



## Saffron: The Key to Youth and Delay in Aging

Fatemeh Rajabian<sup>1</sup> and Hossein Hosseinzadeh<sup>2\*</sup>

**Article type:**

Review Article

**Article history:**

Submitted: 13 January 2025

Revised: 1 February 2025

Accepted: 15 February 2025

Available Online: 15 February 2025

**How to cite this article:**

Rajabian, F., and Hosseinzadeh, H.. 2025. Saffron: The Key to Youth and Delay in Aging. *Saffron Agronomy & Technology*, 12(4), 371-390.

DOI: 10.22048/jsat.2025.498961.1554

### Abstract

Aging is a progressive and gradual process accompanied by a decrease and disruption in the function of cells, tissues, and organs in living organisms, affecting the quality of life and increasing the risk of various diseases. An imbalance between the production and removal of reactive oxygen species by the antioxidant defence systems in the body leads to increased oxidative stress, inflammation, apoptosis, and inhibition of autophagy, as well as an increase in advanced glycation end products, induced aging. Today, the elderly population is rising and anti-aging strategies have become an important issue worldwide. Saffron is obtained from the dried stigmas of the flowers of the *Crocus sativus* plant of the Iridaceae family, which has been used as a spice for centuries due to its colour, flavour, and aroma. Saffron and its active compounds (crocin, crocetin, and safranal) have received attention for their anti-aging properties. This review article aims to provide information about the anti-aging effect of saffron and its active compounds by explaining the possible mechanisms of action. In this review article, information was collected from PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar using the keywords saffron, crocin, crocetin, safranal, *Crocus sativus* L, aging and age-related from the beginning to 2024. Saffron and its active ingredients probably reduce oxidative damage and inhibit apoptosis, and cell death due to their strong antioxidant effect by scavenging reactive oxygen species and inhibiting oxidative stress. They also have health-promoting properties with strong anti-inflammatory effects. Several studies have evaluated the protective effects of saffron and its active compounds in delaying the aging process in various tissues. Overall, the results of these studies show that saffron and its active compounds are effective in delaying the aging process due to their high antioxidant capacity and scavenging of free radicals by improving the status of the antioxidant defense system and inhibiting oxidative stress in the cells, followed by inhibiting apoptosis and inflammation.

**Keywords:** Antioxidant, Crocetin, Crocin, Safranal.

1- Department of Pharmacodynamics and Toxicology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Pharmaceutical Research Center, Pharmaceutical Technology Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding author email: [hosseinzadehh@mums.ac.ir](mailto:hosseinzadehh@mums.ac.ir)



## مقاله مروری

# زعفران: کلید جوانی و تأخیر در پیری

فاطمه رجبیان<sup>۱</sup> و حسین حسین‌زاده<sup>۲\*</sup>

تاریخ دریافت: ۲۴ دی ۱۴۰۳

تاریخ بازنگری: ۱۳ بهمن ۱۴۰۳

تاریخ پذیرش: ۲۷ بهمن ۱۴۰۳

رجبیان، ف.، حسین‌زاده، ح. ۱۴۰۳. زعفران: کلید جوانی و تأخیر در پیری. زراعت و فناوری زعفران، ۱۲(۴): ۳۷۱-۳۹۰.

## چکیده

پیری فرایندی پیش رونده و تدریجی است که با کاهش و اختلال در عملکرد سلول‌ها، بافت‌ها و ارگان‌ها در موجودات زنده همراه است و بر کیفیت زندگی و افزایش خطر بروز بیماری‌های مختلف مؤثر است. عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن و حذف آنها توسط سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی در بدن، منجر به بروز استرس اکسیداتیو، التهاب، آپوپتوز و مهار اتوفازی، و همچنین به دنبال افزایش محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته، پیری رخ می‌دهد. امروزه، با افزایش جمعیت سالمندان راهکارهای ضد پیری به یک موضوع مهم در جهان تبدیل شده‌است. زعفران از کلاله‌های خشک گل‌های گیاه *Crocus sativus* از خانواده Iridaceae به دست می‌آید که به دلیل رنگ، طعم و رایحه آن قرن‌هاست به‌عنوان ادویه استفاده می‌شود. امروزه، زعفران و ترکیبات فعال آن (کروسین، کروسین، و سافرانال) به دلیل خواص ضد پیری مورد توجه قرار گرفته‌اند. هدف این مقاله مروری، فراهم کردن اطلاعاتی در زمینه اثر زعفران و ترکیبات فعال آن بر مهار پیری با توضیح مکانیسم عمل احتمالی است. در مقاله مروری حاضر، اطلاعات از PubMed، Scopus، Web of science و Google scholar با استفاده از کلمات کلیدی Saffron، Crocin، Crocetin، Safranal، *Crocus sativus* L، Aging و Age-related، از ابتدا تا سال ۲۰۲۴ جمع‌آوری شدند. زعفران و مواد مؤثره آن احتمالاً به دلیل اثر قوی آنتی‌اکسیدانی با پاکسازی گونه‌های فعال اکسیژن و مهار استرس اکسیداتیو، سبب کاهش آسیب اکسیداتیو، مهار آپوپتوز و مرگ سلولی می‌شوند. همچنین با اثر ضد التهاب قوی دارای خواص تقویت‌کننده سلامت می‌باشند. در چندین مطالعه، اثرات محافظتی زعفران و ترکیبات فعال آن، در به تعویق انداختن روند پیری در بافت‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته است. به‌طور کلی، نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که، زعفران و ترکیبات فعال آن به دلیل ظرفیت بالای آنتی‌اکسیدانی و پاکسازی رادیکال‌های آزاد از طریق بهبود وضعیت سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان و مهار استرس اکسیداتیو در سلول، و به دنبال آن مهار آپوپتوز، و التهاب شده و در به تعویق انداختن روند پیری مؤثر است.

**کلمات کلیدی:** آنتی‌اکسیدانت، سافرانال، کروسین، کروسین.

۱- دکترای سم‌شناسی، گروه سم‌شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استاد، گروه سم‌شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

\*- نویسنده مسئول: [hosseinzadehh@mums.ac.ir](mailto:hosseinzadehh@mums.ac.ir)

## مقدمه

### پیری

پیری یک فرآیند بیولوژیکی طبیعی (Mohammadi et al., 2018)، پیش‌رونده و تدریجی است که با آسیب سلول و اندام همراه است (Heidari et al., 2018). افزایش سن و تجمع تغییرات بیولوژیکی، ساختاری و فیزیولوژیکی در بدن، باعث بروز اختلال در تمام ارگان‌های بدن و نیز آسیب پذیری در برابر بیماری‌های مزمن و مرگ می‌شود (Kim, 2001; Remigante et al., 2022; Song & Zhang, 2023). امروزه با پیشرفت علم پزشکی، طول عمر انسان در سراسر جهان رو به افزایش است (Song & Zhang, 2023)، و طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی<sup>۱</sup> جمعیت افراد ۶۰ ساله و مسن‌تر تا سال ۲۰۵۰ به ۲/۱ میلیارد نفر افزایش پیدا خواهد کرد (Zhao et al., 2024). بنابراین همزمان با بهبود کیفیت زندگی و افزایش طول عمر انسان، بیماری‌های وابسته به سن نیز افزایش یافته‌است (Zhao et al., 2024) و طبق مطالعات انجام‌شده حدود ۴۰ درصد افراد بالای ۶۰ سال از درجات مختلفی از اختلالات شناختی و حرکتی رنج می‌برند (Heidari et al., 2018). امروزه پیری سالم به یک آرزوی رایج در میان مردم در سراسر جهان تبدیل شده‌است و به‌علاوه بیماری‌های ناشی از پیری، بار اقتصادی زیادی را در اکثر کشورها وارد می‌کند (Song & Zhang, 2023). پیری فاکتور خطر اولیه برای بروز بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، کلیوی، کبدی، خود ایمنی، نروژنراتیو، متابولیک، دیابت، پوکی‌استخوان، سرطان، دیسبیوز و همچنین سایر بیماری‌های مزمن است (Booth & Brunet, 2016; Song & Zhang, 2023; Zhao et al., 2024) با افزایش سن و آسیب به سلول‌های عصبی و همچنین تجمع سلول‌های پیر در سیستم عصبی، بیماری‌های نروژنراتیو

مانند آلزایمر، پارکینسون، هانتینگتون، و مالتیپل اسکلروز ایجاد می‌گردد (Zhao et al., 2024). عملکرد غدد اندوکرین نیز به دنبال پیری و بروز تغییرات سلولی در غدد، تحت تأثیر قرار می‌گیرند. اختلال در ترشح هورمون‌ها ابتدا در غده پینه‌ال و سپس به ترتیب در غدد هیپوتالاموس، هیپوفیز، غدد فوق کلیوی، غدد جنسی (تخمدان و بیضه)، جزایر پانکراس و غده تیروئید مشاهده می‌گردد (Yang et al., 2023). پیری سبب تغییر در ساختار و عملکرد سیستم ایمنی و کاهش ایمنی بدن در برابر بیماری‌ها می‌شود (Zhao et al., 2024). با افزایش سن، تخلیه سلول‌های بنیادی و تغییر ارتباطات بین سلولی صورت می‌گیرد که سبب کاهش ظرفیت بازسازی ارگان‌ها و بافت‌ها در سراسر بدن می‌شود (Song & Zhang, 2023; Zhao et al., 2024). بنابراین با افزایش سن، مکانیسم‌هایی که به‌طور معمول سبب سازگاری و مقاومت بدن در برابر استرس می‌شوند، به‌طور چشمگیری کاهش می‌یابند که منجر به تسریع روند پیری، فرسودگی، ضعف و در نهایت مرگ می‌شوند (Booth & Brunet, 2016; Song & Zhang, 2023; Zhao et al., 2024).

### مکانیسم اثر پیری

بر اساس مطالعات، پدیده پیری به‌دنبال چندین تئوری از جمله تئوری استرس اکسیداتیو، رادیکال‌های آزاد، مسیرهای التهابی-مولکولی و میتوکندری رخ می‌دهد. با این حال مکانیسم‌های دقیق آن به‌طور کامل شناخته نشده‌اند (Samarghandian et al., 2016). مکانیسم اصلی پیری به‌دلیل تغییرات برگشت ناپذیر در سطح سلولی و مولکولی است و این تغییرات احتمالاً به دلیل اختلال در عملکرد ماکرومولکول‌های سلولی از جمله DNA، RNA و پروتئین‌ها و جریان اطلاعات بین این ماکرو

در کبد، مغز و قلب در برابر سمیت متابولیت ها، مواد شیمیایی و استرس اکسیداتیو کاهش می یابد (Farahmand et al., 2013; Samarghandian et al., 2020).

