

بررسی سمیت تحت حاد عصاره آبی کلاله و گلبرگ زعفران (*Crocus sativus* L.) در موش صحرائی

غلامرضا کریمی^{۱*}، ناصر طیبی^۲، حسین حسین‌زاده^۳، فاطمه شیرزاد^۴

- ۱- دانشیار فارماکودینامی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
- ۲- استادیار آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
- ۳- استاد فارماکودینامی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد و مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی داروساز
- *آدرس مکاتبه: مشهد، دانشکده داروسازی، صندوق پستی: ۹۱۷۷۵-۱۳۶۵
پست الکترونیک: gho_karimi@yahoo.com

چکیده

در این مطالعه سمیت تحت حاد عصاره آبی کلاله و گلبرگ زعفران در موش صحرائی (رت) بررسی گردید. ابتدا دوزهای ۰/۱۶، ۰/۳۲ و ۰/۴۸ گرم بر کیلوگرم از عصاره آبی کلاله و دوزهای ۰/۲، ۰/۴ و ۰/۶ گرم بر کیلوگرم از عصاره آبی گلبرگ انتخاب و روزانه به مدت دو هفته از راه داخل صفاقی به حیوانات تزریق گردید. در روز پانزدهم پس از نمونه‌گیری آزمایش‌های خون‌شناسی، بیوشیمی و آسیب‌شناسی انجام گرفت. هر دو نوع عصاره باعث کاهش مقدار هموگلوبین، هماتوکریت و تعداد گلبول قرمز گردیدند. عصاره آبی کلاله آسیب محسوسی در هیچ یک از ارگان‌ها ایجاد ننمود، لیکن عصاره آبی گلبرگ به ویژه در دوز ۰/۶ گرم بر کیلوگرم باعث ایجاد نکروز در بافت کبد و ریه گردید. بر اساس نتایج به دست آمده عصاره آبی کلاله و گلبرگ آنمی نورموکروم نورموسیت ایجاد نموده و عصاره آبی گلبرگ می‌تواند باعث آزار بافت کبد و ریه گردد.

گل‌واژگان: زعفران، کلاله و گلبرگ، عصاره آبی، سمیت حاد

مقدمه

زعفران (*Crocus sativus* L.) گیاهی است چند ساله، پایا و گل دار از تیره زنبق که فراورده تجارتي آن شامل کلاله و ناحیه انتهایی خامه گل گیاه می باشد [۱]. کلاله زعفران سرشار از ریوفلاوین است. رنگ قرمز مایل به نارنجی کلاله مربوط به کروستین است. پیکروکروسین و سافرانال از دیگر ترکیبات کلاله هستند که به ترتیب باعث طعم تلخ و بوی خاص آن می شود. از مواد شیمیایی موجود در گلبرگ نیز می توان به کوئرستین و دلفینیدین اشاره نمود [۳،۲]. در طب سنتی اثراتی مانند افزایش دهنده قوای جنسی، ضد درد و تب، رفع جوش و خارش، مسکن سرفه و قاعده آور را به آن نسبت می دهند. در مطالعات فارماکولوژیک اثر ضدتوموری، گیرنده رادیکال های آزاد، کاهش دهنده مقدار چربی خون و افزایش حافظه و یادگیری از آن دیده شده است [۱،۲،۴،۵،۶،۷].

هر فراورده گیاهی قبل از آنکه به صورت یک شکل دارویی مورد استفاده قرار گیرد باید از لحاظ مطالعات سم شناسی نیز مورد ارزیابی قرار گیرد. بسیاری از اثرات سمی بر روی ارگان های مختلف بدن با یک دوز حاصل نگردیده، بلکه بعد از دوزهای مکرر مشاهده می شود. این مطالعه جهت بررسی سمیت تحت حاد عصاره آبی کلاله و گلبرگ زعفران انجام گرفت.

