

# Fitoterapijski potencijal šafrana (*Crocus sativus* L.)

---

Ćavar, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:725099>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Katarina Čavar**

**Fitoterapijski potencijal šafrana (*Crocus sativus* L.)**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakognozija 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Sande Vladimir-Knežević.

*Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Sandi Vladimir-Knežević na savjetima i stručnom vodstvu prilikom izrade diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji posebice sestri Gabrijeli, bratu Domagoju, roditeljima Josipi i Tomislavu i prijateljima na velikoj podršci i potpori tijekom studiranja.*

## SADRŽAJ

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. UVOD</b>                                                      | 1  |
| 1.1. Botanički podaci o biljnoj vrsti <i>Crocus sativus</i> L.      | 2  |
| 1.2. Tradicionalna i suvremena primjena šafrana                     | 4  |
| 1.3. Kontrola kvalitete šafrana                                     | 5  |
| 1.4. Bioaktivne sastavnice vrste <i>Crocus sativus</i> L.           | 7  |
| 1.4.1. Apokarotenoidi                                               | 8  |
| <b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b>                                         | 12 |
| <b>3. MATERIJALI I METODE</b>                                       | 14 |
| <b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b>                                      | 16 |
| 4.1. Rezultati kliničkih istraživanja                               | 17 |
| 4.1.1. Depresija                                                    | 17 |
| 4.1.2. Alzheimerova bolest                                          | 27 |
| 4.1.3. Anksioznost                                                  | 29 |
| 4.1.4. Kognitivni poremećaj                                         | 30 |
| 4.1.5. Opsesivno-kompulzivni poremećaj                              | 30 |
| 4.1.6. Predmenstrualni sindrom i menopauza                          | 31 |
| 4.1.7. Seksualna disfunkcija u muškaraca                            | 33 |
| 4.1.8. Seksualna disfunkcija u žena                                 | 36 |
| 4.1.9. Muška neplodnost                                             | 36 |
| 4.1.10. Metabolički sindrom                                         | 37 |
| 4.1.11. Dijabetes                                                   | 40 |
| 4.1.12. Tjelesna masa i sitost                                      | 41 |
| 4.1.13. Makularna degeneracija                                      | 42 |
| 4.1.14. Glaukom                                                     | 44 |
| 4.1.15. Imunomodulacijsko djelovanje                                | 45 |
| 4.1.16. Astma                                                       | 45 |
| 4.1.17. Gingivitis                                                  | 46 |
| 4.1.18. Učinak na koagulaciju krvi                                  | 46 |
| 4.1.19. Neurokognitivna i kardiovaskularna funkcija                 | 46 |
| 4.1.20. Odgođena mišićna bol                                        | 47 |
| 4.1.21. Ergogeni učinak                                             | 48 |
| 4.2. Sigurnosni profil šafrana i doziranje                          | 49 |
| 4.2.2. Nuspojave                                                    | 49 |
| 4.2.3. Primjena u djece, adolescenata, trudnica i dojilja           | 50 |
| 4.3. Farmaceutski oblici i doziranje                                | 51 |
| <b>5. ZAKLJUČCI</b>                                                 | 53 |
| <b>6. LITERATURA</b>                                                | 55 |
| <b>7. SAŽETAK/SUMMARY</b>                                           | 69 |
| <b>8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD</b> |    |

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakognozu  
Trg Marka Marulića 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### FITOTERAPIJSKI POTENCIJAL ŠAFRANA (*Crocus sativus* L.)

Katarina Čavar

#### SAŽETAK

Šafran (*Crocus sativus* L., Iridaceae) se široko uzgaja kao ljekovita i začinska biljka. Sadrži oko 150 hlapljivih i nehlapljivih sastavnica. Glavni identificirani bioaktivni spojevi su safranal, krocin i pikrokrocin, koji su također odgovorni za njegovu aromu i gorak okus. Postojeći klinički dokazi ukazuju da suplementacija šafranom može imati povoljne učinke na različite bolesti i zdravstvene tegobe, uključujući depresiju, Alzheimerovu bolest, anksioznost, metabolički sindrom, dijabetes, seksualnu disfunkciju, glaukom i dr. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnili mehanizmi djelovanja i osigurala dovoljna razina dokaza za njegovu kliničku primjenu. Ovaj rad istražuje povijesni aspekt, bioaktivne sastavnice, kliničke studije i sigurnosni profil šafrana.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 70 stranica, 8 slika i 117 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *Crocus sativus*, šafran, krocin, safranal, kliničke studije, fitoterapija

Mentor: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, redovita profesorica, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Maja Bival Štefan**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Živka Juričić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: svibanj 2019.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacognosy  
Trg Marka Marulića 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diploma thesis

### PHYTOTHERAPEUTIC POTENTIAL OF SAFFRON (*Crocus sativus* L.)

**Katarina Ćavar**

#### SUMMARY

Saffron (*Crocus sativus* L., Iridaceae) is a widely cultivated plant which earned its popularity as both medicine and spice. It contains about 150 volatile and nonvolatile compounds. The major bioactive compounds identified are safranal, crocin, and picrocrocin, which are also responsible for its aroma as well as its bitter taste. The existing clinical evidence suggests that oral saffron supplementation may have beneficial effects on various disease and health complaints including depression, Alzheimer's disease, anxiety, metabolic syndrome, diabetes, sexual dysfunction, glaucoma etc. Further research is required to clarify the mechanisms of actions and provide a sufficient level of evidence for its clinical application. The present work explores the historical background, bioactive constituents, clinical studies and safety profile of saffron.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 70 pages, 8 figures and 117 references. Original is in Croatian language.

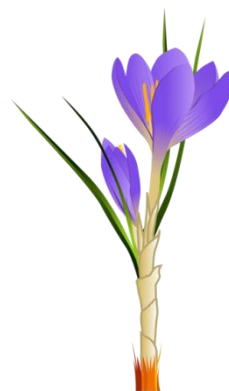
Keywords: *Crocus sativus*, saffron, crocin, safranal, clinical studies, phytotherapy

Mentor: **Sanda Vladimir-Knežević, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Sanda Vladimir-Knežević, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Bival Štefan, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Živka Juričić, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2019.

## **1. UVOD**



## 1.1. Botanički podaci o biljnoj vrsti *Crocus sativus* L.

Biljna vrsta *Crocus sativus* L. (šafran) je biljka iz porodice Iridaceae, potporodice Crocoideae. Rod *Crocus* obuhvaća oko 100 vrsta rasprostranjenih od zapadne Europe i sjeverne Afrike do zapadne Kine, s centrom raznolikosti na Balkanskom poluotoku i u Maloj Aziji (Kyriakoudi i sur., 2015; Harpke i sur., 2013; Bhargava, 2011). Sinonimi za vrstu *Crocus sativus* L. su brojni: *C. sativus* var. *officinalis* Linn., *C. officinalis* var. *sativus* Hunds, *C. autumnalis* Smith., *C. sativus* var. *cashmiruanus* Royle, *C. orsinii* Parl., *C. sativus* var. *crsinii*, *C. pendulus* Stoks., *C. setifolius* Stoks., *C. autumnalis* Ref. i *Saffron officinarum* Medik (Saxena, 2016). Neki od stranih naziva za šafran su: *saffron*, *safran*, *kesar*, *zaffran*, *zafrah* (Srivastava i sur., 2010).

Riječ šafran vjerovatno potječe od perzijske riječi *sahafaran*, što znači žuto. Porijeklo biljke još nije nedvojbeno utvrđeno. Vavilov smatra da je to Srednji istok, dok je prema nekim drugim autorima šafran podrijetlom iz Male Azije ili sa jugozapadnih grčkih otoka. Novija istraživanja ukazuju da je šafran vjerojatno odabran i „pripitomljen“ u Kreti za vrijeme brončanog doba odakle se proširio u Indiju, Kinu i bliskoistočne zemlje, iz kojih Arapi donose šafran u mediteransku Europu (Gresta i sur., 2008).

Šafran je višegodišnja biljka visine 20-30 cm koja je rasprostranjena u Španjolskoj, Francuskoj, Italiji, Grčkoj, Turskoj, Iranu, Indiji i na području oko zapadnog dijela Crnog mora. Ova vrsta autohtona je u Grčkoj i Iranu, a uzgaja se u područjima umjerene do suhe klime na nadmorskim visinama do 1800 m. Šafran je poznat samo kao kultivar. Ova sterilna triploidna biljka ne može stvoriti fertilno sjeme te se razmnožava isključivo vegetativno pomoću kompaktne okrugle lukovice promjera oko 5 cm, s plosnatim dnom i vlaknastom vanjskom ovojnicom. Svaka lukovica stvara 1-4 dvospolna cvijeta s tri tučka i tri prašnika. Ocvijeće se sastoji od dva kruga s po tri ovalna, mirisna lista koji su tamnoljubičaste do grimizne boje, rijetko bijeli, s tamnim žilama i tamnoljubičastim mrljama na cjevastom vratu prekrivenom sitnim dlačicama. Prašnik se sastoji od 7-10 mm duge, bijele, žute ili ljubičaste prašničke niti te žute prašnice duge 15-20 mm. Žučkasti vrat tučka je razgranjen na tri tamnocrvene njuške duljine 30-40 mm koje se spuštaju preko rubova ocvijeća (slika 1). Cvjetna stapka duga je 4-5 mm. Brakteje i brakteole su bijele boje i nejednakih veličina. Šafran nema nadzemnu stabljiku. Istovremeno ili poslije cvjetanja razvija se 5-11 pravih, zelenih, fotosintetskih listova, glatkih ili sitnim dlakama obraslih, dugih 40 cm, širokih 1,5-2,5 mm (slika 2). Pravi listovi su prekriveni i zaštićeni s 5-11 bijelih,



nefotosintetskih listova. Šafran ima obrnuti biološki ciklus u usporedbi s većinom uzgojenih i samoniklih biljaka jer cvjeta najprije u listopadu i studenom, a zatim se vegetativno razvija do svibnja. To ukazuje da vegetativni razvoj nije izravno važan za stvaranje cvijeta, već proizvodnju novih lukovica. Ljetnu sušu biljka preživljava ispod zemlje pomoću lukovice (Saxena, 2016; Bhargava, 2011; Srivastava i sur., 2010; Kafi i sur., 2006).



**Slika 1.** *Crocus sativus* L. - cvijet  
(<https://en.wikipedia.org>)



**Slika 2.** *Crocus sativus* L.  
(<https://simple.wikipedia.org>)

## 1.2. Tradicionalna i suvremena primjena šafrana

Šafran je biljka čije se njuške tučka koriste od antičkih vremena kao začin hrani, sredstvo za bojanje, dodatak parfemima i kozmetičkim proizvodima te u svrhu liječenja. Služi od davnina u tradicionalnoj medicini brojnih naroda kao relaksans i stimulans raspoloženja, ekspektorans, spazmolitik, zatim kao sredstvo protiv mikroorganizama, nadutosti i slabe probave, abortiv i emenagog. Šafran je također korišten kod proljeva, vrućice, urinarnih infekcija, kožnih bolesti, kolere, hepatitisa, ospica, dijabetesa, bolesti jetre i slezene, (Bhargava, 2011; Moghaddasi i sur., 2010; Gresta i sur., 2008).

Prvi detaljniji izvor povijesnih informacija o uporabi šafrana u medicinske svrhe je Ebers papirus (1500 godina prije Krista) i freske u Minosovoj palači u Knossosu (oko 1500 godina prije Krista) koje prikazuju djevojke kako skupljaju cvjetove šafrana u košaru. Mnogi drugi povijesni izvori koji se nalaze u Starom zavjetu te grčkim i rimskim medicinskim tekstovima svjedoče o uporabi šafrana u kulinarstvu, izradi parfemima i bojila (Gresta i sur., 2008). Na Bliskom istoku se smatralo da šafran djeluje kao karminativ, spazmolitik, antidepresiv, emenagog i afrodizijak te da poboljšava mentalne funkcije. U tradicionalnoj kineskoj medicine korišten je kod amenoreje, menoragije, a u Indiji je služio u liječenju bronhitisa, upale grla, vrućice, glavobolje, povraćanja, boli, raznih mentalnih poremećaja i kao kardioprotektiv (Al-Snafi, 2016; Srivastava i sur., 2010). Charaka je koristio prah šafranovih tučaka kao jedan od lijekova u liječenju katarakte, slabovidnosti i noćne sljepoće. Sushruta ga je koristio u svrhu "čišćenja krvi" i za tretiranje kože. U perzijskoj tradicionalnoj medicine šafran je služio kod depresije (Bhargava, 2011). Grčki liječnik Dioskorid smatrao ga je dobrim afrodizijakom te sredstvom protiv mamurluka i uplala. Kleopatra ga je, osim u liječenju, koristila i u kozmetičke svrhe te u izradi boja za kosu, nokte i usne (Licón i sur., 2010). Kao ljekovito sredstvo, šafran je bio uvršten u kataloge ljekovitog bilja i europske farmakopeje od 16. do 20. stoljeća, ali se pojavom sintetskih lijekova prestaje primjenjivati (Bagur i sur., 2018).

U novije vrijeme bogato tradicionalno znanje o šafranu potaknulo je znanstvena istraživanja, čiji rezultati njegova ljekovita svojstva uglavnom pripisuju glavnim sastavnicama krocetinu, krocinima i safranalu. Primjenom različitih *in vivo* i *in vitro* modela ustanovljeni su pozitivni učinci šafrana na poremećaje neurološkog, kardiovaskularnog, respiratornog, gastrointestinalnog, endokrinog i mokraćnog sustava. Dokazano je da može djelovati antihipertenzivno, antitusivno,

antigenotoksično, citotoksično, antikonvulzivno, antitremor, protektivno (CNS, jetra, bubreg), anksiolitički, antidepresivno, imunomodulirajuće, antinociceptivno, protuupalno, antimikrobno, antiulcerozno, hipolipemično, antidijabetički, relaksirajuće, dermatološki, reproduktivno i antiparazitski. Također djeluje kao afrodizijak, antioksidans, poboljšava pamćenje i učenje, povećava protok krvi u mrežnici i žilnici (Bostan i sur., 2017; Al-Snafi, 2016; Bahmani i sur., 2014; Moghaddasi i sur., 2010; Srivastava i sur., 2010).

Znanstvenici zaključuju da se glavna biološka aktivnost šafrana temelji na snažnim antioksidacijskim svojstvima koja preveniraju mnoge bolesti čiji se nastanak povezuje s oksidacijskim stresom, primjerice karcinom, bolesti srca i krvnih žila, pretilost i neurodegenerativni poremećaji (Alzheimerova i Parkinsonova bolest, multipla skleroza). Uočeno je da etanolni ekstrakt šafrana ima antioksidacijski učinak koji je ekvivalentan 116 mg tokoferola po gramu. Istraživanja su pokazala da bi se šafran, zbog antioksidacijskog djelovanja, mogao koristiti u funkcionalnoj hrani i kao dodatak prehrani (Bagur i sur., 2018; Licón i sur., 2010).

### **1.3. Kontrola kvalitete šafrana**

Začin se sastoji od dehidriranih njuški tučka (stigmi) šafrana (slika 3), a poznat je kao najskuplji začin na svijetu (prosječno 500 \$/kg). Nazivaju ga i “crvenim zlatom” zbog visoke cijene koja je posljedica jedinstvenih organoleptičkih svojstava i visokog udjela manualnog rada koji je potreban kod uzgoja, berbe i obrade (Bagur i sur., 2018; Fiore i sur., 2010). Cvjetovi rastu samo nekoliko centimetara iznad zemlje i beru se ručno, a svaki cvijet ima tri stigme od kojih svaka teži 2 mg te je za 1 kg začina je potrebno prikupiti oko 150 000 cvjetova šafrana, za što je potrebno oko 350-450 radnih sati. Cvijet šafrana ima vrlo kratak životni vijek stoga se treba ubrati istog dana cvatnje, najbolje u ranim jutarnjim satima kada je vjenčić još uvijek zatvoren jer se tako sprječava gubitak boje i kvalitete sirovine (Fiore i sur., 2010; Gresta i sur., 2008). Kvaliteta šafrana i njegova komercijalna vrijednost temelje se na procjeni snage bojanja, gorkog okusa i arome. Stoga, veći udio krocina, safranala i pikrokrocina koji su odgovorni za ta svojstva povećava kvalitetu (Fiore i sur., 2010; Gresta i sur., 2008).