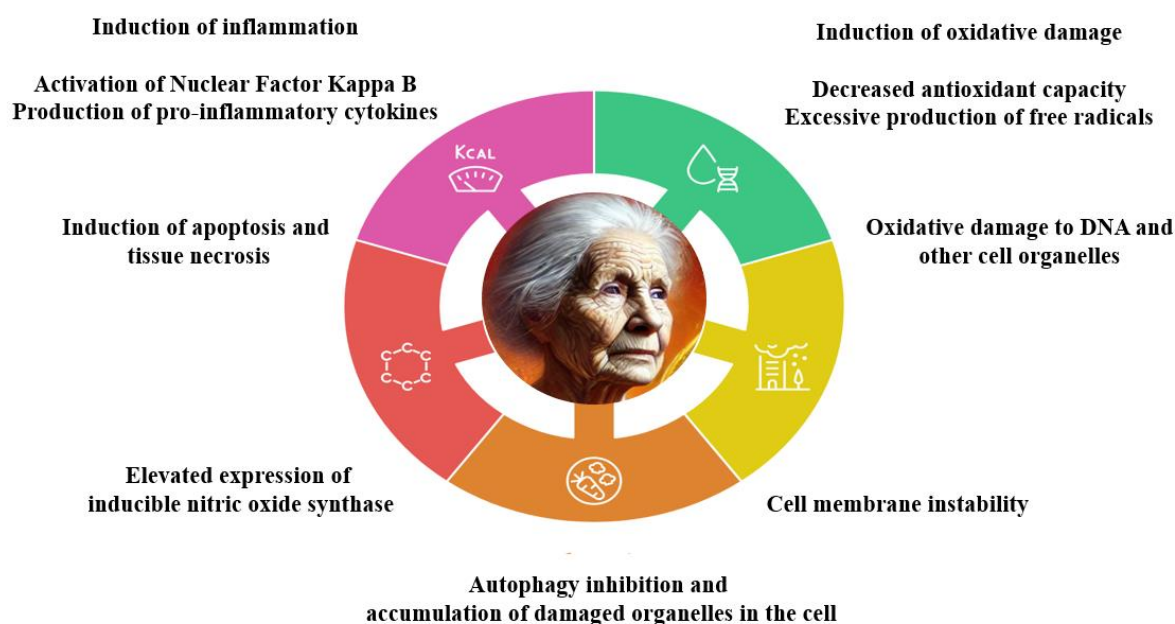
با افزایش سن، به دنبال تولید بیش از حد گونه های فعال اکسیژن، آسیب DNA و همچنین تغییر میتوکیون DNA در سراسر ژنوم رخ می دهد و تجمع آسیب DNA سبب شروع پیری می گردد (Zhao et al., 2024). استرس اکسیداتیو سبب فعال کردن مسیرهای انتقال سیگنال آپوپتوز و القای آپوپتوز و سپس نکروز بافتی می شود (Omidkhoda et al., 2020; Zhao et al., 2024). همچنین آسیب اکسیداتیو به میتوکندری و DNA میتوکندری (mtDNA) و کاهش عملکرد آن، عامل مهمی در بروز پیری است (Zhao et al., 2024). در فرایند پیری با مهار مسیر اتوفاژی که نقش حذف اندامک های آسیب دیده را از سلول دارد، میتوکندری و پروتئین های غیر طبیعی و آسیب دیده در سلول تجمع یافته و سبب بروز آسیب در سلول می گردد (Zhao et al., 2024). کاهش سطح آنتی اکسیدان ها و پاسخ التهابی نامنظم به عنوان یک فاکتور مهم در فرایند پیری شناخته شده است که همزمان با افزایش استرس اکسیداتیو رخ می دهد (Samarghandian et al., 2016). علاوه بر این، رادیکال های آزاد با فعال کردن پاسخ ذاتی سیستم ایمنی و بروز التهاب، تولید گونه های فعال اکسیژن و نیتروژن را تشدید می کنند. رادیکال های آزاد دارای اثرات جهش زایی بر روی ژنوم ارگانیسم ها پس از یک وضعیت التهابی مزمن دارند (Omidkhoda et al., 2020). با افزایش گونه های فعال اکسیژن، در فعالیت پروتئین کیناز فعال شونده با میتوژن (MAPK)، Janus kinase (JNK)، و Rho-guanine triphosphatases (Rho-GTPases) تغییر ایجاد می گردد و بیان nuclear factor kappa B (NF-κB) را در سلول آغاز می کند. افزایش فعالیت NF-κB نقش مهمی در گسترش آسیب های بافتی از طریق افزایش پاسخ های التهابی و تولید سیتوکین

مولکول ها است (Kim, 2001). پیری به صورت آسیب DNA، اختلال در عملکرد میتوکندری، توقف چرخه سلولی، تغییر عوامل مرتبط با ترشح، ناهنجاری های متابولیک و تغییرات مورفولوژیکی در سلول آشکار می گردد (Song & Zhang, 2023; Zhao et al., 2024). آسیب اکسیداتیو یک فاکتور کلیدی در وقوع پدیده پیری می باشد، زیرا مسیرهای متابولیک مختلف در بدن رادیکال های آزاد تولید می کنند (Samarghandian et al., 2020)، که سبب آسیب اکسیداتیو سلول و بافت و در نهایت منجر به پیری و مرگ سلولی می شود (Mohammadi et al., 2018). استرس اکسیداتیو سبب کاهش سطوح آنتی اکسیدان ها شامل کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون-S-ترانسفراز و گلوتاتیون می گردد که این آنزیم ها به دلیل سم زدایی سلول از رادیکال های آزاد مهم می باشند (Samarghandian et al., 2016). بنابراین اختلالات وابسته به سن با تولید بیش از حد رادیکال های آزاد مانند گونه های فعال اکسیژن و نیتروژن (ROS و RNS) و حذف کمتر آن ها توسط سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی بدن و همچنین افزایش بیان نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS)، پراکسی نیتريت و سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) شروع می شود (Farahmand et al., 2013; Omidkhoda et al., 2020; Samarghandian et al., 2020). همه چنانچه رادیکال های آزاد که در فرایند متابولیک سلولی تولید شده اند و سبب آسیب اکسیداتیو به لیپید (پراکسیداسیون لیپیدی و تولید مالون دی آلدئید)، پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک، اسیدهای چرب غیراشباع سلول و بی ثباتی غشای سلول می شوند، در روند پیری نقش دارند (Farahmand et al., 2013; Zhao et al., 2024). بر اساس مطالعات انجام شده، در طی فرایند پیری فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در مغز، کبد، کلیه، رحم، و قلب موش ها کاهش یافت که نشان دهنده اهمیت نقش سوپراکسید دیسموتاز در مهار تولید گونه های فعال اکسیژن است. همچنین با افزایش سن، عملکرد آنزیم گلوتاتیون-S-ترانسفراز

های پیش التهابی دارد ( Heidari et al., 2017; Omidkhoda et al., 2020). اتصال محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته به گیرنده‌ی آن، آسیب مولکولی وابسته به AGEs را شروع می‌کند که منجر به تولید بیشتر گونه‌های فعال اکسیژن و القای استرس اکسیداتیو، و افزایش بیان NF-κB و سپس بروز پاسخ‌های التهابی و آپوپتوز می‌گردد (شکل ۱) (Heidari et al., 2017).

های پیش التهابی دارد ( Heidari et al., 2017; Omidkhoda et al., 2020).

به‌علاوه، در طی پیری گلیکاسیون پروتئین و به‌دنبال آن محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs)، به‌ویژه سطح کربوکسی متیل لیزین (CML) افزایش می‌یابد که این ترکیبات سبب القاء و تحریک استرس اکسیداتیو می‌گردند



شکل ۱- مکانیسم اثر پیری  
Figure 1- Mechanism of aging effect

پیشگیرانه برای گسترش داروهای ضد پیری توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند ( Mohammadi et al., 2018; Samarghandian et al., 2020).

**زعفران و ترکیبات فعال آن**  
گیاه زعفران با نام علمی *Crocus sativus* L. که با نام زعفران شناخته می‌شود، با بیش از ۸۵ گونه، متعلق به خانواده زنبق (Irideceae) است ( Cerdá-Bernad et al., 2022; Shahi et al., 2016). *C. sativus* L. یک گیاه عقیم کم

با توجه به مکانیسم ایجاد پیری، فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها سبب کاهش آسیب اکسیداتیو به سلول‌ها در طی فرایند پیری می‌شوند. احتمالاً درمان با آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی یا عواملی که قادر به تقویت عملکرد سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن و پاکسازی گونه‌های فعال اکسیژن و سم‌زدایی اکسیدان‌های ژنوتوکسیک و همچنین مهار مسیرهای التهابی است، یک استراتژی مؤثر در کاهش اختلالات مرتبط با افزایش سن باشند (Samarghandian et al., 2016). در سال‌های اخیر داروهای گیاهی غنی از آنتی‌اکسیدان طبیعی به‌عنوان عوامل بالقوه

ها و ویتامین‌ها به‌ویژه ویتامین B1 (تیامین) و ویتامین B2 (ریبوفلاوین) تشکیل شده‌است. سایر ترکیبات مهم زعفران شامل کاروتنوئیدها، مونوترپن‌ها، آنتوسیانین‌ها و فلاونوئیدها هستند (Cerdá-Bernad et al., 2022; Shahi et al., 2016). چهار ترکیب اصلی زعفران که از لحاظ زیستی فعال می‌باشند، شامل کروستین<sup>۲</sup>، کروسین<sup>۳</sup>، پیکروکروسین<sup>۴</sup> و سافرانا<sup>۵</sup> است. همه این ترکیبات فعال نه‌تنها در پروفایل حسی زعفران (رنگ، طعم و عطر) دخالت دارند، بلکه خواص درمانی زعفران نیز مربوط به این ترکیبات می‌باشد (Rios et al., 1996). کروسین، ۳۰٪ از زعفران را تشکیل می‌دهد که مسئول رنگ قرمز زعفران است و به‌عنوان یک رنگ طبیعی خوراکی استفاده می‌شود (Cerdá-Bernad et al., 2022; Gharib et al., 2023). کروسین استر گلیکوزیل کروسین است که با استری شدن کروسین با گلیکوزیدهای مختلف تشکیل شده‌است. مولکول کروسین با فعالیت گلوکوزیل ترانسفرازها اصلاح می‌شود و تعداد مختلفی از مولکول‌های گلیکوزیدی را برای تولید کروسین که اجزای اصلی کلاله‌های زعفران هستند و حلالیت در آب ایجاد می‌کنند، اضافه می‌کند (Cerdá-Bernad et al., 2022; Heidari et al., 2018). کروسین یک کاروتنوئید دی‌کربوکسیلیک اسید طبیعی با وزن مولکولی  $328/4 \text{ g.mol}^{-1}$  و نقطه ذوب  $285^\circ \text{C}$  است. یک ترکیب آب‌گریز است که در آب و اکثر حلال‌های آلی به‌جز پیریدین و دی‌متیل سولفوکسید غیر قابل حل می‌باشد. کروسین پیش‌ساز کروسین است و در نتیجه هیدرولیز گلیکوزید کروسین حاصل می‌شود. کروسین به ترانس و سیس کروسین هیدرولیز می‌شود (Cerdá-Bernad et al., 2022). سافرانا تا ۲/۵ درصد از زعفران را تشکیل می‌دهد و یک مونوترپن آلدئید با وزن مولکولی  $150/21 \text{ g.mol}^{-1}$  و نقطه

