



A Narrative Review of the Phytochemical Compounds and Preclinical Evidence of the Anticancer Effects of Saffron (*Crocus sativus* L.)

Ali shir Haidari^{1*}, Golam Yahya Amiry²

1- Department of Para clinic, Faculty of Stomatology, shifa University, Kabul, Afghanistan, 2-Medical Research center, Razi University, Kabul, Afghanistan

* Correspondence Address: Ali shir Haidari | Email: Alishirhaidari986@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: 1405/04/02

Accepted: 1405/05/10

DOI: —

KEYWORDS

Saffron; Crocin; Crocetin;
Picrocrocin; Cancer;
Apoptosis; Phytochemical

ABSTRACT

Introduction: Cancer encompasses complex, multifactorial diseases driven by genetic and epigenetic alterations that disrupt regulation of cell proliferation, differentiation, survival, and apoptosis. Limitations of current therapies and emergence of resistance have spurred interest in natural compounds with anticancer potential. Saffron (*Crocus sativus* L.) is a rich source of bioactive phytochemicals, notably carotenoids and monoterpenes.

Objective: To narratively review the major phytochemical constituents of saffron and summarize preclinical evidence on their anticancer effects and underlying molecular mechanisms.

Methods: Published laboratory, animal, and relevant human studies on *C. sativus* and its constituents were examined. Given the absence of a prespecified, reproducible search protocol, inclusion/exclusion criteria, and risk-of-bias assessment, this article is presented as a narrative review of preclinical evidence rather than a systematic review.

Results: Crocin, crocetin, picrocrocin, and safranal are the principal bioactive compounds of saffron. In vitro, these constituents have been associated with inhibition of proliferation, cell-cycle arrest, induction of apoptosis, modulation of Bax/Bcl-2, caspase activation, reduced nucleic acid synthesis, and, in some models, decreased telomerase activity. Additional reported effects include attenuation of invasion, modulation of matrix metalloproteinases, and reduced oxidative damage. Animal studies have shown decreased tumor growth or tumor number in certain cancer models, although effect sizes varied by compound, extract, dose, duration, model, and route of administration.

Conclusion: Preclinical data support antiproliferative and pro-apoptotic activities of saffron and its constituents, but current evidence is insufficient to confirm clinical efficacy in cancer prevention or treatment. Standardized preparations and well-designed human trials are needed.

Correspondence Address:

Ali shir Haidari, Department of Para clinic, Faculty of Stomatology, shifa University, Kabul, Afghanistan

Alishirhaidari986@gmail.com
0777798507

Shifa Medical Sciences Research Journal
Volume 1, Issue 2 | 2026



مرور روایتی ترکیبات فیتوکیمیاوی و شواهد پیش کلینیکی اثرات ضدسرطانی زعفران (*Crocus sativus L*)

علی شیر حیدری^۱، غلام یحیی امیری^۲

۱- عضو هیئت علمی دیپارتمنت پاراکلینیک، پوهنځی ستوماتولوژی، پوهنتون شفا، کابل، افغانستان، ۲- مرکز تحقیقات علوم طبی، پوهنتون رازی، کابل، افغانستان

* نویسنده مسئول: علی شیر حیدری | ایمیل: Alishirhaidari986@gmail.com

چکیده

مقدمه: سرطان مجموعه‌ای از بیماری‌های پیچیده و چندعاملی است که در اثر تجمع تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی و اختلال در مسیرهای تنظیم‌کننده تکثیر، تمایز، بقا و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول رخ می‌دهد. محدودیت اثربخشی برخی درمان‌های موجود و ظهور مقاومت درمانی، علاقه به شناسایی ترکیبات طبیعی با پتانسیل ضدسرطانی را افزایش داده است. زعفران (*Crocus sativus L.*) منبعی غنی از فیتوکمیکال‌های زیست‌فعال، به‌ویژه کاروتنوئیدها و مونوترپن‌ها است.

هدف: مرور روایی ترکیبات فیتوشیمیایی اصلی زعفران و جمع‌بندی شواهد پیش‌بالینی درباره اثرات ضدسرطانی و مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی آن.

مواد و روش‌ها: مطالعات آزمایشگاهی، حیوانی و انسانی مرتبط منتشرشده درباره *C. sativus* و ترکیبات آن بررسی شد. با توجه به نبود پروتکل جست‌وجوی از پیش تعیین‌شده، معیارهای ورود/خروج و ارزیابی خطر سوگیری، این مقاله به‌صورت مرور روایی شواهد پیش‌بالینی ارائه شده و ادعای مرور سیستماتیک ندارد.

یافته‌ها: کروسین، کروستین، پیکروکروسین و سفرانال ترکیبات زیست‌فعال اصلی زعفران هستند. در مطالعات برون‌تنی، این ترکیبات با مهار تکثیر سلولی، توقف چرخه سلولی، القای آپوپتوز، تعدیل نسبت Bax/Bcl-2، فعال‌سازی کاسپازها، کاهش سنتز اسیدهای نوکلئیک و در برخی مدل‌ها کاهش فعالیت تلومراز همراه بوده‌اند. اثرات گزارش‌شده دیگر شامل کاهش تهاجم سلولی، تعدیل متالوپروتئینازهای ماتریکس و کاهش آسیب اکسیداتیو است. در مطالعات حیوانی نیز در برخی مدل‌های سرطانی کاهش رشد یا تعداد تومور پس از تجویز عصاره زعفران یا برخی ترکیبات آن مشاهده شده است؛ هرچند اندازه اثر بسته به ترکیب، روش استخراج، دوز، مدت مواجهه، مدل سرطان و راه تجویز متفاوت بوده است.

