

اثر تجویز تحت مزمن عصاره های آبی و هیدروالکلی زعفران استهبانات فارس در تست شنا در موش سوری

معصومه امام قریشی^{۱*}، فاطمه قاسمی^۱

^۱ دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۴/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۷/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: در طب سنتی ایران، از زعفران به عنوان یک گیاه شادی بخش نام برده شده است. هدف این مطالعه بررسی اثر ضد افسردگی عصاره های آبی و هیدرو الکی زعفران استهبانات فارس در تجویز تحت مزمن بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی اثر تزریق درون صفاقی دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی و ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدرو الکی کلاله زعفران به صورت تجویز تحت مزمن بر روی رفتارهای بی حرکتی، بالا رفتن و شنا کردن با استفاده از تست شنا در موش سوری ارزیابی گردید. فلوکستین با دوز ۲۰ و ایمی پرامین با دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم به عنوان کنترل مثبت استفاده شدند. همچنین اثر عصاره ها بر روی فعالیت حرکتی بررسی شد. داده ها با آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: عصاره آبی با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش بی حرکتی و افزایش بالا رفتن به طور معنی داری شد که مشابه اثرات مشاهده شده با ایمی پرامین بود. عصاره هیدرو الکی در دوزهای مورد مطالعه باعث تغییر معنی داری در رفتارهای بی حرکتی، شنا کردن و بالا رفتن در مقایسه با گروه کنترل نشد. عصاره آبی در تمام دوزهای مورد مطالعه و عصاره هیدرو الکی تنها در دوز ۱۶۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش فعالیت حرکتی شدند.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که عصاره آبی کلاله زعفران استهبانات فارس در تجویز تحت مزمن دارای اثر ضد افسردگی می باشد و اثر خود را احتمالاً از طریق تأثیر بر سیستم نور اپی نفرین اعمال می کند.

واژه های کلیدی: ضد افسردگی، زعفران، تحت مزمن، تست شنا

* نویسنده مسئول: دکتر معصومه امام قریشی، شیراز، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

Email: emamm@sums.ac.ir

مقدمه

افسردگی یکی از مهم‌ترین اختلالات روانی بوده و از علل عمده خودکشی‌ها محسوب می‌شود. ریسک ابتلاء به بیماری در طول عمر ۱۵ درصد بوده و شیوع آن در خانمها دو برابر آقایان است. افسردگی علاوه بر این که به عنوان یک بیماری اولیه مطرح می‌باشد، ممکن است به طور ثانویه به دلایل بیماری‌های دیگر نیز بروز کند و از طرفی وجود افسردگی ممکن است بهبود بیماری‌های دیگر را هم تحت الشعاع قرار دهد (۱). با توجه به مشکلات خانوادگی و اجتماعی که افسردگی می‌تواند برای بیماران ایجاد کند و همچنین ریسک خودکشی که با این بیماری همراه است، درمان این بیماران بسیار حایز اهمیت می‌باشد. با وجود این که داروهای ضد افسردگی، یکی از روش‌های اصلی در درمان افسردگی می‌باشند، لیکن حدود یک سوم از بیماران به داروهای موجود پاسخ نمی‌دهند و یا در صورت پاسخ‌دهی عوارض جانبی متعددی را تجربه می‌کنند. بنابراین یافتن داروهای جدید که مشکلات داروهای موجود را نداشته باشند، گامی ارزشمند در درمان اختلالات افسردگی به شمار می‌رود. از طرف دیگر، گیاهان دارویی به عنوان یک منبع مهم جهت یافتن داروهای جدید و احتمالاً با عوارض جانبی کمتر مطرح می‌باشند (۲).