ارتفاع است و توسط ساقه پیاز مانند، تکثیر می‌یابد. این گیاه از شش گلبرگ و کا سبرگ ارغوانی، سه پرچم زرد رنگ و یک مادگی قرمز رنگ با کلاله سه شاخه قرمز تشکیل شده‌است و پس از خشک شدن کلاله، ادویه زعفران به‌دست می‌آید (Cerdá-Bernad et al., 2022). تاریخچه کشت زعفران به ۲۰۰۰-۱۵۰۰ سال قبل از میلاد مسیح<sup>۱</sup> (BC) بر می‌گردد. این گیاه به‌طور معمول در مناطق وسیعی از جهان از جمله ایران، چین، اسپانیا، ایتالیا، هند، پاکستان، ترکیه، فرانسه، مراکش سوئیس و یونان کشت می‌شود (Cerdá-Bernad et al., 2022; Shahi et al., 2016). قرن‌هاست که به‌عنوان ادویه استفاده می‌شود (Korrapati et al., 2024) و به آن طلای سرخ نیز می‌گویند (Damayanti & Riyanto, 2023). در زمان‌های قدیم زعفران به‌عنوان یک ماده افزودنی در غذا و در طب سنتی مورد استفاده قرار می‌گرفت (Damayanti & Riyanto, 2023). این گیاه دارای اثرات آنتی‌اکسیدان، ضد اپوپتوز، ضد التهاب، و ضد میکروب می‌باشد و سال‌هاست در سراسر جهان به‌دلیل اثرات مفید آن بر روی سلامت از جمله محافظت‌کننده عصبی و قلبی، ضد افسردگی، ضد اضطراب، ضد سرطان، ضد آسم، ضد درد و در درمان اختلالات متابولیک استفاده می‌شود (Korrapati et al., 2024; Maggi et al., 2023).

ترکیب شیمیایی زعفران شامل رطوبت (۱۰ درصد) پروتئین و آمینواسید (۱۲ درصد)، چربی (۵ درصد)، مواد معدنی (۵ درصد)، و کلسیم، فسفر، پتاسیم، سدیم، روی و منگنز در مقادیر کمتر است. همچنین از فیبر خام (۵ درصد) و کربوهیدرات (۶۳ درصد) که شامل نشاسته، قندهای احیا کننده (گلوکز، فروکتوز، جنتیوبیوز و مقدار کمی زایلوز و رامنوز)، پنتوسان، صمغ، پکتین و دکسترین

4- Piccrocin (monoterpene glycoside precursor of safranal and product of zeaxanthin degradation)  
5- Safranal

1- Befor Christ  
2- Crocin (mono-glycosyl or di-glycosyl polyene esters)  
3- Crocetin

و نیتریک اکساید می‌شوند. در واقع این ترکیبات با مهار استرس اکسیداتیو، از اجزای سلول در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت کرده و روند پیری را کند می‌کنند (Cerdá-Bernad et al., 2022; Farahmand et al., 2013; Guo et al., 2021; Heidari et al., 2018).

این ترکیبات با مهار استرس اکسیداتیو، سبب کاهش آسیب اکسیداتیو DNA (Farahmand et al., 2013)، مهار اپوپتوز و مرگ سلولی می‌شوند (Cerdá-Bernad et al., 2022). همچنین آن‌ها میزان اپوپتوز سلولی را از طریق تنظیم مسیر سیگنالینگ پروتئین‌کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK)، به دنبال مهار فعالیت کیناز فعال شونده با سیگنال خارج سلولی (ERK 1/2) و SAPK/JNK که اعضای خانواده MAPK می‌باشند، کاهش می‌دهند (Cerdá-Bernad et al., 2022; Farahmand et al., 2013). به‌علاوه مسیر KEAP1-NRF2 مسئول بروز پاسخ محافظتی در شرایط استرس اکسیداتیو می‌باشد، به‌دنبال افزایش استرس KEAP1 به NRF2 اجازه می‌دهد که در سلول تجمع پیدا کند و به داخل هسته منتقل گردد و فعالیت رونویسی از ژن‌های آنتی‌اکسیدان را برای محافظت سلول در برابر آسیب اکسیداتیو آغاز کند و بیان بیش از حد KEAP1 تجمع هسته‌ای و فعالیت رونویسی NRF2 را سرکوب می‌کند (Baird & Yamamoto, 2020). زعفران و ترکیبات آن بیان KEAP1 را مهار و انتقال هسته‌ای NRF2 را تسهیل می‌کند و مسیر سیگنالینگ آن را فعال کرده و سبب بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدان سلول می‌گردند، زیرا افزایش بیان ژن‌های آنزیم آنتی‌اکسیدان مانند گلوتامات-سیستئین لیگاز (آنزیم دخیل در سنتز گلوتاتیون)، گلوتاتیون-S-ترانسفراز، هم‌اکسیژناز-۱، و quinone oxidoreductase 1-NADPH توسط NRF2 (Cerdá-Bernad et al., 2022; Farahmand et al., 2013; Khazdair, 2024).

مسیر سیگنالینگ NF-kB نقش مهمی در پیری وابسته به

ذوب زیر  $25^{\circ}\text{C}$  و حلالیت کم در آب است. سافرانال یک ترپنیک آلدئید حلقوی است و از طریق تخریب آنزیمی و حرارتی در طول فرایند ذخیره و خشک کردن زعفران تولید می‌شود و مسئول رایحه و کیفیت زعفران است (Cerdá-Bernad et al., 2022; Farahmand et al., 2013; Gharib et al., 2023). پیکروکروسین، آپوکاروتنوئیدهای گلیکوزیده شده (استرهای پلی‌ان‌مونو گلیکوزیل و دی‌گلیکوزیل) است که ۵-۱۵ درصد از زعفران را تشکیل می‌دهد و طعم تلخ زعفران ناشی از آن می‌باشد (García-Blázquez et al., 2021; Gharib et al., 2023; Martí et al., 2020; Nanda & Madan, 2021).

#### مکانیسم اثر زعفران و ترکیبات فعال آن

زعفران و ترکیبات فعال آن شامل کروسین، کروسنتین، پیکروکروسین و سافرانال دارای ظرفیت بالای آنتی‌اکسیدانی و پاکسازی رادیکال‌های آزاد می‌باشند و نقش مهمی را در کاهش استرس اکسیداتیو دارند که در پاتوژنز بیماری‌های وابسته به سن نقش دارند (Cerdá-Bernad et al., 2022; Guo et al., 2021).

خواص آنتی‌اکسیدانی ترکیبات فعال زعفران از طریق تنظیم مارکرهای استرس اکسیداتیو و کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از تولید گونه‌های فعال اکسیژن اعمال می‌شود (Cerdá-Bernad et al., 2022). این ترکیبات به‌دنبال افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان داخلی شامل کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، آنزیم‌های متابولیزه‌کننده گلوتاتیون (گلوتاتیون ردوکتاز و گلوتاتیون-S-ترانسفراز) و آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ و افزایش سطوح گلوتاتیون سبب بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌شوند. این ترکیبات با کاهش تولید و افزایش پاکسازی گونه‌های فعال اکسیژن درون سلولی مانند رادیکال‌های هیدروکسیل، آنیون سوپراکسید و پراکسید هیدروژن، سبب کاهش سطوح پراکسیداسیون لیپیدی (محتوی مالون دی‌آلدئید)

کاهش بیان NAMPT در میکروگلیا و آستروسیت‌ها، و افزایش بیان NAMPT در نرون‌ها ظاهر شد. این یافته‌ها نشان داد که زعفران دارای اثرات به تعویق انداختن پیری در موش‌های مسن است که به مسیر NAMPT- NAD<sup>+</sup> مرتبط است (شکل ۲) (Xiao et al., 2024).

### مواد و روش‌ها

برای یافتن مطالعات مرتبط برای این مقاله مروری، جستجو با استفاده از کلمات کلیدی "Saffron"، "Crocetin"، یا "Crocetin"، یا "Safranal"، و یا "Crocus sativus" و "Ageing" یا "Age-related" با استفاده از پایگاه‌های اطلاعات PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar از ابتدا تا سال ۲۰۲۴ انجام شد و در جستجوی پیشرفته هیچ محدودیتی اعمال نشد و در نهایت مرتبط‌ترین مقالات انتخاب شدند.

### اثر محافظتی زعفران و ترکیبات فعال آن بر پیری ارگان‌ها پوست

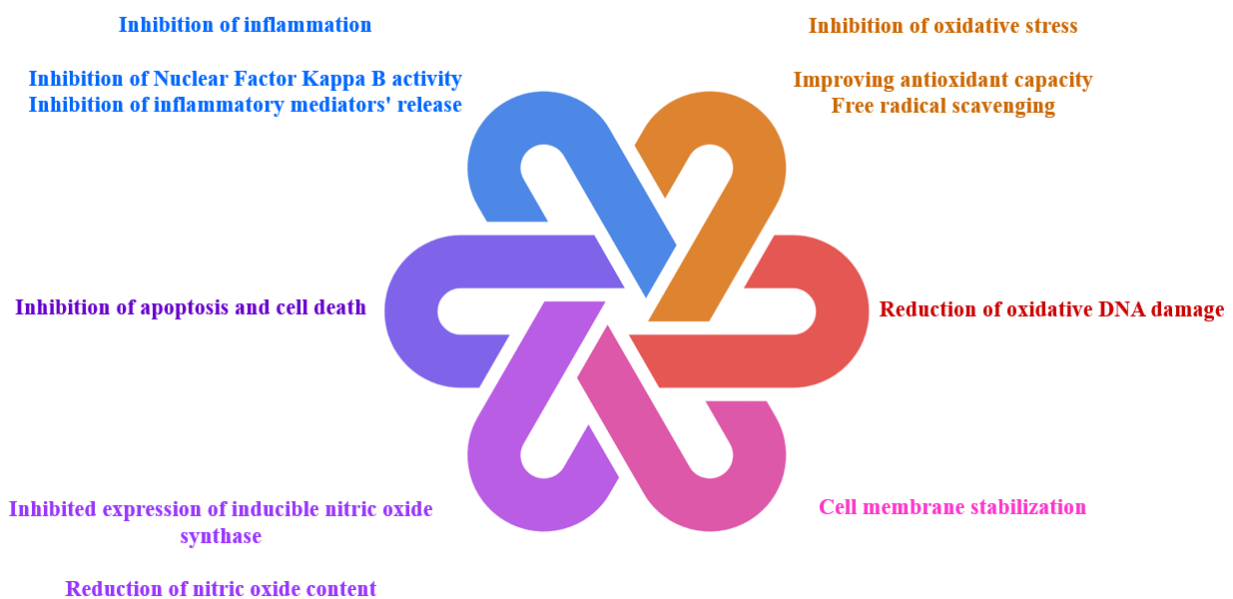
پیری پوست یک فرآیند طبیعی است که منجر به تغییرات ظاهری و عملکردی در پوست می‌گردد. پیری ذاتی پوست با افزایش سن و تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، نژاد و هورمونی ایجاد می‌گردد. در روند پیری ذاتی پوست، تولید فیبرهای کلاژن، الاستین و انواع پروتئین‌های تشکیل دهنده ماتریکس خارج سلولی کاهش می‌یابند، به طوری که سبب ایجاد چین و چروک، شلی و کاهش خاصیت ارتجاعی در پوست می‌گردد. پیری بیرونی یا پیری نوری پوست به عوامل محیطی، سبک زندگی افراد، میزان تماس با نور خورشید و ملانین موجود در پوست بستگی دارد و باعث تغییراتی در بخش‌های مختلف پوست، از جمله اپیدرم، سیستم تشکیل رنگدانه، بافت همبند درم، عروق خونی و بافت چربی زیر جلدی می‌شود. پیری پوست با افزایش تخریب ماتریکس خارج سلولی، فیبرهای کلاژن و همچنین کاهش سنتز