نتیجه‌گیری: شواهد پیش‌بالینی از فعالیت‌های ضدتکثیری و پیش‌آپوپتوتیک زعفران و برخی ترکیبات آن حمایت می‌کنند، اما برای اثبات کارایی بالینی در پیشگیری یا درمان سرطان در انسان کافی نیستند. تهیه فرآورده‌های استاندارد و انجام کارآزمایی‌های انسانی کنترل‌شده ضروری است.

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۴/۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۱۰

DOI:

کلمات کلیدی

- زعفران
- کروسین
- کروستین
- پیکروکروسین
- سرطان
- آپوپتوز
- فیتوشیمیایی

نمی‌توان نتایج حاصل از یک ترکیب خالص را بدون شواهد کافی به کل زعفران تعمیم داد. همچنین، مشاهده مهار رشد حجروی یا افزایش آپوپتوز در محیط لابراتواری، به‌تنهایی اثربخشی درمانی یا پیشگیرانه در انسان را اثبات نمی‌کند (۱۰).

بنابراین، هدف این مقاله، بررسی انتقادی ترکیبات فیتوکیمیاوی اصلی زعفران و خلاصه‌کردن شواهد پیش‌کلینیکی در باره فعالیت ضدسرطانی آن، با تأکید بر مکانیسم‌های حجروی و مالیکولی پیشنهادی است. همچنین تلاش شده است سطح شواهد حاصل از مطالعات حجروی و حیوانی از شواهد انسانی تفکیک شود و از تعمیم نتایج پیش‌کلینیکی به کاربرد کلینیک بدون مطالعات کافی اجتناب گردد.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه

این مقاله به‌عنوان یک مرور روایتی انتقادی از شواهد پیش‌کلینیکی و مالیکولی طراحی شد. دلیل انتخاب این عنوان آن است که در نسخه اولیه مقاله، اطلاعات لازم برای بازتولید یک مرور سیستماتیک، از جمله راهبرد کامل جست‌وجو، تاریخ جست‌وجو، معیارهای از پیش تعیین شده ورود و خروج، تعداد مطالعات در مراحل مختلف غربالگری و روش رسمی ارزیابی خطر سوگیری، به صورت کامل ثبت و گزارش نشده بود.

از این رو، برای جلوگیری از نسبت‌دادن روش شناسی سیستماتیک به مطالعه‌ای که اطلاعات لازم آن در دسترس نیست، عنوان و تفسیر مقاله به «مرور روایتی شواهد کلینیکی» اصلاح شد. در صورت اجرای یک جست‌وجوی جدید و مستند، می‌توان این مطالعه را مطابق توصیه‌های PRISMA 2020 به یک مرور سیستماتیک تبدیل کرد. PRISMA 2020 بر گزارش شفاف فرآیند شناسایی، انتخاب، ارزیابی و ترکیب مطالعات تأکید دارد.

منابع اطلاعاتی

منابع علمی مرتبط با فیتوشیمی زعفران، کروسین، کروسستین، پیکروکروسین، سافرانال، فعالیت ضدسرطانی، آپوپتوز، تکثیر حجروی، تلومراز، تهاجم حجروی و مطالعات حیوانی بررسی شدند. پایگاه‌هایی که در نسخه اولیه مقاله به آن‌ها اشاره شده بود شامل PubMed، ScienceDirect، SID و Google Scholar بودند.

با توجه به ماهیت روایتی مطالعه حاضر، این فهرست به‌عنوان گزارش یک جست‌وجوی سیستماتیک و قابل بازتولید تفسیر نمی‌شود.

سرطان یکی از مهم‌ترین گروه‌های بیماری‌های غیرواگیر در جهان است و از تعامل پیچیده عوامل جنتیکی، اپی‌جنتیکی، محیطی، رفتاری و زیستی ناشی می‌شود. ویژگی‌های اصلی حجره سرطانی شامل تکثیر کنترل‌نشده، مقاومت در برابر مرگ حجروی، تغییر متابولیسم، فرار از پاسخ‌های تنظیمی و، در بسیاری از تومورها، توانایی تهاجم و متاستاز است (۱). از این رو، توسعه راهبردهایی که بتوانند به‌طور انتخابی مسیرهای ضروری برای بقای حجات سرطانی را هدف قرار دهند، یکی از محورهای مهم تحقیقات سرطان است (۲).

در سال‌های اخیر، ترکیبات طبیعی به‌عنوان منابع بالقوه برای شناسایی مالیکول‌های زیست‌فعال مورد توجه قرار گرفته‌اند (۳). با این حال، وجود فعالیت زیستی در یک ترکیب طبیعی به‌تنهایی به معنای اثربخشی کلینیکی آن نیست و انتقال نتایج حاصل از مطالعات لابراتواری به کاربرد انسانی مستلزم بررسی فارماکوکینتیک، زیست‌فراهمی، سمیت، دوز مؤثر و ایمنی در مطالعات حیوانی و انسانی است (۴).

