Journal of Saffron Research (semi-annual)

Vol. 12, No. 1, Spring & summer, 2024

p. 168-181

http://dx.doi.org/10.22077/jsr.2025.8483.1252

Review Article

Investigating the Effect of Saffron (*Crocus sativus* L.) and Its Active Compounds on Enhancing Sleep Quality in Adults: A Narrative Review

Samira Ali*

PhD graduate in Crop Physiology from the College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Tehran, Iran & MSc student in Clinical Psychology at the Non-Profit Naser Khosrow Institute in Saveh, Saveh, Iran.

*Corresponding author: *samiraali.135061@gmail.com*

Received 25 November 2024; Accepted 17 January 2025

Extended Abstract

Introduction: Saffron (*Crocus sativus* L.) is a medicinal plant with a long history, recognized for its anti-inflammatory, antioxidant, and antidepressant properties. Historically, this plant has been used in traditional medicine in Iran and other Asian countries as an effective treatment for various ailments. One of saffron's notable attributes is its impact on sleep quality and mental health. Recent research has demonstrated that the active compounds in saffron, particularly crocin and safranal, may play an essential role in improving sleep quality. This study aims to explore and analyze the effects of saffron on sleep quality in adults. Sleep disorders are a prevalent issue in modern societies, which can have significant negative effects on both physical and mental health. These disorders may arise from various factors, including stress, anxiety, depression, and hormonal imbalances. As a result, the use of sleep-inducing medications and chemical analgesics has become a common approach to managing these issues, although these drugs may cause side effects and dependency. Consequently, there is a growing interest in natural and low-risk treatments, such as the use of medicinal plants, especially saffron, as a suitable alternative for addressing sleep disorders. The aim of this study is to investigate and analyze the effects of saffron on sleep quality in adults.

Materials and Methods: This study was conducted as a systematic review of the available literature from reputable databases such as PubMed, Google Scholar. Keywords such as "saffron," "crocin," "safranal," "sleep quality," "sleep disorders," were used for data collection. Articles published between 2014 and 2024 in English were evaluated. Only studies that investigated the effects of saffron on sleep quality in adults were included in this review. These studies consisted of randomized controlled

trials, cross-sectional studies, and correlational studies that directly addressed saffron's effects on sleep. In the evaluation of the results, particular attention was given to various sleep parameters, including sleep onset latency, sleep duration, and sleep quality based on scales such as the "Pittsburgh Sleep Quality Index" (PSQI) and the "Insomnia Severity Index" (ISI). Additionally, the impact of saffron on anxiety and depression, which can indirectly affect sleep, was also reviewed.

Results and Discussion: The results of this review suggest that saffron and its active compounds, particularly crocin and saffranal, have significant positive effects on improving sleep quality in adults. In most of the clinical trials examined, saffron consumption led to a reduction in sleep onset latency and an increase in total sleep duration. Based on the review of studies, the appropriate amount of consumption of these compounds is suggested between 28-30 mg per day. Crocin, a carotenoid found in saffron, is recognized as an antioxidant and anti-inflammatory agent that can have positive effects on the central nervous system. This compound can improve sleep by regulating neurotransmitter levels such as gamma-aminobutyric acid (GABA) and serotonin. Furthermore, safranal, another active compound in saffron, is known as an inhibitor of oxidative enzymes and has antidepressant properties, which may indirectly enhance sleep quality by alleviating anxiety and depression. Research has also shown that saffron may influence melatonin, a hormone that plays a key role in regulating the sleep-wake cycle. Studies have indicated that saffron supplementation increases blood melatonin levels, which can contribute to improved sleep, particularly in individuals suffering from insomnia or sleep disturbances caused by hormonal changes. Additionally, saffron has been shown to significantly reduce cortisol levels, the stress hormone, which can further improve sleep quality. Comparative studies have demonstrated that saffron is effective in improving sleep without causing significant side effects, making it a preferable option compared to conventional sleep medications.

Conclusion: The findings of this study suggest that saffron, due to its active compounds such as crocin and safranal, may serve as an effective and natural remedy for improving sleep quality in adults. Its effects on the central nervous system, melatonin regulation, and reduction of cortisol levels are some of the primary mechanisms underlying its sleep-enhancing properties. Given its positive influence on anxiety and depression, saffron could be particularly beneficial in treating sleep disorders associated with psychological issues. However, to confirm and extend these results, further large-scale and long-term studies are needed. Additionally, investigating the potential side effects of saffron and its interactions with other medications, especially in individuals with specific health conditions, should be a priority for future research. Ultimately, saffron, as a natural and low-risk treatment, could become an effective and appealing option for improving sleep quality and promoting mental health.

Conflict of Interest: The author declare no potential conflict of interest related to the work.

Keywords: Crocin, Safranal, Sleep disorders, Saffron.

نشریه پژوهش‌های زعفران (دو فصلنامه)
جلد دوازدهم، شماره اول، بهار و تابستان ۱۴۰۳
شماره صفحه: ۱۸۱ -۱۶۸
http://dx.doi.org/10.22077/jsr.2025.8483.1252

مقاله مروری

بررسی اثر زعفران (*Crocus sativus* L.) و ترکیبات موثره آن بر بهبود کیفیت خواب در بزرگسالان: مرور روایتی

سمیرا علی*
دانش آموخته دکترای فیزیولوژی گیاهان زراعی پردیس کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران، تهران، ایران و دانشجوی کارشناسی ارشد روانشناسی بالینی موسسه غیرانتفاعی ناصر خسرو ساوه، ساوه، ایران.

*نویسنده مسئول: *samiraali.135061@gmail.com*

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۰۵؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۸

چکیده

اختلالات خواب به عنوان یکی از شایع‌ترین شکایت‌های عصر حاضر، به طور قابل توجهی بر عملکرد شناختی و کیفیت زندگی افراد تأثیرگذار است. پژوهش حاضر با هدف بررسی اثرات زعفران و ترکیبات فعال آن بر بهبود کیفیت خواب طراحی شده است. جهت نیل به این هدف، جستجوی گسترده‌ای در پایگاه اطلاعاتی PubMed در بازه زمانی ۱۰ ساله (۲۰۱۴ تا ۲۰۲۴) صورت پذیرفت. واژه‌های کلیدی مورد استفاده زعفران و خواب"، "کیفیت خواب و زعفران"، "کروسین و خواب"، زعفران و "اختلالات خواب"بود. معیار ورود شامل مقالاتی بود که در زمینه اثر زعفران و ترکیبات آن بر بهبود اختلالات خواب و امکان دسترسی به متن کامل بوده است. مقالاتی که فقط چکیده را شامل می‌شدند و یا به زبان غیر انگلیسی نگارش شده بودند به عنوان معیار خروج در نظر گرفته شدند. نتایج این مرور متون مرتبط با موضوع، حاکی از بهبود کیفیت خواب با مصرف ترکیبات زعفران (کروسین و سافرانال) بود. مکانیسم‌های بالقوه اثر زعفران بر اساس مطالعات مرتبط با اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی آن بر خواب بود. هم چنین زعفران با افزایش هورمون ملاتونین در بهبود کیفیت خواب تاثیر گذار است. کروسین و سافرانال، موجب افزایش مدت خواب غیر حرکات سریع شده است. هم چنین زعفران بر سیستم‌های سروتونرژیک، گلوتاماترژیک و گاما-آمینوبوتیریک اسید (GABA) که در خواب و بی‌خوابی دخیل هستند نقش دارد. بر اساس مرور مطالعات، میزان مناسب مصرف این ترکیبات بین ۳۰-۲۸ میلی گرم در روز پیشنهاد گردیده است.

