

## اثر زعفران (*Crocus sativus* L.) در درمان افسردگی خفیف تا متوسط: یک کارآزمایی بالینی تصادفی به شیوه دوسویی خبر و با کنترل دارونما

احمدعلی نوربالا<sup>۱</sup>، نجف طهماسبی پور<sup>۲</sup>، شاهین آخوندزاده<sup>۳\*</sup>، موسی خانی<sup>۴</sup>، امیرحسین جمشیدی<sup>۵</sup>

- ۱- استاد گروه روانپزشکی، مرکز تحقیقات روانپزشکی، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران
  - ۲- دستیار روانپزشکی، مرکز تحقیقات روانپزشکی، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران
  - ۳- دانشیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران (مرکز تحقیقات روانپزشکی) و محقق پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران
  - ۴- مربی پژوهش، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی
  - ۵- دستیار فارماکونوزی، دانشگاه علوم پزشکی تهران و عضو هیأت علمی پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی
- \*آدرس مکاتبه: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، خیابان قدس، خیابان بزرگمهر غربی، شماره ۹۷ صندوق پستی: ۱۴۴۶-۱۳۱۴۵، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی  
پست الکترونیک: s.akhond@neda.net

### چکیده

افسردگی در جامعه امروزه یک بیماری جدی به شمار می‌رود. شیوع تقریبی آن در تمام عمر در برخی کشورهای پیشرفته در جمعیت عمومی بالا و حدود ۲۱ درصد می‌باشد. زعفران به عنوان یک گیاه درمانی در درد معده و به عنوان یک ضداسپاسم قوی معرفی شده است و به هضم غذا و افزایش اشتها کمک می‌کند. همچنین در طب سنتی ایران برای درمان افسردگی معرفی شده است. هدف این تحقیق ارزیابی اثر کلالة زعفران در درمان افسردگی خفیف تا متوسط در یک کارآزمایی بالینی ۶ هفته‌ای، دوسویی خبر و با کنترل دارونما بود. چهل بیمار سرپایی بالغ که بر اساس DSM IV و به کمک مصاحبه روانپزشکی ساختار یافته، تشخیص افسردگی اساسی گرفتند و وارد مطالعه شدند. بیماران بر اساس مقیاس هامیلتون برای افسردگی نمره حداقل ۱۸ داشتند. در این تحقیق بیماران به‌طور تصادفی کپسول زعفران ۳۰ میلی‌گرم در روز (به صورت دو بار در روز) (گروه یک) یا کپسول دارونما (به صورت دو بار در روز) (گروه دو) برای مدت ۶ هفته دریافت کردند. در طول ۶ هفته زعفران به‌طور معنی‌داری نتایج بهتری از نظر مقیاس هامیلتون در مقایسه با دارونما نشان داد به‌طوری‌که  $p < 0.001$ ;  $18/89$  و  $f = 1$  و  $d.f. = 1$  بود. در ضمن از نظر عوارض جانبی اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. نتایج این مطالعه اثر زعفران را در درمان افسردگی خفیف تا متوسط نشان می‌دهد. البته باید متذکر شد که نتایج این مطالعه می‌بایست توسط کارآزمایی‌های با حجم نمونه بیشتر تایید گردد.

گل‌واژگان: زعفران، افسردگی، گیاهان دارویی



## مقدمه

افسردگی در جامعه امروزه یک بیماری جدی به شمار می‌رود. شیوع تمام عمر آن در جمعیت عمومی برخی کشورهای پیشرفته بالا و حدود ۲۱ درصد می‌باشد.

بر اساس تعریف انجمن روانپزشکی آمریکا، افسردگی یک اختلال ناهمگون است، اغلب با علایمی در سطوح فیزیولوژیکی و رفتاری و روانی مشاهده می‌شود. این بیماران اغلب نسبت به دریافت داروهای ضدافسردگی صناعی در دوزهای حتی بالا مقاوم می‌گردند. همچنین عوارض جانبی متعددی نظیر خشکی دهان، یبوست، ناتوانی در رانندگی با ماشین و اختلال عملکرد جنسی با این داروها گزارش شده است [۱].

به عنوان یک درمان جایگزین، داروهای گیاهی موثر ممکن است برتری نسبی داشته باشند و باعث بهبود و پذیرش دارویی بیماران شوند.

