

Protective Effects of Saffron in Nervous System Diseases: A Narrative Review

Mahan Kajkolah¹, Aida Nahumi², Ashkan Asgari³, Abolfazl Bayrami⁴, Asadollah Asadi⁴, Arash Abdolmaleki^{5*}

¹Department of Plant Sciences and Biotechnology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

²Department of Biology, Faculty of Science, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

³Minab Higher Education Complex, Hormozgan University, Bandar Abbas, Iran

⁴Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

⁵Department of Bioinformatics, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran

Article Info:

Received: 4 Feb 2023

Revised: 9 May 2024

Accepted: 25 May 2024

ABSTRACT

Introduction: Saffron (*Crocus sativus* L.) is a spice that is used worldwide as a coloring and flavoring agent. Saffron is also a source of numerous bioactive compounds with many health benefits. The rising prevalence of neurological and psychological disorders, such as anxiety, depression, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, has become a significant concern in recent years. Evidence indicates that oxidative stress and neuroinflammation play a role in the induction and development of these disorders. Although researchers have spent considerable time studying these diseases, there are still limited drugs to treat them. This article reviews the medicinal properties of saffron and its compounds focusing on their neuroprotective and antioxidant effects. Furthermore, we explore their clinical applications in the treatment of nervous system diseases. **Conclusion:** Saffron shows beneficial effects against a wide range of human neurological disorders due to its antioxidant and anti-depressant properties. Compounds found in saffron hold promise as potential therapeutic agents for the treatment of certain brain diseases.

Keywords:

1. Neurodegenerative Diseases
2. Inflammation
3. Antioxidants
4. Oxidative Stress
5. Neuroprotective Agents

*Corresponding Author: Arash Abdolmaleki

Email: abdolmalekiarash1364@gmail.com

اثرات محافظتی زعفران در بیماری‌های سیستم عصبی: یک مروری روایی

ماهان کجکلاه^۱، آیدا ناحومی^۲، اشکان عسگری^۳، ابوالفضل بایرامی^۴، اسداله اسدی^۴، آرش عبدالملکی^{۵*}

^۱گروه علوم گیاهی و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی و بیوتکنولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
^۲گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
^۳مجمع آموزش عالی میناب، دانشگاه هرمزگان، بندرعباس، ایران
^۴گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
^۵گروه بیوانفورماتیک، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۵ خرداد ۱۴۰۳

اصلاحیه: ۲۰ اردیبهشت ۱۴۰۳

دریافت: ۱۵ بهمن ۱۴۰۲

چکیده

مقدمه: زعفران (*Crocus sativus* L) ادویه‌ای است که در سراسر جهان به‌عنوان رنگ و طعم دهنده استفاده می‌شود. زعفران همچنین منبعی از ترکیبات زیست فعال متعدد با فواید بالقوه برای سلامتی است. افزایش شیوع اختلالات عصبی و روانی مانند اضطراب، افسردگی، بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون در سال‌های اخیر به یک نگرانی قابل توجه تبدیل شده است. شواهد نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی در القاء و پیشرفت این اختلالات نقش دارند. اگرچه محققان زمان قابل توجهی را صرف مطالعه این بیماری‌ها کرده‌اند، اما هنوز داروهای محدودی برای درمان آن‌ها وجود دارد. این مقاله به بررسی خواص دارویی زعفران و ترکیبات آن با تمرکز بر اثرات محافظت کننده عصبی و آنتی‌اکسیدانی آن می‌پردازد. علاوه بر این، کاربردهای بالینی آن‌ها را در درمان بیماری‌های سیستم عصبی بررسی می‌کنیم. **نتیجه‌گیری:** زعفران به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدافسردگی، اثرات مفیدی بر طیف وسیعی از اختلالات عصبی انسان دارد. ترکیبات موجود در زعفران به‌عنوان عوامل درمانی بالقوه برای درمان برخی بیماری‌های مغزی نویدبخش است.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- بیماری‌های نورودژنراتیو
- ۲- التهاب
- ۳- آنتی اکسیدان‌ها
- ۴- استرس اکسیداتیو
- ۵- عوامل محافظت‌کننده عصبی

*نویسنده مسئول: آرش عبدالملکی

پست الکترونیک: abdolmalekiarash1364@gmail.com

مقدمه

این گیاه دارویی صورت گرفته است.

مورفولوژی و سیستماتیک زعفران

زعفران (*C. sativus*) یک گیاه دارویی چند ساله با ارتفاع ۳۰ سانتی متر، برگ‌های بلند و ظریف و گل‌های بنفش فنجانی، از تیره Iridaceae است که در مناطق مختلف آسیا، آفریقا و اروپا کشت می‌شود (۲۲). و فقط یک بار در سال شکوفا می‌شود و برداشت دستی محصول باید در مدت زمان بسیار کوتاهی انجام شود (۲۳). این گیاه علفی نور خورشید و دمای کمتر از ۱۵ درجه سانتی‌گراد را تحمل می‌کند و می‌تواند در خاک‌های رسی و آهکی با PH بین ۶ تا ۷ رشد کند (۲۴). مادگی گل زعفران دارای سه کلاله قرمز متمایل به نارنجی با بوی معطر است. پس از چیدن گل‌ها با دست، کلاله‌ها جدا شده، خشک شده و به‌عنوان زعفران استفاده می‌شود (۲۵). تجزیه و تحلیل فیتوشیمیایی وجود چندین ترکیب فرار و غیرفرار در کلاله‌ها را تایید کرده است. زعفران علاوه بر مواد معدنی، پروتئین‌ها، قند و ویتامین‌هایی مانند B1 و B2 دارای چهار ماده فعال زیستی اصلی از جمله کروسین، کروستین، پیکروکروسین و سافرانال است (۲۶).

در سطح ژنتیکی، اطلاعات در مورد اجداد زعفران چندان واضح نیست: مطالعات گیاه‌شناسی کلاسیک بر اساس جنبه مورفولوژیکی نشان می‌دهد که *C. cartwrightianus* Herb می‌تواند نزدیک‌ترین خویشاوند *C. sativus* باشد. *C. cartwrightianus* نیز به‌عنوان منبع زعفران وحشی استفاده می‌شود *C. sativus* و *C. cartwrightianus* از نظر مورفولوژیکی تقریباً یکسان هستند و بیشترین تفاوت را در اندازه گل‌ها از خود نشان می‌دهند بدین صورت که گل‌های *C. sativus* دو برابر بزرگتر از *C. cartwrightianus* می‌باشند (۲۷).

ترکیبات زعفران

زعفران از نظر طعم تلخ است اما به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی هنوز به‌عنوان افزودنی مواد غذایی استفاده می‌شود (۲۸). و یکی از گیاهان دارویی باستانی است که دارای اثر معجزه آسا در درمان اختلالات مختلف می‌باشد (۲۹).

زعفران حاوی بیش از ۱۵۰ ترکیب (فرار و غیرفرار) از جمله کاروتنوئیدها (کروستین^۲، کروسین^۳، بتاکاروتن^۴، لیکوپن^۵ و زاگزانتین^۶)، مونوترپن آلدئیدها (پیکروکروسین و سافرانال)، مونوترپنوئیدها و ایزوفرون‌ها است (۳۰)، با این حال، حاوی ترکیبات دیگری مانند فلاونوئیدها، ویتامین‌ها، پروتئین‌ها و اسیدهای آمینه نیز می‌باشد (۳۲). زعفران خواص عملکردی خود را عمدتاً مدیون وجود مشتقات کاروتنوئیدی آن است که

امروزه طب سنتی و استفاده از داروهای گیاهی برای درمان بیماری‌ها علیرغم استفاده گسترده از داروهای سنتتیک و شیمیایی، در کانون توجه مجامع علمی پزشکی قرار دارد. در طب سنتی تعداد زیادی از گیاهان برای درمان بیماری‌های عصبی مانند بیماری آلزایمر (AD) و سایر اختلالات مربوط به حافظه استفاده شده است. بیماری‌های تخریب کننده عصبی مانند بیماری آلزایمر (AD)، بیماری پارکینسون، مولتیپل اسکلروزیس (MS) منجر به مرگ آهسته عصبی می‌شود که با از دست دادن عملکردهای شناختی و اختلالات حسی همراه است (۱).

زعفران (*Crocus sativus* L) یک گیاه علفی تک لپه‌ای است که گران‌ترین ادویه جهان محسوب می‌شود. ترکیبات اصلی آن یعنی کروسین، پیکروکروسین و سافرانال به ترتیب مسئول رنگ، طعم و عطر هستند. گیاه زعفران ادویه‌ای قرمز رنگ تولید می‌کند که در صنایع دارویی، آرایشی و بهداشتی، عطرسازی و رنگ‌سازی نساجی اهمیت دارد. ایران تقریباً تولید ۹۰ درصد از زعفران جهان را به خود اختصاص داده است (۲).

