

بیومولکولی به نام کروسین

● سمانه کرامتی

کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران



● دکتر فریبا نباتچیان

دانشیار بیوشیمی بالینی، عضو هیات علمی
گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران



□ کروسین

کروسین ها به عنوان نوعی کاروتنوئید محلول در آب، مجموعه‌ای از ترکیبات استری هستند که از کروسین و گلوکز تشکیل و عمدتاً در زعفران یافت می‌شوند. کروسین آپوکاروتنوئید اصلی زعفران است که دارای پتانسیل بالایی در خواص آنتی اکسیدانی، ضد فشار خون، ضد افسردگی، محافظت از قلب و نفرون است و همچنین دارای خاصیت ضد التهابی می‌باشد (۱). کروسین نه تنها برای مبارزه با تولید گونه‌های فعال اکسیژن، بلکه برای سرکوب التهاب از طریق تنظیم فاکتور هسته‌ای مورد استفاده قرار گرفته است (۲).

مطالعات بالینی اثربخشی کروسین ها را در درمان بیماری‌های مختلف از جمله سندرم متابولیک، افسردگی و بیماری‌های عروق کرونر نشان داده‌اند. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که کروسین دارای خواص آنتی اکسیدان، ضد التهاب، محافظت کننده از بازسازی، ضد آترواسکلروتیکی، ضد افسردگی، ضد تجمع پلاکتی و ضد سرطان است. کروسین با از بین بردن رادیکال‌های آزاد می‌تواند از سلول‌ها در برابر آسیب‌های استرس اکسیداتیو محافظت کند.

مطالعات نشان داده‌اند که کروسین دارای خواص ضد سرطانی بالقوه در انواع مختلف سرطان‌ها مانند سرطان خون، سرطان سینه، کولورکتال، پانکراس، پروستات و غیره است و ممکن است به عنوان عامل شیمی درمانی کمکی عمل کند. کروسین با اهدای الکترون به رادیکال‌های آزاد، رادیکال‌های آزاد را خنثی می‌کند و ظرفیت آنتی اکسیدانی بالاتری نسبت به آلفا توکوفرول نشان داده است. مکانیسم

□ چکیده

کروسین ها به عنوان نوعی کاروتنوئید محلول در آب مجموعه‌ای از ترکیبات استری هستند که از کروسین و گلوکز تشکیل می‌شوند و عمدتاً در زعفران یافت می‌شوند. گزارش شده است که کروسین دارای طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی مانند محافظت از قلب و عروق است. زعفران از دیرباز به عنوان یک داروی عامیانه برای درمان انواع بیماری‌ها و شرایط از جمله بیماری‌های عصبی، اختلالات حافظه، تصلب شرایین، چربی خون، دیابت، فشار خون بالا، زخم و بیماری کبد چرب استفاده شده است. مطالعات بالینی اثربخشی کروسین ها را در درمان بیماری‌های مختلف از جمله سندرم متابولیک، افسردگی و بیماری‌های عروق کرونر نشان داده‌اند.

کروسین ها که ترکیبات مشتق شده از زعفران هستند اثرات حفاظتی در برابر ایسکمی مغزی و سکته مغزی ایسکمیک دارند؛ فعالیت‌های زیستی مختلف از جمله محافظت عصبی، ضد التهاب عصبی، آنتی اکسیدان و محافظت از قلب و عروق و ضد آپوپتوز با مهار نشانگرهای بیوشیمیایی التهابی و استرس‌های اکسیداتیو را اعمال می‌کنند. در واقع یک رابطه واضح بین استرس اکسیداتیو و اختلال در سد خونی-مغزی در طول ایسکمی وجود دارد و کروسین ها از مغز در برابر استرس اکسیداتیو بیش از حد محافظت می‌کنند و از این رو یک کاندیدای بالقوه در درمان ایسکمی مغزی‌اند.

کلمات کلیدی: زعفران، کروسین، کروسین



ضد تومور کروسین شامل ضد تکثیر، القای توقف چرخه سلولی و آپوپتوز، فعالیت‌های ضد اکسیداتیو و ضد التهابی، تحریک آنزیم‌های سم زدایی و تنظیم ژن‌های مرتبط با سرطان است. کروسین یک کلاس از کاروتنوئیدهای محلول در آب طبیعی است و در زعفران و گاردنیا و میموزا یافت می‌شود و به عنوان یک رنگ دانه طبیعی برای مواد غذایی استفاده می‌شود (۳).

بسیاری از مطالعات تأیید کرده‌اند که کروسین دارای فعالیت‌های بیولوژیکی مختلفی از جمله اثرات ضد تصلب شرائین، کاهش فشار خون و کاهش چربی خون است. با این حال کروسین حاوی پیوندهای مضاعف متعددی است که آن را در طول پردازش و ذخیره سازی مواد غذایی ناپایدار می‌کند (۴).

دمای بیش از حد می‌تواند منجر به شکستن پیوندهای گلیکوزیدی و از دست دادن مولکول‌های گلوکز کروسین شود. بنابراین به طور قابل توجهی توانایی کروموزنیک کروسین در محلول را کاهش می‌دهد. pH محلول هم تأثیر زیادی بر پایداری کروسین دارد.

طبق گزارش‌ها نشان داده شده است که کروسین بیشترین نیمه عمر را در شرایط خنثی دارد. به این معنی که در pH=7 پایدارتر است.

چهار نوع کروسین وجود دارد. اکثر کروسین‌ها به جز کروسین ۱ در اشکال ایزومرسیس و ترانس یافت می‌شوند. مواد مؤثره اصلی زعفران، کروسین بسیار آبدوست و آگلیکون آن، کروسین (بسیار چربی دوست) است. نقش آنتی‌اکسیدانی کروسین در چندین بافت بدن مانند کلیه، طحال، کبد، پانکراس، مغز، سلول‌های ماهیچه‌ای، مفاصل و غضروف ثابت شده است. کروسین دارای نقش آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضد آترواسکلروتیک، ضد تشنج، ضد فشار خون، ضد درد، ضد افسردگی، محافظت کننده عصبی است. محصولات طبیعی مانند کروسین به عنوان یک رویکرد درمانی بالقوه در درمان و پیشگیری از سرطان اهمیت بیشتری پیدا می‌کنند. بیشتر این ترکیبات در مطالعات تجربی و کارآزمایی‌های بالینی با نتایج امیدوار کننده مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۵).

درمان سلول‌های آدنوکارسینوما با کروسین منجر به

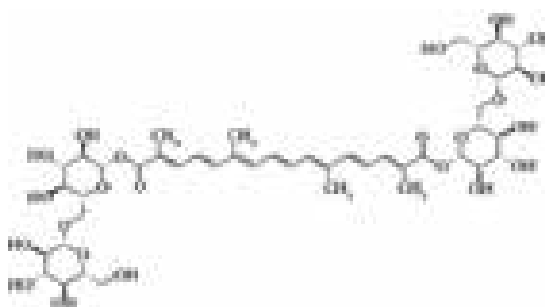
تغییرات فنوتیپی قابل توجهی از جمله انقباض سلولی، واکوئوله شدن سیتوپلاسم و تراکم کروماتین (هسته‌های پیکنوتیک) می‌شود. علاوه بر این، کروسین ممکن است با برهمکنش با توبولین از طریق پلیمریزاسیون میکروتوبول‌ها، تکثیر سلول‌های سرطانی را مهار کند. کروسین می‌تواند رشد سلول‌های کارسینومای فولیکولی غده تیروئید را از طریق حمله به گونه‌های فعال اکسیژن و افزایش فعالیت بالقوه غشای میتوکندری سرکوب کند (۶).

مطالعات مقایسه‌ای نشان داده‌اند که کروسین در مقایسه با اسید گالیک، اسید اسکوربیک و کامفرول دارای فعالیت مهار رادیکال و پتانسیل آنتی‌اکسیدانی بالاتری است (۷). نقش اصلی سم زدایی رادیکال‌های آزاد کروسین به دلیل وجود بخش‌های هیدروکسیل و گلوکز به عنوان اهدا کنندگان بالقوه الکترون است که با رادیکال‌های آزاد واکنش می‌دهند و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی ضروری را فراهم می‌کنند (۸).

کروسین از استری شدن دی ساکراید جنتیوبیوز و اسید دی کروسین ساخته می‌شود. بیوسنتز کروسین در طی مسیر اکسیداسیون گزانتین اتفاق می‌افتد. گلوکوزیل ترانسفرازها کروسین را به کروسین گلیکوزید تبدیل می‌کنند. گلوکوزیلاسیون کروسین باعث بهبود حلالیت در آب و پایداری گلیکوزیدهای کروسین می‌شود که برای خواص دارویی آن‌ها ضروری است (۹).