واژه‌های کلیدی: اختلالات خواب، زعفران سافرانال،کروسین.

مقدمه

خواب، یک فرآیند بیولوژیکی بنیادی در سلامت انسان است. در طول خواب، بدن انسان انرژی ذخیره می‌کند، بافت‌ها را ترمیم می‌کند، منابع انرژی را بازیابی می‌کند و سازگاری‌های متابولیکی و ایمنی را توسعه می‌دهد (Grandner&Fernandez, 2021). در سطح محیطی، عواملی مانند شرایط زندگی، برنامه‌های کاری، و هنجارهای فرهنگی حاکم نیز بر خواب تأثیر می‌گذارند. ترکیب ژنتیکی، باورها، نگرش‌ها و رفتارهای هر فرد عوامل اصلی تعیین‌کننده الگوهای خواب او هستند (Grandner, 2020). کیفیت پایین خواب پیامدهای سلامتی قابل توجهی دارد زیرا می‌تواند تأثیر منفی بر سلامت روحی و جسمی داشته باشد و عملکرد روزانه را مختل کند (Stevner et al.,2019). داده‌های نظرسنجی مرکز جهانی خواب فیلیپس در سال ۲۰۲۱ نشان می‌دهند که اختلالات خواب مشکلی است که تا کنون به درستی تشخیص داده نشده و کنترل آن در سراسر جهان ضعیف است. در آمریکا تنها ۵۵٪ از بزرگسالان کاملاً یا تا حدودی از خواب خود راضی بودند. اکثریت بزرگسالان به طور متوسط ۱/۲ ساعت کمتر از مقدار توصیه شده می‌خوابند (۶/۸ ساعت در مقابل ۷–۹ ساعت) و هشت نفر از هر ده نفر می‌خواهند کیفیت خواب خود را بهبود بخشند، اما کمتر از نیمی از آن‌ها (۴۰٪) برای این کار با یک متخصص بهداشت مشورت کرده‌اند (Koninklijke Philips, 2024). با توجه به ماهیت چند عاملی خواب و اینکه اختلالات خواب می‌توانند در صورت تشخیص صحیح با موفقیت مدیریت شوند، مداخلات متعددی برای بهبود کیفیت خواب انجام شده است که یکی از آنها مداخلات تغذیه‌ای است، مکمل‌هایی که از گیاهان یا عصاره‌های گیاهی مشتق شده‌اند به طور بالقوه جنبه‌های مختلف کیفیت خواب را بهبود می‌بخشند. اثر گیاهان دارویی مختلف بر درمان مشکلات خواب مطالعه شده است (Shinjyo et al.,2020). زعفران یکی از مهم ترین گیاهان دارویی کاربردی می‌باشد که در کشور ایران دارای سابقه تاریخی مستند بوده و برخی از محققین منشأ این گیاه را ایران معرفی کرده‌اندبنابر گزارشات علمی این گیاه از ۱۵۰۰ تا ۲۵۰۰ سال قبل از میلاد در ایران کشت می‌شده است و احتمالاً از ایران، آسیای صغیر به هند، چین و همچنین یونان و شرق اروپا گسترش یافته است (Amiriyan et al., 2021). در برخی منابع رویشگاه اولیه زعفران در دامنه کوه‌های زاگرس و به ویژه ناحیه الوند در ایران ذکر شده است. زعفران خوراکی در ایران در زمان‌های باستان در منطقه خراسان جنوبی کشت داده می شد (Hoseinzadeh &Modi, 2022). ترکیبات زعفران به عنوان جایگزینی درمانی برای اختلالات خواب پیشنهاد شده است. کلاله زعفران معمولاً برای بی‌خوابی و اضطراب در طب سنتی استفاده می شود (Mollazadeh et al., 2015). علاوه بر این، زعفران و ترکیبات فعال آن، کروسین و سافرانال، با افزایش مدت خواب غیر حرکات سریع (NREM) و کاهش زمان شروع آن در مدل‌های حیوانی، اثرات خواب‌آوری ایجاد کرده‌اند (Mohd Puad *e*t al., 2022). کروسین و سافرانال احتمالاً بر سیستم‌های سروتونرژیک و دوپامینرژیک تأثیر می‌گذارند و بازجذب نوراپی‌نفرین را مهار می‌کنند. گفته شده زعفران فعال‌سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز[1] (HPA) را در شرایط استرس‌زا تعدیل می‌کند (Munoz al., 2023 et). عملکرد زعفران مشابه فعالیت داروهای خواب آور بوده و مشابه دیازپام به عنوان بنزودیازپین، دارای اثرات ضد اضطراب، ضد درد و خواب آور است (Meamarbashi et al., 2017). علاقه عمومی و تبلیغات محصولات تغذیه‌ای به سرعت در حال رشد است، اما داده‌های کافی در مورد اثربخشی محصولات تغذیه‌ای و ترکیبات آن‌ها در افراد با مشکلات خواب وجود ندارد. جنبه نوآوری این مطالعه نیز به این علت است که تاکنون مطالعه‌ای در خصوص اثرات زعفران و ترکیبات آن بر مشکلات خواب در پژوهش‌های فارسی انجام نگرفته است. در نهایت، از آنجا که یافتن راه‌های مؤثر برای ارزیابی و درمان بی خوابی حائز اهمیت است تا افراد مبتلا به بی‌خوابی را از عواقب مضر آینده محافظت کند این مطالعه با هدف مروری بر مطالعات صورت گرفته بر اثر زعفران و ترکیبات موثره (کروسین و سافرانال) آن به منظور بهبود کیفیت خواب در بزرگسالان پرداخته است.

1 - Hypothalamo Pituitary Adrenal

مواد و روش‌ها

مقالات بررسی شده در مرور حاضر، در بازه زمانی ده ساله (۲۰۱۴ الی۲۰۲۴) انتشار یافته‌اند. تلاش بر این بوده است تا از طریق پایگاه PubMed مقالات با کیفیت و مرتبط با موضوع را از طریق واژه‌های کلیدی "زعفران و خواب"، "کیفیت خواب و زعفران"، "کروسین و خواب"، زعفران و "اختلالات خواب"جستجو شد و از بین آنها ۲۷ مقاله استخراج و در نهایت ۱۱ مقاله اصلی مرتبط با موضوع گنجانده شد (حذف مقالات مروری و غیر مرتبط) مورد بررسی قرارگرفت. معیار ورورد شامل مقالاتی اصلی بود که در زمینه اثر زعفران و ترکیبات آن بر بهبود کیفیت خواب و امکان دسترسی به متن کامل مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی بوده است. مقالاتی که فقط چکیده را شامل می شدند و یا به زبان غیر انگلیسی نگارش شده بودند به عنوان معیار خروج در نظر گرفته شدند.

نتایج و بحث

بررسی جامع مطالعات انجام شده در این پژوهش نشان می‌دهد که بخش قابل توجهی از تحقیقات موجود بر روی ترکیب کروسین موجود در زعفران و نقش آن در بهبود اختلالات خواب متمرکز شده است. این پژوهش با پرداختن به مبانی فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی خواب، چارچوبی جامع برای درک بهتر مکانیسم‌های اثرگذاری زعفران بر اختلالات خواب فراهم می‌آورد. یافته‌های این مرور نشان می‌دهد که ترکیبات فعال موجود در زعفران، به ویژه کروسین، از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله تنظیم سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی، کاهش التهاب و افزایش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها، به بهبود کیفیت خواب کمک می‌کنند. با این حال، برای اثبات قطعی این اثرات و تعیین دوز درمانی بهینه، نیاز به انجام مطالعات بالینی بیشتری با طراحی دقیق و حجم نمونه کافی می‌باشد.

