

اثر کروسین بر کاهش تعداد جنین و مکان‌های لانه‌گزینی در موش کوچک آزمایشگاهی

زمینه: کروسین یکی از ترکیبات اصلی زعفران است. اثر زعفران بر فرایند سقط‌زایی اثبات شده است. در این تحقیق اثر احتمالی کروسین بر سقط‌زایی بررسی شد.

روش‌ها: حیوانات باردار به 8 گروه تقسیم شدند. تمامی حیوانات از روز اول تا پنجم بارداری دوزهای مختلف کروسین (0 یا 10 یا 50 یا 100mg/kg) را به‌صورت درون‌صفاقی دریافت کردند. سپس 4 گروه اول در روز هفتم جهت بررسی مکان‌های لانه‌گزینی تشریح شدند و 4 گروه بعدی در روز بیستم تشریح و تعداد جنین‌ها شمرده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: تجویز کروسین (50 و 100 mg/kg) میانگین تعداد مکان‌های لانه‌گزینی و همچنین تعداد جنین را نسبت به گروه شاهد به‌صورت معناداری کاهش داد ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تجویز کروسین با دوز بالا در هفته اول بارداری سبب کاهش لانه‌گزینی و تعداد جنین در موش کوچک آزمایشگاهی می‌شود.

کلیدواژه‌ها: کروسین، مکان‌های لانه‌گزینی، تعداد جنین، موش کوچک آزمایشگاهی

علی پورمتابد

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

سید ارشاد ندائی*

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

گروه علوم اعصاب، دانشکده فناوری‌های نوین

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران،

ایران

شیرین جاویدی هلان

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

سیروس جلیلی

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشگاه

علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

مظفر خزاعی

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشگاه

علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، دانشکده

پزشکی دانشگاه علوم پزشکی، تلفن:

09183397982

Email: ershad_nedaei@yahoo.com

دریافت: 1394/4/1

پذیرش: 1394/7/14

Effect of crocin on reducing the number of embryos and implantation sites in mice

Background: Crocin is one of the main components of saffron. The effect of saffron on birth abortion has been established. So, the possible effect of crocin on abortion was evaluated in this study.

Methods: Pregnant mice were divided into 8 groups. Each group received crocin (0 or 10 or 50 or 100 mg/kg, i.p.) from the first to the fifth day of pregnancy. Then, the first four groups were sacrificed on the seventh day to evaluate the implantation sites. The other four groups were sacrificed on the 20th day and the number of embryos was counted. Data were analyzed by ANOVA.

Results: Administration of crocin (50 and 100 mg/kg) significantly reduced the mean number of implantation sites and embryos compared to the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Administration of high doses of crocin in the first week of pregnancy reduced the number of implantation places and embryos in mice.

Keywords: Crocin, implantation sites, embryos, mouse

Ali Pourmotabbed

Dept. of Physiology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Seyed Ershad Nedaei*

Dept. of Physiology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Dept. of Neuroscience, School of Advanced Medical Technologies, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Shirin Javidi Helan

Dept. of Physiology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Cyrus Jalili

Fertility and Infertility Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Mozafar Khazaei

Fertility and Infertility Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

*Corresponding author:

Dept. of Physiology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. Tel: +9183397982

