Review

Saffron (Crocus satious L.) and its Crocin and Crocetin toxicity against normal and tumor cells: A systematic review

Alireza Milajerdi[1], Fahimeh Haghighatdoost[2], Leila Azadbakht[3*]

1.Master candidate in nutrition, Nutrition and Dietetics College, Tehran University of Medical Sciences, Iran.
2. PhD candidate in nutrition, Nutrition and Food Sciences College, Isfahan University of Medical Sciences, Iran.
3.Professor, Food Security Research Center, Isfahan University of Medical Sciences and Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan and Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
*. Corresponding Author: E-mail: Azadbakht@hlth.mui.ac.ir

(Received 28 May 2015; Accepted 30 November 2015)

Abstract

Saffron is a spice that its preventive and curative effects against cancer have been seen in the studies. However, there are some worries about saffron toxicity against normal cells. This is the first study that has reviewed the toxicity of saffron extract and its' constitutes on normal and cancer cells. To search English studies, the articles of Pub Med, Science Direct and Google Scholar databases, and to search Persian articles SID and Magiran databases database were searched. Totally, 65 English and 5 Persian articles have used for the review. Saffron has a selective toxicity against cancer cells, with mechanisms including inhibition of RNA and DNA synthesis and increasing apoptosis. Crocin has considered as the most important anticancer agent of saffron; the effect may be due to make changes in gene expression and due to apoptosis induction in cancer cells. Crocetin has an inhibitory effect on the growth of cancer cells. The effect of crocetin may be due to reduced synthesis of DNA, RNA and protein in neoplastic cells, inhibition of RNA polymerase II, and interaction with histone H1 and H1-DNA structures. Saffron and its' crocin and crocetin have also shown anticancer and cancer-preventive effects in animal models of cancer. In the other hand, The Lethal dose, 50% (LD50) for the saffron and its' constitutes against normal cells is very high. So, the results suggests that saffron extract and its crocin and crocetin have a selective toxicity against cancer cells and cancer preventive functions. However, Saffron and its' constitutes toxicity against normal cells is quite low and they are even non-toxic in oral administration.

Keywords: Cancer, Crocetin, Crocin, Saffron, Saffron toxicity.

J ClinExc 2015; 4(Special Issue): 33-55 (Persian).

سمیت زعفران، کروسین و کروستین آن بر ضد سلول‌های سرطانی و طبیعی: یک مرور منظم

علیرضا میلاجردی[1]، فهیمه حقیقت دوست[2]، لیلا آزادبخت[3*]

چکیده

زعفران ادویه‌ای است که تاکنون اثرات پیشگیرانه و درمانی آن علیه سرطان در مطالعات دیده شده است. با این وجود نگرانی‌هایی در مورد سمیت زعفران بر علیه سلول‌های طبیعی وجود دارد. این مرور برای اولین بار به صورت منظم سمیت زعفران و اجزای آن را بر ضد سلول‌های سرطانی و طبیعی بررسی کرده است. برای جستجوی مطالعات انگلیسی از پایگاه‌های Pub Med، Science Direct و Google Scholar و برای مقالات فارسی از پایگاه SID و Magiran استفاده شد. درمجموع 65 مقاله انگلیسی و 5 مقاله فارسی در این مرور استفاده شدند. براساس یافته‌ها، زعفران از طریق مهار سنتز RNA و DNA و افزایش آپوپتوز، سمیت انتخابی بر ضدسلول‌های سرطانی دارد. کروسین زعفران به‌واسطه تغییراتی در سطح ژن و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی به‌عنوان مهم‌ترین ترکیب ضد سرطانی زعفران شناخته می‌شود. کروستین ممکن است از طریق کاهش سنتز DNA، RNA و پروتئین، مهار RNA پلی‌مراز II در سلول‌های نئوپلاستیک و تداخل با ساختار هیستون H1 و H1-DNA رشد تعدادی از سلول‌های سرطانی را مهار کند. زعفران، کروسین و کروستین آن در مدل‌های حیوانی نیز اثرات ضد سرطانی و پیشگیری‌کننده از سرطان در انواع زیادی از سرطان‌ها نشان می‌دهند. از طرفی LD50(Lethal dose 50%) برای زعفران و اجزای آن بر ضد سلول‌های طبیعی بسیار زیاد است؛ بنابراین، زعفران، کروسین و کروستین زعفران اثرات سمیت انتخابی بر ضد سلول‌های سرطانی و اثرات پیشگیرانه از سرطان دارند. در عین حال سمیت زعفران و اجزای آن بر ضد سلول‌های طبیعی بسیار کم است و در دریافت دهانی، غیر سمی هستند.

واژه‌های کلیدی: زعفران، سرطان، سمیت زعفران، کروستین، کروسین.

مقدمه

سرطان مهم‌ترین علت مرگ‌ومیر در جهان است. ادعا می‌شود بیش از 8 میلیون نفر هرساله به سرطان مبتلا می‌شوند. حدود 1530000 مورد جدید ابتلا به سرطان و حدود 570000 مرگ براثر سرطان در سال 2010 در آمریکا رخ داده است(1). مطالعات نشان می‌دهند که بیشتر سرطان‌ها با انتخاب سبک زندگی صحیح و تغییرات مناسب در محیط پیرامونی، از جمله انتخاب صحیح نوع رژیم غذایی، قابل‌پیشگیری هستند(2،3). به دلیل وجود عوارض جانبی متعدد داروهای رایج مصرفی برای درمان سرطان، در سال‌های اخیر درمان‌های جایگزین بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این میان پیشگیری با ترکیبات شیمیایی(Chemoprevention) توجه زیادی به خود جلب کرده است(4).

1. دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران.
2. دکتری تخصصی تغذیه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران.
3. استاد، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان. گروه تغذیه جامعه دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
*نویسنده مسئول: اصفهان، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه جامعه E-mail:Azadbakht@hlth.mui.ac.ir
تاریخ دریافت:1394/4/7 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات:1394/7/28 تاریخ پذیرش:1394/9/9

در میان ترکیبات گیاهی و ادویه‌های مورد مطالعه در رابطه با سرطان، زعفران[1] توجه بسیاری به خود مبذول داشته است. زعفران گران‌ترین ادویه سنتی و گیاه آن گران‌ترین گیاه کشت شده در جهان است. گیاه زعفران جزء خانواده زنبقیان است. زعفران خشک‌شده سال‌ها به‌عنوان چاشنی غذایی مورد استفاده قرار گرفته است(8،7). تولید سالیانه آن در جهان 300 تن تخمین زده می‌شود که ایران 76 درصد کل تولید سالانه آن را تولید می‌کند. زعفران در کشورهای تولیدکننده به‌عنوان طلای قرمز شناخته می‌شود. ریشه کلمه انگلیسی زعفران[2] از کلمه فرانسوی Safran است که خود از کلمه لاتین Safranum گرفته شده است(9).

علاوه بر ارزش سنتی به‌عنوان چاشنی غذایی، زعفران به‌عنوان تسکین‌دهنده درد معده، دارای اثرات ضد گرفتگی عضلانی، کمک‌کننده به هضم، برطرف‌کننده دردهای کولیک کلیوی، از بین برنده افسردگی و افزایش‌دهنده اشتها، در طب سنتی ایران کاربرد داشته است(11،10).

پرکاربردترین بخش زعفران، چه برای مصرف روزانه غذایی و یا مصرف درمانی، کلاله آن است. ارزش درمانی کلاله خشک‌شده زعفران به علت وجود سه متابولیت ثانویه اصلی به نام‌های کروسین محلول در آب(مونوگلوکوزیل یا دی‌گلوکوزیل‌پلی‌ان‌استرها) و مشتقات آن که مسئول رنگ قرمز زعفران هستند، پیکروکروسین(مونوترپن گلیکوزید پیش‌ساز سافرانال و محصول تجزیه زئازانتین) که مسئول طعم تلخ زعفران است و سافرانال که مسئول عطر و بوی زعفران است، می‌باشد(14-12). پیکروکروسین 13-1 درصد وزن خشک زعفران را تشکیل می‌دهد. سافرانال محلول در چربی و پیگمان‌های مربوط به کاروتینوئید کروستین(یک کاروتنوئید طبیعی دی‌کربوکسیلیک‌اسید پیش‌ساز کروسین) تلخ هستند، ولی مهم‌ترین عامل تلخی زعفران پیکروکروسین است. ترکیبات رنگی زعفران شامل کاروتینوئیدهای کروستین و فرم‌های گلیکوزیدی‌دی جنتیوبیوزید(کروسین)، جنتیوبیوزید، گلوکوزید، جنتیوگلوکوزید و دی‌گلوکوزید بتا-کروستین(منومتیل استر)، گاماکروستین(دی‌متیل‌استر)، آلفاکاروتن، بتاکاروتن، لیکوپن و زیزانتین[3] هستند. انواع کاروتنوئیدهای لیپوفیل زعفران شامل لیکوپن، آلفا و بتاکاروتن و زئازانتین می‌باشند(16،15،13). در عصاره متانولی گلبرگ زعفران کمپفرول نیز دیده شده است. فلاونوئیدها به خصوص لیکوپن، آمینواسیدها، پروتئین‌ها، نشاسته، صمغ‌ها و دیگر ترکیبات نیز در زعفران یافت شده‌اند. زعفران مقادیر ناچیزی تیامین و ریبوفلاوین نیز دارد(18،17). تاکنون اثرات درمانی زیادی از زعفران در مطالعات دیده شده است که عمده این اثرات مفید را به خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی عصاره زعفران و اجزای فعال تشکیل‌دهنده آن نسبت می‌دهند(20،19). با وجود این که مطالعات بسیاری اثرات زعفران و اجزای فعال آن را در پیشگیری و درمان سرطان بررسی کرده‌اند، امّا تاکنون مکانیسم دقیقی برای این اثرات تعیین نشده است. یک ترکیب گیاهی که قرار است به عنوان عامل پیشگیری‌کننده شیمیایی[4] مورد استفاده قرار گیرد، باید سمی نباشد و یا سمیت آن قابل توجه نباشد و از کارایی بالا، قابلیت مصرف خوراکی، مکانیسم عمل شناخته شده و هزینه پایین برخوردار باشد(22،21).

در این مرور سعی داریم ضمن پرداختن به‌تمامی مطالعات صورت گرفته در مورد اثرات ضد سرطانی زعفران و اجزای آن، به مکانیسم‌های مطرح‌شده در این زمینه نیز بپردازیم و از طرفی با مرور مطالعات صورت گرفته در زمینهٔ سمیت زعفران، امن و یا امن نبودن مصرف زعفران به‌عنوان یک ترکیب گیاهی پیشگیری‌کننده از سرطان (کموپرونتیو) را نیز مورد بررسی قرار دهیم.

