M., et al. (2006). Inhibitory activity on amyloidbeta aggregation and antioxidant properties of *Crocus sativus*

- stigmas extract and its crocin constituents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(23), 8762–8768.
- Pirzad Jahromi, G., Shabanzadeh Pirsaraei, A., Sadr, S.S., Kaka, G., Jafari, M., Seidi, S., et al. (2015). Multipotent bone marrow stromal cell therapy promotes endogenous cell proliferation following ischemic stroke. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 42(11), 1158–1167.
- Pitsikas, N. (2016). Constituents of Saffron (*Crocus sativus* L.) as Potential Candidates for the Treatment of Anxiety Disorders and Schizophrenia. *Molecules*, 21(3), 303.
- Pitsikas, N., Boultsadakis, A., Georgiadou, G., Tarantilis, P., Sakellaridis, N. (2008). Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins, in an animal model of anxiety. *Phytomedicine*, 15(12), 1135–1139.
- Pitsikas, N., Tarantilis, P.A. (2017). Crocins, the active constituents of *Crocus sativus* L., counteracted apomorphine-induced performance deficits in the novel object recognition task, but not novel object location task, in rats. *Neuroscience Letters*, 644, 37–42.
- Pontone, G.M., Williams, J.R., Anderson, K.E., Chase, G., Goldstein, S.A., Grill, S., et al. (2009). Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 24(9), 1333–1338.
- Purushothuman, S., Nandasena, C., Peoples, C.L., El Massri, N., Johnstone, D.M., Mitrofanis, J., et al. (2013). Saffron pre-treatment offers neuroprotection to Nigral and retinal dopaminergic cells of MPTP-Treated Mice. *Journal of Parkinson's Disease*, 3(1), 77–83.
- Rao, S.V., Muralidhara, Yeniseti, S.C., and Rajini, P.S. (2016). Evidence of neuroprotective effects of saffron and crocin in a *Drosophila* model of Parkinsonism. *Neurotoxicology*, 52, 230–242.
- Rashedinia, M., Lari, P., Abnous, K., and Hosseinzadeh, H. (2015). Protective effect of crocin on acrolein-induced tau phosphorylation in the rat brain. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 75 (2), 208–219.
- Rios, J.L., Recio, M., Giner, R., and Manez, S. (1996). An Update Review of Saffron and its Active Constituents. *Phytotherapy Research*, 10(3), 189–193.
- Rodrigo, R., Fernandez-Gajardo, R., Gutierrez, R., Manuel Matamala, J., Carrasco, R., Miranda-Merchak, A., et al. (2013). Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 12(5), 698–714.
- Ryan, M., Eatmon, C.V., and Slevin, J.T. (2019). Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(11), 1351–1363.
- Sadeghnia, H.R., Shaterzadeh, H., Forouzanfar, F., Hosseinzadeh, H. (2017). Neuroprotective effect of safranin, an active ingredient of *Crocus sativus*, in a rat model of transient cerebral ischemia. *Folia Neuropathologica*, 55(3), 206–213.
- Sahraei, H., Fatahi, Z., Eidi, A., Haeri-Rohani, A., Hooshmandi, Z., Shekarforoush, S., et al. (2012). Inhibiting Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) induced by electric shock using ethanol extract of saffron in rats. *Journal of Biological Research*, 18, 320–327.
- Saleem, S., Ahmad, M., Ahmad, A.S., Yousuf, S., Ansari, M.A., Khan, M.B., Ishrat, T., Islam, F. (2006). Effect of saffron (*Crocus sativus*) on neurobehavioral and neurochemical changes in cerebral ischemia in rats. *Journal of Medicinal Food*, 9(2), 246–53.
- Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., Samini, F., Farkhondeh, T. (2017). The role of saffron in attenuating age-related oxidative damage in rat hippocampus. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*, 8(3), 183–189.
- Samarghandian, S., Borji, A. (2014). Anticarcinogenic effect of saffron (*Crocus sativus* L.) and its ingredients. *Pharmacognosy Research*, 6(2), 99–107.
- Samarghandian, S., Farkhondeh, T. (2020). *Saffron and Neurological Disorders*, in *Saffron Elsevier*, pp. 103–116.
- Schrag, A., Taddei, R.N. (2017). Depression and Anxiety in Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*, 133, 623–655.
- Shirley, R., Ord, E., Work, L. (2014). Oxidative stress and the use of antioxidants in stroke. *Antioxidants*, 3(3), 472–501.
- Sugiura, M., Shoyama, Y., Saito, H., Abe, K. (1995). The effects of ethanol and crocin on the induction of long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampal slices. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 67(4), 395–7.
- Sugiura, M., Shoyama, Y., Saito, H., Abe, K. (1995). The effects of ethanol and crocin on the induction of long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampal slices. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 67(4), 395–397.
- Tahvili, F., Ahmadi, M. (2020). Endurance Training With Saffron Extract on Plasma Levels in Alzheimer's Rats by Trimethyltin Chloride. *Journal of Complementary Medicine Research*, 10(2), 148–159.
- Tamaddonfard, E., Farshid, A.A., Ahmadian, E., Hamidhoseyni, A. (2013). Crocin enhanced functional recovery after sciatic nerve