Email: ershad_nedaei@yahoo.com

Received: 22 June 2015

Accepted: 6 October 2015

مقدمه

زعفران با نام علمی *Crocus sativus* L. یکی از جنس‌های تیره زنبق Iridacea است (1). این گیاه دارای رایحه شیرین و مزه تلخ است و از زمان‌های قدیم به‌عنوان چاشنی و رنگ در غذاها و همچنین در درمان اختلالات وسیعی همچون سرفه، نفخ، بی‌خوابی، اختلالات معده، خونریزی مزمن رحم، اختلالات زنانگی و قلبی‌عروقی استفاده شده است (2). مطالعات فارماکولوژیک نشان داده است که عصاره زعفران همچنین دارای خواص ضدسرطان، پایین‌آورنده چربی خون، ضدتشنج، گیرنده رادیکال‌های آزاد و بهبوددهنده فعالیت‌های یادگیری و حافظه فضایی می‌باشد (1). قسمت مورد استفاده این گیاه ناحیه انتهایی خامه و کلاله مادگی آن است که تحت نام زعفران در بازار موجود است. زعفران دارای مواد چرب، املاح معدنی، موسیلاژ و ترکیباتی بسیار متنوع است (1). در آنالیزهای شیمیایی این گیاه، وجود کاروتنوئیدهای محلول در آب، مونوترپن آلدئید، گلوکوزیدهای سافرانال، پیکروکروسین، فلاونوئیدهای کروسین و کروسستین و کامپروول نشان داده شده است (1 و 3). کروسین و کروسستین موجود در زعفران، مهم‌ترین کاروتنوئیدهای آن و مسئول رنگ زعفرانند. کروسین در بدن متابولیزه می‌شود و به کروسستین تبدیل می‌گردد (4). تحقیقات نشان می‌دهد که بسیاری از اثرات زعفران بر فعالیت‌های فیزیولوژیک بدن مانند تأثیر بهبودی‌بخش آن بر حافظه و یادگیری (5)، پیش‌گیری از آسیب‌های ایسکمایی در مغز موش‌های صحرایی (5)، اثرات حفاظتی بر بافت کبد، فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، اثرات ضدالتهابی (7)، اثرات ضدتوموری (8) و همچنین تأثیر بر اعمال جنسی در موش‌های صحرایی نر بالغ (9) توسط کروسین موجود در آن ایجاد می‌شود.

از سوی دیگر در تحقیقات گذشته گزارش شده است که عصاره کامل زعفران یک ماده سقطزا است، به‌طوری‌که تجویز عصاره زعفران در موش‌های کوچک

باردار تعداد جنین‌های جذب‌شده را افزایش می‌دهد و از سویی دیگر سبب افزایش جنین‌های کوچک شده می‌شود (10). در پژوهشی دیگر دیده شده که درصد سقط جنین در مادرانی که در هفته‌های اول تا بیستم حاملگی در مزارع زعفران کار می‌کردند نسبت به گروه شاهد به‌طور معنادار بیشتر است. لذا محققین پیشنهاد نمودند که زنان باردار از کار کردن در مزارع زعفران در فصل برداشت محصول خودداری کنند (11). همچنین بررسی عصاره زعفران بر نقص عضو جنین‌ها نشان داد که تجویز عصاره آبی زعفران از روز ششم تا روز پانزدهم بارداری در موش کوچک آزمایشگاهی، استخوان‌سازی را در جنین‌ها به تأخیر می‌اندازد ولی نواقص عمده دیگری در جنین‌های متولدشده گزارش نشد (12). در گزارشی دیگر نشان داده شد که زعفران بر رحم کوچک‌هندی اثر محرک داشته و گفته شده که احتمالاً موادی در زعفران وجود دارد که انقباضات خودبه‌خودی رحم را افزایش می‌دهد (13).

آن‌گونه که از مطالعات فوق برمی‌آید می‌توان گفت که تأثیر عصاره کامل زعفران بر اختلالات بارداری به اثبات رسیده اما هنوز مشخص نیست که کدامیک از اجزای زعفران دارای این اثر می‌باشد. کروسین به‌عنوان یکی از مواد مهم موجود در زعفران به‌عنوان مسئول بسیاری از اثرات آن (20-14) گزارش شده است، لذا تحقیق حاضر به‌منظور بررسی اثرات کروسین بر لانه‌گزینی و تعداد جنین در موش کوچک آزمایشگاهی انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه تجربی حاضر بر روی 56 سر موش کوچک آزمایشگاهی ماده از نژاد Balb/c در محدوده وزنی 25-30g انجام شد. حیوانات در قفس‌های پلگسی گلاس در اتاقی که شرایط نوری آن، 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی بود (سیکل نوری از ساعت 8 صبح تا 8 شب) و در درجه حرارت کنترل‌شده محیط (22±2)

مطالعات زمینه‌ای (pilot study) انتخاب شدند.

در آزمایشات هر حیوان تنها یک دوره مورد آزمایش قرار گرفت و پس از انجام آزمایشات، با کلروفورم بیهوشی عمیق تا مرگ حیوان اعمال شد.