چندین اثر فارماکولوژیک مفید زعفران یا اجزای فعال آن در مطالعات حیوانی همراه با چند کارآزمایی بالینی، از جمله: ضد تشنج (۳)، ضد افسردگی (۴)، ضد التهاب (۵)، ضد تومور (۶) و بهبود یادگیری و حافظه (۷)، نشان داده شده است. یکی از گسترده‌ترین اثرات درمانی زعفران و برخی از اجزای اصلی فعال زیستی آن (کروسین/کروستین)، فعالیت محافظتی آن در برابر تعدادی از اختلالات عصبی شناختی از جمله بیماری آلزایمر (AD)، اختلالات افسردگی، اضطراب و اختلالات خواب می‌باشد (۸). در طب سنتی چینی، زعفران را برای بهبود گردش خون، رفع رکود خون و تسکین درد در نظر می‌گیرند مطالعات علمی نشان داده‌اند که زعفران دارای ارزش درمانی با اثرات دارویی متعدد، از جمله آنتی‌اکسیدان و اثرات محافظتی قلب است (۹-۱۱). علاوه بر این، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که اثرات محافظتی در برابر بیماری‌های قلبی عروقی، آسم، دیابت قندی، بیماری پارکینسون، افسردگی، سرطان و سایر بیماری‌ها دارد (۱۲-۱۷).

همچنین نشان داده شده است که زعفران می‌تواند انتشار اکسیژن را در بافت‌های مختلف افزایش دهد (۱۸، ۱۹). علاوه بر این یافته‌ها، تحقیقاتی در مورد ایمنی و سمیت زعفران و اجزای آن انجام شده است (۲۰، ۲۱). تمامی مطالعات نشان دهنده اهمیت دارویی و خاصیت ارزشمند زعفران بر درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها می‌باشد. این مطالعه مروری، با هدف بررسی اثرات نوروفارماکولوژیک

¹ Alzheimer's disease

² Multiple sclerosis

³ Crocetin

⁴ Crocin

⁵ β-carotene

⁶ Lycopene

⁷ Zeaxanthin

ماده غذایی بالقوه با اثرات آنتی اکسیدانی، مهار رادیکال، ضد التهابی و محافظت کننده عصبی است. همچنین پیشنهاد شده است که زعفران ممکن است شروع بیماری AD را به تاخیر بیندازد، از پیشرفت آن جلوگیری کند یا به کاهش علائم بیماری کمک کند (۵۱-۱۰۹).

رشد آهسته پلاک‌های خارج سلولی ساخته شده از آمیلوئید β و کلاف‌های رشته‌ای داخل نورونی (NFTs) ساخته شده از تائو هاپیرفسفوریل، دو شاخص بافت شناسی AD هستند. که منجر به از بین رفتن سیناپس‌ها و نورون‌ها می‌شوند (۵۲). یک کارآزمایی بالینی انجام شده بر روی بیماران مبتلا به AD خفیف تا متوسط، در مقایسه عصاره زعفران با دونپزیل^۸، نتایج قابل ملاحظه‌ای را در بهبود عملکردهای شناختی نشان داد (۵۳). نکته قالب توجه اینجاست که زعفران نسبت به مهارکننده کولین استراز عوارض جانبی کمتری از دستگاه گوارش را نشان داده است. همچنین گفته میشود که زعفران در کاهش استیل کولین استراز مفید است و به عنوان یک عامل محافظ در برابر سموم عمل میکند (۵۴). مطالعه دیگری نشان داد که موش‌هایی که به مدت ۲۱ روز عصاره زعفران دریافت کردند، سطح آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و محصولات پراکسیداسیون لیپیدی را به میزان قابل توجهی افزایش دادند و سطوح پلاسمایی کورتیکوسترون را کاهش دادند. بر اساس یافته‌های این مطالعه، زعفران ممکن است در معکوس کردن آسیب استرس اکسیداتیو به هیپوکامپ ناشی از استرس طولانی مدت و بهبود نقص یادگیری و حافظه مفید باشد (۵۵).

در مطالعه‌ای دیگر، اثر کروسین‌ها بر بیماری آلزایمر پراکنده ناشی از استرپتوزوسین داخل بطنی (ICV) در موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان‌دهنده اثربخشی کروسین (۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در مقابله با نقص‌های شناختی ناشی از STZ-icv در موش‌ها و پتانسیل آن در درمان بیماری‌های تخریب کننده عصبی مانند بیماری آلزایمر بود (۵۶). در تحقیقات دیگری به نقش محافظتی -Crocus Sati- vus L پرداخته شده است که نتایج امیدوارکننده‌ای را برای استفاده از Crocus Sativus L. و/یا ترکیبات فعال آن به عنوان آنتی اکسیدان‌ها، ضدالتهاب‌ها و عوامل محافظت کننده عصبی داشته است (۵۷). یافته‌های اخیر از مطالعات حیوانی و انسانی نشان داده است که زعفران و اجزا اصلی آن کروسین، در برابر اختلالات شناختی مزمن ناشی از استرس و استرس اکسیداتیو و کاهش زوال شناختی در AD موثر است. بطوریکه زعفران و ترکیب اصلی آن کروسین ممکن است یک هدف امیدوارکننده برای بهبود شناخت در بیماری‌های AD و اختلالات مرتبط با استرس باشد (۵۸).

در طول گل‌دهی و همچنین در کل فرآیند تولید سنتز می‌شوند. این ترکیبات شامل کروسین، کروستین، پیروکروسین و سافرانال هستند که متابولیت‌های ثانویه یا فعال زیستی هستند (۳۳-۳۵). کیفیت زعفران به مشخصات شیمیایی آن بستگی دارد و به طور مستقیم با منطقه جغرافیایی، تنوع آب و هوا، عملکردهای محیطی، صفات ژنتیکی، ترکیب خاک، شرایط کشت، و روش‌های فرآوری و نگهداری مرتبط است (۳۶، ۳۷).

کروسین‌ها، آپوکاروتنوئیدهای غیر معمولی هستند زیرا حلقه‌های گلیکوزید انتهایی آن‌ها حلالیت بالایی دارند. این رنگدانه‌ها در لوب‌های قرمز کلاله‌های گل -C. sati- vus شناسایی میشوند و محتوای آن‌ها متناسب با رنگ و شاخص کیفیت است. با این حال، باید توجه داشت که زآگزانتین (کاروتنوئید محلول در چربی) نیز می‌تواند بر رنگ تأثیر بگذارد (۳۸-۴۰). کروسین‌ها به این ترتیب پایداری کمی دارند و در اثر قرار گرفتن در معرض گرما، اکسیژن، جذب نور، محیط‌های اسیدی و/یا به دلیل وجود مواد افزودنی، عملکرد خود را از دست می‌دهند. بنابراین، دمای خشک کردن و ذخیره سازی برای توسعه رنگ مناسب مهم است (۴۱). شرایط نگهداری نامناسب منجر به تخریب رنگدانه رنگ می‌شود (۴۲).

کروستینها کاروتنوئیدهای چربی دوست هستند که از هیدرولیز گلیکوزیدهای کروسین به دست می‌آیند که یک آگلیکون کروسین است (۴۳). پیکروکروسین یک مونوترپن گلیکوزید بیرنگ و بیبو است که محصول تجزیه زآگزانتین است و مسئول طعم تلخ زعفران است (۴۴-۴۶). سافرانال یک آلدئید مونوترپن و جزء فرار است که مسئول اسانس زعفران است (۴۷).

زعفران به سبب وجود ترکیبات ارزشمند، برای اهداف درمانی استفاده میشود. با این وجود مکانیسمهای اثرات زیربنایی زعفران و ترکیبات فعال آن بر شناخت (فرآیند یادگیری و فهم و دآوری)، هنوز موضوعی مورد بررسی است (۴۸).