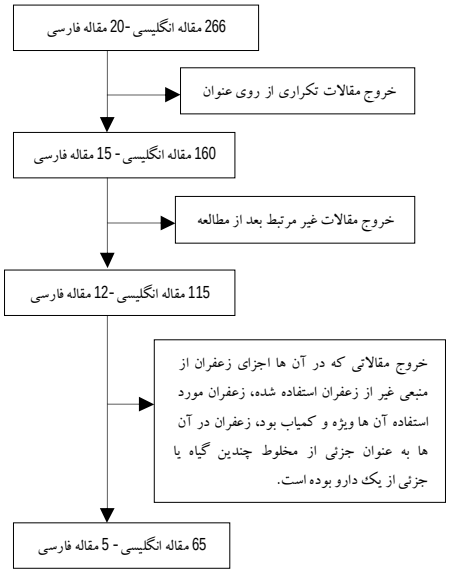
[1].Crocus satious L.
[2].Saffron
[3].Zeaxanthin
[4].Chemopreventive

روش مطالعه

این مطالعه یک مطالعه مروری است. به‌منظور بررسی مطالعات در این زمینه از جستجو در پایگاه‌های PubMed، Science Direct و Google Scholar و با کلیدواژه‌های فراهم‌شده از MESH واقع در پایگاه Pubmed کمک گرفته‌شده است. کلمات کلیدی موردنظر شامل Saffron، Crocin، Crocetin، Safranal، Colchicum، Cytotoxicity، Toxicity، Cancer، Neoplasm، Tumor، Tumoricidal effect و Detrimental effect بوده‌اند. در مجموع 266 مقاله از این جستجو به دست آمد. برای دسترسی به مقالات فارسی از مقالات پایگاه SID و Magiran نیز جستجو صورت گرفت. برای جستجو از کلیدواژه‌های زعفران، کروسین، کروستین، سافرانال، کولشیکوم، سایتوتوکسیسیتی، سمیت سلولی، سمیت، عوارض، سرطان، تومور و نئوپلاسم استفاده شد. از این جستجو 20 مقاله فارسی به دست آمد. مطالعات مداخله‌ای در جمعیت‌های انسانی، مطالعات In vitro و In vivo حیوانی از سال 1975-2014 مدنظر بودند. با این حال در جستجوی ما، مطالعه انسانی در این ارتباط یافت نشد. مقالاتی که در آن‌ها اجزای فعال زعفران از منبعی غیر از زعفران تهیه‌شده بودند، مقالاتی که زعفران مورد استفاده در آن‌ها به نژادی ویژه و کمیابی تعلق داشت و مقالاتی که زعفران در آن‌ها به‌عنوان جزئی از مخلوط چندین گیاه یا جزئی از یک دارو بوده است، از روند بررسی خارج شدند. کیفیت مقالات توسط معیار استروب مورد بررسی و استخراج اطلاعات قرار گرفت(23). شکل شماره 1 روند جستجو مقالات و دستیابی به مقالات نهایی استفاده شده در این مرور را به نمایش گذاشته است. در مجموع 65 مقاله انگلیسی و 5 مقاله فارسی در این مقاله مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته‌ها

در ادامه مجموعه مقالات یافت شده در قالب مطالعات آزمایشگاهی(In vitro) و مطالعات موجود زنده(In vivo) آورده شده است. براساس جستجوی ما مطالعه In vivo انسانی یافت نشد. مطالعات مرتبط با زعفران، کروسین و کروستین به‌طور جداگانه در قالب دو گروه In vitro و In vivo مورد بررسی قرار گرفته‌اند.



دیاگرام شماره 1: دیاگرام جستجو و استخراج مطالعات مرتبط

مطالعات In vitro

جدول شماره 1 مقالات یافت شده در مورد سمیت زعفران و اجزای آن بر ضد سلول‌های سرطانی در مطالعات In vitro را خلاصه کرده است.

الف) زعفران

در مطالعه‌ای در شرایط In vitro برای بررسی اثر عصاره اتانولی زعفران بر روی سنتز ماکرومولکول‌ها در سه لایه سلولی که شامل سلول‌های گرفته‌شده از تومور ریه، فیبروبلاست نرمال ریه و سلول‌های فیبروبلاست تغییر شکل داده توسط ویروس بودند، دیده شده که سلول‌های بدخیم نسبت به سلول‌های سالم نسبت به اثر مهاری زعفران بر سنتز RNA و DNA حساس‌ترند(24). این مهار یکی از اصلی‌ترین مکانیسم‌های عمل زعفران در اثرات ضد تومور و ضد سرطان‌زایی آن است(22،27-24). در مطالعه‌ای اثر عصاره اتانولی زعفران در میزان مصرف‌های مختلف(از 2000-200 میکروگرم در میلی‌لیتر) با تلقیح بر روی لایه‌های سلولی Hela(سلول اپی‌تلیال انسانی از

گردن رحم جنین) و Hep G2(سلول‌های کارسینومای کبدی انسان که شبیه اپی-تلیوم هستند) طی 24، 48 و 72 ساعت بررسی شده است.IC50[5] بر ضد این دو سلول به ترتیب 950-800 میکروگرم در میلی‌لیتر بعد از 48 ساعت بوده است. آپوپتوز نقش مهمی در این اثر سمی داشته است ولی مسئول همه آن نبوده، لذا عملکردهای غیر از آپوپتوز نیز در این اثرات نقش دارند. با توجه به عدم‌تغییر میزان ROS[6] (گونه‌های واکنشگر اکسیژن) به نظر می‌رسد که ROS نقشی در این اثرات نداشته باشد. در این مطالعه مهار معنی‌دار تشکیل کولنی و سنتز DNA و RNA(50 درصد مهار) در غلظت 150-100 میکروگرم در میلی‌لیتر دیده شده است، در حالی که مهار سنتز پروتئین حتی در غلظت‌های بالا هم دیده نشده است(28). مکانیسم‌های متعدد دیگری نیز برای اثرات ضد سرطانی زعفران از جمله واکنش با زنجیره نوکلوئیک‌اسید و رادیکال آزاد و تداخل کاروتنوئیدها با توپوایزومراز II بیان شده است(22،20). ممکن است اثرات سینرژیکی بین فیتوکمیکال‌های زعفران، اثرات ضد سرطانی آن را افزایش دهد(29). توکل افشار و همکاران گزارش کرده‌اند که عصاره اتانولی زعفران بر ضد سلول‌های شبه اپی‌تلیال کارسینومای هپاتوسلولار[7] و سلول‌های کارسینومای گردن رحم انسانی اثر سیتوتوکسیک انتخابی دارد، ولی علیه سلول‌های فیبروبلاست نرمال موش صحرایی سمیت ندارد(30). در یک مطالعه دیگر اثر غلظت‌های مختلف عصاره زعفران(100، 200، 400 و 800 میکروگرم در میلی‌لیتر) به مدت سه روز بر سلول‌های آدنوکارسینومای آلوئول انسان(سلول‌های A549) بررسی شده است. نتایج نشان می‌دهد که درصد سلول‌های دچار آپوپتوز به‌صورت وابسته به مقدار مصرف در حضور زعفران افزایش‌یافته است. محققین این آپوپتوز را در حضور تحریک مسیرهای وابسته به کاسپاز مشاهده کرده‌اند. سلول‌های کنترل(سلول فیبروبلاست ریه انسان) خیلی کم تحت تأثیر این اتفاق قرار گرفته‌اند. این مطالعه نشان می‌دهد که عملکرد ضد سرطانی عصاره آبی زعفران را می‌توان تا حدودی به مهار تکثیر سلول و تحریک آپوپتوز، از طریق مسیرهای وابسته به کاسپاز، نسبت داد(31). با این حال مطالعه دیگری نشان می‌دهد که عصاره زعفران تا حداکثر 1500 میکروگرم در سطح سمی نبوده و موتاژن و ضد موتاژن نیز نیست(32). در شرایط آزمایشگاهی در حضور فیتوهماگلوتین میتوژن سلول T، زعفران سبب تکثیر غیراختصاصی لنفوسیت‌ها می‌شود(25) و این نشان می‌دهد که فعالیت ضدتوموری زعفران ممکن است به‌صورت ایمونولوژیکی وساطت شود. با این حال مشتقات زعفران(جنسنوزید و کانابینوئید) در معکوس سازی مقاومت به چند دارو در سلول‌های لنفوما بی‌اثر بوده‌اند(33). مطالعات دیگر ماده‌ای زیست فعال از ساقه گیاه زعفران جدا کرده‌اند(35،34). Lethal dose 50%[8] برای آن ماده بر ضد سلول‌های کارسینومای گردن رحم انسان[9] 9 میکروگرم در میلی‌لیتراست. سمیت این ماده در لایه‌های سلولی بدخیم انسانی، یک‌لایه سلول غیر بدخیم، سلول‌های خون و فولیکول‌های مو در کشت نیز آنالیز شده و ID50 برای سلول‌های تومور از 22-7 میکروگرم در میلی‌لیتر و 100 میکروگرم در میلی‌لیتر برای فیبروبلاست‌های نرمال تعیین‌شده است؛ بنابراین دیده می‌شود که این ترکیب 8 برابر سلول‌های غیرتوموری در سلول‌های توموری سمیت دارد(28).

در مجموع به نظر می‌رسد زعفران بتواند با مکانیسم‌هایی از جمله مهار سنتز RNA و DNA و افزایش آپوپتوز، سمیت انتخابی بر ضدسلول‌های سرطانی داشته باشد.

ب) کروسین

محققین اسپانیایی اثر چهار ترکیب عمده زعفران(کروسین، کروستین، پیکروکروسین و سافرانال) را در سلول‌های هلای کارسینومای گردن رحم بررسی کرده‌اند. در این بین کروسین بهترین اثر را داشته است،

[5].Inhibitory concentration 50%
[6]. Reactive Speties Oxygen
[7].Hep G2
[8].ID50
[9].Hela

به‌طوری که اثر مهاری عصاره اتانولی زعفران بر رشد آزمایشگاهی سلول‌های هلا(ID50= 2.3mg/ml) و مهار آپوپتوز عمدتاً به علت کروسین(ID50= 3μM) بوده است. در حالی که نقش پیکروکروسین و سافرانال با ID50 معادل 3 و 0/8 میلی‌مول کم بوده است. در اینجا کروستین اثرات سمیت سلولی[10] نشان نمی‌دهد. لذا کروسین مهم‌ترین ترکیب ضد سرطان زعفران است(36). مطالعه دیگری نشان می‌دهد که کروسین و دی‌متیل‌کروستین جداشده از زعفران موتاژن نیستند(37). امّا مطالعه Molnar و همکاران گزارش کرد که کروسین و دی‌گلوکوزیل کروستین در مقدار مصرف مختلف اثرات مهاری بر بیان اولیه آنتی‌ژن تومور در سلول‌های آلوده با آدنوویروس دارند(33). به نظر می‌رسد قندها اثر مهمی در سمیت کروسین داشته باشند، زیرا در مطالعه Morjani و همکاران کروستین که مشتق قند جداشده(دگلوکوزیله شده) آن است حتی در مقدار مصرف بالا هم سبب مهار رشد سلولی نشده است(38). در مطالعه دیگری نیز تأکید شده است که عمده‌ترین ترکیب ضد سرطان زعفران کروسین است(22). Garc-Olmo و همکاران گزارش کرده‌اند که کروسین یک اثر سایتوتوکسیک قوی بر ضد سلول‌های HT-29 و DHD/k12 (سلول‌های آدنوکارسینومای موش صحرایی و سلول‌های آدنوکارسینومای کولون انسان) با LD50 به ترتیب 0/4 و 1 میلی‌مول دارد. کروسین سبب کاهش معنی‌دار سیتوپلاسم و مناطق شبه واکوئول سیتوپلاسمی بزرگ سلول‌ها شده بود(39). مطالعات میکروسکوپی مشاهده کرده‌اند که در سلول‌های هلای درمان شده با کروسین، مناطق واکوئوله، کاهش اندازه سلول و هسته‌های پیکنوتیک دیده می‌شود و این نشان‌دهنده تحریک مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول توسط کروسین است(39،38).مطالعه نورعینی و همکاران در سال 1391 اثرات کروسین را در سلول‌های Hep G2 بررسی کرده است.