داده‌ها به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ نمایش داده شده است. نتایج به وسیله روش آماری آنالیز واریانس یکطرفه (one-way ANOVA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در هر مورد که اختلاف معنادار بود، آزمون تعقیبی توکی انجام گرفت. $P < 0/05$ به عنوان حداقل سطح معنادار بودن اختلاف بین گروه‌های آزمایش در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

همان‌طور که بیان شد در این آزمایش تعداد مکان‌های لانه‌گزینی و همچنین تعداد جنین‌ها در دو شاخه رحم مادر مورد سنجش قرار گرفت.

اثر تجویز دوزهای مختلف کروسین در روزهای اول تا پنجم بارداری بر روی میانگین تعداد مکان‌های لانه‌گزینی در روز هفتم بارداری بررسی شد (شکل 1). آنالیز آماری نشان داد که به‌طور کلی تفاوت معناداری بین گروه‌های آزمایش وجود دارد ($P < 0/001$ و $F_{3,24} = 9/09$). آنالیز post hoc نشان داد که تجویز کروسین با دوزهای 50 و 100mg/kg میانگین تعداد مکان‌های لانه‌گزینی را در روز هفتم نسبت به گروه شاهد (کروسین صفر) به‌طور معناداری کاهش می‌دهد.

تجویز کروسین در روزهای اول تا پنجم بارداری توانسته به‌صورت وابسته به دوز سبب کاهش میانگین تعداد جنین‌ها در روز بیستم در رحم شود (شکل 2). آنالیز آماری نشان داد که به‌طور کلی تفاوت به‌صورت معناداری بین گروه‌های آزمایش وجود دارد ($P < 0/01$) و $F_{3,24} = 6/4$. این تفاوت بین گروه‌های 50 و 100mg/kg در مقایسه با گروه شاهد معنادار بود.

نگهداری شدند. حیوانات به‌غیر از زمان انجام تزریقات، آزادانه به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. در تمام مراحل کار، کلیه قوانین اخلاق در پژوهش‌های حیوانی مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ایران مدنظر قرار گرفت.

داروی مورد استفاده در این آزمایش، کروسین (سیگمای آلمان) بود که در روز آزمایش در نرمال‌سالین حل شده و به‌صورت تازه مورد استفاده قرار می‌گرفت.

بارداری: در هر قفس دو ماده جوان به‌طور تصادفی با یک نر نگهداری شدند. پس از جفت‌گیری، مشاهده پلاک واژنی به‌عنوان روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد (10).

با توجه به این‌که دوره بارداری موش‌های کوچک آزمایشگاهی 21 روز است، حیوانات در کلیه گروه‌ها به مدت حداکثر 21 روز مورد آزمایش قرار گرفتند و تمامی تزریق‌ها به‌صورت درون‌صفافی (ip) و با حجم 4ml/kg انجام گرفت.

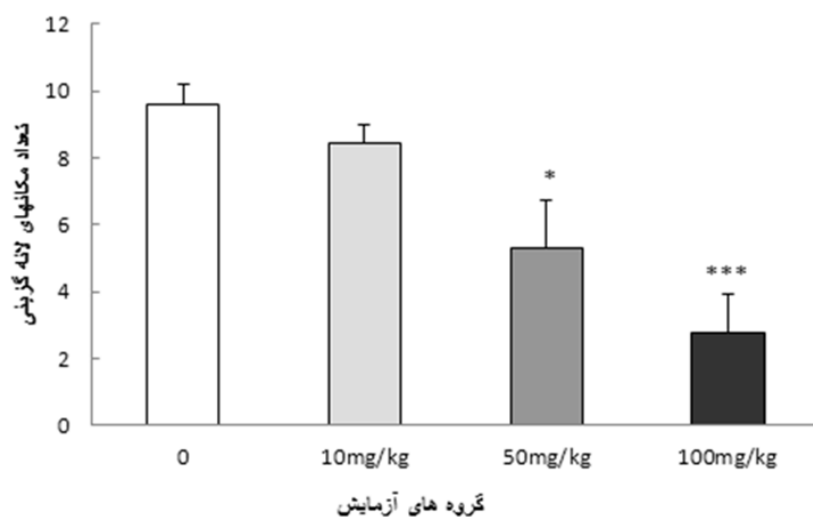
گروه‌بندی آزمایش:

حیوانات به‌صورت تصادفی ساده به دو گروه اصلی و هر گروه به چهار زیرگروه تقسیم شدند. در هر قفس 4 سر موش نگهداری شد. حجم نمونه در هر گروه 7 سر موش در نظر گرفته شد.