زعفران با نام علمی *Crocus sativus* از خانواده زنبق می‌باشد و در طب سنتی از آن به عنوان مفرح و شادی‌بخش یاد شده است (۳). منشأ اصلی زعفران، نواحی مختلف آسیا بوده، ولی امروزه در

نواحی مختلف پرورش می‌یابد. در ایران در مناطقی از خراسان، قائنات و برخی مناطق دیگر از جمله استهبانات فارس کاشته می‌شود. زعفران طبق نظر حکمای طب سنتی از نظر طبیعت گرم و خشک است، محرک قوای جنسی می‌باشد، اثر مسکن سرفه در برونشیت‌های مزمن دارد و برای رفع بی‌خوابی‌های با منشأ تحریکات مغزی، حالات تشنجی و درد دندان قابل استفاده است (۴). در طب سنتی از زعفران به صورت گرد، تنطور، دم کرده و مخلوط با مواد دیگری مثل عسل استفاده می‌شود (۳).

اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد تومور ترکیب‌های موجود در زعفران در مطالعه‌های مختلف نشان داده شده است (۵-۸). همچنین اثرات ضد صرع، افزایش دهنده حافظه و یادگیری، ضد درد و ضد التهاب، پایین آوردن فشارخون، کاهش علائم سندرم ترک مرفین، پایین آوردن چربی‌خون، مولتیپل اسکلروزیس و خواب‌آور و ضد اضطراب از زعفران در مدل‌های حیوانی، انسانی و یا کشت سلولی مشاهده شده است (۹-۱۶).

در مورد اثر ضد افسردگی زعفران، گزارش‌هایی در خصوص عصاره زعفران تهیه شده از تربت حیدریه در موش سوری وجود دارد که اثر حاد عصاره زعفران، ۳۰ دقیقه بعد از تجویز، بررسی شده است، در حالی که در کلینیک، اثر داروهای ضد افسردگی با مصرف مداوم و با تأخیر زمانی شروع می‌شود (۱۷ و ۱۸). همچنین، در مطالعه‌های پیش‌بالینی بایستی ایمنی عصاره گیاه هم در تجویز حاد و هم

روش بررسی

در این مطالعه تجربی موش‌های سوری نر به وزن تقریبی ۲۵-۳۵ گرم از خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شدند. حیوانات در اتاقی با دمای 24 ± 1 درجه سانتی‌گراد و در دوره ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی به صورت گروه‌های ده‌تایی در قفس‌های پلی‌کربنات نگهداری شدند. حیوانات در طی مدت نگهداری به طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. تعداد کل موش‌های مورد استفاده در این مطالعه ۱۷۸ سر بود. در طی آزمایش‌ها، اصول اخلاقی در خصوص کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید.

برای بررسی اثر ضدافسردگی عصاره‌های

آبی و هیدروالکلی زعفران مجموعاً ۱۲۲ موش مورد استفاده قرار گرفت، به طوری که برای هر کدام از عصاره‌های آبی و یا هیدروالکلی به طور جداگانه تعداد ۵۶ موش به طور تصادفی به ۷ گروه ۸ تایی تقسیم‌بندی شدند. گروه‌ها شامل؛ ۴ گروه دریافت کننده دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره آبی و دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی کلاله زعفران، یک گروه دریافت کننده آب (گروه شاهد) و دو گروه کنترل مثبت دریافت کننده فلوکستین با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ایمی‌پرامین با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بودند.

به منظور بررسی اثر بروی فعالیت حرکتی،

برای عصاره آبی تعداد ۳۰ موش در ۵ گروه ۶ تایی و

تجویز مزمن مورد ارزیابی قرار گیرد (۱۹). از طرف دیگر، زعفران‌های موجود در بازار از کیفیت‌های مختلفی از نظر رنگ، طعم، عطر و خلوص برخوردار می‌باشند. برای تهیه زعفران مرغوب، فقط قسمت کلاله هر گل یعنی قسمت انتهایی خامه است که چیده می‌شود، ولی معمولاً خود میله خامه را با کلاله می‌چینند و با زعفران مخلوط می‌کنند که زعفران را نامرغوب می‌کند (۳). به علاوه تفاوت در محل رویش و در نتیجه وجود ترکیبات و میزان مختلف از ماده(مواد) مؤثره در گیاه می‌تواند سبب شود که زعفران به دست آمده از مناطق مختلف، اثرات فارماکولوژیک مختلفی نشان دهند (۲).