فیزیولوژی خواب

خواب یک عملکرد زیست شناختی ضروری است که برای رشد عصبی، یادگیری و حافظه، تنظیم هیجانی، عملکرد مناسب قلبی -عروقی و سوخت و ساز بدن و همچنین حذف سموم سلولی بسیار مهم است (Pesoli et al., 2022). دو مرحله اصلی در خواب وجود دارد؛ حرکت غیر سریع چشم (NREM[2]) و حرکت سریع چشم (REM[3]). خواب REM با افزایش فعالیت پاراسمپاتیک و تنظیم فعالیت سمپاتیک مشخص می شود. خواب NREM در ۳ مرحله رخ می دهد. مرحله ۱ خواب NREM تغییر حالت بیداری به خواب است که معمولا کمتر از ۱۰ دقیقه طول می‌کشد. این یک مرحله خواب سبک است که با تنفس آهسته و ضربان قلب و آرامش عضلانی مشخص می‌شود. مرحله ۲ خواب NREM نیز یک مرحله خواب سبک است که قبل از مراحل خواب عمیق خواب NREM است. تنفس و ضربان قلب کندتر می شود. این مرحله حدود ۳۰ تا ۶۰ دقیقه طول می‌کشد. مرحله ۳ شامل خواب عمیق است که در آن تنفس و ضربان قلب بسیار کند و ماهیچه‌ها شل و امواج مغزی حتی کندتر می شوند. این مرحله حدود ۲۰ تا ۴۰ دقیقه طول می‌کشد. خواب REM آخرین مرحله خواب قبل از شروع یک چرخه جدید است. تنفس و ضربان قلب در این مرحله سریعتر است و بیشتر رویا دیدن در خواب REM اتفاق می‌افتد. خواب NREM با کاهش قابل توجهی در جریان خون و متابولیسم همراه است، در حالی که جریان خون و متابولیسم کل در خواب REM با بیداری قابل مقایسه است (Zadok &Kaplan, 2022).

عوامل موثر در پاتوفیزیولوژی اختلالات خواب

اختلالات خواب در جمعیت جهانی بسیار شایع است و بسیاری از افرادی که از آن رنج می‌برند، تشخیص داده نشده و درمان نمی شوند. عوامل مختلفی از جمله سبک زندگی، عوامل فیزیولوژیکی، روانی و ژنتیکی با اختلالات خواب مرتبط هستند
(Kinoshita et al., 2022).

عوامل متعددی در ایجاد اختلالات خواب نقش دارند که می‌توان آن‌ها را به دو دسته کلی تقسیم کرد:

۱- عوامل فیزیولوژیکی:

اختلالات تنفسی: آپنه خواب، سندرم پای بی‌قرار و آسم از جمله اختلالات تنفسی هستند که می‌توانند خواب را مختل کنند.

[2] - Non-Rapid eye Movement
[3] - Rapid Eye Movement

اختلالات عصبی: بیماری‌هایی مانند پارکینسون، آلزایمر و صرع می‌توانند بر الگوهای خواب تأثیر بگذارند.
اختلالات غدد درون‌ریز: اختلالات تیروئید، دیابت و اختلالات هورمونی می‌توانند به بی‌خوابی منجر شوند.
درد مزمن: دردهای مزمن مانند فیبرومیالژیا می‌توانند خواب را مختل کنند.
سن: با افزایش سن، الگوهای خواب تغییر می‌کنند و احتمال بروز اختلالات خواب افزایش می‌یابد.

۲- عوامل روانشناختی:

استرس و اضطراب: استرس و اضطراب از عوامل اصلی بی‌خوابی هستند.
افسردگی: افسردگی با اختلالات خواب ارتباط تنگاتنگی دارد.
اختلالات روانپزشکی: اختلالات روانپزشکی مانند اختلال دوقطبی و اختلال وسواس فکری-عملی نیز می‌توانن بر خواب تأثیر بگذارند.

مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک

مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک اختلالات خواب بسیار پیچیده و متنوع هستند. برخی از این مکانیسم‌ها عبارتند از:

اختلال در سیستم تنظیم خواب-بیداری: این سیستم توسط هسته‌های مختلف در مغز کنترل می‌شود و هرگونه اختلال در عملکرد این هسته‌ها می‌تواند به بی‌خوابی منجر شود.
اختلال در ریتم شبانه‌روزی: ریتم شبانه‌روزی یک ساعت درونی است که چرخه خواب-بیداری را تنظیم می‌کند. اختلال در این ریتم می‌تواند به بی‌خوابی و سایر اختلالات خواب منجر شود.
اختلال در معماری خواب: معماری خواب شامل مراحل مختلفی است که هر مرحله نقش مهمی در ترمیم بدن و ذهن دارد. اختلال در این مراحل می‌تواند به کیفیت پایین خواب و احساس خستگی در طول روز منجر شود.
اختلال در عملکرد انتقال‌دهنده‌های عصبی: انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند سروتونین، نوروپپتید Y و هیپوکرتین در تنظیم خواب نقش دارند. اختلال در عملکرد این انتقال‌دهنده‌ها می‌تواند به بی‌خوابی منجر شود. (Mortazavi et al., 2021).

ترکیبات موثره زعفران و خواب

حدود ۱۵۰ ترکیب فرار و غیر فرار و حدود ۵۰ ترکیب اصلی در زعفران تشخیص داده شده است. زعفران دارای دو ویتامین ضروری بدن؛ ریبوفلاوین و تیامین و همچنین کاروتنوئیدهایی مانند بتاکاروتن، لیکلوپن، زنگزانتین می‌باشد. زعفران دارای چهارترکیب فعال زیستی کروسین،کروسیتین، پیکروکروسین و سافرانال است (Rameshrad et al., 2020). پیکروکروسین و کلیگوزیدسافرنال مسئول تلخی است در حالیکه سافرنال خصوصیات بو و عطری را فراهم می‌کند. زعفران، کروسین و سافرانال با افزایش مدت خواب بدون حرکت سریع چشم (غیر REM) و کاهش تاخیر آن در مدل-های حیوانی، اثرات خواب آور را القا می‌کنند (Pachikian et al., 2021). کروسین مسئول رنگ قرمز زعفران است و از جمله ترکیباتی است که می‌تواند از سد خونی -مغزی بوسیله انتشار بین سلولی غیرفعال ، عبور کند به سیستم عصبی مرکزی برسد و بنابراین در بهبود اختلالات تحلیل برنده عصبی موثر است که می‌تواند با تقویت نورون‌ها و عملکردهای مغز با فعالیت آنتی‌اکسیدانی و مهار پراکسیداسیون لیپید، کیفیت خواب را افزایش دهد (Hosseini et al., 2018). خواص زعفران عمدتاً از کروسین به دست می‌آید و بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که کروسین مؤثرترین عصاره در کاربرد دارویی-اکولوژیکی است. کروسین و سایر رنگدانه های کاروتنوئیدی، کروستین، اجزای اصلی مسئول فعالیت های مختلف دارویی زعفران هستند. به عنوان مثال، اثر ضد التهابی کروسین ممکن است منجر به کاهش درد و آرامش شود که می‌تواند دلیلی قوی برای در نظر گرفتن این مواد به عنوان کنترل‌کننده‌های خوب خواب باشد (Rahaiee et al., 2015). زعفران دارای محتوای فنول دیگری مانند سافرانال و کاروتن است. سافرانال اثر قوی بر عملکرد مغز مانند خواب و فعالیت‌های حذف رادیکال و جلوگیری از تشکیل لیپیدهای پراکسید شده دارد. سافرانال یک ضد تشنج موثر است که به عنوان ضد گیرنده‌های گاما-آمینوبوتیریک اسید (GABA[4]) عمل می‌کند. این ماده همچنین دارای فعالیت آنتی اکسیدانی و رادیکال آزاد بالایی است که ممکن است منجر به افزایش کیفیت خواب شود. همچنین عصاره های زیادی از زعفران

[4] -Gamma Amino Butyric Acid

وجود دارد که دارای اثر آنتی اکسیدانی هستند مانند عصاره های اتانولی (با فعالیت رادیکال زدایی، فعالیت مهار قوی رادیکال‌های آزاد و فعالیت آنتی اکسیدانی). عصاره های متانولی و آب متانولی (فعالیت مهاری پراکسید هیدروژن، فعالیت مهارکنندگی قوی رادیکال-های آزاد و دارای فعالیت مهار رادیکال) و عصاره‌های آبی (کاهش رادیکال‌های آزاد، دارا بودن اثرات آنتی اکسیدانی در استرس مزمن و کاهش دهنده محصولات پراکسیداسیون لیپیدی) (Rafiei et al., 2023).