هنگامی که کروسین به صورت خوراکی مصرف می‌شود، توسط انتروسیست‌ها و میکروبیوتای روده به ترانس کروسین دی گلیکوزیده (شکل زیست فعال زعفران) در دستگاه گوارش هیدرولیز می‌شود. پس از فرآیند گلیکوزیلاسیون، کروسین به سرعت از طریق ورید باب به سیستم گردش خون جذب می‌شود و غلظت پلاسمایی را تأمین می‌کند. در مقابل، تجویز داخل وریدی کروسین، باعث افزایش سطح کروسین در پلاسما نشده که نشان دهنده اهمیت گلیکوزیلاسیون کروسین از طریق دستگاه گوارش است. اگر چه کروسین دارای سرعت انحلال پایین تری است که نیازمند استراتژی‌های مختلف برای بهبود کاربرد آن به عنوان یک ماده فعال بیولوژیکی است. ثابت شده است که کروسین در دوزهای پایین تر (مانند ۲۰ میلی گرم در روز،

یک ماه) ایمن است، با این حال عوارض جانبی خفیفی مانند منومتروراژی، تنگی نفس و بی‌قراری را به دنبال مصرف خوراکی ۳۰ میلی‌گرم در روز کروسین گزارش شده است (۱۰).



شکل ۱. ساختار شیمیایی بیومولکول کروسین

□ زعفران

زعفران یک ادویه غذایی با ارزش است که از گل‌های آن گیاه به دست می‌آید. زعفران در کشورهای مختلفی مانند هند، یونان، اسپانیا، چین و ایران کشت داده می‌شود. گونه‌های کروکوس عمدتاً در شمال آفریقا، اروپای جنوبی و مرکزی و غرب آسیا پراکنده هستند و در باغ‌ها و پارک‌ها به عنوان گیاهان زینتی استفاده می‌شوند، در حالی که زعفران تنها گونه‌ای است که برای اهداف خوراکی کشت می‌شود. استفاده از زعفران، دارای سابقه طولانی است. زعفران علاوه بر استفاده به عنوان ادویه، از دیرباز به خاطر خواص دارویی و رنگ آمیزی‌اش نیز شهرت داشته است. علاقه فزاینده‌ای به اجزای جدا شده زعفران به دلیل عملکرد آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی آن‌ها بر روی سلامت انسان وجود دارد (۱۱). زعفران از زمان‌های قدیم برای مصارف دارویی مورد توجه بوده است. اولین نماد آن تقریباً ۴۰۰۰ سال پیش در برخی از نقاشی‌ها و سرامیک‌های تمدن مینوی در منطقه کرت ظاهر شد. به دلیل طعم متمایز و رنگ زرد-نارنجی آن به عنوان ادویه در غذاهای عربی، اروپایی، هندی و ایرانی کاربرد قدیمی دارد. همچنین در مشروبات الکلی، آب نبات و مکمل‌های غذایی استفاده می‌شود (۱۲). کلاله‌های زعفران به طور گسترده به عنوان یک داروی بومی در سراسر هند استفاده می‌شوند. به عنوان یک عامل

ضد عفونی کننده، ضد درد و خلط آور به عنوان یک آرام بخش اعصاب و محرک برای ایمنی، جریان خون و قاعدگی عمل می‌کند. همچنین در برابر آبله و طیف وسیعی از مشکلات معده مؤثر است. در دوزهای کمتر، این ادویه می‌تواند انقباض رحم را در بارداری تحریک کند، در حالی که در مقادیر قابل توجهی می‌تواند باعث اسپاسم و انقباض عمومی شود. زعفران یک ماده آرایشی طبیعی محبوب در طب ایرانی و هندی برای بهبود رنگ پوست است و به عنوان بخشی از گیاه دارویی عامیانه، پوست بدن را درخشان می‌کند (۱۳).

ترکیبات گیاهی آن، فعالیت‌های دارویی آن‌ها، مسیرهای سیگنالینگ و اهداف مولکولی، توانسته آن را به عنوان یک داروی گیاهی بالقوه بارز نماید. مطالعات بالینی در مورد پتانسیل دارویی آن و مطالعات بالینی درمانی و سمیت زعفران نیز مورد بررسی قرار گرفته است. کاربرد سنتی زعفران از رژیم غذایی و لوازم آرایشی گرفته تا نقش‌های اساسی در پزشکی بسیار متنوع است. به عنوان یک گیاه دارویی ارزشمند، بخشی از درمان‌های جایگزین به شمار می‌رود. مستند شده است که زعفران برای درمان حدود ۹۰ اختلال سلامتی توسط فرهنگ‌های مختلف استفاده شده است (۱۴).

زعفران از دیرباز به عنوان یک داروی عامیانه برای درمان انواع بیماری‌ها و شرایط از جمله بیماری‌های عصبی، اختلالات حافظه، تصلب شرایین، چربی خون، دیابت، فشار خون بالا، زخم و بیماری کبد چرب استفاده شده است. زعفران به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد میکروبی خود به عنوان یک نگهدارنده طبیعی مواد غذایی مؤثر بوده است. زعفران دارای اثرات ضد میکروبی است و می‌تواند از غذاها در برابر حملات میکروبی محافظت کند. گلبرگ گل زعفران سرشار از ترکیبات فنلی است که فعالیت ضد میکروبی و آنتی‌اکسیدانی از خود نشان می‌دهد. کروسین قوی‌ترین عامل ضد باکتری در زعفران به ویژه در برابر باکتری‌های گرم منفی مانند اشریشیا کلی است. فعالیت ضد باکتریایی بالای کروسین به گروه‌های الکلی در ساختار آن نسبت داده می‌شود (۱۵).
رومیان باستان برای جلوگیری از خماری و مسمومیت،

این گیاه را به شراب‌ها اضافه می‌کردند. همچنین در مصر و یونان باستان به عنوان یک داروی گیاهی برای مبارزه با زخم‌های پوستی یا غشاهای مخاطی برای کاهش مشکلات چشمی مانند: درد، عفونت یا آب مروارید و التیام برخی از اختلالات ادراری و قاعدگی استفاده می‌شد. در طب یونانی این ادویه را داروی عفونت ادراری و کلیوی نیز می‌دانند و از آن برای رفع ناراحتی‌های قاعدگی استفاده می‌شود. ترکیب زعفران با عسل، به عنوان مدر مفید است. زعفران برای رفع مشکلات پوستی، آسم، آرتрит و ناراحتی‌های کلیوی و گوارشی نیز توصیه می‌شود. به صورت پودر، این گیاه برای کاربرد خارجی بر روی زخم‌ها، تورم‌ها یا خونریزی‌های شدید مفید است. پودر زعفران برای درمان ضعف بینایی، آب مروارید و نابینایی نیز توصیه می‌شود.

جهت تهیه زعفران، کلاله‌های گل‌ها به طور سنتی هنگام سحر چیده می‌شوند تا تمام عطر و ویژگی‌های ارگانولپتیک آن حفظ شود. سپس کلاله‌ها را در سایه خشک کرده و در نهایت پودر می‌کنند. در میان ترکیبات گیاهی، چندین ترکیب وجود دارد که گمان می‌رود علل شیمیایی تلخی، رایحه و رنگ زعفران باشند. این‌ها در اصل ترپنوئیدها هستند یا تصور می‌شود که از پیش سازهای ترپنوئید مشتق شده‌اند. به طور خاص، این‌ها آپوکاروتنوئیدهایی مانند ترانس کروسستین و اشکال گلیکوزیله آن (کروسین‌ها) می‌باشند که قبلاً به ترتیب یک گلیکوزید مونوترپن و یک مونوترپن بوده‌اند و اعتقاد بر این است که محصولات تخریب گزانتین هستند. به عنوان اجزایی که به رنگ ادویه و اثرات بیولوژیکی نیز کمک می‌کنند، یک سری مشتقات گلیکوزیدی کامفرول و کورسستین وجود دارد. سایر اجزایی که به عطر خاص زعفران کمک می‌کنند، ترکیبات فرار مربوط به ایزوفورون هستند. (۱۶).

بر اساس مطالعات انجام شده فعال‌ترین ترکیبات زعفران عبارتند از: سافرانال، کروسستین، پیکروکروسین و کروسین. ترکیبات جدا شده و عصاره‌های مختلف، کارایی دارویی خود را در سطح مولکولی و مسیره‌های سیگنال دهی در شرایط آزمایشگاهی و درون تنی ثابت کرده‌اند. علاوه بر این، مطالعات سمیت و آزمایش‌های بالینی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته‌اند. چندین اثر فارماکولوژیک از جمله تأثیر بر

سیستم ایمنی برای زعفران و ترکیبات آن نشان داده شده است. از زعفران در طب سنتی برای درمان اختلالات ایمنی و سایر بیماری‌ها نیز استفاده می‌شود. ترکیبات زیست فعال زعفران با استفاده از کاربردهای سنتی برای درمان چندین بیماری، کارایی خود را در تحقیقات فارماکولوژیک مدرن به اثبات رسانده‌اند. با این حال، مطالعات فارماکولوژیک در آینده برای شناسایی مکانیسم‌های اثر جدید، مطالعات فارماکوکینتیک، فرمول‌های دارویی جدید برای انتقال هدف و تداخل احتمالی مورد نیاز است. به طور کلی، به عنوان یک تونیک تقویت کننده که دفاع ایمنی را تحریک می‌کند، توصیه می‌شود و یک عنصر رایج از آماده سازی‌های ترمیمی است که برای بهبود کلی سلامت جسمی و روانی بدن توصیه می‌شود. به عنوان یک داروی ضد عفونی کننده و ضد التهاب، ضد عفونت های باکتریایی و قارچی، التهاب‌ها، نیش حشرات و همچنین الکلیسم، آرتريت و دیابت را التیام می‌بخشد.

