مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و ششم، شماره شش، شهریور ۱۳۹۷
تاریخ دریافت:۱۳۹۶/۱۱/۲۸
تاریخ پذیرش:۱۳۹۷/۲/۲۲

بررسی اثر هم افزایی عصاره هیدروالکلی گیاه زعفران و داروی فلوکستین بر کاهش افسردگی در موش سوری

فرخنده رزاقی[۱]، امینه السادات ظهیری پور[۱] ،رامین عطایی[۲و۳*]

مقاله پژوهشی

مقدمه: در طی چند سال گذشته مطالعاتی در خصوص خواص ضد افسردگی زعفران وجود دارد باتوجه به این که مطالعات به خصوص با مدل افسردگی اضطرابی و به صورت سینرژیسم با سایر داروها محدود است، تحقیق حاضر به بررسی اثر این دارو را به صورت ترکیب با فلوکسیتین می پردازد.

روش بررسی: این تحقیق یک مطالعه تجربی بوده و موش های سفید نر از نژاد Swiss Webster به گروه ۶ تایی تقسیم شدند :گروه اول (نرمال سالین)، گروه دوم ، فلوکسیتین(10 mg/kg)،گروه سوم (عصاره۵۰ و ۵mg/kg) گروه چهارم، (عصاره ۱۰۰ ، 5mg/kg) ،گروه پنجم (عصاره،۵۰ 2.5mg/kg و فلوکسیتین5mg/kg) گروه ششم(عصاره ۲.۵mg/kg100 وفلوکسیتین 5mg/kg)که به مدت ۲۱ روز ،تجویز گردیدند. پس از دوره درمانی تست شنای اجباری و آزمون معلق سازی از دم و بررسی اضطراب توسط دستگاه ماز به علاوه انجام شد.و در نهایت برای انالیز داده ها از روش ANOVA یک طرفه به وسیله نرم افزار spss 21 استفاده شد.

نتایج: عصاره هیدروالکلی زعفران در غلظت ۵۰ و ۱۰۰ mg/ml اثر معنی داری در کاهش افسردگی داشته $P<0.05$ اما اثر هم افزایی (سینرژیسم) بین عصاره و دارو مشاهده نشده است. و با توجه به آزمون Plus maze ، اثرات ضد اضطرابی برای غلظت های عصاره معنی دار نبود.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج، عصاره هیدروالکلی (اتانولی) گل گیاه زعفران دارای خواص ضد افسردگی بوده که با فلوکسیتین هم افزایی نداشته بنابراین مکانیسم ضد افسردگی آن کمتر با خواص ضد اضطرابی فلوکستین درارتباط می باشد.

واژه‌های کلیدی: زعفران ،افسردگی، آزمون شنای اجباری،آزمون تعلیق از دم، فلوکسیتین

ارجاع: رزاقی فرخنده، ظهیری امینه السادات، عطایی رامین. **بررسی اثر هم افزایی عصاره هیدروالکلی گیاه زعفران و داروی فلوکستین بر کاهش افسردگی در موش سوری.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶ (۶): ۲۷-۵۱۸.

۱-دانشجوی ارشد سم شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی ،دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲-استادیار، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران-ساری -ایران
۳-استادیار، مرکزتحقیقات علوم دارویی، گروه سم شناسی، فارماکولوژی،دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۱۳۲۳۲۸۰۴، پست الکترونیکی: raminataee1349@gmail.com، کد پستی : ۴۸۴۷۱۹۳۶۹۸

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

مقدمه

پدیده افسردگی یکی از دردناکترین تجارب درونی بشر از دوران بسیار دور تاکنون بوده است و تلاش های گوناگونی برای درمان آن در هر دوره تاریخی با توجه به بار علمی و تجربی انسان صورت گرفته است (۱).

افسردگی حالتی است که بر کیفیت خلق شخص اثر عمیق گذاشته و نحوه ادراک او را از خویش و از محیطش دگرگون می سازد. در حقیقت افسردگی ناشی از تنش در امیال شخص و واقعیت می باشد. طبق آمارهای گزارش شده شیوع مادام العمر بیماری افسردگی ۱۷/۱ ٪ می باشد. گرچه داروهای متنوعی برای درمان افسردگی، به خصوص افسردگی اضطرابی وجود دارد لیکن تجربیات بالینی بسیار روان پزشکان نشان داده که برخی بیماران به دلیل عوارض جانبی یا ترس از مصرف داروهای شیمیایی همکاری مناسبی جهت مصرف دارو ندارند که این امر منجر به عدم درمان بیماری می شود (۲).