زعفران با نام علمی *Crocus sativus* L. از خانواده Iridaceae است و کلاله خشک شده آن به‌عنوان ادویه و محصولات نباتی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵). از دیدگاه فیتوکیمیاوی، مهم‌ترین ترکیبات مرتبط با ویژگی‌های زیستی و حسی زعفران شامل کروسین‌ها، کروسستین، پیکروکروسین و سافرانال هستند. کروسین‌ها عمدتاً مسئول رنگ، پیکروکروسین با طعم تلخ و سافرانال با بخش مهمی از عطر مشخصه زعفران ارتباط دارند (۶). مطالعات فیتوکیمیاوی نشان داده‌اند که زعفران علاوه بر این ترکیبات اصلی، حاوی مجموعه متنوعی از متابولیت‌های ثانویه از جمله فلاونوئیدها، فنولیک‌ها و سایر ترکیبات ترپنوئیدی است (۷، ۸).

در سال‌های گذشته، مطالعات متعددی اثرات زیستی زعفران و اجزای آن را در مدل‌های مختلف حجروی و حیوانی بررسی کرده‌اند. در حوزه سرطان، بیشترین توجه به کروسین و کروسستین معطوف بوده است؛ اگرچه سافرانال و عصاره کامل زعفران نیز در برخی مدل‌ها بررسی شده‌اند. مرورهای علمی موجود نشان می‌دهند که فعالیت‌های گزارش‌شده شامل مهار تکثیر، القای آپوپتوز، تعدیل استرس اکسیداتیو و تغییر برخی مسیرهای پیام‌رسانی حجروی است (۹).

با وجود این، شواهد موجود ناهمگون هستند. بسیاری از مطالعات در خطوط حجروی سرطان انجام شده‌اند و از ترکیبات خالص یا عصاره‌هایی با ترکیب کیمیاوی متفاوت استفاده کرده‌اند. در نتیجه،

مطالعات در سه سطح اصلی مورد توجه قرار گرفتند:

۱- مطالعات *in vitro* شامل خطوط حجروی سرطان و، در صورت وجود، حجرات غیرسرطانی به عنوان کنترل؛

۲- مطالعات *in vivo* شامل مدل های حیوانی سرطان؛

۳- مطالعات انسانی مرتبط با زعفران یا ترکیبات آن، با تأکید بر این نکته که شواهد انسانی اختصاصاً درباره تداوی یا پیشگیری سرطان محدود است.

مطالعات مربوط به سایر اثرات زعفران، مانند اثرات ضدافسردگی یا متابولیک، تنها در مواردی مورد توجه قرار گرفتند که برای تفسیر ایمنی، زیست‌فراهمی یا مکانیسم‌های مالیکولی مرتبط با موضوع مقاله اهمیت داشتند.

استخراج و سازمان‌دهی اطلاعات

اطلاعات اصلی شامل نام ترکیب یا نوع عصاره، بخش مورد استفاده از نبات، نوع مدل آزمایشی، نوع سرطان، رده حجروی یا مدل حیوانی، غلظت یا دوز، مدت مواجهه، پیامد اصلی و مکانیسم مالیکولی گزارش شده در مطالعات استخراج و به صورت موضوعی دسته‌بندی شد. به دلیل تفاوت قابل توجه در نوع عصاره، ترکیب کیمیاوی، مدل های حجروی و حیوانی، دوز و پیامدهای مورد ارزیابی، ترکیب کمی یا متآنالیز نتایج در این مقاله انجام نشد.

نتایج

ترکیبات فیتوکیمیاوی اصلی زعفران

زعفران حاوی طیف متنوعی از ترکیبات کیمیاوی است؛ با این حال، چهار ترکیب در مطالعات دواشناختی و ضدسرطانی بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند: کروسین، کروسیتین، پیکروکروسین و سافرانال. بررسی‌های فیتوکیمیاوی جدید نیز این ترکیبات را در میان مهم‌ترین متابولیت‌های زعفران معرفی کرده‌اند (۱۱، ۱۲).

کروسین: کروسین‌ها گروهی از استرهای گلیکوزیدی کروسیتین و از مهم‌ترین کاروتنوئیدهای زعفران هستند. برخلاف بسیاری از کاروتنوئیدهای معمول، کروسین‌ها به دلیل ساختار خود قابلیت انحلال در آب بیشتری دارند. در مطالعات لابرآتواری، کروسین با مهار تکثیر، کاهش سنتز نوکلئیک و القای مسیرهای آپوپتوز مورد توجه قرار گرفته است (۱۳، ۱۴).

کروسیتین: کروسیتین آگلیکون مرتبط با ساختار کروسین است و در مطالعات مختلف اثرات ضدتکثیری و تعدیل‌کننده رشد حجروی از آن گزارش شده است. برخی مطالعات همچنین کاهش تهاجم حجروی و تغییر بیان متالوپروتئین‌های ماتریکسی را گزارش کرده‌اند (۱۵).

پیکروکروسین: پیکروکروسین سین یک مونوترین گلیکوزیدی است که در ویژگی‌های طعمی زعفران نقش دارد. برخی مطالعات لابرآتواری تعامل آن با DNA و احتمال اثرگذاری بر ساختارهای نوکلئیک‌اسید را بررسی کرده‌اند؛ با این حال، اهمیت مستقیم این نتایج برای اثر ضدسرطانی در انسان هنوز مشخص نیست (۱۶).