مواد و روش ها

گیاه

کلاله و گلبرگ زعفران از باغ های اطراف شهر تربت حیدریه جمع آوری و در سایه خشک شدند. گیاه توسط کارشناس هرباریوم دانشگاه شناسایی و تایید گردید (شماره هرباریوم: ۱-۳۱۹-۰۳-۱۴۳).

عصاره گیری

برای عصاره گیری از روش خیساندن استفاده شد. بدین ترتیب که ۱۰ گرم از کلاله و گلبرگ زعفران جداگانه پودر گردید و سپس آنها را داخل ظروف شیشه ای تیره ریخته و به آنها ۱۰۰ میلی لیتر آب مقطر افزوده شد. بعد از ۲۴ ساعت محتویات ظرف سانتریفوژ و رسوبات جدا گردیدند. با کمک دستگاه حذف حلال در خلا و در دمای ۳۵ درجه سانتی گراد حلال اضافی تبخیر گردید. عصاره های تغلیظ شده به پلیت های جداگانه منتقل و بر روی بن ماری با حرارت ملایم (۴۰ درجه سانتی گراد) خشک گردیدند.

حیوان

موش های صحرایی نر از جنس Wistar با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم که از موسسه رازی تهیه گردید و در مرکز تکثیر حیوانات

آزمایشگاهی دانشکده در شرایط دمایی 22 ± 2 درجه سانتی گراد

و سیکل روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته و دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری می شدند.

تعیین سمیت حاد

دوزهای مختلف از عصاره آبی کلاله و گلبرگ انتخاب و به گروه های شش تایی از حیوانات به صورت داخل صفاقی تزریق و تعداد مرگ و میر بعد از ۲۴ ساعت اندازه گیری شد. LD₅₀ با روش Litchfield and Wilcoxon با استفاده از نرم افزار PCS تعیین گردید.

بررسی سمیت تحت حاد

بر اساس نتایج به دست آمده از سمیت حاد، دوزهای ۰/۱۶، ۰/۳۲ و ۰/۴۸ گرم بر کیلوگرم از عصاره آبی کلاله و دوزهای ۰/۱۲، ۰/۲۴ و ۰/۳۶ گرم بر کیلوگرم از عصاره آبی گلبرگ انتخاب و پس از حل نمودن آنها در نرمال سالین به مدت ۱۴ روز از راه داخل صفاقی به گروه های ۶ تایی از حیوانات آزمایشگاهی تزریق گردید. یک گروه نیز نرمال سالین به عنوان شاهد دریافت نمودند. در طول مدت آزمایش تغییرات وزن بررسی گردید. در روز پانزدهم حیوانات توسط مخلوطی از گزیلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و کتامین (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند و پس از شکافتن شکم، خونگیری از قلب انجام گرفت. در مرحله بعد ارگان های اصلی شامل قلب، ریه، کبد، طحال و کلیه به دقت جدا و در فرمالین ۱۰ درصد برای آزمایش های آسیب شناسی نگهداری گردید [۸]. برای آزمایش های خون شناسی از سل کانتر SYSMEX K-1000 و برای آزمایش های بیوشیمیایی از اتوآنالایزر TECHNICON RA-1000 استفاده گردید. از ارگان های اصلی نیز بلوک های پارافینی تهیه و پس از برش زدن توسط میکروتوم با هماتوکسین-ئوزین رنگ آمیزی شدند.

تجزیه و تحلیل آماری

داده ها به صورت میانگین \pm خطای معیار گزارش شده است. به منظور بررسی اختلاف آماری از آزمون ANOVA و سپس Tukey-Kramer استفاده گردید. $p < 0/05$ به عنوان معیار معنی دار بودن اختلاف میانگین ها در نظر گرفته شد.