درمان های دارویی رایج این اختلال شامل استفاده از مهارکننده های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)؛ ضد افسردگی های سه حلقه‌ای (TCAs) ؛ و مهارکننده های منوآمینواکسیداز (MAOIs) می باشد. یافتن درمانهای مؤثر برای این اختلال که دارای کفایت اثر بالاتری نسبت به دارونما باشند، عوارض جانبی کمتری داشته باشند و استفاده از آنها از نظر اقتصادی هم مقرون به صرفه باشد از زمینه های فعال تحقیقات روان پزشکی است (۳).

فلوکستین یک داروی با حلقه آروماتیک مشتق از پروپیل آمین و یک داروی ضدافسردگی می باشد (۴). این دارو به خوبی از طریق دستگاه گوارش جذب می شود. هم چنین، این دارو به طور وسیعی در نسوج بدن منتشر شده و به مقدار زیاد به پروتئین های پلاسما متصل می گردد. نیمه عمر فلوکستین دو تا سه روز است و نیمه عمر متابولیت فعال آن یعنی نورفلوکستین حدود۹-۷ روز می باشد (۵).

فلوکسیتین یک مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین (SSRI) و ایمی پرامین، یک ضد افسردگی سه حلقه ای است که هر دو در درمان اختلال افسردگی کاربرد زیادی دارند. یکی از کاربردهای عمده فلوکسیتین در بیماری افسردگی به خصوص افسردگی اضطرابی و انواع فوبیا ها (ترس های مرضی) و بیماری وسواس اجباری (OCD) است (۶).

مطالعات مختلف نشان داده اند که طب گیاهی می تواند همانند درمان های رایج افسردگی در بیماران مبتلا به افسردگی خفیف تا متوسط مؤثر باشد (۷).

یکی از گیاهانی که در طب سنتی روان پزشکی مطرح گردیده گیاه زعفران است، این گیاه از ارزشمند ترین محصولات کشاورزی ایران می باشد و کشت آن از دیرباز در ایران رایج بوده است. زعفران جایگاه ویژه ای در محصولات صادراتی ایران داشته و ایران از نظر میزان تولید زعفران مقام اول در جهان را دارد (۸).

ترکیباتی از زعفران که واجد اثرات فارماکولوژیکی می باشند مواد تلخی هستند که از سافرانال و پیگمان های مربوط به کاروتنوئید کئورستین مشتق می شوند. از مواد تلخ، مهم ترین آن ها پیکروکروسین می باشد. تجزیه پیکروکروسین به روش هیدرولیز اسیدی، موجب تولید گلوکز، آگلیکون فرار و سافرانال (دهیدرو- بتا- سیکلوسیترال) می شود (۹).

در طب سنتی ایران از زعفران به عنوان یک عامل بالا برنده خلق و نشاط آور یاد می شود با توجه به بررسی کتابخانه ای صورت گرفته از سال ۲۰۰۳- ۱۹۶۶به جز ۲ مطالعه ای که به بررسی اثرات زعفران بر روی حافظه و به خصوص اثر آن در هیپوکامپ پرداخته است، مطالعه دیگری که اثرات آن را روی CNS و به ویژه افسردگی بررسی کرده باشد، موجود نمی باشد. باعنایت به مصرف کاملاً رایج زعفران یا چای زعفران در درمان افسردگی خفیف در طب سنتی ایران و عدم بررسی علمی این خاصیت زعفران، در یک کارآزمایی بالینی دو سویه بی خبر با کنترل داروی ضد افسردگی کلاسیک (فلوکسیتین) این اثر زعفران با ایمی پرامین مقایسه گردید (۱۰). در طی چند سال گذشته خواص ضداکسیدانتی گیاه زعفران و ارتباط آن با بیماری های نورودژنراتیو به خصوص افسردگی مورد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

بررسی قرار گرفته است. باتوجه به این که مطالعه اثر عصاره زعفران در درمان افسردگی و به خصوص به صورت سینرژیسم با سایر داروها محدود است، تحقیق حاضر اثر این دارو را به صورت هم افزایی با فلوکسی تین با استفاده از آزمون شنای اجباری و آزمون معلق سازی از دم و اضطراب توسط دستگاه ماز بررسی می کند.ودر این مطالعه سعی شده به بررسی اثرات هم افزایی زعفران در مطالعه افسردگی با داروی فلوکسیتین پرداخته شود.

روش بررسی

جهت انجام پژوهش از فلوکسیتین کارخانه راموفارمین، عصاره زعفران از گلهای گیاه (crocus-sativus که از نواحی قائنات در فصل پائیز جمع آوری گردید. به تایید گروه هرباریوم دانشکده داروسازی علوم پزشکی مازندران رسید، استفاده گردید.