اثر زعفران و ترکیبات اصلی آن مانند سافرانال، کروسین و کروسستین بر ایمنی هومورال و پاسخ‌های ایمنی سلولی به عنوان پایه‌های اثرات دارویی آن‌ها نشان داده شد. اثرات گیاه و ترکیبات آن بر سایتوکاین‌های مختلف و سایر نشانگرهای سیستم ایمنی گزارش شده است.

عدم سمیت گیاه و ترکیبات آن بر پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی نیز نشان داده شده است. در نتیجه زعفران و ترکیبات آن به دلیل اثرات تعدیل کننده سیستم ایمنی می‌توانند به عنوان یک درمان مؤثر در بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار بگیرند. خواص درمانی زعفران توسط پزشکان یونانی قرن اول پس از میلاد ثبت شده است. پزشکانی مانند بقراط و پلینی از آن در مواردی مانند مستی بیش از حد، از دست دادن قدرت مردانه و به عنوان یک داروی تقویت کننده جنسی استفاده کرده‌اند. همانطور که اشاره شد طب مدرن نیز به چندین اثر مهم درمانی زعفران اذعان داشته است. خواص دارویی زعفران به واسطه حضور ترکیبات فرار و غیر فرار عطرساز است. کلاله‌های قرمز زعفران ترکیبات زیست فعال مختلفی را انباشته می‌کند که در میان آن‌ها سافرانال، کروسین، کامفرول و پیکرو کروسین هستند. همچنین حاوی بسیاری از اجزای غیر فرار مانند

لیکوپن، آلفا و بتا کاروتن و گزانتین است. تحقیقات انجام شده بر روی خواص فیزیکی شیمیایی و بیوشیمیایی زعفران به همراه زیست فعال بودن ترکیبات آن، نقش زعفران را در فارماکوکینوزی تأیید کرده است. تعداد زیادی مقاله با تمرکز بر سرطان، خواص آنتی اکسیدانی، اثرات آرام بخش، آسیب عصبی منتشر شده است.

زعفران و ترکیبات آن یک درمان مؤثر برای بیماری‌های عروق کرونر، اختلالات عصبی، برونشیت، آسم، دیابت، تب و سرماخوردگی محسوب می‌شود. زعفران یک داروی طبیعی امیدوار کننده در درمان سندروم متابولیک است. همچنین یک آنتی اکسیدان قوی است که در طب عامیانه برای درمان سرماخوردگی، مخملک و آسم استفاده می‌شود. زعفران با استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و التهاب عصبی مقابله می‌کند که ارتباط نزدیکی با شروع و پیشرفت آسیب شناسی‌های اصلی مغز دارد. جالب توجه است که ترکیبات زعفران مانند کروسین، کروسستین و سافرانال بسته به غلظت درون‌زا می‌توانند اثرات آنتی اکسیدانی یا سمی داشته باشند. کروسستین و کاروتن‌ها از اهمیت بالایی برخوردار هستند. توانایی سنتز این ترکیبات در بین گونه‌ها رایج نیست و پیکروکروسین و کروسین فقط در زعفران شناسایی شده‌اند. با توجه به اینکه روش سنتی مصرف زعفران مصرف خوراکی است، ماده محلول در آب، کروسین، عامل فعالیت دارویی زعفران است (۱۷).

بررسی اثرات پریدنتیت بر کلیه‌ها و نقش محافظتی کروسین در آسیب کلیه ناشی از پریدنتیت انجام شد. در ابتدا روی سطوح دندان و پلاک‌های دندان بین دندان‌ها مشاهده می‌شود. شامل گروهی از باکتری‌ها است که در آن، متابولیت‌های پلاک‌های دندان باعث التهاب می‌شوند و منجر به از دست دادن بافت در لثه می‌گردند. در واقع وقتی پلاک‌های دندان وجود ندارد، پریدنتیت وجود ندارد. پلاک در ابتدا نرم است، با گذشت زمان، سفت شده و تشکیل جرم می‌دهد و منجر به یک واکنش زنجیره‌ای خطرناک می‌شود. سطح دندان را زبر و محیطی ایده آل برای رشد باکتری‌ها ایجاد می‌کند. سیستم ایمنی با التهاب لثه که یک التهاب سطحی است به این بیماری پاسخ می‌دهد. این پاسخ از نفوذ باکتری‌ها به بافت‌های عمیق‌تر برای مدتی جلوگیری

می‌کند. اما پس از مدتی، این سد طبیعی نمی‌تواند در برابر حمله مداوم باکتری‌ها بایستد. هنگامی که هیچ اقدامی انجام نمی‌شود، باکتری‌ها وارد بافت‌های عمیق‌تر می‌شوند و التهاب مزمن می‌شود. در التهاب مزمن، پاسخ التهابی حاد منجر به تجمع واسطه‌های پیش التهابی اینترلوکین-۱، اینترلوکین-۶، فاکتور نکروز تومور آلفا در بافت‌ها می‌شود. در نهایت منجر به اختلال در سیستم ایمنی بدن می‌شود، جایی که واکنش التهابی به بافت‌ها آسیب می‌رساند باکتری از طریق لثه‌ها به جریان خون نفوذ کرده و باعث آسیب بیشتری می‌شود.

التهاب‌های مزمن و حاد مختلف ممکن است باعث ایجاد پاسخ التهابی در کلیه شوند. باکتری و محصولات مرتبط می‌توانند به داخل بدن نفوذ کنند و احتمالاً منجر به آسیب‌های اپیتلیال کلیه شود. التهاب طولانی مدت در سطح پایین می‌تواند منجر به بیماری‌های مزمن کلیوی شود. به خصوص در بیماران مرحله نهایی نارسایی کلیه تحت دیالیز، سطح سیتوکین‌های پیش التهابی و ضد التهابی گردش خون سیستمیک به دلیل کاهش کلیرانس کلیوی و بر اساس ترمیم سلول‌های دژنره شده به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱۸).

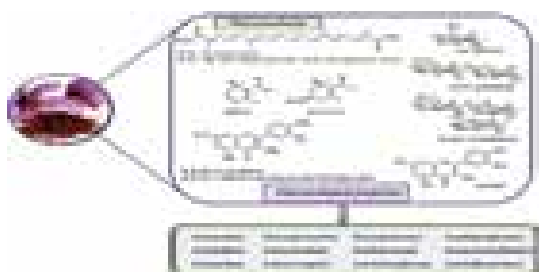
کروم، جزء فعال زعفران دارای خواص ضد التهابی، ضد سرطانی، ضد افسردگی، ضد نورپاتی و آنتی اکسیدانی است و در طب سنتی و مدرن استفاده می‌شود.

❑ فیتوشیمی، فارماکولوژی و کاربردهای بالقوه بالینی زعفران

تعداد زیادی کارآزمایی بالینی برای بررسی اثر بخشی زعفران و اجزای شیمیایی اصلی آن در برابر سایر بیماری‌ها از جمله فشار خون، چربی خون و سرطان و مکانیسم اثر و خواص سم شناسی زعفران، به ویژه تحقیقات برای تعیین دوز مؤثر زعفران و سمیت طولانی مدت آن در داخل بدن مورد نیاز است. در سال‌های اخیر، مطالعات عمیق روی زعفران نشان می‌دهد که زعفران، منبعی غنی از مواد فعال متعدد از جمله کاروتنوئیدها، فلاونوئیدها، ترپنوئیدها، اسیدهای آمینه و آلکالوئیدها است (۱۹). این مواد فعال دارای اثرات دارویی مختلفی مانند ضد



آنتی اکسیدان ها به طور موثری اکسیداسیون رادیکال های آزاد را مهار می کنند و به طور بالقوه می توانند از سرطان، پیری و سایر بیماری ها جلوگیری کنند. بسیاری از محققان خواص آنتی اکسیدانی عصاره ها و متابولیت های ثانویه زعفران را آشکار کرده اند. عصاره متانولی زعفران دارای فعالیت آنتی اکسیدانی بالایی است و کروسین، پیکروکروسین و ساfranalin موجود در زعفران دارای فعالیت پاک کنندگی رادیکالی هستند (۲۱).



شکل ۲. خواص دارویی زعفران و ترکیبات اصلی آن

□ اثر زعفران بر استرس مزمن و آلزایمر

تحقیقات نشان داده است که زعفران از تجمع و رسوب بتا آمیلوئید جلوگیری می کند و بنابراین مانع از مشکلات حافظه کوتاه مدت مشخصه بیماری آلزایمر خفیف تا متوسط می شود.

بیماری پارکینسون با کمبود دوپامین ناشی از عوامل ژنتیکی یا مسمومیت با سرب مرتبط است. تجمع سرب در محیط باعث مسمومیت بدن می شود که عمدتاً بر سیستم اعصاب مرکزی تأثیر می گذارد. زیرا منجر به اختلال ساختاری و عملکردی اعصاب مرکزی می شود و همچنین ممکن است باعث ایجاد بیماری پارکینسون شود. بنابراین، زعفران ممکن است یک فعالیت محافظت کننده عصبی برای اختلالات نورودژنراتیو داشته باشد که به آسیب های دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک، به ویژه بیماری پارکینسون ناشی از فلزات سنگین اشاره دارد (۲۲).