**Slika 3.** *Crocus sativus* L. – osušene stigme  
(<https://en.wikipedia.org>)

Visoka vrijednost šafrana razlog je njegovom čestom krivotvorenju i prevarama, a najčešće prakse krivotvorenja obuhvaćaju pogrešno označavanje ili krivotvorenje porijekla. Najčešće se patvori dodatkom drugih dijelova cvijeta šafrana, primjerice vrata tučka, prašnika i vjenčića, ili se dodaje stari šafran te naknadno obojeni prašnici. Droga se ponekad impregnira tvarima u svrhu povećanja mase (škrob, glukoza, laktoza, sirupi, med, glicerol, ulja, boraks, salitra, kalijev hidroksid, Glauberova sol ili Seignetteova sol). Dodaju se također dijelovi drugih biljaka kao što su šafranika, arnika, luk, neven, mak, kurkuma, paprika, *annatto* i stigme kukuruza. Praksa krivotvorenja obuhvaća i dodavanje životinjskih tvari, organskih boja dobivenih iz katrana. Krivotvorenje šafrana datira još iz srednjeg vijeka u Europi (Husaini i sur., 2010; Gresta i sur., 2008).

Na svjetskom tržištu kvaliteta šafrana je certificirana prema normi Međunarodne organizacije za normizaciju (ISO). Ta se norma temelji na spektrofotometrijskom određivanju na tri različite valne duljine koje odgovaraju maksimalnoj apsorpciji estera krocetina (440 nm), safranala (330nm) i pikrokrocina (257 nm). Postoje dvojbe oko točnosti rezultata ISO metode, pa se predlaže evaluirati tu metodu, a da se u međuvremenu količina krocina i safranala procjenjuje

primjenom tekućinske kromatografije (HPLC) (Husaini i sur., 2010; Gresta i sur., 2008; Hadizadeh i sur., 2007)..

Ispitivanje prisutnosti glavnih sastavnica najbolji je način otkrivanja patvorina. Razvijene su brojne metode ekstrakcije i analize kako bi se odvojili, identificirali i kvantificirali esteri krocetina. Razvijena je metoda koja se temelji na mjerenju apsorpcije vodenog ekstrakta šafrana na 440 nm pomoću UV-vis spektrofotometrije. Metode temeljene na tekućinskoj kromatografiji s različitim detektorima (UV, DAD, MS) te tankoslojnoj kromatografiji (TLC) koriste se u svrhu separacije, identifikacije i kvantifikacije različitih glikozidnih estera krocetina koji su prisutni u šafranu. Fluorimetrija je također pogodna tehnika za analizu estera krocetina, dok se plinska kromatografija spregnuta sa spektrometrijom masa (GC-MS) primjenjuje u analizi hlapljivih komponenti (Bagur i sur., 2018; (Gresta i sur., 2008).

#### **1.4. Bioaktivne sastavnice vrste *Crocus sativus* L.**

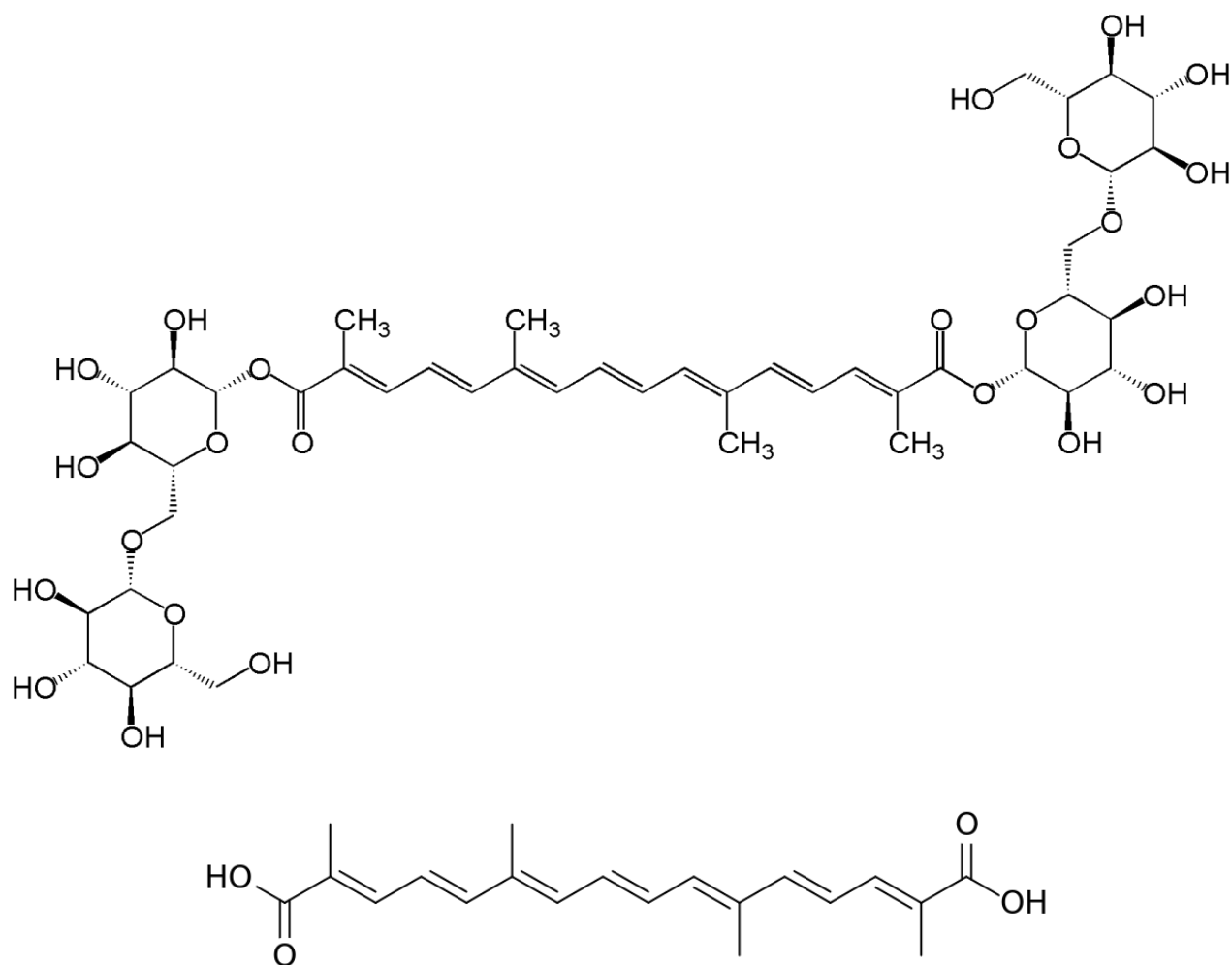
Šafran sadrži više od 150 hlapljivih i aromatičnih kemijskih spojeva, uglavnom terpena, terpenskih alkohola i njihovih estera (Srivastava i sur., 2010; Winterhalter i Straubinger, 2000). Šafran također sadrži i nehlapljive spojeve, među kojima ugljikohidrate, polipeptide, proteine, lipide, vodu, minerale, vitamine (osobito tiamin i riboflavin), nehlapljiva ulja, gume, pektine, sluzi, pigmente (antocijane, karotenoide, likopene, zigzantin i flavonoide). Krocetin, krocini, pikrokrocini i safranal su najvažnije aktivne tvari šafrana (Srivastava i sur., 2010; Samarghandian i Borji, 2014). Šafran je jedina biljna vrsta sa značajnim udjelima apokarotenoida kao što su krocini, pikrokrocini i safranal, koji su odgovorni za organoleptička i ljekovita svojstva (Wani i sur., 2017). Ukupnoj aromi i okusu šafrana pridonosi složena smjesa hlapljivih i nehlapljivih spojeva. Krocini i njegovi derivati glavne su sastavnice odgovorne za boju, safranal za miris, a specifičan gorak okus potječe od pikrokrocina. (Husaini i Ashraf, 2010; Moshiri i sur., 2006). Iz stigmi šafrana izolirani su sljedeći spojevi: krocini-1, krocini-2, krocini-3, pikrokrocin, kiseli oblik pikrokrocina, diglikozil-kemferol, *trans*-krocini-4, *trans*-krocini-3, *trans*-krocini-2, *cis*-krocini-3, safranal i krocetin. Iz vodenih i etanolnih ekstrakata stigmi šafrana izolirani su novi monoterpeni krokusatini i nova 4-dihidroksimaslačna kiselina (Al-Snafi, 2016). Stigme su jedini dio biljke koji je stoljećima korišten u tradicionalnoj medicini i kao začini, dok se ostali dijelovi cvijeta odbacuju (Zeka i sur., 2015). Tijekom posljednjih desetljeća pokazuje se sve veći interes za cijelu biljku kao potencijalni izvor različitih bioloških aktivnih molekula (Cusano i sur., 2018). Stigme

predstavljaju samo 7,4 % ukupne mase svježeg cvijeta od kojeg se odvajaju, a velike količine biljnog materijala se odbacuju. Istraživanja su pokazala da su odbačeni dijelovi šafrana bogati flavonoidima, fenolnim kiselinama, polisaharidima te da imaju neke farmakološke aktivnosti, kao što su antioksidacijsko, protuupalno, antifungalno, citotoksično i hepatoprotektivno djelovanje (Chen i Yang, 2018). Uz cijeli cvijet, i lukovica može biti važan izvor farmakološki aktivnih tvari (Ahrazem i sur., 2015). U laticama su identificirani prirodni antioksidansi kao što su karotenoidi i krocini (Zeka i sur., 2015). Latice također sadrže flavonoide (rutin, luteolin, kvercetin i hesperidin), proteine, vlakna, lipide i minerale (kalij, kalcij, fosfor, natrij, željezo, magnezij, bakar) (Al-Snafi, 2016; Srivastava i sur., 2010). Listovi i lukovice su bogati flavonoidima i drugim fenolnim spojevima te mogu biti alternativni izvori važnih prirodnih molekula (Baba i sur., 2015). Ustanovljeno je da stigme i lukovice sadrže antifugalne saponine i proteine. Identificirani su i različiti fenolni spojevi kao što su galna i pirogalna kiselina, kemferol i *p*-kumarna kiselina (Husaini i Ashraf, 2010). Doakzano je da lukovica šafrana sadrži proteoglikan koji inhibira rast humanih tumorskih stanica (Escribano i sur., 1999).

#### **1.4.1. Apokarotenoidi**

Karotenoidi predstavljaju glavne komponente šafrana i njihovim cijepanjem nastaju apokarotenoidi poput safranala, krocina i pikrokrocina koji se sintetiziraju samo u stigmama i odgovorni su za organoleptička i većinu farmakoloških svojstava šafrana (Bukhari i sur., 2017; Mohiuddin i sur., 2018). Pretpostavljeni mehanizmi njihovog djelovanja se odnose na modulaciju detoksifikacijskih enzima uključenih u borbu protiv oksidacijskog stresa, povećanje proapoptotičkog učinka, smanjenje aktivnosti telomerase te inhibiciju DNA, sinteze RNA, proteina i snažnog vezivnog kapaciteta krocina s tRNA (Bukhari i sur., 2017). Predložena biosinteza tri glavna derivata karotenoida, krocina, pikrokrocina i safranala uključuje oksidacijsko cijepanje karotenoida zeaksantina. Ovaj korak rezultira stvaranjem krocetin-dialdehida i dviju molekula hidroksi- $\beta$ -ciklocitrals. Smatra se da se hidroksi- $\beta$ -ciklocitral prevodi u safranal i pikrokrocin pomoću enzima UDP-glukozil-transferaze. Oksidirani oblik krocetin-dialdehida je krocetin koji se uz enzime UDP-glukoziltransferaze prevodi u glukozilne estere nazvane krocini, koji dalje stvaraju različite podtipove na osnovi razlika u šećernom dijelu (Fiore i sur., 2010). Krocini su najvažnije bioaktivne sastavnice šafrana. To su hidrofilni karotenoidi koji su ili monoglikozilni ili diglikozilni polienski esteri krocetina, spoja koji predstavlja hidrofobnu

konjugiranu poliensku dikarboksilnu kiselinu (slika 4). Alfa-krocin je glavni pigment odgovoran za žutonarančastu boju šafrana. (Premkumar i Ramesh, 2010; Srivastava i sur., 2010). Krocetin je karotenoid 8,8'-diapo-8,8'-karotenske kiseline koji pozitivno djeluje na liječenje ateroskleroze i artritisa, blagotvorno utječe na inzulinsku osjetljivost te ima antioksidativna, protuupalna i protutumorska i antidotna svojstva (Giaccio, 2004; Xi i sur., 2007). Krocin pokazuje različita farmakološka djelovanja kao što su antioksidativno, antidepresivno, anksiolitičko, afrodizijačko, antivirusno, protutumorsko, cerebralno, nefroprotektivno, kardioprotektivno, hipotenzivno, genoprotektivno i antidotno djelovanje, poboljšava pamćenje i inhibira sindrom povlačenja morfija (Mohamadpour i sur, 2013; Soleymani i sur., 2018). Glavni karotenoid šafrana prvi put je izoliran 1818. godine od strane Aschoffa i nazvan je krocin (digentiobiozil 8,8'-diapokaroten-8,8'-dioat). Glikozidnu prirodu spoja pokazao je Decker, a strukturnu i molekularnu formulu odredili su Karrer i Solomon. Pfander je 1982. godine identificirao šest krocina dok je Speranz dvije godine kasnije pomoću tekućinske kromatografije visokog učinka i UV-vidljivom spektrofotometrijom identificirao *cis* i *trans* izomere. Tarantilis je 1995. godine identificirao brojne krocine, a 2006. godine Carmona i suradnici pronašli su još četiri krocina (Bagur i sur., 2018). Krocini se ne mogu oralno apsorbirati, nego se hidroliziraju do krocetina prije ili tijekom intestinalne apsorpcije. Apsorbirani krocetin se djelomično metabolizira do monoglukoronid i diglukuronid konjugata. Krocin tvori kristale s točkom tališta na 186 °C, lako je topljiv u vodi, ima tamno crvenu boju i glavni je pigment šafrana koji čini oko 80 % ukupnog pigmenta (Khazdair i sur., 2015).

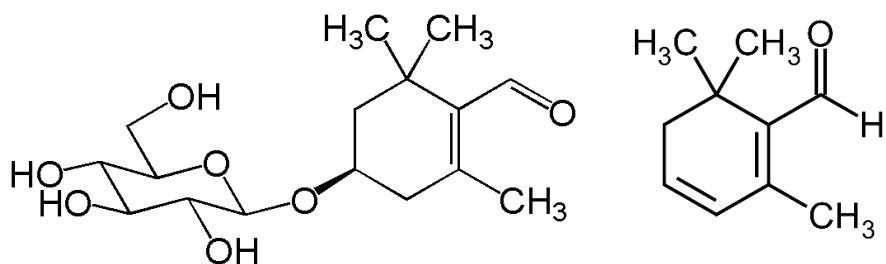


**Slika 4.** Krocin i krocetin

(<https://en.wikipedia.org> )

Pikrokrocin, 4-( $\beta$ -D-glukopiranoziloksi)-2,6,6-trimetil-1-cikloheksen-1-karboksaldehid, se od 1930. godine smatra sastavnicom odgovornom za gorki okus šafrana. Strukturu (slika 5) su 1934. godine odredili Khun i Winterstein (slika 4). Topljiv je u polarnim otapalima, netopljiv u nepolarnim otapalima, pa se bolje otapa u vodi nego u vodenom-alkoholnim otopinama (Maggi i sur., 2010). Prekursor je safranala. Tijekom sušenja u komercijalne svrhe, djelovanjem enzima glukozidaze, ovaj monoterpeni glikozid oslobađa aglikon koji se potom transformira u safranal (Premkumar i Ramesh, 2010). Pikrokrocin pokazuje *in vitro* antiproliferativnu aktivnost u humanim kancerogenim stanicama i antivirusni učinak (HIV-1 i HSV-1) (Bagur i sur., 2018; Soleymani i sur., 2018).