نحوه عصاره گیری

کلاله زعفران از کارخانه و فروشگاه سحر خیز (مشهد) خریداری شد. تایید نهایی توسط دکتر بهمن اسلامی (دکترای سیستماتیک گیاه) انجام شد. عصاره گیری به روش خیساندن با کمک اتانول ۸۰ درصد انجام شد. به ۲ گرم از کلاله زعفران ۲۵ میلی لیتر اتانول ۸۰ اضافه شد. مجموعه ۲۴ ساعت به حال خود رها شد. روز بعد مجموعه صاف شد. به بخش جامد مجدداً ۲۵ میلی لیتر اتانول ۸۰ اضافه شد. پس از ۲۴ ساعت مجموعه صاف گردید. محلول های حاصل تحت خلا حذف شد و عصاره کلاله زعفران به دست آمد. لازم به توضیح است دو غلظت از عصاره مورد بررسی قرار گرفت عصاره زعفران۵۰ که درصد خلوص آن ۵۰ mg/ml بوده و عصاره زعفران ۱۰۰ که درصد خلوص آن ۱۰۰ mg/ml بوده است.

مطالعات حیوانی

حیوانات مورد استفاده موش سفید نر از نژاد Swiss Webster با وزن ۲۵ الی ۳۰ گرم بود. موش‌ها در حیوانخانه دانشکده داروسازی در درجه حرارت ۲±۲۳ درجه سانتی گراد با سیکل روشنایی خاموشی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. آب و غذای استاندارد موش (پارس، ایران) همیشه به جز در هنگام آزمایشات در اختیار حیوانات قرار گرفت. از هر حیوان نیز فقط یک بار استفاده شد. حیوانات در ۶ گروه ۶ تایی مورد مطالعه قرار گرفتند که یک گروه به عنوان شاهد منفی و یک گروه به عنوان شاهد مثبت بودند. این تعداد و حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی در بیان ژن و پروتئین در مدل افسردگی تنظیم شد (۱۲, ۱۱).

جهت تهیه محلول فلوکسیتین، بعد از تهیه پودر خالص فلوکسیتین از شرکت داروسازی، ۳۰ میلی گرم از پودر فلوکسیتین در لوله فالکان ۵۰ سی سی ریخته و حداکثر در۱ سی سی اتانول 96^0 حل کرده و با نرمال سالین 0.5 درصد به حجم ۵۰ سی سی می رسانیم (۳).

فلوکسیتین با غلظت (10 mg/kg)، عصاره زعفران با غلظت (10mg/kg) و (5mg/kg) و مخلوط عصاره زعفران با فلوکسیتین با نسبت ۱:۱ حجمی با غلظت) ۲/۵ (mg/kg و 5 (mg/kg) در محلول (اتانولی ۲ % در نرمال سالین به عنوان حامل دارو) به هر گروه از موش‌های سوری به صورت تزریق داخل صفاقی، تجویز گردید (۳). فلوکسیتین به عنوان شاهد مثبت و حامل دارو (محلول اتانولی ۲ % در نرمال سالین) به عنوان شاهد منفی در نظر گرفته شد.

تزریقات دارویی به صورت تک دوز /روزانه در حجم تزریق 0.5 میلی لیتر و در ساعت ۱۰ صبح و به مدت ۲۱ روز بوده و بعد از دوره درمان تستهای رفتاری انجام شد.

۰گروه‌های درمانی

1-تجویز محلول اتانولی ۲٪ در نرمال سالین به ۶ موش (کنترل منفی)

2- تجویز فلوکسیتین 10 mg/kg به ۶ موش (کنترل مثبت)

3- تجویز عصاره زعفران۵۰ با غلظت 5 mg/kg به ۶ موش

4- تجویز عصاره زعفران۱۰۰ با غلظت 5 mg/kg به ۶ موش

5- تجویز عصاره زعفران۵۰ با غلظت 2/5 mg/kg به همراه فلوکسیتین با غلظت 5mg/kg به ۶ موش

6- تجویز عصاره زعفران۱۰۰ با غلظت 2/5mg/kg به همراه فلوکسیتین با غلظت 5 mg/kg به ۶ موش

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

پس از نیم ساعت از تجویز دارو، موش‌ها تحت اثر مرحله تست شنای اجباری (swimming test)، آزمون معلق سازی و آزمون اضطراب (Plus-maze) به شرح زیر قرار گرفتند. تست شنای اجباری یکی از معتبرترین و رایج ترین تست های حیوانی برای بررسی افسردگی می باشد. براساس نظریهٔ درماندگی آموخته شده آقای مارتین سلیگمن در صورتی که حیوان در معرض استرس مداوم قرار گیرد و راه گریزی از آن نداشته باشد، رفته رفته امید به گریز از این شرایط را از دست داده و تحرک و فعالیت خود را متوقف می نماید و درمانده و بی حرکت می‌گردد (۱۵-۱۳).