اثرات زعفران بر آلزایمر

بیماری آلزایمر (AD) یک اختلال عصبی پیشرونده و شایعترین شکل زوال عقل در جمعیت سالمند است که آن را به یک نگرانی در سراسر جهان تبدیل می‌کند. در حال حاضر داروهای محدودی برای درمان AD خفیف و متوسط ارائه شده است (۴۹). بدین منظور، عوامل موثرتری از ضد AD در حال ظهور هستند. شواهد اخیر حاکی از نقش موثر محصولات طبیعی در عملکرد مغز، نورون‌ز، سیناپتوز، و پیشگیری از فیبریلایسیون آمیلوئید و آسیب عصبی میباشد (۵۰). چندین مطالعه آزمایشگاهی، پیش بالینی و بالینی نشان می‌دهد که زعفران یک

⁸ Donepezil

اثرات زعفران بر پارکینسون

بیماری پارکینسون (PD^۹) یک اختلال عصبی شایع که دلیل و در درمان قطعی آن واضح و مشخص نمی‌باشد که با تجمع غیر طبیعی انبوهی از پروتئین α -synuclein در نورون‌های دوپامینرژیک در توده سیاه و سایر مناطق مغز مشخص می‌شود (۵۹، ۱۰۲). تجمع α -synuclein باعث اختلال عملکرد نورون دوپامینرژیک و مرگ می‌شود، که با پاتوژنز و پیشرفت PD همراه است (۶۰). PD باعث ایجاد علائم حرکتی می‌شود. درمان جایگزینی با لوودوپا، پیشرو دوپامین، در برابر چندین علائم PD مؤثر است. با این حال، هنگامی که PD پیشرفت می‌کند و نورون‌های بیشتری می‌میرند، لوودوپا کمتر مؤثر می‌شود. علاوه بر این، لوودوپا باعث ایجاد عارضه‌ای می‌شود که به عنوان حرکات غیر ارادی شناخته می‌شود. بنابراین، عوامل درمانی جدید برای PD مورد نیاز است (۶۱).

زعفران حاوی دو کاروتنوئید اصلی، کروستین و کروستین است و تجمع آمیلوئید- β را در شرایط آزمایشگاهی مهار می‌کنند (۶۲). مطالعات نشان داده‌اند که زعفران و ترکیبات آن (کروستین و کروستین) از تجمع α -synuclein جلوگیری میکنند (۶۳، ۶۴). نتایج مطالعات نشان می‌دهد که زعفران ممکن است از تجمع α -synuclein در سلول‌های عصبی PD در شرایط *in vivo* جلوگیری کند (۶۵). در میان مدل‌های PD حیوانی گزارش شده، بسیاری از محققان مدل‌های تراریخته مگس سرکه را انتخاب کرده‌اند (۶۶). در مطالعه‌ای، اثر زعفران و کروستین تشکیل‌دهنده آن بر مدل PD مگس سرکه در شرایط *in vivo* بررسی شده است و داده‌ها نشان داده‌اند که زعفران و کروستین ممکن است برای درمان PD مفید باشند، زیرا آنها فنوتیپ آلفا-سینوکلین غیرطبیعی را در چشم‌ها و علائم حرکتی، طول عمر کوتاه مگس‌های مدل PD بهبود می‌بخشند (۵۹). کروستین موجود در زعفران باعث افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی کورتکس موش‌های صحرایی با سکنه مغزی می‌گردد (۱۱۰).

در مطالعه‌ای دیگر به منظور بررسی اثر محافظتی کروستین در کاهش آسیب نورون دوپامینرژیک و عوارض بیماری پارکینسون ناشی از MPTP^{۱۰} انجام شده است. نتایج نشان داده‌اند که کروستین، عوارض بیماری پارکینسون ناشی از MPTP را بهبود می‌بخشد و مرگ سلولی را در توده سیاه کاهش می‌دهد (۶۷). همچنین در مطالعه‌ای محققان نقش احتمالی مسیر PI3k/Akt/mTOR در اثر محافظتی عصبی کروستین در برابر PD ناشی از روتنون (ROT) در موش‌ها را مورد بررسی قرار داده‌اند. که نتایج حاکی از این بوده است که کروستین از طریق فعال‌سازی محور PI3K/Akt/mTOR و افزایش miRNA-7 و miRNA-221، اثرات محافظت‌کننده

عصبی امیدوارکننده‌ای را در PD ناشی از ROT دارد (۶۸).

اثرات زعفران بر افسردگی

افسردگی شایع‌ترین بیماری روانی در سراسر جهان است و با هزینه‌های اقتصادی بالا و بار اجتماعی زیادی همراه است. داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای^{۱۱} (TCAs)، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین^{۱۲} (SSRIs) و مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین نورآدرنالین^{۱۳} (SSNRIs) رایج‌ترین داروهای ضدافسردگی هستند. داروهای ضدافسردگی عمدتاً با افزایش در دسترس بودن سروتونین و برخی انتقال‌دهنده‌های عصبی دیگر عمل می‌کنند و در نتیجه علائم افسردگی را کاهش می‌دهند. اما به دلیل عوارض جانبی داروها، جایگزینی برخی از محصولات طبیعی که دارای اثرات ضدافسردگی هستند، مانند زعفران، کاکائو، امگا ۲، آنتوسیانین‌ها و ویتامین‌های گروه B پیشنهاد می‌شود (۶۹). بنابراین، داروهای جدید تولید شده از عصاره محصولات طبیعی، به‌ویژه داروهای طبیعی که نشان داده شده است که عوارض جانبی کمی در درمان افسردگی دارند، به طور فزاینده‌ای مطلوب می‌شوند (۷۰). عصاره زعفران دارای اثرات ضدافسردگی در مدل افسردگی جوندگان نشان داده شده است. در مطالعه‌ای توسط حسین‌زاده و همکاران، یکی دیگر از ترکیبات زعفران، کامپفرول^{۱۴}، هم در مدل افسردگی موش و هم در موش‌های صحرایی اثرات مثبتی داشته است (۳). در یک مطالعه پیش‌بالینی دیگر، وانگ و همکارانشان اثرات درمانی زعفران بر افسردگی را تایید کردند (۷۱). همچنین در مطالعه‌ای دیگر دریافتند که کروستین دارای اثر ضدافسردگی قویتری نسبت به کروستین است (۷۲).

با توجه به اثربخشی زعفران در درمان افسردگی که در بسیاری از مطالعات پیش‌بالینی نشان داده شده است، چندین کارآزمایی بالینی روی زعفران در چند دهه اخیر انجام شده است. مشیری و همکاران و آخوندزاده و همکاران مشاهده کردند بیماری‌رانی که به مدت ۶ هفته ۳۰ میلی گرم در روز زعفران دریافت کردند، نتایج بهتری را بر اساس مقیاس درجه‌بندی افسردگی همیلتون نسبت به بیماری‌رانی که دارونما دریافت کردند نشان دادند (۷۳). کارآزمایی بالینی دیگری نشان داد که زعفران می‌تواند شدت افسردگی را کاهش دهد (۷۴). افسردگی پس از زایمان یکی از انواع فرعی افسردگی است که می‌تواند مادران فارغ شده را پس از زایمان تحت تاثیر قرار دهد. یک کارآزمایی تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما بر روی ۶۰ زن مبتلا به افسردگی پس از زایمان انجام شد. در ارزیابی نهایی، ۹۶ درصد بیماران در گروه تیمار با زعفران در حال بهبودی بودند در حالی که ۴۳ درصد در گروه دارونما در حال بهبود بودند (۷۵). علاوه بر

⁹ Parkinson disease

¹⁰ 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

¹¹ Tricyclic antidepressants

¹² Selective serotonin reuptake inhibitors

¹³ Selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitors

¹⁴ Kaempferol

اسکیزوفرنی می‌تواند شرکت در فعالیت‌های معمول و روزمره را دشوار کند، اما درمان‌های موثری در دسترس هستند. بسیاری از افرادی که تحت درمان قرار می‌گیرند می‌توانند در مدرسه یا محل کار شرکت کنند، به استقلال برسند و از روابط شخصی لذت ببرند. اسکیزوفرنی یک بیماری شناختی جدی است که تقریباً ۱ درصد از مردم جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری ظرفیت‌های فردی، اجتماعی و شغلی را کاهش می‌دهد (۸۰). کیفیت زندگی بیماران اسکیزوفرنی با سه گروه از علائم مشخص می‌شود: علائم مثبت (هذیان، توهم، پردازش ارزیابی حباب، و رفتار کاتاتونیک)، شاخص‌های منفی (بی‌لذتی، لغو، کناره‌گیری اجتماعی) و مشکلات روانی. ناهنجاری‌های سیستم‌های انتقال دهنده عصبی شامل دوپامینرژیک، کولینرژیک، گلوتاماترژیک، سروتونرژیک و سیستم GABAergic در پاتوژنز این بیماری نقش دارند (۸۰). گیاهان دارویی با اثر ضدروانپزشکی در درمان علائم اسکیزوفرنی مفید هستند. کروسین 16 mg/kg اختلالات یادگیری ناشی از استفاده از کتامین 3 mg/kg را در حیوانات بهبود می‌بخشد (۸۵). علاوه بر این، کروسین ($50 \text{ میلی گرم بر کیلوگرم}$) تأثیر روانشناختی را که توسط کتامین ($25 \text{ میلی گرم بر کیلوگرم}$) در موش ایجاد می‌شود، بهبود می‌بخشد. مطالعات همچنین نشان داده‌اند که کروسین ($50 \text{ میلی گرم بر کیلوگرم}$) انزوای اجتماعی ناشی از کتامین ($8 \text{ میلی گرم بر کیلوگرم}$) را در موش‌ها بهبود می‌بخشد (۸۶). مطالعات کارآزمایی بالینی نیز اثربخشی و ایمنی کروسین و زعفران را در درمان اسکیزوفرنی تایید کرده است. مصرف زعفران یا کروسین ($15 \text{ میلی گرم، دو بار در روز}$) در درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی موثر است (۸۷).