با توجه به این که هدف نهایی از مطالعه‌های

گیاهی به دست آوردن شواهد علمی قاطع برای استخراج ماده مؤثره گیاهان و تولید فرمولاسیون‌های دارویی برای مصرف در کلینیک می‌باشد، نیاز به بررسی و تأیید نتایج مطالعه‌های قبلی در زعفران به دست آمده از مناطق گوناگون می‌باشد. با توجه به موارد فوق، این مطالعه به منظور گسترش و اعتبار بخشیدن به نتایج مطالعه‌های قبلی طراحی شد، تا اثر ضد افسردگی عصاره‌های آبی و هیدروالکلی زعفران مرغوب جمع‌آوری شده از استهبانات فارس را به صورت تجویز تحت مزمن بررسی کند. همچنین سمیت تحت مزمن عصاره‌ها و اثر عصاره‌ها بر روی فعالیت حرکتی بررسی شد.

برای عصاره هیدروالکلی تعداد ۲۶ موش در ۶ گروه ۶ تایی به طور تصادفی تقسیم‌بندی شدند. گروه‌ها شامل؛ گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای ۱۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ و ۱۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره آبی و ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ و ۱۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی کلاله زعفران و گروه دریافت‌کننده آب (گروه شاهد) بود.

زعفران مرغوب (کلاله گیاه) از استهبانات فارس جمع‌آوری شد و در دانشکده علوم دانشگاه شیراز مورد بررسی و تأیید قرار گرفت و با شماره ۴۰۱۵۱ در هرباریوم دانشکده علوم دانشگاه شیراز نگهداری شد.

برای تهیه عصاره آبی، ابتدا زعفران به وسیله آسیاب پودر شد. مقدار ۳ گرم از پودر به مدت ۲۴ ساعت در ۲۰۰ میلی‌لیتر آب خیس‌انده شد. بعد از صاف کردن، خیس‌انده حاصل صاف شده تا حد تغلیظ روی بن ماری با درجه حرارت ۶۰-۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت و در نهایت عصاره تغلیظ شده با کمک دستگاه دسیکاتور خشک شد. بازده عصاره ۴۸/۳ درصد وزنی-وزنی بود.

برای تهیه عصاره هیدروالکلی به روش پرکولاسیون، مقدار ۵ گرم پودر زعفران با ۳۵۰ میلی‌لیتر حلال هیدروالکلی (اتانول ۷۰ درصد) با روش پرکولاتور عصاره‌گیری گردید. عصاره به دست آمده در سه مرحله به وسیله اتردوپترول در قیف جدا کننده استخراج و چربی‌زدایی شد، سپس تا حد تغلیظ روی بن ماری با دمای ۶۰-۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت.

عصاره تغلیظ شده در دستگاه دسیکاتور خشک گردید. بازده عصاره ۴۴/۴ درصد وزنی-وزنی بود. در بررسی سمیت حاد، موش‌ها یک دوز منفرد ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰، ۱۲۰۰، ۱۸۰۰، ۲۰۰۰ و ۲۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره آبی و یا دوز ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ و ۱۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره هیدروالکلی زعفران را به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند. در بررسی تحت مزمن، موش‌ها ۳ دوز از یکی از دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ و ۱۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره آبی و یا دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی زعفران را در طی ۲۴ ساعت و به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند. سپس تعداد مرگ و میر در طی ۴۸ ساعت در هر گروه مشاهده و ثبت گردید، بیشترین دوز مورد مطالعه که باعث مرگ هیچ‌کدام از موش‌ها نمی‌شد، به عنوان بیشترین دوز غیر کشنده در نظر گرفته شد و بر این اساس دوزهای مورد نظر برای آزمایش‌های ضدافسردگی تعیین شدند.

برای مشخص کردن نوع ترکیبات اساسی موجود در عصاره‌ها، آزمایش‌های تشخیصی جهت شناسایی آلکالوئیدها (معرف مایر)، آنتراکینون‌ها (واکنش بورن-تراگر)، تانن‌ها (ایجاد رسوب با محلول استات سرب) و فلاونوئیدها (روی-اسید کلریدریک) بر روی عصاره خشک شده نهایی صورت گرفت (۱۸).