التهاب دارد (Fagot et al., 2018). زعفران و ترکیبات فعال آن دارای اثرات ضد التهاب قوی می‌باشند و به دنبال اثر آنتی اکسیدانی خود با کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و افزایش محتوی آنتی‌اکسیدان فعالیت فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-κB) را مهار می‌کنند (Cerdá-Bernad et al., 2022; Farahmand et al., 2013; Xiao et al., 2024). همچنین رهاسازی واسطه‌های التهابی از جمله اینترلوکین-۸، اینترلوکین-۶، اینترلوکین-1α، پروستاگلاندین E2، فاکتور نکروزدهنده‌ی تومور-آلفا (TNF-α)، و لوکوترین-B4 (LTB4) را کاهش می‌دهند (Campa & Baron, 2018; Mzabri et al., 2019). زعفران و ترکیبات آن آنزیم‌های التهابی مانند سیکلواکسیژناز-۲، میلوپراکسیداز و نیتریک اکساید سنتاز القایی را مهار می‌کنند که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها ایفا می‌کند (Khazdair, 2024). این ترکیبات با مهار مسیر سیگنالینگ ERK/MAPK/NF-κB/STAT اثر ضد پیری خود را اعمال می‌کنند (Campa & Baron, 2018; Xiao et al., 2024).

در بسیاری از مطالعات اثرات ضد پیری زعفران و ترکیبات فعال آن گزارش شده است (Mzabri et al., 2019; Revelou et al., 2023). در مطالعه‌ای اثر زعفران در به تعویق انداختن پیری در بافت‌های پوست، کبد و کلیه موش‌های مسن مورد مطالعه قرار گرفت. زعفران با افزایش تراکم سیناپس و کاهش فعالیت آنزیم استیل کولین استراز (AChE) سبب بهبود حافظه و یادگیری در موش‌های مسن شد. همچنین تغییرات پاتولوژیک مرتبط با پیری اندام‌ها که شامل افزایش تعداد هپاتوسیت‌ها در کبد، افزایش ضخامت پوست و خونریزی و تورم کلیه‌ها را بهبود بخشید. زعفران به دنبال مهار استرس اکسیداتیو و التهاب، سبب افزایش محتوی نیکوتین امید فسفوریبوزیل ترانسفراز (NAMPT) و نیکوتین امید آدنین دی نوکلئوتید (NAD<sup>+</sup>) در مغز و کاهش محتوی NAMPT در سرم شد. به علاوه انتشار سلولی NAMPT را در موش‌های مسن تغییر داد و به صورت

اکسیداتیو در سلول می‌شود که باعث اتصال متقابل پروتئین‌ها، آسیب DNA، آپوپتوز سلولی و تشکیل رنگدانه‌های پیری می‌گردد (Nanda & Madan, 2021). همچنین به دنبال افزایش استرس اکسیداتیو، بیان و فعالیت NF-κB افزایش یافته و سبب القای تولید سیتوکین‌های التهابی می‌شود (Fagot et al., 2018).

کلاژن ایجاد می‌شود و در نهایت منجر به آسیب سلول، تغییر یکپارچگی سلول، تغییرات دژنراتیو در بافت درم و افزایش رسوب مواد الاستین در طول زمان می‌شود (Damayanti & Riyanto, 2023; Fagot et al., 2018; Nanda & Madan, 2021). پیری پوست سبب کاهش عملکرد سیستم آنتی‌اکسیدان و افزایش تولید و تجمع گونه‌های فعال اکسیژن و بروز آسیب



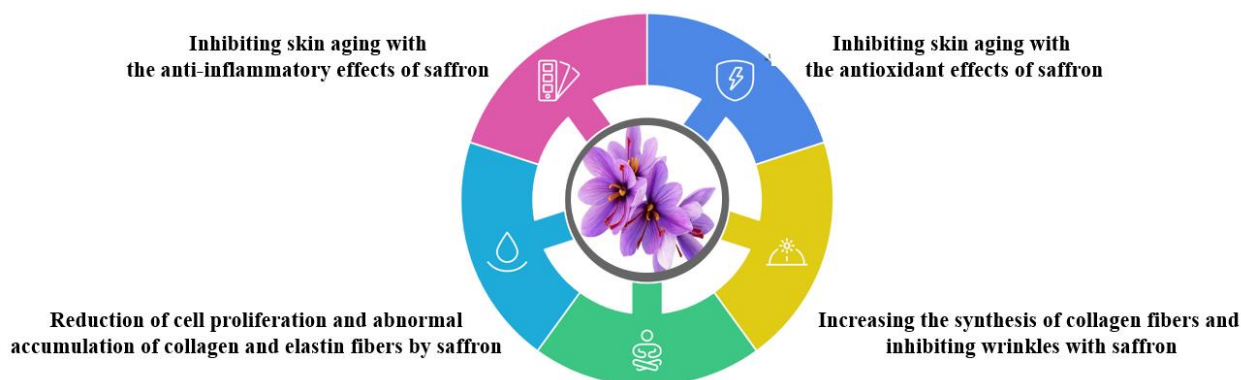
شکل ۲- مکانیسم اثر ضد پیری زعفران  
Figure 2- Mechanism of the anti-aging effect of saffron.

کلاژناز است. بنابراین سافرانال با اثر مهارری روی ماتریکس متالوپروتئیناز که مسئول پیری است و با افزایش پاکسازی رادیکال‌های آزاد به‌عنوان یک فرمولا سیون ضد پیری شناخته شد (Madan & Nanda, 2018). در مطالعه‌ای به‌منظور القای پیری نوری (photoaging) در پوست موش‌های ماده (نژاد ICR-SPF grade)، گروه‌های مختلف به‌مدت ۳، ۵، ۱۰، ۱۵، و ۲۰ دقیقه از فاصله ۱۰ سانتی‌متری پشت موش ۵ بار در هفته و به‌مدت ۶ هفته در معرض تابش UV قرار گرفتند، که سبب بیان بیش از حد متالوپروتئینازهای ماتریکس فعال (MMPS) شد، و

لایه‌های درم و اپیدرم پوست عمدتاً از الاستین و کلاژن ساخته شده‌اند و نفوذ اشعه فرابنفش (UV) به لایه‌های درم سبب افزایش تولید الاستاز، کلاژناز و هیالورونیداز می‌شود که با تخریب کلاژن، الاستین و هیالورونیک اسید، چین و چروک، افتادگی و سایر علائم پیری پوست ایجاد می‌گردد. در مطالعه‌ای نشان داده شد که در شرایط برون تنی سافرانال در غلظت  $22/7 \mu\text{g.ml}^{-1}$  دارای اثر آنتی‌اکسیدانی، در غلظت  $43/6 \mu\text{g.ml}^{-1}$  دارای اثر ضد الاستاز، در غلظت  $70 \mu\text{g.ml}^{-1}$  دارای اثر آنتی‌هیالورونیداز، و در غلظت  $9/4 \mu\text{g.ml}^{-1}$  دارای اثر آنتی

(ماتریکس متالوپروتئیناز-۲) را کاهش و با تنظیم بیان پروتئین ERK1.2 سبب مهار پیری پوست شد (Li et al., 2022). بر اساس مطالعات زعفران و ترکیبات فعال آن احتمالاً با اثر قوی آنتی اکسیدانی خود و تعدیل فعالیت مسیر سیگنالینگ NF-κB و مهار رها سازی مدياتورهای پیش التهابی توسط سلول‌ها به عنوان یک عامل جلوگیری از پیری پوست عمل می‌کنند (Fagot et al., 2018) (شکل ۳).

با تخریب فیبرهای کلاژن و الاستین سبب پیری پوست شد. تجویز موضعی زعفران در غلظت ml ۰/۳ میلی‌لیتر به‌ازای هر موش، ۳۰ دقیقه قبل از تماس با UV، سبب کاهش جریان خون میکروسیرکولاسیون پوست پشت موش، مهار چین و چروک و کاهش ضخامت پوست شد. همچنین پرولیفراسیون سلولی و تجمع غیر طبیعی فیبرهای کلاژن و الاستین را کاهش، محتوی کلاژن ۱ و ۳ پوست را افزایش، بیان پروتئین MMP<sup>2</sup>



شکل ۳- اثر محافظتی زعفران در برابر پیری پوست  
Figure 3- The protective effect of saffron against skin aging.

دنبال اکسیداسیون کانال، اختلالات شناختی در طول پیری ایجاد می‌گردد (Sesti et al., 2010). اگرچه مقادیر فیزیولوژیکی نیتریک اکساید اثر محافظت عصبی دارد، اما در صورت افزایش مقادیر آن به‌طور قابل توجهی سبب ایجاد سمیت عصبی می‌شود (Khazdair, 2024). همچنین، به‌دنبال افزایش سن با کاهش ذخیره اکسیژن میتوکندری، فسفوریلاسیون اکسیداتیو مختل می‌شود. به‌علاوه با اختلال عملکرد میتوکندری، کاهش سطوح انرژی و مرگ سلولی در مغز و سایر بافت‌ها ایجاد می‌گردد (Choudhary et al., 2024).