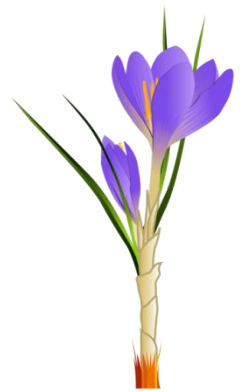


**Slika 5.** Pikrokrocina i safranal

(<https://en.wikipedia.org>)

Safranal je 2,6,6-trimetilcikloheksa-1, 3-dien-1-karboksaldehid (slika 5), manje je gorak od pikrokrocina, odgovoran je za miris i čini do 70 % hlapljive frakcije šafrana (Srivastava i sur., 2010). Ustanovljeno je da posjeduje antioksidacijska, protuupalna, neuroprotektivna, kardioprotektivna, genoprotektivna, antidijabetička, antiulcerozna, antiastmatska, antitusivna, antikonvulzivna, antidepresivna, antikancerogena te UV zaštitna svojstva. Nadalje, utječe na smanjenje ishemijske reperfuzijske ozljede u bubregu, mozgu ili skeletnim mišićima i subakutne toksičnosti diazinona, te prevenira nefrotoksičnost induciranu gentamicinom ili heksaklorobutadienom. Smatra se da njegova sposobnost neutralizacije reaktivnih kisikovih spojeva doprinosi većini terapijskih djelovanja (Delkhosh-Kasmaie i sur., 2018; Madan i Nanda, 2018; Sadeghnia i sur., 2018; Hosseinzadeh i sur., 2013). Safranal također pokazuje anksiolitička, hipnotička, analgetička i antifugalna svojstva (Carradori i sur., 2016; Amin i Hosseinzadeh, 2012, Hosseinzadeh i Noraei, 2009).

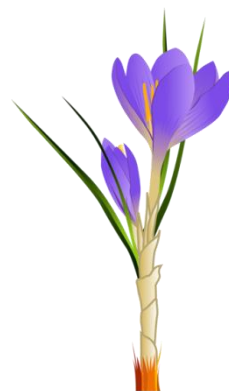
## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**



Šafran (*Crocus sativus* L.) se već tisućljećima tradicionalno koristi u liječenju, a u posljednje vrijeme pobuđuje sve veći znanstveni interes. Fokus je stavljen na farmakološka svojstva i identifikaciju terapijski aktivnih tvari. Ističe se potencijal šafrana u ublažavanju brojnih zdravstvenih tegoba, uključujući i bolesti koje danas na svjetskoj razini predstavljaju ozbiljne zdravstvene probleme kao što su karcinom, kardiovaskularne bolesti, depresija i Alzheimerova bolest.

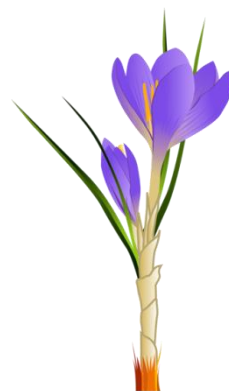
Cilj ovog diplomskog rada bio je prikupiti relevantne podatke o učinkovitosti, sigurnosti i opravdanosti primjene šafrana u prevenciji i liječenju različitih bolesti.

### **3. MATERIJALI I METODE**



Ovaj diplomski rad je teorijskog karaktera i u njegovoj izradi korištena je znanstvena i stručna literatura vezana uz uporabu biljne vrste *Crocus sativus* L. Pretražene su bibliografske baze podataka kao što su *Pubmed*, *ScienceDirect* i *Google Scholar*. Prikupljeni podaci su proučeni i sistematično prikazani.

#### **4. REZULTATI I RASPRAVA**



## 4.1. Rezultati kliničkih istraživanja

### 4.1.1. Depresija

Akhondzadeh i sur. (2004) usporedili su učinak šafrana i imipramina u liječenju blage do umjerene depresije. U ovoj randomiziranoj, dvostuko slijepoj, pilot kliničkoj studiji sudjelovalo je 30 pacijenata koji su na temelju strukturnog kliničkog intervjua ispunili Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja, četvrto izdanje za veliku depresiju (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM IV). U studiji je sudjelovalo 30 ispitanika (13 muškaraca i 17 žena) u dobi 18-55 godina koji su imali početnu vrijednost na Hamiltonovoj ljestvici za procjenu depresije (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D) najmanje 18. Studija je trajala 6 tjedana. Sudionici su nasumično podijeljeni tako da primaju jednom dnevno kapsulu koja sadrži 30 mg šafrana ili kapsulu sa 100 mg imipramina. Svi su sudionici završili studiju i bili su procjenjivani na početku studije te završetkom svakog tjedna, izuzev petog tjedna studije, a HAM-D je bila glavna mjera ishoda. Nuspojave sustavno zabilježene tijekom cijele studije su anksioznost, smanjenje i povećanje apetita, sedacija, hipomanija, mučnina, suha usta, glavobolja, zatvor i retencija urina. Skupina koja je primala imipramin češće je prijavljivala antikolinergičke nuspojave sedacije i suhih usta u usporedbi sa skupinom koja je primala šafran. Značajno poboljšanje depresije tijekom 6 tjedana terapije bilo je prisutno u obje skupine. Šafran je u dozi 30 mg pokazao djelovanje slično sličnu imipraminu u liječenju blage do umjerene depresije. Nedostaci studije očituju se odsustvom placebo skupine, korištenjem samo fiksne doze šafrana te malim brojem sudionika i kratkim vremenom trajanja.

Učinkovitost vođeno-alkoholnog ekstrakta stigmi šafrana i fluoksetina u liječenju blage do umjerene depresije istražili su Noorbala i sur. (2005). Studija je dizajnirana kao randomizirana, dvostruko slijepa, pilot studija u kojoj je sudjelovalo četrdeset odraslih pacijenata s blagom do umjerenom depresijom koji su na temelju strukturiranog kliničkog intervjua ispunili DSM-IV. Sudionici su nasumično odabrani za primanje 30 mg šafrana dva puta dnevno ili 20 mg fluoksetina dva puta dnevno. Studija je trajala 6 tjedana. Učinkovitost šafrana bila je slična učinkovitosti fluoksetina u terapiji blage do umjerene depresije te nije bilo značajnih razlika među skupinama u pogledu nuspojava. Rezultati i ove studije ukazali su na učinkovitost šafrana u liječenju blage do umjerene depresije.

Učinkovitost stigmi šafrana u liječenju blage do umjerene depresije proveli su Akhondzade i sur. (2005) kroz dvostruko slijepu, placebom kontroliranu i randomiziranu studiju koja je trajala 6 tjedana. Sudjelovalo je 40 odraslih pacijenata (17 žena i 23 muškarca) s blagom do umjerenom depresijom koji su na temelju strukturnog kliničkog intervjua ispunili DSM-IV. Sudionici su na početku imali HAM-D vrijednosti 18 te su nasumično raspoređeni za dnevno primanje kapsule koja sadrži 30 mg šafrana ili kapsule placeba. Na kraju studije šafran je postigao značajno bolji ishod na Hamiltonovoj ocjenskoj skali za depresiju u usporedbi s placebom. Razlike među skupinama nisu bile statistički značajne u pogledu opaženih nuspojava.

Moshiri i sur. (2006) su po prvi put istražili učinak šafranovih latica u liječenju blage do umjerene depresije. U dvostruko slijepoj, randomiziranoj i placebom kontroliranoj studiji koja je trajala 6 tjedana sudjelovalo je 40 pacijenata. Na temelju kliničkog intervjua ispunili su DSM IV. Sudionici su bili u dobi 18-55 godina, a njihove HAM-D vrijednosti najmanje 18. Pacijenti su nasumično raspoređeni da primaju dnevno kapsulu koja sadrži 30 mg šafranovih latica ili kapsulu koja sadrži placebo. Na početku te nakon 1, 2, 4, i 6 tjedana studije, izvršena je procjena pacijenata. Glavna mjera ishoda bila je skala HAM-D čije je srednje smanjenje iz početne vrijednosti korišteno kao glavna mjera odgovora na liječenje. Skupinu koja je primala šafran napustio je jedan, a placebo skupinu tri sudionika. Učestalost nuspojava tijekom studije nije se značajno razlikovala među skupinama. Zabilježene su sljedeće nuspojave: anksioznost, mučnina, bol u želucu, tremor, znojenje, glavobolja, lupanje srca i smanjenje apetita. Ograničenja studije su korištenje samo jedne fiksne doze šafrana, mali broj sudionika i kratko razdoblje trajanja. Rezultati su pokazali da je na kraju studije skupina koja je primala šafran imala značajno bolji ishod na skali ocjene depresije u usporedbi s placebom.

Akhondzadeh i sur. (2007) proveli su također studiju u kojoj su uspoređivali učinak šafranovih latica i fluoksetina u liječenju depresivnih ambulatnih pacijenata. Depresija je jedan od najčešćih neuropsihijatrijskih stanja, a mnogi pacijenti ne mogu tolerirati nuspojave konvencionalne farmakoterapije te ne reagiraju adekvatno pa se izlaz vidi u alternativnim tretmanima biljnim pripravcima ili kao pomoćne terapije uz konvencionalne lijekove. U ovom pilot, dvostruko slijepom, randomiziranom istraživanju sudjelovalo je 40 odraslih pacijenata oboljelih od velike depresije prema DSM-IV kriterijima te kojima su HAM-D vrijednosti bile najmanje 18. Sudionici su nasumično raspoređeni u dvije skupine. Prva skupina primala je dva puta dnevno kapsulu koja je sadržavala 15 mg šafranovih latica, dok je druga skupina dva puta dnevno primala kapsulu



fluoksetina u dozi 10 mg. Studija je trajala 8 tjedana, a rezultati su pokazali usporediv učinak šafrana i fluoksetina u liječenju blage do umjerene depresije. U obje skupine stopa remisije bila 25 % te nije bilo značajnih razlika u opaženim nuspojavama.

Učinkovitost i sigurnost primjene šafrana kod blage do umjerene depresije u pacijenata koji su patili od depresije nakon izvođenja perkutane koronarne intervencije. Istražen je u odnosu na fluoksetin. Shahmansouri i sur. (2014) dizajnirali su i proveli randomiziranu, dvostruko slijepu studiju paralelnih skupina. U istraživanju je sudjelovalo 40 oboljelih od blage do umjerene depresije koji su u proteklih šest mjeseci bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji. Sudionici su nasumično podijeljeni kako bi primali kapsulu s fluoksetinom u dozi 40 mg dnevno ili kapsulu s šafranom u dozi 30 mg dnevno. Studija je trajala 6 tjedana. HAM-D ljestvica korištena je za procijenu sudionika u trećem i šestom tjednu studije. Štetni događaji su sustavno bilježeni. Do kraja studije nije uočena značajna razlika između dvije skupine u smanjenju HAM-D rezultata. Nadalje, nisu se značajno razlikovale stope odgovora i remisije niti učestalost nuspojava. Glavna ograničenja studije su relativno mala veličina uzorka i kratko trajanje. Rezultati studije potvrdili su antidepresivni učinak šafrana u liječenju oboljelih od depresije s iskustvom perkutane koronarne intervencije, usporediv s fluoksetinom.

Talaei i sur. (2015) istražili su učinkovitost glavnog aktivnog sastojka šafrana krocina kao pomoćnu terapiju u liječenju velikog depresivnog poremećaja (*Major Depressive Disorder*, MDD). U ovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj pilot studiji sudjelovalo je 40 osoba oboljelih od MDD-a u dobi 24-50 godina. Sudionici su nasumično raspoređeni u dvije skupine po 20. Ispitivana skupina je primala jedan selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (SSRI), fluoksetin 20 mg dnevno ili sertralin 50 mg dnevno ili citalopram 20 mg dnevno, i tablete koje su sadržavale krocin (15 mg dva puta dnevno). Kontrolna skupina primala je jedan od navedenih SSRI i dvije tablete placebo. Studija je trajala 4 tjedna, a za procijenu rezultata korišteni su Beckov inventar depresije (BDI), Beckov inventar anksioznosti (BAI), opći zdravstveni upitnik (GHQ), upitnik za poremećaj raspoloženja (MDQ), upitnik za procjenu nuspojava i demografski upitnik. U odnosu na kontrolu, značajno poboljšanje BDI, BAI i GHQ rezultata imala je skupina koja je uz neki SSRI primala i krocin. Nakon 4 tjedna ispitivanja, prosječni pad BDI, BAI i GHQ vrijednosti za skupinu koja je primala krocin iznosio je 17,6, 12,7 i 17,2 dok je u kontrolnoj skupini prosječan pad vrijednosti iznosio 6,15, 2,6 i 10,3. Ograničenja studije temelje se na slaboj suradljivosti pacijenata, rezultatima koji su se temeljili

na samoprocjenama, kratkom trajanju studije i maloj veličini uzorka. Rezultati su ukazali na potencijal primjene krocina u liječenju bolesnika s MDD-om.

Dvostruko slijepu, placebom kontroliranu, usporednu studiju o učinku šafrana na depresiju i lipidni status proveli su Sahraian i sur. (2016). Jedan od najčešćih psihijatrijskih poremećaja je depresija, čije liječenje predstavlja izazov unatoč postojećim farmakološkim tretmanima. U studiji je sudjelovalo 40 osoba oboljelih od velike depresije procijenjene na temelju DSM-IV kriterija. Ispitanici su nasumično raspoređeni u dvije skupine da primaju fluoksetin i šafran ili fluoksetin i placebo. Obje skupine imale su po 20 sudionika. Pomoću BDI upitnika sudionici su procjenjivani na početku i nakon 4 tjedna studije. Također je na početku studije i na njenom kraju mjeren lipidni status koji je obuhvaćao ukupnu razinu triglicerida i kolesterola, razinu LDL-a i HDL-a. Studiju je završilo 19 sudionika iz skupine koja je primala šafran i fluoksetin te 11 iz skupine koja je primala placebo i fluoksetin. Na kraju studije, u obje skupine došlo je do značajnog smanjenja depresije bez međusobnih razlika, dok promjena u lipidnom statusu nije bilo. Dakle, rezultati studije nisu pokazali da šafran ima antidepresivni učinak niti da djeluje na razinu lipida. Ovo je bila preliminarna studija te se rezultati očekuju potvrditi dugotrajnijim istraživanjima s više ispitanika.

U posljednje vrijeme patogeneza depresije usredotočena je na poremećaje monoamina, ali i na ulogu neuroendokrinoloških abnormalnosti, kao što su višak kortizola, steroidne ili citokinske promjene, promjene u GABAergičnom i/ili glutamatergičnom prijenosu, narušena endogena opioidna funkcija i abnormalni cirkadijanski ritam (Saki i sur., 2014). Mazidi i sur. (2016) istraživali su učinak šafrana na blagu do umjerenu depresiju i anksioznost. Čini se da ponovni unos dopamina, norepinefrina i serotonina inhibiraju krokin i safranal. Nedavne studije na životinjama i ljudima su pokazale da stigme i latice šafrana djeluju antidepresivno, međutim, točni mehanizmi kojima šafran utječe na poboljšavanje simptoma depresije i na raspoloženja nisu razjašnjeni. U ovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji sudjelovalo je 60 osoba u dobi 18-70 godina, oboljelih od anksioznosti i depresije koje su dijagnosticirane na temelju DSM IV ljestvice. Ispitanici su nasumično primali kapsulu koja sadrži 50 mg šafrana ili kapsulu s placebom, dva puta dnevno tijekom 12 tjedana. BDI i BAI upitnici korišteni su za procijenu rezultata na samom početku studije te nakon 6 i 12 tjedana. Studiju je završilo 54 ispitanika i zabilježene nuspojave šafrana bile su rijetke. Rezultati studije pokazali su da šafran ima značajan učinak na BDI i BAI rezultate u usporedbi s placebom, čime se potvrđuje

učinkovitost šafrana kod blage do umjerene mješovite anksioznosti i depresije. No, potrebno je provesti daljnje studije kako bi se definirala aktivna tvar i doziranje.