استرس اکسیداتیو در اعصاب مرکزی با بیماری های نورودژنراتیو مرتبط است. کروسین می تواند سیستم

اضطراب، ضد التهاب، آنتی اکسیدان، ضد ویروسی، ضد تومور، کاهش قند خون، کاهش چربی خون و تقویت حافظه هستند. زعفران همچنین پتانسیل هایی را در درمان بیماری های قلبی عروقی، اختلالات روانی، بیماری های عصبی، تصلب شرایین، اختلالات یادگیری و حافظه، افسردگی، دیابت و سرطان نشان داده است. فعالیت های ضد تکثیر و سیتوتوکسیک زعفران و ترکیبات کاروتنوئیدی آن در رشد سلول های بدخیم انسانی و مدل های حیوانی مشخص شده است. زعفران و ترکیبات آن می توانند DNA و RNA را بدون هیچ تأثیری بر سنتز پروتئین در سلول های تومور مهار کنند. اثر ضد توموری زعفران و ترکیبات آن به دلیل اثر حذف رادیکال های آزاد همراه با برهمکنش با توپوایزومراز ۲ است. هنگامی که زعفران با سیستئین و ویتامین E استفاده می شود، اثر محافظتی در برابر سمیت سیس پلاتین اعمال می کند. زعفران می تواند اثر سایر عوامل ضد سرطانی را از طریق مهار تشکیل کلنی و سنتز اسید نوکلئیک تقویت کند. تحقیقات نشان داده عصاره آبی زعفران، همچنین سرطان کبد ناشی از دی متیل نیتروزامین را از طریق القای آپوپتوز، مهار تکثیر سلولی، استرس اکسیداتیو و التهاب کاهش می دهد. از این رو زعفران به طور گسترده در پزشکی، بهداشت و درمان، کشاورزی، مواد غذایی، آرایشی و بهداشتی و بسیاری دیگر از حوزه های تقاضای بازار استفاده می شود و در حالی که عرضه آن با کمبود مواجه است، قیمت ها همچنان افزایش می یابد. امروزه زعفران یکی از کانون های توسعه طب سنتی چینی در چین است و تحقیقات در مورد زعفران عمیق تر می شود (۲۰).

کاروتنوئیدها دسته ای از رنگدانه های طبیعی مهم هستند که در رنگدانه های قرمز، نارنجی-قرمز یا زرد گیاهان عالی، جلبک ها، قارچ ها و حیوانات وجود دارند. زعفران به دلیل دارا بودن مقدار زیادی کاروتنوئید، یک رنگ شناخته شده در مواد غذایی است. کاروتنوئیدهای موجود در زعفران دارای فعالیت های زیستی مختلفی مانند فعالیت های آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و تعدیل کننده سیستم ایمنی هستند. به طور قابل توجهی، کروسین، کروسین و پیکروکروسین محافظت از قلب را نشان می دهند.

آنتی اکسیدانی را تقویت کرده و اسید تیوباربیتوریک را کاهش دهد، بنابراین اثرهیدروکسی دوپامین را که در ایجاد بیماری پارکینسون نقش دارد، مهار می‌کند و همچنین استفاده از دوپامین را کاهش می‌دهد. در موش‌ها، زعفران همچنین در برابر بیماری پارکینسون ناشی از متیل فنیل تتراهیدروپیریدین اثر بخشی نشان داده، زیرا پیش درمانی با زعفران از سلول‌های دوپامینرژیک محافظت می‌کند. سافرانال دارای اثرات محافظت کننده عصبی بر روی نشانگرهای آسیب اکسیداتیو در بافت هیپوکامپ در موش‌های ایسکمیک است. سافرانال محتوای خارج سلولی اسیدهای آمینه تحریک کننده، گلوتامات و آسپاراتات را در هیپوکامپ موش‌های بیهوش شده تحت درمان با اسید کاینیک کاهش می‌دهد. کروسیتین می‌تواند مراحل اولیه آپوپتوز را مهار کند و رگ زایی را در مرحله تحت حاد القا کند. نشان داده شده است که کروسیتین می‌تواند ظرفیت آنتی اکسیدانی در مغز را تقویت کند و از سمیت عصبی ناشی از ۶ هیدروکسی دوپامین جلوگیری نماید (۲۳).

□ کروسین و خواص ضد التهاب آن

گونه‌های اکسیژن فعال مانند مولکول‌های واکنش پذیری چون آب اکسیژنه و مولکول اکسیژن و نیتروژن اکسید، محصولات طبیعی متابولیسم سلولی هستند که قادر به تغییر تعادل ردوکس می‌باشند. گونه‌های اکسیژن فعال و التهاب دو فاکتور مهم در بیماری‌های بیماری‌های انسانی شناخته می‌شوند. گونه‌های اکسیژن فعال نقش‌های فیزیولوژیک متنوعی را در بیان ژن، پردازش، سیگنالینگ و دفاع سلولی در برابر پاتوژن‌های مهاجم بیرونی ایفا می‌کنند. این شرایط پاتولوژیکی زمانی رخ می‌دهد که رادیکال‌های آزاد بیش از حد تولید شده و بر سیستم دفاعی ذاتی آنتی اکسیدانی غلبه کنند (۲۴).

کروسین با مهار گونه‌های اکسیژن فعال، آبشارهای التهابی را مسدود می‌کند. التهاب یک فرآیند دفاعی در برابر بیماری‌ها و فاکتورهای خارجی اعم از باکتری‌ها و ویروس‌ها است. میتوکندری به عنوان محل اصلی تولید انرژی نقش مهمی را در استرس‌های اکسیداتیو و التهاب دارد.

میتوکندری به عنوان بخش مهمی از ایمنی ذاتی است و التهاب و اختلال میتوکندری می‌تواند به عنوان یک عامل بیماری‌زای حیاتی برای چندین بیماری در نظر گرفته شود. از جمله بیماری‌های عصبی، التهاب مزمن، سرطان و اختلالات متابولیک و روماتوئیدی. هدف قرار دادن فرآیند التهاب و استرس اکسیداتیو می‌تواند در کاهش شدت آن و بروز بیماری‌ها مؤثر باشد.

التهاب و آشفتگی میتوکندری را می‌توان به عنوان یک ابزار بیماری‌زای حیاتی برای چندین بیماری که بر اساس التهاب مزمن طبقه بندی می‌شوند، از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو، سرطان، آرتریت روماتوئید و اختلالات متابولیک در نظر گرفت. هدف قرار دادن فرآیند التهاب و استرس اکسیداتیو می‌تواند در کاهش شدت و بروز بیماری‌ها مؤثر باشد. شواهد زیادی نشان می‌دهد که گیاهان دارویی به دلیل سمیت کم و اثربخشی نسبتاً قوی، اثرات درمانی متعددی در اختلالات مختلف دارند، کاندیدای مناسب و راهبردی مفید برای مقابله با بیماری‌های مختلف هستند. به عنوان مثال، اثرات مثبت ترکیبات فنلی، فلاونوئیدها مانند کوئرستین، کاروتنوئیدها و آلکالوئیدها (شامل کروسین، کپسایسین) و عصاره زنجبیل در سرطان کبد توسط چندین مطالعه تأیید شده است (۲۵).

□ کروسین و استرس اکسیداتیو

کروسین، استرس اکسیداتیو را عمدتاً از بین بردن رادیکال‌های آزاد و تحریک بیان آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و کاهش مالونیل آلدهید و لیپیدهای غشای پراکسید شده تعدیل می‌کند.

مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از عوامل آنتی اکسیدانی طبیعی مانند کروسین، عملکرد نادرست ناشی از استرس اکسیداتیو را تعدیل می‌کند. طبق مطالعات انجام شده کروسین از طریق مسیرهای سیگنال دهی در اندوتلیوم، اختلال عملکردی میتوکندری را بهبود می‌بخشد که منجر به کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌شود (۲۶).

کروسین در برابر فیبروز ریوی ایدیوپاتیک نیز نقش محافظتی دارد. سلول‌ها دارای چندین سیستم آنتی



□ اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی کروسین

بر کووید

بیماری همه گیر تنفسی کووید-۱۹ که به عنوان مهم ترین بیماری همه گیر قرن بیست و یکم شناخته می شود، یک بیماری عفونی ناشی از سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا است. در طول عفونت کووید، سلول های ایمنی بیش از حد فعال می شوند و منجر به تولید بیش از حد سایتوکین های التهابی می شود. در سطح سلولی، ویروس کرونا ممکن است باعث تولید بیش از حد گونه های فعال اکسیژن و عدم تعادل ردوکس، پراکسیداسیون لیپیدی، فعال شدن منافذ انتقال نفوذ پذیری میتوکندری، مرگ سلولی و واکنش التهابی مضر که منجر به نارسایی در چندین اندام مانند ریه شود. در این راستا زعفران به عنوان یک داروی گیاهی سنتی برای درمان سرفه، آسم، اختلالات گوارشی، آمنوره و ناراحتی های قلبی عروقی و ایمنی استفاده می شود. کروسین اثرات ضد کرونا را به روش های مختلف از جمله اثرات ضد التهابی و ضد اکسیداتیو اعمال می کند. استرس اکسیداتیو با تولید بیش از حد واسطه های التهابی و آپوپتوز سلولی، نقش اصلی را در پاتوژنز عفونت کووید-۱۹ ایفا می کند.

