



Review Article

Saffron (*Crocus sativus* L.) as a Promising Complementary Treatment for Depression: A Review of Basic and Clinical Studies

Samira Ali* 

PhD Graduate in Crop Physiology from the College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Tehran, Iran and Master's Student in Clinical Psychology at the Non-Profit Naser Khosrow Institute in Saveh, Saveh, Iran.

*Corresponding author: samiraali.135061@gmail.com

Received: 24 November 2024, Revised: 08 January 2025, Accepted: 24 January 2025

Extended Abstract

Introduction: Depression is a mood disorder that has profound effects on both mental and physical health, leading to decreased quality of life, cognitive issues, and increased susceptibility to various diseases. Current treatments mainly depend on pharmaceutical medications, which can have associated side effects. In this context, the use of natural remedies, including medicinal plants such as saffron, has gained attention for their potential in alleviating depression symptoms. Saffron, known for its calming, anti-anxiety, and anti-inflammatory properties, has emerged as a promising natural treatment option for depression.

Materials and Methods: A comprehensive literature search was conducted in the PubMed and Google Scholar databases for studies published between 2019 and 2024. The search terms included "saffron and depression," "crocin and depression," "saffronal and depression," and "saffron compounds and mood disorders." Studies were included if they focused on the effects of saffron and its compounds on depression, with full-text access available. Studies that only contained abstracts or were written in languages other than English were excluded.

Results and Discussion: The reviewed studies indicate that saffron and its active compounds, particularly crocin and safranal, exhibit significant antidepressant effects. These effects are attributed to the modulation of neurotransmitter systems such as serotonin, dopamine, norepinephrine, and GABA, as well as a reduction of inflammation and an increase in antioxidant activity within the brain. Moreover, saffron has been shown to positively influence the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurogenesis, further contributing to the reduction of depression symptoms. In preclinical animal models, saffron's antidepressant effects were demonstrated through behavioral tests such as the forced swimming test (FST) and tail suspension test (TST), where saffron-treated animals showed significant improvements in depressive behaviors. The antidepressant effects of saffron can be attributed to several neurobiological mechanisms. Crocin and safranal, two of saffron's primary bioactive compounds, act by inhibiting the reuptake of dopamine, norepinephrine, and serotonin,



thereby increasing their availability in the brain. Additionally, saffron has antioxidant properties that protect neurons from oxidative damage, and it regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which plays a key role in stress and mood regulation. Furthermore, saffron's impact on neuroinflammation and its ability to modulate neurotransmitter systems like GABA and glutamate contribute to its antidepressant effects. These mechanisms collectively help improve neuronal plasticity and restore mood balance, making saffron a promising adjunctive treatment for depression.

Conclusion: Saffron appears to be a promising natural remedy for alleviating depression, particularly in cases where conventional treatments have been insufficient. Its active compounds, crocin and safranal, exert antidepressant, anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective effects, making saffron a viable alternative or complementary treatment to traditional pharmacological interventions. However, further clinical studies with larger sample sizes and long-term follow-up are needed to confirm the efficacy and safety of saffron in treating depression in clinical settings.

Conflict of Interest: The author declares no potential conflict of interest related to the work.

Keywords: Antidepressant, Crocin, Crostine, Neurotransmitters, Safranal.



مقاله مروری

زعفران (*Crocus sativus* L.) به عنوان درمان مکمل نویدبخش برای افسردگی: مروری بر مطالعات بنیادی و بالینی

سمیرا علی* 

دانش آموخته دکترای فیزیولوژی گیاهان زراعی پردیس کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران، تهران، ایران و دانشجوی کارشناسی ارشد روانشناسی بالینی موسسه غیرانتفاعی ناصر خسرو ساوه، ساوه، ایران

* نویسنده مسئول: samiraali.135061@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۰۴؛ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۱۰/۱۹؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۰۵

چکیده

افسردگی یکی از شایع‌ترین اختلالات روانی است که تأثیرات عمیق و منفی بر جنبه‌های مختلف زندگی فردی، اجتماعی و اقتصادی افراد دارد. درمان‌های مرسوم افسردگی، به‌ویژه داروهای ضدافسردگی شیمیایی، گاهی با مشکلاتی نظیر عوارض جانبی و پاسخ‌دهی ناکافی همراه هستند. در این راستا، استفاده از ترکیبات طبیعی و گیاهی به‌ویژه زعفران که به‌دلیل ویژگی‌های درمانی و عوارض جانبی کمتر مورد توجه قرار گرفته است، به عنوان گزینه‌ای مناسب مطرح شده است. زعفران و ترکیبات فعال آن از جمله کروسین، سافرانال و کروتستین، به‌واسطه اثرات متعدد بر بیولوژی مغز، می‌توانند به بهبود علائم افسردگی کمک کنند. این اثرات در درجه اول از طریق تنظیم و تعدیل سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی مانند سروتونین، دوپامین و نوراپی نفرین در مغز به‌دست می‌آید. کروسین، یکی از ترکیبات اصلی زعفران، با مهار بازجذب دوپامین و نوراپی نفرین، موجب افزایش سطح این انتقال‌دهنده‌ها در مغز می‌شود، که به نوبه خود به بهبود خلق و خو و کاهش علائم افسردگی کمک می‌کند. سافرانال نیز با مهار بازجذب سروتونین، به‌طور خاص بر سیستم سروتونرژیک تأثیر می‌گذارد و اثرات ضد افسردگی مشابهی را از خود نشان می‌دهد. همچنین، زعفران با تأثیر بر سیستم‌های نوروپلاستیک، افزایش سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) را در پی دارد که این امر به بازسازی و ترمیم شبکه‌های عصبی آسیب‌دیده ناشی از افسردگی کمک می‌کند. این ترکیبات علاوه بر اثرات مستقیم بر سیستم انتقال‌دهنده‌های عصبی، با خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی خود نیز از استرس اکسیداتیو جلوگیری کرده و در کاهش التهاب در مغز که یکی از عوامل مؤثر در بروز افسردگی است، نقش دارند. زعفران همچنین می‌تواند با تعدیل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه (HPA) که در پاسخ به استرس و اختلالات خلقی دخیل است، موجب کاهش پاسخ‌های استرس‌زا و تنظیم این سیستم شود. این ویژگی‌ها موجب می‌شود که زعفران علاوه بر اثرات ضد افسردگی، در کنترل استرس و بهبود سلامت روانی مؤثر باشد. در مجموع، این ترکیبات گیاهی به‌دلیل اثرات چندجانبه‌ای که دارند، به‌عنوان درمان‌های جایگزین یا مکمل برای درمان افسردگی، به‌ویژه در مواردی که داروهای شیمیایی به‌خوبی عمل نمی‌کنند یا با عوارض جانبی همراه هستند، پیشنهاد می‌شوند. با این حال، برای تأیید قطعی اثرات ضد افسردگی زعفران و تعیین دوز بهینه درمانی، نیاز به انجام مطالعات بالینی بیشتر و با طراحی دقیق‌تر است. در نهایت، زعفران به‌عنوان یک درمان طبیعی، بدون عوارض جانبی عمده، پتانسیل بالایی برای بهبود علائم افسردگی و ارتقاء سلامت روانی دارد.

واژه‌های کلیدی: انتقال‌دهنده‌های عصبی، سافرانال، ضدافسردگی، کروتستین، کروسین.



می‌کشد تا سطح سروتونین سیناپسی افزایش یابد. متأسفانه، حدود نیمی از بیماران افسرده به SSRI ها پاسخ نمی‌دهند. حتی با درمان موفقیت آمیز افسردگی، اغلب فقط بهبود نسبی در علائم افسردگی وجود دارد. در مجموع، نیاز به تحقیقات جدیدتر و موثرتر برای درمان اختلال افسردگی اساسی وجود دارد (Jantan, 2015). ترکیبات طبیعی می‌توانند علائم بیماری‌های مختلف از جمله افسردگی را کاهش دهند، زعفران و ترکیبات موثر آن از جمله کروسین^۶، کروسستین^۷ و ساfranال^۸ از طریق چندین مکانیسم عصبی، در برابر بیماری‌های روانی موثر است (Marx et al., 2019). احتمالاً کروسین با مهار بازجذب دوپامین و نوراپی نفرین و ساfranال با مهار بازجذب سروتونین در اثرات ضد افسردگی زعفران نقش دارند. زعفران و ترکیبات فعال آن مانند سایر داروهای ضدافسردگی شیمیایی دارای خواص ضدافسردگی اما با عوارض و عوارض جانبی کمتر است (Shafiee et al., 2018). اثر ضد افسردگی زعفران با تعدیل سطوح برخی مواد شیمیایی در مغز، مانند سروتونین، یا عمل به عنوان یک مهارکننده‌های مونو آمین اکسیداز MAO^۹ انجام می‌شود (Sahraian et al., 2016). اجزای زعفران دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی هستند و همچنین قادر به تنظیم بیان فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز (BDNF) و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه (HPA) هستند. علاوه بر این، تعدیل مسیرهای مربوط به انتقال دهنده‌های عصبی، تنظیم ایمنی، ضد التهاب و استرس ضد اکسیداتیو از جمله خواص زعفران و ترکیبات تشکیل دهنده آن است که در مدل‌های حیوانی گزارش شده است (Noori et al., 2021). کارآزمایی‌های بالینی مختلف گزارش کردند که زعفران یک گیاه دارویی بالقوه ایمن‌تر برای کاهش افسردگی است که می‌تواند بدون اعمال هیچ گونه عوارض جانبی به روشی مؤثر عمل کند (et al., 2020). Dai با توجه به اهمیت کاربرد ترکیبات غذایی بدون عوارض، و شناسایی گیاه زعفران با خواص ضد