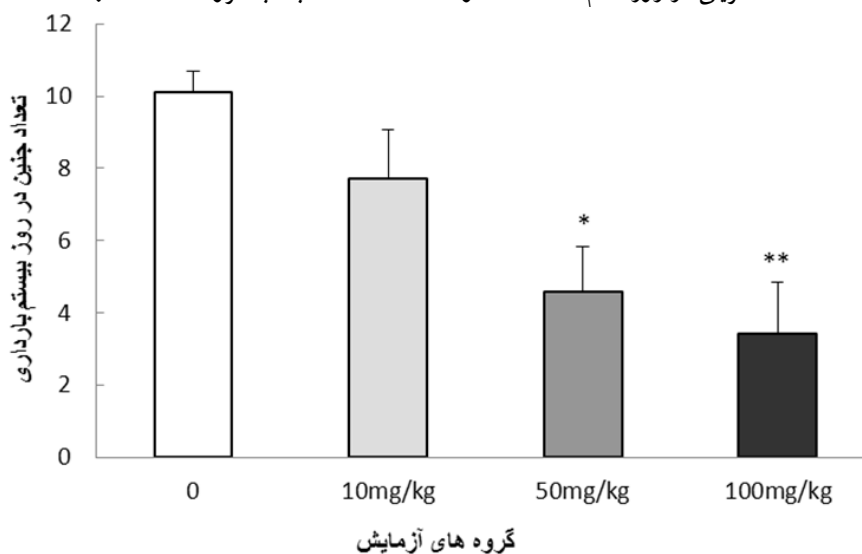
گروه الف - حیوانات این گروه از روز اول تا پنجم بارداری تحت تجویز دوزهای متفاوت کروسین (0 یا 10 یا 50 یا 100mg/kg) قرار گرفتند. سپس در روز هفتم پس از بیهوشی کامل و مرگ، حیوان تشریح شده و تعداد مکان‌های لانه‌گزینی در دو شاخه رحم شمرده شد.

گروه ب - حیوانات این گروه از روز اول تا پنجم بارداری به شرح گروه الف تحت تجویز دارو قرار گرفتند. سپس تا روز بیستم از مادران باردار نگهداری شد. در این روز پیش از به‌دنیا آمدن نوزادان، بیهوشی عمیق تا مرگ مادر اعمال شد و بعد از تشریح، تعداد جنین‌ها در دو شاخه رحم شمرده شد.

لازم به ذکر است که دوزهای کروسین براساس



شکل 1- اثر تجویز دوزهای مختلف کروسین (0 یا 10 یا 50 یا 100 mg/kg, i.p. در روزهای اول تا پنجم بارداری بر میانگین تعداد مکان‌های لانه‌گزینی در روز هفتم. $P < 0/05^*$ و $P < 0/001^{***}$ نسبت به گروه شاهد (n=7)



شکل 2- اثر تجویز دوزهای مختلف کروسین (0 یا 10 یا 50 یا 100 mg/kg, i.p. در روزهای اول تا پنجم بارداری بر میانگین تعداد جنین‌ها در روز بیستم. $P < 0/05^*$ و $P < 0/01^{**}$ نسبت به گروه شاهد (n=7)

بحث

مردم و مخصوصاً زنان مناطق مختلف ایران به‌ویژه نواحی جنوبی استان خراسان که سطح زیر کشت زعفران در آن بالا است، ناگزیر به طرق مختلف با این گیاه در تماس هستند. در این میان زنان باردار نیز در فرآوری و برداشت این محصول شرکت دارند. گزارش شده که درصد سقط در زنان بارداری که با زعفران مواجه هستند نسبت به افرادی که با این محصول مواجه نداشتند بیشتر است (11). همچنین نتایج پژوهش‌های گذشته نشان داده

در پژوهش حاضر اثر کروسین به‌عنوان یکی از مواد مهم و مؤثر موجود در زعفران بر روی لانه‌گزینی و تعداد جنین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد کروسین به‌صورت وابسته به دوز سبب کاهش معنادار در میانگین تعداد مکان‌های لانه‌گزینی و همچنین میانگین تعداد جنین‌ها در موش‌های باردار می‌شود.