پیدایش اولین داروهای ضدافسردگی، مهارکننده‌های منوآمینواکسیداز و ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای در دهه ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ یک جهش قابل توجه در درمان افسردگی ایجاد کرد [۲].

پیشرفت‌های بعدی نظیر مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین و مهارکننده بازجذب سروتونین - نوراپی‌نفرین (SNRI) مثل ونلافاکسین در دهه گذشته موفقیت درمانی افسردگی را به همان میزان داروهای قبلی ولی با قابلیت تحمل بیشتر و سالم‌تر ارتقا داده است [۲]. اخیراً ضدافسردگی‌های آتیپیک نظیر بوپروپیون، نفازدون و میرتازاپین برای درمان افسردگی در دسترس می‌باشند.

با این حال میزان بهبودی پایین و ریسک برگشت بیماری یا عود همچنان بالا باقی می‌ماند. بنابراین به عوامل با اثربخشی بیشتر و سمیت کمتری نیاز است [۲]. عصاره برخی گیاهان منابع موثری از داروهای جدید و نویدبخش در درمان افسردگی به شمار می‌روند.

زعفران گران‌ترین ادویه جهان است و جدا از

ارزش سنتی‌اش به عنوان چاشنی غذا، در مطالعات اخیر به اثر بالقوه ضدسرطان و افزایش‌دهنده حافظه آن اشاره شده است [۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹].

ارزش زعفران (کلاله خشک شده) به علت وجود سه متابولیت ثانویه اصلی به نام‌های کروسین و مشتقات آن که مسؤل رنگ زعفران، پیکروکروسین مسؤل طعم و سافرانال مسؤل عطر و بوی آن می‌باشد.

این گیاه جزء خانواده زنبقیان می‌باشد و باعث تسکین درد معده و اثرات آنتی‌اسپاسمودیک، کمک‌کننده هضم و افزایش‌دهنده اشتها از آن یاد شده است. همچنین دردهای کولیک کلیوی را برطرف کرده و باعث کاهش درد معده و برطرف شدن تنش خواهد شد [۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹].

زعفران در طب سنتی ایران برای افسردگی به‌کار می‌رود. برخی از کتب مرجع گیاهان دارویی به اثرات ضدافسردگی آن اشاره کرده‌اند هرچند که هیچ مدرک مستندی وجود ندارد [۱۰].

موضوع تحقیق ما ارزیابی اثر زعفران در درمان افسردگی خفیف تا متوسط در یک کارآزمایی تصادفی دوسویی‌خبر ۶ هفته‌ای و با کنترل دارونما بود.

## مواد و روش کار

روش این تحقیق یک کارآزمایی بالینی دوسویی‌خبر تصادفی شده ۶ هفته‌ای بود. پژوهش با بررسی در بین مراجعین سرپایی کلینیک روانپزشکی روزه از فرودین ۱۳۸۲ تا فروردین ۱۳۸۳ انجام شد.

### بیماران

چهل بیمار سرپایی که بر اساس DSM IV و با یک مصاحبه کلینیکی ساختار یافته تشخیص افسردگی اساسی داشتند وارد کارآزمایی شدند. بیماران با مقیاس ۱۷ سؤالی هامیلتون حداقل نمره ۱۸ گرفتند.



بیمارانی که بر اساس معیارهای تشخیصی DSM IV در مطالعه وارد نشدند شامل وجود اختلال شناختی در طول یکسال گذشته، بیماری یا سابقه اختلال دوقطبی (BMD)، اسکیزوفرنیا و اختلال شخصیت اسکیزوتایپال بودند.