افسردگی، اختلال خلقی است که با علائم خاصی از جمله اندوه، فقدان علاقه، عدم هیجان (عدم لذت)، کاهش اشتها، احساس گناه، پایین بودن عزت نفس یا اختلال در خود، تمرکز، خودآزاری و افکار یا تلاش‌های خودکشی مشخص می‌شود (WHO, 2021). تجزیه و تحلیل آماری سال ۲۰۲۱ در ایالات متحده، گزارش کرد که تقریباً ۴/۱۰٪ از زنان و ۷٪ از مردان دوره افسردگی اساسی را تجربه کردند (Vankar, 2024). امروزه بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان افسرده هستند که بر جنبه‌های اجتماعی و اقتصادی زندگی آنها تأثیر می‌گذارد (Gururajan et al., 2019). افسردگی هزینه‌های فردی و اجتماعی بالایی دارد که منجر به ۵۰ درصد سال‌های زندگی مرتبط با ناتوانی می‌شود (Gotlib & LeMoult, 2019). مطالعات نشان داده‌اند که افسردگی ناشی از استرس با ناهنجاری‌هایی در نواحی مختلف مغز، به ویژه در قشر جلوی مغز و هیپوکامپ همراه است (Jiang et al., 2021). عواملی مانند التهاب، فاکتور نورون‌زایی مشتق از مغز (BDNF)^۱، GABAergic^۲، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)^۳ انتقال دهنده‌های عصبی مونوآمین (سروتونین (5-HT^۴))، نورآدرنالین و دوپامین) در افسردگی نقش دارند (Fathinezhad et al., 2019). درمان‌های رایج برای افسردگی عبارتند از مهار کننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین یا SSRI^۵ ها، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای (TCAs) و مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز و اثرات آنها پس از چند روز ظاهر می‌شود و اثربخشی این داروها کوتاه است و به ندرت بیش از ۱۲ هفته است. مهار کننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین یا SSRI ها بیشتر به عنوان خط اول درمان افسردگی استفاده می‌شوند، بازجذب سروتونین را مهار می‌کنند و با اثرگذاری انتخابی بر روی سیستم‌های سروتونرژیک، میزان سروتونین را در سیناپس‌های نورون ها افزایش می‌دهند و اثر آن را بر مغز طولانی می‌کنند. حدود دو هفته پس از مصرف این داروها طول

^۶Cocin

^۷Crocetin

^۸Safranal

^۹Mono Amine Oxidase

^۱Brain-Derived Neurotrophic Factor

^۲Gamma Amino Butyric Acid

^۳Hypothalamo Pituitary Adrenal

^۴5-Acid Hydroxyindoleacetic

^۵Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

زعفران و ترکیبات آن جایگزینی برای درمان افسردگی

یکی از گیاهان گلدار پاییزه که ماهیت علفی دارد، گونه *Crocus sativus* از خانواده زنبقیان است که کلاله‌های قرمز رنگ آن خشک شده و یکی از قدیمی‌ترین ادویه‌ها به نام زعفران را به دست می‌آورند. مقدار زیادی از کشت زعفران در ایران، مراکش، افغانستان، یونان، هند، ایتالیا و اسپانیا انجام می‌شود (Cardone et al., 2020). زعفران دارای چهار ترکیب اصلی است که از نظر بیولوژیکی فعال هستند، از جمله کروسین و کروستین که کاروتنوئیدهای مشتق شده از زآگزانتین هستند و مسئول ایجاد رنگ هستند (Song et al., 2021)، پیکروکروسین مشتق شده از آپوکاروتنوئید مسئول ایجاد طعم و سافرانال که اساساً ترپن‌هایی با گروه عملکردی آلدهید هستند و مسئول فراهم کردن بوی زعفران هستند (Midaoui et al., 2022). علاوه بر این، ترکیبات اصلی دیگر شامل آنتوسیانین‌ها و فلاونوئیدهایی مانند کامپفرول هستند (Mzabri et al., 2019). در سال‌های اخیر، به عنوان یک درمان جایگزین یا مکمل برای افسردگی مورد توجه قرار گرفته است. کاربردهای دارویی زعفران به علت خواص آنتی اکسیدانی، ضد افسردگی، درمان اختلالات جنسی، ضد فشار خون، ضد سرطان، کاهش کلسترول خون، ضد التهاب و ضد درد، درمان آب مروارید مانند بیماری چشم و تأثیر بر رفتار شناختی می‌باشد (Binte Ibrahim, 2024). پس از بررسی اثرات دارویی زعفران، نقش کروسین در مهار بازجذب دوپامین و نوراپی نفرین و نقش سافرانال در مهار بازجذب سروتونین کشف شد که منجر به اعمال فعالیت ضدافسردگی کلی می‌شود (Ghorbani et al., 2019).

پاتوفیزیولوژی افسردگی

عوامل متعددی در بروز علائم افسردگی دخیل هستند. مهم‌ترین آنها عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی هستند. یکی از مهم‌ترین عوامل محیطی در پیشرفت افسردگی، استرس است. استرس مداوم منجر به افزایش فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز می‌شود که مسئول تولید

افسردگی، این مطالعه با هدف مروری بر مطالعات انجام شده (۵ سال اخیر) در این خصوص و بررسی مکانیسم‌های مربوطه انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها

مقالات بررسی شده درمرور حاضر، در بازه پنج ساله از سال‌های ۲۰۱۹ الی ۲۰۲۴ انتشار یافته‌اند. تلاش براین بوده است تا ازطریق پایگاه Google Scholar و PubMed مقالات با کیفیت و مرتبط با موضوع ازطریق واژه‌های کلیدی "اختلال افسردگی اساسی وکروسین"، "تأثیر زعفران بر افسردگی" و "سافرانال و افسردگی" جستجو شد. از بین ۶۰ مقاله استخراج شده (با حذف مقالات تکراری، مروری و غیرمرتبط در هر جستجو) ۱۴ مقاله بررسی و تحلیل گردید. معیار ورود شامل مقالاتی بود که در زمینه اثر زعفران و ترکیبات آن بر افسردگی و امکان دسترسی به متن کامل مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی بوده‌است. مقالاتی که فقط چکیده را شامل می‌شدند و یا به زبان غیرانگلیسی نگارش شده بودند به عنوان معیارخروج در نظرگرفته شدند.

نتایج و بحث

بررسی جامع مطالعات انجام شده در این پژوهش نشان می‌دهد که بخش قابل توجهی از تحقیقات موجود در افسردگی برمدل‌های حیوانی متمرکز شده است. این پژوهش با پرداختن به مبانی پاتوفیزیولوژیکی افسردگی و مطالعات بنیادی (پیش بالینی) و بالینی، چارچوبی جامع برای درک بهتر مکانیسم‌های اثرگذاری زعفران بر اختلال افسردگی فراهم می‌آورد. یافته‌های این مرور نشان می‌دهد که زعفران و ترکیبات فعال موجود در زعفران، به ویژه کروسین، از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله تنظیم سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی، کاهش التهاب و افزایش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها، اثر بر فاکتور نوروتروفیک (BDNF) و نوروزن به کاهش علائم افسردگی کمک می‌کنند. با این حال، برای اثبات قطعی این اثرات و تعیین دوز درمانی بهینه، نیاز به انجام مطالعات بالینی بیشتری با طراحی دقیق و حجم نمونه کافی می‌باشد.

اکسیدانی، ضدالتهابی زعفران یا توانایی آن در تعدیل سطوح انتقال دهنده های عصبی در مغز، به ویژه سروتونین، گلوتامات و گابا و اثر بر نورونز مرتبط است.

مطالعات پیش بالینی یا بنیادی: در مطالعات بنیادی، اثرات زعفران بر افسردگی بر اساس مدل های آزمایش شنا کردن اجباری (FST^1) و آزمایش آویزان کردن از دم (TST^2) است که از رایج ترین مدل ها در بررسی افسردگی در حیوانات کوچک مانند موش ها و رت ها محسوب می شوند.

آزمایش شنا کردن اجباری (FST): آزمایش ناامیدی رفتاری، رایج ترین آزمایش ضدافسردگی است که سعی دارد شرایط مشابه افسردگی انسانی را در حیوانات بازتولید کند (برای مثال، واکنش به محیط نامطبوع). در این آزمایش، حیوان بعد از مدتی تلاش برای فرار، از تلاش دست می کشد، بی حرکت می ایستد و شناور می ماند (بی حرکت). این کناره گیری از شنا، رفتاری ناامیدانه را نشان می دهد. پس از تجویز داروهای ضدافسردگی، حیوان مدت بیشتری شنا می کند (کاهش زمان بی حرکتی و افزایش امید به نتیجه مثبت). این آزمایش برای اولین بار برای انتخاب مولکول های پتانسیل ضدافسردگی استفاده شد (Porsolt et al., 1977). در مدل FST ، یک موش در یک محفظه پر از آب قرار می گیرد که از آن نمی تواند فرار کند. این حیوان برای مدتی شنا می کند.

آزمایش آویزان کردن از دم (TST): این آزمایش، آزمایش رفتاری است که توسط استرو و همکاران (al., 1985 Steru et al.) به عنوان جایگزینی برای آزمایش شنا کردن اجباری پورسولت^۳ توصیف شده و بر اساس مفهومی مشابه (اندازه گیری واکنش به شرایط استرس) است. در این مدل، دم یک موش به یک میله افقی متصل می شود و برای مدت ۵-۶ دقیقه معلق می ماند. پس از عدم موفقیت در فرار، حیوان به حالت ناامیدی عادت می کند که منجر به بی حرکتی و استراحت

نوراپی نفرین است. داروهای ضد افسردگی مانند بوپروپیون سطح دوپامین را که مسئول تعدیل خلق و خو است افزایش می دهند. استرس مداوم از طریق تغییرات عصبی تطبیقی مسیر مزولیمبیک-دوپامینرژیک که باعث ایجاد نوسانات فعالیت فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) می شود و منجر به اختلال در انعطاف پذیری عصبی می شود، افسردگی را القا می کند (Dean & Keshavan, 2017). سطوح پایین تر گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) منجر به ایجاد علائم افسردگی می شود. نورون های گابا با تعدیل محور HPA آسیب دیده به کاهش استرس مزمن کمک می کنند (Tian et al., 2022). فرضیه مونوآمینرژیک یکی از نخستین توضیحات پیشرفته درباره افسردگی بود. این فرضیه اختلال در مسیرهای مونوآمینرژیک، انتقال عصبی سروتونین، نوراپی نفرین رادافسردگی بیان می کند (Dahchour, 2021).