ناجای رحم می‌شود و این عمل احتمالاً نقش مهمی در ایجاد سقط و یا زایمان زودرس و پایان دادن به حاملگی دارد. آن‌ها همچنین عنوان داشتند که عصاره زعفران انقباضات ریتمیک خودبه‌خودی ناشی از کلرید پتاسیم را در رحم مجزای موش صحرایی افزایش داده ولی تأثیری بر پاسخ رحم به استیل کولین نداشته است (22). همچنین گزارش دیگری نشان می‌دهد که زعفران بر رحم کوچک‌هندی اثر تحریکی دارد (13).

از سویی دیگر تغییرات هورمونی ناشی از عصاره زعفران می‌تواند در کاهش مکان‌های لانه‌گزینی و تعداد جنین در موش کوچک آزمایشگاهی مؤثر باشد (13). استروژن‌ها تمایل قطعی برای افزایش قابلیت انقباض رحم دارند این مسأله تا حدودی ناشی از اثر آن‌ها بر اتصالات شکافی بین سلول‌های مجاور هم در عضله صاف رحم می‌باشد (27)، لذا با توجه به اثبات این موضوع که زعفران دارای اثرات استروژنیک در موش‌های کوچک آزمایشگاهی است (13) می‌توان قسمتی از اثرات زعفران بر پایان بارداری را ناشی از افزایش غلظت هورمون استروژن در نتیجه تجویز آن بیان کرد.

کروسین در بدن به کروسیتین متابولیزه می‌گردد (4). تحقیقات بر روی جنین نوعی قورباغه به نام *Xenopus* نشان می‌دهد که کروسیتین به‌عنوان یک تراتوژن می‌تواند با تغییرات بیولوژیک خود سبب تغییرات مورفولوژیک در جنین‌های قورباغه شود. هرچند غلظت‌های بالای کروسیتین برای اثرات تراتوژنی آن مورد نیاز است و مصرف مقادیر معمول زعفران که در آشپزی مورد استفاده قرار می‌گیرد نمی‌تواند موجب این نواقص شود (4). از سویی دیگر خصوصیات سمی (toxicity) کروسین در دوزهای بالا بر روی بافت کبد مشاهده شده است، به‌طوری‌که تجویز روزانه 100mg/kg کروسین به مدت 2 هفته سبب ایجاد آسیب‌های حاد کبدی شده است (7)، لذا این امکان وجود دارد که خصوصیات تراتوژنی کروسیتین و یا سمیت کروسین سبب پایان دادن به بارداری موش‌های مادر شده باشد.

است که برخی از گیاهان دارویی از جمله زعفران در ایجاد سقط مؤثرند (11). در مطالعه دیگری گزارش شده که مصرف دم‌کرده زعفران توسط موش‌های کوچک آزمایشگاهی طول دوره بارداری و تعداد نوزادان را نسبت به گروه شاهد به‌طور معناداری کاهش می‌دهد. این بررسی نشان داد که زعفران باعث ایجاد زایمان زودرس و کاهش تعداد نوزادان می‌شود که می‌تواند مؤید اثرات سقط‌کنندگی آن باشد (21). همچنین شواهد و مدارکی مبنی بر بروز اثرات سقط‌زایی مصرف زیاد زعفران وجود دارد (10، 11، 22 و 23) که بر همین اساس گاهی از آن برای پایان دادن به حاملگی‌های ناخواسته و کاهش باروری استفاده می‌شود (24 و 25). براساس مطالعه‌ای که Ragland و همکاران انجام دادند دیده شد که مصرف زعفران به‌عنوان نوشیدنی در دوران بارداری و زمان تشکیل اندام‌ها، می‌تواند به جنین صدماتی وارد نماید. نتایج این تحقیق نشان داد که مصرف زعفران وزن جنین‌ها را به‌طور معناداری نسبت به گروه شاهد کاهش می‌دهد (26) آنچنان که در نتایج این تحقیق نیز بیان شده است کروسین به‌عنوان یکی از مواد مؤثر موجود در زعفران توانسته سبب کاهش میانگین مکان‌های لانه‌گزینی و تعداد جنین‌ها شود. با توجه به آن‌که مسئول بسیاری از اثرات فیزیولوژیک زعفران توسط کروسین موجود در آن ایجاد می‌شود (9-5)، به‌نظر می‌رسد که تأثیرات سقط‌زایی زعفران می‌تواند در نتیجه کروسین موجود در آن باشد.