ارتباط زعفران، خواب و مغز

از زعفران معمولاً در طب سنتی برای بی‌خوابی و اضطراب استفاده می‌شود. زعفران موجب فعال تر شدن سلول‌های مغز مسئول خواب و غیرفعال شدن سلول‌های مسئول بیداری می‌شود. اثرات خواب‌آوری زعفران ممکن است به فعال شدن نورون‌های تقویت‌کننده خواب در هسته پیش‌چشمی شکمی جانبی و همزمان مهار نورون‌های تقویت‌کننده بیداری در هسته‌های تیوبرومامیلاری مربوط باشد. (Mohd Puad et al.,2022). مکانیسم عمل زعفران در مغز، با افزایش مدت زمان خواب غیر سریع، زمان شروع کوتاه و تقویت فعالیت امواج مغزی دلتا می‌باشد. زعفران بر سیستم‌های سروتونرژیک، گلوتامات‌رژیک و گاما-آمینوبوتیریک اسید (GABA) که در خواب و بی‌خوابی دخیل هستند تأثیر می‌گذارد، بنابراین اثر مصرف زعفران در یک بیمار مبتلا به بی‌خوابی بیشتر از افراد معمولی است (Van Dalfsen et al.,2019).

جدول ۱. اثرات زعفران و ترکیبات مشتق شده آن در بهبود کیفیت خواب بزرگسالان

Table 1. The effects of saffron and its derived compounds in improving the sleep quality of adults

نویسنده Author	اندازه نمونه Sample size	مداخله Intervention	کنترل Control	مدت زمان Duration	نتایج Result
Castelnuovo et al., 2024	68 بزرگسال (خواب آشفته و ضعیف) 68 adults (chaotic and weak sleep)	قرص 1200 میلی گرمی مکمل غذایی زعفران 1200 mg Saffron dietary supplement capsule	دارونما Placebo	27 روز 27 days	هیچ تفاوت آماری معنی‌داری هنگام مقایسه ترکیب مواد غذایی با دارونما مشاهده نشد. با این حال، تغییرات آماری معنی داری در هر دو بازو پس از یک درمان فعال ۲۷ روزه مشاهده شد. پس از تجویز ترکیبات غذایی، امتیاز جهانی PSQI افزایش، ISI کاهش یافت. No statistically significant differences were observed when comparing the food combination with the placebo. However, statistically significant changes were observed in both groups after a 27-day active treatment. Following the administration of the food compounds, the global PSQI score increased, and the ISI score decreased.
Khalatbari-mohseni et al., 2019	50 بزرگسال 50 adults	30 میلی گرم کروسین در روز 30 mg crocin per day	دارونما Placebo	8 هفته 8 weeks	کروسین به طور معناداری نمره پرسشنامه افسردگی بک، پرسشنامه اضطراب بک، پرسشنامه سلامت عمومی و شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ را در بیماران تحت درمان متادون در مقایسه با دارونما به طور معناداری کاهش داد. Crocin significantly reduced the Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory, the General Health Questionnaire, and the Pittsburgh Sleep Quality Index in patients undergoing methadone treatment compared to the placebo.
Pachikian et al., 2021	66 بزرگسال 66 adults	عصاره زعفران (15.5 میلی گرم در روز) Saffron extract (15.5 mg per day)	دارونما Placebo	6 هفته 6 weeks	مصرف مکمل درمانی با زعفران منجر به افزایش زمان خواب در بستر، بهبود راحتی در به خواب رفتن، کیفیت خواب، زمان تأخیر در خواب، مدت خواب و امتیاز کلی (PSQI) شد، در حالی که این پارامترها توسط دارونما تغییر نکردند. The consumption of saffron as a therapeutic supplement led to an increase in time spent in bed, improved sleep onset, sleep quality, sleep latency, sleep duration, and the overall PSQI score, while these parameters did not change with the placebo.
Maloh et al., 2022	75 بزرگسال 75 adults	مکمل خوراکی (ال تیانین، آشواگاندا و زعفران) (28 میلی گرم زعفران) Oral supplement (L-theanine,		8 هفته 8 weeks	مصرف مکمل موجب بهبود کیفیت خواب شد. The supplementation led to an improvement in sleep quality.

			Ashwagandha, and Saffron) (28 mg of saffron)		
Gutiérrez-Romero., 2024	27 بزرگسال و 31 نفر دارونما 27 adults and 31 placebo participants	ترکیب (ال کارتنین به همراه عصاره‌های بالم لیمو، والریان، و زعفران) Combination (L-carnitine with lemon balm, valerian, and saffron extracts)	دارونما Placebo	6 هفته 6 weeks	میانگین کارایی خواب در گروه فعال تغییر نکرد، در حالی که در گروه دارونما ۳٪ افزایش (غیرمعنی دار) یافت. زمان کل خواب نیز بیشتر در گروه دارونما بهبود یافت. زمان بیداری پس از شروع خواب در گروه فعال بیشتر کاهش (غیرمعنی دار) یافت. میانگین شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ (PSQI) در گروه فعال ۳/۱۱ امتیاز (۳۲٪/۳) کاهش یافت و در گروه دارونما ۳/۸۶ امتیاز (۳۹٪/۵) کاهش یافت. The average sleep efficiency in the active group did not change, while it increased by 3% (non-significantly) in the placebo group. Total sleep time also improved more in the placebo group. Wake time after sleep onset decreased more (non-significantly) in the active group. The average Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score decreased by 3.11 points (32.3%) in the active group and by 3.86 points (39.5%) in the placebo group.
Lopresti et al., 2021	120 بزرگسال با خواب نامناسب 120 adults with poor sleep	عصاره زعفران (28 میلی گرم در روز) Saffron extract (28 mg per day)	دارونما Placebo	4 هفته 4 weeks	در مقایسه با دارونما، مکمل زعفران با بهبود بیشتر در رتبه بندی کیفیت خواب (معیار پیامد اولیه)، رتبه بندی خلق و خوی پس از بیداری، همراه بود. با این حال، تفاوت معنی داری بین گروه های زعفران و دارونما در سایر معیارهای پیامد ISQ و طبقه بندی بی خوابی ISQ نمره کل پرسشنامه و دفترچه خواب وجود نداشت. بهبود خواب برای دو دوز زعفران مشابه بود. در مقایسه با دارونما، مکمل زعفران با افزایش غلظت ملاتونین عصرانه همراه بود اما بر کورتیزول تأثیری نداشت Compared to the placebo, saffron supplementation was associated with greater improvement in sleep quality ratings (the primary outcome measure) and mood ratings upon awakening. However, there were no significant differences between the saffron and placebo groups in other outcome measures, including ISQ, insomnia classification, the total score of the questionnaire, and the sleep diary. Sleep improvement was similar for both doses of saffron. In comparison to the placebo, saffron supplementation was associated with increased evening melatonin concentration, but it had no effect on cortisol levels.
Taiaddini et al., 2021	70بیمار مبتلا به دیابت نوع 2 70 patients with type 2 diabetes	100 میلی گرم در روز زعفران 100 mg of saffron per day	دارونما Placebo	8 هفته 8 weeks	زعفران، به طور قابل‌توجهی هیپرگلیسمی و چربی خون را کاهش داده و عملکرد کبد، افسردگی، کیفیت خواب و کیفیت کلی زندگی را در بیماران مبتلا به دیابت ۲ به طور قابل توجهی بهبود بخشید. Saffron significantly reduced hyperglycemia and blood lipids, and notably improved liver function, depression, sleep quality, and overall quality of life in patients with type 2 diabetes.
Nagaregawa et al., 2019	21 بزرگسال 21 adults	0.6 میلی گرم کروسین 0.6 mg of crocin	دارونما Placebo	4 هفته 4 weeks	با مصرف کروسین، کاهش در نمره PSQI مشاهده شد. With the consumption of crocin, a decrease in the PSQI score was observed.
Taherzadeh et al., 2020	50 بیمار مبتلا به بی خوابی مزمن اولیه 50 patients with primary chronic insomnia	0.02 میلی گرم در لیتر عصاره زعفران 0.02 mg per liter of saffron extract	دارونما Placebo	8 هفته 4 weeks	کاهش قابل توجهی در نمرات ISI و PSQI مشاهده شد ($P \geq$ ۰/۰۱). میانگین نمرات ISI در هفته ۸ برای گروه مداخله ($P =$ ۰/۰۰۱) و همچنین گروه دارونما ($P <$ ۰/۰۱) در مقایسه با شروع به طور معنی‌داری کاهش یافت. علاوه بر این، مصرف