- crushinjury in rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 16 (1), 83–90.
- Tamaddonfard, E., Gooshchi, N.H., and Seiednejad-Yamchi, S. (2012). Central effect of crocin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Pharmacological Reports*, 64(1), 94–101.
- Vakili, A., Einali, M.R., Bandegi, A.R. (2014). Protective effect of crocin against cerebral ischemia in a dose-dependent manner in a rat model of ischemic stroke. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 23(1), 106–113.
- Valavi, M., Zarban, A., Firuzabadi, M.D., Sharifzadeh, G., Zarezade, M. (2016). Oxidative stress and antioxidant markers in serum and red blood cell of patients with ischemic and hemorrhagic stroke: a case-control study. *Modern Care Journal*, 13(3), 10340.
- Van der Mussele, S., Bekelaar, K., Le Bastard, N., Vermeiren, Y., Saelens, J., Somers, N., et al. (2013). Prevalence and associated behavioral symptoms of depression in mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(9), 947–958.
- Vecchio, L.M., Meng, Y., Xhima, K., Lipsman, N., Hamani, C., Aubert, I. (2018). The neuroprotective effects of exercise: Maintaining a healthy brain throughout aging. *Brain Plasticity*, 4(1):17-52.
- Wang, Y., Han, T., Zhu, Y., Zheng, C.J., Ming, Q.L., Rahman, K., Qin, L.P. (2010). Antidepressant properties of bioactive fractions from the extract of *Crocus sativus* L. *Journal of Natural Medicines*, 64 (1), 24–30.
- Watson, P. (2019). PTSD as a Public Mental Health Priority. *Current Psychiatry Reports*, 21(7), 1–12.
- Zandi, N., Pazoki, B., Momeni Roudsari, N., Momeni Roudsari, N., Jamshidi, V., Momtaz, S., et al. (2021). Prospects of saffron and its derivatives in Alzheimer's disease. *Archives of Iranian Medicine*, Mar 1, 24(3), 233-52.
- Zhang, G.F., Zhang, Y., Zhao, G. (2015). Crocin protects PC12 cells against MPP+-induced injury through inhibition of mitochondrial dysfunction and ER stress. *Neurochemistry International*, 89, 101–110.
- Zhang, P., Cui J., Mansooridara, S., Shahriyari Kalantari, A., Zangeneh, A., Zangeneh, M.M., Sadeghian, N., aslimi, P.T, Bayat, R., Şen, F. (2020). Suppressor capacity of copper nanoparticles biosynthesized using *Crocus sativus* L. leaf aqueous extract on methadone-induced cell death in adrenal pheochromocytoma (PC12) cell line. *Scientific Reports*, 10,11631
- Zheng, Y-Q., Liu, J-X., Wang, J-N., Xu, L. (2007). Effects of crocin on reperfusion-induced oxidative/nitrate injury to cerebral microvessels after global cerebral ischemia. *Brain Research*, 1138, 86-94.
- Zitnanova, I., Siarnik, P., Kollar, B., Chomova, M., Pazderova, P., Andrezalova, L., et al. (2016). Oxidative stress markers and their dynamic changes in patients after acute ischemic stroke. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 9761697.

COPYRIGHTS

© 2022-2023 by the authors. Published by University of Birjand – Saffron Research Group. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