[10].Cytotoxicity

بعد از 48 ساعت سمی سلولی کروسین در غلظت 3 میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در این سلول‌ها دیده شده است. فعالیت تلومراز در این سلول‌ها پس از مصرف کروسین 51 درصد و بیان نسبی ژن بخش کاتالیتیک آنزیم تلومراز 60 درصد کاهش‌یافته است. این کاهش وابسته به مقدار مصرف است. ازآنجایی که نسخه‌برداری از ژن تلومراز در سلول‌های سرطانی بیش از سلول‌های عادی است، به نظر می‌رسد که اثرات کروسین بر روی سلول‌های سرطانی انتخابی باشد(40). در مطالعه‌ای دیده شده است که کروسین مشتق از زعفران به‌طور معنی‌داری رشد سه لایه از سلول‌های سرطان کولورکتال(HCT-116،SW-480 و HT-29) را به‌صورت وابسته به مقدار مصرف مهار می‌کند و به‌عنوان درمان این سرطان کاربرد دارد(41). اثر نوروپروتکتیو کروسین(در مقدار مصرف 10، 20 و 50 میکرومول) به‌صورت وابسته به مقدار مصرف در برابر سایتوتوکسیسیتی ناشی از آکریلامید در سلول‌های PC12 دیده شده است که به خصوصیات آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داده شده است(42). مکانیسم‌های دیگر این اثر شامل مهار تجمع پروتئین و تشکیل فیبریلار می‌شوند(43). در مجموع کروسین زعفران را عمده‌ترین ترکیب ضد سرطانی آن می‌دانند. به نظر می‌رسد کروسین این اثر را به‌واسطه تغییراتی در سطح ژن و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی اعمال کند.

ج) کروستین

با وجود این که برخی مطالعات کروستین را در فرآیند ضد سرطانی زعفران دخیل نمی‌دانند(36،38)، امّا مطالعات متعددی نیز آن را مؤثر می‌دانند(44-41،51). در مطالعه Abdullaev و همکاران در سال 1994 اثر مهاری کروستین جداشده از زعفران بر سنتز نوکلئیک اسید و پروتئین داخل سلولی در سه لایه سلول بدخیم انسانی شامل سلول‌های هلا، آدنوکارسینومای ریه و سلول‌های تغییر شکل یافته فیبروبلاست ریه جنین، بررسی شده است. در این مطالعه کروستین سبب یک مهار وابسته به مقدار مصرف بر سنتز پروتئین و نوکلئیک‌اسید شده ولی بر

تشکیل کولونی اثری نداشته است(27). مطالعات دیگر نیز مهار رشد سلول‌های سرطانی توسط دی‌متیل‌کروستین، کروستین و کروسین را در مقدار مصرف 0/8 و 2 میکرومول برای 50 درصد مهار(ID50) نشان داده‌اند(38،26). مطالعات دیگری سمیت دی‌متیل‌کروستین و کروسین را در لایه‌های مختلف سلولی(DLA، EAC، S-180، لوسمی L1210 و لوسمی P388) و سلول‌های اولیه انسانی از نمونه جراحی(استئوسارکوما، فیبروسارکوما و کارسینومای تخمدان) نشان داده‌اند. این مطالعات مهار معنی‌دار سنتز نوکلئیک اسیدها را دیده‌اند و پیشنهاد کرده‌اند که دی‌متیل‌کروستین می‌تواند تداخلات DNA-پروتئین(مثل توپوایزومراز II) که برای سنتز سلولی DNA مهم‌اند را مهار کند(44،25). مطالعاتی نیز هستند که اثر سمی کروستین را بر ضد یک‌لایه سلول گرفته‌شده از یک تومور غیر جامد و بر ضد لایه‌های مختلف سلول توموری و سلول‌های اولیه انسان(برگرفته از نمونه جراحی) مشاهده کرده‌اند(45،26). در مطالعه Jagadeeswaran و همکاران در سال 2000 دیگر دیده‌شده کروستین در دوز 20-5 میکروگرم در میلی‌لیتر در مقایسه با سیس‌پلاتین، اثر سیتوتوکسیک انتخابی بر ضد سلول‌های رابدومیوسارکومای انسان و اثر کمتری بر سلول‌های نرمال دارد(46).

در زیر اثرات کروستین بر برخی از سرطان‌ها آورده شده است.

1- سرطان پستان

Chryssanthi و همکاران مشاهده کرده‌اند که کروستین و آنالوگ‌های آن تکثیر سلول‌های سرطان پستان را مهار می‌کنند. در این مطالعه یک مهار وابسته به مقدار مصرف در تکثیر سلول‌های MCF و MDA-MB-231 سرطان پستان توسط کروستین دیده‌شده است. اثری که مستقل از اثر بر گیرنده استروژن است(47). همچنین در مطالعه‌ای دیگر دیده‌شده کروستین یک اثر پروآپوپتوتیک در سلول‌های MCF-7 دارد و این نشان‌دهنده وجود یک مسیر وابسته به کاسپاز از طریق افزایش بیان پروتئین BAX است(48).

2- سرطان گردن رحم

دیده شده ترکیبات شبه کروستین زعفران به میزان 200-1 میکروگرم در میلی‌لیتر کاهش معنی‌داری در تولید کولونی در سلول‌های هلاو سنتز DNA و RNA ایجاد می‌کنند. کروستین آنزیم RNA پلیمراز II وابسته به DNA را مهار کرده و سبب مهار سنتز RNA می‌شود(30). همچنین با کمک اسپکتروسکوپی UV دیده شده است که کروستین با tRNA تداخل می‌کند. لذا به نظر می‌رسد کروستین در سطح مولکولی فعالیت باند شونده داشته باشد(49).

3- لوسمی

در دو مطالعه دیده شده است که کروستین در یک مقدار مصرف پایین، حتی 0/8 میکروگرم، اثرات سیتوتوکسیک علیه سلول‌های لوسمیپرومیلوسیت(HL60) و سلول‌های لوسمی میلوژن انسان(K562) دارد(38،26). سیتوتوکسیسیتی کروستین در لایه‌های سلولی لوسمی دیگر(L1210 و P388) نیز گزارش شده است(38).

4- سرطان کبد

پیش‌درمان با کروستین در سلول‌های فیبروبلاست C3H10T1/2 که با آفلاتوکسین B1 فعال شده‌اند[11]، سیتوتوکسیسیتی و تشکیل DNA-adduct را به‌طور معنی‌داری مهار می‌کند(50). این اثر محافظتی احتمالاً به علت افزایش گلوتاتیون سیتوزولی[12] به دنبال فعال شدن تشکیل GSH-S ترانسفراز(GST) می‌باشد. برطبق نتایج مطالعه‌ای اثر مهاری کروستین بر ژنوتوکسیسیتی ناشی از بنزو(α) پیرین و تبدیل نئوپلاسمی در سلول‌های C3H10T1/2 به علت افزایش فعالیت GSH و کاهش تشکیل بنزو(α) پیرین DNA-adduc است(52). دیده شده

[11]. AFB1
[12].GSH

کروستین تشکیل مالون دی‌آلدئید(MDA) ناشی از ROS را که خود از واکنش گزانتین‌اکسیداز(XO) تشکیل می‌شود، مهار می‌کند و بنابراین جلوی آسیب اکسیداتیو را می‌گیرد(53). بدین ترتیب با جاروب کردن[13] رادیکال‌های آزاد به دنبال ترانسفورماسیون نئوپلاستیک، عملکرد حفاظتی اعمال می‌کند(53،52).

5- سرطان ریه

در مطالعه Abdullaev و همکاران در سال 1992 نشان داده شده است که کروستین(میزان مصرف 150-100 میکروگرم در میلی‌لیتر) اثر مهاری بر سنتز نوکلئیک‌اسید داخل‌سلولی و تشکیل کولونی سلول‌های A549(کارسینومای ریه) و VA13 (SV-40 تغییر شکل یافته فیبروبلاست ریه جنین) دارد(28).

6- سرطان پانکراس

در سال 2009، Dhar و همکاران برای اولین بار پتانسیل ضدسرطانی کروستین را در سرطان پانکراس، با استفاده از سلول‌های متفاوت سرطان پانکراس و همچنین یک مدل موش Xenograftathymic بررسی کرده است. در این مطالعه کروستین(میزان200-50 میکرو مول بر لیتر به مدت 72 ساعت) تکثیر سلول‌های MIA-PaCa-2، BxPC3، Capan1 و Ascpc1 را مهار کرده است. این مطالعه مهار سنتز DNA در سلول‌های سرطان پانکراس توسط کروستین را نیز تأیید می‌کند. مطالعه همچنین نشان می‌دهد که کاهش عدم تعادل بین پروتئین‌های ضدآپوپتوز(Bcl-2) و پروآپوپتوز(Bax) ممکن است فاکتور اصلی عملکرد ضدتومورزایی کروستین باشد(54). اخیراً دیده‌شده است که کروستین همراه با مقدار مصرف پایین پاکلیتاکسول یا سیس‌پلاتین تکثیر سلول سرطان پانکراس را مهار کرده و آپوپتوز را تحریک می‌کند(55). لذا می‌تواند با داروهای شیمی‌درمانی معمولی به‌خوبی کار کند.

براساس آنچه گفته شد کروستین در رشد تعدادی از سلول‌های سرطانی اثر مهاری دارد. این اثر ممکن است ناشی از کاهش سنتز DNA، RNA و پروتئین باشد. کروستین همچنین RNA پلی‌مراز II را در سلول‌های نئوپلاستیک مهار می‌کند(27). در ضمن دیده شده است که کروستین با ساختار هیستون H1 مداخله کرده و تداخلی نیز با H1-DNA دارد. این مطالب نشان می‌دهد که مکانیسم‌های ضد سرطان کروستین متفاوت‌اند و اثرات اپی‌ژنتیک را نیز می‌توان به آن‌ها افزود(56).