نتایج

تغییرات وزن

همان طور که در جداول شماره ۱ و ۲ آمده است حیوانات دریافت کننده عصاره آبی کلاله و گلبرگ در روز هفتم و چهاردهم



تزیق دچار کاهش وزن معنی‌دار می‌شدند. در صورتی که در گروه کنترل این تغییرات وزن محسوس نبود. جدول شماره ۱- تغییرات وزن (برحسب گرم) حیوانات در فواصل زمانی مختلف پس از ۱۴ روز تزیق داخل صفاقی عصاره آبی گلبرگ زعفران در موش صحرایی

روز چهاردهم	روز هفتم	روز اول	دوز	نرمال سالین
۲۳۵/۶ ± ۳/۰**	۲۳۲/۶ ± ۳/۲	۲۲۵/۳ ± ۲/۹	۱۰ ml/kg	عصاره
۲۲۰/۱ ± ۲/۱**	۲۲۵/۱ ± ۲/۳*	۲۳۳/۸ ± ۲/۷	۱/۲ g/kg	عصاره
۲۱۶/۳ ± ۳/۴**	۲۲۲/۰ ± ۳/۴*	۲۳۲/۵ ± ۳/۹	۲/۴ g/kg	عصاره
۲۱۰/۳ ± ۳/۵***	۲۲۰/۶ ± ۳/۱*	۲۳۶/۳ ± ۲/۹	۳/۶ g/kg	عصاره

Mean ± SEM, (n=۶), *p<۰/۰۵, **p<۰/۰۱, ***p<۰/۰۰۱: Compared with the control group

جدول شماره ۲- تغییرات وزن حیوانات در طی ۱۴ روز تزیق داخل صفاقی عصاره آبی کلاله زعفران در موش صحرایی

روز چهاردهم	روز هفتم	روز اول	دوز	نرمال سالین
۲۳۱/۱ ± ۳/۲	۲۳۴/۵ ± ۴/۸	۲۲۸/۰ ± ۵/۱	۱۰ ml/kg	عصاره
۲۰۵/۶ ± ۳/۰**	۲۱۰/۵ ± ۳/۴*	۲۲۱/۱ ± ۳/۲	۰/۱۶ g/kg	عصاره
۲۰۶/۶ ± ۶/۶**	۲۱۸/۸ ± ۶/۱*	۲۳۳/۶ ± ۵/۱	۰/۳۲ g/kg	عصاره
۱۸۵/۸ ± ۴/۷***	۲۰۹/۰ ± ۴*	۲۲۳/۸ ± ۳/۱	۰/۴۸ g/kg	عصاره

Mean ± SEM, (n=۶), *p<۰/۰۵, **p<۰/۰۱, ***p<۰/۰۰۱: Compared with the control group

سمیت حاد

مقدار LD₅₀ برای عصاره آبی کلاله ۱/۶ گرم بر کیلوگرم و برای عصاره آبی گلبرگ ۶ گرم بر کیلوگرم تعیین گردید. برای عصاره آبی کلاله ۱۰، ۲۰ و ۳۰ درصد LD₅₀ و برای عصاره آبی گلبرگ ۲۰، ۴۰ و ۶۰ درصد LD₅₀ به عنوان دوزهای استفاده شده برای سمیت تحت حاد در نظر گرفته شد.

آزمایش‌های خون شناسی و بیوشیمی

نتایج آزمایش‌های خون شناسی نشان داد که عصاره آبی کلاله باعث کاهش معنی‌دار و غیر وابسته به دوز مقدار هموگلوبین (Hb)، هماتوکریت (HCT) و تعداد گلبول قرمز (RBC) گردیده ولی بر روی حجم متوسط سلولی (MCV)، هموگلوبین متوسط سلولی (MCH) و غلظت متوسط هموگلوبین سلولی (MCHC) اثری نگذاشته است. تعداد پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید نسبت به گروه کنترل تغییر محسوس نداشت (جدول شماره ۳). بر اساس نتایج آزمون‌های بیوشیمی عصاره آبی کلاله تغییر معنی‌داری در مقدار کراتینین (Cr)، نیتروژن اوره خون (BUN)، کلسترول (Chol)، تری‌گلیسرید (TG)، آنزیم‌های ALT و AST، کراتین فسفوکیناز (CPK)، آلکالین فسفاتاز (ALP) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) مشاهده نگردید. مقدار آلبومین در هر سه دوز عصاره آبی کاهش یافت (جدول شماره ۴). عصاره آبی