بیماران می‌بایست حداقل تا ۴ هفته قبل از ورود به مطالعه هیچ داروی سایکوتروپ مصرف نکرده باشند. سن بیماران انتخاب شده از ۱۸ تا ۵۵ سال بود. افسردگی یک بیماری جدی و تهدیدکننده زندگی می‌باشد و حفاظت جدی بیمار ضروری است. بیمارانی که ریسک خودکشی در هر زمان از مطالعه داشتند از مطالعه خارج می‌شدند. اشخاصی که نمره مربوط به سؤال خودکشی در مقیاس هامیلتون را بیشتر از ۲ کسب می‌کردند یا بیماری که ایده خودکشی را به طور قابل توجه یا بالقوه داشت از مطالعه حذف می‌شد. همچنین هر وضعیتی که دال بر بدتر شدن نسبت به نمره پایه بود نیز از مطالعه خارج می‌گشتند و آنهایی که قبل از اتمام مطالعه از طرح خارج می‌شدند تحت درمان جایگزین استاندارد و مراقبت فوری قرار می‌گرفتند. زنان حامله یا زنانی که از روش‌های جلوگیری از حاملگی استفاده نمی‌کردند از مطالعه حذف شدند. از همه شرکت‌کننده‌ها رضایت‌نامه کتبی اخذ شده و طرح توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران تایید شد.

### آماده‌سازی کپسول زعفران

زعفران مورد بررسی در این مطالعه از شرکت نوین زعفران (شهر مقدس مشهد) تهیه گردید. جهت عصاره‌گیری ۱۲۰ گرم کلاله زعفران را آسیاب می‌کنیم. پیش از آسیاب کردن باید به این نکته توجه داشت که آسیاب کاملاً تمیز گردد و هنگام کار از داغ شدن آن به علت اثر تخریبی روی پودر جلوگیری شود.

### عصاره‌گیری

به‌طور کلی عصاره‌گیری از گیاهان با روش‌های

گونگون و توسط دستگاه‌های مختلفی صورت می‌گیرد که به تناسب حجم نمونه، نوع ماده موثر، مورد مصرف عصاره و پارامترهای دیگر نوع دستگاه عصاره‌گیری تعیین می‌شود [۱۱].

در این بررسی، روش استفاده شده برای عصاره‌گیری با اتانل ۸۰ درجه، پرکولاسیون می‌باشد. پرکولاسیون یک فرآیند جایگزینی است که به موجب آن پودر یا قطعه گیاه در ظرفی مناسب که یک خروجی در پایین آن وجود دارد با حلال مخلوط می‌شود و اجزای حل شونده با سرازیر شدن یک حلال از آن جدا می‌شوند.

بدین‌منظور ۱۲۰ گرم پودر نمونه را وارد دستگاه پرکولاتور نموده و توسط ۱۸۰۰ میلی‌لیتر اتانل ۸۰ درجه در ۳ مرحله عصاره‌گیری می‌نماییم.

میزان فشردگی پودر در پرکولاتور مهم می‌باشد. اگر خیلی فشرده باشد محلول پرکوله نمی‌شود و اگر خیلی شل باشد حلال درون آن کانال زده و استخراج ضعیفی صورت می‌گیرد.

پس از ریخته شدن پودر و حلال به‌هنگامی که مایع شروع به خارج شدن می‌کند، دریچه پایینی پرکولاتور را می‌بندیم و روی پرکولاتور را پوشانده و ۴۸ ساعت به همین حالت باقی می‌گذاریم. سپس دریچه پایینی را می‌گشاییم و اجازه می‌دهیم که حلال به آهستگی و قطره قطره جریان یابد [۱۱].

عصاره جمع‌آوری شده از مرحله پرکولاسیون را جهت تغلیظ‌سازی وارد دستگاه تقطیر در خلاء نموده و تحت حرارت ۴۰-۳۵ درجه سانتی‌گراد تغلیظ می‌نماییم.

### گرانولاسیون و تهیه کپسول

از آنجا که هدف تهیه کپسول‌های ۱۵ میلی‌گرمی عصاره زعفران بوده است، عصاره تغلیظ شده را توسط پودر لاکتوز به صورت گرانول درآمد و



توسط دستگاه کپسول پرکن، کپسول‌های حاوی ۱۵ میلی‌گرم عصاره زعفران تهیه شد.

### طراحی مطالعه

بیماران ضمن یک ارزیابی استاندارد بالینی که شامل ارزیابی روانپزشکی می‌باشد و به کمک مصاحبه ساختار یافته تشخیص و تاریخچه پزشکی مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران به صورت کاملاً تصادفی و با استفاده از کدهای کامپیوتری یکی از کپسول‌های زعفران یا دارونما دریافت می‌کردند. فرآیند تخصیص و تصادفی کردن کپسول‌ها توسط داروساز بیمارستان روزبه انجام شد.