#### مغز

مغز غنی از لیپید و اسیدهای چرب غیراشباع چندانگانه است که به پراکسیداسیون حساس می‌باشند. با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در میتوکندری و بروز استرس اکسیداتیو، دژنراسیون بافت مغز و پیری ایجاد می‌گردد (Nanda & Madan, 2021). بنابراین، استرس اکسیداتیو یک فاکتور آسیب‌مهم در پیری مغز است. اکسیداسیون وابسته به سن در بسیاری از کانال‌های یونی نیز رخ می‌دهد و به‌دنبال افزایش سطح گونه‌های فعال اکسیژن در مغز، کانال‌های پتاسیمی مورد هدف آن‌ها قرار می‌گیرند و به

pErk/Erk و pAkt/Akt، سبب افزایش نسبت (Erk/MAPK) شد که توسط D-گالاکتوز کاهش یافته بود. همچنین سطوح کربوکسی متیل لیزین به‌عنوان یک محصول گلیکاسیون پیشرفته، و تشکیل مدياتورهای التهابی مغز از جمله NF-κB، TNF-α، p65، و اینترلوکین-1β را به‌طور معناداری در موش‌های درمان شده با کروسین کاهش داد و سبب افزایش عملکرد حافظه شد (Heidari et al., 2017). در مطالعه دیگری بر روی موش‌های مسن (C57BL/6J) نشان داده شد که به‌دنبال تجویز کروسین به موش‌ها به‌مدت چهار ماه، مهار استرس اکسیداتیو و افزایش انتشار اکسیژن توسط کروسین، سبب بازیابی فسفوریلاسیون اکسیداتیو، افزایش سطوح انرژی (ATP) و فرم اکسید شده نیکوتین امید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD<sup>+</sup>) در سلول‌های مغز شد که سبب به‌تویق انداختن پیری در مغز و سایر ارگان‌های حیاتی، بهبود رفتار حافظه، هماهنگی عصب-عضله در موش شد. در این مطالعه به‌دنبال تجویز کروسین بیان ژن‌های مربوط به فسفوریلاسیون اکسیداتیو در موش‌های مسن به موش‌های جوان نزدیک شد. بنابراین متعاقب بازیابی فسفوریلاسیون اکسیداتیو و وضعیت انرژی نرمال در سلول‌ها، سبب به تأخیر افتادن روند پیری و افزایش طول عمر موش‌ها شد (Choudhary et al., 2024). پیری مغز با زوال شناختی و نقص حافظه مشخص می‌شود که در نتیجه استرس اکسیداتیو و اختلال در عملکرد سیستم کولینرژیک است. به‌دنبال تجویز داخل صفاقی زعفران با دوز 60 mg.kg<sup>-1</sup> روزانه و به مدت 7 روز، عملکرد شناختی در موش‌های نر (Balb-c) بالغ 4 ماهه و پیر 20 ماهه، مورد بررسی قرار گرفت. در نتیجه بهبود یادگیری و حافظه در موش‌های درمان شده با زعفران همراه با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، کاهش فعالیت کاسپاز-3 و آنزیم استیل کولین استراز (AChE) در مغز موش‌ها مشاهده شد. بنابراین زعفران سبب افزایش شناخت شد که با قدرت آنتی‌اکسیدانی منحصر به فرد آن در

D-گالاکتوز یک عامل شناخته شده برای القای مدل پیری در سلول است. در یک مطالعه برون تنی مجاورت D-گالاکتوز با غلظت 200 mM، به مدت 48 ساعت با سلول‌های نوروبلاستوما انسانی (SH-SY5Y)، سبب القای پیری در سلول از طریق افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن، بیومارکر لیزوزومال پیری و بیان پروتئین پیری (کربوکسی متیل لیزین) شد. در این مطالعه به‌دنبال پیش‌درمانی سلول‌ها با کروسین در غلظت 500 μM کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن، بیومارکر لیزوزومال پیری و کربوکسی متیل لیزین مشاهده شد. این مطالعه نشان داد که کروسین با مهار تولید گونه‌های فعال اکسیژن درون سلولی و محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته که به‌عنوان مکانیسم‌های اصلی ایجاد پیری از طریق آسیب پروتئین‌ها می‌باشند، دارای اثر قوی ضد پیری می‌باشد (Heidari et al., 2018). در مطالعه دیگری، با تجویز D-گالاکتوز (400 mg.kg<sup>-1</sup>)، زیر جلدی، به مدت 56 روز، سبب القای مدل پیری در موش و ایجاد اختلال در عملکرد حافظه و یادگیری شد. D-گالاکتوز سبب افزایش سطح مالون دی‌آلدید و نیتریک اکساید و کاهش محتوی گلوپتاتین و فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، گلوپتاتین پراکسیداز در مغز موش شد که به‌دلیل کاهش بیان ژن‌های phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) و Akt protein kinase B (Akt) و phospho Erk1/2 (pErk 1/2) است. همچنین سطح مدياتورهای التهابی در مغز از جمله NF-κB، TNF-α، و اینترلوکین-1β افزایش یافت (Heidari et al., 2017). تجویز کروسین (300 mg.kg<sup>-1</sup>) داخل صفاقی، به مدت 56 روز، نقص عملکرد حافظه و اختلال سیناپسی ناشی از D-گالاکتوز را از طریق کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن، کاهش سطوح مالون دی‌آلدید و محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته، بهبود بخشید. اثر مهار کروسین روی استرس اکسیداتیو با فعال شدن مسیر سیگنالینگ Akt و MAPK (افزایش فعالیت مسیریهای PI3K/Akt و

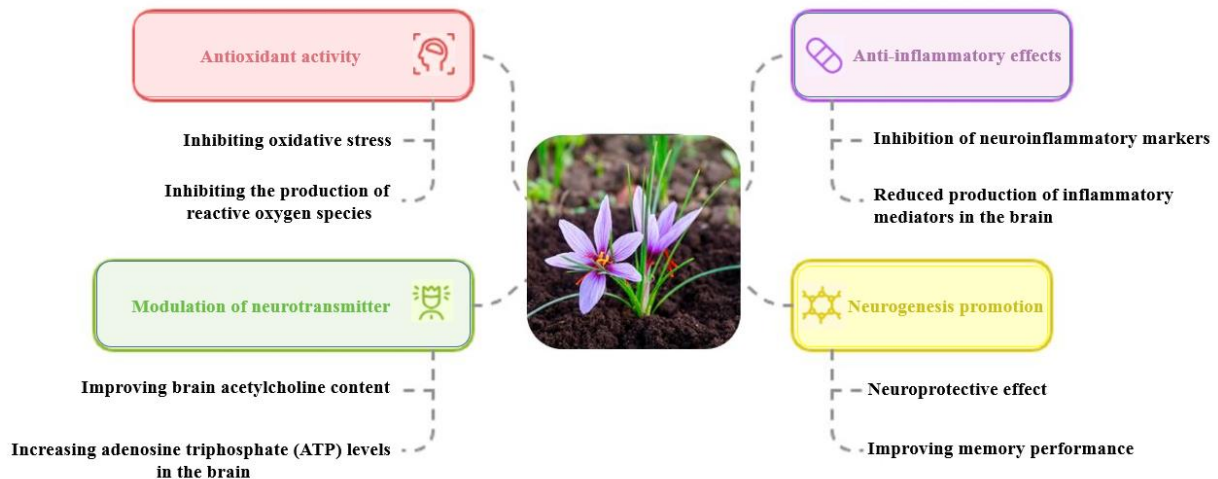
پراکسیداز، گلو تاتیون-S-ترانسفرز، گلو تاتیون ردوکتار و گلو تاتیون سبب بهبود سطح آنتی اکسیدانها و به دنبال آن کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و سطح مالون دی آلدئید در مغز موش شد. بنابراین کروسین با بهبود وضعیت استرس اکسیداتیو سبب مهار عملکرد مارکرهای التهاب عصبی شد. کروسین در دوز  $150 \text{ mg.kg}^{-1}$  سبب حفظ پتانسیل غشای عصبی شد و با مهار آنزیم استیل کولین استراز، محتوای استیل کولین را بهبود بخشید و سبب بهبود عملکرد میتوکندری نسبت به گروه کنترل از طریق بازیابی عملکرد آنزیمهای سیتوکروم اکسیداز-C و سیترات سنتتاز شد. علاوه بر این، بر اساس مشاهدات هیستوپاتولوژی مغز، کاهش قابل توجه آپوپتوز مرتبط با سن در گروه درمانی کروسین با دوز  $150 \text{ mg.kg}^{-1}$  مشاهده شد. این وقایع سلولی در نهایت با بهبود اثر شناختی سبب به تأخیر انداختن روند پیری در مغز موش شد (Krishnaswamy et al., 2020). در مطالعه‌ای نشان داده شد متعاقب پیری در هیپوکامپ رت‌های ماده مسن، سطح آنزیمهای آنتی‌اکسیدان مانند سوپراکسید دیسموتاز، گلو تاتیون پراکسیداز، کاتالاز و گلو تاتیون کاهش و سطوح مالون دی آلدئید و نیتریک اکساید افزایش یافت. درمان موش‌های مسن با عصاره اتانولی زعفران به مدت چهار هفته، سبب بهبود فعالیت آنزیمهای آنتی‌اکسیدان و کاهش سطوح مالون دی آلدئید و نیتریک اکساید در هیپوکامپ رت‌های مسن شد. بنابراین زعفران اثر محافظت عصبی قابل توجهی در محافظت از هیپوکامپ رت در برابر آسیب اکسیداتیو وابسته به سن نشان داد (Samarghandian et al., 2017).