برای اندازه‌گیری زمان بی حرکتی (Immobility time) مجموعه زمان‌هایی که جانور بی حرکت می‌ماند طی یک محدودهٔ زمانی مشخص ثبت شد. افزایش زمان بی حرکتی را معادل افسردگی و کاهش آن را به مثابه اثر بخشی درمان ضد افسردگی در نظر می گیرند (۱۵). آزمون معلق ماندن نیز بدین طریق انجام می شود که از پایه های فلزی به ارتفاع ۷۰ سانتی متر استفاده می گردد. بین دو پایه فلزی یک سیم ۵۰ سانتی-متری در امتداد طولی کشیده شده است. دم موش توسط یک بند بسته شده تثبیت می گردد .سپس، آزمون با یک فعالیت حرکتی شدید موش آغاز می شد. به دنبال آن دم موش که از دم آویخته شده کاملا بی حرکت، غیرفعال و بدون عکس العمل می شد. زمان فعالیت یا بی حرکتی با کرونومتر حداکثر تا مدت ۴ دقیقه اندازه گیری می شود. کل زمان آزمون معلق ماندن ۶ دقیقه بود ه که دو دقیقه اول به منظور عادت بیمار با شرایط محیط در نظر گرفته نمی شود و زمان هایی که حیوان هیچ حرکت و عکس العملی از خود نشان نمی دهد، و یا زمان هایی که حیوان در حال فعالیت است با کرونومتر اندازه گیری و ثبت می شود (۱۶).دستگاه ماز به علاوه شکل، دستگاهی مرتفع از جنس چوب و به شکل به علاوه (+) می باشد که دارای چهار بازو، دو بازوی باز و دو بازوی بسته رو به روی هم است. ابعاد بازوهای ۳۰×۵×۵ سانتی متر و ابعاد بازوهای بسته ۱۵ ×۵ ×۵ سانتی متر بود. چهار بازوی دستگاه به یک محدوده ۵ سانتی متر منتهی می شد. این ماز توسط پایه هایی ۵۰ سانتی متر بالاتر از سطح زمین قرار گرفت. موش ها به طور تصادفی تک تک درون محدوده مرکزی ماز و رو به یک بازوی باز قرار داده می شوند. به حیوان ۵ دقیقه فرصت داده می شود تا آزادانه در قسمت های مختلف ماز حرکت کند. ورود به راه روی باز یا بسته هنگامی است که هر چهار دست و پای حیوان در راهروی مورد نظر قرار می گیرد. تعداد دفعات ورود به بازوهای باز و بسته و زمان حضور حیوان در بازوهای باز و بسته اندازه گیری می گردد و درصد ورودها به بازوی باز نسبت به کل ورودها و نیز درصد زمان گذرانده در بازوهای باز نسبت به مدت زمان کل محاسبه می گردد (۱۷).

تجزیه و تحلیل آماری

پس از اخذ و ثبت اطلاعات و جمع بندی برای تحلیل آماری از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) استفاده گردید. اختلاف بین گروه ها با $P<0/05$ در هر نقطه از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید. تعداد نمونه‌ها در هر گروه براساس آنالیز واریانس با قدرت اثر Power:0/95 تخمین زده شد.

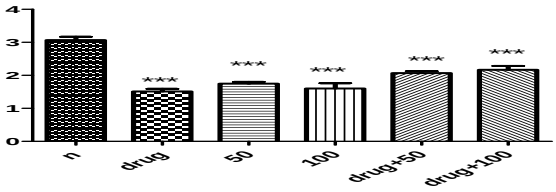
ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی مازندران ،کمیته تحقیقات دانشجویی تایید شده است. کلیه مطالعات حیوانی بر اساس پروتکل اخلاق پزشکی معاونت تحقیقات و فن آوری علوم پزشکی مازندران ام گرفته است (کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.96.S363).

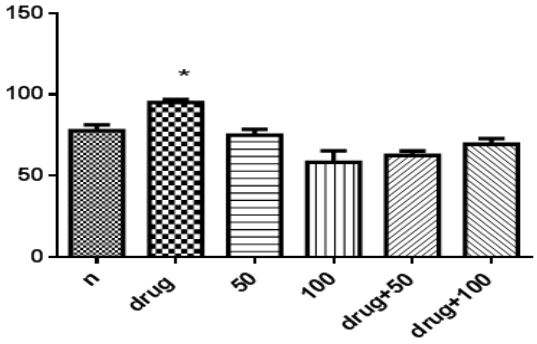
نتایج

با توجه به نمودار ۱، تست شنای اجباری، داروی فلوکسیتین باعث کاهش معنی دار در زمان بی حرکتی گردیده است $P<0.001$ و عصاره هیدروالکلی زعفران در غلظت ۵۰ و ۱۰۰ چنین اثر معنی داری داشته که به نظر این اثر وابسته به دوز می باشد اما اثر هم افزایی (سینرژیسم) بین عصاره و دارو مشاهده نشده است. در نمودار ۲، آزمون Plus maze ،درصد زمان گذرانده در بازوهای باز برای داروی فلوکسیتین نسبت به کنترل افزایش معنی داری داشته است $P< 0/05$ اما این درصد برای غلظت های مختلف عصاره و دوزهای ترکیبی معنی دار نبوده است. در نمودار ۳، آزمون تعلیق، زمان فعالیت برای داروی فلوکسیتین و غلظت ۵۰ عصاره معنی دار بوده است اما. برای سایر غلظتها و درمانهای ترکیبی این اثرات معنی دار نبوده است.