سافرانال: سافرانال ترکیب فرار اصلی مرتبط با عطر زعفران است. مطالعات پیش‌کلینیکی اثرات آنتی‌اکسیدانی و در برخی نمونه‌های حجروی اثرات ضدتکثیری و پروآپوپتوتیک آن را بررسی کرده‌اند. با این حال، شواهد ضدسرطانی سافرانال نسبت به برخی ترکیبات دیگر محدودتر است و نمی‌توان نتایج حاصل از آن را به کل زعفران تعمیم داد (۱۷).

اثرات زعفران و ترکیبات آن در مدل‌های حجروی

سرطان پستان: در برخی رده‌های حجروی سرطان پستان، از جمله MCF-7 و MDA-MB-231، کروسین یا کروسیتین با کاهش تکثیر حجروی و در برخی مطالعات با افزایش شاخص‌های آپوپتوز همراه بوده‌اند. همچنین در مطالعات مربوط به کروسیتین، کاهش تهاجم حجره و تغییر در بیان برخی متالوپروتئین‌های ماتریکسی گزارش شده است (۱۸).

با این حال، این نتایج باید به‌عنوان شواهد لابرآتواری تفسیر شوند. تفاوت در گیرنده‌های هورمونی، ویژگی‌های جنتیکی رده‌های حجروی و غلظت ترکیبات می‌تواند بر پاسخ حجروی تأثیر بگذارد (۱۹).

سرطان معده: یکی از مدل‌های مورد مطالعه، آدنوکارسینومای معده است. در برخی مطالعات، کروسین موجب کاهش تکثیر حجرات سرطانی و افزایش نسبت Bax/Bcl-2 و فعال‌شدن کاسپازها شده است. این نتایج از فعال‌شدن مسیر آپوپتوز وابسته به کاسپاز حمایت می‌کنند، اما برای اثبات اثربخشی در بیماران مبتلا به سرطان معده کافی نیستند.

سرطان پانکراس: کروسیتین در مطالعات لابرآتواری و برخی مدل‌های حیوانی سرطان پانکراس بررسی شده است. نتایج گزارش شده شامل کاهش تکثیر حجروی، افزایش مرگ حجروی و کاهش رشد تومور در

مدل‌های حیوانی است. برخی مطالعات نیز اثرات آن را در ترکیب با دواهای شیمی‌درمانی بررسی کرده‌اند (۲۰).

باین‌حال، نتایج مربوط به ترکیب کروسستین با سیس‌پلاتین یا پاکلیتاکسل باید به‌عنوان شواهد پیش‌کلینیکی تلقی شوند و نمی‌توان بر اساس آن‌ها استفاده همزمان از زعفران یا کروسستین را برای مریض توصیه کرد (۲۱).

سرطان کبد: در برخی مدل‌ها، کروسستین و سایر اجزای زعفران با کاهش آسیب اکسیداتیو و کاهش تشکیل برخی DNA-adduct ها مرتبط بوده‌اند. این نتایج نشان می‌دهند که تعدیل استرس اکسیداتیو و سیستم‌های سم‌زدایی حجروی ممکن است یکی از مسیرهای مورد مطالعه باشد (۲۲، ۲۳). باین‌حال، کاهش آسیب اکسیداتیو در مدل لابراتواری یا حیوانی معادل پیشگیری از سرطان کبد در انسان نیست (۲۴).

سرطان ریه: در رده حجروی سرطان ریه، از جمله A549، اثر مهاري برخی ترکیبات زعفران بر تکثیر و سنتز نوکلئیک اسیدها گزارش شده است. برخی مدل‌های حیوانی نیز اثرات محافظتی یا ضدتوموری کروسستین را بررسی کرده‌اند (۲۵، ۲۶).

سرطان خون: کروسستین و کاروتنوئیدهای زعفران در برخی رده‌های حجروی لوسمی مانند HL-60 بررسی شده‌اند. گزارش‌ها عمدتاً کاهش رشد و افزایش تمایز یا مرگ حجروی را نشان داده‌اند. باین‌حال، دامنه غلظت‌های مورد استفاده و تفاوت بین رده حجروی، مقایسه مستقیم نتایج را دشوار می‌کند (۲۷).

سرطان دهانه رحم و سایر تومورها: برخی مطالعات قدیمی‌تر، اثرات کروسستین و عصاره زعفران را بر سلول‌های HeLa و سایر رده حجروی بررسی کرده‌اند. نتایج شامل کاهش تشکیل کلونی، مهار سنتز RNA/DNA و کاهش تکثیر بوده است. همچنین مطالعاتی در مدل‌های سرطان زبان، نوروبلاستوما و برخی تومورهای دیگر انجام شده است. در مجموع، این نتایج نشان‌دهنده یک الگوی بالقوه ضدتکثیری هستند، اما از نظر قدرت شواهد نمی‌توان همه سرطان‌ها را یکسان در نظر گرفت (۲۵).

مکانیسم‌های حجروی و مالیکولی احتمالی

توقف چرخه حجروی و القای آپوپتوز: برخی مطالعات نشان داده‌اند که ترکیبات زعفران می‌توانند چرخه حجروی را در مراحل خاصی متوقف کنند. این اثر ممکن است با کاهش تکثیر و افزایش

حساسیت حجرات به مرگ همراه با شد. باین‌حال، نوع توقف چرخه حجروی در مدل‌های مختلف یکسان نیست در برخی مدل‌های سرطان پستان، کروسستین با کاهش تهاجم حجروی و تغییر بیان متالوپروتئین‌های ماتریکسی مرتبط بوده است. این نتایج از امکان اثرگذاری بر فرایندهای مرتبط با تهاجم حمایت می‌کنند، ولی شواهد موجود برای نتیجه‌گیری درباره جلوگیری از متاستاز در انسان کافی نیست (۲۸).