به صورت بی حرکت در می آید و فقط حرکاتی انجام می دهد که خود را در سطح آب شناور نگهدارد.

قبل از آزمایش دوم و ثبت حرکات در آزمایش شنا کردن، موش ها سه تزریق از یکی از دوزهای عصاره آبی (۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و یا عصاره هیدرو الکلی زعفران (۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، فلوکستین، ایمی پرامین و یا آب در فواصل ۰/۵، ۱۹/۵ و ۲۳/۵ ساعت بعد از آزمایش اول دریافت کردند. از ایمی پرامین ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم و فلوکستین ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم به عنوان داروهای استاندارد و کنترل مثبت استفاده شد.

از آنجا که داروهای محرک روانی- حرکتی با افزایش فعالیت حرکتی می توانند در آزمون تست شنا اثر مثبت کاذب ایجاد کنند (۲۱)، به منظور اطمینان از عدم تأثیر این فاکتور بر نتایج تست ضد افسردگی، اثر عصاره های زعفران بر روی فعالیت حرکتی موش بررسی شد. بدین منظور نیم ساعت پس از تزریق عصاره ها یا آب، موش در وسط صفحه دستگاه ثبت فعالیت حرکتی (۳) قرار داده شد و به مدت ۲۰ دقیقه در فواصل ۵ دقیقه ای تعداد حرکات موش ثبت گردید.

داده های جمع آوری شده با نرم افزار SPSS (۴) و آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (۵) تجزیه و تحلیل شدند.

برای بررسی اثر ضد افسردگی عصاره های گیاهی از تست شنا استفاده شد. این تست اولین بار به وسیله پورسولت و همکاران (۱) (۱۹۷۸) ارائه گردید (۲۰) و در سال ۱۹۹۵ به وسیله دی تک و همکاران (۲) اصلاح گردید تا به داروهای ضد افسردگی که از طریق سیستم سروتونین عمل می کنند، نیز پاسخ دهد (۲۱). در این مطالعه از روش دی تک و همکاران (۱۹۹۵) استفاده شد. یک سیلندر به ارتفاع ۲۵ سانتی متر و قطر ۱۸ سانتی متر انتخاب گردید و آب تا ارتفاعی ریخته شد که در صورت قرار دادن موش در سیلندر، دم موش ته سیلندر را لمس نکند. دمای آب ۲۵ درجه سانتی گراد بود، که به وسیله دماسنج کنترل می شد.

موش ها تحت دو آزمایش شنا کردن به فاصله ۲۴ ساعت قرار گرفتند. آزمایش اول، فقط به منظور آشنا شدن موش به شرایط آزمایش بود. بدین منظور موش به مدت ۱۵ دقیقه در سیلندر حاوی آب قرار داده شد و سپس از سیلندر خارج و به قفس خود بر گردانده شد. مدت زمان ۲۴ ساعت بعد موش تحت آزمایش دوم شنا کردن قرار گرفت. در این آزمایش تعداد رفتارهای شنا کردن، بالا رفتن و بی حرکتی در فواصل ۵ ثانیه ای و به مدت ۵ دقیقه ثبت شد. رفتار شنا کردن، حرکتی است که به صورت نمادین شنا کردن در آب را نشان می داد. رفتار بالا رفتن، حرکتی است که طی آن موش پاها و دم را به صورت کشیده در می آورد و دست ها را به حالت بالا رفتن به دیواره سیلندر می کشد. رفتار بی حرکتی حالتی است که موش

1-Porsolt et al

2-Detke et al

3-Animex

4-Statistical Package for Social Sciences

5-One-Way Analysis of Variance

یافته‌ها

بررسی‌های اولیه نشان داد، که عصاره آبی گیاه زعفران دارای آلکالوئید و آنتراکینون بوده و عصاره هیدروالکلی گیاه حاوی ساپونین است.