مطالعات In vivo- حیوانی

جدول شماره 2 مقالات صورت گرفته در مورد سمیت زعفران و اجزای آن بر ضد سرطانی در مطالعات In vivo حیوانی را خلاصه کرده است.

1- زعفران

Salomi و همکاران یک کارآزمایی 12 هفته‌ای برای بررسی اثر عصاره زعفران در تنظیم سرطان القاشده در موش صحرایی آلبینو[14] انجام داده‌اند.90 درصد گروه کنترل پاپیلوما گرفته‌اند(7-2پاپیلوما)، در حالی که گروه زعفران(100 میلی‌گرم در کیلوگرم) تنها 1-0/26پاپیلوما داشته‌اند. عصاره زعفران در این مقدار مصرف بالا شروع و پیشرفت تومورهای پوستی القاشده در موش صحرایی را مهار کرده و حمله پاپیلوما را نیز به تأخیر انداخته است(44). دریافت دهانی همین مقدار مصرف از عصاره زعفران، در سارکومای بافت نرم القاشده در موش صحرایی، وقوع تومور را محدود می‌کند(44،37). مطالعه‌ای نشان می‌دهد اثرات پیشگیری‌کننده شیمیایی عصاره زعفران غنی از کاروتنوئیدها مربوط به تنظیم پراکسیداسیون لیپیدی، آنتی‌اکسیدان‌ها و سیستم‌های سم‌زدایی است(57). قبلاً نشان داده شده که اثرات ضد سرطانی زعفران به‌صورت وریدی مؤثرتر از خوراکی است، ولی در صورت کپسوله کردن با لیپوزوم، تجویز

[13].Scavenge

[14].Albino

خوراکی بهتر می‌شود. این کپسوله کردن با لیپوزوم به‌طور معنی‌داری اثر مهاری بر رشد سلول‌های تومور پیوند زده‌شده در موش صحرایی دارد(58). درمان خوراکی با عصاره الکلی زعفران(200 میلی‌گرم در کیلوگرم) طول عمر موش‌های صحرایی آلبینو که سلول‌های سارکوما به پشت جناغ آن‌ها پیوند زده‌شده بود را افزایش داده است(59،25). تیمار خوراکی با عصاره زعفران در این حیوانات سبب افزایش در سطوح β کاروتن و ویتامین A سرم شده است(60)؛ بنابراین به نظر می‌رسد کاروتنوئیدهای زعفران عملکرد پیش‌سازی ویتامین A دارند و اثر ضد سرطان آن‌ها وابسته به این عملکرد است. چرا که مطالعات از β کاروتن(پیش‌ساز ویتامین A) اثرات ضد سرطانی مشاهده کرده‌اند(26). در سال 2013، Bathaie و همکاران برای اولین بار اثر عصاره آبی زعفران را در سرطان معده القا شده در موش صحرایی بررسی شده است. عصاره آبی زعفران(100،150 و 175 میلی‌گرم در کیلوگرم) پس از 50 روز به صورت وابسته به مقدار مصرف سبب مهار پیشرفت سرطان شده بود، به‌طوری که 20 درصد از موش‌های صحرایی سرطانی درمان شده با مقدار مصرف بالاتر عصاره زعفران در پایان مطالعه کاملاً طبیعی بوده‌اند و هیچ‌کدام از موش‌های صحرایی گروه عصاره زعفران به آدنوما(ورم غده‌ای) مبتلا نشده‌اند. افزایش مرگ برنامه‌ریزی‌شده(آپوپتوز) و تکثیر سلولی در اثر مصرف عصاره زعفران در این مطالعه مشاهده شد. به‌علاوه زعفران وضعیت آنزیم‌های سرم و آنتی‌اکسیدان‌ها را نیز پس از القای سرطان دوباره طبیعی کرده است(61). باوجود مطالعات ذکرشده در این بخش که اثرات مفیدی از زعفران دیده‌اند، امّا باید دانست که بیشتر مطالعات In vivo روی اجزای زعفران کار کرده‌اند و روی خود زعفران کم‌کار شده است(29). از سوی دیگر در مطالعات مختلف دیده‌شده عصاره زعفران(در مقدار مصرف پایینی در حد 2 میلی‌گرم در کیلوگرم) طول عمر موش‌های درمان شده با سیس‌پلاتین را می‌افزاید و از عوارض جانبی دارو کم می‌کند(64-62). پیش‌درمان با عصاره آبی زعفران(در مقدار مصرف 20، 40 و 80 میلی‌گرم در کیلوگرم) در موش‌های آلبینوی سوئیسی، به‌طور معنی‌داری ژنوتوکسیسیتی(اثر سمی دارو بر روی ژن‌ها) داروهای ضد سرطان را کم کرده است(65). درمان حیوانات با سیستئین(20 میلی‌گرم در کیلوگرم) و عصاره زعفران(50 میلی‌گرم در کیلوگرم) به‌طور معنی‌داری اثرات سمی ناشی از سیس‌پلاتین را کاهش داده است(60). در مطالعه مهاجری و همکاران عصاره الکلی زعفران در طی 30 روز به میزان 80 میلی‌گرم در کیلوگرم به‌اندازه داروی سیلیمارین سمیت کبدی ناشی از ریفامپین را در موش صحرایی کاهش داده است(66). بنابراین زعفران در مدل‌های حیوانی سرطان نیز اثرات ضد سرطانی به‌خصوص در مورد سرطان پوست، سارکوما و سرطان معده نشان می‌دهد که آن‌ها را می‌توان به عملکرد آنتی‌اکسیدانی و تقویت مرگ برنامه‌ریزی‌شده(پروآپوپتوتیک) در سلول‌های سرطانی نسبت داد. همچنین زعفران با عملکرد پیش‌سازی ویتامین A نیز می‌تواند اثرات آنتی‌اکسیدانی اعمال کند. از سویی به نظر می‌رسد زعفران اثرات سمی داروهای سرطان را نیز با مکانیسمی ناشناخته کاهش دهد.

2- کروسین

Garc-Olmo و همکاران در سال 1999 اثرات درمان طولانی‌مدت با کروسین(400 میلی‌گرم در کیلوگرم) را بر رشد تومور و طول عمر موش‌های صحرایی دارای تومورکولورکتال القاشده با تزریق زیرپوستی سلول‌های آدنوکارسینوما، بررسی کرده‌اند. درمان با کروسین به‌طور معنی‌داری بقای این موش‌های صحرایی را افزایش داده و میزان رشد تومور را به‌خصوص در جنس ماده کم کرده بود(39). این اثر انتخابی در ماده‌ها نشان می‌دهد که عملکرد کروسین ممکن است تا حدودی به فاکتورهای هورمونی وابسته باشد. هرچند احتمال دارد ایجاد تومور نیز وابسته به جنس بوده باشد. مطالعه حریری و همکاران در سال 1390 نیز نشان داده است که کروسین سایتوتوکسیسیتی داروی دیازینون را در خون موش صحرایی کاهش می‌دهد، امّا ژنوتوکسیسیتی را مهار

نمی‌کند(67). در مطالعه نقی‌زاده و همکاران، کروسین در مقدار مصرف 100، 200 و 400 میلی‌گرم بر کیلوگرم سمیت حاد کلیوی ناشی از سیس‌پلاتین را در موش صحرایی تعدیل کرده است(68).

3- کروستین

در جنین قورباغه دیده‌شده است که کروستین جداشده از زعفران در درمان انواع خاصی از سرطان قابل‌درمان با رتینوئیک‌اسید تمام ترانس(ATRA) مؤثر است. کروستین ممکن است یک درمان جایگزین و ایمن‌تر برای درمان سرطان‌های حساس به ATRA در زنان سنین باروری باشد(45).Dhar و همکاران نشان داده‌اند که کروستین در شرایط in vitro و شرایط in vivo اثرات ضدتومورزایی در سرطان پانکراس دارد(54). Wang و همکاران در سال 1996 نشان داده‌اند که کروستین در مقدار مصرف 60 و 120 میکرومول می‌تواند سرطان پوست القاشده در موش صحرایی را با مهار به ترتیب 50 درصد و 66 درصد فعالیت آنزیم پروتئین کیناز C مهار کند(69). مطالعه Garcia-Olmo نیز گزارش کرده است که مکمل یاری با کروستین(در میزان مصرف‌های 200-50 میکرومول در لیتر) رشد تومور را تنها در موش‌های صحرایی ماده کند می‌کند ولی این اثر در موش‌های صحرایی نر معنی‌دار نیست(39)؛ بنابراین به نظر می‌رسد که حداقل یکی از هورمون‌های زنانه نیز در این اثر نقش داشته باشد. هرچند ممکن است ایجاد تومور وابسته به جنس بوده باشد. در مطالعه Wang و همکاران در سال 1991 دیده‌شده است که پیش‌درمان با کروستین(6-2 میلی‌گرم بر کیلوگرم) در موش‌های صحرایی، از کبد در مقابل آسیب ناشی از سم آفلاتوکسین B1[15] محافظت می‌کند و با افزایش GSH[16] کبد، فعال کردن GST و گلوتاتیون پراکسیداز، جلوی تشکیل AFB1-DNA adducts را می‌گیرد(51). در مطالعه‌ای دیگر از Wang و همکاران در سال 1991 در موش صحرایی سرکوب معنی‌دار زخم‌های هپاتوتوکسیک ناشی از AFB1 به علت کاهش فعالیت آسپارتات آمینوترانسفراز(AST)، آلانین‌آمینوترانسفراز[17]، آلکالین‌فسفاتاز و گاماگلوتامیل-ترانس‌پپتیداز[18] بعد از پیش‌درمان با کروستین(0/1 میلی‌گرم)، مشاهده‌شده است(70). مطالعه‌ای in vivo نشان داده است که کروستین(20 میلی‌گرم بر کیلوگرم) علیه مدل حیوانی سرطان ریه فعالیت ضد توموری دارد. این فعالیت را از طریق بلعیدن[19] رادیکال آزاد و افزایش فعالیت آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو صورت می‌دهد. در این مطالعه دیده‌شده کروستین پراکسیداسیون لیپیدی را مهار کرده و فعالیت GST و GSH-Px، کاتالاز و سوپراکسید دیس‌موتاز را افزایش می‌دهد. همچنین دیده‌شده است که کروستین آنزیم‌های مارکر مثل آریل‌هیدروکربن هیدروکسیلاز[20]، لاکتات دهیدروژناز[21]، مطالعه Magesh و همکاران نشان می‌دهد که کروستین GGT، آدنوزین‌دآمیناز[22] و 5' نوکلئوتیداز مرتبط با کارسینوژن پس از مصرف بنزو(α) پیرین در بافت ریه را کاهش می‌دهد(71). (50 میلی‌گرم بر کیلوگرم) قادر به مهار تکثیر سلول‌های سرطان ریه است. این مطالعه به‌طور قوی نشان داده است که اثر حفاظتی کروستین بر کارسینوژنز ریه ناشی از بنزو(α) پیرین در موش آلبینوی سوئیسی، به‌احتمال زیاد به علت اثرات مهاری بر سنتز پلی‌آمین و تغییرات گلیکوپروتئین است(72). در یک مطالعه حیوانی توسط Kanakis و همکاران در سال 2009، از موش athymic، کروستین(4 میلی‌گرم بر کیلوگرم) اثرات ضد توموروژنیک در سرطان پانکراس با مهار تکثیر(با مهار فسفوریلاسیون و بیان EGFR) ایفا می‌کند(54). از طرفی مطالعه Gainer و همکاران در سال 1976 نشان داده است که کروستین(600 میلی‌گرم بر کیلوگرم) شروع حمله تومور پوست را به تأخیر می‌اندازد و تشکیل تومور در پوست به‌واسطه دی‌متیل‌بنزو(α)

[15].AFB1
[16].GSH-Px
[17].ALT
[18].GGT
[19].Scavenge
[20].AHH
[21].LDH
[22].ADA

آنتراسن[23] و پیشرفت آن به‌واسطه روغن کرچک را در موش صحرایی وبستر سوئیسی کاهش می‌دهد(73). در مطالعه مشابه دیگری فعالیت ضد توموری کروستین در موش‌های صحرایی بدون موی دارای سرطان پوست ناشی از DMBA و روغن کرچک، دیده‌شده است(74). از سویی، در مطالعه Nair و همکاران در سال 1993 در موش مشاهده‌شده کروستین زعفران در مقدار مصرف 50 میلی‌گرم بر کیلوگرم سمیت مثانه ناشی از ترکیبات ضد سرطان سیکلوفوسفامید را بدون تغییر در فعالیت ضدتوموری آن‌ها اصلاح می‌کند(63).