اثرات زعفران بر مالتیپل اسکلروزیس (MS)

مولتیپل اسکلروزیس (MS)، یکی از بیماری‌های مزمن بسیار شایع در ایران و جهان است که اختلال عصبی پیشرونده و اغلب ناتوان کننده است (۸۸). این بیماری به مغز، عصب بینایی، ساقه مغز، مخچه و نخاع حمله می‌کند و باعث آسیب دیدن غلاف‌های میلین می‌شود (۸۹). خستگی یکی از علائم شایع این بیماری است که باعث ناراحتی جدی روحی و روانی می‌شود (۹۰). محققان در مطالعه‌ای دریافتند شربت زعفران حاوی ترکیباتی است که می‌تواند در تسکین علائم موثر باشد. و می‌تواند به‌عنوان یک درمان کمکی برای کاهش خستگی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس مؤثر باشد (۸۸).

MMP-9^{۱۶} مهاجرت سلول‌های T به سیستم عصبی مرکزی (CNS) را تسهیل میکند، در حالی که مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز-۱^{۱۷} (TIMP-1) عملکرد MMP-

مطالعات بالینی که اثرات ضدافسردگی زعفران و دارونما را مقایسه کردند، چندین مطالعه زعفران را با داروهای ضد افسردگی بالینی مقایسه کردند. شاه‌منصوری و همکاران و نوربالا و همکاران، هر دو زعفران و فلوکستین را از نظر اثرات درمانی بر افسردگی در یک مطالعه ۶ هفته‌ای مقایسه کردند. در هر دو مطالعه، زعفران اثر درمانی مشابهی با فلوکستین بر افسردگی خفیف تا متوسط داشت (۷۶-۷۸). بنابراین، شواهد بالینی قابل توجهی نشان می‌دهد که زعفران یک راه حل جایگزین موثر برای داروهای ضدافسردگی برای مدیریت افسردگی است.

اثرات زعفران بر صرع

سیستم عصبی از دو بخش سیستم عصبی مرکزی و سیستم عصبی محیطی تشکیل شده است (۱۰۸) که صرع، اختلال سیستم عصبی مرکزی است که رفتار غیرعادی و همچنین از دست دادن هوشیاری و احساسات را نشان می‌دهد (۷۹). تحریک بیش از حد نورون‌ها باعث این بیماری می‌شود (۱۰۰). استرس اکسیداتیو نقش اصلی در بیماری‌زایی صرع دارد (۸۰). چندین روش برای درمان تشنج وجود دارد، از جمله آن‌ها استفاده از گیاهان دارویی می‌باشد. مطالعات تجربی همچنین تایید کرده‌اند که زعفران به‌عنوان یک عامل ضد تشنج در مدل‌های حیوانی عمل می‌کند (۸۱). مطالعات ثابت کرده است که زعفران در مدل تشنج ناشی از پنتیلن تترازول دارای اثر ضد صرع است (۳). سافرانال $0.35 \text{ و } 0.15 \text{ kg}$ وقوع تشنج ناشی از پنتیلن تترازول را کاهش می‌دهد و شروع تشنج تونیک را به تعویق می‌اندازد و از مرگ در موش محافظت می‌کند (۸۲). سافرانال تشنج‌های تجربی حاد را بهبود می‌بخشد و منجر به تغییر مکان‌های اتصال بنزودیازپین در گیرنده GABA می‌شود (۸۳). همچنین کروسین در غلظت‌های $200 \text{ و } 100 \text{ mg/kg}$ وقوع تشنج عمومی را کاهش می‌دهد و میانگین مراحل تشنج را در موش‌های کیندل شده کاهش می‌دهد (۸۴). تأثیر مهارتی کروسین بر پیشرفت صرع با القای بیان BDNF هیپوکامپ و تقویت عملکرد گیرنده TrkB ایجاد می‌شود. علاوه بر این، اثر پیشگیرانه کروسین بر صرع نیز با شاخص‌های التهابی مانند IL-1b ، TNF-a و IL-6 مرتبط است (۸۴).

اثرات زعفران بر روان‌گسیختگی، اسکیزوفرنی یا شیزوفرنی^{۱۵}

اسکیزوفرنی یک بیماری روانی جدی است که بر نحوه تفکر، احساس و رفتار فرد تأثیر می‌گذارد. افراد مبتلا به اسکیزوفرنی ممکن است به نظر برسد که ارتباط خود را با واقعیت از دست داده‌اند، که می‌تواند برای آنها و خانواده و دوستانشان ناراحت کننده باشد. علائم

¹⁵ Schizophrenia

¹⁶ Matrix metalloproteinases-9

¹⁷ Tissue inhibitor of metalloproteinases-1

به مسیر ERK1/2 نقش محافظت کننده عصبی دارند (۹۸-۹۵). همانطور که در تصویر ۱ نشان داده شده است، زعفران و اجزای آن از طریق تنظیم منفی (down-regulation) سیتوکین‌های پیش‌التهابی و رادیکال‌های آزاد و فعالسازی گاما گلوتامیل سیستئینیل سنتاز و مسیر ERK1/2 نقش محافظت کننده عصبی ایفا میکنند.

اثر آنتیاکسیدانی زعفران و ترکیبات فعال آن

استرس اکسیداتیو (OS) توسط رادیکال‌های آزاد، اتم‌ها یا گروه‌هایی با الکترون‌های جفت نشده مانند هیدروکسیل، سوپراکسید و مونوکسید نیتریک ایجاد می‌شود (۹۹). OS ممکن است باعث آسیب به سلول‌ها و بافت‌های بدن مانند DNA، RNA، پروتئین و دلیایه لیپیدی سلول‌های عصبی شود (۱۱۱). آسیب اکسیداتیو به بافت عصبی در بیماری‌های نورودژنراتیو (NDs)، مانند AD، PD و اسکروز جانبی آمیوتروفیک یافت شده است. مطالعات ارتباط نزدیکی را بین $A\beta$ ، پروتئین Tau و OS در نورون‌ها نشان داده‌اند (۱۰۱).

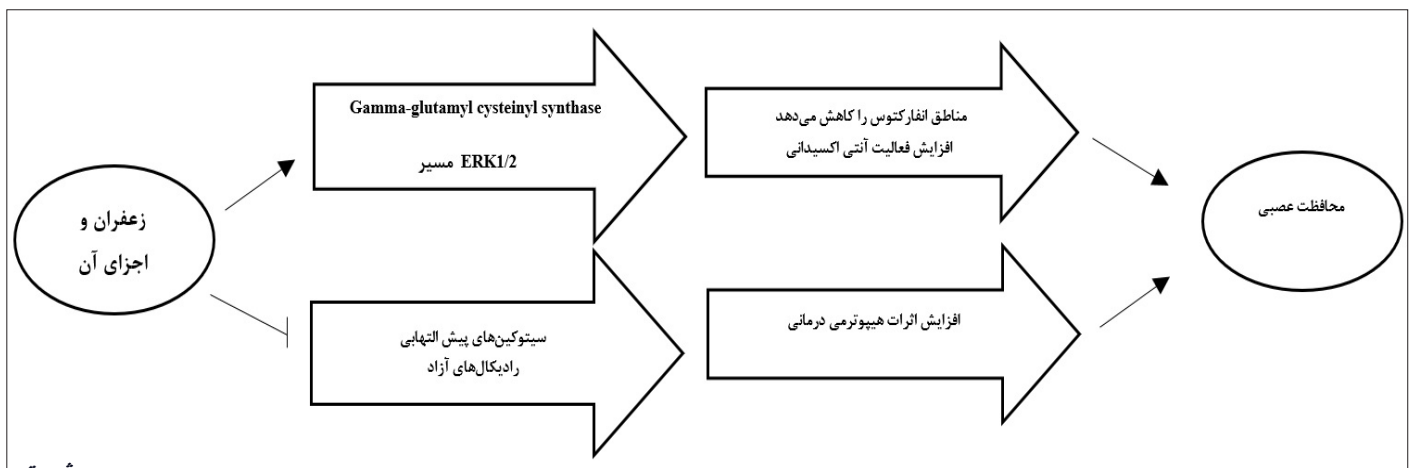
یکی از ویژگی‌های اصلی پاتولوژیک AD، تشکیل پلاک‌های پیری توسط $A\beta$ تجمع یافته در خارج از سلول‌های عصبی مغز است. گزارش شده است که هم CR (جزء فعال اصلی زعفران) و هم عصاره زعفران از تجمع $A\beta$ در مغز انسان از طریق اثرات آنتی‌اکسیدانی جلوگیری می‌کنند (۱۱۲).