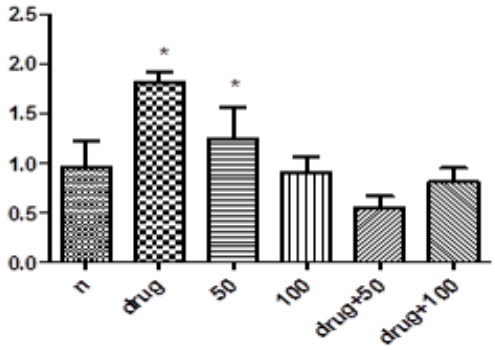
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]



نمودار ۱: مقایسه مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای **اجباری** (min) ***: Compared with n p<0.001 significant
n: کنترل منفی drug: کنترل مثبت فلوکسیتین ۵۰: عصاره با غلظت 50mg/ml ۱۰۰: عصاره با غلظت 100mg/ml



نمودار ۲: مقایسه درصد زمان گذرانده در بازوهای باز نسبت به مدت زمان کل (٪) در آزمون Plus Maze *: Compared with n p<0/05 significant
n:کنترل منفی drug:کنترل مثبت فلوکسیتین 50:عصاره با غلظت 50mg/ml، ۱۰۰: عصاره با غلظت 100mg/ml



نمودار ۳: مقایسه مدت زمان فعالیت در آزمون تعلیق از **دم** (min) *: Compared with n p<0.05 significant
n: کنترل منفی drug: کنترل مثبت فلوکسیتین ۵۰: عصاره با غلظت 50mg/ml ۱۰۰: عصاره با غلظت 100mg/ml

بحث

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه عصاره هیدروالکلی گل گیاه زعفران (crocus-sativus)خواص ضد افسردگی داشته است که در آزمون شنای اجباری و تعلیق از دم مشخص شده است. اگرچه اثر هم افزایی با فلوکسیتین مشاهده نشد و از آن جا که نتایج Plus Maze برای غلظت های عصاره معنی دار نبوده است بنابراین رویکرد ضد افسردگی زعفران نمی تواند ضد اضطرابی باشد. در مطالعه ای که توسط چن و همکاران در

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

سال ۲۰۰۸ انجام شد این نتیجه حاصل شدکه عصاره اتیل استاتی گلبرگ گیاه زعفران دارای بیشترین فعالیت آنتی اکسیدانی بوده است و هم چنین عصاره متانولی آن دارای فعالیت آنتی اکسیدانی در مقابل پراکسیداسیون اسیدلینولئیک می باشد (۱۰). افسردگی در جامعه امروزی بیماری جدی به شمار می رود که با علایمی در سطوح فیزیولوژیکی، روانی و رفتاری مشاهده می شود (۱۸). نوراپی نفرین و سروتونین دو نوروترانسمیتر از نوع آمینی هستند که بیشترین دخالت را در پاتوفیزیولوژی اختلالات خلقی دارند. به دلیل اثر خیره کننده ای که مهار باز جذب سروتونین درمان افسردگی دارد، امروزه سروتونین را به عنوان نوروترانسمیتری از ریشه آمین های زیستی می دانند که بیشتر از همه با افسردگی مرتبط است (۱۹).

فلوکسیتین از جمله داروهای ژنریک متداول در درمان ضدافسردگی از خانواده داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای مهارکننده SSRI باز جذب انتخابی سروتونین است (۱۵).

مطالعاتی در خصوص اثرات کاهش افسردگی زعفران وجود دارد: آخوندزاده و همکاران در یک تحقیق اثر عصاره گیاه زعفران را با ایمی پرامین به عنوان یک داروی ضد افسردگی رایج در افسردگی های خفیف تا متوسط مطالعه کردند (۷). نتیجه این تحقیقات نشان داد که عصاره زعفران همان کارایی ایمی پرامین را بدون عوارض جانبی آن را دارد. هم چنین در یک تحقیق دیگر نوربالا و همکاران اثر عصاره آبی –الکلی زعفران را بر بهبود افسردگی خفیف تا متوسط مطالعه کرده و اثر آن را با فلوکستین مورد مقایسه قرار دادند این گروه در تحقیق دیگر اثر عصاره آبی –الکلی گیاه زعفران را بر کاهش افسردگی خفیف تا متوسط مورد تاکید قراردادند (۲۰). تحقیقات قبلی بر اثرات مشابه ضد درد و التهاب گیاه زعفران در موش های کوچک ازمایشگاهی تاکید دارد.