در مجموع باید گفت کروستین اثرات ضد سرطانی و پیشگیری‌کننده از سرطان حتی در مقابل عوامل القاکننده آن دارد. این اثرات را می‌توان به توان آنتی‌اکسیدانی و تنظیم آنزیم‌های داخلی بدن کروستین نسبت داد.

سمیت زعفران

هرچند مطالعاتی که اثرات سمی زعفران علیه سلول‌های طبیعی را بررسی کرده‌اند زیاد نیستند، ولی بر طبق یافته‌های مقالات موجود سمیت زعفران کاملاً پایین است(۲۲،۲۵،۵۹،۷۵،۷۶). در مطالعات حیوانی LD50 مصرف خوراکی زعفران را 20/7 گرم بر کیلوگرم تعیین کرده‌اند(22). مطالعات در مورد اثرات مضر زعفران نتایج متناقضی یافته‌اند. در برخی مطالعات گفته‌شده که تزریق 2-1/2 گرم بر وزن واقعی بدن ممکن است سبب تهوع، استفراغ، اسهال و خونریزی شود(10)، در حالی که در مطالعات دیگر حتی تا میزان 4 گرم در روز در طی چندین روز، حتی در زنان باردار نیز سمیت دیده نشده است. بااین‌حال این مطالعات آلمانی هستند و معلوم نیست از زعفران معمول استفاده کرده‌اند و یا از زعفران وحشی بومی آلمان(10،14). بر طبق مطالعه Schmidt و همکاران در سال 2007، مقدار مصرف بیش از 10 گرم زعفران ممکن است سبب تحریک جذب و عوارض گزارش‌شده شامل کاهش اشتها، بی‌خوابی، تهوع، استفراغ و گیجی شود(10). در موارد خیلی کمی زعفران منجر به آلرژی شده است(76).ID50 تعیین‌شده برای زعفران در این مطالعات 20 گرم بر کیلوگرم است که عدد بالایی است و دلیل آن است که محققان زعفران را برای مصرف انسان بی‌خطر می‌دانند(75). در مطالعات In vivo در حیوانات سمیت زعفران و اجزای آن بسیار کم و یا صفر بوده است(25،59،77). در مطالعه‌ای سمیت سافرانال زعفران را در روزهای 2 و 21 پس از مصرف روزانه به ترتیب در موش صحرایی و موش بررسی کرده‌اند. LD50 سافرانال در تزریق داخل صفاقی 1/48 میلی‌لیتر بر کیلوگرم در موش نر 1/88 میلی‌لیتر بر کیلوگرم در موش ماده و 1/50 میلی‌لیتر بر کیلوگرم در موش صحرایی نر تعیین شده است.LD50 خوراکی 21/42 میلی‌لیتر بر کیلوگرم در موش نر، 11/42 میلی‌لیتر بر کیلوگرم در موش ماده و 5/53 میلی‌لیتر بر کیلوگرم برای موش صحرایی نر بوده است. برطبق نتایج این مطالعه سمیت سافرانال در موش و موش صحرایی در تجویز داخل صفاقی کم است و در مصرف خوراکی عملاً غیر سمی است. به‌طوری که سافرانال در مقدار مصرف 0/1، 0/25 و 0/5 میلی‌لیتر بر کیلوگرم به‌صورت خوراکی در طی 21 روز سبب مرگ موش‌های صحرایی نشده است(78). در مطالعه‌ای، مقدار مصرف خوراکی و تزریق داخل صفاقی کروسین(3 گرم بر کیلوگرم) در طی 2 روز در موش سبب مرگ نشده است(79). در مطالعه سمرقندیان و همکاران در سال 1383، دیده‌شده است که سافرانال و زعفران سطوح هماتوکریت، هموگلوبین و اریتروسیت را کم می‌کنند ولی آسیب معنی‌داری در هیچ‌کدام از ارگان‌ها ایجاد نمی‌کنند(36). قرص‌های زعفران در مقدار مصرف بالا(400-200 میلی‌گرم در روز) شاخص‌های بیوشیمیایی و هماتولوژیک را در بالغین سالم تغییر می‌دهند، با این حال این تغییرات در محدوده نرمال بوده‌اند و به لحاظ کلینیکی مهم نیستند(80). مطالعه حسین‌زاده و همکاران در سال 1389 در مورد کروسین نیز دیده است که در مقدار مصرففارماکولوژیک هیچ مرگ‌ومیر و آسیبی به ارگان‌های حیاتی بدن نمی‌زند(79). با این حال مطالعه

[23].DMBA

مهاجری و همکاران در ایران نشان داده است که عصاره زعفران به موش‌های صحرایی سبب کم‌خونی و سمیت کلیوی و کبدی می‌شود، ولی مقدار مصرف مورداستفاده بسیار بالا(0/35، 0/7 و 1/05 گرم بر کیلوگرم) هستند و به‌صورت داخل صفاقی استفاده شده‌اند(81)(جدول شماره3).

در مجموع به علت بالا بودن LD50 زعفران و اجزای آن در سلول‌های طبیعی، به نظر می‌رسد سمیت آن‌ها بر ضد سلول‌های غیر سرطانی بدن، به‌طور معقولی کم باشد.

بحث

برطبق یافته‌ها، زعفران و اجزای تشکیل‌دهنده آن به‌خوبی علیه ایجاد سرطان عمل کرده و حتی برای تومورهای موجود نیز دارای سمیت انتخابی هستند. در ضمن از زعفران و اجزای آن اثرات پیشگیری‌کننده از سرطان و مهارکننده سمیت داروهای ضد سرطان نیز دیده می‌شود. هرچند مکانیسم‌های ضد سرطانی زعفران و اجزای آن به‌خوبی مشخص نیست، امّا مکانیسم‌های پیشنهادی زیادی عنوان شده است. مثلاً زعفران ممکن است به‌طور مستقیم DNA را هدف قرار داده و بیان ژن را تنظیم کند(44،25). Bathaie دیده است که کاروتنوئیدهای زعفران(کروسین، کروستین و دی متیل کروستین) به‌طور مستقیم به شیارهای کوچک DNA وصل شده و سبب تغییرات در شکل DNA هدف می‌شوند. همچنین ممکن است زعفران آپوپتوز را در سلول‌های تومور تحریک کند(61). به نظر می‌رسد تحریک آپوپتوز توسط زعفران نقش مهمی در مرگ سلول‌های کارسینومای سلول‌های کبد انسان و سلول‌های کارسینومای گردن رحم انسان بازی می‌کند(30). اثر ضد سرطانی کروستین زعفران ممکن است ناشی از کاهش سنتز DNA، RNA و پروتئین باشد(27). کروستین همچنین RNA پلی‌مراز II را در سلول‌های نئوپلاستیک مهار می‌کند. در ضمن دیده شده است که کروستین با ساختار هیستون H1 مداخله کرده و تداخلی نیز با H1-DNA دارد(44،25). این مطالب نشان می‌دهد که مکانیسم‌های ضد سرطان کروستین متفاوت هستند و اثرات اپی‌ژنتیک را نیز می‌توان به آن‌ها افزود.

به موارد فوق خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی زعفران و اجزای آن را نیز می‌توان اضافه کرد. در کنار آن بحث اثرگذاری زعفران و اجزای آن در سطح ژن و اثر آن‌ها بر تنظیم آنزیم‌ها جزء جدیدترین فرضیات مطرح است که موضوعی برای تحقیقات جدید می‌باشند(44،25). ولی در هر صورت برای تعیین اثرات ضد سرطانی زعفران کارآزمایی بالینی کم صورت گرفته است. در ضمن تعیین مقدار مصرف مؤثر و مکانیسم اثر نیز همچنان نیاز به مطالعه دارد. در کنار تمامی این نکات، عدم وجود مطالعه انسانی تعمیم نتایج مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی به انسان و تعیین بهترین میزان مصرف برای انسان را دشوار کرده است، لذا این مطلب ضرورت انجام مطالعه انسانی در این زمینه را یادآوری می‌کند. نکته دیگر حائز اهمیت این است که به نظر می‌رسد عملکرد ضد سرطانی ترکیبات زعفران به‌صورت هم‌افزا[24] در خود زعفران افزایش می‌یابند(29)، لذا احتمالاً عصاره زعفران قدرت ضد سرطانی بیشتری از ترکیبات خود دارد.

نکته جالب در مورد عملکرد زعفران این است که به نظر می‌رسد سمیت زعفران انتخابی باشد و تنها سلول‌های سرطانی را هدف قرار دهد. ازآنجایی که برطبق طبقه‌بندی‌های بین‌المللی LD50(حداقل مقدار مصرف مصرفی که نیمی از بیماران را از پا درمی‌آورد) بین 5-1 گرم بر کیلوگرم را به‌طور عملی نشانه سمیت پایین و LD50 بیش از 5 را نشانه غیر سمی بودن می‌دانند(83،82)، به نظر می‌رسد زعفران و اجزای آن حداقل در محدوده با سمیت پایین قرار بگیرند. حتی به‌صورت خوراکی می‌توان آن‌ها را غیر سمی نیز دانست. از طرفی مقدار واقعی زعفران استفاده‌شده در مصرف غذای روزانه چند برابر کمتر از مقداری است که عوارض گزارش‌شده در مطالعات(از جمله تهوع، استفراغ، اسهال، خونریزی،

[24].Synergical

تغییرات هماتولوژیک و سمیت کبدی و کلیوی) را ایجاد کرده است(10،36،80،81).