در بیان علت اثر زعفران و مواد مؤثر موجود در آن بر کاهش لانه‌گزینی و تعداد جنین در موش کوچک آزمایشگاهی نمی‌توان به‌طور قطع اظهارنظر کرد اما نتایج این تحقیق با نتایج پژوهشی که توسط صدرایی و همکاران انجام شده است مطابقت دارد. آن‌ها با بررسی آثار اسانس فرار و یا عصاره هیدروالکلی تعدادی از گیاهان دارویی از جمله زعفران، زرشک و گل ساعتی بر روی انقباضات عضله صاف ایزوله رحم موش صحرایی به این نتیجه رسیدند که زعفران، سبب ایجاد انقباضات

زعفران می‌تواند به صورت وابسته به دوز سبب کاهش مکان‌های لانه‌گزینی و کاهش تعداد جنین در موش کوچک آزمایشگاهی باردار شود.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با حمایت مالی حوزه معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام گرفته است. نویسندگان این مقاله از حمایت‌های این حوزه سپاسگزاری می‌نمایند.

در پایان توجه به این نکته که گزارشات محدودی در مورد مواد مؤثر موجود در زعفران بر دیگر عوامل مکانیکی و هورمونی مؤثر در پایان بارداری وجود دارد، لذا به نظر می‌رسد که تحقیقات بیشتر بر روی این عوامل می‌تواند سبب روشن شدن مکانیسم‌های اثر کروسین بر کاهش مکان‌های لانه‌گزینی و تعداد جنین در موش کوچک آزمایشگاهی شود.