عامل موثر دیگر در پاتوفیزیولوژی افسردگی، نقص در عملکرد محور HPA است. در بیماران افسرده، سطوح بالای فعال سازی HPA منجر به تولید بالای هورمون های گلوکوکورتیکوئیدی می شود که به نوبه خود، بقای نورون ها را کاهش می دهد. طبق مطالعات انسانی و حیوانی، استرس در مراحل اولیه منجر به تغییر در فعالیت محور HPA در پاسخ به استرس در بزرگسالی می شود و فرد را مستعد افسردگی می کند (Noori et al., 2022). کاهش BDNF هیپوکامپی توسط استرس مزمن و سیتوکین های پیش التهابی مانند اینترلوکین ۶ (IL-6)، اینترلوکین ۱ (IL-1) و فاکتور نکروز توموری ($TNF-\alpha$) نقش حیاتی در افزایش تولید فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین (CRF) دارند که متعاقباً محور HPA را بیش فعال می کند، نیز از عوامل اصلی ایجاد افسردگی می باشد (Philpotts et al., 2023).

مروری بر مطالعات بنیادی و بالینی

این بررسی شواهدی مبنی بر استفاده از زعفران و ترکیبات زیست فعال آن در افسردگی ارائه خواهد کرد. داده های قابل توجهی از مطالعات بنیادی و بالینی که زعفران و ترکیبات فیتوشیمیایی آن، یعنی کروسین، کروسستین و سافرانال خواص ضدافسردگی را نشان داده اند ارائه می دهد. این اثرات با اثرات آنتی

¹Forced Swimming Test

²Tail suspension test-TST

³Porsolt's

می‌شود. مولکول‌های ضدافسردگی به‌طور قابل توجهی زمان بی‌حرکتی را در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهند.

تحقیق حسین‌زاده و همکاران (۱۳۸۸) بر مکانیسم و اثرات ضد افسردگی عصاره آبی و الکلی کلالة زعفران و دو ماده اصلی آن، کروسین و سافرانال توسط آزمون شنا و آزمون حرکت در موش مورد بررسی قرار گرفت. تجویز داخل صفاقی عصاره الکلی زعفران با دوزهای ۲۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم و عصاره های آبی زعفران با دوزهای ۱۶۰ و ۳۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم زمان بی تحرکی را در مقایسه با نرمال سالین به طور معنی داری کاهش دادند و همچنین مانند فلوکستین موجب افزایش زمان شنا کردن شدند. در آزمون جعبه باز عصاره آبی زعفران برخلاف عصاره الکلی با دوزهای ۱۶۰ و ۳۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم به طور معنی داری در مقایسه با نرمال سالین حرکت کلی را کاهش داد. عصاره الکلی نیز بر رفتارهای استرئوتایپی اثر داشته و به طور معنی داری آن را افزایش دادند. کاهش در مدت زمان بی حرکت ماندن در آزمون شنا مواد موثر زعفران یعنی سافرانال و کروسین مشاهده شد. مدت زمان شنا در موش‌های دریافت کننده فلوکستین و سافرانال افزایش یافت، اما در گروه‌های دریافت کننده کروسین هیچ اختلافی بین غلظت‌های مختلف دیده نشد. غلظت‌های مختلف سافرانال و کروسین تقریباً همانند هم مدت زمان بالا رفتن را افزایش دادند که به صورت معنی‌داری با نرمال سالین اختلاف داشتند. کروسین حرکات استرئوتایپیک^۱ را افزایش و سافرانال حرکت کلی را کاهش داد. این مطالعه نشان داد که احتمالاً اثر ضدافسردگی کلالة زعفران حداقل قسمتی از طریق کروسین و سافرانال می باشد. کروسین به عنوان یک ترکیب محلول در آب زعفران و سافرانال به عنوان یک ترکیب محلول در چربی با دو مکانیسم مختلف عمل می‌کنند. احتمالاً کروسین بر سیستم دوپامینرژیک و مهار بازجذب نوراپی نفرین و سافرانال بر سیستم سروتونرژیک موثر است. جدول (۱) - نتایج مطالعات بنیادی (پیش بالینی) و جدول (۲) - نتایج مطالعات

بالینی را در مورد اثرات ضدافسردگی زعفران و ترکیبات زیست فعال آن نشان می‌دهد.

مطالعات بالینی

در مطالعات بالینی، پزشکان ابتدا با درخواست از بیماران، برای تکمیل پرسشنامه رتبه بندی افسردگی، سطح افسردگی را تشخیص داده و شناسایی می‌کنند. به طور مثال، از پرسشنامه افسردگی بک (BDI^۲) و مقیاس درجه بندی افسردگی همیلتون (HDRS^۳) استفاده می‌شود.

پرسشنامه افسردگی بک: این پرسشنامه به طور گسترده برای غربالگری افسردگی و اندازه گیری تظاهرات رفتاری و شدت افسردگی استفاده می‌شود. این پرسشنامه برای سنین ۱۳ تا ۸۰ سال مناسب است. فهرست شامل ۲۱ مورد خود گزارشی است که افراد با استفاده از قالب‌های پاسخ چندگزینه‌ای که نگرش‌ها و نشانه‌های افسردگی را اندازه‌گیری می‌کنند تکمیل می‌کنند (Beck, 1961).

مقیاس درجه بندی افسردگی همیلتون: این مقیاس، شدت افسردگی اساسی را در بیماران قبل، حین و بعد از درمان اندازه گیری می‌کند که شامل ۲۱ گویه است، اما بر اساس ۱۷ ماده اول که در مقیاس های ۵ یا ۳ امتیازی اندازه گیری شده اند، نمره گذاری می‌شود. ۱۵ تا ۲۰ دقیقه طول می‌کشد تا کامل شود (Hamilton, 1967). جدول (۲) نتایج مطالعات بالینی در مورد اثرات ضد افسردگی زعفران و ترکیبات زیست فعال آن را خلاصه می‌کند.

^۲Beck Depression Inventory
^۳Hamilton Depression Rating Scale

^۱Stereotypical

جدول ۱. مطالعات بنیادی در مورد اثرات زعفران یا ترکیبات مشتق شده آن در درمان افسردگی با استفاده از مدل حیوانی افسردگی

Table 1. Basic studies of the effects of saffron (*Crocus sativus*) or its derivative compounds in the treatment of depression using animal model of depression

منبع References	نتایج و مکانیسم پیشنهادی Results and proposed mechanism	درمان یا بخش یا ترکیب مورد استفاده زعفران Treatment and part of Crocus used	مدل حیوانی Animal model
Orioet al., 2020	حیواناتی که آفرون خوراکی دریافت کردند، رفتارهایی متناسب با بهبود حالت اضطرابی/ افسردگی خود نشان دادند، مانند افزایش مصرف محلول شیرین و همچنین افزایش برخی پاسخهای فرار در آزمون شنا اجباری. Animals that received oral saffron displayed behaviors corresponding to improvements in their anxiety/depression state, such as increased consumption of the sweet solution and an increase in certain escape responses in the forced swim test.	تجویز عصاره استاندارد زعفران (آفرون) به میزان ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم خوراکی و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم تزریقی داخل صفاقی (IP ¹) Administration of standard saffron extract (Affron) at a dose of 200 mg/kg orally and 50 mg/kg intraperitoneally (IP).	SPT, FST در موش صحرایی FST (Forced Swim Test), SPT (Sucrose Preference Test) in rats.
Alsanieet al., 2022	تجویز دوز بالای کروسین، هم سطح با ایمی پرایمین موجب بهبود فعالیت حرکتی، مدل ترجیحی ساکارز، کاهش سطح نیتریت پلاسما، سطح مالون دیآلدئیدمغز و فعالیت کاتالاز مغز و در نهایت کاهش استرس مزمن خفیف شد. Administration of a high dose of crocin, equivalent to imipramine, improved motor activity, sucrose preference, reduced plasma nitrite levels, brain malondialdehyde levels, and brain catalase activity, ultimately leading to a decrease in mild chronic stress.	تجویز خوراکی کروسین (۴/۸۴، ۹/۶۹ و ۱۹/۳۸) میلی گرم بر کیلوگرم Oral administration of crocin at doses of 4.84, 9.69, and 19.38 mg per kilogram	TST, SPT در موش های آلبینو- تحت استرس مزمن خفیف (CMS) TST (Tail Suspension Test), SPT (Sucrose Preference Test) in albino mice under mild chronic stress (CMS).
Duet al., 2023	درمان با RSNP یا کروسین-۱، استرس اکسیداتیو در خون محیطی و هیپوکامپ موش های تحت درمان با CUMS را کاهش داد. Treatment with RSNP or crocin-1 reduced oxidative stress in the peripheral blood and hippocampus of mice treated with CUMS (Chronic Unpredictable Mild Stress).	تجویز محیطی کروسین-۱ به میزان (۱ گرم بر کیلوگرم) داخل معده Oral administration of crocin-1 at a dose of 1 gram per kilogram	TST, FST در موش های تحت استرس خفیف غیرقابل پیش بینی مزمن (CUMS) TST (Tail Suspension Test), FST (Forced Swim Test) in mice under chronic unpredictable mild stress (CUMS).
Khan et al., 2020	گروهی که داروی فلوکستین را دریافت کرده بود، اثر ضد افسردگی قوی و گروه دوم با دریافت عصاره اتانولی گلبرگ و کورم اثر ضد افسردگی متوسط تا خفیف را نشان دادند The group that received fluoxetine showed a strong antidepressant effect, while the second group, which received an ethanolic extract of saffron petals and corm, showed a moderate to mild antidepressant effect.	تجویز خوراکی عصاره اتانولی زعفران (کورم- کلاله- گلبرگ و برگ) به میزان (۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و دوز (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) فلوکستین Oral administration of ethanolic saffron extract (corm, stigma, petal, and leaf) at a dose of 800 mg per kilogram and fluoxetine at a dose of 10 mg per kilogram	FST در موش های بالغ آلبینو FST (Forced Swim Test) in adult albino mice