یکی از تکرارشونده‌ترین نتایج در مطالعات حجروی، ارتباط کروسستین با عصاره زعفران با فعال شدن مسیرهای آپوپتوز است (۲۹). افزایش نسبت Bax/Bcl-2 و فعال شدن کاسپازها از مکانیسم‌های پیشنهادی هستند. در برخی مطالعات، قطعه‌قطعه‌شدن DNA و تغییرات مورفولوژیک سازگار با آپوپتوز نیز گزارش شده است. باین‌حال، وجود یک مکانیسم مالیکولی در حجرات سرطانی به‌تنهایی نشان‌دهنده اثربخشی مداوی در انسان نیست (۳۰).

اثر بر سنتز DNA و RNA: کاهش سنتز نوکلئیک اسید در برخی مدل‌های حجروی پس از تیمار با کروسستین یا کروسستین گزارش شده است. این نتایج می‌تواند بخشی از توضیح کاهش تکثیر حجرات توموری باشد. باین‌حال، اطلاعات موجود برای تعیین یک هدف مالیکولی واحد و اختصاصی کافی نیستند (۳۱). مطالعات بیوفیزیکی واکنش برخی متابولیت‌های زعفران، از جمله کروسستین، کروسستین و سافرانال، با DNA و الیگونوکلئوتیدها را بررسی کرده‌اند. تغییرات ساختاری DNA در شرایط لابراتواری گزارش شده است. این نتایج از امکان تعامل مستقیم یا غیرمستقیم این ترکیبات با نوکلئیک اسید حمایت می‌کنند، اما اهمیت فیزیولوژیک چنین تعامل در حجره زنده و در غلظت‌های قابل دستیابی پس از مصرف خوراکی هنوز به‌طور کامل مشخص نیست (۳۲).

در برخی مطالعات، کروسستین با کاهش فعالیت تلومراز و بیان hTERT در حجرات سرطانی مرتبط دانسته شده است. از آنجا که فعالیت تلومراز در بسیاری از حجرات سرطانی برای حفظ ظرفیت تکثیر اهمیت دارد، این مسیر از نظر زیست‌شناختی قابل توجه است؛ اما شواهد موجود هنوز برای نتیجه‌گیری درباره اثر کلینیکی بر تلومراز کافی نیست (۳۳).

استرس اکسیداتیو و مسیرهای آنتی‌اکسیدانی: زعفران ترکیبات آن دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی هستند و در مدل‌های لابراتواری و حیوانی تغییراتی در شاخص‌های استرس اکسیداتیو

گزارش شده است. با این حال، ارتباط میان فعالیت آنتی اکسیدانی و اثر ضدسرطانی پیچیده است و نمی توان فعالیت آنتی اکسیدانی را به تنهایی مکانیسم ضدسرطانی قطعی دانست (۳۴).

شواهد حاصل از مطالعات حیوانی

مطالعات حیوانی در مدل های مختلف سرطان، از جمله مدل های سرطان پوست، معده، پستان، پانکراس و ریه، انجام شده اند. در برخی از این مطالعات، عصاره زعفران یا ترکیباتی مانند کروسین و کروسستین با کاهش رشد یا تعداد تومورها همراه بوده اند (۳۱).

برای مثال، در مدل های حیوانی سرطان معده، عصاره آبی زعفران در برخی دوزها با کاهش پیشرفت ضایعات توموری و تغییر شاخص های تکثیر و مرگ حجروی همراه بوده است. همچنین در برخی مدل های سرطان پانکراس، کروسستین کاهش رشد تومور را نشان داده است. با این حال، مطالعات حیوانی از نظر گونه حیوان، روش القای سرطان، دوز، مسیر تجویز، نوع عصاره و مدت مداخله بسیار متفاوت هستند. بنابراین نمی توان یک دوز مؤثر حیوانی را مستقیماً به دوز انسانی تبدیل کرد (۳۵).

شواهد انسانی و کلینیکی

یکی از مهم ترین محدودیت های ادبیات موجود، کمبود مطالعات کلینیکی اختصاصی برای ارزیابی زعفران به عنوان تداوی یا عامل پیشگیری از سرطان است. اگرچه مطالعات انسانی متعددی درباره اثرات زعفران در سایر امراض انجام شده اند، وجود این مطالعات به معنای اثبات اثر ضدسرطانی زعفران نیست. مرورهای کلینیکی نیز نشان داده اند که بخش قابل توجهی از تحقیقات انسانی زعفران به حوزه هایی غیر از سرطان اختصاص دارد (۳۶). بنابراین، در حال حاضر نمی توان بر اساس شواهد موجود، مصرف زعفران یا مکمل های حاوی عصاره زعفران را به عنوان روش اثبات شده برای پیشگیری یا درمان سرطان توصیه کرد (۳۷).

ایمنی و سمیت

ایمنی زعفران باید با توجه به نوع محصول، مقدار مصرف، مدت استفاده و مسیر تجویز ارزیابی شود. مطالعات سم شناسی نشان داده اند که برخی ترکیبات زعفران، به ویژه سافرانال، در دوزهای بالا می توانند دارای اثرات سمی باشند. از این رو، عبارت «زعفران تنها در دوزهای بسیار بالا سمی است» بیش از حد مطلق است (۳۸). همچنین باید بین مصرف غذایی زعفران، عصاره استاندارد شده و ترکیبات خالص

تفاوت قائل شد. این محصولات از نظر مقدار ماده فعال، زیست فراهمی و احتمال سمیت یکسان نیستند (۳۹).