زعفران قرن هاست که برای درمان تب، برونشیت، سرماخوردگی و سایر اختلالات ایمنی و تنفسی استفاده می شود. نقش بالقوه زعفران در طول و بعد از عفونت کووید-۱۹ با تمرکز بر عملکردهای سیستم ایمنی، تنفسی، کلیوی و قلبی عروقی مورد بحث قرار می گیرد. به عنوان یک مکمل غذایی یا دارویی، می تواند شدت علائم کووید را در بیماران کاهش دهد. خواص ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و سایر خواص دارویی که به ترکیبات زیست فعال زعفران نسبت داده می شود می تواند در استراتژی های مدیریت قبل و بعد از عفونت کمک کند. ناهنجاری های مرتبط با بازماندگان کووید شامل اضطراب، افسردگی، اختلالات خواب و اختلال استرس پس از سانحه است. زعفران به دلیل خاصیت ضد افسردگی خود می تواند به مدیریت این ناهنجاری های پس از بستری (تحت حاد و مزمن) نیز کمک کند. این می تواند به افراد عادی کمک کند تا ایمنی را تقویت کنند و افسردگی، استرس و اضطراب ناشی از قرنطینه طولانی مدت و انزوا را مدیریت کنند (۲۹).

اکسیدانی برای ایجاد تعادل بین اکسیدان ها و آنتی اکسیدان ها هستند یا با کاهش مستقیم تشکیل اکسیدان ها و سم زدایی متابولیت های فعال یا با تنظیم غیر مستقیم سیستم های دفاعی آنتی اکسیدانی. دو مکانیسم اصلی عملکرد کروسین در از بین بردن رادیکال های آزاد عبارتند از: انتقال اتم اکسیژن و انتقال تک الکترون. در مکانیسم انتقال اتم اکسیژن، کروسین با انتقال اتم هیدروژن به رادیکال های آزاد، رادیکال های آزاد را غیرفعال می کند.

در مکانیسم دیگر، کروسین با اهدای الکترون به رادیکال های آزاد، رادیکال های آزاد را خنثی می کند. نقش آنتی اکسیدانی کروسین در چندین بافت بدن مانند کلیه، طحال، کبد، پانکراس، مغز، سلول های ماهیچه ای، مفاصل و غضروف ثابت شده است. بنابراین، کروسین دارای نقش آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد آترواسکلروتیک، ضد تشنج، ضد فشار خون، ضد درد، ضد افسردگی، محافظت کننده عصبی و سیتوتوکسیک است (۲۷).

□ اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی کروسین

بر روی سلول های بنیادی

وقتی صحبت از تحقیق در مورد سلول های بنیادی می شود، توجه به عوامل بهبود تمایز سلول های بنیادی به دودمان سلولی بسیار مهم و قابل توجه است. اثرات کروسین بر تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول های بنیادی مزانشیمی، سلول های بنیادی پالپ دندان انسانی و سلول های بنیادی عصبی اخیراً گزارش شده است. در این راستا، تحقیقاتی در دو مقاله نشان داد که کروسین تمایز سلول های بنیادی تاج های عصبی اپیدرمی را افزایش می دهد. بنابراین، این عامل درمانی می تواند پتانسیل تمایز این سلول های بنیادی را در سلول درمانی اختلالات عصبی بهبود بخشد. مقاله جالبی در مورد اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی کروسین بر روی سلول های بنیادی مزانشیمی منتشر شده است که در آن اشاره شده کروسین بیان سایتوکین های ضد التهابی و فاکتورهای ضد اکسیداتیو را در دوزهای پایین افزایش می دهد و سایتوکین های التهابی را در دوزهای بالاتر کاهش می دهد (۲۸).

□ کروسین و دیابت

سلول‌های بتا تولید کننده انسولین باعث افزایش قند خون می‌شوند. رادیکال‌های آزاد از طریق فعال کردن فاکتورهای رونویسی در ماکروفاژها بر سلول‌های بتا تأثیر می‌گذارند. کروسین هیپرلیپیدمی را کاهش می‌دهد که نشان می‌دهد ممکن است با کاهش استرس اکسیداتیو و دیس لیپیدمی به جلوگیری از مشکلات قلبی عروقی مرتبط با دیابت کمک کند. کروسین می‌تواند سیتوکین‌های پیش التهابی را سرکوب کند که نشان دهنده اثر درمانی کروسین در درمان دیابت است (۳۰). دیابت با زوال شناختی مرتبط است و از این نظر کروسین نقش حیاتی در اقدامات محافظتی عصبی از خود نشان می‌دهد، تجویز کروسین در موش‌های دیابتی می‌تواند اثر محافظتی بر یادگیری فضایی و نقص حافظه داشته باشد. اگرچه کروسین با تعدیل سطوح نیتریک اکسید می‌تواند کمبود حافظه را بهبود بخشد.

بیماری نفروپاتی دیابتی، یکی از شایع‌ترین عواقب دیابت است. شرایطی مانند حضور گونه‌های فعال اکسیژن بیش از حد، هیپرگلیسمی، لیپوپروتئین با چگالی کم اکسید شده، می‌تواند به اندوتلیوم آسیب برساند و عملکرد اندوتلیال را مختل کند که منجر به طیف گسترده‌ای از بیماری‌های انسانی، از جمله مشکلات عروقی دیابتی، فشار خون، نارسایی مزمن کلیوی می‌شود. کروسین از طریق کاهش گونه‌های اکسیژن فعال تولید شده می‌تواند عملکرد میتوکندری را در دیابت بهبود بخشد. زعفران از طریق کاهش سطح بیان برخی از واسطه‌های التهابی، سطح گلوکز، وضعیت التهاب را در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم تعدیل می‌کند. بررسی‌های بیشتر برای تأیید اثرات مثبت زعفران به عنوان یک درمان مکمل برای بیماران دیابت نوع ۲ ضروری است.

□ کروسین و اثرات آن بر کلیه

کروسین اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی روی کلیه دارد. نفروپاتی دیابتی یکی از مهم‌ترین عوارض دیابت نوع ۲ است.

استرس اکسیداتیو و سایتوکاین‌های التهابی نقش ضروری را در ایجاد و پیشرفت نفروپاتی دیابتی دارند. با وجود اتخاذ درمان‌های مناسب، بسیاری از این بیماران به مرحله نهایی بیماری کلیوی پیشرفت می‌کنند.

دیابت یک بیماری متابولیک است که با قند خون بالا مشخص می‌شود و می‌تواند منجر به آسیب مزمن به قلب، عروق خونی و اعصاب شود. مطالعات نشان داده است که زعفران ممکن است عوارض دیابت را کاهش دهد. مطالعات بالینی نشان داده است که زعفران می‌تواند به میزان قابل توجهی دور کمر و سطح گلوکز ناشتا را کاهش دهد و مصرف زعفران ممکن است میوکارد را از صدمات محافظت کند.

دیابت یکی از اصلی‌ترین دلایلی است که با اختلال در کنترل کلسیم، اختلال عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو و التهاب، به اختلال عملکرد قلب کمک می‌کند. کروسین نقش محافظتی در میوسیت‌های قلبی جدا شده در معرض غلظت بالای گلوکز از طریق تأثیرگذاری بر مسیرهای اتوفژی و آپوپتوز دارد. لازم به تأکید است که این نتایج نشان می‌دهد که کروسین از طریق مهار آپوپتوز و عادی سازی اتوفژی در میوسیت‌های قلبی می‌تواند عملکرد قلب را در بیماران دیابتی بهبود بخشد (۲۹).

□ اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی کروسین بر دیابت

در دیابت گونه‌های فعال اکسیژن در انواع بافت‌ها تشکیل می‌شود. فرآیند گلیکوزیلاسیون غیرآنزیمی، واکنش‌های الکتروشیمیایی در میتوکندری منجر به تولید رادیکال‌ها در سلول‌ها می‌شود. به دلیل آسیب پذیری سلول‌های بتای پانکراس در برابر گونه‌های فعال اکسیژن، آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در سطح پایینی بیان می‌شوند.

مقاومت به انسولین و اختلال سلول‌های بتای پانکراس از ویژگی‌های کلیدی دیابت نوع ۲ است. شرایط دیابتی باعث ایجاد مقاومت به انسولین در انواع بافت‌های هدف انسولین از جمله کبد، ماهیچه و چربی می‌شود. هنگامی که انسولین با گیرنده انسولین در سطح سلول تعامل می‌کند، گیرنده انسولین و بسترهای آن فسفریله می‌شوند و مسیرهای سیگنال دهی انسولین متعدد را فعال می‌کنند.