گلبرگ نیز به مانند عصاره آبی کلاله باعث کاهش غیر وابسته به دوز Hb، HCT و RBC گردید. لیکن بر روی MCV، MCHC و MCHC تغییر محسوس نشان نداد. تعداد پلاکت‌ها تغییر معنی‌داری نداشته و تعداد گلبول‌های سفید افزایش یافت (جدول شماره ۵). در بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی عصاره آبی گلبرگ تغییر معنی‌داری در مقدار Cr، BUN، Chol، TG، ALP و CPK ایجاد نکرد لیکن مقدار آنزیم‌های ALT، AST و LDH به ویژه در دوزهای بالای عصاره افزایش یافت. مقدار آلبومین نیز کاهش معنی‌داری را نشان داد (جدول شماره ۶).

آزمایش‌های آسیب‌شناسی

در بررسی میکروسکوپی نمونه‌های کلیه، قلب، طحال، کبد و ریه جانوران دریافت‌کننده عصاره آبی کلاله نکروز و یافته پاتولوژیک واضح مشاهده نگردید. در جانوران دریافت‌کننده عصاره آبی گلبرگ نیز نمونه‌های آسیب‌شناسی کلیه، قلب و طحال تفاوت محسوس با گروه کنترل نداشتند. لیکن در کبد این جانوران کانون‌های نکروز انعقادی همراه با پورتیت و انفیلترای لکوسیتی مشاهده گردید. در ریه این جانوران نیز آسبه همراه با کلسیفیکاسیون دیستروفیک محصور به آماس مزمن گرانولوماتو ایجاد شده بود. شایان ذکر است با افزایش دوز وسعت و شدت ضایعات در نمونه‌های کبد و ریه افزایش نشان می‌داد.



جدول شماره ۳- نتایج آزمایش‌های خون شناسی بعد از ۱۴ روز تجویز داخل صفاقی عصاره آبی کلالة زعفران در موش صحرائی

نرمال سالین	+ / ۱۶ g/kg	+ / ۳۲ g/kg	+ / ۴۸ g/kg
WBC × (10 ³ /ml)	۵/۹±۱/۴	۷/۱±۱/۳	۶/۳±۱/۴
RBC × (10 ⁶ /ml)	۶/۶±۰/۱***	۶/۳±۰/۲***	۶/۰±۰/۳***
Hb (g/dl)	۱۱/۸±۰/۲***	۱۰/۵±۰/۲***	۱۰/۶±۰/۴***
HCT (%)	۳۴/۱±۰/۵***	۳۰/۹±۰/۷***	۳۰/۴±۱/۴***
MCV (fl)	۵۱/۰±۰/۶	۵۱/۵±۰/۸	۴۸/۲±۰/۸
MCH (pg)	۱۷/۷±۰/۱	۱۷/۶±۰/۳	۱۶/۹±۰/۲
MCHC (g/dl)	۳۴/۷±۰/۳	۳۴/۲±۰/۲	۳۵/۱±۰/۴
PLT × (10 ³ /ml)	۶۶۸/۸±۲۷/۱	۷۶۱/۰±۳۷/۹	۷۲۲/۱±۲۲/۳

Mean ± SEM, (n=۶), ***p<۰/۰۰۱: Compared with the control group

جدول شماره ۴- نتایج آزمایش‌های بیوشیمی سرم بعد از ۱۴ روز تجویز داخل صفاقی عصاره آبی کلالة زعفران در موش صحرائی