بحث

نتایج بررسی حاضر نشان می دهد که زعفران و برخی ترکیبات اصلی آن، به ویژه کروسین و کروسستین، دارای ظرفیت زیستی قابل توجهی در مدل های لابراتواری و حیوانی هستند. مهم ترین الگوهای مشاهده شده شامل مهار تکثیر حجروی، القای آپوپتوز، تغییر چرخه حجروی و تعدیل برخی مسیرهای مرتبط با استرس اکسیداتیو و تهاجم حجروی است. با این حال، مهم ترین نکته در تفسیر این نتایج، سطح شواهد است. بخش بزرگی از شواهد ضدسرطانی موجود از آزمایش های *in vitro* حاصل شده است. در چنین مطالعاتی، ترکیب مورد آزمایش مستقیماً و در غلظت مشخص در معرض حجره قرار می گیرد. این شرایط الزاماً با شرایط بدن انسان پس از مصرف خوراکی زعفران قابل مقایسه نیست. تفاوت در جذب، متابولیسم، توزیع، دفع و زیست فراهمی می تواند مقدار واقعی ترکیب فعال در بافت هدف را به طور قابل توجهی تغییر دهد (۴۰).

از سوی دیگر، مطالعات حیوانی شواهد قوی تری درباره امکان اثر در یک سیستم زیستی کامل ارائه می کنند، اما آن ها نیز محدودیت های خود را دارند. تفاوت گونه، متابولیسم، روش القای سرطان و دوز مصرفی از عواملی هستند که انتقال نتایج حیوانی به انسان را محدود می کنند. یکی دیگر از مشکلات اصلی در ادبیات موجود، ناهمگونی محصولات مورد استفاده است. برخی مطالعات از عصاره آبی، برخی از عصاره الکلی و برخی دیگر از ترکیبات خالص مانند کروسین یا کروسستین استفاده کرده اند. بنابراین، «اثر زعفران» و «اثر کروسین» نباید به عنوان مفاهیم معادل در نظر گرفته شوند. از نظر مکانیسمی، آپوپتوز یکی از مستندترین مسیرهای پیشنهادی است. افزایش Bax، کاهش Bcl-2 و فعال شدن کاسپازها در برخی مدل ها نشان می دهد که ترکیبات زعفران می توانند تعادل میان سیگنال های بقا و مرگ حجروی را تغییر دهند. همچنین مهار سنتز DNA/RNA، توقف چرخه حجروی و احتمال تعدیل فعالیت تلومراز در برخی مدل های حجروی گزارش شده است. با این حال، این مکانیسم ها باید به عنوان مکانیسم های پیشنهادی در مدل های لابراتواری توصیف شوند و نه مکانیسم های قطعی اثر ضدسرطانی در انسان می باشد (۴۰).

مطالعات مربوط به DNA نیز از نظر بیولوژی مالیکولی جالب توجه هستند. تعامل برخی ترکیبات زعفران با DNA و تغییرات ساختاری گزارش شده است؛ اما اهمیت این نتایج به غلظت و شرایط آزمایش

وابسته است. بنابراین، نمی‌توان صرفاً بر اساس این مطالعات نتیجه گرفت که این ترکیبات در بدن انسان از طریق اتصال مستقیم به DNA اثر ضدسرطانی ایجاد می‌کنند (۴۰).

در مورد انتخابی بودن سمیت نیز باید احتیاط بیشتری به خرج داد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که غلظت‌هایی از ترکیبات زعفران می‌توانند بر حجرات سرطانی بیش از برخی حجرات غیرسرطانی مورد مقایسه اثر بگذارند. باین‌حال، این موضوع به نوع حجره، ترکیب مورد استفاده، غلظت، زمان مواجهه و روش آزمایش وابسته است. بنابراین عبارت «زعفران حجرات سرطانی را از بین می‌برد ولی حجرات طبیعی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد» از نظر علمی قابل تعمیم نیست (۴۱).

همچنین شواهد مربوط به استفاده همزمان زعفران یا کروسستین با دواهای ضدسرطان باید با احتیاط تفسیر شود. مشاهده اثر افزایشی در یک مدل حجروی یا حیوانی به معنی اثبات ایمنی و اثربخشی این ترکیب در انسان نیست. بنابراین، این نتایج در بهترین حالت می‌توانند مبنایی برای تحقیقات آینده درباره درمان‌های ترکیبی باشند (۳۶).

از دیدگاه کلینیکی، مهم‌ترین خلأ موجود، کمبود مطالعات انسانی اختصاصی سرطان است. مرورهای موجود درباره زعفران نشان می‌دهند که شواهد انسانی در حوزه‌های مختلف طبی وجود دارد، اما این مسئله با اثبات اثر طبی زعفران در سرطان متفاوت است (۳۷).

از نظر فیتوشیمی نیز استاندارد سازی محصول اهمیت اساسی دارد. کیفیت زعفران می‌تواند تحت تأثیر منشأ جغرافیایی، شرایط کشت، برداشت، خشک کردن و نگهداری قرار گیرد و مقدار ترکیبات اصلی نیز ممکن است متفاوت باشد. بنابراین، مطالعات آینده باید مقدار دقیق کرو سین‌ها، کروسستین، پیکروکروسین و سافرانال را مشخص کنند و از محصولات استاندارد شده استفاده نمایند (۴۲).