Wang et al., 2022	غلظت ۳۰ میلی مول بر لیتر کروسین توانست به‌طور مؤثری نرخ بقا و رشد سیناپسی سلول‌ها را بهبود بخشد و رفتار افسرده در موش‌های CUMS در غلظت ۱۰ میلی مول بر لیتر کاهش یافت. A concentration of 30 millimolar per liter of crocin effectively improved cell survival and synaptic growth rates, while the depressive behavior in CUMS mice was reduced at a concentration of 10 millimolar per liter.	تزریق کروسین به بطن جانبی با غلظت‌های (۱، ۱۰، ۳۰ میلی مول بر لیتر) Injection of crocin into the lateral ventricle at concentrations of (1, 10, 30 millimolar per liter)	TST, FST, OFT در موش‌های تحت استرس خفیف غیرقابل پیش‌بینی مزمن (CUMS) TST, FST, OFT in mice under chronic unpredictable mild stress (CUMS).
Monchaux et al., 2021	پیش درمانی زعفران از بروز علائم افسردگی ناشی از استرس جلوگیری می‌کند. Pre-treatment with saffron prevents the onset of depression symptoms caused by stress.	تزریق خوراکی عصاره زعفران به میزان ۶/۲۵ میلی گرم/کیلوگرم Oral administration of saffron extract at a dose of 6.25 mg/kg	FST در موش FST in mice
Monchaux De Oliveira et al., 2021	عصاره زعفران موجب بهبود رفتاری با تغییرات نوروبیولوژیکی، به‌ویژه تغییرات در انتقال‌دهنده‌های سروتونرژیک و دوپامینرژیک همراه بود که نشان می‌دهد ممکن است اهداف مشترکی با داروهای ضد افسردگی دارویی معمولی داشته باشد. Saffron extract resulted in behavioral improvements associated with neurobiological changes, particularly alterations in serotonergic and dopaminergic transmitters, suggesting that it may share common targets with conventional antidepressant medications.	تزریق عصاره زعفران به داخل دستگاه گوارش به میزان (۶/۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم و ۶۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) Injection of saffron extract into the gastrointestinal tract at doses of (6.25 mg per kilogram and 600 mg per kilogram)	FST در موش FST in mice
Tao et al., 2023	کروسین اثرات ضد افسردگی با عوارض جانبی کمتر از فلوکستین دارد. این نتایج یک پایه عصبی برای اثر ضد افسردگی کروسین را روشن کردند و نقش مهم نورونز را نشان دادند. Crocine has antidepressant effects with fewer side effects than fluoxetine. These results provide a neural basis for the antidepressant effect of crocin and highlight the important role of neurogenesis.	تجویز داخل معده ای کروسین به میزان ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم و فلوکستین (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) Gastric administration of crocin at a dose of 25 mg per kilogram and fluoxetine at a dose of 20 mg per kilogram	FST, SPT, TST در موش FST (Forced Swim Test), SPT (Sucrose Preference Test), TST (Tail Suspension Test) in mice

جدول ۲. اثرات زعفران یا ترکیبات مشتق شده آن در درمان افسردگی: مطالعات بالینی

Table 2. Effects of saffron (*Crocus sativus*) or its derivative compounds in the treatment of depression: clinical trials.

نویسنده Author	اندازه نمونه Sample size	مداخله Intervention	کنترل Control	مدت زمان Duration	نتایج Result
Ahmad et al.2022	۱۲۰ بیمار با افسردگی خفیف تا متوسط	چای کیسه‌ای گیاهی حاوی (۲۰) میلی گرم زعفران و ۱ میلی گرم بابونه) Herbal tea bags containing (20 mg saffron and 1 mg chamomile)	دارونما Placebo	یک ماه دوبار در روز Twice a day for one month	علائم افسردگی به‌طور قابل توجهی با هر دو درمان بهبود یافت. اثر گیاهان اثربخشی داروها را افزایش داد و به‌طور قابل توجهی سطح BDNF را بهبود بخشید، در حالی که نشانگرهای التهابی (CRP) و سطح TRP در پلاسما را کاهش داد و در نتیجه دسترسی TRP در مغز را افزایش داد. The symptoms of depression significantly improved with both treatments. The effects of the herbs enhanced the efficacy of the medications and significantly improved BDNF levels, while reducing inflammatory markers (CRP) and plasma TRP levels, thereby increasing TRP availability in the brain.
Ahmadpa nah et al.2019	۵۰ بیمار مسن با افسردگی خفیف تا متوسط	کپسول زعفران به میزان ۶۰ میلی گرم در روز Saffron capsule at a dose of 60 mg per day	سرتالین (۱۰۰ میلی گرم در روز) Sertraline (100 mg per day)	۶ هفته 6 weeks	میانگین نمرات افسردگی در گروه زعفران به‌طور قابل توجهی در مقایسه با دارونما کاهش یافت. The average depression scores in the saffron group significantly decreased compared to the placebo group.
Wauquie r et al. 2022	۱۰ مرد سالم در مرحله اول و ۸ مرد سالم در مرحله دوم	کپسول عصاره زعفران به میزان ۳۰۰ میلی گرم 300 mg saffron extract capsule	-	در مرحله اول نمونه گیری خون بعد از مصرف در زمان‌های مختلف و نمونه گیری خون در حداکثر پیک جذب در مرحله دوم In the first phase, blood samples were taken at different time points after consumption, and in the second phase, blood samples were taken at the maximum peak absorption time	متابولیت‌های انسانی در گردش بدن به دنبال مصرف زعفران تولید می‌شوند و به‌طور قابل توجهی باعث تحریک دوپامین و ترشح سروتونین می‌شوند. Human metabolites circulate in the body following saffron consumption and significantly stimulate dopamine and serotonin secretion.

در مقایسه با دارونما، شرکت کنندگانی که عصاره زعفران دریافت کردند، در پایان مطالعه، به همراه کاهش نمرات افسردگی روابط اجتماعی شان بهبود یافت.	۸ هفته	۵۶ مرد و زن سالم	کیسول عصاره زعفران به میزان ۳۰ میلی گرم در روز	دارونما	Compared to the placebo, participants who received saffron extract showed improved social relationships reduction in along with a depression scores at the end of the study.	Jackson et al. 2020
	6 weeks	56 healthy men and women	30 mg saffron extract capsule per day	Placebo		
زعفران در گروه مداخله تاثیر معنی داری بر سطح افسردگی داشت و استرس کمتری نشان دادند.	۲ هفته 2 Weeks	۷۱ نفر (تعداد کل) ۴۰ دانشجو با افسردگی خفیف تا بسیار شدید 71 individuals (total number), including 40 students with mild to severe depression	گلبرگ خشک زعفران (یک میلی گرم) ۲ بار در روز Dried saffron petals (1 mg) twice a day	۳۱ نفر با مصرف چای 31 people with tea consumption		Sumiyarri ni & Diaz, 2023
چای گیاهی زعفران اثر مثبتی بر کاهش افسردگی و افزایش نمره شادی داشت.	۶ هفته 6 weeks	۷۲ زن یائسه (تعداد کل) و ۳۶ زن گروه مداخله 72 menopausal women (total number), with 36 women in the intervention group	کلاله خشک زعفران به میزان ۳۰ میلی گرم در روز 30 mg of dried saffron stigma per day	۳۶ زن بدون مداخله 36 women without intervention	Saffron herbal tea had a positive effect on reducing depression and increasing happiness scores	Delam et al. 2023

مکانیسم‌های دخیل در مطالعات مروری مورد بررسی: اثر زعفران و ترکیبات آن بر افسردگی

مرور مطالعات بنیادی و بالینی حاکی از وجود مکانیسم‌های متنوعی از اثر زعفران بر کاهش علائم افسردگی بود که در بخش بعد به طور مفصل به هریک از آنها و اثر بخشی اجزای مختلف گیاه زعفران در مقایسه با داروی ضد افسردگی فلوکستین، از دسته مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)، بر افسردگی پرداخته است.