یک تحقیق نسبتاً جدید نشان داده که کروسین (الکالوئید اصلی زعفران) هنگامی که قبل از تجویز سم ۶ OHDA- به داخل ماده سیاه به صورت یک طرفه، به مدت هفت روز به موش صحرایی تجویز شود، از کاهش دوپامین مغز و افزایش عوامل اکسید کننده و تخریب نورون های دوپامینی جلوگیری کرده و سطح دوپامین را در استریاتوم بالا می برد (۲۱).

گیاه زعفران دارای ترکیباتی شامل سافرانال، کروستین، پیکروکروسین و کروسین هستند (۱۲) .

احتمالاً کروسین با مهار بازجذب دوپامین و نوراپی نفرین، و سافرانال از طریق مهار باز جذب سروتونین در اثر ضدافسردگی زعفران نقش دارند (۲۲).

زعفران در موش صحرایی موجب بهبود یادگیری و حافظه فضایی شده و با تأثیر بر گیرنده های دخیل در یادگیری و حافظه فضایی در سلول های عصبی، موجب بهبودی در پردازش اطلاعات فضایی گردیده است (۲۳).

علی رغم تحقیقاتی که در خصوص عصاره زعفران و افسردگی وجود دارد این مطالعات به خصوص در بررسی هم افزایی در خصوص گیاه زعفران مطالعاتی جدید است و مطالعه ما که بررسی اثرات عصاره هیدروالکلی زعفران و مقایسه هم افزایی با داروی SSRI فلوکستین می پردازد به خصوص به دلیل استفاده از Plus Maze به عنوان بررسی افسردگی اضطرابی مطالعه ای جدید است که نتایج ان در راستای مطالعه چن، آخوندزاده و نوربالا ست.

اثرات ضد افسردگی زعفران را احتمالا به توان به ترکیب کروسین و سافرانال نسبت داد که مطالعاتی در خصوص افزایش سطح سروتونین و دوپامین مغز توسط این ترکیبات وجو دارد (۱۲،۲۲). بنابراین نقش تقویت سیستم آدرنرژیک و اثرات محافظتی سلولی و کاهش اکسیداتیو استرس از مسیرهای احتمالی عصاره زعفران در کنترل افسردگی می تواند باشد.

در برخی مطالعات جدید متا آنالیز (مطالعات Yang X et al، Lopresti AL et al)،کارایی و ایمنی عصاره زعفران در مدل خفیف تا متوسط افسردگی در بزرگ سالان بررسی شد (۲۴،۲۵) و مشاهده شد که عصاره زعفران نسبت به پلاسبو در کاهش علائم افسردگی و کاهش بازگشت علائم، اثرات معنی داری داشت وحتی این اثرات در حد برخی داروهای سنتتیک بود (۲۴،۲۵).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

در یک مطالعه تصادفی دو سوکور توسط Jelodar G et al در سال ۲۰۱۴، تجویز ترکیبی فلوکسیتین 20mg/kg و سافرون (30mg/day) در مقایسه با ترکیب فلوکسیتین با پلاسبو، به مدت ۴ هفته بررسی شد که کاهش معنی دار در همو سیستئین سرمی بعد درمان نسبت به قبل درمان در گروه آزمایشی مشاهده شد اما در گروه کنترل این گاهش معنی دار نبوده است (۲۶).

مطالعه ما در مدل in vivo در راستای مطالعه Yang X et al، Lopresti AL et al بوده اگرچه در مدل رفتاری اثرات هم افزایی بارز نبوده اما با توجه به این که در مطالعه Jelodar G et al، هم افزایی فلوکسیتین و سافرون باعث کاهش سطح هموسیستئین در مغز گردیده می توان یکی از اثرات نروپروتکتیو این هم افزایی را بدین تغیر بیوشیمیایی نسبت داد.