Tabeshpour i sur. (2017) proveli su studiju o učinak šafana na majke koje su oboljele od blage do umjerene postporođajne depresije. U mnogih žena se nakon porođaja mogu javiti promjene raspoloženja, tuga, uznemirenost, plakanje, gubitak apetita ili problemi sa spavanjem, što uglavnom ne zahtjeva liječenje i najčešće prolaze za nekoliko dana ili tjedan dana. No, postporođajna depresija, koja može početi u bilo koje vrijeme unutar prve godine nakon poroda, ima ozbiljnije simptome s dužim trajanjem od postporođajne tuge. Prisutni su također osjećaji beznadnosti, bezvrijednosti i gubitka zanimanja za dijete. Iako uzrok nije poznat, smatra se da su za postporođajnu depresiju odgovorne hormonske i fizičke promjene nakon porođaja, kao i stres oko brige za novorođeno dijete. Žene koje su već patile od depresije imaju veći rizik za oboljevanje od postporođajne depresije. Terapija obuhvaća farmakološke i psihološke mjere. Dojilje radije koriste biljne lijekove nego one sintetskog porijekla. U dvostruko slijepoj, randomiziranoj i placebo kontroliranoj studiji sudjelovalo je 60 majki koje su imale maksimalni broj na Beckovom inventaru depresije - drugo izdanje (BDI-II). One su nasumično raspoređene u skupinu koja je primala 15 mg šafrana dva puta dnevno ili placebo skupinu. Studija je trajala 8 tjedana. Promjena BDI-II rezultata bila je primarna mjera ishoda dok su stope odgovora i remisije smatrane sekundarnim mjerama ishoda. Značajniji utjecaj na rezultate BDI-II imala je skupina koja je primala šafran. U toj skupini vrijednosti BDI-II smanjile su se s  $20,3 \pm 5,7$  na  $8,4 \pm 3,7$  te od  $19,8 \pm 3,2$  do  $15,1 \pm 5,4$  za placebo. U skupini koja je primala šafran 96 % ispitanika bilo je u remisiji u usporedbi s 43 % u skupini koja je primala placebo. Ukupna stopa odgovora 66 % određena je u ispitivanoj skupini, dok je kod placebo skupine stopa iznosila 6 %.

Usporednu studiju o sigurnosti i djelotvornosti šafrana i fluoksetina u liječenju blage do umjerene postporođajne depresije proveli su Kashani i sur. (2017). Zabilježeno je da 10-15 % žena pati od postporođajne depresije koja se povezuje sa stresom oko brige o djeci, stresom življenja, socijalnom podrškom, samopoštovanjem, socijalno-ekonomskim statusom, bračnim odnosima i statusom, temperamenom djeteta, neželjenom trudnoćom, psihijatrijskim poremećajima, metodom poroda, prethodnim pobačajima i biološkim promjenama. Kod postporođajne depresije prvi izbor farmakoterapije čine selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI). U ovoj dvostruko slijepoj, randomiziranoj studiji sudjelovale su pacijentice u dobi 8-45 godina koje su oboljele od blage do umjerene postporođajne depresije, a na Hamiltonovoj ocjenskoj skali za

depresiju (HDRS 17) ostvarile rezultat najmanje 18. Sudionice su nasumično raspoređene u skupinu koja je primala dva put dnevno po 15 mg šafrana ili 20 mg fluoksetina. Studija je trajala 6 tjedana. Ublažavanje simptoma depresije (HDRS rezultat) bila je primarna mjera ishoda. Potpuni odgovor u skupini koja je primala šafran doživjelo je 40,60 % ispitanica ( $\geq 50\%$  smanjenje HDRS rezultata), a 50 % u skupini koja je primala fluoksetin. Nije ustanovljena značajna razlika u djelotvornosti šafrana i fluoksetina kao ni učestalosti štetnih događaja. Studiju treba smatrati preliminarnom, a njezini rezultati ukazuju da bi šafran mogao biti siguran alternativni lijek za poboljšanje depresivnih simptoma postporođajne depresije.

Prevalencija senilne demencije u porastu je širom svijeta, češće u razvijenim zemljama. Konvencionalna terapija lijekovima često nije dovoljno učinkovita, pa se sve se veći interes pridaje preventivnom pristupu koji se temelji na poboljšanju načina života i unosu odgovarajućih mikronutrijenata koji mogu djelovati tako da poboljšaju pamćenje i učenje, sa značajnim i korisnim potencijalom za kognitivne poremećaje. Kratkoročni učinak kombiniranog nutraceutika na kognitivnu funkciju, stres i depresiju u malđih starijih osoba s kognitivnim oštećenjem istražili su Cicero i sur. (2017). U dvostruko slijepoj, križnoj, randomiziranoj, pilot studiji sudjelovalo je 30 starijih osoba s vrijednosti bazalnog kratkog ispitivanja mentalnog stanja (*Mini-Mental State Examination*, MMSE) između 20 i 27 i samopercipiranim kognitivnim padom. Sudionici su primali placebo ili nutraceutik na bazi vrste *Bacopa monnieri*, L-teanina, šafrana, folata, vitamina B i D i bakra. Studija je trajala dva mjeseca. Upitnik o opaženom stresu (PSQ), kratko ispitivanje mentalnog stanja (MMSE) i indeks i skala za samoprocjenu depresije (SRDS) korišteni su za ocijenjivanje pacijenata. U skupini koja je primala kombinirani nutraceutik došlo je do značajnog poboljšanja u MMSE i PSQ indeksa u odnosu na početak te na placebo skupinu, dok su SRDS rezultati bili bolji u obje skupine.

Metabolički sindrom (MetS) je poremećaj koji povećava rizik oboljenja od kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2. Oboljeli od metaboličkog sindroma imaju veći rizik nastanka depresije zbog povećanih upalnih citokina, otpornosti na leptin, metaboličkih abnormalnosti (oslabljena homeostaza glukoze i mitohondrijsko disanje), subkliničkog oštećenja krvnih žila i pretilosti. Osobe oboljele od depresije sklonije su tjelesnoj neaktivnosti i nezdravoj prehrani, što ih predisponira za razvoj MetS-a. Depresija je također povezana s povećanom otpornosti na inzulin, kroničnom upalom i neuroendokrinim učincima koji povećavaju rizik od MetS-a. Jam i sur. (2017) istraživali su utjecaj krocina iz šafrana na simptome depresije u osoba s metaboličkim

sindromom (MetS), na odnos promjena u tim simptomima te serumske prooksidacijske/antioksidacijske ravnoteže (PAB). U ovoj podstudiji sudjelovalo je 34 ispitanika s metaboličkim sindromom iz prethodnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, kontroliranog kliničkog ispitivanja. Pacijenti su nasumično podijeljeni u dvije skupine, od kojih je svaka skupina imala 17 sudionika. Tijekom 8 tjedana jedna skupina primala je 30 mg krocina dnevno, a druga placebo. Prije i nakon intervencijskog razdoblja uzeti su uzorci krvi. Pomoću BDI ljestvice procjenjivani su simptomi depresije na početku i na kraju studije. Studiju su završila 33 ispitanika. U skupini koja je primala krocina značajno se smanjio stupanj depresije, što nije bio slučaj u placebo skupini. Nije uočena značajna povezanost između promjena u simptomima depresije i promjena PAB-a u serumu. Ograničenja studije očituju se u veličini uzorka, procjeni učinka od samo jedne doze, kratkom trajanju liječenja, a glavno ograničenje odnosi se na sudionike koji nisu imali klinički dijagnosticiranu depresiju.

Lopresti i Drummond (2017) istražili su učinkovitost kurkumina i kombinacije kurkumin/šafra u liječenju velike depresije. Iako su postojale studije koje su potvrdile antidepresivni učinak kurkumina i šafrana u oboljelih od velikog depresivnog poremećaja, antidepresivni učinci kombinirane primjene kurkumina i šafrana nisu bili poznati. Istraživanje je provedeno kao randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija u kojoj su sudjelovale 123 osobe obolje od velikog depresivnog poremećaja. Sudionici su primali jedan od četiri tretmana: placebo, nisku dozu kurkuminskog ekstrakta (250 mg dva puta dnevno), visoku dozu kurkuminskog ekstrakta (500 mg dva puta dnevno) ili kombinaciju niske doze ekstrakta kurkumina i šafrana (15 mg dva puta dnevno). Studija je trajala 12 tjedana. Kao mjera ishoda korišten je Spielbergerov upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (STAI) i Inventar simptomatologije depresije – verzija samoprocjene (IDS-SR30). Tretman kombinacijom kurkumina i šafrana bili su povezani sa značajno većim ublažavanjem depresivnih simptoma u usporedbi s placebo. Bio je također učinkovitiji u oboljelih od atipične depresije (stopa odgovora 65 %) u usporedbi s ostatkom bolesnika (stope odgovora 35 %). Razlike među dozama kurkumina ili kombinacije kurkumin/šafra nisu pronađene. Ograničenja studije očituju se u dizajnu, veličini uzorka, trajanju liječenja i sličnim dozama intervencije. No, pokazalo se da različite doze kurkumina i njegova kombinacija sa šafranom učinkovito smanjuju depresivne i anksiolitičke simptome u oboljelih od velikog depresivnog poremećaja. U patofiziologiju anksioznosti uključene su abnormalnosti serotonergičkog, noradrenergičkog, glutamatergičkog i

GABAergičnog prijenosa. U osoba oboljelih od depresije i anksioznosti prisutne su brojne abnormalnosti, a jedna od najkonzistentnijih je hiperaktivnost unutar amigdale. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) čine prvu liniju terapije. Nuspojave ove skupine lijekova (seksualna disfunkcija, gastrointestinalni poremećaji, povećanje tjelesne težine, anksioznost, agitacija i poremećaji spavanja) smanjuju adherenciju pacijenata i samim time i ishod liječenja. Čini se da je citalopram najbolje toleriran SSRI. Mnogi biljni lijekovi nude prednosti u smislu sigurnosti i podnošljivosti u usporedbi s konvencionalnom farmakoterapijom. Kanadska mreža za poremećaje raspoloženja i anksiozne poremećaje odobrila je primjenu šafrana kod velike depresije. Predloženi mehanizmi djelovanja šafrana obuhvaćaju povećanje inhibicije ponovnog unosa monoamina (dopamin, noradrenalina i serotonin), antagonizam receptora N-metil-D-asparaginske kiseline (NMDA) i agonizam GABA-e. Ghajar i sur. (2017) proveli su studiju o učinku šafrana u odnosu na citalopram u liječenju velikog depresivnog poremećaja (MDD) s anksioznošću. U multicentričnoj, prospektivnoj, dvostruko slijepoj, randomiziranoj kliničkoj studiji s paralelnom skupinom sudjelovalo je 66 pacijenata oboljelih od velikog depresivnog poremećaja praćenog s anksioznošću, od kojih je njih 60 završilo studiju (po 30 sudionika iz svake skupine). Sudionici su bili žene i muškarci u dobi 18-45 godina koji su bili raspoređeni da nasumično primaju šafran 30 mg dnevno ili citalopram 40 mg dnevno tijekom 6 tjedana. Tijekom studije za procjenu učinka liječenja korištena je Hamiltonova skala za procjenu depresije (HAM-D) i Hamiltonova skala za procjenu anksioznosti (HAM-A). HAM-D i HAM-A korištene su na samom početku studije te za procjenu nakon 2, 4 i 6 tjedana studije. Bolesnici koji su primili šafran ili citalopram pokazali su značajno poboljšanje prema HAM-D i HAM-A. Broj odgovora ( $> 50\%$  smanjenje HAM-D rezultata) i remisije ( $\text{HAM-D} < 7$ ) tijekom studije nisu bili statistički različiti među ispitivanim skupinama. Među skupinama nije zabilježena niti značajna razlika u učinkovitosti i učestalosti nuspojava. Nadalje, nije bilo ozbiljnih štetnih događaja, a najčešći opaženi nepovoljni ishodi u skupini koja je primala citalopram su vrtoglavica i ljutnja/bijes, dok su glavobolja i mučnina/povraćanje bili jedini neželjeni učinci u skupini koja je primala šafran. Ograničenja studije mogu se tražiti u nedostatku placebo skupine, u korištenju samo fiksnih doza šafrana, kratkom trajanju studije i broju ispitanika. Studija pokazuje da se tijekom razdoblja od 6 tjedana tretman šafranom pokazao jednako sigurnim i učinkovitim kao i citalopram u liječenju MDD s anksioznošću. Smatra se da su antidepresivni učinci šafrana

njavjerojatnije posljedica serotonergičkih, neuroendokrinih, neuroprotektivnih, antioksidacijskih i protuupalnih učinaka (Lopresti i Drummond, 2014).

Lopresti i sur. (2018) istraživali su učinak standardiziranog ekstrakta šafrana (Affron®) za liječenje anksioznosti i depresivnih simptoma u mladih osoba. U randomiziranoj, dvostrukoj slijepoj, placebo kontroliranoj studiji sudjelovali su mladi u dobi 12-16 godina koji su patili od blagih do umjerenih simptoma anksioznosti ili depresije. To je bila prva studija koja ispituje učinke šafrana vezane uz raspoloženje tinejdžera. Sudionici su primali tablete s placebo ili standardiziranim ekstraktom šafrana (Affron®, 14 mg dva puta dnevno). Kao mjere ishoda korištena je revidirana skala za anksioznost i depresiju u djece (*Revised Children's Anxiety and Depression Scale*, RCADS). Studija je trajala 8 tjedana. Sudjelovalo je 80 sudionika, a 68 ih je završilo studiju. Na temelju samoprocjena pokazalo se da je šafran ublažio ukupne internalizirajuće simptome, socijalnu fobiju, anksioznost odvajanja i depresiju. Ukupni rezultati internalizacije smanjili su se u prosjeku za 33 %, dok su u placebo skupini iznosili 17 %. No, roditeljska izvješća o poboljšanjima nisu bila dosljedna. Šafran se dobro podnosio i postojao je trend smanjenja glavobolje. Istraživanje ima ograničenja koja se očituju u trajanju studije, upotrebljenim instrumentima za samoprocjenu, dozama liječenja i nekliničkom uzorku. Rezultati studije pokazuju da je standardizirani ekstrakt šafrana (Affron®) ublažio anksioznost i depresivne simptome u mladih osoba s blagim do umjerenim simptomima, barem iz njihove perspektive, međutim, te blagotvorne učinke roditelji nisu konzistentno potkrijepili.

Jalali i Hashemi (2018) istražili su učinkovitost šafrana na smanjenje depresije u oporavljenih konzumenata metamfetamina oboljelih od HIV/AIDS-a. Depresija je jedan od simptoma koji se javlja nakon apstinencije od metamfetamina, a ujedno je i jedan od najčešćih problema mentalnog zdravlja koje doživljavaju oboljeli od HIV/AIDS-a. Ova studija bila je polueksperimentalna s pred-testnim, post-testnim i kontrolnim skupinama. Pedeset i sedam ispitanika nasumično je raspoređeno u eksperimentalnu skupinu koja je primala 30 mL šafrana dnevno i kontrolnu skupinu koja je primala placebo. Istraživanje je trajalo 8 tjedana i BDI-II ljestvica je korištena kao mjerni instrument. Zaključeno je sa šafran, sa svojim aktivnim sastojcima kruzinom i safranalom, pomaže u smanjenju depresije među oporavljenim konzumentima metamfetamina oboljelih od HIV/AIDS-a preko izlučivanja serotonina i dopamina u mozgu.

Učinke šafrana na kognitivne sposobnosti, anksioznost i depresiju u bolesnika koji prolaze kroz ugrađivanje koronarne arterijske prenosnice (CABG) istražili su Moazen-Zadeh i sur. (2018). Studija je bila dizajnirana kao randomizirana, dvostruko slijepa i placebom kontrolirana. Sudionici su bili muškarci i žene mlađi od 70 godina, s CABG-om na pumpi i Wechsler-ovom skalom pamćenja (*Wechsler Memory Scale*, WMS) većom od 70. Studija je trajala 12 tjedana, a ispitanici su primili kapsule sa šafranom 15 mg dva puta dnevno ili placebo. Primarni ishod bio je razlika u prosječnim ukupnim promjenama rezultata za WMS-Revised od početka pa do kraja studije između skupina. Prosječna promjena rezultata kratkog ispitivanja mentalnog statusa i subskale bolničke anksioznosti i depresije (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) u obje skupine bili su sekundarni ishodi. Između ispitivanih skupina nije utvrđena značajna razlika u primarnim ili sekundarnim ishodima.