نتیجه‌گیری

زعفران و اجزای آن اثرات سمیت انتخابی بر ضد سلول‌های سرطانی و اثرات پیشگیرانه از سرطان دارند، ولی سلول‌های طبیعی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند. سمیت زعفران در مقادیر مصرف بالا است که چندین برابر مقادیر مورداستفاده در فرهنگ غذایی ما است. امّا مطالعه انسانی و مطالعه با به‌کارگیری خود زعفران به‌جای اجزای آن به‌طور منفرد، در این زمینه کم است و انجام آن‌ها برای پژوهش‌های آینده توصیه می‌گردد. با توجه به اثرات مشاهده‌شده از زعفران در افزایش حذف سلول‌های سرطانی، پس از تأیید در مطالعات کارآزمایی بالینی می‌توان از کپسول‌های حاوی عصاره زعفران در درمان و پیشگیری از سرطان استفاده کرد. علاوه بر این مطالعه اثرات زعفران بر روی برخی سرطان‌های خطرناک‌تر از جمله سرطان مغز و سرطان خون و برخی سرطان‌های شایع از جمله سرطان معده همچنان از نظر محققین دورمانده است.

جدول شماره 1: سمیت زعفران بر ضد سرطان در مطالعات In vitro

مطالعه	سلول هدف	ماده مداخله	نتیجه
Abdullaev F و همکاران 1992 (24)	سلول‌های تومور ریه، فیبروبلاست نرمال ریه و فیبروبلاست تغییر شکل داده	عصاره اتانولی زعفران	زعفران سبب مهار رشد سلول‌های بدخیم سلول‌های بدخیم از طریق مهار سنتز RNA و DNA می‌شود.
Abdullaev F و همکاران 1992(28)	سلول اپی‌تلیال انسانی از گردن رحم جنین(Hela) و سلول‌های کارسینومای کبدی (Hep G2)	عصاره اتانولی زعفران، ترکیبات شبه کروستین	زعفران و ترکیبات شبه کروستین از طریق مکانیسم‌های آپوپتوزی و غیرآپوپتوزی رشد سلول‌های توموری را مهار می‌کنند.
توکل افشار و همکاران 2008 (30)	سلول‌های شبه اپی‌تلیال کارسینومای هپاتوسلولار(Hep G2) و سلول‌های کارسینومای گردن رحم انسانی	عصاره اتانولی زعفران	زعفران علیه سلول‌ها توموری اثر سیتوتوکسیک انتخابی دارد.
سمرقندیان و همکاران 2013 (31)	سلول‌های آدنوکارسینومای آلوئول انسان (سلول‌های A549)	عصاره آبی زعفران	درصد سلول‌های بدخیم دچار آپوپتوز به‌صورت وابسته به میزان مصرف در حضور زعفران افزایش می‌یابد.
Abdullaev F و همکاران 1992(32)	سلول‌های هلا و لایه‌های سلولی بدخیم انسانی	یک ماده فعال جدیداً جداشده از زعفران (هنوز بدون نام)	ID50 این ماده بر ضد سلول‌های هلا 9 میکروگرم بر میلی‌لیتر، و بر ضد سلول‌های بدخیم از 22-7 میکروگرم بر میلی‌لیتر است.
Escribano J و همکاران 1996(36)	سلول‌های هلای کارسینومای گردن رحم	کروسین، کروستین، پیکروکروسین و سافرانال	هر چهار ترکیب زعفران سبب مهار رشد سلول‌های سرطانی شده‌اند که اثر کروسین از بقیه بیشتر بوده است.
Molnar J و همکاران 1999 (33)	سلول‌های انسانی آلوده‌شده با آدنوویروس	کروسین و دی گلوکوزیل کروستین	کروسین و دی‌گلوکوزیل‌کروستین در میزان مصرف‌های مختلف اثرات مهاری بر بیان اولیه آنتی‌ژن تومور در سلول‌های آلوده با آدنوویروس داشته‌اند.
Garc-Olmo DC و همکاران 1999 (39)	سلول‌های HT-29 و DHD/k12 (سلول‌های آدنوکارسینومای موش صحرایی و سلول‌های آدنوکارسینومای کولون انسان)	کروسین	کروسین یک اثر سایتوتوکسیک قوی بر ضد سلول‌های HT-29 و DHD/k12 دارد.
نورعینی و همکاران 2012 (40)	سلول‌های Hep G2	کروسین	کروسین در غلظت 3 میلی‌گرم بر میلی‌لیتر سایتوتوکسیسیتی انتخابی بر ضد سلول‌های سرطانی دارد.
Aung H و همکاران 2007 (41)	سه لایه از سلول‌های سرطان کولورکتال(HCT-116،SW-480 و HT-29)	کروسین	کروسین به‌طور معنی‌داری رشد این سه لایه سلولی را به‌صورت وابسته به مصرف مهار می‌کند.
مهری و همکاران 2012 (42)	سلول‌های PC12	کروسین	کروسین به‌صورت وابسته به مصرف اثر نوروپروتکتیو در برابر سایتوتوکسیسیتی ناشی از آکریلامید در سلول‌های PC12 دارد.
Abdullaev FI و همکاران 1994(27)	سلول‌های هلا، آدنوکارسینومای ریه و سلول‌های تغییر شکل یافته فیبروبلاست ریه جنین	کروستین	کروستین از طریق مهار وابسته به مصرف بر سنتز پروتئین و نوکلئیک‌اسید، سبب مهار رشد سلول‌های سرطانی شده است.
Jagadeeswaran R و همکاران 2000 (46)	سلول‌های رابدومیوسارکومای انسانی	کروستین	کروستین در مقایسه با سیس‌پلاتین، اثر سیتوتوکسیک انتخابی بر ضد سلول‌های رابدومیوسارکومای انسانی دارد.

جدول شماره 1: سمیت زعفران بر ضد سرطان در مطالعات In vitro			
مطالعه	سلول هدف	ماده مداخله	نتیجه
Chryssanthi DG و همکاران 2007 (47)	سلول‌های MCF و MDA-MB-231 سرطان پستان	کروستین و آنالوگ‌های آن	کروستین و آنالوگ‌های آن تکثیر سلول‌های سرطان پستان را به‌صورت وابسته به میزان مصر ف مهار می‌کنند.
موسوی و همکاران 2009 (48)	سلول‌های MCF-7	کروستین	کروستین یک اثر پروآپوپتوتیک در سلول‌های سرطانی دارد.
Tarantilis P و همکاران 1994 (26)و Morjani H و همکاران 1990 (38)	سلول‌های لوسمی پرومیلوسیت(HL60) و سلول‌های لوسمی میلوژن انسان (K562)	کروستین	کروستین اثرات سیتوتوکسیک علیه سلول‌های لوسمی دارد.
Wang C-J و همکاران 1991(50)	سلول‌های فیبروبلاست C3H10T1/2	کروستین	پیش‌درمان با کروستین در سلول‌های فیبروبلاست فعال‌شده با آفلاتوکسین سیتوتوکسیسیتی را به‌طور معنی‌داری مهار می‌کند.
Abdullaev F و همکاران 1992(28)	سلول‌های A549 (کارسینومای ریه) و VA13 (SV-40 تغییر شکل یافته فیبروبلاست ریه جنین)	کروستین	کروستین اثر مهاری بر سنتز نوکلئیک‌اسید داخل‌سلولی و تشکیل کولونی سلول‌های سرطانی ریه دارد.
Dhar A و همکاران 2009 (54)	سلول‌های MIA-PaCa-2، BxPC3، Capan1 و Ascpc1 سرطان پانکراس	کروستین	کروستین در سلول‌های سرطانی پانکراس عملکرد ضد تومورزایی دارد.

جدول شماره 2: سمیت زعفران بر ضد سرطان در مطالعات In vivo حیوانی

مطالعه	نوع حیوان	ماده مداخله	میزان مصرف	زمان	نتیجه
Salomi M و همکاران (44)1991	موش	عصاره زعفران	100 میلی‌گرم بر کیلوگرم	12 هفته	عصاره زعفران شروع و پیشرفت تومورهای پوستی القاشده در موش صحرایی را مهار کرده و حمله پاپیلوما را به تأخیر انداخته است.
Bathaie SZ و همکاران (61)2013	موش صحرایی	عصاره آبی زعفران	100، 150 و 175 میلی‌گرم بر کیلوگرم	50 روز	زعفران به‌صورت وابسته به دوز سبب مهار پیشرفت سرطان شده است.
El Daly E و همکاران (60)1997	موش صحرایی	عصاره زعفران + سیستئین	50 میلی‌گرم بر کیلوگرم	5 روز	عصاره زعفران به همراه سیستئین به‌طور معنی‌داری اثرات سمی ناشی از سیس‌پلاتین را کاهش داده است.
Premkumar K و همکاران (65) 2001	موش آلبینوی سوئیسی	عصاره آبی زعفران	20، 40 و 80 میلی‌گرم بر کیلوگرم	5 روز پیش‌درمان	زعفران به‌طور معنی‌داری ژنوتوکسیسیتی داروهای ضد سرطان را کم کرده است.
Garc-Olmo DC و همکاران (39) 1999	موش صحرایی	کروسین - کروستین	کروسین در دوز 400 میلی‌گرم بر کیلوگرم کروستین در دوزهای 200-50 میکرومول بر لیتر	13 هفته	درمان با کروسین به‌طور معنی‌داری بقای موش‌های صحرایی دارای تومور کولورکتال را افزایش می‌دهد. کروستین رشد تومور در موش‌های صحرایی ماده را کند می‌کند.
حریری و همکاران 2011 (67)	موش صحرایی	کروسین و سافرانال	کروسین در میزان مصرف‌های 50، 100 و 200 میلی‌گرم بر کیلوگرم و سافرانال در دوزهای 0/025، 0/05 و 0/1 میلی‌گرم بر کیلوگرم	4 هفته	کروسین و سافرانال سایتوتوکسیسیتی دیازینون را در خون موش صحرایی کاهش می‌دهند، امّا ژنوتوکسیسیتی را مهار نمی‌کنند.
Wang CJ و همکاران 1996 (69)	موش صحرایی	کروستین	60 و 120 میکرومول	15 دقیقه	کروستین سرطان پوست القاشده در موش صحرایی را مهار کرده است.
Wang C-J و همکاران (51)1991	موش صحرایی	کروستین	2-6 میلی‌گرم بر کیلوگرم	3 روز پیش‌درمان	کروستین از کبد در مقابل سرطان‌زایی ناشی از آفلاتوکسین محافظت می‌کند.
Wang C-J و همکاران 1991(70)	موش صحرایی	کروستین	0/1 میلی‌گرم	45 هفته	کروستین زخم‌های هپاتوتوکسیک ناشی از آفلاتوکسین را به‌طور معنی‌داری سرکوب می‌کند.
Magesh V و همکاران (71)2006	موش آلبینوی سوئیسی	کروستین	20 میلی‌گرم بر کیلوگرم	4 هفته پیش‌درمان	کروستین در سرطان ریه فعالیت ضد توموری دارد.
Magesh V و همکاران (72)2009	موش آلبینوی سوئیسی	کروستین	50 میلی‌گرم بر کیلوگرم	18 هفته	کروستین تکثیر سلول‌های سرطان ریه را مهار کرده است.
Dhar A و همکاران 2009 (54)	موش Athymic	کروستین	4 میلی‌گرم بر کیلوگرم	30 روز	کروستین اثرات ضد تومورزایی در سرطان پانکراس دارد.