بر اساس مطالعات انجام‌شده بر روی مغز و سلول‌های نوروبلاستوما، محققان نشان دادند که زعفران و ترکیبات فعال آن به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی عمل کرده و با افزایش سطح آنزیمهای آنتی‌اکسیدان سبب پاکسازی گونه‌های فعال اکسیژن و مهار پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو شد. همچنین با مهار مارکرهای التهاب عصبی، سبب کاهش تولید مدیاتورهای

ارتباط است و به نظر می‌رسد زعفران در پیشگیری و یا درمان بیماری‌های وابسته به سن مؤثر باشد (Papandreou et al., 2011). در مطالعه دیگری بیان شد که، عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن و حذف آن‌ها توسط سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان در بدن، سبب بروز پیری و بیماری‌های نروژنراتیو شد. در این مطالعه که بر روی موش‌های ۲، ۱۰ و ۲۰ ماهه، مشاهده شد که با افزایش سن سطح پراکسیداسیون لیپیدی افزایش و سطح گلو تاتیون و فعالیت آنزیمهای سوپراکسید دیسموتاز و گلو تاتیون-S-ترانسفرز در مغز موش‌های مسن کاهش یافت. در گروه موش‌های ۱۰ و ۲۰ ماهه تجویز سافرانال به صورت داخل صفاقی با دوز  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ، روزانه به مدت یک ماه انجام شد. نتایج نشان داد که سافرانال باعث بهبود سطح پراکسیداسیون لیپیدی و همچنین افزایش محتوای گلو تاتیون در مغز موش‌های ۱۰ و ۲۰ ماهه شد. علاوه بر این، سافرانال در موش‌های ۲۰ ماهه، فعالیت آنزیمهای سوپراکسید دیسموتاز و گلو تاتیون-S-ترانسفرز را بهبود بخشید. در نتیجه، سافرانال با بهبود سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان و مهار آسیب اکسیداتیو در برابر پیری مغز اثر محافظتی نشان داد (Samarghandian et al., 2015). بر اساس مطالعات، افزایش سن با استرس اکسیداتیو و تغییر عملکرد سیستم کولینرژیک و میتوکندری همراه است. در مطالعه‌ای اثر مکمل کروسین بر روی استرس اکسیداتیو، عملکرد میتوکندری و سیستم کولینرژیک در قشر مغز موش‌های میانسال ۱۵ ماهه بررسی شد. در این مطالعه مکمل کروسین با دوز  $50 \text{ mg.kg}^{-1}$  و  $150 \text{ mg.kg}^{-1}$  به صورت خوراکی و به مدت ۴۵ روز به موش تجویز شد. کروسین سبب کاهش نسبی در افزایش وزن بدن در طول دوره آزمایش شد و به طور قابل توجهی میزان تری گلیسیرید سرم را نسبت به گروه کنترل کاهش داد. همچنین آسیب ماکرومولکول‌ها و افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی به طور قابل توجهی در قشر مغز مهار شد. کروسین با افزایش فعالیت آنزیمهای سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلو تاتیون

جلوگیری از بیماری‌های مغزی مرتبط با افزایش سن در نظر گرفته می‌شوند (Heidari et al., 2017) (شکل ۴).

التهابی و در نهایت سبب مهار اپوپتوز و آسیب بافت مغز شد. همچنین با بهبود محتوای استیل کولین و عملکرد میتوکندری سبب بازیابی عملکرد مغز شد. به همین دلیل این ترکیبات جهت



شکل ۴- اثر محافظتی زعفران در عملکرد حافظه  
Figure 4- The protective effect of saffron on memory function.

و (Farahmand et al., 2013; Omidkhoda et al., 2020) در نهایت به دنبال پیری خطر ابتلا به بیماری‌های کبدی افزایش می‌یابد (Hunt et al., 2019). در مطالعه‌ای به دنبال تجویز D-گالاکتوز با دوز  $mg.kg^{-1}$  ۴۰۰ روزانه به صورت زیر جلدی، به مدت ۵۶ روز به موش، مدل پیری القا شد. D-گالاکتوز سطح مالون دی آلدهید و بیان نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS) را افزایش و محتوی گلوکاتیبون را کاهش داد. همچنین سطوح آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز، و آلکالین فسفاتاز افزایش یافت که نشان‌دهنده بروز آسیب کبدی است. کروسین در دوزهای  $mg.kg^{-1}$  ۷/۵، ۱۵ و ۳۰ به صورت داخل صفاقی به مدت ۵۶ روز تجویز شد که به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی سبب پاکسازی رادیکال‌های آزاد و مهار تولید بیش از حد

#### کبد

پیری یک فرآیند پیش‌رونده می‌باشد که با ایجاد استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز در سلول‌ها، سبب بروز اختلال در عملکرد کبد می‌شود (Omidkhoda et al., 2020). بر اساس مطالعات، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان از جمله سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتیبون-S-ترانسفراز که یک سیستم دفاعی مهم برای پاکسازی کبد از گونه‌های فعال اکسیژن است، با افزایش سن در کبد کاهش می‌یابد (Farahmand et al., 2013). همچنین در طول پیری تولید رادیکال آزاد و استرس اکسیداتیو در کبد افزایش می‌یابد و به دنبال افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و تولید بیش از حد مالون دی آلدهید در کبد، اختلال عملکرد کبد و افزایش سطوح آنزیم‌های کبدی (آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز، و آلکالین فسفاتاز) مشاهده می‌شود

### عملکرد بینایی

دژنراسیون ماکولای وابسته به سن (AMD) یک بیماری نورودژنراتیو شبکیه است که در مراحل اولیه با علائم درو سن (drusen) نرم بزرگ، هیپر / هیپوپیگمانتاسیون اپیتلیوم رنگ دانه شبکیه (RPE)، و از بین رفتن متوسط بینایی مرکزی همراه است. این بیماری در مرحله پایانی خود با آتروفی جغرافیایی RPE یا غشاهای نئوواسکولار زیر شبکیه مشخص می‌شود که منجر به اختلال شدید بینایی مرکزی می‌شود که یکی از دلایل اصلی کم بینایی شدید و غیرقابل برگشت در افراد مسن می‌باشد. بر اساس مطالعات به نظر می‌رسد این بیماری به دنبال افزایش عوامل اکسیداتیو و یا پیش التهابی و افزایش اکسیداسیون در ماکولا AMD رخ دهد (Koşar & Başer, 2020; Piccardi et al., 2012). همچنین، یکی دیگر از دلایل بروز AMD، کاهش جریان خون در شبکیه است (Xuan et al., 1999). عامل خطر اصلی برای گسترش دژنراسیون در ماکولا، افزایش سن است. این بیماری عامل از دست دادن بینایی به خصوص در افراد بالای ۵۰ سال در کشورهای توسعه یافته و بالای ۶۵ سال در کشورهای غربی است (Koşar & Başer, 2020).

در یک مطالعه طولی، مداخله‌ای باز و آگاهانه، ۲۹ بیمار در محدوده سنی ۸۵-۵۵ سال (۱۶ مرد و ۱۳ زن) با تشخیص AMD اولیه یک یا دو طرفه و دقت بینایی بیشتر از ۱۰/۳ انتخاب و تحت مطالعه قرار گرفتند (هیچ کدام از بیماران در طول مطالعه، دارویی که بر عملکرد ماکولا تأثیر بگذارد و یا با جذب کاروتنوئیدها تداخل داشته‌باشد، مصرف نمی‌کردند). بیماران مکمل خوراکی زعفران را با دوز ۲۰ میلی گرم در روز، به مدت ۱۵ ماه دریافت کردند و معاینات بالینی در ابتدای مطالعه و سپس هر سه ماه یکبار انجام شد. پس از گذشت سه ماه از مصرف مکمل، میانگین الکترورتینوگرافی فوکال و میانگین دقت بینایی در مقایسه با مقادیر پایه بهبود یافت و این تغییرات تا پایان دوره ثابت ماند. همه بیماران AMD نیز بهبود کیفیت بینایی خود را

محصولات پراکسیداسیون لیپیدی مانند مالون دی‌آلدید شد. همچنین کرو سین سبب کاهش میزان نیتریک اکساید سنتاز القایی شد که با فرایند پیری در ارتباط است. اثر محافظت کبدی کروسین در برابر D-گالاکتوز به صورت کاهش سطح آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز، و آلکالین فسفاتاز در کبد مشاهده شد. بنابراین کروسین به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی دارای اثر محافظت کبدی در برابر سمیت ناشی از D-گالاکتوز در موش شد (Omidkhoda et al., 2020).

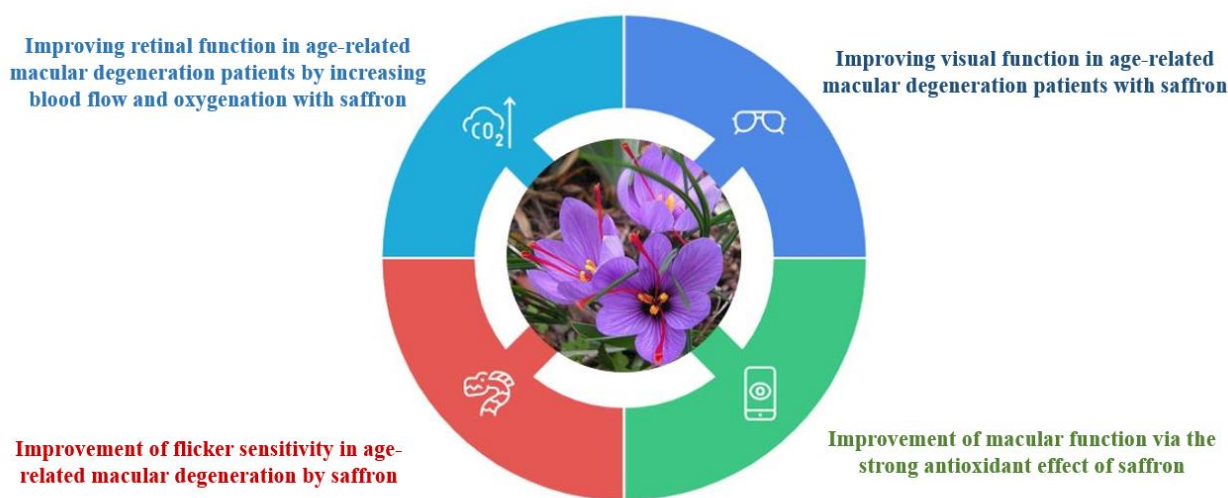
در مطالعه‌ای دیگر اثر درمانی سافرانال را به عنوان یک ترکیب ضد پیری با مهار آسیب اکسیداتیو در کبد موش‌های مسن نشان داده شد، در این مطالعه تغییر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، سطح پراکسیداسیون لیپیدی، و محتوی نیتریک اکساید در کبد موش‌های ۲، ۱۰ و ۲۰ ماهه بررسی شد. نتایج نشان داد که در موش‌های ۱۰ و ۲۰ ماهه در مقایسه با گروه کنترل (موش ۲ ماهه)، فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، و گلوکوتاتیون-S-ترانسفراز کاهش و سطح مالون دی‌آلدید و نیتریک اکساید افزایش یافت. سپس سافرانال به موش‌های ۱۰ و ۲۰ ماهه به صورت روزانه با دوز  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  به مدت یک ماه به صورت داخل صفاقی تجویز شد. سافرانال در موش‌های مسن با افزایش فعالیت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی سبب بازیابی فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، و گلوکوتاتیون-S-ترانسفراز شد و با کاهش رادیکال‌های آزاد سبب کاهش سطح مالون دی‌آلدید و محتوی نیتریک اکساید در کبد موش‌های مسن شد (Farahmand et al., 2013). بر اساس مطالعات درون تنی که تاکنون بر روی کبد انجام شده، ترکیبات فعال زعفران با تقویت عملکرد سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی و مهار آسیب اکسیداتیو در سلول‌ها، آسیب ناشی از افزایش سن را در کبد سرکوب کردند (Farahmand et al., 2013).