پروتئین کینازهای فعال شده با میتوزن (MAPKs) سرین-ترئونین کینازهایی هستند که پیام رسانی درون سلولی مربوط به فعالیت‌های مختلف سلولی، از جمله

۹ را مهار می‌کند (۹۱). در مطالعه‌ای چهل و سه بیمار مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-فروکش کننده (RRMS) را به طور تصادفی به دو گروه (گروه A، ۲۲ نفری) دارونما و ۲۱ نفر (گروه B، قرص زعفران) تقسیم کردند. سطوح سرمی MMP-9 در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس پس از ۱۲ ماه درمان با قرص زعفران به طور قابل توجهی کاهش یافته بود در حالی که این تغییرات قبل و بعد از ۱۲ ماه درمان با قرص‌های دارونما معنی‌دار نبود. یافته‌های مطالعه مذکور حاکی از آن است که درمان ۱۲ ماهه با زعفران می‌تواند نقش مهمی در کاهش سطح سرمی MMP-9 و افزایش سطح سرمی TIMP-1 در بیماران RRMS داشته باشد. که ممکن است یک استراتژی امیدوارکننده در درمان بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس باشد (۹۲).

زعفران و اثرات آن بر ایسکمی مغزی

تحقیقات بر روی ایسکمی مغز نشان داده است که زعفران نقش محافظت کننده عصبی دارد. زعفران با افزایش بیان گاما گلوتامیل سیستئینیل سنتاز^{۱۸} (گاما GCS-)، آنزیم اصلی برای سنتز گلوتاتیون^{۱۹}، نواحی انفارکتوس شده را که با انسداد شریان مغزی میانی (MCA) در موش ایجاد می‌شود، به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد (۹۳). همچنین زعفران درمانی منجر به کاهش التهاب و افزایش اثرات هیپوترمی درمانی در آسیب مغزی ناشی از هیپوکسیک ایسکمیک موش شده است (۹۴). چندین بررسی مدل حیوانی نشان داده است که زعفران و اجزای آن از طریق مهار تولید رادیکال‌های آزاد و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی به روش وابسته



تصویر ۱- زعفران و ایسکمی مغزی. زعفران و اجزای آن از طریق مهار تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و رادیکال‌های آزاد و افزایش گاما گلوتامیل سیستئینیل سنتاز و مسیر ERK1/2 نقش محافظت کننده عصبی دارند. این اثرات منجر به افزایش درمان‌های معمول مانند هیپوترمی و کاهش مناطق انفارکتوس می‌شود. این اثرات منجر به محافظت عصبی در بیماران تحت درمان می‌شود.

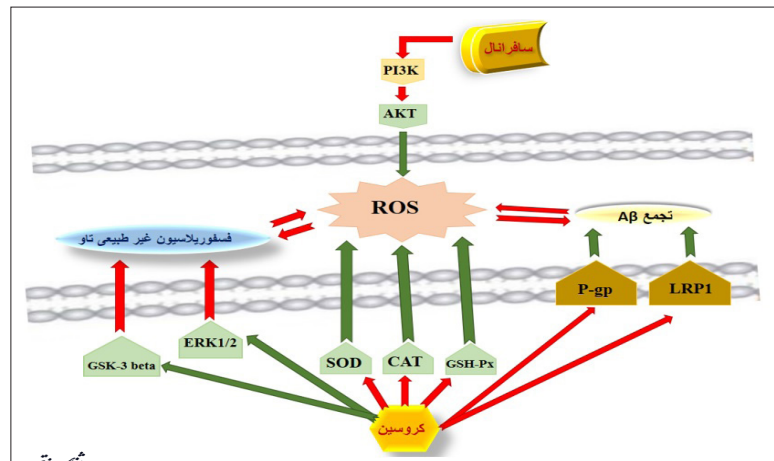
¹⁸ Gamma glutamylcysteinyl synthase

¹⁹ Glutathione

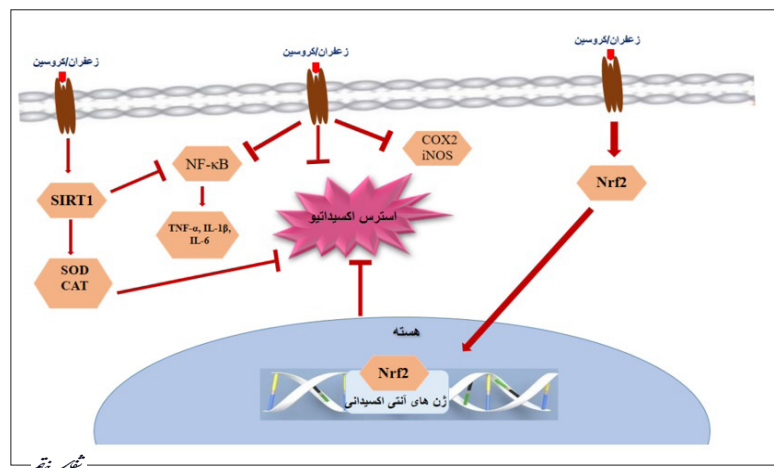
آسیب اکسیداتیو در بافته‌ای عصبی می‌شوند، زعفران و ترکیبات فعال آن ممکن است استرس اکسیداتیو را با مهار تجمع $A\beta$ ، فسفوریلاسیون پروتئین تاو یا تولید ROS کاهش دهند، که ثابت می‌کند زعفران دارای پتانسیل درمانی قابل توجهی برای NDS است (۱۰۱).

نتایج اکثر مطالعات نشان می‌دهد که اثرات درمانی زعفران و ترکیبات آن از طریق مهار تولید شاخصه‌ای استرس اکسیداتیو، تقویت ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و سرکوب بیان واسطه‌های التهابی واسطه شده است. $Nrf2$ و $SIRT1$ دو فاکتور کلیدی برای تعدیل واکنش‌های التهابی و استرس اکسیداتیو هستند. بر اساس نتایج برخی از مطالعات، بخشی از اثرات حفاظتی زعفران و کروسین حاصل از آن به تنظیم مثبت (up-regulation) سیگنال‌های $SIRT1$ و $Nrf2$ نسبت داده می‌شود. علاوه بر این، مهار $iNOS$ و $COX2$ به اثرات ضد التهابی و آنتیاکسیدانی کروسین کمک می‌کند (۱۰۷) (تصویر ۳).

ترانسفورماسیون، تمایز، تکثیر سلولی را واسطه می‌کنند (۱۰۳). هنگامی که OS تحریک می‌شود، ROS مسیرهای آپوپتوز پایین دستی را از طریق مسیر $MAPK$ ، مانند $p53$ و $NF-\kappa B$ فعال می‌کند و باعث مرگ سلولی می‌شود (۱۰۴). سافرانال ممکن است سطوح ROS را در سلول‌ها کاهش دهد، در نتیجه آپوپتوز ناشی از $A\beta$ را از طریق مسیرهای $PI3K/AKT$ و $MAPK/ERK1/2$ کاهش می‌دهد (۱۰۵). فسفوریلاسیون غیرطبیعی تاو نیز یکی از علل اصلی AD است. CR می‌تواند به طور قابل توجهی سطوح $A\beta$ ، MDA، و تاو فسفریله شده را با تعدیل مسیر سیگنالینگ $MAPK$ کاهش دهد و قادر به مهار تجمع $A\beta$ و سرکوب تشکیل رشته‌های پروتئین Tau است (۱۰۶). تصویر ۲ رابطه بین اجزای زعفران، تجمع $A\beta$ و فسفوریلاسیون غیرطبیعی تاو در AD را نشان می‌دهد. علاوه بر AD، زعفران همچنین علائم PD را از طریق اثرات آنتی‌اکسیدانی خود بهبود می‌بخشد. در حالی که مشخص شده است که ND های رایج مانند AD و PD باعث



تصویر ۲- مکانیسم‌های بالقوه اثرات آنتی‌اکسیدانی ترکیبات زعفران در درمان AD. پروتئین‌های $A\beta$ و Tau ارتباط نزدیکی با استرس اکسیداتیو دارند. ترکیبات زعفران ممکن است با تنظیم فعالیت پروتئین‌های مرتبط برای مهار تجمع $A\beta$ ، فسفوریلاسیون تاو یا تولید ROS، استرس اکسیداتیو را کاهش داده و از این طریق اثرات درمانی بر بیماری‌های نورودژنراتیو اعمال کنند. فلش‌های قرمز نشان‌دهنده تنظیم مثبت و فلش‌های سبز نشان‌دهنده تنظیم منفی مسیر یا فاکتور نشان داده شده است.