در بررسی اثر سمیت حاد عصاره‌های زعفران، عصاره آبی در دوزهای ۱۸۰۰، ۲۰۰۰ و ۲۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب باعث مرگ ۵۰، ۵۰ و ۳۳/۳ درصد از موش‌ها شد و عصاره هیدروالکلی آن در دوز ۱۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث مرگ ۳۳/۳ درصد از موش‌ها گردید. در بررسی اثر سمیت تحت مزمن عصاره‌های زعفران، عصاره آبی در دوزهای ۸۰۰ و ۱۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث مرگ ۱۲/۵ درصد از موش‌ها شد. سایر عصاره‌ها با دوزهای مورد استفاده اثر کشندگی نداشتند.

بررسی تأثیر تجویز درون صفاقی دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره آبی زعفران، ایمپیرامین، فلوکستین و آب، بر رفتارهای بی‌حرکتی، شناکردن و بالارفتن در تست شنا نشان داد، عصاره آبی زعفران با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش معنی‌دار رفتار بی‌حرکتی به ترتیب به میزان ۱۶/۳، ۱۷/۲ و ۱۳/۵ درصد نسبت به گروه شاهد شد ($p < 0.05$). همچنین دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره به طور معنی‌داری باعث افزایش رفتار بالارفتن به ترتیب به میزان ۵۰/۵ و ۶۰/۷ درصد

نسبت به گروه شاهد شدند ($p < 0.05$). دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره باعث افزایش رفتار بالارفتن به میزان ۳۲/۲ و ۲۷/۲ درصد شدند، که این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p > 0.05$). ایمپیرامین و فلوکستین، باعث کاهش معنی‌دار بی‌حرکتی به میزان ۲۲/۷ و ۱۷/۷ درصد نسبت به گروه شاهد شدند ($p < 0.05$). همچنین فلوکستین باعث افزایش رفتار شنا کردن به میزان ۶۶/۱ درصد و ایمپیرامین باعث افزایش رفتار بالارفتن به میزان ۸۶/۱ درصد در مقایسه با گروه شاهد شدند ($p < 0.05$).

بررسی تأثیر تجویز درون صفاقی دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی زعفران، بر رفتارهای بی‌حرکتی، شناکردن و بالارفتن در تست شنا نشان داد دوزهای مختلف عصاره تأثیر معنی‌داری بر رفتارهای بی‌حرکتی، شنا کردن و بالارفتن در مقایسه با گروه شاهد نشان ندادند ($p > 0.05$).

عصاره آبی زعفران با دوزهای ۱۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ و ۱۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب به میزان ۴۵/۲، ۶۲/۷، ۵۷ و ۵۳/۹ درصد فعالیت حرکتی موش را نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌دار کاهش دادند ($p < 0.01$). همچنین عصاره هیدروالکلی زعفران با دوز ۱۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به میزان ۳۶ درصد فعالیت حرکتی موش را نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌دار کاهش داد ($p < 0.01$).

بحث

با توجه به نتایج مطالعه‌های قبلی در مورد اثر ضد افسردگی زعفران (۲۲ و ۱۷)، هدف این مطالعه بررسی اثر ضد افسردگی عصاره‌های آبی و هیدروالکلی زعفران استهبانات فارس در تجویز تحت مزمن با استفاده از تست شنا بود. نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره آبی و نه عصاره هیدروالکلی زعفران دارای اثر ضد افسردگی می‌باشد. عصاره آبی زعفران باعث کاهش معنی‌داری در رفتار بی‌حرکتی و افزایش در رفتار بالا رفتن شد، در حالی که بر روی رفتار شنا کردن تأثیری نداشت. بنابراین به نظر می‌رسد که این عصاره اثر ضد افسردگی خود را با مکانیزمی مشابه با ایمی‌پرامین اعمال می‌کند یا به عبارتی دیگر عصاره آبی بیشتر از طریق تأثیر بر روی سیستم آدرنرژیک (نوراپی نفرین) عمل می‌کند. اثر دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره آبی زعفران در کاهش بی‌حرکتی در حدی قابل مقایسه با ایمی‌پرامین بود، هر چند که اثر عصاره بر افزایش رفتار بالا رفتن کمتر از ایمی‌پرامین بوده است. همچنین قابل ذکر است که در مطالعه کنونی تمامی دوزهای عصاره آبی، فعالیت حرکتی را کاهش دادند و بنابراین می‌توان اظهار کرد که اثر ضد افسردگی عصاره آبی، یک اثر اختصاصی بوده و به دلیل تأثیر عصاره در افزایش فعالیت حرکتی نبوده است.