محدودیت‌های مطالعه

این مرور دارای چند محدودیت مهم است. نخست، نسخه حاضر به دلیل فقدان اطلاعات کامل درباره جست‌وجوی اولیه، به عنوان مرور روایتی ارائه شده است و نباید به عنوان مرور سیستماتیک یا متاآنالیز تفسیر شود. دوم، ناهمگونی قابل توجه در نوع عصاره، خلوص ترکیبات، مدل‌های لابراتواری، دوز و مدت تداوی امکان مقایسه مستقیم بسیاری از مطالعات را محدود می‌کند.

سوم، بخش قابل توجهی از شواهد موجود مربوط به مطالعات حجروی است و شواهد حیوانی و انسانی محدودتر هستند. چهارم، احتمال سوگیری انتشار وجود دارد؛ زیرا مطالعات دارای نتایج مثبت ممکن است نسبت به مطالعات دارای نتایج منفی یا خنثی بیشتر منتشر

شوند. پنجم، برخی مطالعات قدیمی از روش‌های لابراتواری و تعاریف متفاوتی استفاده کرده‌اند که مقایسه آن‌ها با مطالعات جدید را دشوار می‌کند. در نهایت، نبود اطلاعات کافی درباره فارماکوکینتیک و غلظت قابل دستیابی ترکیبات فعال در انساج انسانی، یکی از موانع اصلی انتقال نتایج لابراتواری به کاربرد کلینیکی است.

پیشنهاد برای تحقیقات آینده

مطالعات آینده از نظر طراحی، استاندارد سازی و گزارش‌دهی دقیق‌تر باشند. مهم‌ترین اولویت‌ها عبارت‌اند از:

- ۱- استفاده از عصاره‌ها و ترکیبات با استاندارد کیمیاوی مشخص؛
- ۲- گزارش دقیق غلظت کروسستین، کروسستین، پیکروکروسین و سافرانال؛
- ۳- مقایسه مستقیم عصاره کامل زعفران با ترکیبات خالص؛
- ۴- استفاده همزمان از حجرات سرطانی و حجرات غیرسرطانی مناسب به عنوان کنترل؛
- ۵- بررسی فارماکوکینتیک و زیست‌فراهمی ترکیبات فعال؛
- ۶- انجام مطالعات حیوانی استاندارد با طراحی از پیش تعیین‌شده؛
- ۷- ارزیابی دقیق سمیت حاد و مزمن؛
- ۸- بررسی احتمال تداخل با دواهای استاندارد ضدسرطان؛
- ۹- انجام کارآزمایی‌های کلینیکی با طراحی مناسب، در صورت وجود شواهد کافی از مطالعات پیش کلینیکی؛
- ۱۰- گزارش شفاف نتایج منفی یا خنثی برای کاهش احتمال سوگیری انتشار.

نتیجه‌گیری

شواهد موجود نشان می‌دهد که زعفران و برخی ترکیبات اصلی آن، به ویژه کروسستین و کروسستین، در مدل‌های حجروی و حیوانی دارای فعالیت‌های بیولوژیکی مرتبط با مهار رشد تومور هستند. مهم‌ترین مکانیسم‌های پیشنهادی شامل مهار تکثیر حجروی، توقف چرخه حجروی، القای آپوپتوز، تعدیل استرس اکسیداتیو و در برخی مدل‌ها کاهش تهاجم حجروی و فعالیت تلومراز است.

باین‌حال، شواهد موجود عمدتاً پیش کلینیکی هستند و از نظر نوع ترکیب، عصاره، مدل آزمایشی و دوز ناهمگونی قابل توجهی دارند. بنابراین، نمی‌توان بر اساس این نتایج زعفران را به عنوان یک عامل اثبات شده برای پیشگیری یا تداوی سرطان در انسان معرفی کرد. در حال حاضر، مناسب‌ترین برداشت از شواهد این است که زعفران و متابولیت‌های اصلی آن کاندیداهای تحقیقی قابل توجه برای تحقیقات

ضدسرطانی هستند. تعیین ارزش کلینیکی آنها نیازمند مطالعات استاندارد شده حیوانی، بررسی‌های دقیق فارماکوکینتیک و سمیت و در نهایت مطالعه‌ی تجربی کلینیکی کنترل شده است.