تصویر ۳- مکانیسم اثرات درمانی زعفران و کروسین

نتیجه گیری

درمانی زعفران و ترکیبات آن در بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی بود. نقش بالقوه زعفران در پیشگیری و درمان بیماری‌های مرتبط با مغز باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. مشخصات آنتی‌اکسیدانی زعفران ممکن است فرآیند اکسیداسیون را در غذاهای مختلف مهار کند. در مجموع، یافته‌ها چشم‌اندازهای تازه‌ای را ارائه می‌کنند که می‌تواند به توسعه داروهای جدید محافظ عصبی از زعفران و ترکیبات زیست فعال آن کمک کند. تحقیقات بیشتری در مورد زعفران، از جمله مطالعات پیش بالینی و بالینی، از نظر پتانسیل آن برای درمان بیماری‌های عصبی و روانی مورد نیاز است.

زعفران به‌عنوان یکی از گران‌ترین ادویه‌های دنیا و ترکیبات آن مانند کروسین، کروسستین و سافرانال، عملکردهای بیوشیمیایی و دارویی مختلفی از خود نشان داده‌اند. این‌ها نقش محوری در سیستم عصبی مرکزی مرتبط با اضطراب و افسردگی دارند. این ترکیبات زیست فعال همچنین محافظ عصبی و ضد اضطراب هستند و می‌توانند برای اختلالات یادگیری و حافظه مفید باشند. در این بررسی جامع، هدف ما خلاصه‌ای از مشخصات شیمیایی، فعالیت‌های دارویی، و کاربردهای

منابع

1. Khazdair MR, Anaigoudari A, Hashemzahi M, Mohebbati R. Neuroprotective potency of some spice herbs, a literature review. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2019;9(2):98-105.
2. Kothari D, Thakur R, Kumar R. Saffron (*Crocus sativus* L.): Gold of the spices—A comprehensive review. *Horticulture, Environment, and Biotechnology*. 2021;62(5):661-77.
3. Hosseinzadeh H, Talebzadeh F. Anticonvulsant evaluation of safranal and crocin from *Crocus sativus* in mice. *Fitoterapia*. 2005;76(7-8):722-4.
4. Hosseinzadeh H, Karimi G, Niapoor M. Antidepressant effects of *Crocus sativus* stigma extracts and its constituents, crocin and safranal, in mice. *Journal of Medicinal Plants*. 2004;3(11):48-58.
5. Nam KN, Park Y-M, Jung H-J, Lee JY, Min BD, Park S-U, et al. Anti-inflammatory effects of crocin and crocetin in rat brain microglial cells. *European journal of pharmacology*. 2010;648(1-3):110-6.
6. Nair S, Pannikar B, Panikkar K. Antitumour activity of saffron (*Crocus sativus*). *Cancer letters*. 1991;57(2):109-14.
7. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Ghaeni FA, Motamedshariaty VS, Mohajeri SA. Effects of saffron (*Crocus sativus* L.) and its active constituent, crocin, on recognition and spatial memory after chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Phytotherapy Research*. 2012; 26(3): 381-6.
8. Omidkhoda SF, Hosseinzadeh H. Saffron and its active ingredients against human disorders: A literature review on existing clinical evidence. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2022;25(8):913.
9. Kumar V, Bhat Z, Kumar D, Khan N, Chashoo I, Shah M. Pharmacological profile of *Crocus sativus*—a comprehensive review. *Pharmacologyonline*. 2011;3:799-811.
10. Boussabbeh M, Prola A, Ben Salem I, Guilbert A, Bacha H, Lemaire C, Abis-Essefi S. Crocin and quercetin prevent PAT-induced apoptosis in mammalian cells: Involvement of ROS-mediated ER stress pathway. *Environmental Toxicology*. 2016;31(12):1851-8.
11. Rahim VB, Khammar MT, Rakhshandeh H, Samzadeh-Kermani A, Hosseini A, Askari VR. Crocin protects cardiomyocytes against LPS-Induced inflammation. *Pharmacological reports*. 2019;71(6):1228-34.
12. He S-Y, Qian Z-Y, Tang F-T, Wen N, Xu G-L, Sheng L. Effect of crocin on experimental atherosclerosis in quails and its mechanisms. *Life sciences*. 2005;77(8):907-21.
13. Yosri H, Elkashef WF, Said E, Gameil NM. Crocin modulates IL-4/IL-13 signaling and ameliorates experimentally induced allergic airway asthma in a murine model. *International immunopharmacology*. 2017;50:305-12.
14. Xi L, Qian Z, Shen X, Wen N, Zhang Y. Crocetin prevents dexamethasone-induced insulin resistance in rats. *Planta medica*. 2005;71(10):917-22.
15. Purushothuman S, Nandasena C, Peoples CL, El Massri N, Johnstone DM, Mitrofanis J, Stone J. Saffron pre-treatment offers neuroprotection to Nigral and retinal dopaminergic cells of MPTP-Treated mice. *Journal of Parkinson's disease*. 2013;3(1):77-83.
16. Hosseinzadeh H, Motamedshariaty V, Hadizadeh F. Antidepressant effect of kaempferol, a constituent of saffron (*Crocus sativus*) petal, in mice and rats. *Pharmacologyonline*. 2007; 2: 367-70.
17. Zhou Y, Xu Q, Shang J, Lu L, Chen G. Crocin inhibits the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells via miR-320/KLF5/HIF-1 α signaling. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(10):17876-85.
18. Seyed AM, Hosseinzadeh H, Ghaeni FA. Saffron (*Crocus sativus* L.) and crocin have memory enhancing effect after chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Clinical Biochemistry*. 2011;13(44):S113.

19. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Ziaee T, Danaee A. Protective effect of aqueous saffron extract (*Crocus sativus* L.) and crocin, its active constituent, on renal ischemia-reperfusion-induced oxidative damage in rats. *J Pharm Pharm Sci*. 2005;8(3):387-93.
20. Mansoori P, Akhondzadeh S, Raisi F, Ghaeli P, Jamshidi A, Nasehi A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of safety of the adjunctive saffron on sexual dysfunction induced by a selective serotonin reuptake inhibitor. 2011.
21. Ramadan A, Soliman G, Mahmoud SS, Nofal SM, Abdel-Rahman RF. Evaluation of the safety and antioxidant activities of *Crocus sativus* and Propolis ethanolic extracts. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2012;16(1):13-21.
22. Bukhari SI, Manzoor M, Dhar M. A comprehensive review of the pharmacological potential of *Crocus sativus* and its bioactive apocarotenoids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;98:733-45.
23. Soeda S, Aritake K, Urade Y, Sato H, Shoyama Y. Neuroprotective activities of saffron and crocin. The benefits of natural products for neurodegenerative diseases. 2016; 275-92.
24. El Midaoui A, Ghzaïel I, Vervandier-Fasseur D, Ksila M, Zarrouk A, Nury T, et al. Saffron (*Crocus sativus* L.): A source of nutrients for health and for the treatment of neuropsychiatric and age-related diseases. *Nutrients*. 2022;14(3):597.
25. Roshanravan N, Ghaffari S. The therapeutic potential of *Crocus sativus* Linn.: A comprehensive narrative review of clinical trials. *Phytotherapy Research*. 2022;36(1):98-111.
26. Al-Snafi AE. The pharmacology of *Crocus sativus*-A review. *IOSR Journal of Pharmacy*. 2016;6(6):8-38.
27. Gresta F, Lombardo G, Siracusa L, Ruberto G. Saffron, an alternative crop for sustainable agricultural systems: a review. *Sustainable agriculture*. 2009:355-76.
28. Christodoulou E, Kadoglou NP, Kostomitsopoulos N, Valsami G. Saffron: a natural product with potential pharmaceutical applications. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2015;67(12):1634-49.
29. Nanda S, Madan K. The role of Safranin and saffron stigma extracts in oxidative stress, diseases and photoaging: A systematic review. *Heliyon*. 2021; (2) 7.
30. Hadavi R, Jafari SM, Katouzian I. Nanoliposomal encapsulation of saffron bioactive compounds; characterization and optimization. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;164:4046-53.
31. Shajari MA, Moghaddam PR. Are the apocarotenoids content and colorimetric traits of saffron (*Crocus sativus* L.) affected by some post harvesting operations? *Journal of Stored Products Research*. 2022;97:101967.
32. Guijarro-Diez M, Castro-Puyana M, Crego AL, Marina ML. A novel method for the quality control of saffron through the simultaneous analysis of authenticity and adulteration markers by liquid chromatography-(quadrupole-time of flight)-mass spectrometry. *Food chemistry*. 2017;228:403-10.
33. Armellini R, Peinado I, Asensio-Grau A, Pittia P, Scampicchio M, Heredia A, Andres A. In vitro starch digestibility and fate of crocins in pasta enriched with saffron extract. *Food Chemistry*. 2019;283:155-63.
34. Gani A, Jan R, Ashwar BA, ul Ashraf Z, Shah A, Gani A. Encapsulation of saffron and sea buckthorn bioactives: Its utilization for development of low glycemic baked product for growing diabetic population of the world. *LWT*. 2021;142:111035.
35. Garavand F, Rahae S, Vahedikia N, Jafari SM. Different techniques for extraction and micro/nanoencapsulation of saffron bioactive ingredients. *Trends in Food Science & Technology*. 2019;89:26-44.
36. Caballero-Ortega H, Pereda-Miranda R, Abdullaev FI. HPLC quantification of major active components from 11 different saffron (*Crocus sativus* L.) sources. *Food Chemistry*. 2007;100(3):1126-31.
37. Liu J, Chen N, Yang J, Yang B, Ouyang Z, Wu C, et al. An integrated approach combining HPLC, GC/MS, NIRS, and chemometrics for the geographical discrimination and commercial categorization of saffron. *Food chemistry*. 2018;253:284-92.
38. Bakshi RA, Sodhi NS, Wani IA, Khan ZS, Dhillon B, Gani A. Bioactive constituents of saffron plant: Extraction, encapsulation and their food and pharmaceutical applications. *Applied Food Research*. 2022;2(1):10007.
39. Bathaie SZ, Farajzade A, Hoshyar R. A review of the chemistry and uses of crocins and crocetin, the carotenoid natural dyes in saffron, with particular emphasis on applications as colorants including their use as biological stains. *Biotechnic & Histochemistry*. 2014;89(6):401-11.
40. Chen D, Xing B, Yi H, Li Y, Zheng B, Wang Y, Shao Q. Effects of different drying methods on appearance, microstructure, bioactive compounds and aroma compounds of saffron (*Crocus sativus* L.). *LWT*. 2020;120:108913.
41. Rocchi R, Mascini M, Sergi M, Compagnone D, Mastrocola D, Pittia P. Crocins pattern in saffron detected by UHPLC-MS/MS as marker of quality, process and traceability. *Food chemistry*. 2018;264:241-9.
42. Urbani E, Blasi F, Simonetti MS, Chiesi

- C, Cossignani L. Investigation on secondary metabolite content and antioxidant activity of commercial saffron powder. *European Food Research and Technology*. 2016;242:987-93.
43. Reddy CN, Bharate SB, Vishwakarma RA, Bharate SS. Chemical analysis of saffron by HPLC based crocetin estimation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2020;181:113094.
44. Sarfarazi M, Rajabzadeh Q, Tavakoli R, Ibrahim SA, Jafari SM. Ultrasound-assisted extraction of saffron bioactive compounds; separation of crocins, picrocrocins, and safranal optimized by artificial bee colony. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2022;86:105971.
45. Catinella G, Borgonovo G, Dallavalle S, Contente ML, Pinto A. From saffron residues to natural safranal: Valorization of waste through a β -glucosidase. *Food and Bioproducts Processing*. 2022;131:144-8.
46. Guclu G, Kelebek H, Selli S. Saffron (*Crocus sativus* L.): Its aroma and key odorants. *Saffron: Elsevier*; 2020. p. 69-82.
47. Melnyk JP, Wang S, Marcone MF. Chemical and biological properties of the world's most expensive spice: Saffron. *Food research international*. 2010;43(8):1981-9.
48. Pitsikas N. The effect of *Crocus sativus* L. and its constituents on memory: basic studies and clinical applications. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
49. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nature reviews Disease primers*. 2021;7(1):33.
50. Zandi N, Pazoki B, Roudsari NM, Lashgari N-A, Jamshidi V, Momtaz S, et al. Prospects of saffron and its derivatives in Alzheimer's disease. *Archives of Iranian Medicine*. 2021;24(3):233-52.
51. D'Onofrio G, Nabavi SM, Sancar D, Greco A, Pieretti S. *Crocus sativus* L. (Saffron) in Alzheimer's disease treatment: Bioactive effects on cognitive impairment. *Current Neuropharmacology*. 2021;19(9):1606.
52. Singh SK, Srivastav S, Yadav AK, Srikrishna S, Perry G. Overview of Alzheimer's disease and some therapeutic approaches targeting A β by using several synthetic and herbal compounds. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016.
53. Akhondzadeh S, Shafiee Sabet M, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, et al. A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*. 2010;207:637-43.
54. Adalier N, Parker H. Vitamin E, turmeric and saffron in treatment of Alzheimer's disease. *Antioxidants*. 2016;5(4):40.
55. Ghaffari S, Hatami H, Dehghan G. Saffron ethanolic extract attenuates oxidative stress, spatial learning, and memory impairments induced by local injection of ethidium bromide. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2015;10(3):222.
56. Khalili M, Hamzeh F. Effects of active constituents of *Crocus sativus* L., crocin on streptozocin-induced model of sporadic Alzheimer's disease in male rats. *Iranian biomedical journal*. 2010;14(1-2):59.
57. Hatziagapiou K, Kakouri E, Lambrou GI, Bethanis K, Tarantilis PA. Antioxidant properties of *Crocus sativus* L. and its constituents and relevance to neurodegenerative diseases; focus on Alzheimer's and Parkinson's disease. *Current Neuropharmacology*. 2019;17(4):377-402.
58. Saeedi M, Rashidy-Pour A. Association between chronic stress and Alzheimer's disease: Therapeutic effects of Saffron. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;133:110995.
59. Inoue E, Suzuki T, Shimizu Y, Sudo K, Kawasaki H, Ishida N. Saffron ameliorated motor symptoms, short life span and retinal degeneration in Parkinson's disease fly models. *Gene*. 2021;799:145811.
60. Ganjam GK, Bolte K, Matschke LA, Neitemeier S, Dolga AM, Höllerhage M, et al. Mitochondrial damage by α -synuclein causes cell death in human dopaminergic neurons. *Cell death & disease*. 2019;10(11):865.
61. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*. 2014;137(10):2731-42.
62. Bhargava V. Medicinal uses and pharmacological properties of *Crocus sativus* Linn (Saffron). *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011; (3) 3.
63. Ghahghaei A, Bathaie SZ, Kheirkhah H, Bahraminejad E. The protective effect of crocin on the amyloid fibril formation of A β 42 peptide in vitro. *Cellular & molecular biology letters*. 2013;18:328-39.
64. Giráldez-Pérez RM, Antolín-Vallespín M, Muñoz MD, Sánchez-Capelo A. Models of α -synuclein aggregation in Parkinson's disease. *Acta neuropathologica communications*. 2014;2:1-17.
65. Inoue E, Shimizu Y, Masui R, Hayakawa T, Tsubonoya T, Hori S, Sudoh K. Effects of saffron and its constituents, crocin-1, crocin-2, and crocetin on α -synuclein fibrils. *Journal of natural medicines*. 2018;72:274-9.
66. Chung H-J, Islam MS, Rahman MM, Hong S-T.