در این کارآزمایی دوسویی خبر بیماران به صورت تصادفی کپسول‌های زعفران (۳۰ میلی‌گرم در روز به صورت دو بار در روز) (گروه یک) یا دارونما (دوبار در روز) (گروه ۲) برای ۶ هفته دریافت می‌کردند. همه بیماران مطالعه را تکمیل کردند. بیماران توسط دستیار سال سوم روانپزشکی در هفته‌های صفر، یک، دو، چهار و شش پس از شروع درمان ارزیابی می‌شدند. مقیاس اصلی بررسی نتایج هامیلتون ۱۷ سؤالی بود.

میانگین کاهش نمره هامیلتون (HAM-D) از نمره پایه مبنای ارزیابی پاسخ درمانی به دارو بود. در طول مطالعه اشخاصی که دارو دریافت می‌کردند و

ارزیابی‌کننده هر دو نسبت به نوع دارو آگاهی نداشتند.

### عوارض جانبی

عوارض جانبی به طور سیستماتیک در طول دوره مطالعه ثبت شده و توسط دستیار روانپزشکی در روزهای ۳، ۷، ۱۲، ۲۱، ۲۸ و ۴۲ ثبت می‌شدند (جدول شماره ۲).

### روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

برای ارزیابی میانگین تغییرات مقیاس افسردگی هامیلتون آزمون آنالیز واریانس دو طرفه مکرر برای زمان، دارو و تداخل دارو- زمان انجام گرفت. هم چنین در هر گروه آنالیز واریانس یک طرفه مکرر با یک Post hoc Tucky Test انجام پذیرفت. برای مقایسه دو گروه در شروع مطالعه و پایان آن از unpaired Student t test استفاده شد و برای مقایسه اطلاعات دموگرافیک و شیوع عوارض دارویی Fisher's Exact test انجام گرفت.

### نتایج

هیچ تفاوت معنی‌داری بین بیماران گروه ۱ و ۲ از نظر اطلاعات دموگرافیک شامل سن و جنس وجود نداشت (جدول شماره ۱). ۳۵ بیمار مطالعه را به پایان رساندند. در گروه زعفران یک و در گروه دارونما چهار نفر از مطالعه خارج شدند.

جدول شماره ۱- اطلاعات پایه

گروه دارونما	گروه زعفران	
۹	۹	زن
۱۱	۱۱	مرد
سن (انحراف معیار ± میانگین) ۳۷/۳۰ ± ۸/۵۶ (سال) ۳۵/۵۲ ± ۶/۱۲ (سال)		

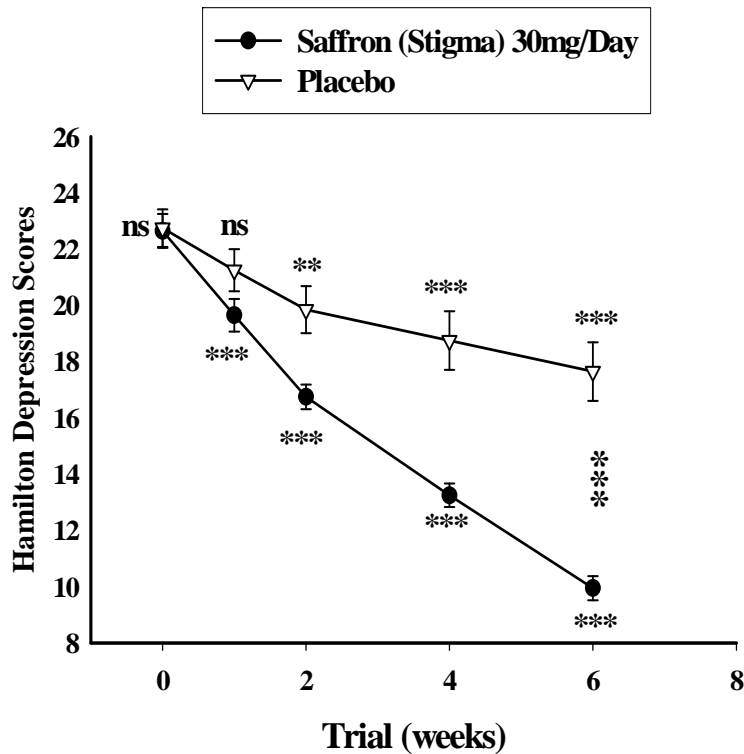
تفاوت معنی‌داری از نظر میزان خروج از مطالعه وجود نداشت ( $p = ۰/۳۴$ ).