دیابت نوع ۱ یک نوع بیماری التهابی مزمن است. در این بیماری متابولیک، سلول‌های لنفوسیت تی و سلول‌های مونوسیتی به جزایر پانکراس نفوذ می‌کنند و با تخریب





نشان داده که کروسین پس از تجویز خوراکی به سختی در گردش خون جذب می‌شود. اما کروسین می‌تواند در دستگاه گوارش به کروستین تبدیل شود و قرار گرفتن در معرض کروستین در پلاسما ۵۶ تا ۸۱ برابر بیشتر از کروسین است. اما، پس از تجویز داخل وریدی کروسین، کروستینی در پلاسما مشاهده نشده است (۳۳).

اندازه‌گیری متابولیسم کروسین در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که کروسین می‌تواند به راحتی توسط فلور روده به کروستین گلیکوزیده شود، در همین حال کروستین نیز توسط فلور روده متابولیزه می‌شود. مقدار باقی مانده پس از تعامل با فلور روده به مدت ۲ ساعت نشان می‌دهد که کروسین خوراکی عمدتاً به شکل کروستین دفع می‌شود که نشان می‌دهد در شرایط آزمایشگاهی سیستم متابولیک توانایی خوبی برای پیش بینی فعالیت متابولیک فلور روده بعد از تجویز خوراکی در داخل بدن دارد. طبق آزمایش‌هایی بر روی موش‌ها، پس از تجویز خوراکی کروسین به دلیل جذب ضعیف آن توسط انتروسیت‌ها بخش قابل توجهی از کروسین‌ها در روده رها شد و در آنجا مستقیماً توسط فلور روده به کروستین متابولیزه شد (۳۴).

□ کروسین و سکنه قلبی

کروسین اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی بر سیستم قلبی عروقی دارد.

فشار خون بالا یک عامل خطر اصلی قلبی عروقی با شیوع افزایشی است. فشار خون بالا را می‌توان با دارو کنترل کرد، اما از داروهای طبیعی با اثرات ثابت شده ضد فشار خون نیز به عنوان درمان کمکی استفاده می‌شود. گزارش شده است که عصاره آبی کلالة زعفران اثر ضد افزایش فشار خون دارد. عصاره آبی گلبرگ زعفران فشار خون را از طریق اثر مستقیم آن بر خود قلب یا مقاومت کلی محیطی یا هر دو کاهش می‌دهد. مطالعه دیگری نشان داد که زعفران با حفظ همودینامیک و عملکرد بطن چپ اثر محافظتی قابل توجهی از قلب دارد.

اثر محافظتی قلبی کروستین در برابر هیپرتروفی قلبی ناشی از نورایی نفرین با اثرات تعدیل آن در فعالیت‌های آنزیمی آنتی‌اکسیدانی درون‌زا مرتبط است. با این حال،

کروسین، یک ترکیب طبیعی موجود در زعفران، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد فیبروتیک و ضد التهابی است. کروسین اثرات درمانی مشاهده شده‌ای در کاهش عوارض نوروپاتی دیابتی دارد. کروسین ممکن است مکمل ایمن و بالقوه برای درمان‌های مرسوم برای بیماران نوروپاتی دیابتی باشد. نوروپاتی دیابتی از دلایل اصلی بیماری‌های کلیوی است (۳۱).

کروم، جزء فعال زعفران دارای خواص ضد التهابی، ضد سرطانی، ضد افسردگی، ضد نوروپاتی، آنتی‌اکسیدانی است و در طب سنتی و مدرن استفاده می‌شود (۳۲).

□ کروسین و سکنه مغزی

سکنه مغزی (آپوپلکسی مغزی) یک بیماری جدی عروق مغزی و دومین علت مرگ و میر است. شیوع سکنه مغزی در کشورهای مختلف و در اقیانوسیه، آسیا، شمال آفریقا و بخش‌هایی از آمریکا بالاست.

با توجه به محدودیت‌های درمان، تلاش برای کشف، توسعه و تحقیق و اجرای درمان‌های جدید برای ایسکمی مغزی تعدادی از مواد طبیعی و داروهای گیاهی سنتی به طور بالقوه مورد بررسی قرار گرفته است. هیچ داروی خوراکی جایگزینی وجود ندارد، به ویژه برای بیمارانی که قبلاً حوادث عروقی ایسکمیک داشته‌اند. داروهای طبیعی به عنوان منابع عالی برای توسعه داروهای مدرن عمل می‌کنند. زعفران با استفاده از تاریخ طولانی برای فواید عروقی قلب و مغز آن تأیید شده است. با توجه به اینکه روش سنتی مصرف زعفران مصرف خوراکی است، ماده محلول در آب، کروسین، عامل فعالیت دارویی زعفران است. با این حال، پس از انجام آزمایش‌هایی تنها سطوح کمی از کروسین در گردش خون سیستمیک پس از تجویز خوراکی یافت شده است.

کروسین با سرکوب استرس اکسیداتیو مغزی و افزایش ظرفیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در مغز، اثرات محافظتی در برابر آسیب خون‌رسانی مجدد ایسکمیک مغزی دارد.

کروستین در واقع متابولیت کروسین می‌باشد و ممکن است جزء فعالی باشد که به طور بالقوه مسئول اثرات فارماکولوژیک کروسین است. مطالعات فارماکوکینتیک

هم افزایی بین تمام این اجزای زیست فعال به طور قابل توجهی ظرفیت آنتی اکسیدانی زعفران را تقویت می‌کند. اثر ضد آریتمی زعفران، نقش مهمی در بازسازی الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی در طی فیبریلاسیون دهلیزی ایفا می‌کند. در بیماران مبتلا به بیماری ایسکمیک قلبی، کروسین نیز می‌تواند برای پیشگیری یا درمان آریتمی استفاده شود.

آسیب میوکارد و آریتمی با افزایش سطح مالون دی‌آلدئید، کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی، تجمع رادیکال‌های آزاد و تأثیر بر کانال‌های یونی کلسیم همراه است. مهار آدنوزین دی فسفات و تجمع پلاکتی ناشی از کلژن توسط کروسین از طریق مهار افزایش یون کلسیم در پلاکت‌های تحریک شده نیز به صورت وابسته به دوز گزارش شده است. اثر محافظتی قلبی پیشنهادی مکانیسم زعفران فعالیت آنتی اکسیدانی، بازیابی و تنظیم مثبت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی، به عنوان مثال، گلوکاتیون پراکسیداز، با مهار کانال‌های کلسیم قلبی است.

کروسین آسیب‌های ایسکمیک/خون رسانی مجدد قلب را تعدیل می‌کند. یکی از شایع‌ترین بیماری‌های قلبی عروقی، ایسکمیک قلبی ناشی از تنگی عروق کرونر است که نتیجه محدودیت جریان خون میوکارد و کمبود اکسیژن قلب است. با توجه به مطالعات، مشخص شده است که پرفیوژن پس از ایسکمیک حاد میوکارد، نقش محوری در زنده ماندن، نجات و حفظ عملکرد سلول‌های ایسکمیک قلب را ایفا می‌کند، در حالی که خون رسانی مجدد با تحریک یک شروع ناگهانی واکنش‌های اکسیداتیو و التهاب موضعی، اثر مخربی بر سلول‌ها دارد و در نهایت به آپوپتوز و نکروز کاردیومیوسیت‌ها در جریان خون رسانی مجدد کمک می‌کند. در مطالعه‌ای ضمن استفاده از رژیم غذایی پرچرب در موش‌ها مشاهده کردند کروسین ضمن کاهش ضخامت در دیواره آئورت، همچنین پروفایل لیپیدی را تغییر داد و شاخص آروژنیک، شاخص خطر کرونری را کاهش داد.

عصاره زعفران و ساfranال برای تحریک گیرنده‌های بتا ۲ آدرنرژیک گزارش شده است. همچنین، ساfranال می‌تواند به عنوان یک مسدود کننده گیرنده موسکارینی عمل کند و زعفران اثر مهاری یا حتی آنتاگونیستی بر گیرنده‌های

هیستامین دارد. کروسین و ساfranال دارای ویژگی‌های تعدیل کننده فشارخون هستند، اما مکانیسم اثر هنوز تحت بررسی است. کروسین و ساfranال اثر کاهش فشار خون را به صورت وابسته به دوز نشان دادند.

نتایج یک مطالعه حیوانی و آزمایشگاهی نشان داد که کروسین در پیشگیری از آسیب‌های ایسکمیک خون رسانی مجدد به ترتیب قادر به سرکوب آریتمی‌های بطنی و تقویت سیستم آنتی اکسیدانی در بافت قلب است. اثرات ضد آترواسکلروتیک زعفران عمدتاً به دلیل کروسین مشاهده شد که باعث کاهش سطح نشانگرهای قلبی مانند لاکتات دهیدروژناز و کراتین کیناز شد و علاوه بر افزایش پتانسیل میتوکندری در میوسیت‌های قلبی تحت درمان با نورآدرنالین. تجویز کروسین به طور قابل توجهی رسوب کلسترول تام را در آئورت، آتروما، سلول‌های کف و ضایعات آترواسکلروتیک در حیوانات تغذیه شده با کروسین کاهش داد. یک مکانیسم احتمالی درگیر به دلیل سرکوب فاکتور هسته‌ای است. این اثر ضد آترواسکلروتیک کروسین نیز به فعالیت آنتی اکسیدانی آن نسبت داده شده است که سطوح مالونین ناشی از رادیکال‌ها را کاهش می‌دهد. در مطالعه دیگری، کروسین سطح کلسترول تام در خون را کاهش و در نتیجه خطر تصلب شرایین و حملات قلبی را کاهش داد. این اثر ممکن است به دلیل تقویت گردش خون باشد. کروسین به طور چشمگیری فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی را افزایش داده و غلظت سرمی آنزیم‌های کبدی و قلبی را کاهش می‌دهد. کروسین همچنین اختلالات هیستوپاتولوژیک را مهار می‌کند (۳۴).