					داروهای خواب آور در گروه مداخله به طور معنی داری کاهش یافت (P < ۰/۰۰۱)، در حالی که در گروه کنترل در سطح پایه حفظ شد. A significant reduction in ISI and PSQI scores was observed (P ≤ 0.01). The mean ISI scores at week 8 significantly decreased compared to baseline in both the intervention group (P = 0.001) and the placebo group (P < 0.01). Additionally, the use of sleep medications significantly decreased in the intervention group (P < 0.001), while it was maintained at baseline in the control group.
Umigai et al., 2018	30 بزرگسال با خواب ضعیف 30 adults with poor sleep	کروستین 7.5 میلی گرم در روز Crocetin 7.5 mg per day	دارونما Placebo	4 هفته 4 weeks	پارامتر خواب عینی و ذهنی در مقایسه با دارونما به طور قابل توجهی افزایش یافت. تفاوت معنی داری در سایر پارامترهای خواب، از جمله تأخیر خواب، کارایی خواب، کل زمان خواب و بیداری پس از شروع خواب وجود نداشت. نمرات ذهنی برای خواب آلودگی در افزایش و احساس شادابی با کروستین در مقایسه با دارونما به طور قابل توجهی بهبود یافت. Objective and subjective sleep parameters significantly increased compared to the placebo. There were no significant differences in other sleep parameters, including sleep onset latency, sleep efficiency, total sleep time, and wakefulness after sleep onset. The subjective scores for drowsiness and feelings of freshness significantly improved with crocetin compared to the placebo.
Lopresti et al., 2020	63 شرکت کننده 63 participants	عصاره زعفران (14 میلی گرم 2 بار در روز) Saffron extract (14 mg twice a day)	دارونما	4 هفته	مصرف عصاره زعفران با بهبود بیشتری در نمره کل ISI, RSQ, PSD همراه شد. The consumption of saffron extract was associated with greater improvement in the total ISI score, RSQ, and PSD.

PSQI:The Pittsburgh Sleep Quality Index , ISI:Insomnia Severity Index

بررسی اثر زعفران و ترکیبات موثر (کروسین و سافرانال) بر کیفیت خواب

جدول (۱) به مشخصات مقالات بررسی شده در خصوص اثر زعفران و ترکیبات موثر (کروسین و سافرانال) بر کیفیت خواب بزرگسالان می‌پردازد. شاهمرادی و همکاران (Shahmoradi et al., 2023)، در مطالعه اثرات آفرودیت (ترکیبی از زنجبیل، زعفران، دارچین، خار مریم و خارخاسک) بر اختلالات جنسی و افسردگی ناشی از بازدارنده های باز جذب سروتونین، در زنان مبتلا به اختلال افسردگی اساسی به این نتیجه رسیدند که علائم اختلال عملکرد جنسی، افسردگی، اضطراب و اختلالات خواب با گذشت زمان کاهش یافت. این مطالعه مکانیسم‌های عمل گیاهان مورد استفاده برای درمان افسردگی، اضطراب و اختلالات خواب را به بازجذب مونوآمین‌ها، اثر بر اتصال گیرنده‌های عصبی و فعالیت انتقال‌دهنده‌های عصبی و تعدیل ارتباط عصبی یا غده هیپوتالاموس-هیپوفیز آدرنال (HPA) مرتبط دانستند. آفرودیت به دلیل محتوای غنی از مواد فعال زیستی مانند کروستین و کروستین گلیکوزیدها شناخته شده است که به فواید فیزیولوژیکی متعددی کمک می‌کند که از سلامت روحی و جسمی حمایت می‌کند. به طور خاص، زنجبیل، زعفران، دارچین، خار مریم و خارخاسک دارای خواص ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و محافظت کننده عصبی هستند (Kavianipour et al., 2020). کیفیت خواب نقشی اساسی در تعامل پیچیده بین افسردگی و عملکرد جنسی ایفا می کند (Ng et al., 2021). رابطه بین افسردگی و اختلال خواب دو طرفه است. افراد مبتلا به افسردگی اغلب الگوهای خواب مختل را تجربه می‌کنند، در حالی که کیفیت پایین خواب می‌تواند به ایجاد یا تشدید علائم افسردگی کمک کند. (Henssler et al.,2022). در این مطالعه علاوه بر مدل‌های عصبی غدد درون‌ریز دو مفهوم روان‌شناختی در نظر گرفته می‌شوند تا توضیح دهند که چرا علائم ظاهراً اختلال عملکرد جنسی، افسردگی، اضطراب و اختلالات خواب به طور همزمان و موازی تغییر می‌کنند. اولین مورد، مفهوم رویکرد فرا تشخیصی است. دوم مفهوم بار آلوستاتیک است. اول، رویکرد فرا تشخیصی در روانپزشکی و روانشناسی بالینی (et al.,

Seibel 2021) مشاهده کرد که تظاهرات بالینی افراد دارای علائم افسردگی به گونه ای است که علائم اضطراب و بی‌خوابی را نیز گزارش می‌کنند. در همین راستا و بر اساس بررسی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک، تقریباً نیمی از بیماران با تشخیص اصلی اختلال اضطراب، معیارهای حداقل یک اختلال روانپزشکی همراه را نیز دارند. با توجه به این موضوع، به نظر می رسد که علائم اختلال عملکرد جنسی، افسردگی، اضطراب و بی خوابی همزمان گزارش شده باشد. دوم، مفهوم بار آلوستاتیک در بهزیستی و ناخوشی نشان می‌دهد که شخص ممکن است به خودی خود از ناراحتی روانی رنج نبرد. در یک زمینه خاص تر، اضافه بار آلوستاتیک به عنوان اثرات تجمعی تجربیات استرس زا در زندگی روزمره درک می‌شود و ممکن است در طول زمان منجر به بیماری شود Schaub et al.,2022). با توجه به این زمینه به نظر می‌رسد که بهبود عملکرد جنسی باعث کاهش بار آلوستاتیک، از جمله کاهش علائم افسردگی، اضطراب، و اختلالات خواب شود.