گرچه تعداد افرادی که در گروه دارونما از مطالعه خارج شدند نسبت به گروه زعفران بالاتر بود ولی

## اثر زعفران در مقایسه با دارونما

شماره ۱ مشاهده می‌شود. تفاوت معنی‌داری از نظر مقیاس هامیلتون هفته صفر در دو گروه وجود نداشت ( $p=0/73$ ).

میانگین نمرات ( $Mean \pm S.E.M$ ) دو گروه بیماران در شکل



شکل شماره ۱- Mean ± SEM مقادیر نمرات افسردگی در مقیاس هامیلتون

ns= معنی‌داری نداشت، \*\*= $p < 0/01$ ، \*\*\*= $p < 0/001$

علایم افقی (\*\* و \*\*\*) برای بیان معنی‌داری آماری در مقایسه با نمرات پایه و علایم عمودی و ns برای مقایسه دو گروه استفاده شده است

مطالعه در مقایسه با نمره پایه ( $Mean \pm SD$ )  $12/2 \pm 4/77$  و  $5/1 \pm 4/71$  برای زعفران و دارونما بود. تفاوت معنی‌داری در تغییر نمرات مقیاس هامیلتون در هفته ۶ در دو گروه نسبت به هفته صفر وجود داشت ( $t = 4/78$  و  $d.f. = 38$ ،  $p < 0/0001$ ).

## عوارض جانبی و مشکلات بالینی

هفت عارضه جانبی در طول مطالعه بررسی شدند. تفاوت معنی‌داری بین زعفران و دارونما از نظر عوارض جانبی وجود نداشت (جدول شماره ۲).

بین دو پروتکل تفاوت معنی‌داری از جهت اثر دارو مشاهده شد ( $p < 0/001$ ،  $f = 18/89$ ،  $d.f. = 1$  و  $Greenhouse - Geisser$  correction رفتار دو گروه در طول زمان همگن نبود ( $p < 0/001$ ،  $f = 0.21/0.4$  و  $Greenhouse - Geisser$  correction). به علاوه یک آنالیز واریانس یک‌طرفه اثر درمانی معنی‌داری را در هر دو گروه نشان داد ( $p < 0/0001$ ).

در گروه زعفران و دارونما تغییر قابل توجهی از هفته ۱ و ۲ از نظر مقیاس هامیلتون دیده شد. تفاوت بین دو گروه در پایان مطالعه (هفته ۶) معنی‌دار بود ( $t = 6/81$ ،  $d.f. = 38$ ،  $p < 0/0001$ ). تغییرات در پایان

جدول شماره ۲- عوارض بالینی و عوارض جانبی گزارش شده توسط اعضای هر گروه

P	زعفران	دارونما	عوارض جانبی
۰/۶۰	۳	۱	اضطراب
۱	۲	۲	کاهش اشتها
۰/۱۸	۵	۱	افزایش اشتها
۱	۱	۲	خواب‌آلودگی
۱	۲	۱	تهوع
۱	۳	۲	سردرد
۱	۲	۱	نیمه شیدایی

## بحث

بیماری‌های روانی چهره هراس‌انگیزی را بر دنیای غرب به تصویر کشیده‌اند. این بیماری‌ها می‌توانند در اوایل عمر دیده شوند بروز آن در جمعیت مسن که بیماری‌های نورودژنراتیو را تجربه می‌کنند در حال افزایش است [۱]. تحقیق در مورد عوامل درمانی موثر و جدید شامل مطالعه گیاهانی است که در طب سنتی برای درمان بیماری‌های روانی به کار می‌روند [۲].

پس از چند دهه از برتری داروهای ضدافسردگی صنعتی، درمان نوع خفیف تا متوسط و شدید افسردگی اساسی با داروهای گیاهی و به خصوص علف‌چای در اروپا مطرح شده است [۶].