نتیجه‌گیری

کروسین به‌عنوان یکی از مواد موجود در عصاره

References

- Zargari A. [Medical Plants (Persian)]. 6st ed. Tehran; Tehran University, 1997: 574-8.
- Fatehi M, Rashidabady T, Fatehi-Hassanabad Z. Effects of Crocus sativus petals' extract on rat blood pressure and responses induced by electrical field stimulation in the rat isolated vas deferens and guinea-pig ileum. J Ethnopharmacol. 2003;84(2-3):199-203.
- Tarantilis PA, Tsoupras G, Polissiou M. Determination of saffron (Crocus Sativus L.) compartment in crude plant extract using high performance liquid chromatography-UV/Visible photodiode-array detection-mass spectrometry. J Chromatogr. 1991; 699: 107-18.
- Martin G, Goh E, Neff AW. Evaluation of the development toxicity of crocetin on Xenopus. Food Chem Toxicol. 2002; 40: 956-64.
- Nedaei SE, Pourmotabbed A, Aeenfar M, Seifi Z. [The therapeutic effect of Crocin on Scopolamine induced retrograde amnesia in male rats (Persian)]. J Kermanshah Univ Med Sci. 2011; 6(2): 92-9.
- Ochiai T, Ohno S, Soeda S, Tanaka H, Shoyama Y, Shimeno H. Crocin prevents the death of rat pheochromocytoma (PC-12) cells by its antioxidant effects stronger than those of α -tocopherol. Neurosci Lett. 2004; 362: 61-4.
- Alavizadeh SH, Hosseinzadeh H. Bioactivity assessment and toxicity of crocin: A comprehensive review. Food and Chemical Toxicology. 2014; 64: 65-80.
- Abdullaev FI. Cancer chemopreventive and tumoricidal properties of saffron (Crocus sativus L). EXP. Biol. Med. 2002; 227: 20-5.
- Hosseinzadeh H, Ziaee T, Sadeghi A. The effect of saffron, Crocus sativus stigma, extract and its constituents, safranal and crocin on sexual behaviors in normal male rats. Phytomedicine. 2008; 15: 491-5.
- Tafazzoli M, Kermani T, Saadatjou SRA. [Effect of aqueous extract of Crocus sativus L. on fetus absorption (abortion) and its side effects in mice (Persian)]. Ofogh Danesh. 2004; 10(3): 53-6.
- Salari H, Reihani T, Zare Z. [The survey of contact impacts with saffron in abortion prevalence (Persian)]. Ofogh Danesh. 2004; 10(11): 10-3.
- Golalipour MJ, Gharravi AM, Ghafari S, Afshar M, Khori V. Effects of Crocus sativus on the fetal development of NMRI mice. Saudi Med J. 2008; 29: 309-11.
- Chang PY, Wang CK, Liang CT, Kuo W. The pharmacological action of Zang Hong Hua (Crocus sativus). I. effects on the uterus and estrous cycle. Yao Hsueh Pao. 1964; 11: 94-100.
- Lechtenberg M, Schepmann D, Niehues M, Hellenbrand N, Wunsch B, Hensel A. Quality and functionality of saffron: quality control, species assortment and affinity of extract and isolated saffron compounds to NMDA and σ_1 (sigma1) receptors. Planta Med. 2008; 74: 764-72.
- Hensel A, Niehues M, Lechtenberg M, Quandt B, Schepmann D, Wunsch B. Analytical and functional aspects on saffron from Crocus sativus L.: development of quality control methods, species assortment and affinity to sigma-1 and NMDA receptors. Planta Med. 2006; 72: 1005.
- Abe K, Saito H. Effects of Saffron extract and its constituent Crocin on learning behaviour and long-term potentiation. Phytoter Res. 2000; 14: 149-52.
- Karimi GH, Hosseinzadeh H, Khaleghpanah P. Study of antidepressant effect of aqueous and ethanolic extract of Crocus sativus in mice. Indian J. Basic Med Sci. 2001; 4(3): 11-5.
- Hosseinzadeh H, Karimi Gh, Niapoor M. Antidepressant effects of Crocus sativus sigma extracts and its constituents, crocin and safranal in mice. J Med Plants. 2004; 3(11): 48-58.

19. Sheng L, Qian Z, Zheng S, Xi L. Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: crocin inhibits pancreatic lipase. *Eur J Pharmacol.* 2006; 543: 116-22.
20. Kianbakht S, Mozaffari K. [Effects of saffron and its active constituents, crocin and safranol, on prevention of indomethacin induced gastric ulcers in diabetic and nondiabetic rats (Persian)]. *Proceeding of international Congress of Traditional and Complementary Medicine.* Sari-Iran. 2008; 28-31.
21. Dashti-Rahmatabadi MH, Nahangi H, Oveisi M, Anvari M. [The Effect of Saffron Decoction Consumption on Pregnant Mice and Their offspring (Persian)] . *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.* 2012; 19(6): 831-7.
22. Sadraei H, Ghannadi A and Takei-Bavani M. Effects of *Zataria multiflora* and *Carum carvi* essential oils and hydroalcoholic extracts of *incarnata*, *Berberis integerrima* and *Crocus sativus* on rat isolated uterus. *Int J Aromather.* 2003; 13(2-3): 121-7.
23. Ernst E. Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? *BJOG.* 2002; 109: 227-35.
24. Nair SC, Pannikar B, Panikkar KR. Antitumour activity of saffron (*Crocus sativus*). *Cancer Lett.* 1991; 57(2): 109-14.
25. Salomi MJ, Nair SC, Panikkar KR. Inhibitory effects of *Nigella sativa* and saffron (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis in mice. *Nutr Cance.* 1991; 16(1): 67-72.
26. Rogland JD, Gur RE, Kilmas BC, McGrady N, Gur RC. Neuropsychological laterality indices of schizophrenia: interactions with gender. *Schizophr Bull.* 1999; 25(1): 79-89.
27. Guyton A, Hall J. *Textbook of medical Physiology.* 13th ed. Philadelphia: Pennsylvania Elsevier. 2016; 1060.