یافته‌های مطالعه دیگری (Pachikian et al., 2022)، با هدف بررسی تأثیر عصاره استاندارد شده زعفران، کروسین و سافرانال، بر کیفیت خواب افراد مبتلا به مشکلات خواب خفیف تا متوسط مرتبط با اضطراب نشان داد، مصرف عصاره زعفران به میزان ۱۵/۵ میلی گرم در روز، به مدت ۶ هفته، منجر به بهبود کیفیت خواب شد. در این مطالعه، اثرات مثبت زعفران در بهبود کیفیت خواب را به فعال کردن نورون‌های محرک خواب از هسته پیش‌اپتیک بطنی (VLPO[5]) توسط سافرانال و مهار نورون‌های تحریک‌کننده بیداری از هسته‌های توبرومامیلاری (TMN[6]) مرتبط دانستند که منجر به افزایش زمان ماندن در رختخواب و بهبود طول مدت و کیفیت خواب شد. در یک مطالعه فارماکوکینتیک بر روی داوطلبان سالم بزرگسال، مصرف قرص‌های زعفران با دوزهای ۵۶ و ۸۴ میلی‌گرم، غلظت‌های پلاسمایی کروکتین‌ها را افزایش داد (Almodovar et al.,2020). مونز و همکاران (Munoz et al., 2023)، اثرات مکمل با عصاره استاندارد زعفران (آفرون) در مسیر کینورنین و سنتز ملاتونین در موش صحرایی را مطالعه نموده و نتیجه گرفتند مکمل آفرون به مدت یک هفته در موش‌های نر یک ساعت قبل از دوره خواب افزایش قابل توجهی در غلظت ملاتونین سرم ایجاد کرد که این نتایج با مطالعه لوپرستی و همکاران (Lopresti et al., 2023) مطابقت داشت که علت آن حضور کروسین و کروستین، و افزایش زمان کلی خواب غیر REM بود که به حفظ خواب کمک کرده و منجر به بهبود کیفیت خواب ذهنی شده است (Umigai ., 2018). علاوه بر این، سافرانال نیز دارای اثرات خواب‌آوری می‌باشد. در این مطالعه، اثرات مثبت عفران بر کیفیت خواب را به اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی مرتبط دانستند. آدریان و همکاران (Adrian et al.,2023)، اثرات زعفران بر کیفیت خواب افراد با مشکل خواب (خود گزارشی) را بررسی کردند. در این کارآزمایی موازی، تصادفی، دوسوکور کنترل شده با دارونما، مصرف ۲۸ روزه یک عصاره استاندارد شده زعفران (آفرون) موجب بهبود کیفیت خواب شد. آفرون مصرف شده با ۱۴ میلی گرم دو بار در روز با کاهش بی‌خوابی وخواب غیر ترمیمی شد که به اثرات ضد التهابی و اثرات تقویت‌کننده خواب و بازیابی خواب آن مرتبط دانستند. مطالعه دیگر اثرات مکمل کروسین بر کیفیت خواب، سلامت عمومی و شادی در سالمندان (Sadeghi-Gandomani et al., 2023) انجام شده است. نتایج این مطالعه تأثیر مصرف ۳۰ میلی گرم در روز کروسین (۲ قرص ۱۵ میلی گرم) به مدت ۴ هفته را بر بهبود قابل توجه کیفیت خواب، سلامت عمومی و شادکامی سالمندان را نشان داد که به علت تاثیرکروسین و سافرانال بر سیستم‌های سروتونرژیک و دوپامینرژیک و مهار بازجذب نوراپی نفرین و تعدیل سیستم تحریک هیستامینرژیک یا کولینرژیک بود. نتایج مطالعه تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما، با هدف بررسی مصرف عصرانه عصاره زعفران (آفرون) بر کیفیت خواب، غلظت کورتیزول و ملاتونین در بزرگسالان با مشکل خواب توسط لوپرستی و همکاران (Lopresti et al., 2021) مشخص کرد مصرف مکمل زعفران یک یا دو بار در روز به مدت ۲۸ روز با دوز روزانه کل ۱۴ و ۲۸ میلی گرم، یک ساعت قبل از خواب با بهبود بیشتر در چندین معیار مرتبط با خواب همراه بود. در مقایسه با دارونما، شرکت‌کنندگانی زعفران مصرف کردند، بهبود بیشتری در رتبه‌بندی

[5]- The ventrolateral preoptic nucleus

[6] - Tuberomammillary nucleus

کیفیت خواب (معیار پیامد اولیه)، رتبه‌بندی خلق و خوی پس از بیدار شدن را تجربه کردند. مصرف مکمل‌های زعفران با کاهش بیشتری در میزان بی‌خوابی (کاهش ۲۴٪) در مقایسه با دارونما (کاهش ۶ ٪) همراه بود. در مقایسه با دارونما، مکمل زعفران با افزایش غلظت‌های ملاتونین شبانه همراه بود. در یک مطالعه فارماکوکینتیک بر روی داوطلبان سالم بزرگسال، تجویز قرص‌های زعفران با دوز ۵۶ و ۸۴ میلی‌گرم به طور وابسته به دوز، غلظت‌های پلاسمایی کروستین‌ها را افزایش داد (Almodovar et al., 2020). ارتباط تغییرات هورمونی مرتبط با مکمل زعفران، با افزایش غلظت‌های ملاتونین شبانه همراه بود که بیانگر این موضوع بود که یکی از مکانیسم‌های مرتبط با اثرات تقویت خواب زعفران ممکن است از طریق تأثیر آن بر ملاتونین باشد. ملاتونین هورمونی است که توسط غده صنوبری در شب تولید می‌شود و بین ساعت ۳:۰۰ تا ۴:۰۰ بامداد به اوج خود می‌رسد و بسیاری از عملکردهای بیولوژیکی مانند خواب، ریتم‌های شبانه‌روزی، ایمنی و تولید مثل را تنظیم می‌کند. همچنین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی است (Zhao et al., 2019).

مکانیسم‌های زیربنایی زعفران و ترکیبات آن بر بهبود کیفیت خواب

طبق مطالعات انجام گرفته زعفران دارای مزایای قابل توجهی در بهبود کیفیت خواب است، اما مسیرهای فیزیولوژیکی بالقوه و مکانیسم‌هایی که ممکن است این اثرات توسط آنها رخ دهد، هنوز به طور کامل مشخص نشده است. در این بخش، مجموعه‌ای از مکانیسم‌های زیربنایی اصلی شناخته شده در این مسیر را بیان می‌کنیم.

اثرات ضد التهابی: اثرات ضد التهابی زعفران، ممکن است با اثرات خواب‌آور و ترمیم‌کننده آن مرتبط باشد، به علت اینکه بی‌خوابی با افزایش نشانگرهای التهابی مرتبط است. در مدل‌های حیوانی، ترکیبات زعفران (سافرانال، کروسین و کروستین) با افزایش خواب غیرسریع چشم همراه است (Umigai et al., 2018). برخی مطالعات نشان داده‌اند که اثرات ضد التهابی زعفران می‌تواند غلظت ملاتونین را افزایش دهد، زیرا سیتوکین‌های التهابی می‌توانند بر آزادسازی ملاتونین تأثیر بگذارند (Herman et al., 2016). در مطالعه بررسی اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی سافرانال اکسیداتیو در موش‌ها نتایج نشان داد، دوزهای نسبتاً بالای سافرانال (۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۴ روز) می‌تواند سیستم آنتی‌اکسیدانی کبد را بهبود بخشد (Alayunt et al., 2019). گزارش شده که کاهش بیان ژن‌های پیش التهابی در غده صنوبری ناشی از مصرف آفرون، ممکن است تا حدودی به اثر مفید آن در بهبود خلق و کیفیت خواب در انسان‌ها مرتبط باشد، زیرا در هر دو حالت، افسردگی و اختلالات خواب (kell et al.,2023) در یک زمینه پیش التهابی رخ می‌دهند.