□ اثر بر ایسکمیک میوکارد

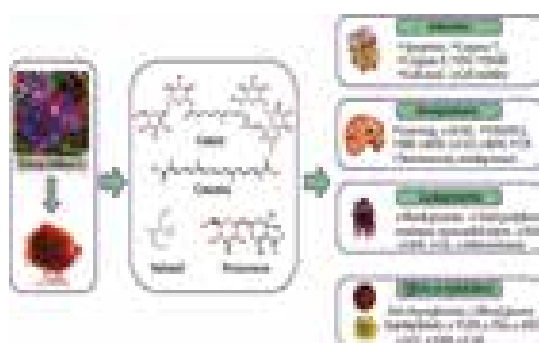
در مدل موش صحرایی انفارکتوس میوکارد، اثر پیشگیرانه وابسته به دوز زعفران را از طریق بررسی‌های هیستوپاتولوژیک و فراساختاری مشاهده کرده‌اند. در ضمن، دیده شده که کروسین داخل وریدی، آسیب میوکارد و سطح لاکتات دهیدروژناز و کراتین کیناز را کاهش داد (۳۵). مطالعات نشان می‌دهند که در نتیجه پیش تیمار کروسین، سطح بیان نیتریک اکسید سنتاز در میوسیت‌های قلبی و اندوتلیوم افزایش یافت. علاوه بر این، مطالعه دیگری گزارش



دارند و بنابراین تخمین کمی آن‌ها دشوار است. برای اولین بار یک روش HPLC مبتنی بر کروستین برای ارزیابی محتوای کروسین کل زعفران و در نتیجه تجزیه و تحلیل کیفیت زعفران ایجاد شده است. رویکرد حاضر شامل تبدیل با واسطه قلیایی کروسین‌ها به کروسستین در مواد خام و به دنبال آن تخمین کمی کروسستین تشکیل شده در محل با تجزیه و تحلیل HPLC است. پروتکل منحصر به فرد و کارآمد برای تهیه کروسستین با درجه خلوص تحلیلی بالا به طور مستقیم از زعفران نیز ایجاد شده است. این یک راه ساده و کارآمد برای بررسی کیفیت زعفران / محصولات حاوی زعفران است (شکل ۳) (۳۶).



شکل ۳. راهی آسان برای هیدرولیز، پیش تغلیظ و تثبیت شیمیایی کروسستین از پودر زعفران



شکل ۴. نقش ترکیبات گیاهی گیاهان کروکوس در مدیریت دارویی اختلالات مختلف و مکانیسم‌های احتمالی اثر

داد که کروسین با تعدیل فعال سازی پروتئین کیناز-B اتوفازای را در طول ایسکمی بهبود می‌بخشد. ورزش نیز رگ زایی قلب را تقویت می‌کند و مطالعات بیشتر در مورد مکانیسم کروسین و یا کروسین در ترکیب با ورزش بر روی رگ زایی قلب ممکن است مبنایی برای توسعه رویکردهای درمانی یا پیشگیرانه جدید برای غلبه بر برخی بیماری‌های قلبی عروقی باشد (۳۵).

روش اندازه گیری کروسین‌ها

اگر چه مطالعات نشان داده است که کروسستین و کروسین‌های زعفران دارای عملکردهای بیولوژیکی مختلفی هستند، اما هنوز به مسائل مربوط به نحوه مصرف زعفران، جذب و متابولیسم کاروتنوئیدهای زعفران در انسان پاسخی داده نشده است. یک روش کروماتوگرافی مایع فاز معکوس ایزوکراتیک برای تعیین کروسستین در پلاسما توسعه و اعتبارسنجی شده است. نمونه‌ها با استخراج فاز جامد آماده می‌شوند و بر روی ستون کروماتوگرافی با فاز متحرک متشکل از متانول-آب-تری فلئوئورواستیک اسید کروماتوگرافی می‌گردند. ویژگی، دقت و پایداری با نمونه‌های پلاسمای مشخص قابل قبول بود. روش توسعه یافته برای تعیین سطح کروسستین در پلاسمای چهار انسان داوطلب سالم قبل و بعد از مصرف یک فنجان چای زعفران استفاده شده است.

تجزیه و تحلیل شیمیایی زعفران با تخمین کروسستین بر اساس HPLC

کروسین‌ها گروه منحصر به فردی از آپوکاروتنوئیدهای فوق‌العاده آبدوست هستند که اجزای اصلی زعفران هستند. کروسستین یک آگلیکون از کروسین است که به طور طبیعی در زعفران وجود دارد و در سیستم بیولوژیکی به عنوان یک متابولیت فعال زیستی از طریق برش هیدرولیتیک کروسین‌ها تولید می‌شود. کروسین‌ها ناپایدار هستند و تمایل به ایزومریزاسیون

References:

- 1-Yingran Liang a, Bin Zheng a, Jinghan Li b, Jing Shi c, Li Chu a, d, Xue Han a, Xi Chu c, **, Xuan Zhang b, ***, Jianping Zhang” Crocin ameliorates arsenic trioxide-induced cardiotoxicity via Keap1-Nrf2/ HO-1 pathway: Reducing oxidative stress, inflammation, and apoptosis “Biomedicine & Pharmacotherapy,131(2020)110713.
- 2- Sepideh Bastani a, I, Vahid Vahedian b, I, Mohsen Rashidi c, d, Amirabbas Mir e, Sepideh Mirzaei f, Iraj Alipourfard g, Farhad Pouremamali h, Hamidreza Nejabati i, Jamileh kadhoda j, Nazila Fathi Maroufi i,*, Maryam Akbarzadeh k,” An evaluation on potential anti-oxidant and anti-inflammatory effects of Crocin” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153(2022)113297.
- 3- Ahmed E. Khodirb, Eman Saïda, *, Hoda Atifc, Hassan A. EIKashefa, b, Hatem A. Salem.” Targeting Nrf2/HO-1 signaling by crocin: Role in attenuation of AA-induced ulcerative colitis in rats. “*Biomedicine & Pharmacotherapy*,110(2019)389-399.
- 4- Yu Yuana, Xiaosong Shana, Weidong Mena, Hexin Zhaib, Xiaoxia Qiaoa, Lianting Genga, Chunhui Lia, “The effect of crocin on memory, hippocampal acetylcholine level, and apoptosis in a rat model of cerebral ischemia” *Biomedicine & Pharmacotherapy*,130(2020)110543.
- 5- Shufen Han a, b, Ruijuan Song b, Yifei Cao a, Xiao Yan a, Hui Gao b, Fuzhi Lian.” Crocin mitigates atherosclerotic progression in LDLR knockout mice by hepatic oxidative stress and inflammatory reaction reduction, and intestinal barrier improvement and gut microbiota modulation” *Journal of Functional Foods* 96 (2022) 105221.
- 6- Zhang Y, Zhu M, Krishna Mohan S, Hao Z. Crocin treatment promotes the oxidative stress and apoptosis in human thyroid cancer cells FTC-133 through the inhibition of STAT/JAK signaling pathway. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021 Jan;35(1): e22608. Doi: 10.1002/jbt.22608. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32886819.
- 7- Milani A, Basirnejad M, Shahbazi S, Bolhassani A. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *Br J Pharmacol*. 2017 Jun;174(11):1290-1324. Doi: 10.1111/bph.13625. Epub 2016 Oct 29. PMID: 27638711; PMCID: PMC5429337.
- 8- Milani A, Basirnejad M, Shahbazi S, Bolhassani A. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *Br J Pharmacol*. 2017 Jun;174(11):1290-1324. Doi: 10.1111/bph.13625. Epub 2016 Oct 29. PMID: 27638711; PMCID: PMC5429337.
- 9- Radmanesh E, Dianat M, Badavi M, Goudarzi G, Mard SA, Radan M. Protective effect of crocin on hemodynamic parameters, electrocardiogram parameters, and oxidative stress in isolated hearts of rats exposed to PM10. *Iran J Basic Med Sci*. 2022 Apr;25(4):460-467. Doi: 10.22038/IJBMS.2022.61163.13533. PMID: 35656072; PMCID: PMC9150812.
- 10- Zhang Y, Geng J, Hong Y, Jiao L, Li S, Sun R, Xie Y, Yan C, Aa J, Wang G. Orally Administered Crocin Protects Against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury Through the Metabolic Transformation of Crocetin by Gut Microbiota. *Front Pharmacol*. 2019 Apr 30; 10:440. Doi: 10.3389/fphar.2019.00440. PMID: 31114499; PMCID: PMC6502977.
- 11- Munirah MP, Norhayati MN, Noraini M. Crocus Sativus for Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 16;19(18):11658. Doi: 10.3390/ijerph191811658. PMID: 36141931; PMCID: PMC9517076.
- 12- Moshiri M, Vahabzadeh M, Hosseinzadeh H. Clinical Applications of Saffron (Crocus sativus) and its Constituents: A Review. *Drug Res (Stuttg)*. 2015 Jun;65(6):287-95. Doi: 10.1055/s-0034-1375681. Epub 2014 May 21. PMID: 24848002.
- 13- Ghorbanzadeh V, Mohammadi M, Dariushnejad H, Abhari A, Chodari L, Mohaddes G. Cardioprotective Effect of Crocin Combined with Voluntary Exercise in Rat: Role of Mir-126 and Mir-210 in Heart Angiogenesis. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Jul;109(1):54-62. Doi: 10.5935/abc.20170087. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28678929; PMCID: PMC5524476.
- 14- El Midaoui A, Ghzaïel I, Vervandier-Fasseur D, Ksila M, Zarrouk A, Nury T, Khallouki F, El Hessni A, Ibrahim SO, Latruffe N, Couture R, Kharoubi O, Brahmî F, Hammami S, Masmoudi-Kouki O, Hammami M, Ghairi T, Vejux A, Lizard G. Saffron (Crocus sativus L.): A Source of Nutrients for Health and for the Treatment of Neuropsychiatric and Age-Related Diseases. *Nutrients*. 2022 Jan 29;14(3):597. Doi: 10.3390/nu14030597. PMID: 35276955; PMCID: PMC8839854.
- 15- <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2022/8214821/>
- 16- Butnariu M, Quispe C, Herrera-Bravo J, Sharifi-Rad J, Singh L, Aborehab NM, Bouyahya A, Venditti A, Sen S, Acharya K, Bashiry M, Ezzat SM, Setzer WN, Martorell M, Mileski KS, Bagiu IC, Docea AO, Calina D, Cho WC. The Pharmacological Activities of Crocus sativus L.: A Review Based on the Mechanisms and Therapeutic Opportunities of its Phytoconstituents. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Feb 14; 2022:8214821. Doi: 10.1155/2022/8214821. PMID: 35198096; PMCID: PMC8860555.
- 17- Monica Butnariu, I, Cristina Quispe, 2, Jesus Herrera-Bravo, 3, 4, Javad Sharifi-Rad, 5, Laxman Singh, 6, Nora M. Aborehab, 7, Abdelhakim Bouyahya, 8, Alessandro Venditti, 9, Surjit Sen, 10, 11, Krishnendu Acharya, 10, Moein Bashiry, 12, and Shahira M. Ezzat 13, 14 et al. “The Pharmacological Activities of Crocus sativus L.: A Review Based on the Mechanisms and Therapeutic Opportunities of its Phytoconstituents” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2022, Article ID 8214821, 29 pages <https://doi.org/10.1155/2022/8214821>.
- 18- Erdemli Z, Erdemli ME, Gul M, Altinoz E, Gul S, Kocaman G, Kuştepe EK, Gozukara Bag H. Ameliorative effects of crocin on the inflammation and oxidative stress-induced kidney damages by experimental periodontitis in rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2021 Jun;24(6):825-832. Doi: 10.22038/ijbms.2021.55875.12499. PMID: 34630960; PMCID: PMC8487597.
- 19- Bingcong Xing, Shuailing Li, Jiaxin Yang et al. “Phytochemistry, pharmacology, and potential clinical applications of saffron: A review”. *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 281, 5 December 2021, 114555.
- 20- <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2022/8214821/>
- 21- Milani A, Basirnejad M, Shahbazi S, Bolhassani A. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *Br J Pharmacol*. 2017 Jun;174(11):1290-1324. Doi: 10.1111/bph.13625. Epub 2016 Oct 29. PMID: 27638711; PMCID: PMC5429337.
- 22- Wang C, Cai X, Hu W, Li Z, Kong F, Chen X, Wang D. Investigation of the neuroprotective effects of crocin via antioxidant activities in HT22 cells and in mice with Alzheimer’s disease. *Int J Mol Med*. 2019 Feb;43(2):956-966. Doi: 10.3892/ijmm.2018.4032. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30569175; PMCID: PMC6317678.
- 23- Saeedi M, Rashidy-Pour A. Association between chronic stress and Alzheimer’s disease: Therapeutic effects of Saffron. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jan; 133:110995. Doi: 10.1016/j.biopha.2020.110995. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33232931.
- 24- Wang C, Cai X, Hu W, Li Z, Kong F, Chen X, Wang D. Investigation of the neuroprotective effects of crocin via antioxidant activities in HT22 cells and in mice with Alzheimer’s disease. *Int J Mol Med*. 2019 Feb;43(2):956-966. Doi: 10.3892/ijmm.2018.4032. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30569175; PMCID: PMC6317678.
- 25- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222006862?via%3Dihub>
- 26- Kocaman G, Altinoz E, Erdemli ME, Gul M, Erdemli Z, Zayman E, Bag HGG, Aydın T. Crocin attenuates oxidative and inflammatory stress-related periodontitis in cardiac tissues in rats. *Adv Clin Exp Med*. 2021 May;30(5):517-524. Doi: 10.17219/acem/133753. PMID: 33974754. Mok IK, Nguyen TTH, Kim DH, Lee JW, Lim S, Jung HY, Lim T, Pal K, Kim D. Enhancement of neuroprotection, antioxidant capacity, and water-solubility of crocins by transglucosylation using dextranase under high hydrostatic pressure. *Enzyme Microb Technol*. 2020 Oct; 140:109630. Doi: 10.1016/j.





enzmictec.2020.109630. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32912690.

27- Mok IK, Nguyen TTH, Kim DH, Lee JW, Lim S, Jung HY, Lim T, Pal K, Kim D. Enhancement of neuroprotection, antioxidant capacity, and water-solubility of crocins by transglucosylation using dextransucrase under high hydrostatic pressure. *Enzyme Microb Technol.* 2020 Oct; 140:109630. Doi: 10.1016/j.enzymictec.2020.109630. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32912690.

28- Asghari N, Irani S, Pezeshki-Moddaress M, Zandi M, Mohamadali M. Neuronal differentiation of mesenchymal stem cells by polyvinyl alcohol/Gelatin/crocin and beta-carotene. *Mol Biol Rep.* 2022 Apr;49(4):2999-3006. Doi: 10.1007/s11033-022-07123-8. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35025028.

29- Ghasemnejad-Berenji M. Immunomodulatory and anti-inflammatory potential of crocin in COVID-19 treatment. *J Food Biochem.* 2021 May;45(5): e13718. Doi: 10.1111/jfbc.13718. Epub 2021 Apr 4. PMID: 33817822; PMCID: PMC8250063.

30- Radmehr V, Ahangarpour A, Mard SA, Khorsandi L. Crocin ameliorates MicroRNAs-associated ER stress in type 2 diabetes induced by methylglyoxal. *Iran J Basic Med Sci.* 2022 Feb;25(2):179-186. Doi: 10.22038/IJBMS.2022.60493.13407. PMID: 35655590; PMCID: PMC9124542.

31- Erdemli Z, Erdemli ME, Gul M, Altinoz E, Gul S, Kocaman G, Kustepe EK, Gozukara Bag H. Ameliorative effects of crocin on the inflammation and oxidative stress-induced kidney damages by experimental periodontitis in rat. *Iran J Basic Med Sci.* 2021 Jun;24(6):825-832. Doi: 10.22038/ijbms.2021.55875.12499. PMID: 34630960; PMCID: PMC8487597.

32- Zhang Y, Geng J, Hong Y, Jiao L, Li S, Sun R, Xie Y, Yan C, Aa J, Wang G. Orally Administered Crocin Protects Against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury Through the Metabolic Transformation of Crocetin by Gut Microbiota. *Front Pharmacol.* 2019 Apr 30; 10:440. Doi: 10.3389/fphar.2019.00440. PMID: 31114499; PMCID: PMC6502977.

33- Yu L, Gao R, Song X, Li X, Zhu J. Cardio-protective and Anti-Atherosclerosis Effect of Crocetin on Vitamin D3 and HFD-induced Atherosclerosis in Rats. *J Oleo Sci.* 2021;70(10):1447-1459. Doi: 10.5650/jos.ess21168. PMID: 34615830.

34- Shahbaz K, Chang D, Zhou X, Low M, Seto SW, Li CG. Crocins for Ischemic Stroke: A Review of Current Evidence. *Front Pharmacol.* 2022 Aug 5; 13:825842. Doi: 10.3389/fphar.2022.825842. PMID: 35991882; PMCID: PMC9388830.

35- Fei Yee Lee., Thet Htar, Gabriel Akyirem Akowuah. ATR-FTIR and Spectrometric Methods for the Assay of Crocin in Commercial Saffron Spices (Crocus savitus L.), *International Journal of Food Properties ; Volume 18, 2015 - Issue 8*

36- Reddy CN, Bharate SB, Vishwakarma RA, Bharate SS. Chemical analysis of saffron by HPLC based crocetin estimation. *J Pharm Biomed Anal.* 2020 Mar 20; 181:113094. Doi: 10.1016/j.jpba.2020.113094. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31927167.