نرمال سالین	+ / ۱۶ g/kg	+ / ۳۲ g/kg	+ / ۴۸ g/kg
BUN (mg/dl)	۱۷/۰±۰/۸	۲۰/۱±۱/۰	۱۹/۳±۱/۸
Cr (mg/dl)	۰/۵±۰/۰۲	۰/۶±۰/۱۰	۰/۵±۰/۰۳
Chol (mg/dl)	۸۰±۵/۸	۶۹/۶±۶/۰	۸۴/۱±۸/۸
TG (mg/dl)	۸۳/۱±۱۷/۱	۷۹±۹/۳	۸۴/۶±۱۲/۲
T.bilirubin (mg/dl)	۰/۲±۰/۰۴	۰/۲±۰/۰۶	۰/۳±۰/۰۷
AST (u/l)	۲۰۲/۵±۲۳/۵	۱۹۹±۲۹/۶	۲۱۱/۶±۱۲/۰
ALT (u/l)	۷۳/۱±۸/۷	۹۱±۱۱/۸	۸۷/۳±۱۲/۹
CPK (u/l)	۷۵۰/۴±۶۷/۳	۷۳۴/۰±۸۱/۷	۷۴۲/۰±۵۸/۹
ALP (u/l)	۳۶۲/۵±۵۴/۷	۳۹۵±۶۳/۵	۴۱۸/۳±۶۰
Alb (g/dl)	۳/۵±۰/۰۴***	۳/۳±۰/۰۱***	۳/۴±۰/۰۱***
LDH (u/l)	۹۵۹/۵±۸۳/۴	۱۰۱۵/۵±۹۰/۱	۱۰۱۲/۱±۹۴/۹

Mean ± SEM, (n=۶), ***p<۰/۰۰۱: Compared with the control group

جدول شماره ۵- نتایج آزمایش‌های خون شناسی بعد از ۱۴ روز تجویز داخل صفاقی عصاره آبی گلبرگ زعفران در موش صحرائی

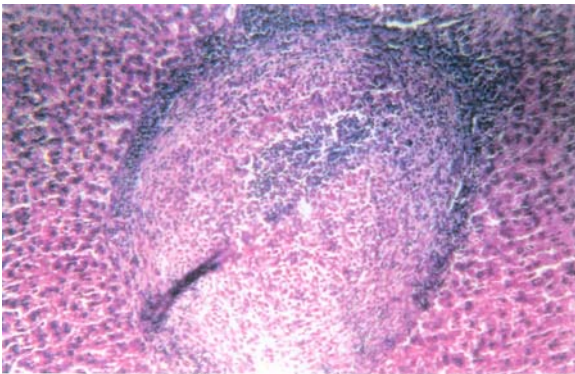
نرمال سالین	۱/۲ g/kg	۲/۴ g/kg	۳/۶ g/kg
WBC × (10 ³ /ml)	۶/۲±۰/۵	۹/۰±۰/۸**	۱۰/۳±۱/۶**
RBC × (10 ⁶ /ml)	۸/۱±۰/۱	۶/۷±۰/۱**	۶/۲±۰/۳**
Hb (g/dl)	۱۵/۳±۰/۴	۱۲/۲±۰/۲**	۸/۲±۱/۴***
HCT (%)	۴۱/۷±۱/۳	۳۳/۹±۰/۸**	۳۱/۸±۱/۷**
MCV (fl)	۵۱/۰±۰/۵	۵۰/۳±۰/۴	۵۰/۸±۰/۸
MCH (pg)	۱۸/۴±۰/۷	۱۸/۱±۰/۱	۱۷/۹±۰/۱
MCHC (g/dl)	۳۵/۸±۰/۲	۳۶/۱±۰/۱	۳۵/۳±۰/۴
PLT × (10 ³ /ml)	۶۳۶/۵±۴۹/۴	۶۸۸/۰±۶۴/۳	۶۲۷/۲±۱۱۲/۸