Randomiziranu, dvostruko slijepu studiju s ciljem da se istraži povoljan učinak šafrana na depresiju i razinu homocisteina u bolesnika s velikom depresijom proveli su Jelodar i sur. (2018). Homocistein je esencijalna aminokiselina koja je povezana s mnogim bolestima kao što su kardiovaskularne bolesti i depresija. Otprilike 20-50 % bolesnika s teškom depresijom imalo je povećanu ukupnu razinu homocisteina u plazmi. U studiji je sudjelovalo 40 muškaraca i žena (20-55 godina starosti) s dijagnozom teške depresije koji su nasumično podijeljeni u dvije skupine. Eksperimentalna skupina primala je dnevno fluoksetin 20 mg i 30 mg šafrana, a kontrolna skupina je dobivala dnevno placebo i 20 mg fluoksetina. Studija je trajala 4 tjedna. Prije i na kraju studije prikupljeni su uzorci krvi natašte. Značajno smanjenje razine homocisteina uočeno je u oba spola u eksperimentalnoj skupini u odnosu na vrijednosti prije liječenja. Rezultat na Beckovoj skali imali su manju vrijednost u eksperimentalnoj skupini u odnosu na kontrolnu. Potvrđeno je da je ublažavanje depresije u korelaciji sa smanjenjem razine homocisteina u serumu.

Shakiba i sur. (2018) proveli su randomiziranu, dvostruko slijepu studiju s u kojoj su uspoređivali učinkovitost šafrana s duloksetinom u liječenju bolesnika s fibromijalgijom koju karakterizira kronična raširena bol praćena drugim simptomima poput anksioznosti/depresije, umora, poremećaja spavanja, kognitivne disfunkcije, glavobolje i drugih somatskih simptoma. Sudionici su bili muškarci i žene u dobi 18-60 godina s dijagnozom fibromijalgije koji su randomizirani tako da primaju 15 mg šafrana ili 30 mg duloksetina, počevši s 1 kapsulom dnevno u prvom tjednu, a zatim 2 kapsule dnevno do kraja 8. tjedna. U studiji je sudjelovalo 54 ispitanika, a njih



46 je završilo studiju. Primarni ishodi su uključivali razlike u prosječnim promjenama u rezultatima od početka do kraja studije za *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD), *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) i *Brief Pain Inventory* (BPI). Nije zabilježena niti jedna značajna razlika između ispitivane i kontrolne skupine, što je ukazalo da šafran i duloksetin imaju usporedivu učinkovitost u liječenju simptoma fibromijalgije.

Kashani i sur. (2018) su proveli dvostruko slijepu, randomiziranu, placebo kontroliranu studiju s ciljem procjene učinkovitost i sigurnost stigma šafrana u liječenju velikih depresivnih poremećaja povezanih s navalama vrućine u postmenopauzi. Mnoge su se studije usredotočile na razvoj nehormonskih sredstava za liječenje navala vrućine zbog nuspojava hormonske terapije. U studiji je sudjelovalo 60 žena u postmenopauzi koji su imale valunge (56 ih je završilo studiju) i bile su nasumično raspoređene da primaju šafran (30 mg/dan, 2 x 15 mg) ili placebo tijekom 6 tjedana. Sudionice su procijenjene korištenjem skala *Flash-Related Daily Interference Scale* (HFRDIS), *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) i kontrolnog popisa nuspojava na početku, kao i na 2., 4. i 6. tjednu studije. Učestalost nuspojava nije se značajno razlikovala između dviju skupina. Šafran se pokazao kao sigurno i učinkovito sredstvo za ublažavanje valunga i simptoma depresije u zdravih žena u postmenopauzi.

#### **4.1.2. Alzheimerova bolest**

Alzheimerova bolest (AD) je ireverzibilni progresivni neurodegenerativni poremećaj. Ova bolest je vodeći uzrok demencije u svijetu. Većina praktičnih smjernica odnose se na blage do umjerene faze bolesti, dok su za teške faze bolesti ograničene farmakološke mogućnosti. primjenjuje se memantin (antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora) i donepezil (inhibitor acetilkolinesteraze (ACEI)). Nedovoljna učinkovitost i nuspojave ovih lijekova potaknula su brojna istraživanja s ciljem pronalaska novih terapijskih mogućnosti. U različitim istraživanjima dokazano je da šafran poboljšava kognitivna svojstva. Biljni lijekovi imaju različite odgovore u terapiji bihevioralnih i psiholoških simptoma demencije. Šafran može biti koristan u terapiji AD jer inhibira agregaciju i taloženje amiloida beta u ljudskom mozgu.

Cilj randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije s paralelnim skupinama bio je procijeniti učinkovitost šafrana u terapiji blage do umjerene AD. U studiju je uključeno 46 pacijenata s vjerojatnom AD-om. Za praćenje kliničkih i kognitivnih profila pacijenata provedene su psihometrijske mjere koje su uključivale *AD assessment scale-cognitive subscale* (ADAS-cog)

i skalu za ocjenu kliničke demencije. Sudionici su nasumično određeni za primanje šafrana 30 mg dnevno (15 mg dva puta dnevno) ili placebo (dvije kapsule dnevno). Studija je trajala 16 tjedana. Značajno bolji ishod na kognitivnu funkciju pokazao je šafran u odnosu na placebo, a nije bilo niti značajnih razlika u trajanju uočenih štetnih događaja. Ova je studija pokazala da je kratkoročna primjena šafrana sigurana i učinkovita kod blagog do umjerenog AD-a (Akhondzadeh i sur., 2010).

Iste godine Akhondzadeh i suradnici (2010) proveli su studiju o učinkovitost šafrana u liječenju bolesnika s blagim do umjerenim AD-om. Pedeset i četiri odrasle osobe s 55 i više godina koje su živjele u zajednici sudjelovali su u multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji s paralelnim skupinama. Glavne mjere djelotvornosti bile su promjene u procjeni Alzheimerove bolesti - kognitivnim podskalama i kliničkoj demencijskoj ocjeni. Sudionici su primali 30 mg šafrana dnevno (15 mg dva puta dnevno) ili donepezil 10 mg/dan (5 mg dva puta dnevno) tijekom 22 tjedna. Rezultati studije pokazuju da je učinkovitost testirane doze šafrana usporediva s donepezilom. Učestalost štetnih događaja je bila slični među skupinama, s iznimkom povraćanja koje se znatno češće javljalo u skupini koja je primala donepezil. Rezultati faze II studije daju preliminarne dokaze o mogućem terapijskom učinku ekstrakta šafrana u liječenju bolesnika s blagom do umjerenom AD-om.

Godine 2014. provedena je studija čiji je cilj bio usporediti učinkovitost i sigurnost ekstrakta šafrana u odnosu na memantin u smanjenju kognitivnog pogoršanja bolesnika s umjerenom do teškom AD. U ovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji s paralelnom skupinom sudjelovalo je 68 bolesnika s umjerenom do teškom AD koji su primali kapsule memantina (20 mg dnevno) ili ekstrakt šafrana (30 mg/dan). Studija je trajala 12 mjeseci. Pomoću *Severe Cognitive Impairment Rating Scale* (SCIRS) i *Functional Assessment Staging* (FAST) sudionici su procijenjeni svakog mjeseca, uz bilježenje štetnih događaja. Obje skupine pokazale su slične rezultate, a učestalost nuspojava nije bila značajno različita među njima. Jednogodišnja primjena kapsula ekstrakata šafrana pokazala se usporedivim s memantinom u smanjenju kognitivnog pada u bolesnika s umjerenim do teškim AD-om. Uočen je također i povoljan sigurnosni profil šafrana (Farokhnia i sur., 2014). Mehanizmi djelovanja šafrana protiv AD odnose se na inhibiciju aktivnosti acetilkolinesteraze kao i sposobnosti inhibicije fibrilogeneze amiloidnog  $\beta$ -peptida. To su pokazala *in vitro* istraživanja vodeno-metanolnog (50:50 v/v) ekstrakta šafrana i krocina u različitim dozama (Bagur i sur., 2018).

Provedena je randomizirana, dvostruko slijepa studija koja je istraživala djelotvornosti biljne kombinacije šaša, šafrana i meda astragalusa na veliki neurokognitivni poremećaj (*major neurocognitive disorder*, MCD), tj. na kognitivni i depresivni rezultat bolesnika s MCD-om. Veliki neurokognitivni poremećaj je uglavnom stečen i karakterizira ga teško oštećenje pamćenja, prosudbe, orijentacije i spoznaje. Postoji nekoliko podtipova MCD-a, a jedna od njih je Alzheimerova bolest. Svih 60 ispitanika istraživanja uzimali su lijekove protiv MCD i nasumično su bili podijeljeni da primaju navedenu biljnu kombinaciju (n=30) ili placebo tijekom 8 tjedana. Sudionici su dnevno primali 60 mg šafrana (dva puta dnevno po 30 mg). Prije intervencije i prvog i drugog mjeseca nakon intervencije kognitivni i depresivni rezultati ocijenjeni su pomoću *Addenbrook's Cognitive Scale* i *Geriatric Depression Scale*. Rezultat Addenbrookovog kognitivnog testa u intervencijskoj skupini iznosio je  $38,8 \pm 27,7$ , dok je u kontrolnoj skupini iznosio  $22,6 \pm 14,1$  jedan mjesec nakon intervencije. Vrijednost gerijatrijske skale depresije bila je  $12,9 \pm 6,9$  u intervencijskoj i  $14,3 \pm 7,1$  u kontrolnoj skupini. Dodavanje biljne kombinacije šaša, šafrana i meda astragalusa protokolu liječenja pacijenata s MCD-om može biti korisno u poboljšanju kognitivnog i depresivnog rezultata (Akouchekian i sur., 2018).

#### 4.1.3. Anksioznost

Godine 2017. provedena je studija o učinku standardiziranog ekstrakta stigmi šafrana Affron® na poboljšanje raspoloženja, kvalitetu spavanja, stres i anksioznost u zdravih odraslih osoba. U studiji je bilo 128 sudionika koji nisu imali dijagnosticiranu depresiju nego su se sami izjasnili da im je raspoloženje slabo. Sudionici su nasumično podijeljeni u tri skupine. Jedna skupina primala je Affron® u dozi 28 mg dnevno, druga 22 mg dnevno, a treća placebo. Studija je trajala 4 tjedna. U ovoj randomiziranoj, dvostuko slijepoj, paralelnoj i placebom kontroliranoj studiji raspoloženje je vrednovano na početku i na kraju studije pomoću POMS-a (*Profile of Mood States*), što je bilo primarna mjera ishoda, PANAS-a (*Positive and Negative Affect Schedule*), te ljestvice DASS-21 (*Depression, Anxiety and Stress Scales*), a PSQI (*Pittsburgh sleep quality index*) je korišten za praćenje spavanja. Skupina koja je primala Affron® u dozi 28 mg dnevno imala je značajno smanjenje negativnog raspoloženja i simptoma povezanih sa stresom i anksioznošću, bez nuspojava. Nadalje, zabilježena je značajna razlika na skali ukupnog poremećaja raspoloženja (POMS) u odnosu na skupinu koja je primala placebo, dok doza od 22 mg dnevno nije pokazala učinak. Glavno ograničenje ove studije temelji se na velikom utjecaju samoprocjene na rezultate

(Kell i sur., 2017). Sukladno navedenom, ispitivanja na životinjama također su pokazala anksiolitički učinak krocina i safranala, međutim, mehanizam nije razjašnjen (Licón i sur., 2010).

#### **4.1.4. Kognitivni poremećaj**

Iako zaboravljivost može biti normalni dio procesa starenja, neki ljudi imaju više problema s pamćenjem od svojih vršnjaka te se takvo stanje naziva blagi kognitivni poremećaj (*mild cognitive impairment*, MCI). Karakteriziraju ga problemi s pamćenjem koji mogu uključivati često gubljenje stvari, zaboravljanje na dogovorene sastanke i događaje, poteškoće u prisjećanju riječi, ali ljudi s ovim poremećajem mogu samostalno funkcionirati i obavljati svoje aktivnosti (<https://medlineplus.gov>). Jedna je klinička studija istraživala učinkovitost šafrana u pacijenata s višestrukim domenskim blagim kognitivnim poremećajem i amnezijom. U toj jednostruko slijepoj, randomiziranoj studiji s paralelnim skupinama sudjelovalo je 17 pacijenata koji su primali šafran i 18 pacijenata koji su bili na listi čekanja. Pacijenti su pregledani različitim metodama na početku i nakon 12 mjeseci koliko je studija trajala. Rezultati su pokazali da su sudionici koji su primali šafran poboljšali ocjene u Mini testu za procjenu mentalnog stanja, dok se stanje u kontrolnoj skupini pogoršalo. Sudionici koji su primali šafran su također u određenim područjima pokazali poboljšanje dokazano primjenom MRI, EEG i ERP pretraga mozga. Stoga je zaključeno da šafran može povoljno utjecati na blagi kognitivni poremećaj i amneziju (Tsolaki i sur., 2016). Protektivni učinci ekstrakta šafrana i njegovih glikozidnih estera krocetina mogli bi spriječiti slabljenje učenja i pamćenja, kao i oštećenja u hipokampusu uzrokovanog oksidacijskim stresom. Predložen je mogući mehanizam djelovanja na receptore neurotransmitora glutamata (NMDA receptore), s ulogom u plastičnosti neurona i pamćenju (Bagur i sur., 2018).

#### **4.1.5. Opsesivno-kompulzivni poremećaj**

Esalatmanesh i sur. (2017) usporedili su učinkovitost i sigurnost stigmi šafrana i fluvoksamina u liječenju blagog do umjerenog opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OCD) kod kojeg su emocionalni i društveni kapaciteti i kvaliteta života ozbiljno ugroženi. Serotonergičke, dopaminergičke i glutamatergične hipoteze sugeriraju da postoje različiti patofiziološki mehanizmi kod ovog poremećaja. U randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji sudjelovalo je 50 muškaraca i žena (od 18 do 60 godina starosti) s blagim do umjerenim OCD-om koji su

nasumično odabrani da primaju šafran (30 mg dnevno, 15 mg dva puta dnevno) ili fluvoksamin (100 mg dnevno) tijekom 10 tjedana. Sudionici su procijenjeni na početku te drugom, četvrtom, šestom, osmom i desetom tjednu studije koristeći *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) i *Adverse Event Checklist*. Studiju je završilo 46 ispitanika i učestalost nuspojava nije se značajno razlikovala između dvije skupine, što pokazuje da je učinkovitost šafrana u liječenju bolesnika s blagim do umjerenim OCD-om usporediva s fluvoksaminom.

#### **4.1.6. Predmenstrualni sindrom i menopauza**

Predmenstrualni sindromi su skupina menstruacijskih, cikličkih i kroničnih poremećaja koji se javljaju u 20-40 % žena reproduktivne dobi. Karakteriziraju ih emocionalni, bihevioralni i fizički simptomi u drugoj polovici menstrualnog ciklusa. Brojni dokazi upućuju na promjene u serotonergičkoj provodljivosti u središnjem živčanom sustavu kod PMS-a, a smatra se da je serotonergički mehanizam uključen u antidepresivni učinak šafrana. Stoga je cilj jedne studije bio ispitati može li šafran ublažiti simptome PMS-a. U dvostruko slijepoj, randomiziranoj i placebom kontroliranoj studiji sudjelovale su žene od 20 do 45 godina koje su imale redovite menstrualne cikluse i simptome PMS-a najmanje 6 mjeseci. Žene su nasumično odabrane za uzimanje 30 mg šafrana dnevno (15 mg dva puta dnevno, ujutro i navečer) ili kapsula placeba (dva puta dnevno) za dva menstruacijska ciklusa. Sudjelovalo je 50 žena, a studiju su napustile 3 ispitanice. Dnevni izvještaj simptoma bila je primarna mjera ishoda istraživanja. To je kontrolni popis od 17 predmenstrualnih simptoma koji su se ocjenjivali od 0 do 4, ovisno o težini tijekom menstrualnog ciklusa. Popis sadrži četiri podskale koje uključuju raspoloženje (razdražljivost, nervoza, napetost, anksioznost, depresija), ponašanje (konfuzija, slaba koordinacija, glavobolja, nesanica, plač i umor), bol (grčevi, bolovi, osjetljive grudi) i fizičku podskalu (oticanje i žudnja za hranom). HAM-D skalom za depresiju mjereni su sekundarni ishodi. Zabilježeno je 6 nuspojava, no nijedna od njih nije bila ozbiljna i nije bilo značajnih razlika između šafrana i placeba u učestalosti nuspojava. Glavobolje i promjene apetita više su se pojavljivale u skupini koja je primala šafran, no nije bilo statističke značajnosti. Rezultati ove studije ukazali su na mogućnost primjene šafrana u tretmanu PMS-a, međutim, potrebno je provesti daljnja istraživanja (Agha Hosseini i sur., 2008).