با این وجود نیاز است که در سطح بیوشیمیایی و مولکولی این مطالعات جهت بررسی تاثیر زعفران بر بیان فاکتورهای نوتروفیک مغز هم چون BDNF و ترانسپورترهای امینی مانند SERT و NET نیز صورت گیرد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج حاصل از مطالعه فوق عصاره هیدروالکلی (اتانولی) گل گیاه زعفران crocus-sativus دارای خواص ضد افسردگی از نوع غیر اضطرابی بوده که این اثرات اگرچه قابل مقایسه با فلوکسیتین به عنوان یک داروی SSRI بوده اما با آن هم افزایی نداشته بنابراین می توان این احتمال را مطرح کرد که مکانیسم ضد افسردگی آن کمتر با خواص ضد اضطرابی فلوکستین و مهار باز جذب سروتونین در ارتباط بوده و احتمالاً از طریق مکانیسم افزایش نورآدرنالین و فاکتورهای نوتروفیک مغزی و کاهش هموسیستئین خواهد بود که نیاز به بررسی بیشتر است. و علی رغم تاثیر مجزای عصاره هیدروالکلی زعفران و داروی فلوکستین در درمان افسردگی، اثر هم افزایی این دو ترکیب در درمان یا کاهش افسردگی معنادار نبوده است. با این وجود می توان گیاه زعفران را به عنوان یک داروی ضد افسردگی گیاهی با عوارض کمتر از داروهای شیمیایی در طب سنتی پیشنهاد نمود

سپاسگزاری

این مطالعه ماحصل یک طرح دانشجویی دانشجویان کارشناسی ارشد سم شناسی است که بودجه آن از سوی کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است و بدین وسیله از همکاری و حمایت های کمیته تحقیقات دانشجویی و حوزه معاونت محترم تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران سپاس گزاری می‌گردد.

تعارض در منافع:

نویسندگان مقاله اذعان می دارند که هیچ گونه تعارض منافع در خصوص مقاله و پژوهش بین انان وجود ندارد.

References:

1-Mohammad Bagher Kajbaf, Sadra Khosravi. ***The Effectiveness of Electroconvulsive on the Major Depression Patients with the Weak and Strong Memory***. J Isfahan Med School 2008; 26(89): 197-207. [Persian]

2-Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology2012. 12th edition : 521-543

3-Sargolzaee M, Bordbar F, Samari A, Shakiba M. ***The comparison of the efficacy of Citrus Fragrance and Fluoxetine in the treatment of major depressive disorder.*** The Horizon Med Sci 2004; 10(3): 43-8.

4-Hsu CC, Ho MC, Lin LC, Su B, Hsu MC. ***American ginseng supplementation attenuates creatine kinase level induced by submaximal***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

exercise in human beings. World J gastroenterol 2005; 11(34): 5327-30.

*5-*Henry JD, Crawford JR. ***The short form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS- 21): Construct validity and normative data in a large non clinical sample.*** Br J Clin Psychol 2005; 44: 227-39.

*6-*Stoudemire A, Hill CD, Morris R, Martino-Saltzman D, Markwalter H, Lewison B. ***Cognitive outcome following tricyclic and electroconvulsive treatment of major depression in the elderly.*** Am J Psychiatry 1991; 148: 1336-40

*7-*Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi A-H, Khalighi-Cigaroudi F. ***Comparison of Crocus sativus L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816].*** BMC Complementary Alternative Med 2004; 4: 12-16. [Persian]

*8-*Dadkhah M, Ehtesham M, Fekrat H. ***Iranian saffron an unknown gem***. 2nd ed. Tehran:Shahrashoob; 2010. p. 7

*9-*Lustman P, Clouse RE, Tankosic T. ***Managing depression in patients with diabetes***. Primary Care Special Edition 2001; 5:19-21.

10- Chen Y, Zhang H, Tian X, Zhao C, Cai L, Liu Y, et al. ***Antioxidant potential of crocins and ethanol extracts of Gardenia jasminoides ELLIS and Crocus sativus L.: A relationship investigation between antioxidant activity and crocin contents.*** Food Chem 2008; 109(3): 484-92.

11- Kasper S, Sacher J, Klein N, Mossaheb N, Attarbaschi-Steiner T, Lanzenberger R, et al. ***Differences in the dynamics of serotonin reuptake transporter occupancy may explain superior clinical efficacy of escitalopram versus citalopram.*** Int Clin psychopharmacol 2009; 24(3): 119-25.

12- Rios J, Recio M, Giner R, Manez S. ***An update review of saffron and its active constituents***. Phytotherapy Res 1996;10(3):189-93.

13- Petrohilos S. ***Student research: Curcumin and depression: A literature review.*** J Australian Traditional-Medicine Society 2017; 23(2): 88-92.

14- Huang W, Chen Z, Wang Q, Lin M, Wu S, Yan Q, et al. ***Piperine potentiates the antidepressant-like effect of trans-resveratrol: involvement of monoaminergic system***. Metabol brain disease 2013; 28(4): 585-95.

15- Wang Z, Gu J, Wang X, Xie K, Luan Q, Wan N, et al. ***Antidepressant-like activity of resveratrol treatment in the forced swim test and tail suspension test in mice: the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of ERK***. Pharmacol Biochem Behav 2013; 112: 104-10.

16- Sun LQ. ***Information on research and application of ginseng, the king of traditional and herbal medicines.*** Asian J Drug Metabol Pharmaco 2004; 4(4): 261-84.