اثر بر انتقال‌دهنده‌های عصبی

فرضیه مونوآمینرژیک یکی از نخستین توضیحات پیشرفته درباره افسردگی بود. این فرضیه عملکرد نامناسب مسیرهای مونوآمینرژیک (سروتونین، نورآدرنالین و دوپامین) را در افسردگی عنوان می‌کند

که داروهای ضدافسردگی آن را به حالت طبیعی بازمی‌گردانند (Dahchour, 2021). مطالعه مونچاکس د الیویرا و همکاران (Monchoux De Oliveira et al., ۲۰۲۱) نشان داد که تعامل کروسین با سیستم سروتونرژیک می‌تواند به کاهش علائم افسردگی در موش‌ها کمک کند. در این مطالعه تزریق عصاره زعفران به داخل دستگاه گوارش موش‌ها، به میزان (۶/۲۵) میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نشان داد، پیش‌درمان با زعفران به‌طور همزمان سمی بودن مرتبط با کینورنن (KYN) را کاهش و اختلال در سیستم مونوآمین ناشی از استرس را به ناحیه مغزی بهبود می‌بخشد. مکانیسم اثر زعفران بدین گونه بوده که بسته به ناحیه مغز، آنزیم‌های مختلف KYN را هدف قرار می‌دهد و ممکن است عدم تعادل بین متابولیت‌های کینورنن نوروپروتکتیو و نوروکسیک را کاهش دهد. به‌ویژه، زعفران بیان آنزیم‌هایی را که به

علائم افسردگی پرداخته است نشان داد، مصرف گلبرگ‌های خشک زعفران، به میزان (یک میلی گرم) روزی ۲ بار به مدت ۲ هفته، موجب مهار بازجذب نوروترنسمیترهای مونوآمین، از جمله نوراپی‌نفرین، دوپامین و سروتونین می‌شود؛ بنابراین می‌تواند خلق و خو را بهبود بخشد. بنابراین، مصرف زعفران که تشکیل سیتوکین‌های پیش التهابی و رادیکال‌های آزاد را مهار می‌کند، در نهایت سطح سروتونین را در مغز افزایش و افسردگی را کاهش می‌دهد (et al., 2018, Hosseini).

به طور مشابه، در مطالعه‌ای دیگر (Orio et al., 2020)، شواهدی از اثرات ضد بی‌علاقگی و اثرات ضد افسردگی ملایم دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم تجویز داخل صفاقی و دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی عصاره استاندارد شده زعفران در موش‌های صحرایی، مشخص کرد که تنظیم خلق و خو به کاهش فعالیت مونوآمین‌ها، مانند دوپامین، سروتونین یا نورآدرنالین نسبت داده شده است. درحالی‌که بی‌علاقگی با سطوح پایین دوپامین مرتبط است، اضطراب و افسردگی بیشتر با کاهش فعالیت هر دو مونوآمین سروتونین و دوپامین ارتباط دارند. اثرات عصاره زعفران در بهبود بی‌علاقگی نشان‌دهنده تأثیر قوی‌تر در تنظیم دوپامین نسبت به سروتونین یا سایر مونوآمین‌ها است.

اثر بر فاکتور نوروتروفیک BDNF

مدت‌هاست مشخص شده که مورفولوژی و عملکرد هیپوکامپ تحت تأثیر آزادسازی گلوکوکورتیکوئیدها ناشی از استرس قرار می‌گیرد (McEwen, 2000). نوسانات در سطح گلوکوکورتیکوئیدها، به‌ویژه در طول دوره‌های قاعدگی، ممکن است منجر به مقاومت گیرنده گلوکوکورتیکوئید و تغییرات در ترشح هورمون‌های جنسی شود که به‌عنوان یک عامل احتمالی در پاتوفیزیولوژی اختلال افسردگی اساسی در بیماران زن پیشنهاد شده است (Zhu et al., 2021). آزادسازی گلوکوکورتیکوئیدهای ناشی از استرس، منجر به کاهش سطح سروتونین و به دنبال آن کاهش ترشح فاکتورهای نوروتروفیک مانند BDNF می‌شود (et al., 2015, Cheng). مطالعات بالینی نشان داده‌اند که کاهش سطوح BDNF در خون بیماران مبتلا به افسردگی اساسی می‌تواند به‌عنوان نشانگر احتمالی برای پاسخ به درمان در نظر گرفته شود (Peng et al., 2018).

آسیب اکسیداتیو و نوروپلاستیک در قشر پیشانی کمک می‌کنند، کاهش و بیان کینورنین آمینوترانسفراز (KAT) را افزایش داده و در نهایت، سنتز کینورنیک اسید (KYNA) را تسهیل می‌کند. تعدیل نوروپلاستیک مرتبط با کینورنین توسط زعفران ممکن است به اثرات ضد افسردگی آن کمک کند. مطالعات پیش‌بالینی نشان می‌دهد که فیتوشیمیایی‌های موجود در زعفران، مانند سافراناال و کروسین‌ها، به عنوان محافظ آسیب‌های اکسیداتیو و تغییرات رفتاری می‌باشند. به‌طور کلی، این نتایج به تعدیل انتقال‌دهنده‌های عصبی سروتونین توسط زعفران به‌عنوان یک عامل مهم در بهبود رفتارهای شبیه افسردگی اشاره دارد. در کنار سیستم سروتونرژیک، مسیرهای دوپامینرژیک نیز در معرض استرس و افسردگی دچار تغییرات می‌شوند. به‌طور خاص، محصولات اکسیداسیون دوپامین که ناشی از افزایش چرخش و متابولیسم آن هستند، به‌عنوان عوامل مؤثر در پاتوفیزیولوژی اختلالات روانی و افسردگی ناشی از استرس شناخته شده‌اند. در مطالعه دیگر Monchoux De Oliveira و همکاران (Monchoux De Oliveira et al., 2021) تأثیر رفتاری و نوروبیوشیمیایی عصاره زعفران، (۶/۵ میلی گرم بر کیلوگرم به‌صورت خوراکی)، در موش‌ها را مطالعه و بیان نمودند، بهبود رفتاری با تغییرات نوروبیولوژیکی و تغییر در انتقال‌دهنده‌های سروتونرژیک و دوپامینرژیک همراه بوده که نشان‌دهنده نقش آنها در پاتوفیزیولوژی اختلالات خلقی می‌باشد. این اولین مطالعه پیش‌بالینی است که تأثیر مثبت بر رفتارهای مشابه افسردگی را با دوز پایین عصاره زعفران گزارش می‌دهد. یکی از نقاط قوت اصلی این مطالعه، ترکیب ارزیابی‌های رفتاری با مشخصه‌سازی نوروبیولوژیکی دقیق بود. از آنجا که بیشتر داروهای ضد افسردگی سنتی به افزایش انتقال‌دهنده‌های مونوآمین، به‌ویژه سروتونین می‌پردازند و عمدتاً از طریق هدف قرار دادن ناقل‌های بازجذب سیناپسی یا آنزیم‌های کاتابولیک عمل می‌کنند. لذا بر اساس نتایج این مطالعه، تجویز مزمن زعفران بسته به نوع مونوآمین و ناحیه مغزی مورد نظر، قادر است عناصر تنظیمی مختلف سیستم‌های مونوآمینرژیک را مورد هدف قرار دهد.

مطالعه سومبارینی و دیاز (Sumiyarrini, 2023) & Diaz، که به تأثیر زعفران بر دانشجویان پرستاری با

زعفران و یا دارونما به مدت ۸ هفته دریافت کردند. پس از مداخله، افسردگی، اضطراب و افسردگی و اضطراب توأم به طور معنی داری ($P < 0.05$) در گروه زعفران تعدیل پیدا کرده بودند (به ترتیب ۱۸، ۳۰ و ۲۵ درصد در معیار بک و ۱۹، ۳۶ و ۲۴ درصد در معیار همیلتون)، در حالی که تغییرات در گروه دارونما معنی دار نبودند.

در مطالعه دیگر که توسط نوربالا و همکاران (Norbala et al., 2004) بر روی اثر کلالة زعفران در درمان افسردگی خفیف تا متوسط در یک کارآزمایی بالینی ۶ هفته ای با دارونما انجام گرفت. ۴۰ بیمار سرپایی بالغ که تشخیص افسردگی اساسی گرفتند وارد مطالعه شدند. در این تحقیق بیماران گروه یک (یا کپسول دارونما به صورت دوبرار در روز) و گروه دو، کپسول زعفران ۳۰ میلی گرم در روز (به صورت دو بار در روز) به مدت ۶ هفته دریافت کردند که یافته‌ها حاکی از آن بود که زعفران به طور معنی داری نتایج بهتری از نظر مقیاس هامیلتون در مقایسه با دارونما داشته است.

اثر بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)

از آنجا که محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)، یکی از اصلی‌ترین میانجی‌های استرس است و با قرارگیری در معرض استرس فعال می‌شود، به نظر می‌رسد که هدف احتمالی برای زعفران در ایجاد تأثیر رفتاری باشد (Monchaux De et al., 2021). Souto et al., 2021). سطوح گلوکوکورتیکوئید پلازما زمانی تغییر می‌کند که محور (HPA) فعال باشد که منجر به افسردگی می‌شود. مصرف مزمن داروهای ضدافسردگی به‌طور معمول فعالیت HPA را کاهش می‌دهد و محور HPA را به حالت طبیعی خود بازمی‌گرداند (Sousaal., 2008). در آزمایش آلسین و همکاران (Alsanie al., 2021)، غلظت‌های بالای کروسین و درمان با ایمی‌پرامین، موجب کاهش فعالیت بیش‌ازحد محور HPA و کاهش معنادار سطح کورتیزول در موش‌های تحت استرس شد.

خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی

مطالعه آلسین و همکاران (Alsanie et al., 2021) به بررسی تأثیر کروسین (تجویز خوراکی با غلظت‌های

مطالعات پیش‌بالینی نیز نشان داده‌اند که BDNF در مغز موش‌های با افسردگی اساسی کاهش می‌یابد و نقش حیاتی در شروع و توسعه افسردگی دارد (Zhang et al., 2019). به طور مثال، در مطالعه دو و همکاران (Due et al., 2023)، تجویز RSNP یا کروسین-۱ به میزان (۱ گرم بر کیلوگرم) داخل معده در موش‌های تحت استرس خفیف غیرقابل پیش‌بینی مزمن (CUMS) مشخص کرد که RSNP یا کروسین-۱ اثرات ضدافسردگی خود را از طریق مسیرهای مولکولی مختلفی که نشان‌دهنده پاتوفیزیولوژی افسردگی اساسی هستند، از جمله کاهش استرس اکسیداتیو، خواص ضدالتهابی و اثرات ضد آپاپتوزی (مرگ برنامه ریزی شده سلولی) اعمال می‌کند. این تحقیق نخستین بار اثر ضدافسردگی RSNP و/یا ماده فعال آن، کروسین-۱، را نشان می‌دهد. همان طور که می‌دانیم داروهای ضدافسردگی، تعداد سلول‌های پیش‌ساز عصبی را در هیپوکامپ افزایش و منجر به کاهش ماده خاکستری هیپوکامپ می‌شود (Arnone et al., 2013)، بنابراین، منطقی به نظر می‌رسد که RSNP یا کروسین-۱ تعداد آستروسیت‌های هیپوکامپ را افزایش داده و آپوپتوز را در هیپوکامپ موش‌های تحت درمان CUMS کاهش دهد.

در مطالعه‌ای دیگر، وانگ و همکاران (Wang et al., 2022)، با تزریق کروسین به بطن جانبی موش‌های تحت استرس مزمن با غلظت‌های (۱، ۱۰، ۳۰ میلی مول بر لیتر) نشان داد، کروسین می‌تواند به‌طور مؤثری نرخ بقا و رشد سیناپسی سلول‌ها را بهبود، رفتار افسرده را کاهش و بیان BDNF را افزایش دهد. به طور مشابه احمد و همکاران (Ahmad et al., 2022) نیز بیان کردند مصرف چای کیسه‌ای گیاهی حاوی (۲۰ میلی گرم زعفران و ۱ میلی گرم بابونه)، به مدت یک ماه روزی ۲ بار، اثر گیاهان اثربخشی داروها را افزایش داد و به‌طور قابل توجهی سطح BDNF را بهبود بخشید.

میلاجردی و همکاران (Milajerdi et al., 2015) تعداد ۵۴ بیمار سرپایی مبتلا به افسردگی و اضطراب خفیف تا متوسط تشخیص داده شده بودند، با پرسشنامه‌های افسردگی و اضطراب بک و همیلتون مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران این کارآزمایی بالینی سه سوکور تصادفی کنترل شده با دارونما، به طور تصادفی روزانه دو عدد کپسول ۱۵ میلی گرمی عصاره

(۴/۸۴، ۹/۶۹ و ۱۹/۳۸) میلی گرم بر کیلوگرم) در تسکین افسردگی موش‌های ناشی از استرس مزمن خفیف در یک سیستم تجربی پرداخت. نتایج این نشان داد، کروسین دارای خواص ضدافسردگی وابسته به غلظت است که احتمالاً به دلیل قابلیت آنتی‌اکسیدانی آن است. اثرات ضد افسردگی کروسین با اثرات ایمی پرامین، داروی ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای‌ها (TCAs^۱) قابل مقایسه بود.

غلظت‌های بالای کروسین، باعث افزایش چشمگیر سطح گلووتاتیون کاهش‌یافته و کاهش قابل توجه مالون دی آلدئید (MDA) و فعالیت‌های کاتالاز در مغز شد. اثر دیگر کروسین، محافظت از موش‌ها در برابر آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از CMS بود. در نتیجه، می‌توان گفت، غلظت‌های بالای کروسین در مدل‌های حیوانی، از طریق چندین مکانیسم مانند تقویت پتانسیل آنتی‌اکسیدانی، بازسازی محور HPA و حذف رادیکال‌های آزاد اثرات ضدافسردگی خود را نشان داده است.

اثر بر نوروزن یا عصب زایی

یکی دیگر از اثرات زعفران و به طور ویژه کروسین، اثر بر عصب‌زایی مطرح شده است. همچنین، ویژگی‌های تنظیم‌کننده آن بر مسیر Wnt/ β -catenin (مسئول تنظیم تکثیر سلولی، تعیین سرنوشت سلولی، تمایز سلولی و قطبیت سلولی)، می‌تواند به تسهیل نوروزن^۲ یا عصب زایی (فرآیندی که طی آن نورون‌های جدید در مغز تشکیل می‌شوند) در هیپوکامپ کمک کند. در مطالعه تاو و همکاران (Tao et al. 2023)، تجویز داخل معده‌ای کروسین به میزان (۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم) و فلوکستین (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در موش‌های نر تحت استرس خفیف غیرقابل پیش‌بینی مزمن، علائم افسردگی موش‌ها را کاهش داد. با توجه به اینکه بیماران افسرده حجم هیپوکامپ کمتری را نشان می‌دهند؛ فرضیه نوروزن تأکید می‌کند که کاهش تعداد نورون‌های جدید و سلول‌های پیش‌ساز نورونی ناشی از استرس و گلوکوکورتیکوئیدها منجر به تنظیم مجدد مدارهای محلی و انتقال سیناپسی می‌شود که منجر به

تغییرات ساختاری و مورفولوژیکی در ناحیه شکنج دندانه دارهیپوکامپ می‌شود. در این مطالعه، تجویز کروسین نه تنها تعداد مراحل مختلف سلول‌های هیپوکامپی، مانند سلول‌های پیش‌ساز عصبی و نورون‌های نابالغ را افزایش داد، بلکه عملکرد آن‌ها را نیز ارتقاء داد، به‌طوری که طول دندریت و تعداد تقاطع‌ها افزایش یافت. پدیده‌های مشابهی نیز در موش‌های تحت درمان با فلوکستین مشاهده شد، که نشان می‌دهد درمان با فلوکستین تأثیر مثبتی بر بلوغ و ادغام عملکردی نورون‌های جدید دارد. بر اساس این یافته‌ها، نتایج آزمایشات *in vitro* نشان داد که درمان با کروسین باعث تحریک سلول‌های بنیادی عصبی برای ورود به چرخه سلولی، افزایش تکثیر سلول‌های پیش‌ساز عصبی و افزایش تبدیل نورون‌های نابالغ به نورون‌های بالغ می‌شود. این یافته‌ها مشخص کرد که تجویز کروسین باعث تسریع در تکثیر و بلوغ نورون‌های جدید و ارتقاء بلوغ عملکردی شبکه عصبی هیپوکامپ و تسریع بلوغ نورون‌های نوزاد شده است. کروسین همچنین توانسته آسیب‌های پاتولوژیک نورون‌های هیپوکامپ ناشی از محرک‌های خارجی را کاهش داده و عوارض جانبی کمتری داشته باشد. نتایج این مطالعه، زیربنای عصبی جهت شناسایی اثر ضد افسردگی کروسین و نقش مهم نوروزن را تعیین کرد. با این حال، هنوز تعداد محدودی از مطالعات بالینی کنترل‌شده برای ارائه شواهدی درباره اثرات ضد افسردگی کروسین وجود دارد. قابل توجه است که اگرچه کروسین به‌عنوان یک فعال‌کننده زنجیره Wnt/ β -catenin شناخته شده که منجر به افزایش نوروزن و اثرات ضدافسردگی عمیق می‌شود، اما نحوه اتصال کروسین به Wnt/ β -catenin و مکانیسم‌های پایین‌دستی نیاز به بررسی بیشتری دارد.

مقایسه اثر بخشی اجزای مختلف گیاه زعفران و

فلوکستین بر افسردگی

در مطالعه خان و همکاران (Khan et al., 2020) مقایسه اثر بخشی اجزای مختلف گیاه زعفران تجویز خوراکی عصاره اتانولی زعفران (کورم- کلالة-گلبرگ و برگ) به میزان (۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و دوز (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) فلوکستین انجام گرفت. نتایج نشان داد، عصاره‌های اتانولی زعفران به طور قابل توجهی زمان بی‌حرکتی موش‌ها را در مقایسه با گروه

^۱Tricyclic Antidepressants

^۲Neurogenesis

همچون کروسین، کروسیتین و سافرانال، اثربخشی خود را در کاهش علائم افسردگی از طریق مکانیسم‌های مختلفی همچون تنظیم سطوح انتقال‌دهنده‌های عصبی، کاهش التهاب و آنتی‌اکسیدانی بودن نشان داده است. تحقیقات پیشین به وضوح تأثیر مثبت زعفران و ترکیبات آن را در کاهش علائم افسردگی در مدل‌های حیوانی تأیید کرده‌اند. به‌ویژه، کروسین از طریق مهار بازجذب دوپامین و نوراپی نفرین و سافرانال با مهار بازجذب سروتونین، به کاهش علائم افسردگی کمک می‌کنند. همچنین، ترکیبات فعال زعفران به‌طور مؤثر فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) را تنظیم کرده و مسیرهای نورون‌زایی را تقویت می‌کنند که این ویژگی‌ها در درمان افسردگی اهمیت ویژه‌ای دارند. مطالعات مختلف بالینی و پیش‌بالینی (بنیادی) نشان‌دهنده تأثیرات مثبت و قابل‌توجه زعفران و ترکیبات زیست‌فعال آن مانند کروسین و سافرانال بر کاهش علائم افسردگی می‌باشند. این گیاه با مکانیسم‌های مختلفی بر روی مغز تأثیر می‌گذارد و می‌تواند به بهبود خلق و خو و کاهش علائم افسردگی کمک کند. این اثرات به‌ویژه از طریق تعدیل انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند سروتونین، نورآدرنالین و دوپامین که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی افسردگی دارند، به اثبات رسیده است. این پژوهش شواهد قابل توجهی از مطالعات بنیادی و بالینی در زمینه اثرات ضد افسردگی زعفران و ترکیبات آن ارائه می‌دهد.