این تحقیق نشان داد که بیماران با افسردگی خفیف تا متوسط که زعفران می‌گیرند از نظر آماری فواید قابل توجهی پس از ۶ هفته در خلق‌شان دیده می‌شود. اثر کلینیکی این یافته‌ها به کمک میزان بهبودی در نمرات مقیاس هامیلتون در گروه زعفران تایید شد.

این تحقیق اولین کارآزمایی بالینی بررسی اثر زعفران در درمان افسردگی خفیف تا متوسط است لذا با سایر مطالعات قابل مقایسه نمی‌باشد.

زعفران در این دوز ایجاد خونریزی‌های غیرطبیعی که یکی از عوارض گزارش شده آن

می‌باشد نکرد. به علاوه نتایج این تحقیق در راستای

مطالعه حیوانی منتشر شده‌ای است که نشان داد عصاره زعفران اثر ضدافسردگی دارد [۱۰].

بیماران و خانواده‌های آنها ممکن است داروهای جایگزین را مدنظر داشته باشند، درمان‌هایی که در دانشکده‌های پزشکی به طور کلاسیک تدریس نمی‌شود و یا عموماً به وسیله پزشکان تجویز نمی‌شوند. برای تعداد زیادی از این درمان‌ها مدارک مستندی وجود ندارد. بنابراین مستند کردن درمان‌های سنتی ارزشمند خواهند بود. محدودیت‌های این تحقیق شامل کاربرد دوز ثابت زعفران، تعداد کم شرکت‌کننده‌ها و زمان کوتاه پیگیری بیماران است که می‌بایست در تحقیقات بعدی مدنظر قرار گیرد. در واقع نتایج این مطالعه بر تاثیر زعفران در درمان افسردگی خفیف تا متوسط دلالت دارد. به عبارت دیگر، عوارض جانبی قابل تحمل زعفران، ممکن است به خوبی تاییدکننده کاربرد آن به عنوان یک درمان جایگزین برای درمان افسردگی در طب سنتی ایران باشد و این نتایج می‌بایست با مطالعات بیشتری در آینده تایید گردد.



## تشکر و قدردانی

زعفران مورد استفاده در این مطالعه توسط مدیریت شرکت نوین زعفران اهدا شده است که بدین وسیله سپاس‌گزاری می‌گردد.

## منابع

1. Kaplan H, Sadock B. comprehensive text book of psychiatry. 7<sup>th</sup> ed. Williams and wilkins company. USA. 2000, pp:1284-441.
  2. Richelson E. Pharmacology of antidepressant- Characteristics of the ideal drug. *Mayo. Clin. Proc.* 1994; 69: pp: 1069-81.
  3. Evans WC. Trease and Evans pharmacognosy. 15<sup>th</sup> ed. W.B Saunders. USA. 2002, pp: 437-38.
  4. Flming T. *physicians Desk Reference (PDR) for Herbal medicines.* 2<sup>th</sup> ed. medicinal Economics company. 2000, pp: 653-54.
  5. Huang KCH. The phamacology of Chinese Herbs. 2<sup>th</sup> ed. CRC press. 1999, pp: 172, 474- 75.
  6. Duke JA, Bogenschutz GM, du CJ, Duke peggy- Ann k. *Handbook of medicinal herbs.* 2<sup>th</sup> ed. CRC press. 2002, pp:640-41.
  7. Sweetman SC. Martindale the complete drug refrence. 33<sup>th</sup> ed. Pharmaceutical Press. 2002, Vol 1, p:1029.
  8. Abe K, Saito H. Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long-term potentiation. *Phytother Res.* 2000; 14: pp:149-52.
  9. D Amelio F, Frank S. Botanicals a phytocosmetic desk reference. CRC Press. 1999, pp: 39-40.
۱۰. کریمی غلام‌رضا، حسین‌زاده حسین، خالق‌پناه پوران. بررسی اثر ضدافسردگی عصاره آبی و الکلی کلالة و گلبرگ زعفران در موش سفید کوچک. مجله علوم پایه پزشکی ایران. ۱۳۸۰، جلد ۴، صفحات: ۵۷-۱۵۳.
۱۱. صمصام‌شریعت هادی. عصاره‌گیری و استخراج مواد موثر گیاهان دارویی و روش‌های شناسایی و ارزشیابی آنها. چاپ اول، انتشارات مانی اصفهان. ۱۳۷۱، صفحات ۱۶-۱۴.