Reference

- 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):2097-116.
- Phillips RL. Role of life-style and dietary habits in risk of cancer among Seventh-Day Adventists. *Cancer research*. 1975;35(11_Part_2):3513-22.
- Mirhoseini M, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants, diabetes mellitus and urgent needs. *J HerbMed Pharmacol*. 2013;2(2):53-4.
- Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Samini F. Ameliorative effect of saffron aqueous extract on hyperglycemia, hyperlipidemia, and oxidative stress on diabetic encephalopathy in streptozotocin induced experimental diabetes mellitus. *BioMed research international*. 2014;2014(1):92. ۰۸۵۷
- Cardone L, Castronuovo D, Perniola M, Cicco N, Candido V. Saffron (*Crocus sativus* L.), the king of spices: An overview. *Scientia Horticulturae*. 2020;272:109560.
- Moshiri M, Vahabzadeh M, Hosseinzadeh H. Clinical applications of saffron (*Crocus sativus*) and its constituents: a review. *Drug research*. 2015;65(06):287-95.
- Malik S. Cultivation, distribution, taxonomy, chemical composition and medical importance of *Crocus sativus*. *The Journal of Phytopharmacology*. 2017.
- Alonso G, Zalacain A, Carmona M. Saffron. *Handbook of herbs and spices*: Elsevier; 2012. p. 469-98.
- Christodoulou E, Kadoglou NP, Kostomitsopoulos N, Valsami G. Saffron: a natural product with potential pharmaceutical applications. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2015;6. ۴۹-۱۶۳۴:(۱۲)۷
- Premkumar K, Abraham SK, Santhiya ST, Ramesh A. Inhibitory effects of aqueous crude extract of Saffron (*Crocus sativus* L.) on chemical-induced genotoxicity in mice. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2003;12(4):474.
- Melnyk JP, Wang S, Marcone MF. Chemical and biological properties of the world's most expensive spice: Saffron. *Food research international*. 2010;43(8):1981-9.
- Bathaie SZ, Mousavi SZ. New applications and mechanisms of action of saffron and its important ingredients. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2010;50(8):761-86.
- Singla RK. Crocin: an overview. 2011.
- Farkhondeh T, Samarghandian S, Yazdi HS, Samini F. The protective effects of crocin in the management of neurodegenerative diseases: a review. *American journal of neurodegenerative disease*. 2018;7(1):1.
- Guo Z-L, Li M-X, Li X-L, Wang P, Wang W-G, Du W-Z, et al. Crocetin: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12:745683.
- Gómez-Gómez L, Morote L, Fajardo CM, Rubio-Moraga Á, Frusciante S, Diretto G, et al. Engineering the production of crocins and picrocrocin in heterologous plant systems. *Industrial Crops and Products*. 2023;194:116283.
- Esmaealzadeh D, Ghalibaf AM, Rad MS, Rezaee R, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Pharmacological effects of Safranal: An updated review. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2023;26(10):1131.
- Garc-Olmo DC, Riese HH, Escribano J, Ontañón 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):120-6.
- 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.
- De Wulf I. *Journal de Pharmacie de Belgique. Journal de Pharmacie de Belgique*. 2013(1).
- Magesh V, DurgaBhavana 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: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2009;23(4):533-9.
- 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):315-23.
- G. Gutheil W, 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):173-9.
- 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.
- 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*. 1996;16(6B):3603-8.
- 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):61-7.
- Mzabri I, Addi M, Berrichi A. Traditional and modern uses of saffron (*Crocus sativus*). *Cosmetics*. 2019;6(4):63.
- Rahiman N, Akaberi M, Sahebkar A, Emami SA, Tayarani-Najaran Z. Protective effects of saffron and its active components against oxidative stress and apoptosis in endothelial cells. *Microvascular research*. 2018;118:82-9.
- Samarghandian S, Borji A. Anticarcinogenic effect of saffron (*Crocus sativus* L.) and its ingredients. *Pharmacognosy research*. 2014;6(2):99.

30. 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):1909-13.
31. 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):426-32.
32. Abdullaev FI. Cancer chemopreventive and tumoricidal properties of saffron (*Crocus sativus* L.). *Experimental biology and medicine*. 2002;227(1):20-5.
33. Kanakis C, Tarantilis P, Pappas C, Bariyanga J, Tajmir-Riahi H, Polissiou M. An overview of structural features of DNA and RNA complexes with saffron compounds: Models and antioxidant activity. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2009;95(3):204-12.
34. Cerda-Bernad D, Valero-Cases E, Pastor J-J, Frutos MJ. Saffron bioactives crocin, crocetin and safranal: Effect on oxidative stress and mechanisms of action. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2022;62(12):3232-49.
35. Amin A, Hamza AA, Bajbouj K, Ashraf SS, Daoud S. Saffron: a potential candidate for a novel anticancer drug against hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011;54(3):857-67.
36. Siddique HR, Fatma H, Khan MA. Medicinal properties of saffron with special reference to cancer—a review of preclinical studies. *Saffron*. 2020:233-44.
37. Wang C-Z, Ma Q, Kim S, Wang DH, Shoyama Y, Yuan C-S. Effects of saffron and its active constituent crocin on cancer management: A narrative review. *Longhua Chinese Medicine*. 2022;5:35.
38. Mehri S, Razavi B-M, Hosseinzadeh H. Safety and toxicity of saffron. *Saffron: Elsevier*; 2020. p. 517-30.
39. Bostan HB, Mehri S, Hosseinzadeh H. Toxicology effects of saffron and its constituents: a review. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2017;20(2):110.
40. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR. Effect of safranal, a constituent of *Crocus sativus* (Saffron), on methyl methanesulfonate (MMS)-induced DNA damage in mouse organs: an alkaline single-cell gel electrophoresis (Comet) assay. *DNA and cell biology*. 2007;26(12):841-6.
41. Hoshyar R, Bathaie SZ, Ashrafi M. Interaction of safranal and picrocrocin with ctDNA and their preferential mechanisms of binding to GC-and AT-rich oligonucleotides. *DNA and cell biology*. 2008;27(12):665-73.
42. Kumar R, Singh V, Devi K, Sharma M, Singh M, Ahuja PS. State of art of saffron (*Crocus sativus* L.) agronomy: A comprehensive review. *Food Reviews International*. 2008;25(1):44-85.