Nahid i sur. (2010) proveli su randomiziranu, dvostruko slijepu, placebom kontroliranu, pilot studiju o učinku iranskog biljnog lijeka u liječenju primarne dismenoreje koja se odnosi na

pojavu bolnih grčeva maternice tijekom menstruacije u odsutnosti patološke povrede. U patogenezi dismenoreje važnu ulogu imaju prostaglandini (PG) i metaboliti arahidonske kiseline stoga je supresija sinteze PG-a važna za liječenje dismenoreje. Uobičajena terapija za dismenoreju su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) ili oralne kontracepcijske pilule, međutim, sve češće se traži alternativa konvencionalnoj terapiji. U ovoj studiji je sudjelovalo 180 studentica iz studentskog doma Sveučilišta Isfahan koje su patile od primarne dismenoreje. Sudionice su bile dobi 18-27 godina i bile su nasumično podijeljene u tri skupine. Jedna skupina primala je biljni lijek tri puta dnevno kroz tri dana počevši od početka krvarenja ili boli. Biljni lijek sadržavao je 500 mg visoko pročišćenog šafrana, sjemenke celera i plodove aniša. U drugoj skupini sudionice su primale mefenaminsku kiselinu (NSAID), a u trećoj skupini placebo. Pacijentice su praćene kroz dva do tri ciklusa, od početka menstruacije kroz tri dana krvarenja. Težina i trajanje boli u tom razdoblju od dva do tri mjeseca bile su glavne mjere ishoda te je za njihovo bilježenje korištena vizualna analogna skala. U skupinama koje su uzimale biljni lijek i mefenaminsku kiselinu bila je prisutna statistički značajna redukcija boli. U skupini koja je primala biljni lijek redukcija boli bila je značajno veća u usporedbi sa skupinama koje su primale mefenaminsku kiselinu ili placebo, iako su i biljni lijek i mefenaminska kiselina učinkovito ublažili menstruacijske bolove u usporedbi s placebo skupinom.

Fukui i suradnici (2011) proveli su studiju o psihološkom i neuroendokrinološkom učinku mirisa šafrana. Cilj studije bio je razjasniti učinke mirisa šafrana na PMS, dismenoreju i neregularnu menstruaciju. U studiji je sudjelovalo 35 žena s normalnim osjetom mirisa koje su bile izložene mirisu šafrana na 20 minuta. Nakon toga, prikupljeni su uzorci sline koji se služili za mjerenje razine kortizola (C), testosterona (T) i 17- $\beta$  estradiola (E) pomoću enzimske imunoanalize. Kao psihološki test primjenjen je *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI). Nakon stimulacije šafranovim mirisom u trajanju od 20 minuta došlo je do značajnog smanjenja kortizola, povećanja razine estradiola te smanjenja STAI rezultata u obje faze ciklusa u skupini koja je uzimala šafran. Rezultati studije pokazali su po prvi put da mirisne sastavnice šafrana imaju neke učinke u ublažavanju simptoma PMS-a, dismenoreje i nepravilnih menstruacija.

Randomiziranu, trostruko slijepu studiju o učinku vrsta *Tribulus terrestris*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Zingiber officinale* i *Crocus sativus* na simptome menopauze proveli su Taavoni i sur. (2017). Menopauza se definira kao vrijeme nakon posljednje menstruacije, a menopauzalni sindrom uključuje različite simptome, kao što su umor, glavobolja, nervoza, gubitak libida,

nesanica, depresija, razdražljivost, bol u zglobovima i mišićima. Mnoge žene prelaze u menopauzu sa simptomima koji se mogu kontrolirati, druge doživljavaju teške simptome koji mogu narušiti njihovu kvalitetu života. U studiju je bilo uključeno 80 žena u postmenopauzi u dobi 50-60 godina. Za prikupljanje podataka korišten je obrazac za demografske podatke i ljestvica za procjenu menopauzalnih simptoma. Sudionice su nasumično podijeljene u dvije skupine, od kojih je svaka dobila kapsulu Aphrodit ili placebo, dva puta dnevno tijekom četiri tjedna. Kapsula Aphrodit sadržavala je sljedeće ekstrakte: 40 mg tribulusa, 12,27 mg đumbira, 11 mg cejlonskog cimeta i 3 mg šafrana. Statistički značajna promjena zabilježena je u simptomima menopauze intervencijske skupine u usporedbi s placebo skupinom, stoga su Aphrodit kapsule učinkovito ublažile simptome menopauze.

#### **4.1.7. Seksualna disfunkcija u muškaraca**

Erektalna disfunkcija (ED) čest je tip muške seksualne disfunkcije, posebice u starosti, ili može biti posljedica drugih zdravstvenih tegoba kao što su začepljenost krvnih žila i dijabetičko oštećenje živaca (<https://medlineplus.gov>). Shamsa i suradnici (2009) proveli su pilot studiju u kojoj su istraživali učinak šafrana na ED. U ovoj studiji sudjelovalo je dvadeset muškaraca s ED koji su svako jutro kroz 10 dana uzimali tabletu koja je sadržavala 200 mg šafrana. Na početku i na kraju tretmana sudionici su bili podvrgnuti testu nokturalne penilne tumescencije (NPT) i upitniku Međunarodni indeks za erektalnu funkciju (IIEF-15). Na kraju tretmana zabilježeno je statistički značajno poboljšanje rigidnosti i tumescencije vrha, krutosti baze i bazne tumescencije. Nakon terapije šafranom pacijenti su pokazali značajno veće ukupne rezultate IIEF-15. Šafran je pokazao pozitivan učinak na seksualnu funkciju u muškaraca s ED u smislu povećanog broja i trajanja erektalnih događaja.

Drugo je istraživanje imalo za cilj procijeniti učinkovitost i sigurnost šafrana u odnosu na sildenafil-citrat u tretmanu erektalne disfunkcije u muškaraca koji nisu bili liječeni. Studija je dizajnirana kao randomizirana, otvorena, križna studija koja se sastojala od 4-tjednog početnog razdoblja probira i dva razdoblja od 12 tjedana koja su odvojena dvotjednim razdobljem ispiranja (*washout period*). Sudionici studije bili su muškarci u dobi 27-60 godina s erektalnom disfunkcijom u trajanju od 6 do 28 mjeseci. Nasumično su raspoređeni u dvije skupine. Jedna je uključivala 173 ispitanika koji su primali 50 mg sildenafil-a dnevno, dok je u drugoj skupini također 173 ispitanika primalo 30 mg šafrana dva puta dnevno. Nakon prvog razdoblja liječenja,

slijedila je dvotjedna faza ispiranja nakon čega su pacijenti prešli na alternativno liječenje u drugom 12-tjednom razdoblju liječenja. Vrsta erektilne disfunkcije određena je pomoću color duplex Doppler penisa prije i nakon intrakavernozne injekcije s prostaglandinom E, testova provođenja pudendalnih živaca, testova o oslabljenom senzorno-evociranom potencijalu. Ispitanici su procijenjeni pomoću različitih upitnika kao što je upitnik Međunarodnog indeksa erektilne funkcije (*International Index of Erectile Function* IIEF), dnevničkim pitanjima o profilu seksualnog kontakta (*Sexual Encounter Profile* SEP), pacijentovih i partnerskih verzija upitnika o zadovoljstvu liječenja erektilne disfunkcije (*Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction*, EDITS) i globalna pitanja učinkovitosti (*Global Efficacy Question*, GEQ) „ Je li lijek koji uzimate poboljšao erekciju? “. Studiju je u potpunosti završilo 155 sudionika koji su studiju započeli s uzimanjem sildenafila, odnosno 152 ispitanika koji su započeli studiju s uzimanjem šafrana. Nisu zabilježena značajna poboljšanja s obzirom na domene seksualnih funkcija IIEF-a, SEP pitanja i EDITS rezultata tijekom primanja šafrana. Stoga dobiveni rezultati ne podupiru blagotvorno djelovanje šafrana na erektilnu disfunkciju (Safarinejad i sur., 2010).

Sve veća pažnja posvećuje se odnosu između simptoma donjeg mokraćnog sustava (LUTS) i erektilne disfunkcije (ED). Stoga su Cai i suradnici (2013) proveli studiju čiji je cilj bio procijeniti djelotvornost Alfa-5<sup>®</sup> koji sadrži ekstrakte vrsta *Serenoa repens*, *Pinus massoniana* (PMBE) i *Crocus sativus* (IDIProst<sup>®</sup> Gold), na poboljšanje kvalitete života pacijenata u usporedbi sa vrstom *Serenoa repens*. U ovu prospektivnu, multicentralnu studiju faze 3 uključeni su svi bolesnici s kliničkom i instrumentalnom dijagnozom LUTS-a zbog benigne hiperplazije prostate (BPH) i ED-a, koji su od svibnja do prosinca 2012. posjetili pet talijanskih uroloških institucija. U studiji je sudjelovalo 129 muškaraca (srednja dob 45-71 ± 4,36), njih 83 su oralno primali kapsule IDIProst<sup>®</sup> Gold (jedna kapsula dnevno) a preostalih 46 primali su *Serenoa repens* 320 mg (jedna kapsula dnevno). Studija je trajala 3 mjeseca. Kliničke i instrumentalne analize provedene su pri upisu i na kraju terapije, a upotrijebljeni su upitnici IPSS, IIEF-5 i SF-36. Poboljšanje kvalitete života na kraju cijelog razdoblja studija bila je glavna mjera ishoda. Statistički značajne razlike su bile zabilježene između dva posjeta, u smislu IPSS, IIEF-5 i SF-36 rezultata samo u grupi IDIProst<sup>®</sup> Gold. Značajno poboljšanje kvalitete života bolesnika oboljelih od LUTS zbog BPH i ED omogućio je IDIProst<sup>®</sup> Gold, posebno u smislu seksualne funkcije. Bolja kvaliteta seksualnog života povezana je s višom ukupnom kvalitetom života bez obzira na urinarnu funkciju.



Godine 2012. provedena je studija s ciljem procjene djelotvornosti i podnošljivosti šafrana kod seksualne disfunkcije muškaraca povezane s fluoksetinom. U ovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji sudjelovalo je 36 muškaraca s velikim depresivnim poremećajem. Simptomi depresije stabilizirani su fluoksetinom, a pacijenti su imali subjektivni osjećaj seksualne disfunkcije. Pacijenti su nasumično podijeljeni u dvije skupine. Jedna skupina primala je šafran (15 mg dva puta dnevno), a druga skupina placebo. Studija je trajala 4 tjedna. Na početku studije te nakon 2. i 4. tjedna, procjenjivala se spolna funkcija pomoću međunarodnog indeksa skale erekcije. Studiju je završilo 30 pacijenata. Obje skupine imale su slične osnovne karakteristike i rezultate bazičnih i konačnih depresivnih simptoma. Detektiran je značajan utjecaj interakcije vremena x tretman na ukupan rezultat. U razdoblju do 4. Tjedna skupina koja je primala šafran imala je značajno veće poboljšanje erektilne funkcije, domene zadovoljstva spolnim odnosom i ukupnih rezultata u odnosu na placebo skupinu. Učinak šafrana u odnosu na učinak placeba nije se značajno razlikovao u orgazmičkoj funkciji, ukupnom zadovoljstvu i rezultatima spolne želje. Na kraju studije devet pacijenata iz skupine koja je primala šafran i jedan pacijent iz placebo skupine postigli su normalnu erektilnu funkciju. Obje skupine imale su sličnu učestalost nuspojava. Rezultati su pokazali da je šafran učinkovit i dobro podnošljiv u liječenju erektilne disfunkcije povezane s fluoksetinom (Modabbernia i sur., 2012).

Mohammadzadeh-Moghadam i suradnici (2015) proveli su studiju o utjecaju topikalno primjenjenog gela sa šafranom na erektilnu disfunkciju u muškaraca oboljelih od dijabetesa. Starenje, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, hiperlipidemija, povećana tjelesna masa, povećana prostata, pušenje, depresija i neki lijekovi su faktori rizika za erektilnu disfunkciju. Glavni faktor rizika za nastanak erektilne disfunkcije je dijabetes. Prevalencija erektilne disfunkcije u muškaraca s dijabetesom je 35-90%. U ovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji s paralelnom skupinom pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine. Interventna skupina (n=25) primala je šafran topikalno, a kontrolna (n=25) na isti način placebo. Prije i mjesec dana nakon intervencije, ispitanici su procijenjeni primjenom upitnika Međunarodni indeks erektilne funkcije. Rezultati su pokazali da gel sa šafranom može značajno ublažiti erektilnu disfunkciju u bolesnika s dijabetesom u odnosu na placebo.

#### 4.1.8. Seksualna disfunkcija u žena

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) kao što je fluoksetin često su povezani sa seksualnom disfunkcijom. Žene su izložene većem riziku za oboljevanje od poremećaja raspoloženja i tjeskobe, kao i za mnoge druge psihijatrijske poremećaje u kojima se SSRI-i najčešće koriste kao terapija, pa je povećana vjerojatnost da će doživjeti seksualne nuspojave tih lijekova. Neke studije na životinjama i ljudima pokazale su pozitivne učinke šafrana i osobito krocina na seksualnu funkciju. Kashani i suradnici (2013) proveli su studiju koja je za cilj imala procijeniti učinkovitost i sigurnost šafrana u tretmanu seksualne disfunkcije u žena uzrokovane fluoksetinom. U ovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji paralelnih skupina sudjelovalo je 36 žena dobi 18-45 godina s velikom depresijom koje su stabilizirane fluoksetinom. Primale su 40 mg fluoksetina dnevno najmanje 6 tjedana i imale su subjektivni osjećaj seksualne disfunkcije, a prije toga nisu imale nikakvu seksualnu disfunkciju. Pacijentice su nasumično raspoređene u skupinu koja je primala 30 mg šafrana dnevno (2 puta dnevno kapsulu s 15 mg šafrana) ili u placebo skupinu. Svaka kapsula šafrana sadržavala je 1,65-1,75 mg krocina. Studija je trajala 4 tjedna. Svaka skupina imala je po 19 sudionica. Pomoću Indeksa ženske seksualne funkcije (*Female Sexual Function Index*, FSFI) provedeno je mjerenje na početku studije te u 2. i 4. tjednu studije. FSFI je upitnik za samoprocjenu koji se sastoji od pitanja koja obuhvaćaju područja želje, uzbuđenja, lubrikacije, boli, orgazma i zadovoljstva. Studiju su završile 34 sudionice. Uočen je značajan učinak interakcije vremena  $\times$  tretmana. Pacijentice koje su primale šafran na kraju 4. tjedna imale su značajno više poboljšanja u ukupnom FSFI, te u pojedinačnim domenama upitnika kao što su uzbuđenje, podmazivanje i bol, ali ne i u domenama zadovoljstva, želje i orgazma. Povoljan učinak šafrana na bol povezanu sa spolnim odnosom mogao bi biti djelomično povezan s njegovim učinkom na opioide. Sustavno su zabilježene nuspojave, prijavljeno je njih osam te je njihova učestalost bila slična između skupina. Rezultati studije upućuju da potencijal šafrana za sigurno i učinkovito poboljšanje nekih seksualnih poteškoća izazvanih fluoksetinom.