Mean ± SEM, (n=۶), **p<۰/۰۱, ***p<۰/۰۰۱: Compared with the control group

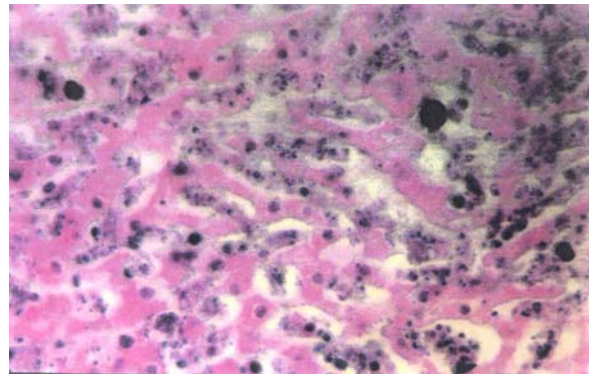
جدول شماره ۶- نتایج آزمایش‌های بیوشیمی بعد از ۱۴ روز تجویز داخل صفاقی عصاره آبی گلبرگ زعفران در موش صحرایی

۳/۶g/kg	۲/۴ g/kg	۱/۲ g/kg	نرمال سالین	
۲۲/۸±۲/۴	۲۸/۸±۱/۲	۲۶/۷±۱/۲	۲۴/۵±۱/۱	BUN (mg/dl)
۰/۸±۰/۱۰	۰/۶±۰/۰۶	۰/۷±۰/۰۳	۰/۶±۰/۰۵	Cr (mg/dl)
۷۴/۳±۴/۳	۸۲/۱±۵/۹	۷۸/۰±۳/۹	۸۲/۳±۴/۲	Chol (mg/dl)
۱۱۰±۱۳/۹	۹۶/۱±۱۴/۷	۸۶/۰±۸/۲	۸۳/۵±۷/۲	TG (mg/dl)
۰/۳ ± ۰/۰۷	۰/۲ ± ۰/۰۴	۰/۳ ± ۰/۰۴	۰/۲ ± ۰/۰۵	T.bilirubin (mg/dl)
۲۷۶/۰±۲۵/۷**	۲۲۲/۰±۲۲/۳*	۱۵۸/۶±۲۵/۷	۱۵۰/۳±۲۳/۸	AST (u/l)
۱۲۱/۲±۱۱/۳**	۱۰۲/۶±۷/۷*	۹۳/۷±۴/۲	۸۹/۱±۴/۱	ALT (u/l)
۷۳۳/۰±۷۱/۵	۶۳۹/۰±۶۵/۸	۶۶۴/۳±۵۵/۴	۶۹۰/۸±۵۱/۴	CPK (u/l)
۴۵۹/۱±۵۳/۴	۴۱۷/۲±۵۴/۰	۴۳۲/۷±۳۸/۱	۳۸۵/۸±۴۱/۶	ALP (u/l)
۳/۱±۰/۰۸***	۳/۴±۰/۰۸**	۳/۸±۰/۱۰	۴/۱±۰/۱۰	Alb (g/dl)
۱۲۱۷/۱±۶۴/۲**	۱۱۲۷/۱±۷۷/۲*	۱۰۷۱/۳±۶۵/۹	۹۳۹/۵±۷۳/۲	LDH (u/l)

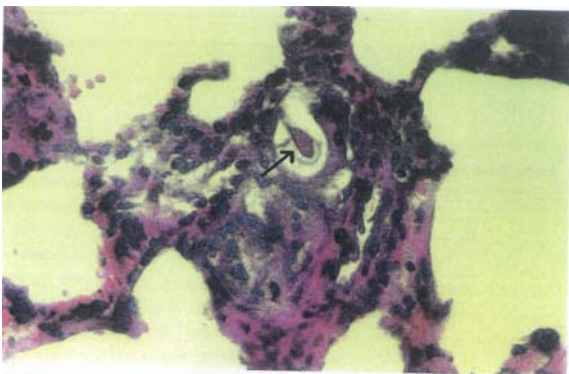
Mean ± SEM, (n=۶), *p<۰/۰۵, **p<۰/۰۱, ***p<۰/۰۰۱: Compared with the control group