نتیجه مطالعه کنونی که نمایانگر اثر ضد افسردگی عصاره آبی زعفران می‌باشد در توافق با نتیجه مطالعه ای است که به وسیله کریمی و

همکاران (۲۰۰۱) بر روی عصاره آبی زعفران تربت حیدریه انجام شده است (۱۷). لیکن قابل ذکر است که در این مطالعه، عصاره آبی زعفران باعث افزایش رفتار شنا کردن شد و پیشنهاد شده است که عصاره اثراتی مشابه فلوکستین ایجاد می‌کند، در حالی که در مطالعه حاضر عصاره آبی رفتار بالا رفتن را افزایش داده است که مشابه عملکرد ایمی‌پرامین می‌باشد. این اختلاف را می‌توان به میزان و نوع مواد مؤثره موجود در زعفران به دلیل تفاوت در محل رویش نسبت داد. در این راستا می‌توان اشاره نمود که دو ترکیب موجود در زعفران یعنی کروسین و سافرانال با وجودی که هر دو دارای اثر ضد افسردگی می‌باشند، لیکن تأثیرات متفاوتی بر روی رفتار بالا رفتن و شنا کردن دارند. نشان داده شده است که کروسین مشابه ایمی‌پرامین، رفتار بالا رفتن را افزایش داده، در حالی که سافرانال در دوزهای بالا (۵/ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)، مشابه فلوکستین، باعث افزایش رفتار شنا کردن شده است (۲۲). بنابراین می‌توان پیشنهاد نمود که احتمالاً عصاره آبی در مطالعه حاضر، بیشتر حاوی ماده کروسین باشد در حالی که عصاره آبی زعفران تربت حیدریه بیشتر حاوی سافرانال بوده است. همچنین مقایسه دوز مؤثره عصاره آبی در دو مطالعه نشان می‌دهد که در مطالعه حاضر اثر ضد افسردگی عصاره آبی در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم شروع شده است، در حالی که حداقل دوز مؤثره عصاره آبی زعفران تربت حیدریه، ۱۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوده است. این نتیجه پیشنهاد

می‌کند، که احتمالاً میزان ماده مؤثره در عصاره آبی زعفران استهپانات بیشتر بوده است و یا از طرف دیگر این نتیجه ممکن است، به دلیل تجویز تحت مزمن در مطالعه حاضر در مقایسه با تجویز حاد در مطالعه حسین زاده و همکاران (۲۰۰۴) باشد (۲۲). قابل ذکر است که در کلینیک هم داروهای ضد افسردگی دارای اثر فوری نمی‌باشند و اثر آنها با تأخیر شروع می‌شود، بنابراین احتمال دارد که تجویز چند دوز از عصاره آبی به صورت تحت مزمن سبب شده است که اثر عصاره آبی در این مطالعه در دوز پایین‌تری مشاهده شود.

در این مطالعه، هیچ‌کدام از دوزهای عصاره هیدروالکی زعفران نتوانستند به طور معنی‌داری باعث تغییر در رفتار بی‌حرکتی، شناکردن یا بالارفتن شود که با نتایج مطالعه‌های قبلی بر روی عصاره اتانولی زعفران مغایرت دارد (۲۲). محتمل‌ترین دلیلی که می‌توان برای این اختلاف در نتایج ذکر کرد، تفاوت در روش عصاره‌گیری بین دو مطالعه می‌باشد. در مطالعه حاضر بعد از عصاره‌گیری از اتر دوپترول برای روغن‌زدایی استفاده شد که می‌تواند باعث استخراج روغن‌های فرار که در اثر ضدافسردگی زعفران نقش دارند، شده باشد. لازم به ذکر است که ساfranال که مسئول عطر زعفران است و از مواد مؤثره ضد افسردگی در زعفران شناخته شده است (۲۲)، یک روغن فرار با ساختمان مونوترپنوئیدی می‌باشد، که می‌تواند با اتر دوپترول از عصاره هیدروالکی خارج شده باشد و دلیلی برای عدم