همچنین مکمل زعفران عملکرد بینایی را در بیماران مبتلا به AMD و همچنین بیمارانی که همزمان از مکمل‌های بیماری چشمی وابسته به سن استفاده می‌کردند، به‌طور متوسط بهبود بخشید. در این مطالعه نشان داده شد که مصرف مکمل زعفران در حفظ عملکرد شبکه‌ی افراد مبتلا به AMD مؤثر است، اما با توجه به ماهیت مزمن AMD، مصرف طولانی‌مدت مکمل، احتمالاً فواید بیشتری داشته‌باشد. مشابه مطالعات قبلی، در یک کارآزمایی آینده‌نگر، تصادفی، دو سوکور باز، اثر بخشی مصرف طولانی مدت زعفران خوراکی، به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی، در درمان AMD (خفیف تا متوسط) ارزیابی شد. ۹۳ بیمار بالای ۵۰ سال با AMD خفیف / متوسط و بینایی بیشتر از ۲۰/۷۰ معادل اسنلن حداقل در یک چشم به مطالعه وارد شدند (در صورت مشاهده ضایعات بینایی یا بیماری گوارشی قابل توجه که مانع جذب دارو شود، بیمار از مطالعه حذف شد). به شرکت کنندگان مکمل خوراکی زعفران (۲۰ میلی گرم در روز، به‌مدت ۱۲ ماه) داده شد. بیمارانی که مکمل بیماری‌های چشم وابسته به سن یا مکمل‌های مشابه مصرف می‌کردند، مصرف خود را در طول مطالعه ادامه دادند. در پایان مطالعه مکمل زعفران تا حدی سبب بهبود نسبی پاسخ الکترورتینوگرافی مولتی فوکال در بیماران AMD شد. از لحاظ آماری بین افرادی که مکمل بیماری‌های چشم وابسته به سن یا مکمل‌های مشابه دریافت می‌کردند، با سایر بیماران تفاوت معناداری مشاهده نشد. با توجه به ماهیت مزمن AMD، احتمالاً مصرف طولانی‌مدت مکمل، فواید بیشتری دارد (Broadhead et al., 2024). گروه دیگری از محققان مطالعه تصادفی دو سوکور، دارای گروه شاهد دارونما، به‌منظور بررسی اثر بخشی مکمل زعفران در یک دوره شش ماهه انجام دادند. شصت بیمار مبتلا به AMD مرطوب یا خشک به‌طور تصادفی برای دریافت زعفران خوراکی با دوز ۳۰ میلی گرم در روز یا مکمل دارونما به‌مدت ۶ ماه تقسیم شدند. بیماران در صورت ابتلا به بیماری آب‌مروراید، گلوکوم، کدورت قرنیه،

گزارش کردند. بنابراین، اثر آنتی‌اکسیدانی مکمل زعفران سبب بهبود پایدار و طولانی مدت عملکرد ماکولای چشم نسبت به سطح پایه در طول دوره درمان شد (Piccardi et al., 2012). در یک مطالعه بالینی دیگر مشابه مطالعه قبلی، ۲۵ بیمار در محدوده سنی ۶۰-۷۰ سال (۱۲ مرد و ۱۳ زن) با تشخیص AMD اولیه دو طرف (دروسن نرم، نواحی هیپرپیگمنتاسیون وابسته به دروسن، یا نواحی هیپوپیگمنتاسیون اپیتلیوم رنگ دانه شبکه‌ی مرتبط با دروسن، و بدون مشاهده عروق مشیمیه) انتخاب شدند. به بیماران به صورت تصادفی مکمل خوراکی زعفران با دوز ۲۰ میلی گرم در روز و یا مکمل دارونما به‌مدت ۳ ماه داده شد. الکترورتینوگرافی فوکال و یافته‌های بالینی در ابتدا و پایان مطالعه نشان داد که مصرف زعفران سبب افزایش دامنه تطبیق الکترورتینوگرافی فوکال در مقایسه با مقادیر پایه و گروه دریافت کننده مکمل دارونما شد. همچنین آستانه الکترورتینوگرافی فوکال پس از مصرف مکمل زعفران نسبت به حالت پایه کاهش یافت. بنابراین، مصرف کوتاه مدت مکمل زعفران با خاصیت آنتی‌اکسیدانی سبب بهبود عملکرد شبکه‌ی و حساسیت فلیکر شبکه‌ی در AMD اولیه شد (Falsini et al., 2010). همچنین یک مطالعه بالینی دو سوکور با گروه شاهد تصادفی روی ۱۰۰ نفر بیمار بالای ۵۰ سال، با AMD خفیف تا متوسط و بینایی بیشتر از ۲۰/۷۰ معادل اسنلن حداقل در یک چشم انجام شد (معیار خروج از مطالعه: ایجاد ضایعات بینایی و یا بیماری گوارشی قابل توجه که سبب اختلال در جذب شود). به یک گروه روزانه ۲۰ میلی گرم مکمل زعفران و گروه دیگر دارونما به‌مدت ۳ ماه به صورت خوراکی تجویز شد. افرادی که در زمان شروع مطالعه از مکمل‌های بیماری چشمی وابسته به سن استفاده می‌کردند، همچنان در طول مطالعه مصرف خود را ادامه دادند. نتایج نشان داد که میانگین بهترین دید اصلاح شده بهبود یافت و تأخیر میانگین ادغام الکترورتینوگرافی مولتی فوکال در گروه دریافت کننده مکمل زعفران، در مقایسه با گروه دارونما کاهش یافت.

ماه سبب بروز تغییرات آماری معناداری در OCT و ERG ماکولای بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولای وابسته به سن مرطوب یا خشک شد و منجر به بهبود میان مدت و قابل توجهی در عملکرد شبکه در بیماران مبتلا به AMD شد. در این مطالعه نشان داده شد که خواص محافظت عصبی زعفران و یا عملکرد آن بر روی سلول‌های اپیتلیال رنگ دانه شبکه نقش مهمی در کاهش ضخامت ماکولا در گروه درمانی زعفران داشت (Lashay et al., 2016). همچنین طبق مطالعات انجام‌شده، یکی دیگر از دلایل بروز AMD، کاهش جریان خون در شبکه است و کروسین با افزایش جریان خون و بهبود اکسیژن رسانی و مواد مغذی، سبب بهبود عملکرد شبکه می‌شود و به‌عنوان یک روش درمانی در برابر این بیماری است (Xuan et al., 1999) (شکل ۵).

علائم بیماری شبکه یا عصب بینایی به‌غیر از AMD یا بیماری سیستمیک از مطالعه حذف شدند. به‌منظور بررسی وضعیت بیمار تست‌های توموگرافی انسجام نوری (OCT)، الکترورتینوگرافی (ERG)، آنژیوگرافی فلورسین و تست قدرت بینایی در ابتدا درمان و سپس در ماه‌های ۳ و ۶ پس از شروع درمان انجام شد. نتایج نشان داد که شش ماه پس از درمان از نظر آماری کاهش معناداری در نتایج OCT در گروه AMD خشک مشاهده نشد، اگرچه سه ماه پس از درمان افزایش آماری معناداری در نتایج ERG بین گروه‌ها مشاهده شد. همچنین کاهش آماری معناداری در نتایج OCT بین گروه‌ها با گروه AMD مرطوب مشاهده شد. همچنین افزایش معناداری در نتایج ERG بین گروه‌ها با AMD مرطوب سه ماه پس از درمان مشاهده شد که این تغییرات در ماه ششم پس از درمان کاهش یافت. مصرف زعفران به‌مدت ۶



شکل ۵- اثر محافظتی زعفران بر عملکرد بینایی  
Figure 5- The protective effect of saffron on visual function.

منظور بررسی اثر زعفران و ترکیبات فعال آن بر روی عملکرد بینایی نشان داده شد که مصرف کوتاه مدت و یا طولانی مدت این آنتی‌اکسیدان‌ها سبب محافظت در برابر بروز AMD می‌

به‌طور کلی زعفران و ترکیبات فعال آن به‌دلیل داشتن اثر قوی آنتی‌اکسیدانی برای اهداف مختلفی مورد استفاده قرار می‌گیرند. بر اساس مطالعات بالینی انجام‌شده توسط محققان به

بنابراین اختلال پیش‌رونده در سطح ژنومی، سلولی، بافتی، و اندام‌ها، سبب بروز بیماری‌های مختلف در افراد مسن و در نهایت مرگ می‌شود. زعفران و ترکیبات فعال آن به دلیل اثر آنتی‌اکسیدان قوی و مهار استرس اکسیداتیو، سبب تثبیت غشای سلول و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب اکسیداتیو DNA می‌شوند. همچنین به دنبال مهار آپوپتوز و التهاب، دارای خواص ضد پیری می‌باشند و از بروز بیماری‌های ناشی از افزایش سن در پوست، مغز، کبد، کلیه و چشم جلوگیری می‌کنند. مطالعات انجام شده در زمینه اثر درمانی زعفران و ترکیبات فعال آن در برابر پیری بسیار محدود می‌باشد اما احتمالاً این ترکیبات دارای پتانسیل افزایش طول عمر و بهبود بیماری‌های مرتبط با پیری می‌باشند.

شود. احتمالاً آنتی‌اکسیدان‌ها سبب افزایش سطح محافظت توسط آنتی‌اکسیدان‌های شبکه شده، و سبب بهبود عملکرد گیرنده‌های نوری آسیب‌دیده، اما همچنان زنده می‌گردند. مکمل آنتی‌اکسیدانی ممکن است در مراحل اولیه بیماری بر عملکرد ماکولا تأثیر بگذارند و از گسترش آن به پیشرفته‌ترین مرحله AMD جلوگیری کنند (Falsini et al., 2010).

## نتیجه‌گیری

به‌طور کلی پیری با بروز اختلال در فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلف بدن از جمله اختلال در عملکرد سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان، عملکرد سیستم ایمنی و میتوکندری، و همچنین پاسخ التهابی نامنظم، عدم تعادل آپوپتوز و اتوفازی همراه است.