اثرات فعالیت آنتی‌اکسیدانی: علاوه بر التهاب، مشخص‌ترین اثر دیگر زعفران فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن است که حداقل تا حدی به وجود کروسین، مربوط می‌شود که تولید ROS توسط NOX-2 را مهار می‌کند و اثرات محافظتی را در چندین بافت اعمال می‌کند. به طور کلی، انواع مطالعات پیش بالینی از اثرات محافظت کننده عصبی زعفران، به‌ویژه جزء اصلی کروسین آن حمایت می‌کنند. این اثرات ممکن است با ایجاد طیف وسیعی از پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی با واسطه تنظیم مولکولی پروتئین‌های کلیدی درگیر در مسیرهای مرتبط خاص، واسطه شوند (Tawfik et al., 2019؛ Fernández, et al.,2019). گزارش شده که سافرانال (Alayun et al.,2019) و کروسین (Liu et al., 2023) خواص آنتی‌اکسیدانی در کبد دارند که به اثرات محافظتی آن کمک می‌کنند. اثرات آنتی‌اکسیدانی آفرون و کاهش تولید متابولیت‌ها از مسیر کینورنین احتمالاً به اثرات مثبت آن بر خلق و خو و اختلالات خواب مرتبط است. (Ferlazzo et al.,2020).

اثر بر هورمون ملاتونین: ملاتونین هورمونی است که چرخه خواب و بیداری را تنظیم می‌کند و عمدتاً پس از تبدیل آن به سروتونین در غده صنوبری از تریپتوفان سنتز می‌شود. در شرایط عادی، کمتر از ۵ درصد تریپتوفان برای سنتز سروتونین و ملاتونین ذخیره می شود. ۹۵ درصد باقیمانده از طریق مسیر کینورنین در کبد متابولیزه می‌شود. افزایش سطح سیتوکین‌های پیش التهابی و کورتیزول متابولیسم تریپتوفان را از طریق مسیر کینورنین افزایش می‌دهد و دسترسی آن را

برای سنتز ملاتونین و سروتونین کاهش می‌دهد که ممکن است باعث تغییر در خلق و خو و خواب شود (Munoz et al., 2023). تریپتوفان اسید آمینه پیش‌ساز سنتز ملاتونین است. همانطور که تریپتوفان می‌تواند توسط میکروبیوتای روده متابولیزه شود، زعفران ممکن است بر میکروبیوتای روده تأثیر بگذارد تا در دسترس بودن تریپتوفان را افزایش دهد (Gao et al.,2020). هنوز این مورد بررسی نشده است، اگرچه در یک آزمایش حیوانی زعفران میکروبیوتای روده را در موش‌ها تغییر داد (Lin et al.,2020). برای سنتز ملاتونین، تریپتوفان به ۵-هیدروکسی تریپتوفان و سروتونین با آنزیم محدود کننده سرعت تریپتوفان هیدروکسیلاز تبدیل می‌شود. سروتونین سپس با آنزیم آریل آلکامین-N-استیل ترانسفراز به ملاتونین تبدیل می‌شود (Herman et al., 2020). سرانجام، این امکان وجود دارد که زعفران بتواند بر تجزیه یا غیرفعال شدن ملاتونین تأثیر بگذارد. آنزیم‌های سیتوکروم P450 کبد در تجزیه ملاتونین دخیل هستند و مشاهده شده است که زعفران اثرات متوسطی بر فعالیت سیتوکروم P450 دارد (Begas et al., 2019). مطالعه بر روی موش‌ها گزارش کرد که اثرات زعفران به عنوان یک داروی ضد افسردگی نتیجه کاهش فعال شدن مسیر کینورنین است (Monchaux et al.,2021).

نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان‌دهنده بهبود قابل‌توجهی در کیفیت خواب افراد شرکت‌کننده پس از مصرف روزانه مقادیر متوسط عصاره زعفران حاوی ترکیبات فعال زیستی کروسین و سافرانال است. این یافته‌ها حاکی از پتانسیل بالای زعفران به عنوان یک مکمل طبیعی برای مدیریت اختلالات خواب است. اثربخشی زعفران در بهبود کیفیت خواب قابل مقایسه با برخی داروهای رایج بوده و مکانیسم‌های عمل آن احتمالاً مرتبط با خواص ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و تنظیم‌کنندگی سیستم عصبی این گیاه است. یکی از مکانیسم‌های کلیدی در این زمینه، تأثیر زعفران بر افزایش سطح ملاتونین است . ملاتونین هورمونی است که نقش مهمی در تنظیم چرخه خواب و بیداری ایفا می‌کند و خود نیز دارای خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی است. با این حال، برای درک جامع‌تر مکانیسم‌های عمل زعفران و تأیید نتایج این پژوهش، مطالعات بیشتری با طراحی دقیق‌تر و حجم نمونه بزرگ‌تر ضروری است. این مطالعات باید به بررسی تأثیر عوامل مختلفی همچون سن، جنسیت، مدت زمان اختلال خواب و نوع اختلال خواب بپردازند. همچنین، بررسی اثرات همزمان زعفران در افراد مبتلا به اختلالات خواب و اختلالات خلقی می‌تواند اطلاعات ارزشمندی در مورد کاربردهای بالینی این گیاه فراهم کند. تحقیقات آتی باید بر بررسی دقیق‌تر مکانیسم‌های مولکولی اثرگذاری زعفران تمرکز کنند. این شامل بررسی تأثیر زعفران بر التهاب، استرس اکسیداتیو، فعالیت عصبی و تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی است. همچنین، با توجه به نقش نور در تنظیم ترشح ملاتونین، کنترل دقیق شرایط نوری در مطالعات آینده حائز اهمیت است .بیشترین محدودیت این مطالعه کمی وجود تحقیقات فارسی در رابطه با موضوع بود.

منابع

Alayunt, O.N., Aksoy, L., Karafakioglu, Y.S. & Sevimli, S.(2019). Assessment of Anti-inflammatory and Antioxidant Properties of Safranal on CCI4-Induced Oxidative Stress and Inflammation in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*,1-11

Almodovar, P,. Briskey, D., Rao, A. & et al. (2020). Bioaccessibility and pharmacokinetics of a commercial saffron (Crocus sativus L.) extract. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 11,1-8.

Adrian, L., Lopresti, Stephen, J., Smith; Alexandra, P. & Peter, D., Drummond.(2020). Effects of saffron on sleep quality in healthy adults with self-reported poor sleep: a randomized,double-blind, placebo-controlled trial. *Journal* of *Clinical Sleep Medicine*, 16(6),937–947.

Amiriyan, F., Mostafaie, A., Kargar, S. M. A. (2021). The Investigation of Genetic Diversity of Saffron (Crocus sativus L.)Ecotypes Traits under Chilling Stress. *Journal of Saffron Research*, 8(2), 191-206. [in Persian].

Begas, E., Bounitsi, M.& Kilindris, T. (2019). Effects of short-term saffron (Crocus sativus L.) intake on the in vivo activities of xenobiotic metabolizing enzymes in healthy volunteers. *Food Chem Toxicol* , 130, 32-43.