17- Naqvi F, Haider S, Perveen T, Haleem DJ. ***Sub-chronic exposure to noise affects locomotor activity and produces anxiogenic and depressive like behavior in rats***. Pharmacol Rep 2012; 64(1): 64-9.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

18- Hosseinzadeh H, Khosravan V. ***Anticonvulsant effect of aqueous ana ethanolic extracts of crocus Sativus L Stigmas in mice.*** Arch Irn Med 2002; 5 : 44-47.

19- Sadock, B. J., & Alkot, S. V. Summary of psychiatry: behavioral sciences/clinical Psychiatry, translated to Persian by Rezaei and Rafiei. Tehran: Arjmand publication 2008.

20- Noorbala A, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi A. ***Hydro-alcoholic extract of Crocus sativus L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial.*** J Ethnopharmacology 2005; 97(2): 281-4. [Persian]

21- Hosseinzadeh H, Younesi HM. ***Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Crocus sativus L. stigma and petal extracts in mice***. BMC pharmacology 2002; 2: 7.

22- Hosseinzadeh H, Ziaei T. ***Effects of Crocus sativus stigma extract and its constituents, crocin and safranal, on intact memory and scopolamine-induced learning deficits in rats performing the Morris water maze task***. J Med Plants 2006; 3(19): 40-50. [Persian]

23- Ghadami S, Ghadami MR, Haghighizad H ,Pourmotabbed A, Sahraei H,Kamalnejad M. The effect of saffron extract on spatial learning andmemory in rat Proceedings of 18 th Iranian Congress of Physiology and Pharmacology. Mashhad,Iran Aug 2007;45:26-30.

24- Yang X, Chen X, Fu Y, Luo Q, Du L, Qiu H, et al. ***Comparative efficacy and safety of Crocus sativus L. for treating mild to moderate major depressive disorder in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials.*** Neuropsychiatr Dis Treat 2018 ;14: 1297-1305.

25- Lopresti AL, Drummond PD, Inarejos-García AM, Prodanov M. ***affron®, a standardised extract from saffron (Crocus sativus L.) for the treatment of youth anxiety and depressive symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled study***. J Affect Disord 2018; 232: 349-57.

26- Jelodar G, Javid Z, Sahraian A, Jelodar S. ***Saffron improved depression and reduced homocysteine level in patients with major depression: A Randomized, double-blind study***. Avicenna J Phytomed 2018; 8(1): 43-50.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 26| NO 6 | Sep 2018

Received: 17 Feb 2018
Accepted: 12 May 2018

Evaluation of antidepressant synergic effect of sativus crocus extract and fluoxetine in mice with swimming and tail suspension tests

Farkhondeh Razaghi[1],Amineh Sadat Zahiripour[1], Ramin Ataee[*2,3]

Original Article

Introdution: Crocus sativus, saffron is usually used as a preservative and food ingredient. Over the past several years, therapeutic properties of saffron extract have been proven. Because of the antioxidant components of this herb, it has been candidate for some disorders as depression, considering that the effects of saffron on depression and anxiety syndromes are few, the present study aimed to investigate these aspects.

Methods: In this experimental study, 36 Swiss Webster male mice with 25 to 30 g weight were randomly divided into 6 groups, negative control group, (normal saline), positive control, Fluoxetine (10mg/kg). and test groups, hydro alcoholic ethanol extract at two concentrations (50 and 100 mg/ml) alone and with fluoxetine (5mg/kg) in a mixture with [with ratio of 1:1] (2.5mg/kg, and 5 mg/kg of extract). All injections were done intraperitoneally as single dose a day, for 21 days, and after treatment period, swimming and tale suspension tests have been done for depression assay and Plus Maze test as model of anxiety test. Finally, one-way ANOVA was used to analyze the data using the spss 21 software.

Results: The extract has shown anti-depressant effect which was in parallel with fluoxetine, almost as a dose dependent manner, but not in synergic with fluoxetine and the DATA of Plus Maze test for anxiety test, were not significant.

Conclusion: According to our findings, Crocus sativus, hydroalcoholic extract has anti-depressive, but not anti-anxiety effect and has not any synergistic effect with Fluoxetine as a SSRI with anti-anxiety properties, whereby because of little adverse effects of herbal medicines, sativus crocus can be introduces as a safe co-treatment for depression disorders.

Keywords: Depression, Sativus crocus, Forced swimming test, Tale suspension tests, Plus, Maze test saffron, Fluoxetine

Citation: Razaghi F, Zahiri AS, Ataee R. **Evaluation of antidepressant synergic effect of sativus crocus extract and fluoxetine in mice.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2018; 26(6): 518-27.

[1]Student research committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari Iran
[2]Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari Iran
[3]Thalassemia Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari Iran
***Corresponding author: Tel:** 09113232804, **email:** raminataee1349@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]