اثرات ضد افسردگی زعفران به‌ویژه در آزمایش‌های حیوانی با استفاده از مدل‌های شنا کردن اجباری (FST) و آویزان کردن از دم (TST) تأیید شده است که در این مدل‌ها زعفران و ترکیبات آن، زمان بی‌حرکتی را کاهش داده و به‌طور مؤثری بر رفتارهای مرتبط با افسردگی اثر می‌گذارند. به‌علاوه، ترکیب سافرانال به‌طور خاص به‌عنوان یک مهارکننده بازجذب سروتونین عمل کرده و اثرات ضد افسردگی خود را نشان می‌دهد. علاوه بر این، زعفران با اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی خود، می‌تواند به کاهش استرس اکسیداتیو و محافظت از مغز در برابر آسیب‌های ناشی از افسردگی کمک کند. مکانیسم‌های مختلفی در این فرایند دخیل هستند که شامل تأثیر بر سیستم‌های مونوآمینرژیک، تقویت نوروتروفیک BDNF، تعدیل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و اثر بر

کنترل کاهش دادند. در دوز ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، عصاره اتانولی گلبرگ به عنوان یک نامزد بالقوه ضد افسردگی شناخته شد که کاهش قابل توجهی در زمان بی‌حرکتی ($66/69 \pm 63/7$ ثانیه) نسبت به کنترل و معادل با داروی استاندارد نشان داد. عصاره اتانولی کلالة نیز زمان بی‌حرکتی را به میزان ($66/76 \pm 56/6$ ثانیه) کاهش داد. عصاره اتانولی کورم به طور معناداری زمان متوسط بی‌حرکتی موش‌ها را ($50/96 \pm 28/6$ ثانیه) کاهش داد که نشان‌دهنده اثر ضد افسردگی متوسط بود، در حالی که عصاره اتانولی برگ (LEE) فعالیت خفیفی ($83/106 \pm 24/6$ ثانیه) نشان داد که زمان بی‌حرکتی را به طور قابل توجهی کاهش داد، اما معادل اثر فلوکستین نبود. اثر قوی ضدافسردگی در عصاره زعفران، به طور قابل توجهی به وجود فلاونوئید طبیعی، کامفرول، می‌تواند مرتبط باشد که به طور معناداری رفتارهای بی‌حرکتی در موش‌ها را کاهش داد و پاسخ تقریباً مشابهی با فلوکستین نشان داد. نویسندگان اشاره کردند که اثر ضدافسردگی عصاره‌های زعفران ممکن است به دلیل آنالوگ‌های کروسین، به‌ویژه کروسین-۱ باشد. با این حال، تجزیه و تحلیل عصاره کورم وجود ترکیباتی مانند سافرانال، کروسین، کروسیتین یا کامفرول را نشان نداد و فرض شد که ترکیبات فعال زیستی دیگری در زعفران وجود دارد که اثرات ضدافسردگی قوی‌تری را نشان می‌دهند که نیاز به بررسی بیشتری دارند.

نتیجه‌گیری

افسردگی یکی از اختلالات روانی شایع و ناتوان‌کننده است که به‌ویژه در جوامع مدرن تأثیرات عمیقی بر جنبه‌های فردی، اجتماعی و اقتصادی افراد می‌گذارد. درمان‌های موجود همچون داروهای ضد افسردگی شیمیایی از جمله مهارکننده‌های باز جذب سروتونین یا SSRI ها و TCA سه حلقه‌ای‌ها اگرچه در برخی موارد مؤثر هستند، اما به دلیل عوارض جانبی متعدد و عدم پاسخ‌دهی در نیمی از بیماران، نیاز به روش‌های درمانی جدید و کم‌عارضه‌تر احساس می‌شود. در این راستا، ترکیبات طبیعی و گیاهی به‌ویژه زعفران، به‌عنوان یک گزینه درمانی بالقوه با خواص ضد افسردگی، مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته‌اند. زعفران، به‌عنوان یک گیاه دارویی با ترکیبات زیست‌فعال مختلف

می‌رسند، اما به تحقیقات عمیق بیشتری نیاز است. به طور مثال، اگر چه زعفران ایمن است، اما ممکن است در برخی افراد عوارض جانبی مانند خشکی دهان، سرگیجه و خواب‌آلودگی ایجاد کند؛ لذا، پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آینده بر روی غلظت مناسب زعفران برای درمان افسردگی کار شود که بسته به فرد و شدت بیماری متفاوت می‌باشد. همچنین، به مطالعات بیشتری با طراحی‌های قوی‌تر و نمونه‌های بزرگ‌تر نیاز است تا بتوان به طور قطعی اثربخشی زعفران را تأیید و غلظت مناسب و مدت زمان درمان را تعیین کرد.

نوروزنر است. از سوی دیگر، تأثیرات زعفران بر نوروپلاستیکی و بازسازی ساختارهای مغزی مانند هیپوکامپ که در افراد افسرده دچار تغییرات ساختاری می‌شوند، اهمیت دارد. در مقایسه با داروهای ضد افسردگی رایج مانند فلوکستین، زعفران و ترکیبات آن در برخی مطالعات پیش‌بالینی و بالینی نتایج مشابه یا حتی برتر در کاهش علائم افسردگی نشان داده‌اند. این یافته‌ها حاکی از پتانسیل زعفران به عنوان یک درمان طبیعی و مکمل، با توجه به اثرات جانبی کمتر و خواص محافظتی آن برای افسردگی هستند. اگرچه نتایج حاصل از این کارآزمایی‌های بالینی امیدوارکننده به نظر

منابع

- Ahmad, S., A., Azhar, A., Tikmani, P., Rafique, H., Khan, A., Mesiya, H. & Saeed, H. (2022). A randomized clinical trial to test efficacy of chamomile and saffron for neuroprotective and anti-inflammatory responses in depressive patients. *Heliyon*, 8, 1-8.
- Ahmadpanah, M., Ramezanshams, F., Ghaleiha, A., Akhondzadeh, S., Bahmani, D.S. & Brand, S. (2022). Crocus Sativus L. (saffron) versus sertraline on symptoms of depression among older people with major depressive disorders – a double-blind, randomized intervention study. *Psychiatry research*, 1-27.
- Allen, L. & Dwivedi, Y. (2020). MicroRNA mediators of early life stress vulnerability to depression and suicidal behavior. *Molecular Psychiatry*, 25:308–320.
- Arnone, D., McKie, S., Elliott, R., Juhasz, G., Thomas, E. J. & Downey, D. (2013). State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Molecular Psychiatry*, 18, 1265–1272.
- Alsanie, W.F., Alamri, A.S., Abdulaziz, O., Salih, M.M., Alamri, A., Asdaq, S.M.B. & Alhomrani, M.H. (2022). *Molecules*, 27, 1-12.
- Amin, F., Ibrahim, M.A.A., Rizwan-ul-Hasan, S., Khaliq, S., Gabr, G.A., Muhammad, Khan, A., Sidhom, P.A., Tikmani, P., Shawky, A.M. (2022). Interactions of Apigenin and Safranal with the 5HT1A and 5HT2A Receptors and Behavioral Effects in Depression and Anxiety: A Molecular Docking, Lipid-Mediated Molecular Dynamics, and In Vivo Analysis. *Molecules*, 27, 1-24.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Binte Ibrahim, S. (2024). A thesis submitted to the School of Pharmacy in partial fulfillment of the requirements. for the degree of Bachelor of Pharmacy, School of Pharmacy Brac University April 2024.
- Cardone, L., Castronuovo, D., Perniola, M., Cicco, N., & Candido, V. (2020). Saffron (*Crocus sativus* L.), the king of spices: An overview. *Scientia Horticulturae*, 272.
- Cheng, Y., Rodriguiz, R. M., Murthy, S. R. K., Senatoro, V., Thouvenon, E., Cawley, N. X., et al. (2015). Neurotrophic factor- α 1 prevents stress-induced depression through enhancement of neurogenesis and is activated by rosiglitazone. *Molecular Psychiatry*, 20, 744–754.
- Dahchour, A. (2021). The effects of saffron (*Crocus sativus* L.) and its components on depression: from basic to clinical studies. *Moroccan Journal of Biology*, 18: 10-33.
- Dai, L., Chen, L., & Wang, W. (2020). Safety and Efficacy of Saffron (*Crocus sativus* L.) for Treating Mild to Moderate Depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 208(4), 269–276.
- Dean, J. R., & Keshavan, M. S. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27, 101–111.
- Delam, H., Keshtkaran, Z., Shokrpour, N., Eidi, A. & Bazrafshan, M.R. (2023). The effect of *Crocus sativus* L. (saffron) herbal tea on happiness in postmenopausal women: a randomized controlled trial *BMC*