جدول شماره 3: سمیت زعفران بر ضد سلول‌های طبیعی					
مطالعه	شرایط مطالعه (in vivo)	ماده مداخله	نحوه مصرف	میزان مصرف	سمیت
Abdullaev FI و همکاران 2002 (22)	حیوانی	زعفران	خوراکی	20/7 گرم بر کیلوگرم	میزان مصرف معادل LD50 و غیر سمی
Schmidt M و همکاران 2007 (10)	حیوانی	زعفران	تزریقی	2-1/2 گرم بر وزن واقعی بدن	تهوع، استفراغ، اسهال و خونریزی
Melnyk JP و همکاران 2010 (14)	انسانی	زعفران	خوراکی	4 گرم در روز	غیر سمی
حسین زاده و همکاران 2013 (78)	در موش صحرایی و موش	سافرانال	خوراکی- تزریقی	1/48 میلی‌لیتر بر کیلوگرم در موش مذکر، 1/88 میلی‌لیتر بر کیلوگرم در موش مؤنث و 1/50 میلی-لیتر بر کیلوگرم در موش صحرایی مذکر در تزریق داخل صفاقی - 21/42 میلی‌لیتر بر کیلوگرم در موش مذکر، 11/42 میلی‌لیتر بر کیلوگرم در موش مؤنث و 5/53 میلی‌لیتر بر کیلوگرم برای موش صحرایی مذکر در مصرف خوراکی	LD50 و غیر سمی
مدقق و همکاران 2008 (80)	انسانی	زعفران	خوراکی	400-200 میلی گرم در روز	پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک را در بالغین سالم در محدوده طبیعی تغییر می‌دهد.

References

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA: a cancer journal for clinicians. 2010;60(5):277-300.
2. Phillips RL. Role of life-style and dietary habits in risk of cancer among Seventh-Day Adventists. Cancer Research. 1975;35(11):3513-3522.
3. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharmaceutical research. 2008;25(9):2097-2116.
4. Molassiotis A, Fernadez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. Annals of oncology. 2005;16(4):655-63.
5. De Smet PA. The role of plant-derived drugs and herbal medicines in healthcare. Drugs. 1997;54(6):801-840.
6. Morse MA, Stoner GD. Cancer chemoprevention: principles and prospects. Carcinogenesis. 1993;14(9):1737-1746.
7. Abe K, Saito H. Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long-term potentiation. Phytotherapy Research. 2000;14(3):149-152.
8. Gohari AR, Saeidnia S, Mahmoodabadi MK. An overview on saffron, phytochemicals, and medicinal properties. Pharmacognosy reviews. 2013;7(13):61.
9. Kamalipour M, Akhondzadeh S. Cardiovascular effects of saffron: An evidence-based review. The journal of Tehran Heart Center. 2011;6(2):59.
10. Schmidt M, Betti G, Hensel A. Saffron in phytotherapy: pharmacology and clinical uses. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2007;157(13-14):315-319.
11. Javadi B, Sahebkar A, Emami SA. Asurvey on saffron in major Islamic traditional medicine books. Iranian journal of basic medical sciences. 2013;16(1):1.
12. Rios J, Recio M, Giner R, Manez S. An update review of saffron and its active constituents. Phytotherapy Research. 1996;10(3):189-193.
13. Tarantilis PA, Polissiou MG. Isolation and identification of the aroma components from saffron (Crocus sativus). Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1997;45(2):459-462.
14. Melnyk JP, Wang S, Marcone MF. Chemical and biological properties ofthe world's most expensive spice: Saffron. Food Research International. 2010;43(8):1981-1989.
15. Deo B. Growing saffron—the world's most expensive spice. Crop Food Res. 2003;20(1):1-4.
16. Alonso, G.L. Salinas, M.R. Garijo, J. Sanchez-Fernandez, M.A. Composition of crocins and picrocrocinfrom Spanish saffron (Crocus sativusL.). J. Food Qual.2001;24(3):219-233.
17. Sampathu S, Shivashankar S, Lewis Y, Wood A. Saffron (Crocus sativus Linn.) - Cultivation, processing, chemistry and standardization. Critical Reviews in Food Science & Nutrition. 1984;20(2):123-157.
18. Gregory MJ, Menary RC, Davies NW. Effect of drying temperature and air flow on the production and retention of secondary metabolites in saffron. Journal of agricultural and food chemistry. 2005;53(15):5969-5975.
19. Assimopoulou A, Sinakos Z, Papageorgiou V. Radical scavenging activity of Crocus sativus L. extract and its bioactive constituents. Phytotherapy Research. 2005;19(11):997-1000.
20. Abdullaev F, Espinosa-Aguirre J. Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials. Cancer Detection and Prevention. 2004;28(6):426-432.
21. Lee BM, Park K-K. Beneficial and adverse effects of chemopreventive agents. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2003;523:265-278.
22. Abdullaev FI. Cancer chemopreventive and tumoricidal properties of saffron (Crocus sativus L). Experimental Biology and Medicine. 2002;227(1):20-25.
23. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, GøtzschePC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies.

Preventive medicine. 2007;45(4):247-251.
24. Abdullaev F, Frenkel G. The effect of saffron on intracellular DNA, RNA and protein synthesis in malignant and non-malignant human cells. BioFactors (Oxford, England). 1992;4(1):43-45.
25. Nair SC, Kurumboor S, Hasegawa J. Saffron chemoprevention in biology and medicine: a review. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals. 1995;10(4):257-264.
26. Tarantilis P, Morjani H, Polissiou M, Manfait M. Inhibition of growth and induction of differentiation of promyelocytic leukemia (HL-60) by carotenoids from Crocus sativus L. Anticancer Res. 1994;14(5A):1913-1918.
27. Abdullaev FI. Inhibitory effect of crocetin on intracellular nucleic acid and protein synthesis in malignant cells. Toxicology letters. 1994;70(2):243-251.
28. Abdullaev F, Frenkel G. Effect of saffron on cell colony formation and cellular nucleic acid and protein synthesis. BioFactors (Oxford, England). 1992;3(3):201-204.
29. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. The Journal of nutrition. 2004;134(12):3479-3485.
30. Tavakkol-Afshari J, Brook A, Mousavi SH. Study of cytotoxic and apoptogenic properties of saffron extract in human cancer cell lines. Food and Chemical Toxicology. 2008;46(11):3443-3447.
31. Samarghandian S, Borji A, Farahmand SK, Afshari R, Davoodi S. Crocus sativus L.(saffron) stigma aqueous extract induces apoptosis in alveolar human lung cancer cells through caspase-dependent pathways activation. BioMed research international.1994;14:1913–1918.
32. Abdullaev F, Riveron-Negrete L, Caballero-Ortega H, Hernández JM, Perez-Lopez I, Pereda-MirandaR, et al. Use of in vitro assays to assess the potential antigenotoxic and cytotoxic effects of saffron (Crocus sativus L). Toxicology in vitro. 2003;17(5):731-736.
33. Molnar J, Szabo D, Pusztai R, Mucsi I, Berek L, Ocsovszki I, et al. Membrane associatedantitumor effects of crocine, ginsenoside-and cannabinoid derivates. Anticancer research. 1999;20(2A):861-867.
34. Escribano J, Piqueras A, Medina Jn, Rubio A, Alvarez-Ortí M, Fernández JA. Production of a cytotoxic proteoglycan using callus culture of saffron corms (Crocus sativus L.). Journal of biotechnology. 1999;73(1):53-59.
35. Escribano J. Diaz-Guerra M.J. Riese H.H, Ontanon J. Garcia-Olmo D. Garcia-Olmo D.C. et al. In vitro activation of macrophages by a novel proteoglycan isolated from corms of Crocus sativus L.Cancer letters. 1999;144(1):107-114.
36. Escribano J, Alonso G-L, Coca-Prados M, Fernández J-A. Crocin, safranal and picrocrocin from saffron (Crocus sativus L.) inhibit the growth of human cancer cells in vitro. Cancer letters. 1996;100(1):23-30.
37. Salomi M, Nair S, Panikkar P, editors. Cytotoxicity and non-mutagenicity of Nigela sativa and saffron (Crocus sativus) in vitro. Proc Ker Sci Congr. 1991;5:244.
38. Morjani H, Tarantilis P, Polissiou M, Manfait M. Growth inhibition and induction of crythroid differentiation activity by crocin, dimethylcrocetine and b-carotene on K562 tumor cells. Anticancer Res. 1990;10:1398-1406.
39. Garc-Olmo DC, Riese HH, Escribano J, Onta˜´ n J, Fernandez JA, Atiénzar M, et al. Effects of long-term treatment of colon adenocarcinoma with crocin, a carotenoid from saffron (Crocus sativus L.): an experimental study in the rat. Nutrition and cancer. 1999;35(2):120-126.
40. Noureini SK, Wink M. Antiproliferative effects of crocin in HepG2 cells by telomerase inhibition and hTERT down-regulation. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2012;13(5):2305-2309.
41. Aung H, Wang C, Ni M, Fishbein A, Mehendale S, Xie J, et al. Crocin from Crocus sativus possesses significant anti-proliferation effects on human colorectal cancer cells. Experimental oncology. 2007;29(3):175.
42. Mehri S, Abnous K, Mousavi SH, Shariaty VM, Hosseinzadeh H. Neuroprotective effect of crocin on acrylamide-induced cytotoxicity in PC12 cells. Cellular and molecular neurobiology. 2012;32(2):227-235.
43. Ebrahim-Habibi MB, Amininasab M, Ebrahim-Habibi A, Sabbaghian M, Nemat-Gorgani M. Fibrillation of α-