#### 4.1.9. Muška neplodnost

Više od 40% neplodnih muškaraca ima povećanu razinu reaktivnih kisikovih specija (ROS) u sjemennoj plazmi. Iako su male količine ROS-a potrebne za funkcioniranje stanica (uključujući i zametne stanice) i za aktiviranje sperme, povećane razine reaktivnih kisikovih specija odnose se

na smanjenje pokretljivosti spermija i oštećenje genetskog sadržaja, a može dovesti i do apoptoze zametnih stanica. Godine 2008. provedena je studija o učinku šafrana na parametre sjemena u muškaraca s idiopatskom neplodnošću. U studiji su sudjelovala 52 neplodna muškaraca u dobi 21-48 godina koji su bili nepušači i čiji se problem nije mogao riješiti kirurškim putem. Pacijenti su primali 50 mg šafrana otopljenog u mlijeku tri puta tjedno. Studija je trajala 3 mjeseca. Prije i nakon tretmana, provedena je analiza sjemena čiji su rezultati potom bili uspoređeni. Studija je pokazala da šafran kao antioksidans pozitivno djeluje na morfologiju i pokretljivost spermija kod neplodnih muškaraca, dok ne povećava broj spermija. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnila potencijalna uloga i mehanizam djelovanja šafrana u liječenju muške neplodnosti (Heidary i sur., 2008).

Safarinejad i suradnici (2011) proveli su studiju o učinku šafrana na parametre sperme i antioksidacijska svojstva sjemene plazme u neplodnih muškaraca s idiopatskom oligoastenoteratozoospermijom. U ovoj prospektivnoj, dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebom kontroliranoj studiji sudjelovalo je 260 neplodnih muškaraca s s idiopatskom oligoastenoteratozoospermijom koji su podijeljeni u dvije skupine. Prva skupina sa 130 ispitanika primala je 60 mg šafrana dnevno, a drugu skupinu s istim brojem sudionika placebo. Studija je trajala 26 tjedana. Skupine su uspoređene s obzirom na promjene u parametrima sperme i ukupnom kapacitetu antioksidansa sjemene plazme. Rezultati su pokazali da primjena šafrana nije rezultirala blagotvornim učincima. Nijedna skupina na kraju studije nije pokazala statistički značajno poboljšanje u ispitivanim parametrima sperme kao što su morfologija, pokretljivost, gustoća. Nadalje, usporedbom s početnim vrijednostima i placebo skupinom, primjena šafrana nije poboljšala ukupni kapacitet antioksidansa u sjemennoj plazmi.

#### **4.1.10. Metabolički sindrom**

Metabolički sindrom (MetS) ima visoku prevalenciju u osoba oboljelih od shizofrenije. Postoje podaci da je primjena lijekova iz sekundarne skupine antipsihotika, poput olanzapina, povezana s razvojem MetS-a zbog nuspojava koje značajno utječu na masu i metabolizam lipida i glukoze, što dovodi do povećanja tjelesne mase, povećanja razine glukoze i lipida u krvi i do inzulinske rezistencije. Usprkos tome, još uvijek ne postoji standard koji bi prevenirao metaboličke nuspojave antipsihotika u oboljelih od shizofrenije. Fadaei i sur. (2014) proveli su randomiziranu, trostruko slijepu, placebom kontroliranu studiju čiji je cilj bio procijeniti sprječavaju li vodeni

ekstrakt šafrana (SAE) ili njegov aktivni sastojak krocin olanzapinom uzrokovani metabolički sindrom i inzulinsku rezistenciju u bolesnika sa shizofrenijom. U studiji je sudjelovalo 66 osoba oboljelih od shizofrenije koji su bili na terapiji olanzapinom u dnevnoj dozi 5-20 mg. Ti su pacijenti nasumično raspoređeni u tri skupine kako bi primali 30 mg SAE, 30 mg krocina ili placebo tijekom 12 tjedana. U svakoj skupini bila su 22 pacijenta. Pacijenti na početku nisu bolovali od MetS-a, a daljnja procjena obavljena je u 6. i 12. tjednu studije, Mjerenje glukoze u krvi natašte (FBS) i serumskih lipida ponovljeno je u 2., 6. i 12. tjednu studije, dok su razina inzulina na tašte i HbA1c u krvi mjereni na početku i nakon 12. tjedna studije. Za procjenu inzulinske rezistencije određeni su HOMA-IR i HOMA- $\beta$ . Studiju je završio 61 sudionik. Nisu zabilježeni ozbiljni štetni učinci. Interakcija vrijeme-tretman pokazala je značajnu razliku u FBS u SAE i krocin skupinama u usporedbi s placebo. SAE i krocin prevenirali su povećanje razine glukoze u krvi. Pokazalo se da bi šafranov vođeni ekstrakt mogao učinkovito spriječiti dostizanje kriterija metaboličkog sindroma (0 bolesnika) u usporedbi s krocinom (9,1%) i placebo (27,3%).

Metabolički sindrom inače karakteriziraju visoki krvni tlak, visoka razina glukoze u krvi, visoka razina triglicerida i niska razina HDL-a u krvi, previše masti oko struka (<https://medlineplus.gov/metabolicsyndrome.html>). Shemshian i sur. (2014) istraživali su utjecaj šafrana na titre antitijela na proteine toplinskog šoka 27, 60, 65 i 70 u bolesnika s metaboličkim sindromom kao najvažnijeg čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti. Proteini toplinskog šoka (HSP) su izraženi u brojnim tipovima stanica nakon izlaganja stresnim uvjetima okoline, uključujući nekoliko poznatih čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti. U provedenoj randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji sudjelovalo je 105 pacijenata s metaboličkim sindromom koji su nasumično raspoređeni u tri skupine. Jedna skupina primala je 100 mg šafrana dnevno, druga skupina placebo, a treća skupina je također bila kontrolna skupina koja nije primala ništa. Studija je trajala 12 tjedana. Sudionicima su određena antitijela na proteine toplinskog šoka 27, 60, 65 i 70 prije i poslije intervencije. Šafran je nakon 12 tjedana značajno smanjio razine AntiHSP27 i AntiHSP70 te je poboljšao neke markera autoimunih HSP u oboljelih od metaboličkog sindroma.

Godine 2015. provedena je randomizirana, placebo kontrolirana studija koja je istražila učinak dodatka šafrana na pro/antioksidacijsku ravnotežu (PAB) u osoba s metaboličkim sindromom. U studiji je sudjelovalo 75 ispitanika s metaboličkim sindromom koji su nasumično raspoređeni da

primaju 100 mg šafrana po kilogramu ili placebo tijekom 12 tjedana. Serumski PAB test primijenjen je prije i poslije (6. i 12. tjedan) intervencije. Došlo je do značajnog smanjenja serumskog PAB-a nakon 6 i 12 tjedana intervencije u odnosu na početne vrijednosti, što je ukazalo da dodaci sa šafranom mogu modulirati serum PAB u osoba s metaboličkim sindromom (Kermani i sur., 2015).

Godine 2017. provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija čiji je cilj bio istražiti mogući učinak krocina iz šafrana na plazmatske razine proteina za prijenos kolesterol estera (CETP) i profila lipida u osoba s metaboličkim sindromom. CETP omogućuje prijenos kolesterol estera iz lipoproteina visoke gustoće (HDL) u lipoproteine bogate trigliceridima, što dovodi do sniženja koncentracije HDL. Sudionici su nasumično raspoređeni da uzimaju 30 mg krocina u intervencijskoj skupini ili placebo u kontrolnoj skupini. U studiji koja je trajala 8 tjedana sudjelovala su 44 ispitanika. Antropometrijski, hematološki i biokemijski parametri mjereni su prije i poslije tretmana. U skupini koja je uzimala krocina povećala se razina proteina za prijenos kolesterol estera, ali razlika između intervencijske i kontrolne skupine nije bila značajna, također se postotak promjena kolesterola, triglicerida i glukoze u krvi natašte nije se značajno razlikovao između ove dvije skupine (Javandoost i sur., 2017).

Provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija s ciljem istražiti učinke šafrana na serumske koncentracije 12 serumskih citokina u ispitanika s metaboličkim sindromom. Upalni citokini imaju važnu ulogu u razvoju i progresiji metaboličkog sindroma (MetS). Četrdeset i četiri sudinika s MetS-om nasumično su podijeljeni u 2 skupine, da bi primili dnevno 100 mg šafrana ili placebo tijekom 12 tjedana. Prije i poslije tretmana određeno je 12 citokina: IL-1a, IL-1p, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-a, MCP-1, IFN- $\gamma$ , EGF i VEGF. Skupina koja je primala šafran imala je značajno niže razine ukupnog kolesterola, lipoprotein-kolesterola i triglicerida, glukoze u krvi natašte i hsCRP. Serumska koncentracije HDL-a se također značajno povećala nakon terapije šafranom te je ostvaren povoljan utjecaj na serumske koncentracije nekih pro-/anti-upalnih citokina kao što je povećanje razine VEGF-a (Kermani i sur., 2017).

Kermani i sur. (2017) proveli su randomiziranu, dvostruko slijepu studiju čiji je cilj bio procijeniti učinkovitost krocina iz šafrana na metabolički sindrom (MetS). U studiji je sudjelovalo 48 oboljelih od MetS-a koji su nasumično raspoređeni da primaju dnevno 100 mg

krocina ili placebo tijekom 6 tjedana. Doza od 100 mg krocina dobro se podnosila i nije bilo komplikacija tijekom 6 tjedana oralne primjene. U odnosu na početna mjerenja, učeno je značajno smanjenje razina ukupnog kolesterola i triglicerida nakon 6-tjedne primjene krocina, međutim, bez statističke značajnosti u odnosu na placebo. Nadalje, nije bilo značajne promjene u drugim laboratorijskim vrijednostima, antropometrijskim mjerama i krvnom tlaku.

#### **4.1.11. Dijabetes**

Šećerna bolest tipa 2 (ŠBT2) je kronična bolest sa značajnim mortalitetom i morbiditetom čije su najvažnije komplikacije hiperglikemija, hiperlipidemija i hipertenzija. Godine 2018. provedena je randomizirana, trostruka slijepa studija s ciljem istraživanja učinka hidroalkoholnog ekstrakta šafrana na metaboličku kontrolu ŠBT2. Šafran se smatra prirodnim izvorom antioksidansa te se pretpostavlja da oni moduliraju dijabetes smanjenjem njegovih komplikacija tako što mogu poboljšati funkciju endotela, smanjiti agregaciju trombocita, sniziti razinu glukoze u krvi i izazvati protuupalne učinke. U kliničkoj studiji su sudjelovala 54 bolesnika sa ŠBT2 koji su nasumično primili šafran ili placebo dva puta dnevno tijekom 8 tjedana. Kao markeri metaboličke kontrole izmjereni su serumska koncentracije šećera u krvi (FBS), 2-h glukoze u plazmi, hemoglobina A1c (HbA1c), triglicerida (TG), lipoproteina niske gustoće (LDL), lipoproteina visoke gustoće (HDL) i ukupnog kolesterola. Krvni tlak i antropometrijske mjere također su mjereni na početku studije, zatim svaka 2 tjedna tijekom intervencije i na kraju studije. Pedeset i dva pacijenta završila su studiju, jedna osoba iz placeba i jedna iz skupine šafrana dobrovoljno je napustila studiju zbog komplikacija, osobito glavobolje. Vrijednosti FBS-a su se značajno smanjile unutar 8 tjedana u ispitivanoj skupini u usporedbi s placebom, dok kod drugih metaboličkih parametara nije bilo statističke razlike (Milajerdi i sur., 2018).

Azimi i sur. (2016) istražili su utjecaj cimeta, kardamoma, šafrana i đumbira na krvni tlak i marker endotelne funkcije u bolesnika sa ŠBT2. U studiji su sudjelovala 204 pacijenta koji su nasumično raspoređenih u pet skupina koje su primale s tri čaše crnog čaja 3 g cimeta, 3 g kardamoma, 3 g đumbira, 1 g šafrana ili placebo kroz 8 tjedana. Na početku i na kraju studije prikupljeni su podaci o vrijednostima intercelularne adhezijske molekule-1 (ICAM-1), sistoličkog i dijastoličkog tlaka te antropometrijskih mjera. Šafran i đumbir značajno su smanjili koncentraciju sICAM-1, a đumbir je utjecao na sistolički krvni tlak. No, nije bilo značajne razlike među ispitanim biljkama u smislu utjecaja na antropometrijske mjere, BP i endotelnu funkciju.

#### 4.1.12. Tjelesna masa i sitost

Gout i suradnici (2010) proveli su studiju u kojoj su pretpostavili da će oralni dodatak prehrabni Satiereal koji sadrži ekstrakt šafranovih stigm smanjiti *snacking* i poboljšati sitost kroz svoj predloženi učinak poboljšanja raspoloženja i time doprinijeti gubitku tjelesne mase. *Snacking* karakterizira nekontrolirano jedenje, što povećava sklonost debljanju i gojaznosti. Ovakvo ponašanje često je povezano sa stresom i prvenstveno utječe na žensku populaciju. U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji sudjelovalo je 60 zdravih žena, s blago povećanom tjelesnom masom. Ispitivana skupina uzimala je dva puta dnevno po jednu kapsulu Satiereal (176,5 mg ekstrakta dnevno), dok je kontrolna skupina primala odgovarajući placebo. Glavna sekundarna varijabla bila je učestalost jedenja koja se procjenjivala dnevnim izvještajem epizoda sudionika u prehranbenom dnevniku. Kalorijski unos ostao je neograničen tijekom studije te su na početku obje skupine bile homogene po tjelesnoj masi, dobi i učestalosti *snacka*. Nakon 8 tjedana, Satiereal je uzrokovao znatno veće smanjenje tjelesne mase te na prosječnu učestalost jedenja u odnosu na placebo. Vitalni znakovi i druge antropometrijske dimenzije u obje skupine ostali su gotovo nepromijenjeni. Satiereal je pokazao dobru podnošljivost te potencijalnu pomoć u postizanju cilja osobama koje sudjeluju u programu mršavljenja.

Godine 2017. provedena je randomizirana, dvostruko slijepa i placebo kontrolirana studija o učinkovitosti šafrana i krocina na lipidni profil, unos hrane, apetit, antropometrijske pokazatelje i tjelesni sastav u bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću (CAD). Sudionici 8-tjedne studije bili su 84 bolesnika s CAD-om u dobi 40-65 godina koji su nasumično podijeljeni u skupine kako bi dnevno primali 30 mg vodenog ekstrakta šafrana (SAE), 30 mg krocina ili placebo. Navedeni parametri bili su procijenjeni prije i nakon studije. Nakon studije, antropometrijske i neke varijable sastava tijela bile su poboljšane u SAE i krocina skupini. Nadalje, smanjenje apetita, indeksa tjelesne mase (BMI), opsega struka i vrijednosti masnog udjela masnih naslaga bilo je značajno više u SAE skupini od krocina skupinu, dok kod parametara lipidnog profila nije bilo značajne razlike na kraju studije (Abedimanesh i sur., 2017). Sheng i suradnici proveli su *in vivo* studiju koja ukazuje na učinak smanjenja lipida koji je uzrokavan esterima krocetina. Iako esteri krocetina nisu izravno blokirali apsorpciju kolesterola, oni bi mogli inhibirati aktivnost lipaze pankreasa. Uočeno je poboljšanje lipidnog profila kod djelovanja vodenog ekstrakta šafrana i krocetinskih estera, kao i sposobnost krocetina u sprječavanju proupalnog stanja koje se javlja u

pretilosti, zatim smanjenja ekspresije TNF-a i povećanja adiponektina u masnom tkivu štakora hranjenih fruktozom (Bagur i sur., 2018).