مشاهده اثر ضد افسردگی از عصاره هیدروالکی باشد. در توافق با این فرضیه که روش‌ها یا استخراج متفاوت، می‌تواند وجود ترکیبات مختلفی را در عصاره سبب شود، می‌توان اشاره کرد که شناسایی ترکیبات اصلی موجود در عصاره هیدروالکی در مطالعه کنونی نمایانگر وجود ساپونین بود، در حالی که در مطالعه کریمی و همکاران (۲۰۰۱) عصاره هیدروالکی حاوی آلکالوئید، فلاونوئید و ساپونین بوده است (۱۷). بنابراین تفاوت در نوع و مقدار مواد استخراج شده با اتانول ۷۰ درصد بین دو مطالعه می‌تواند دلیل دیگری بر عدم مشاهده اثر ضدافسردگی عصاره هیدروالکی در این مطالعه باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره آبی زعفران استهپانات فارس دارای اثر ضدافسردگی می‌باشد که از نظر مکانیسم اثر بیشتر شبیه به ایمی‌پرامین بوده و احتمالاً بر روی سیستم نوراپی‌نفرین اثر می‌کند. هر چند به نظر می‌رسد که کروسین موجود در عصاره آبی مسئول اثر ضدافسردگی عصاره باشد، لیکن ماده مؤثره عصاره در حال حاضر به طور دقیق مشخص نمی‌باشد و یافتن آن نیاز به مطالعه‌های آینده دارد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از مریم مجاهد به دلیل همکاری در عصاره‌گیری و تعیین ترکیبات شیمیایی قدردانی می‌نمایند.

REFERENCES:

1. Sadock B, Sadock VA. Mood disorders; Depressive disorders, In Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Williams & Wilkins; 2005; 1575-1654, 1713-1715
2. Emami MR, Shams Ardekani N, Nekouie Naini. Phytotherapie: Traitement des maladies par les plantes. Edited by Dr. J. Valent, translated in Persian by A. Rah-e-Kamal publisher, Tehran, 2002.
3. Zargari A. Crocus sativus L. In: Herbal Medicine. Tehran University Publisher 1993; 2: 574-9.
4. MirHeidar H. Crocus sativum. In: Application of Plants in Prevention and Treatment of Diseases. Office of Islamic culture publisher, Tehran, 1998; 2:341-5.
5. Karimi E, Oskoueian E, Hendra R, Jaafar HZ. Evaluation of Crocus sativus L. Stigma phenolic and flavonoid compounds and its antioxidant activity. *Molecules* 2010; 15(9): 6244-56.
6. Asdaq SM, Inamdar MN. Potential of Crocus sativus (saffron) and its constituent, crocin, as hypolipidemic and antioxidant in rats. *Appl Biochem Biotechnol* 2010; 162(2):358-72.
7. Samarghandian S, Tavakkol Afshari J, Davoodi S. Suppression of pulmonary tumor promotion and induction of apoptosis by Crocus sativus L. extraction. *Appl Biochem Biotechnol* 2011; 164(2): 238-47.
8. Samarghandian S, Boskabady MH, Davoodi S. Use of in vitro assays to assess the potential antiproliferative and cytotoxic effects of saffron (Crocus sativus L.) in human lung cancer cell line. *Pharmacogn Mag* 2010; 6(24):309-14.
9. Hosseinzade H, Khosravan V. Anticonvulsant effect of aqueous and ethanolic extracts of Crocus sativus L. Stigma in mice. *BioMed Central* 2004; 4(10): 291-7.
10. 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. *Iran Biomed J* 2010; 14(1-2):59-65.
11. Akhondzadeh S, Ahafiee 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(4):637-43.
12. Hosseinzadeh H, Younesi H. Petal and stigma extracts of Crocus sativus L. have antinociceptive and anti-inflammatory effects in mice. *BMC Pharmacol* 2002; 2: 7.
13. Imenshahidi M, Hosseinzadeh H, Javadpour Y. Hypotensive effect of aqueous saffron extract (Crocus sativus L.) and its constituents, safranal and crocin, in normotensive and hypertensive rats. *Phytother Res* 2010; 24(7):990-4.
14. Hosseinzadeh H, Jahanian Z. Effect of Crocus sativus L. Stigma and its constituents, crocin and safranal, on morphine withdrawal syndrome in mice. *Phytother Res* 2010; 24(5):726-30.
15. Ghazavi A, Mosayebi G, Salehi H, Abtahi H. Effect of ethanol extract of saffron (Crocus sativus L.) on the inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57b1/6 mice. *Pak J Biol Sci* 2009; 12(9):690-5.
16. Hosseinzadeh H, Noraei NB. Anxiolytic and hypnotic effect of Crocus sativus aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice. *Phytother Res* 23(6): 768-74.
17. Karimi G, Hosseinzadeh H, Khaleghpanah P. Study of antidepressant effect of aqueous and ethanolic extracts of Crocus sativus in mice. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2001; 4: 11-5.
18. Ghasemi M, Moatar F. Pharmacognosy laboratory manual. School of pharmacy and pharmaceutical sciences, Isfahan University of Medical Sciences 1992; 55-9.
19. Cathi E, Dennehy C. E., Tsourounis C. Dietary Supplements & Herbal Medications. In Basic & Clinical Pharmacology. Edited by Bertram G. Katzung, 11th edition, McGraw-Hill Companies Inc, 2009; chapter 64
20. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et Therapie* 1978; 229: 327-36.
21. Detke MJ, Rickels M, Lucki I. Assessing active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology* 1995; 121: 66-72.
22. Hosseinzade H, Karimi G, Niapoor M. Antidepressant effect of Crocus sativus L. stigma extracts and their constituents, crocin and safranal, in mice. *Journal of Medicinal Plants* 2004; 11: 48-58.

The Effect of Subchronic Administration of the Aqueous and Hydro-alcoholic Extracts of *Crocus sativus* from Estahbanat, Fars Province, on Mice

Emamghoreishi M^{1*}, Ghasemi F¹.

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

Received: 13 July 2011 Accepted: 18 Oct 2011

Abstract

Background & aim: In Iranian traditional medicine, *Crocus sativus* L. has been defined as an exultant plant. The present study was undertaken to determine the effect of subchronic administration of aqueous and hydro-alcoholic extracts of *Crocus sativus* on mice.

Methods: The effect of subchronic i.p. administration of different doses of the aqueous extract (50, 100, 200, 400 mg/kg or water) and the hydro-alcoholic extract (100, 200, 400, 800 mg/kg or water) of *Crocus sativus* stigma on immobility, climbing, and swimming behaviors were evaluated in the forced swimming test in mice. Fluoxetine (20 mg/kg) and imipramine (15 mg/kg) were used as reference drugs. Additionally, the effect of both plant preparations on spontaneous activity was examined. The collected data was analyzed using One-way ANOVA.

Results: The aqueous extract at doses of 50 and 100 mg/kg produced a significant reduction in immobility along with an increase in climbing behavior which is similar to those which have been observed with imipramine. The hydro-alcoholic extract did not show significant effects on immobility, climbing and swimming behaviors of all studied doses, compared to control group. The aqueous extract of all studied doses and the hydro-alcoholic extract at dose of 1600 mg/kg decreased spontaneous activity.

Conclusion: The results of this study suggests that the aqueous, but not hydro-alcoholic, extract of *Crocus sativus* stigma from Estahbanat in Fars province, in subchronic administration possess an antidepressant-like activity which may be mediated through norepinephrine system.

Key words: Antidepressant, Saffron, Subchronic, Swimming test

*Corresponding Author: Emamghoreishi M, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran
Email: emamm@sums.ac.ir