- Complementary Medicine and Therapies*, 23,1-9.
- Du, Y., Wang, Y-L., Chen, L., Li, Q-E. & Cheng, Y. (2023). Anti-depressant-like effects of rannasangpei and its active ingredient crocin-1 on chronic unpredictable mild stress mice. *Frontiers in Pharmacology*, 14,1-10.
- Fathinezhad, Z., Sewell, R.D.E. & Lorigooini, Z. (2019). Rafieian-Kopaei, M. Depression and treatment with effective herbs. *Current Pharmaceutical Design*, 25(6), 738-745.
- Ghorbani, M., Tabatabaeichehr, M., Bagheri, M., Salari, E., & Nazari, S. (2019). Effect of saffron on happiness of postmenopausal women: a clinical randomized trial. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 22(4), 11-17.
- Hamilton, M. (1967) Development of arating scale for primary depressive illness. *The British Journal of Social & Clinical Psychology* 6(4): 278-296.
- Hosseini, A., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2018). Saffron (*Crocus sativus*) petal as a new pharmacological target: a review. *Iranian journal of basic medical sciences*, 21(11), 1091-1099. [in Persian].
- Hosseinzadeh, H., Karimi, G., & Niapour, M. (2004). Comparative antidepressant effects of saffron extracts and its active components, crocin and safranal, in mice. *Journal of Medicinal Plants Quarterly*, 3(4), 48-58. [in Persian].
- Gururajan, A., Reif, A., Cryan, J.F. & Slattery, D.A. (2019). The future of rodent models in depression research. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(11), 686-701.
- Jackson, P.A., Forster, J., Khan, J., Pouchieu, C., Dubreuil, S., Gaudout, D., Moras, B., Pourtau, L., Joffre, F., Vaysse, C., Bertrand, K., Abrous, H., Vauzour, D., Brossaud, J., Corcuff, J.B., Capuron, L. & Kennedy, D.O. (2021). Effects of Saffron Extract Supplementation on Mood, Well-Being, and Response to a Psychosocial Stressor in Healthy Adults: A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Clinical Trial. *Front. Nutrition*, 7,1-13.
- Jantan, I. (2015). The evolving role of natural products from the tropical rainforests as a replenishable source of new drug leads. *Drug Discovery and Development*, 3-38.
- Jiang, C. Y., Qin, X. Y., Yuan, M. M., Lu, G. J., and Cheng, Y. (2018). 2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-O-beta-D-glucoside reverses stress-induced depression via inflammatory and oxidative stress pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-13.
- Khaksarian, M., Behzadifar, M., Behzadifar, M., Alipour, M., Jahanpanah, F., Re, T.S., Firenzuoli, F., Zerbetto, R. & Bragazzi, N.L. (2019). The efficacy of *Crocus sativus* (Saffron) versus placebo and Fluoxetine in treating depression: A systematic review and meta-analysis. *psychology research and behavior management*, 12: 297-305.
- Khan, A., Muhamad, N.A., Ismail, H., Nasir, A., Khan Khalil, A.A., Anwar, Y., Khan, Z., Ali, A., Mat Taha, R., Al-Shara, B., Latif, S., Mirza, B., AbdalJalil Fadladdin, Y., Abu Zeid, I.M. & Al-Thobaiti, S.A. (2020). Potential Nutraceutical Benefits of In Vivo Grown *Sa_\ron* (*Crocus sativus* L.) As Analgesic, Anti-inflammatory, Anticoagulant, and Antidepressant in Mice, *Plants*, 9,1-17.
- Lautenschlager, M.; Sendker, J.; Huwel, S.; Galla, H.J.; Brandt, S.; Dufer, M.; Riehemann, K.; Hensel, A. (2015) Intestinal formation of trans-crocin from *sa_\ron* extract (*Crocus sativus* L.) and in vitro permeation through intestinal and blood brain barrier. *Phytomedicine*, 22, 36-44.
- LeMoult, J. & Gotlib, I.H. (2019). Depression: A cognitive perspective. *Clinical Psychology Review*, 69,51-66.
- Li, Z., Ruan, M., Chen, J. & Fang, Y. (2021). Major depressive disorder: Advances in neuroscience research and translational applications. *Neuroscience Bulletin*, 37, 863-880.
- Lopresti, A.L., Smith, S.J., Hood, S.D. & Drummond, P.D. (2019). Efficacy of a standardised saffron extract (affron) as an add-on to antidepressant medication for the treatment of persistent depressive symptoms in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, 1-13.
- Lu, L., Wu, D., Wang, K., Tang, J. & Chen, G. (2020). Beneficial Effects of Crocin against Depression via Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide. *BioMed research international*, 1-10.
- Marx, W., Lane, M., Rocks, T., Ruusunen, A., Loughman, A., Lopresti, A., Marshall, S., Berk, M., Jacka, F. & Dean, O.M. (2019). Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 77(8), 557-571.
- McEwen, B. S. (2000). The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. *Brain Research*. 886,172-189.
- Midaoui, A. E., Ghzaïel, I., Vervandier-Fasseur, D., Ksila, M., Zarrouk, A., Nury, T., Khallouki, F., Hessni, A. E., Ibrahimi, S. O., Latruffe, N., Couture, R., Kharoubi, O., Brahmi, F., Hammami, S., Masmoudi-

- Kouki, O., Hammami, M. A., Ghrairi, T., Véjux, A., & Lizard, G. (2022). Saffron (*Crocus sativus* L.): A Source of Nutrients for Health and for the Treatment of Neuropsychiatric and Age-Related Diseases. *Nutrients*, 14(3): 597.
- Milajerdi, A., Shirzadi, E., Jazayeri, S., Akhundzadeh, S., Hashemzadeh, N., Jazayeri, A., Derakhshan, J., Raiti, A., Mahmoudi, M. 2015. The effect of hydroalcoholic extract of saffron (*L. sativus* Crocus) in the treatment of depression - mild anxiety Combined mean in patients with type 2 diabetes: a three-blind randomized clinical trial. *Journal of Nutritional Sciences and Food Industries of Iran*, 3: 11-20.
- Monchaux De Oliveira, C., Pourtau, L., Vancassel, S., Pouchieu, C., Capuron, L., Gaudout, D. & Castanon, N. (201). Saffron Extract-Induced Improvement of Depressive-Like Behavior in Mice Is Associated with Modulation of Monoaminergic Neurotransmission. *Nutrients*, 13, 1-17.
- Monchaux De Oliveira, C.; De Smedt-Peyrusse, V.; Morael, J.; Vancassel, S.; Capuron, L.; Gaudout, D.; Pourtau, L.; Castanon, N. (2021). Prevention of Stress-Induced Depressive-like Behavior by Saffron Extract Is Associated with Modulation of Kynurenine Pathway and Monoamine Neurotransmission. *Pharmaceutics*, 13, 1-24.
- Mzabri, I., Addi, M., & Berrichi, A. (2019). Traditional and modern uses of saffron (*Crocus sativus*). *Cosmetics*, 6(4): 1-11.
- Norbala, A. A., Tahamasipur, N., Akhundzadah, Sh., Khānī, M., & Jamshīdī, A. H. (2004). Effect of saffron (*Crocus sativus* L.) in the treatment of mild to moderate depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Medicinal Plants Quarterly*, 10, 31-37.
- Noori, T., Sureda, A., Sobarzo-Sanchez, E & Shirooie, S. (2022). The Role of Natural Products in Treatment of Depressive Disorder. *Current Neuropharmacology*, 20, 929-949. [in Persian].
- Orio, L., Alen, F., Ballesta, A., Martin, R. & Gomez de Heras, R. (2020). Antianhedonic and Antidepressant Effects of Afrom, a Standardized Saffron (*Crocus Sativus* L.) Extract. *Molecules*, 1-14.
- Peng, S., Li, W., Lv, L., Zhang, Z., and Zhan, X. (2018). BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discover Medicine*, 26, 127-136.
- Philpotts, R., Gillan, N., Barrow, M., & Seidler, K. (2023). Stress-induced alterations in hippocampal BDNF in the pathophysiology of major depressive disorder and the antidepressant effect of saffron. *Journal of Affective Disorders Reports*, 14:1-13.
- Porsolt, RD., Le Pichon, M. & Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266, 730-732.
- Sahraian, A., Jelodar, S., Javid, Z., Mowla, A. & Ahmadzadeh, L. (2016). Study the effects of saffron on depression and lipid profiles: A double blind comparative study. *Asian Journal of Psychiatry*, 22:174-176.
- Shafiee, M., Arekhi, S., Omranzadeh, A. & Sahebkar, A. (2018). Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Affective Disorders*, 227, 330-337. [in Persian].
- Siddiqui, S. A., Redha, A. A., Snoeck, E. R., Singh, S., Simal-Gándara, J., Ibrahim, S. A., & Jafari, S. M. (2022). Anti-Depressant properties of crocin molecules in saffron. *Molecules*, 27(7): 1-27.
- Song, Y., Wang, Y., Zheng, Y., Liu, T., & Zhang, C. (2021). Crocins: A comprehensive review of structural characteristics, pharmacokinetics and therapeutic effects. *Fitoterapia*, 153, 1-10.
- Sousa, N.; Cerqueira, J.J.; Almeida, O.F. (2008). Corticosteroid receptors and neuroplasticity. *Brain Research Reviews*, 561-570.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B. & Simon P. (1985) The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, 85(3), 367-370.
- Sumiyarini, R. & Diaz, K. (2023). The use of saffron in depression among nursing students in Indonesia: A quasi-experimental study. *Journal of Holistic Nursing Science*, 1, 14-21.
- Tao, W., Ruan, J., Wu, R., Zhao, M., Zhao, T., Qi, M., S Y Yau, S., Yao, G., Zhang, H., Hu, Y. & Chen, G. (2023). A natural carotenoid crocin exerts antidepressant action by promoting adult hippocampal neurogenesis through Wnt/ β -catenin signaling. *Journal of Advanced Research*, 43, 219-231.
- Tian, H., Hu, Z., Xu, J., & Wang, C. (2022). The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm*, 3, 1-36.
- Vankar, P. (2024). *Major depressive episode U.S. adults by age and gender 2022*. Statista. <https://www.statista.com/statistics>

-
- tics/252312/major-depressive-episode-among-us-adults-by-age-and-gender
- Wang, Y., Zhou, S., Song, X., Ding, S., Wang, B., Wen, J . & Chen, C. (2022). Study on Antidepressant Effect and Mechanism of Crocin Mediated by the mTOR Signaling Pathway, *Neurochemical Research*, 47, 3126-3136.
- Wauquier, F., Boutin-Wittrant, L., Pourtau, L., Gaudout, D., Moras, B., Vignault, A., Monchaux De Oliveira, C., Gabaston, J., Vaysse, C. & Bertrand, K. (2022). Circulating Human Serum Metabolites Derived from the Intake of a Saffron Extract (Safr'Inside™) Protect Neurons from Oxidative Stress: Consideration for Depressive Disorders. *Nutrients*, 14, 1-15.