Ferlazzo, N., Andolina, G., Cannata, A., Costanzo, M.G., Rizzo, V., Curro, M., Ientile, R.& Caccamo, D. (2020).Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? *Antioxidants*, 9,1-29.

Grandner, M., &Fernandez, F. (2021). The translational neuroscience of sleep: A contextual framework. *Science*,374:568–573.

Fernández, M.J.F., Valero-Cases, E.& Rincon-Frutos, L. (2019).Food components with the potential to be used in the therapeutic approachof mental diseases. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 20, (2),100-113.

Gao K, Mu CL, Farzi A, et al. Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain. *Advances in nutrition*, 11(3),709-723.

Grandner, M.(2020). Sleep, health, and society. *Sleep Medicine Clinics*, 15:139–34.

Henssler, J., Alexander, D., Schwarzer, G., Bschor, T.& Baethge, C. (2022). Combining antidepressants vs. antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: A systematic review and meta-analysis. *Get the latest from JAMA Psychiatry*, 79, 300–312.

Herman, AP., Bochenek, J. & Król, K. (2016). Central interleukin-1β suppresses the nocturnal secretion of melatonin. *Mediators of Inflammation*, 1-15.

Hoseinzadeh, M.S&Modi.M. (2022).A review of saffron plant compounds and its medicinal treatment for degenerative diseases Nervous system. *Saffron Research Journal*,10(2), 258-275. [in Persian].

Hosseini, A., Razavi, B. M., Hosseinzadeh, H. (2018). Pharmacokinetic properties of saffron and its active components. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 43(4), 383–390.

Kavianipour, F., Aryaeian, N., Mokhtare, M., Mirnasrollahiparsa, R., Jannani, L., Agah, S., Fallah, S.& Moradi, N. (2020). The effect of saffron supplementation on some inflammatory and oxidative markers, leptin, adiponectin, and body composition in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A double-blind randomized clinical trial. *Phytotherapy Research* , 34, 3367–3378.

Kell, G., Rao, A., Beccaria, G., Clayton, P., Inarejos-García, AM.&Prodanov ,M. affron® a novel saffron extract (crocus sativus l.) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a double- blind, parallel, randomized, placebo-controlled clinical trial. Complementary *Therapies in Medicine*,33:58-64.

Koninklijke Philips. NV.(2024). *Seeking Solutions: How COVID-19 Changed Sleep Around the World*. Philips Global Survey. https://www.philips.com/worldsleepday.

Liu, Y., Liang, Y., Zheng, B., Chu, L., Ma, D., Wang, H.,Chu, X.&& Zhang, J. (2020). Protective Effects of Crocetin on Arsenic Trioxide-Induced Hepatic Injury: Involvement of Suppression in Oxidative Stress and Inflammation Throug Activation of Nrf2 Signaling Pathway in Rats. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14, 1921–1931.

Meamarbashi A. Herbs and natural supplements in the prevention and treatment of delayed-onset muscle soreness. in a tertiary healthcare facility in southeastern Iran: A quasi-experimental study. (2017).*Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(11), 2749-53.

Mohd Puad, M., Mohd Noor, N. & Noraini,M. (2022). Crocus Sativus for Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*,19,1-16.

Mollazadeh, H.; Emami, S.A.; Hosseinzadeh, H. Razi's Al-Hawi and saffron (Crocus sativus): A review .(2015). *Iranian journal of basic medical sciences*,18, 1153–1166. [in Persian].

Monchaux, De., Oliveira, C., De Smedt-Peyrusse, V., Morael, J., Vancassel, S., Capuron, L., Gaudout, D., Pourtau, L.& Castanon, N.(2021). Prevention of Stress-Induced Depressive-like Behavior by Saffron Extract Is Associated with Modulation of Kynurenine Pathway and Monoamine Neurotransmission. *Pharmaceutics*, 13, 1-24.

Mortazavi, SS., Foroughan, M., Hosseini, SA., Nasiri E. & Shahbazi ,F.(2021). Negative Factors Affecting the Sleep Quality of the Elderly in Iran: A Systematic Review. *Journal of Rehabilitation* , 22(2), 132-153 [in Persian].

Muñoz, De la, Fuente, M., Roman-Carmena, M., Amor, S., García-Villalón, A.L., Espinel, A.E., Gonzalez-Hedström, D.& Granado Garcla, M. (2023). Effects of Supplementation with the Standardized Extract of Saffron (affron®) on the Kynurenine Pathway and Melatonin Synthesis in Rats. *Antioxidants* ,12,1-17.

Ng, J.Y. (2021). Insight into the characteristics of research published in traditional, complementary, alternative, and integrative medicine journals: A bibliometric analysis.

BMC complementary medicine and therapies, 21,1-31.

Pachikian, BD., Copine, S., Suchareau, M.& Deldicque L.(2021). Effects of saffron extract on sleep quality: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Nutrients*,13,1-11.

Pesoli, M., Rucco, R., Liparoti, M., Lardone, A., D'aurizio, G., Minino, R., Troisi, Lopez, E., Paccone, A., Granata, C., Curcio, G.& Sorrentino G.(2022). A night of sleep deprivation alters brain connectivity and affects specific executive functions. *Neurological Sciences*, 43(2),1025-1034.

Rahaiee, S., Moini, S., Hashemi, M. & Shojaosadati, SA. (2015). Evaluation of antioxidant activities of bioactive compounds and various extracts obtained from saffron (Crocus sativus L.): a review. *Journal of food science and technology* , 52,1881-1888.

Sadat Rafiei, SK., Abolghasei, S., Frashidi, M., Ebrahimi, S., Gharei, F., Razmkhah, Z., Tavousi, N., Mahmoudvand, B., Faani, M., Karimi, N., Abdi, A., Soleimanzadeh, M., Ahmadpour, Youshanlui, M., Sadatmadani, SF., Alikhani, R., Pishkari, Y. & Deravi N. (2023).Saffron and Sleep Quality: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrition and metabolic insights*, 16,1-7.

Schaub, A.C.; Schneider, E.; Vazquez-Castellanos, J.F.; Schweinfurth, N.; Kettelhack, C.; Doll, J.P.K.; Yamanbaeva, G.; Mählmann, L.; Brand, S.; Beglinger, C.; et al.(2022). Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: A randomized controlled trial. *Translational Psychiatry*, 12, 227.

Seibel, R., Schneider, R.H.& Gottlieb, M.G. (2021).Effects of spices (saffron, rosemary, cinnamon, turmeric and ginger) in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 18, 347–357.

Shinjyo,N., Waddell , G., & Green,J.(2020).Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of evidence-based integrative medicine*, 25,1-31.

Stevner, A. B. A., Vidaurre, D. I. E. G. O., Cabral, J., Rapuano, K., Nielsen, S. F. V., Tagliazucchi, E., ... & Van Someren, E. (2019). Discovery of key whole-brain transitions and dynamics during human wakefulness and non REM sleep. *Nature communications*, *10*(1), 1-14.

Tawfik, S.S., Elkady, A.A. & El Khouly, W.A.(2019). Crocin mitigates gamma-rays-induced hepatic toxicity in rats. *Environmental Science and Pollution Research* , 26(1),1-6.

Umigai, N., Takeda, R. & Mori, A. (2018). Effect of crocetin on quality of sleep: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Complement. *Therapeutic Medicine*, 41, 47–51.

Van Dalfsen JH. & Markus, CR. (2019). The involvement of sleep in the relationship between the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and depression: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 256,205–212.

Zhao, D., Yu, Y.& Shen, Y.(2019). Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants. *Front Endocrinol*,10, 249.

COPYRIGHTS

© 2024 by the authors. Published by University of Birjand – Saffron Research Group. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)