lactalbumin: Effect of crocin and safranal, two natural small molecules from Crocus sativus. Biopolymers. 2010;93(10):854-865.
44. Salomi M, Nair SC, Panikkar K. Inhibitory effects of Nigella sativa and saffron (Crocus sativus) on chemical carcinogenesis in mice. 1991;16:67-72.
45. Martin G, Goh E, Neff A. Evaluation of the developmental toxicity of crocetin on Xenopus. Food and chemical toxicology. 2002;40(7):959-964.
46. Jagadeeswaran R, Thirunavukkarasu C, Gunasekaran P, Ramamurty N, Sakthisekaran D. In vitro studies on the selective cytotoxic effect of crocetin and quercetin. Fitoterapia. 2000;71(4):395-399.
47. Chryssanthi DG, Lamari FN ,Iatrou G, Pylara A, Karamanos NK, Cordopatis P. Inhibition of breast cancer cell proliferation by style constituents of different Crocus species. Anticancer Research. 2007;27(1A):357-362.
48. Mousavi SH, Tavakkol-Afshari J, Brook A, Jafari-Anarkooli I. Role of caspases and Bax protein in saffron-induced apoptosis in MCF-7 cells. Food and chemical toxicology. 2009;47(8):1909-1913.
49. Kanakis CD, Tarantilis PA, Tajmir-Riahi H-A, Polissiou MG. Interaction of tRNA with safranal, crocetin, and dimethylcrocetin .Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2007;24(6):537-545.
50. Wang C-J, Shiah H-S, Lin J-K. Modulatory effect of crocetin on aflatoxin B1 cytotoxicity and DNA adduct formation in C3H10T12 fibroblast cell. Cancer letters. 1991;56(1):1-10.
51. Wang C-J, Shiow S-J, Lin J-K. Effects of crocetin on the hepatotoxicity and hepatic DNA binding of aflatoxin B1 in rats. Carcinogenesis. 1991;12(3):459-462.
52. Chang W, Lin Y, Lee M, Shiow S, Wang C. Inhibitory effect of crocetin on benzo (a) pyrene genotoxicity and neoplastic transformation in C3H10T1/2 cells. Anticancer research. 1995;16(6B):3603-3608.
53. Tseng T-H, Chu C-Y, Huang J-M, Shiow S-J, Wang C-J. Crocetin protects against oxidative damage in rat primary hepatocytes. Cancer letters. 1995;97(1):61-67.
54. Dhar A, Mehta S, Dhar G, Dhar K, Banerjee S, Van Veldhuizen P, et al. Crocetin inhibits pancreatic cancer cell proliferation and tumor progression in a xenograft mouse model. Molecular cancer therapeutics. 2009;8(2):315-323.
55. G GutheilW, Reed G, Ray A, Anant S, Dhar A. Crocetin: an agent derived from saffron for prevention and therapy for cancer. Current pharmaceutical biotechnology. 2012;13(1):173-179.
56. Ashrafi M, Bathaie S, Taghikhani M, Moosavi-Movahedi A. The effect of carotenoids obtained from saffron on histone H1 structure and H1–DNA interaction. International journal of biological macromolecules. 2005;36(4):246-52.
57. Prem-kumar K. Abraham SK, Santhiya ST, Ramesh A. Protective effects of saffron (Crocus sativus L.) ongenotoxin induced oxidative stress in Swiss albini mice. Phytother Res.2003;17(6):614-617.
58. Nair S, Salomi M, Varghese C, Panikkar B, Panikkar K. Effect of saffron on thymocyte proliferation, intracellular glutathione levels and its antitumor activity. BioFactors (Oxford, England). 1992;4(1):51-54.
59. Nair S, Pannikar B, Panikkar K. Antitumour activity of saffron (Crocus sativus). Cancer letters. 1991;57(2):109-114.
60. El Daly E. Protective effect of cysteine and vitamin E, Crocus sativus and Nigella sativa extracts on cisplatin-induced toxicity in rats. Journal de pharmacie de Belgique. 1997;53(2):87-93.
61. Bathaie SZ, Miri H, Mohagheghi M-A, Mokhtari-Dizaji M, Shahbazfar A-A, Hasanzadeh H. Saffron aqueous extract inhibits the chemically-induced gastric cancer progression in the wistar albino rat. Iranian journal of basic medical sciences. 2013;16(1):27.
62. Nair SC, Salomi M, Panikkae B, Panikkar K. Modulatory effects of Crocus sativus and Nigella sativa extracts oncisplatin-induced toxicity in mice. Journal of ethnopharmacology. 1991;31(1):75-83.
63. Nair S, Panikkar K, Parthod R. Protective effects of crocetin on the bladder toxicity induced by cyclophosphamide. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals. 1993;8(4):339-43.
64. Nair S, Varghese CD, Paniker K, Kurumboor S, Parathod R. Effects of saffron on Vitamin A levels and its

Antitumour activity on the growth of solid tumours in mice. Pharmaceutical Biology. 1994;32(2):105-114.
65. Premkumar K, Abraham SK, Santhiya S, Gopinath P, Ramesh A. Inhibition of genotoxicity by saffron (Crocus sativus L.) in mice. Drug and chemical toxicology. 2001;24(4):421-428.
66. Mohajeri D, Doustar Y, Rezaei A, Mesgari-Abbasi M. Hepatoprotective effect of ethanolic extract of Crocus sativus L.(Saffron) stigma in comparison with silymarin against rifampin induced hepatotoxicity in rats. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. 2011;12(5):53-59.
67. Hariri AT, Moallem SA, Mahmoudi M, Hosseinzadeh H. The effect of crocin and safranal, constituents of saffron, against subacute effect of diazinon on hematological and genotoxicity indices in rats. Phytomedicine. 2011;18(6):499-504.
68. Naghizade B, Broshki M.T, Moufidpoor H. Protective effect of crocin on cisplantin inducedacute renal toxicity in rats. Journal of basic Medical Science of Iran. 2006;9(4):281-286.
69. Wang CJ, Cheng TC, Liu JY, Chou FP, Kuo ML, Lin JK. Inhibition of protein kinase C and proto-oncogene expression by crocetin in NIH/3T3 cells. Molecular carcinogenesis. 1996;17(4):235-240.
70. Wang C-J, Hsu J-D, Lin J-K. Suppression of aflatoxin B1-induced hepatotoxic lesions by crocetin (a natural carotenoid). Carcinogenesis. 1991;12(10):1807-1810.
71. Magesh V, Singh JPV, Selvendiran K, Ekambaram G, Sakthisekaran D. Antitumour activity of crocetin in accordance to tumor incidence, antioxidant status, drug metabolizing enzymes and histopathological studies. Molecular and cellular biochemistry. 2006;287(1-2):127-135.
72. Magesh V, DurgaBhavani K, Senthilnathan P, Rajendran P, Sakthisekaran D. In vivo protective effect of crocetin on benzo (a) pyrene-induced lung cancer in Swiss albino mice. Phytotherapy Research. 2009;23(4):533-539.
73. Gainer J, Wallis D, Jones J. The effect of crocetin on skin papillomas and Rous sarcoma. Oncology.1976;33(5-6):222-224.
74. Mathews-Roth M. Antitumor activity of β-carotene, canthaxanthin and phytoene. Oncology. 1982;39(1):33-37.
75. Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals, in: Wichtl M, ed. A Handbook for Practice ona Scientific Basis. Stuttgart, Germany: Medpharm Scientific Publishers. 2004; 148-150.
76. Lucas CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. Advances in food and nutrition research. 2000;43:195-216.
77. Karimi GR, Hosseinzadeh H, Khalegh PP. Study of antidepressant effect of aqueous and ethanolic extract of Crocus sativus in mice. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2001;4:11-15.
78. Hosseinzadeh H, Shakib SS, Sameni AK, Taghiabadi E. Acute and Subacute Toxicity of Safranal, a Constituent of Saffron, in Mice and Rats. Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR. 2013;12(1):93.
79. Hosseinzadeh H, Shariaty M, Khadem-Sameni A, Vahabzadeh M, Ríos J, Recio M. Acute and sub-acute toxicity of crocin, a constituent of Crocus sativus L.(saffron), in mice and rats. Pharmacologyonline. 2010;2:943-945.
80. Modaghegh M-H, Shahabian M, Esmaeili H-A, Rajbai O, Hosseinzadeh H. Safety evaluation of saffron (Crocus sativus) tablets in healthy volunteers. Phytomedicine. 2008;15(12):1032-1037.
81. Mohajeri D, Mesgari Abbasi M, Delazar A, Doustar Y ,Mousavi Gh, Amouoghli Tabrizi B. Histopathological study of subacute toxicity of Crocus sativus L. (Saffron) stigma total extract on liver and kidney tissues in the rat. Pharmaceutical Sciences. 2009;15(2):115-124.
82. Kennedy GL, Ferenz RL, Burgess BA. Estimation of acute oral toxicity in rates by determination of the approximate lethal dose rather than the LD50. Journal of Applied Toxicology. 1986;6(3):145-148.
83. Loomis TA, HayesAW. Loomis's essentials of toxicology, 4 Edn. San Diego, AcademicPress, 1996.

سؤالات

1- در مورد سمیت زعفران و اجزای آن کدام گزینه درست است؟

الف) بر ضد سلول‌های طبیعی و سرطانی اثر سمی دارند.

ب) تنها بر ضد سلول‌های طبیعی اثر سمی دارند.

ج) تنها بر ضد سلول‌های سرطانی اثر سمی دارند.

د) اصلاً اثر سمی ندارند.

2- زعفران چه اثری بر تکثیر سلولی و آپوپتوز سلول‌های سرطانی دارد؟

الف) تکثیر سلول را افزایش و آپوپتوز را کاهش می‌دهد.

ب) تکثیر سلول را کاهش و آپوپتوز را افزایش می‌دهد.

ج) تکثیر سلول را افزایش و آپوپتوز را افزایش می دهد.

د) تکثیر سلول را کاهش و آپوپتوز را کاهش می دهد.

3- اثر زعفران بر سنتز RNAو DNA به چه ترتیبی است؟

الف) کاهش

ب) افزایش

ج) بی‌تأثیر

د) کاهش سنتز RNA و افزایش DNA

4- در مجموع عملکرد ضدسرطانی کدام‌یک بیشتر است؟

الف) عصاره زعفران

ب) کروسین و کروستین

ج) کروستین و سافرانال

د) بسته به نوع سرطان متفاوت

5- کدام‌یک با هیستون تداخل دارند؟

الف) کروسین

ب) کروستین

ج) سافرانال

د) بتاکاروتن

6- مصرف خوراکی عصاره زعفران ممکن است سبب افزایش سطح خونی کدام‌یک از ویتامین‌های زیر شود؟

الف)A

ب)B12

ج)K

د)F

7- دلیل تفاوت اثر ضدسرطانی کروسین در موش‌های صحرایی ماده و نر چیست؟

الف) ترکیب بدن

ب) وزن بدن

ج) میزان فعالیت بدنی

د) هورمون

8- کروستین به چه طریق عملکرد آنتی‌اکسیدانی بدن را ارتقا می‌بخشد؟

الف) اسکونج رادیکال‌های آزاد

ب) تقویت سیستم آنزیمی آنتی‌اکسیدان بدن

ج) تشکیل ترکیبات پرواکسیدان

د) اسکونج رادیکال‌های آزاد و تقویت سیستم آنزیمی آنتی‌اکسیدان بدن

9- کدامیک از عوارض مصرف مقادیر زیاد عصاره زعفران است؟

الف) ایجاد سرطان

ب) علائم گوارشی

ج) اگزمای پوستی

د) حتی در دوزهای بالا غیرسمی است.

10- در مجموع زعفران در میزان مصرف مصرف معمول تا چه حد برای بدن سمی است؟

الف) کاملاً سمی است.

ب) تا حدودی سمی است.

ج) اصلاً سمی نیست.

د) تنها در جنس مذکر سمی است.