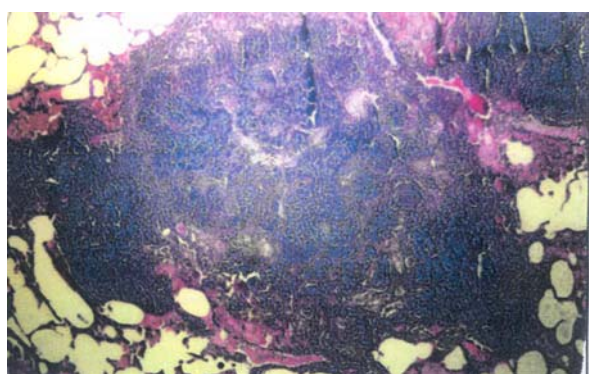
شکل شماره ۲- نکروز میعانی سلول‌های کبد محصور به بافت فیبرو در اثر استفاده از عصاره آبی گلبرگ زعفران، بزرگنمایی (x 10)



شکل شماره ۱- نکروز انعقادی سلول‌های کبد در اثر استفاده از عصاره آبی گلبرگ زعفران، بزرگنمایی (x 40)



شکل شماره ۴- گرانولوم با سلول زانت در بافت ریه به دنبال استفاده از عصاره آبی گلبرگ زعفران (x 100)



شکل شماره ۳- نکروز میعانی بافت ریه در اثر استفاده از عصاره آبی گلبرگ زعفران، بزرگنمایی (x 10)



بحث

عصاره آبی کلاله آسیب کبدی وجود نداشت بنابراین کاهش آلبومین با آسیب کبدی در ارتباط نمی‌باشد و در نتیجه افزایش دفع و یا کاهش جذب ایجاد شده است. با توجه به مقادیر نرمال تست‌های کلیوی و آزمایش‌های آسیب‌شناسی وجود سندرم نفروتیک و آلبومینوری نیز رد می‌گردد و به نظر می‌رسد بی‌اشتهایی و سوء تغذیه حاصل از آن در این امر دخیل باشد [۱۰]. البته در مورد جانوران دریافت‌کننده عصاره آبی گلبرگ علاوه بر موارد ذکر شده آسیب سلول‌های کبد نیز می‌تواند بر کاهش آلبومین دلالت نماید. از لحاظ آسیب‌شناسی عصاره آبی کلاله و گلبرگ تغییر واضح و معنی‌داری در بافت‌های کلیه، قلب و طحال ایجاد نمودند و عدم تغییر در مقادیر CPK، BUN و کراتینین نسبت به گروه کنترل موید این مطلب است. عصاره آبی گلبرگ به ویژه در دوزهای بالا باعث آسیب جدی به بافت کبد و ریه گردید. آنزیم‌های ALT، AST و LDH نیز همگی افزایش یافته بودند که دو آنزیم اول در سنجش ضایعات کبدی و LDH در آسیب سلول‌های ریوی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۱]. مقدار کلسترول و تری‌گلیسرید در حیوانات دریافت‌کننده هر دو نوع عصاره نسبت به کنترل تغییری نداشت که بیانگر فقدان اثر بر روی لیپوپروتئین‌های VLDL و LDL است.

مطالعه حاضر نشان داد که در تجویز تحت حاد عصاره آبی کلاله و گلبرگ زعفران احتمال بروز کم‌خونی وجود دارد. عصاره آبی گلبرگ می‌تواند بر سلول‌های پارانشیم کبد و ریه اثر گذاشته و باعث آسیب جدی به آنها گردد. تغییرات حاصل شده ممکن است به علت اثر مستقیم و یا هیپوکسی اندام‌ها باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی که هزینه انجام این تحقیق را متقبل گردیدند، تقدیر و تشکر می‌شود.

نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره آبی کلاله و گلبرگ زعفران در تجویز ۱۴ روزه باعث ایجاد کم‌خونی شده و بافت کبد و ریه در برابر عصاره آبی گلبرگ از آسیب‌پذیری بیشتری برخوردار هستند. حیوانات دریافت‌کننده عصاره در طی مطالعه کاهش وزن نشان دادند. با توجه به اینکه در طول مدت آزمون محدودیتی از نظر مصرف آب و غذا وجود نداشت و مشاهده گردید که مصرف آب و غذا کاهش یافته است، می‌توان گفت که احتمالاً تزریق عصاره باعث ایجاد حالت بی‌اشتهایی در حیوانات شده است. بی‌اشتهایی به طور شایع در بیماری‌های دستگاه گوارش، کبد و همچنین شرایط استرس که باعث افزایش کاتکول‌آمین‌ها در خون می‌گردد، دیده می‌شود [۹]. به نظر می‌رسد استرس حاصل از تزریق مکرر عصاره در بی‌اشتهایی و ضعف ناشی از کاهش مصرف مواد غذایی موثر باشد. آزمایش‌های خون‌شناسی بیانگر وجود آنمی در حیوانات می‌باشد. از آنجا که فاکتورهای مانند MCV، MCH و MCHC تغییر معنی‌داری نیافته و فقط تعداد گلبول‌های قرمز، هماتوکریت و هموگلوبین کاهش یافته است، آنمی حاصل شده از نوع نورموکروم نورموسیت می‌باشد [۱۰]. در مورد مکانیسم آنمی دو علت همولیز و کاهش تولید گلبول‌های قرمز مطرح است. با توجه به اینکه در پلاسمای جدا شده از نمونه‌های خونی همولیز وجود نداشت و در اسمیر خون محیطی پلی‌کرومازی مشاهده نگردید و MCV و بیلی‌روبین نیز تغییری نداشتند بنابراین همولیز مطرح نمی‌باشد و آنمی ایجاد شده احتمالاً ناشی از اختلال در تولید گلبول‌های قرمز در مغز استخوان است.

افزایش تعداد گلبول‌های سفید در حیوانات دریافت‌کننده عصاره گلبرگ نیز می‌تواند به علت وجود التهاب و نکروز در بافت کبد و ریه باشد. مقدار آلبومین در جانوران دریافت‌کننده هر دو نوع عصاره کاهش یافت. نظر به اینکه در حیوانات دریافت‌کننده

منابع

- زرگری علی، گیاهان دارویی. چاپ پنجم. انتشارات دانشگاه تهران. ۱۳۷۰، جلد چهارم، صفحات ۵۷۸-۵۷۴.
- Anonymous. *PDR for Herbal Medicine*. Medical Economics Company. USA. 2000, pp: 653-4.
- DerMardersian. *A Review of Natural Products*. Facts and Comparison. USA. 2001, pp: 520-1.
- میرحیدر حسین. معارف گیاهی. چاپ سوم. دفتر نشر فرهنگ اسلامی تهران. ۱۳۷۴، جلد دوم، صفحات ۳۴۵-۳۴۱.
- Salomi MJ, Nair SC and Panikkar KR. Inhibitory effects of *Nigella sativa* and *Crocus sativus* on chemical carcinogenesis in mice. *Nutr. Cancer* 1991; 16: 67-72.

Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. McGraw Hill. USA. 2001, pp: 348-52, 457, 1711.

10. Robbins SI, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basic of Disease. 6th ed. WB Saunders. UK. 1999, pp: 26, 55, 102-6, 851-52.

11. Bartis CA, Ashwood ER. Tiets Fundamentals of Clinical Chemistry. 5th ed. WB Saunders. USA. 2001, pp: 362-4, 680-695, 700-720, 750-770.

6. Nair SC, Kurumboor SK and Hesegawa JH. Saffron chemoprevention in biology and medicine. *Cancer Biother*. 1995; 10: 257-264.

7. Abe K and Saito H. Effects of saffron extract on learning behavior and long term potentiation. *Phytother. Res*. 2000; 14: 149-152.

8. Mosaddik MA and Haque ME. Toxicological evaluation of goniotalamin isolated from *Bryonopsis laciniosa* Linn in rats. *Pharm. Pharmacol. Commun*. 1999, 5: 411-413.

9. Braunwald E, Fauci A, Kasper D.