## منابع

- Baird, L., & Yamamoto, M. (2020). The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway. *Molecular & Cellular Biology*, 40 (13), 1-23. <https://doi.org/10.1128/mcb.00099-20>.
- Booth, L. N., & Brunet, A. (2016). The aging epigenome. *Molecular Cell*, 62 (5), 728-744. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.013>.
- Broadhead, G. K., Grigg, J., McCluskey, P. J., Hong, T., Schlub, T. E., Chu, E., & Chang, A. A. (2024). Saffron therapy for the ongoing treatment of age-related macular degeneration. *British Medical Journal Open Ophthalmology*, 9 (1), 1-7. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2023-001399>.
- Campa, M., & Baron, E. J. C. (2018). Anti-aging effects of select botanicals: Scientific evidence and current trends. *Cosmetics*, 5 (3), 1-15.
- Cerdá-Bernad, D., Valero-Cases, E., Pastor, J. J., & Frutos, M. J. (2022). Saffron bioactives crocin, crocetin and safranal: effect on oxidative stress and mechanisms of action. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 62 (12), 3232-3249. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1864279>.
- Choudhary, S., Kumar, V., Sharma, K., Gour, A., Sahrawat, A., Jotshi, A., Manhas, D., Nandi, U., Bharate, S., Ahmed, Z., & Kumar, A. (2024). Crocetin delays brain and body aging by increasing cellular energy levels in aged C57BL/6J mice. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 7 (10), 3017-3033. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.4c00151>.
- Damayanti, G. S., & Riyanto, P. (2023). Literature review: The role of saffron (*Crocus sativus* L) in cosmetic dermatology. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 12 (6), 375-382.
- Fagot, D., Pham, D. M., Laboureau, J., Planel, E., Guerin, L., Nègre, C., Donovan, M., & Bernard, B. A. (2018). Crocin, a natural molecule with potentially beneficial effects against skin aging. *International Journal of Cosmetic Science*, 40 (4), 388-400. <https://doi.org/10.1111/ics.12472>.
- Falsini, B., Piccardi, M., Minnella, A., Savastano, C., Capoluongo, E., Fadda, A., Balestrazzi, E., Maccarone, R., & Bisti, S. (2010). Influence of saffron supplementation on retinal flicker sensitivity in early age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51 (12), 6118-6124. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4995>.
- Farahmand, S. K., Samini, F., Samini, M., & Samarghandian, S. (2013). Safranal ameliorates antioxidant enzymes and suppresses lipid peroxidation and nitric oxide formation in aged male rat liver. *Biogerontology*, 14 (1), 63-71. <https://doi.org/10.1007/s10522-012-9409-0>.
- García-Blázquez, A., Moratalla-López, N.,

- Lorenzo, C., Salinas, M. R., & Alonso, G. L. (2021). Effect of *Crocus sativus* L. stigmas microwave dehydration on picrocrocin, safranal and crocetin esters. *Foods*, 10 (2), 1-13. <https://doi.org/10.3390/foods10020404>.
- Gharib, S. A., Archirel, P., Adjei, D., Belloni, J., & Mostafavi, M. (2023). Unveiling the intimate mechanism of the crocin antioxidant properties by radiolytic analysis and molecular simulations. *Antioxidants*, 12 (6), 1-23. <https://doi.org/10.3390/antiox12061202>.
- Guo, Z. L., Li, M. X., Li, X. L., Wang, P., Wang, W. G., Du, W. Z., Yang, Z. Q., Chen, S. F., Wu, D., & Tian, X. Y. (2021). Crocetin: A systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 1-28. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.745683>.
- Heidari, S., Mehri, S., & Hosseinzadeh, H. (2017). Memory enhancement and protective effects of crocin against D-galactose aging model in the hippocampus of Wistar rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20 (11), 1250-1259. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2017.9541>.
- Heidari, S., Mehri, S., Shariaty, V., & Hosseinzadeh, H. (2018). Preventive effects of crocin on neuronal damages induced by D-galactose through AGEs and oxidative stress in human neuroblastoma cells (SH-SY5Y). *Journal of Pharmacopuncture*, 21 (1), 18-25. <https://doi.org/10.3831/kpi.2018.21.003>.
- Hunt, N. J., Kang, S. W. S., Lockwood, G. P., Le Couteur, D. G., & Cogger, V. C. (2019). Hallmarks of aging in the liver. *Computational & Structural Biotechnology Journal*, 17, 1151-1161. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.07.021>.
- Khazdair, M. R. (2024). *Crocus sativus* (Saffron): A potential multifunctional therapeutic agent for neurodegenerative disorders. *Journal of Biomedical Research*, 38 (0), 1-3. <https://doi.org/10.7555/jbr.38.20240131>.
- Kim, J. S. (2001). Mechanism of aging and prevention. *Immune Network*, 1 (2), 104-108.
- Korrapati, C., Yaraladdi, A. B., Vaddi, H., & Raghavan, R. (2024). Applications of the saffron European kitchen spice *Crocus sativus*. *IGI Global*, 98-127. <https://doi.org/10.4018/979-8-3693-1986-4.ch005>
- Koşar, M., & Başer, K. H. C. (2020). Beneficial effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in ocular diseases. *Saffron*, 155-161. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818462-2.00013-9>
- Krishnaswamy, V. K. D., Alugoju, P., & Periyasamy, L. (2020). Effect of short-term oral supplementation of crocin on age-related oxidative stress, cholinergic, and mitochondrial dysfunction in rat cerebral cortex. *Life Sciences*, 263, 118545. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118545>.
- Lashay, A., Sadough, G., Ashrafi, E., Lashay, M., Movassat, M., & Akhondzadeh, S. (2016). Short-term outcomes of saffron supplementation in patients with age-related macular degeneration: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Medical Hypothesis Discovery & Innovation in Ophthalmology*, 5 (1), 32-38.
- Li, Q., Liu, L., Jiang, S., Xu, Z., Lin, S., Tong, Y., & Wang, P. (2022). Optimization of the saffron compound essence formula and its effect on preventing skin photoaging. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21 (3), 1251-1262. <https://doi.org/10.1111/jocd.14211>.
- Madan, K., & Nanda, S. (2018). In-vitro evaluation of antioxidant, anti-elastase, anti-collagenase, anti-hyaluronidase activities of safranal and determination of its sun protection factor in skin photoaging. *Bioorganic Chemistry*, 77, 159-167. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.030>.
- Maggi, M. A., Consonni, R., Cagliani, L. R., Prestipino, G., Bisti, S., & Picco, C. (2023). Saffron and retinal neurodegenerative diseases: Relevance of chemical composition. *Journal of Anatomy*, 243 (2), 265-273. <https://doi.org/10.1111/joa.13722>.
- Martí, M., Diretto, G., Aragonés, V., Frusciante, S., Ahrazem, O., Gómez-Gómez, L., & Daròs, J. A. (2020). Efficient production of saffron crocins and picrocrocin in *Nicotiana benthamiana* using a virus-driven system. *Metabolic Engineering*, 61, 238-250. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2020.06.009>.
- Mohammadi, E., Mehri, S., Badie Bostan, H., & Hosseinzadeh, H. (2018). Protective effect of crocin against d-galactose-induced aging in mice. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 8 (1), 14-23.
- Mzabri, I., Addi, M., & Berrichi, A. (2019). Traditional and modern uses of saffron (*Crocus sativus*). *Cosmetics*, 6 (4), 1-11.
- Nanda, S., & Madan, K. (2021). The role of Safranal and saffron stigma extracts in oxidative stress,

- diseases and photoaging: A systematic review. *Heliyon*, 7 (2), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06117>.
- Omidkhoda, S. F., Mehri, S., Heidari, S., & Hosseinzadeh, H. (2020). Protective effects of crocin against hepatic damages in D-galactose aging model in rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 19 (3), 440-450. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.15022.12825>.
- Papandreou, M. A., Tsachaki, M., Efthimiopoulos, S., Cordopatis, P., Lamari, F. N., & Margariti, M. (2011). Memory enhancing effects of saffron in aged mice are correlated with antioxidant protection. *Behavioural Brain Research*, 219 (2), 197-204. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.007>.
- Piccardi, M., Marangoni, D., Minnella, A. M., Savastano, M. C., Valentini, P., Ambrosio, L., Capoluongo, E., Maccarone, R., Bisti, S., & Falsini, B. (2012). A longitudinal follow-up study of saffron supplementation in early age-related macular degeneration: sustained benefits to central retinal function. *Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 2012, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2012/429124>.
- Remigante, A., Spinelli, S., Basile, N., Caruso, D., Falliti, G., Dossena, S., Marino, A., & Morabito, R. (2022). Oxidation stress as a mechanism of aging in human Erythrocytes: Protective effect of Quercetin. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (14), 1-15. <https://doi.org/10.3390/ijms23147781>.
- Revelou, P. K., Kougiannou, E., Xagoraris, M., Evangelaras, H., Papadopoulos, G. K., Kanakis, C. D., Strati, I. F., Pappas, C. S., & Tarantilis, P. A. (2023). Optimization of a solid-phase extraction procedure for the separation of picrocrocin and crocins from saffron extract. *Compounds*, 3 (1), 233-243.
- Rios, J. L., Recio, M. C., Giner, R. M., & Manez, S. (1996). An update review of saffron and its active constituents. *Phytotherapy Research*, 10 (3), 189-193.
- Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., Borji, A., & Farkhondeh, T. (2016). Effect of crocin on aged rat kidney through inhibition of oxidative stress and proinflammatory state. *Phytotherapy Research*, 30 (8), 1345-1353. <https://doi.org/10.1002/ptr.5638>.
- Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., & Samini, F. (2015). Preventive effect of safranal against oxidative damage in aged male rat brain. *Experimental Animals*, 64 (1), 65-71. <https://doi.org/10.1538/expanim.-0027-14>.
- Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., Samini, F., & Farkhondeh, T. (2017). The role of saffron in attenuating age-related oxidative damage in rat hippocampus. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*, 8 (3), 183-189. <https://doi.org/10.2174/2212798409666170529073601>.
- Samarghandian, S., Farkhondeh, T., & Zeinali, T. (2020). *Crocus sativus* L. (saffron) extract antioxidant potential and use in aging. *Aging*, 193-200. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818698-5.00019-5>.
- Sesti, F., Liu, S., & Cai, S. Q. (2010). Oxidation of potassium channels by ROS: a general mechanism of aging and neurodegeneration? *Trends in Cell Biology*, 20 (1), 45-51. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2009.09.008>.
- Shahi, T., Assadpour, E., & Jafari, S. M. (2016). Main chemical compounds and pharmacological activities of stigmas and tepals of 'red gold'; saffron. *Trends in Food Science & Technology*, 58, 69-78.
- Song, L., & Zhang, S. (2023). Anti-aging activity and modes of action of compounds from natural food sources. *Biomolecules*, 13 (11), 1-56. <https://doi.org/10.3390/biom13111600>.
- Xiao, L., Sun, R., Han, Y., Xia, L., Lin, K., Fu, W., Zhong, K., & Ye, Y. (2024). NAMPT-NAD(+) is involved in the senescence-delaying effects of saffron in aging mice. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 27 (3), 1-12. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12411>.
- Xuan, B., Zhou, Y. H., Li, N., Min, Z. D., & Chiou, G. C. (1999). Effects of crocin analogs on ocular blood flow and retinal function. *Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics*, 15 (2), 143-152. <https://doi.org/10.1089/jop.1999.15.143>.
- Yang, H., Fang, B., Wang, Z., Chen, Y., & Dong, Y. (2023). The timing sequence and mechanism of aging in endocrine organs. *Cells*, 12 (7), 1-18. <https://doi.org/10.3390/cells12070982>.
- Zhao, J., Han, Z., Ding, L., Wang, P., He, X., & Lin, L. (2024). The molecular mechanism of aging and the role in neurodegenerative diseases. *Heliyon*, 10 (2), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24751>.