- Neuroprotective function of Omi to α -synuclein-induced neurotoxicity. *Neurobiology of Disease*. 2020; 104706.
67. Haeri P, Mohammadipour A, Heidari Z, Ebrahimzadeh-Bideskan A. Neuroprotective effect of crocin on substantia nigra in MPTP-induced Parkinson's disease model of mice. *Anatomical science international*. 2019;94:119-27.
68. Salama RM, Abdel-Latif GA, Abbas SS, Hekmat M, Schaalan MF. Neuroprotective effect of crocin against rotenone-induced Parkinson's disease in rats: Interplay between PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and enhanced expression of miRNA-7 and miRNA-221. *Neuropharmacology*. 2020; 107900.
69. Bian Y, Zhao C, Lee SM-Y. Neuroprotective potency of saffron against neuropsychiatric diseases, neurodegenerative diseases, and other brain disorders: From bench to bedside. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;1602.
70. Siddiqui MJ, Saleh MS, Basharruddin SNB, Zamri SHB, bin Mohd Najib MH, bin Che Ibrahim MZ, et al. Saffron (*Crocus sativus* L.): As an antidepressant. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2018;10(4):173.
71. Wang Y, Han T, Zhu Y, Zheng C-J, Ming Q-L, Rahman K, Qin L-P. Antidepressant properties of bioactive fractions from the extract of *Crocus sativus* L. *Journal of natural medicines*. 2010;64:24-30.
72. Amin B, Nakhsaz A, Hosseinzadeh H. Evaluation of the antidepressant-like effects of acute and sub-acute administration of crocin and crocetin in mice. *Avicenna journal of phytomedicine*. 2015;5(5):458.
73. Moshiri E, Basti AA, Noorbala A-A, Jamshidi A-H, Abbasi SH, Akhondzadeh S. *Crocus sativus* L.(petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2006;13(9-10):607-11.
74. Sahraian A, Jelodar S, Javid Z, Mowla A, Ahmadzadeh L. Study the effects of saffron on depression and lipid profiles: A double blind comparative study. *Asian journal of psychiatry*. 2016; 22: 174-6.
75. Tabeshpour J, Sobhani F, Sadjadi SA, Hosseinzadeh H, Mohajeri SA, Rajabi O, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of saffron stigma (*Crocus sativus* L.) in mothers suffering from mild-to-moderate postpartum depression. *Phytomedicine*. 2017;36:145-52.
76. Noorbala A, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi A. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *Journal of ethnopharmacology*. 2005; 97(2): 281-4.
77. Basti AA, Moshiri E, Noorbala A-A, Jamshidi A-H, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: a pilot double-blind randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007; 31(2): 439-42.
78. Shahmansouri N, Farokhnia M, Abbasi S-H, Kassaian SE, Tafti A-AN, Gougol A, et al. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients. *Journal of Affective disorders*. 2014; 155: 216-22.
79. Hosseinzadeh H, Khosravan V. Anticonvulsant effects of aqueous and ethanolic extracts of *Crocus sativus* L stigmas in mice. 2002.
80. Samarghandian S, Farkhondeh T. Saffron and neurological disorders. *Saffron: Elsevier*; 2020. P. 103-16.
81. Sunanda B, Rammohan B, Amitabh K, Kudagi B. The effective study of aqueous extract of *Crocus sativus* Linn. in chemical induced convulsants in rats. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (WJPPS)*. 2014; 3(8): 1175-82.
82. Hosseinzadeh H, Sadeghnia H. Protective effect of safranal on pentylenetetrazol-induced seizures in the rat: involvement of GABAergic and opioids systems. *Phytomedicine*. 2007; 14(4): 256-62.
83. Tamaddonfard E, Gooshchi NH, Seiednejad-Yamchi S. Central effect of crocin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Pharmacological Reports*. 2012; 64(1): 94-101.
84. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *Journal of neurology*. 2004; 251: 261-8.
85. Saleem A, Akhtar MF. Alternative therapy of psychosis: Potential phytochemicals and drug targets in the management of schizophrenia. *Frontiers in pharmacology*. 2022;13:895668.
86. Pitsikas N. Constituents of saffron (*Crocus sativus* L.) as potential candidates for the treatment of anxiety disorders and schizophrenia. *Molecules*. 2016;21(3):303.
87. Mousavi B, Bathaie SZ, Fadai F, Ashtari Z, Farhang S, Hashempour S, et al. Safety evaluation of saffron stigma (*Crocus sativus* L.) aqueous extract and crocin in patients with schizophrenia. *Avicenna journal of phytomedicine*. 2015; (5)5: 413.
88. Ashtiani AR, Seied Amirhossein L, Jadidi A, Ghasami K, Khanmohamadi Hezave A, Aghae Pour SM, et al. The effect of novel simple saffron

syrup on fatigue reduction in patients with multiple sclerosis. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2020; 31(6): 20200063.

89. Moher D, Pelletier D. A temporal framework for understanding the effect of stressful life event on inflammation in patient with multiple sclerosis. *Brain Behav Immun*. 2005;20(1):27-36.

90. Ashtari F, Fatehi F, Shaygannejad V, Chitsaz A. Does amantadine have favourable effects on fatigue in Persian patients suffering from multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2009;43(5):428-32.

91. Nazdik MK, Taheri M, Sajjadi E, Arsang-Jang S, Koohpar ZK, Inoko H, Sayad A. Increased expression ratio of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) RNA levels in Iranian multiple sclerosis patients. *Human Antibodies*. 2016;24(3-4):65-70.

92. Sakha FG, Saeen AA, Moazzeni SM, Etesam F, Vaezi G. A randomized, triple-blind placebo-controlled trial to determine the effect of saffron on the serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in patients with multiple sclerosis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2020;297-304.

93. Ochiai T, Shimeno H, Mishima K-i, Iwasaki K, Fujiwara M, Tanaka H, et al. Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2007;1770(4):578-84.

94. Huang A, Jia L. Crocin enhances hypothermia therapy in hypoxic ischemia-induced brain injury in mice. *Acta Neurologica Belgica*. 2021;121:429-36.

95. Farjah GH, Salehi S, Ansari MH, Pourheidari B. Protective effect of *Crocus sativus* L. (Saffron) extract on spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2017;20(3):334.

96. Chen L, Qi Y, Yang X. Neuroprotective effects of crocin against oxidative stress induced by ischemia/reperfusion injury in rat retina. *Ophthalmic research*. (2015) 54 (3): 157-68.

97. Vakili A, Einali MR, Bandegi AR. Protective effect of crocin against cerebral ischemia in a dose-dependent manner in a rat model of ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(1):106-13.

98. Sadeghnia HR, Shaterzadeh H, Forouzanfar F, Hosseinzadeh H. Neuroprotective effect of safranal, an active ingredient of *Crocus sativus*, in a rat model of transient cerebral ischemia. *Folia Neuropathologica*. 2017;55(3):206-13.

Zstress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current neuropharmacology*. 2009;7(1):65-74.

100. karimi shayan T, Asadi A, Abdolmaleki A.

New Drugs and their Mechanism in the Treatment of Epilepsy. *Shefaye Khatam* 2022; 10 (2) :104-110.

101. Yang W, Qiu X, Wu Q, Chang F, Zhou T, Zhou M, Pei J. Active constituents of saffron (*Crocus sativus* L.) and their prospects in treating neurodegenerative diseases. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2023;25(5):1-14.

102. Azizishalbf S, Asadi A, Abdolmaleki A. Analysis of Molecular Interactions Using the Thermophoresis Method and its Applications in Neuroscience and Biological Processes. *Shefaye Khatam* 2019; 7 (3):91-101

103. Osaki LH, Gama P. MAPKs and signal transduction in the control of gastrointestinal epithelial cell proliferation and differentiation. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(5):10143-61.

104. Kim EK, Choi E-J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2010;1802(4):396-405.

105. Rafieipour F, Hadipour E, Emami SA, Asili J, Tayarani-Najaran Z. Safranal protects against beta-amyloid peptide-induced cell toxicity in PC12 cells via MAPK and PI3 K pathways. *Metabolic Brain Disease*. 2019;34:165-72.

106. Koulakiotis NS, Purhonen P, Gikas E, Hebert H, Tsarbopoulos A. Crocus-derived compounds alter the aggregation pathway of Alzheimer's Disease-associated beta amyloid protein. *Scientific Reports*. 2020;10(1):18150.

107. Anaeigoudari F, Anaeigoudari A, Kheirkhah-Vakilabad A. A review of therapeutic impacts of saffron (*Crocus sativus* L.) and its constituents. *Physiological reports*. 2023;11(15):e15785.

108. Abdolmaleki A, Asadi A, Taghizadeh Momen L, Parsi Pilerood S. The Role of Neural Tissue Engineering in the Repair of Nerve Lesions. *Shefaye Khatam* 2020; 8 (3): 80-96.

109. khoshnazar M, Farhadi Maghadam B. Neuroprotective Effect of Alpha-Pinene on Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Shefaye Khatam* 2022; 10 (3): 37-47.

110. Alavian F, Alavian K, Ghiasvand S, Rezaeian L. Protective Effects of Cherry Extract on Malondialdehyde Levels, Catalase Activity, and Edema Induced by Middle Cerebral Artery Occlusion in a Rat Stroke Model. *Shefaye Khatam* 2020; 8 (3): 1-9.

111. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal of neurochemistry*. 2006;97(6):1634-58.

112. Papandreou MA, Kanakis CD, Polissiou MG, Efthimiopoulos S, Cordopatis P, Margarity M, Lamari FN. Inhibitory activity on amyloid- β aggregation and antioxidant properties of *Crocus sativus* stigmas extract and its crocin constituents. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2006;54(23):8762-8.