#### **4.1.13. Makularna degeneracija**

Starosna makularna degeneracija (AMD) je degenerativna bolest makule. U ranoj fazi karakteriziraju je velike, mekane druze, hiper-/hipopigmentacija pigmentnog epitela mrežnice (RPE) i umjereni gubitak središnjeg vida, dok je u kasnijim fazama bolest povezana s ozbiljnim oštećenjem središnjeg vida i može se smatrati vodećim uzrokom nepovratnog slabog vida u starijih osoba. Čimbenici koji mogu protektivno djelovati na disfunkcije AMD-a uglavnom su antioksidansi. Manja koncentracija antioksidansa u mrežnici povezana je s pušenjem, plavim šarenicama i ženskim spolom, pa je u tih osoba moguće veći rizik za AMD. Različite studije ukazuju da je prevencija AMD-a povezana s prehranom koja sadrži karotenoide lutein i zeaksantin kao sastojaka makularnog pigmenta. Smatra se da su lutein i zeaksantin kao antioksidansi odgovorni za gašenje reaktivnih kisikovih vrsta u retini, a koje nastaju kod izlaganja svjetlosti. Rezultati AREDS istraživanja velikog razmjera ukazuju da suplementacija antioksidansima može prevenirati razvoj najnaprednije faze AMD-a. Nedavna eksperimentalna otkrića ukazala su na potencijalnu neuroprotektivnu ulogu šafrana kod oksidacijskog oštećenja mrežnice, štiteći morfologiju i funkciju fotoreceptora čija je degeneracija u štakora izazvana svjetlošću. Učinak se pripisuje glavne sastavnice šafrana krocinu i krocetinu kao snažnim antioksidansima koji imaju i antiapoptotička svojstva. Krocini mogu aktivirati metaboličke putove za zaštitu stanica od apoptoze i smanjiti smrt uzrokovanu svjetlom u izoliranom fotoreceptorima, dok krocetin povećava difuziju kisika kroz tekućine, kao što je plazma.

Falsini i sur. (2010) proveli su studiju sa svrhom procijene utjecaja kratkotrajne suplementacije šafrana na promijenu funkcije mrežnice u bolesnika s ranim AMD-om. Studija je dizajnirana kao dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, križna studija u kojoj je sudjelovalo 25 oboljelih od AMD-a u dobi 54- 84 godine (12 muškaraca i 13 žena). Klinička dijagnoza ranog AMD-a utvrđena je izravnom i neizravnom oftalmoskopijom, kao i biomikroskopijom mrežnice. Sudionici su nasumično raspoređeni u dvije skupine. U jednoj je bilo 11 ispitanika koji su uzimali 20 mg šafrana dnevno, a u drugoj skupini 14 je primalo placebo. Studija je trajala 90 dana, nakon čega je uslijedilo 15 dana razdoblja ispiranja, a zatim su se ispitanici vratili na šafran ili placebo za daljnjih 90 dana. Oni koji su u prvih 90 dana primali šafran sada su primali placebo



i obrnuto. Nuspojave nisu prijavljene. Na početku i nakon 90 dana suplementacije šafranom ili placeboom dokumentirani su fokalni elektroretinogrami (fERGs) i klinički nalazi. Fokalni elektroretinogrami su zabilježeni kao odgovor na sinusoidalno modulirano jednoobrazno polje predstavljeno makularnoj regiji pri različitim modulacijama. Modulacijski pragovi, fERG amplituda (u mikrovoltima) i faza (u stupnjevima) bile su glavne mjere ishoda. Nakon suplementacije šafranom, fERG-ovi pacijenata su povećani amplitudno, u usporedbi s početnim vrijednostima ili s vrijednostima placeba. Pragovi fERG-a su smanjeni nakon suplementacije šafranom, ali ne i kod suplementacije placeboom. Rezultati upućuju na to da kratkotrajna suplementacija šafranom u ranoj AMD poboljšava osjetljivost trešnje mrežnice. Iako se rezultati studije moraju dalje replicirati i njihov klinički značaj se tek treba procijeniti, oni ukazuju da prehrambeni karotenoidi mogu utjecati na AMD na nove i neočekivane načine, možda i izvan njihovih antioksidacijskih svojstava.

Lashay i sur. (2016) istražili su funkciju mrežnice nakon tretmana s dodatkom šafrana tijekom razdoblja praćenja od 6 mjeseci. Šezdeset bolesnika s vlažnom ili suhom starosnom makularnom degeneracijom (*age-related macular degeneration*, AMD) nasumično je određeno da primaju peroralno 30 mg šafrana dnevno ili placebo. Studija je trajala 6 mjeseci. Na početku studije te 3 i 6 mjeseci nakon tretmana, obavljeni su: elektroretinografija (*electroretinography*, ERG), optička koherencijska tomografija (*optical coherence tomography*, OCT), fluoresceinska angiografija i ispitivanje oštine vida. OCT, ERG amplituda i implicitno vrijeme bile su glavne mjere ishoda. Šest mjeseci nakon liječenja nije uočeno statistički značajno smanjenje rezultata OCT između skupina sa suhim AMD-om, ali došlo je do statistički značajnog porasta ERG rezultata između skupina nakon 3 mjeseca liječenja, a došlo je i do značajnog smanjenja OCT rezultata. Tri mjeseca nakon liječenja značajno se povećala razlika u ERG nalazima između skupina, ali su se te promjene smanjile tijekom sljedeća tri mjeseca liječenja. Rezultati studije pokazuju da svakodnevno uzimanje 30 mg šafrana tijekom 6 mjeseci u pacijenata s AMD-om može rezultirati srednjoročnim značajnim poboljšanjem u funkciji mrežnice.

Godine 2019. provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placeboom kontrolirana križna studija o učinkovitosti i sigurnosti šafrana u terapiji blage do umjerene starosne makularne degeneracije (AMD). U studiji je sudjelovalo 100 odraslih osoba starijih od 50 godina s blagim do umjerenim AMD-om i vidom većim od 20/70 Snellen ekvivalenta u barem jednom oku. Sudionici su primali oralno 20 mg šafrana dnevno ili placebo tijekom 3 mjeseca, nakon čega je

slijedio *crossover* za 3 mjeseca. Sudionici koji su već sudjelovali u AREDS-u (*Age-Related Eye Diseases Study*) zadržali su iste suplemente ili njihove ekvivalente. Primarni ishodi su uključivali promjene u najbolje ispravljenoj oštini vida (*best-corrected visual acuity*, BCVA) i promjene u gustoći i latenciji odgovora multifokalnog elektroretinograma (*multifocal electroretinogram*, mfERG), dok su ishodi sigurnosti i promjene u mfERG-u i BCVA-u među sudionicima koji su uzimali AREDS dodataka bili sekundarni ishodi. U skupini koja je primala šafran srednja vrijednost BCVA poboljšala je 0,69 slova, a srednja vrijednost spojene mfERG latencije smanjena je za 0,17 ms u odnosu na placebo grupu. Prosječna BCVA poboljšana je za 0,73 slova, a gustoća odgovora srednje vrijednosti spojenog mfERG se poboljšala za 2,8% među sudionicima koji su koristili AREDS suplemente. U pojavi štetnih događaja nije bilo značajne razlike. Rezultati studije pokazuju da je šafran umjereno poboljšalo vizualnu funkciju pacijenata s AMD-om, uključujući i one koji su uzimali suplemente AREDS-a (Broadhead i sur., 2019).

#### 4.1.14. Glaukom

Glaukom je najčešća progresivna optička neuropatija. Najvažniji čimbenik rizika za njegov razvoj je povišeni intraokularni tlak (*intraocular pressure*, OP). Ključni patogeni čimbenik kod primarnog glaukoma otvorenog kuta (*primary open-angle glaucoma*, POAG) je abnormalna otpornost prema izlasku očne vodice kroz trabekularnu mrežu. Smatra se da oksidacijski stres ima ulogu u patogenezi primarnog glaukoma otvorenog kuta, a na njega je najosjetljivija trabekularna mrežasta struktura prednjih komora, pa bi antioksidansi poput šafrana mogli imati potencijalnu kliničku uporabu. Rastuća incidencija i progresivni karakter glaukoma stavlja potaknuo je provođenje prospektivne, komparativne, randomizirane, intervencijske pilot studije. Cilj je bio istražiti mogući okularni hipotenzivni učinak visokih doza vodenog ekstrakta šafrana primjenjenog oralno na povišeni intraokularni tlak kod primarnog glaukoma otvorenog kuta. U studiji su sudjelovala 34 pacijeta s klinički stabilnim POAG-om koji su bili na terapiji očnim kapima timolol i dorzolamid. Pacijenti su nasumično podijeljeni na one koji će primiti oralno 30 mg vodenog ekstrakta šafrana dnevno ili placebo tijekom mjesec dana kao dodatak farmakoterapiji. U svakoj skupini bilo je po 17 sudionika, a nakon tretmana obje su započele jednomjesečno razdoblje ispiranja. Intraokularni tlak bio je glavni ishod mjerenja tijekom studije i nakon razdoblja ispiranja. Srednja osnovica IOP-a iznosila je  $12,9 \pm 3,7$  u grupi pacijenata koja je primala šafran, a u kontrolnoj skupini iznosila je  $14,0 \pm 2,5$  mmHg. Nakon tri tjedna liječenja

IOP je značajno smanjen u grupi koja je primala šafran ( $10,9 \pm 3,3$  mmHg) u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $13,5 \pm 2,3$  mmHg). Na kraju razdoblja ispiranja, u skupini koja je primala šafran IOP je bio  $12,9 \pm 3,0$  mmHg, dok su kontrolne vrijednosti iznosile  $14,2 \pm 2,0$  mmHg. Nije bilo nuspojava tijekom studije i razdoblja ispiranja. Studija je pokazala da oralni vođeni ekstarkt šafrana djeluje hipotenzivno na oko u oboljelih od POAG-a koji su bili na terapiji s dorzolamidom i timololom, a taj učinak posato je vidljiv nakon 3 terapije. Uvođenje razdoblja ispiranja rezultiralo je vraćanjem IOP-a na vrijednosti prije liječenja. U studiji je zaključeno da bi antioksidativni karotenoidni derivati krocina i krocetina mogli biti odgovorni za opaženo smanjenje intraokularnog tlaka (Jabbarpoor Bonyadi i sur., 2014).

#### **4.1.15. Imunomodulacijsko djelovanje**

Karotenoidi kojima šafran obiluje imaju utjecaj na imunski sustav. Provedena je randomizirana, dvostruko slijepa i placebo kontrolirana klinička studija. Ispitivana skupina sa 45 zdravih muškaraca u dobi  $21,4 \pm 0,8$  primala je 100 mg šafrana dnevno u obliku tablete tijekom 6 tjedana. Učinak šafrana vrednovao se u odnosu na početne vrijednosti i placebo (44 ispitanika) prema serumskim vrijednostima imunoglobulina IgG, IgA, IgM, C3 i C4 sustava komplementa, broju i postotku bijelih krvnih stanica, neutrofila, bazofila, eozinofila, limfocita, monocita, krvnih pločica, razina nekih hematopoetskih parametara, kreatinina, AST i ALT. Nakon 3 tjedna, šafran je povišio razinu IgG i snizio razinu IgM u odnosu na početne vrijednosti i placebo skupinu. Također je došlo do smanjenja postotka bazofila i broja trombocita u odnosu na početne vrijednosti, ali došlo je i do povećanja postotka monocita u odnosu na placebo. Nakon 6 tjedana navedeni parametri su se vratili na početne vrijednosti. Značajni utjecaji šafrana na druge parametre nije zabilježen. Rezultati su ukazali da subkronična dnevna primjena 100 mg šafrana može imati privremeni imunomodulacijski učinak, bez ikakvih štetnih djelovanja (Kianbakht i Ghazavi, 2011).

#### **4.1.16. Astma**

Godine 2018. provedena je trostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana studija o učinku šafrana na titar antitijela na protein toplinskog šoka 70 (HSP 70), visokosenzitivni CRP i spirometrijski test u bolesnika s blagom i umjerenom perzistentnom alergijskom astmom. Anti-HSP 70 je novi faktor rizika za astmu koja je heterogena bolest i povezuje se s kroničnom upalom

dišnih putova. U studiji je sudjelovalo 80 pacijenata (32 žene i 48 muškaraca, 18-65 godina starosti) s blagom i umjerenom alergijskom astmom. Sudionici su nasumično podijeljeni u dvije skupine, da bi primali dvije kapsule šafrana (100 mg) dnevno ili placebo. Studija je trajala 8 tjedana. Parametri vrednovanja mjereni su prije početka i na kraju studije. Šafran je u usporedbi s placebom značajno smanjio koncentracije anti-HSP70 i hs-CRP, te je došlo do poboljšanja nekih faktora spirometrijskog testa (Hosseini i sur., 2018). U animalnoj studiji vodeno-etanolni ekstrakt šafrana i safranal pokazali su učinak na relaksaciju glatkih mišića (Bhargava K, 2011).

#### **4.1.17. Gingivitis**

Forouzanfar i sur. (2016) proveli su studiju u svrhu procjene protuupalnog učinka stigmi šafrana na gingivalne indekse u bolesnika s marginalnim generaliziranim gingivitisom uzrokovanim plakovima. U studiji su sudjelovala 22 bolesnika s generaliziranim marginalnim gingivitisom koji su nasumično podijeljeni u dvije jednake skupine. Jedna skupina koristila je pastu za zube koja sadrži vodeni ekstrakt stigmi šafrana, a druga placebo. Prije i mjesec dana nakon upotrebe svakoj skupini mjereni su indeksi *Pocket Depth Index* (PD), *Gingival Index* (GI), *Plaque Index* (PI) i *Bleeding Of Probing Index* (BOP). Skupina tretirana šafranom ostvarila je značajnu razliku u smanjenju GI i BOP indeksa u usporedbi s placebom, dok razlika za PD i PI indeks nije bila statistički značajna.

#### **4.1.18. Učinak na koagulaciju krvi**

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima šafran je pokazao neke učinke na agregaciju trombocita i koagulaciju krvi. Šafran je utjecao na vrijeme krvarenja u kliničkoj studiji s ograničenim brojem volontera. U dvostrukoj slijepoj, placebom kontroliranoj studiji procijenjeno je djelovanje šafrana na razinu fibrinogena u plazmi, faktora VII, C i S proteina, PT i PTT. U studiji je sudjelovalo 60 zdravih dobrovoljaca u dobi 20-50 godina koji su podijeljeni u tri skupine. Skupina 1 primala je placebo, dok su 2. i 3. uzimale 200 i 400 mg šafrana, po jednu tabletu dnevno tijekom 7 dana. Uzorci krvi uzimani su prije i nakon 7 dana tretmana te 1 mjesec. Nije ustanovljena značajna razlika u određivanim parametrima između skupina, što upućuje da šafrana u dozi od 200 i 400 mg tijekom 7 dana ne pokazuje učinak na koagulaciju krvi (Ayatollahi i sur., 2014).

#### **4.1.19. Neurokognitivna i kardiovaskularna funkcija**

Steiner i sur. (2016) proveli su randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu, križnu pilot studiju o učinku standardizirane biljne formule Sailuotong (SLT) na neurokognitivnu i kardiovaskularnu funkciju u zdravih odraslih osoba. SLT je standardizirana biljna formula koja se sastoji od tri biljke *Panax ginseng*, *Ginkgo biloba* i *Crocus sativus*. Svaka SLT kapsula sadrži 60 mg standardizirane smjese u kojoj ima 5,46 mg krocina. Studija je imala 17 sudionika od kojih je njih 16 završilo studiju. Sudionici su uzimali dvije kapsule SLT-a ili placebo svaki dan tijekom jednog tjedna nakon čega je uslijedio jedan tjedan perioda ispiranja, a potom naknadni tjedan tretmana u kojem su sudionici koji su prvi tjedan primali šafran sada primali placebo i obrnuto. Prije i nakon svake intervencije testirane su neurokognitivna i kardiovaskularna funkcija. Kognitivna funkcija testirana je pomoću kompjuteriziranog sustava za procjenu mentalnog učinka (Compass), također je ocijenjena i njihova elektroencefalografska aktivnost (EEG) i funkcija kardiovaskularnog sustava. Elektronski sfigmomanometar i tonometar korišteni su za procjenu periferne i aortne mjere pulsog tlaka i otkucaja srca u mirovanju. Rezultati testova neurokognitivnih funkcija i amplitude komponenti ERP-a (*event-related potential*) bile su primarne mjere ishoda, a sekundarne mjere ishoda bile su amplitude EEG spektralnog pojasa, aortni i periferni pulsni tlak i otkucaji srca u mirovanju. U ovoj studiji nisu zabilježeni ozbiljni štetni događaji. Rezultati su pokazali da je primjena SLT-a u odnosu na placebo rezultiralo je malim poboljšanjima radne memorije, blagim povećanjem amplitude slušnog cilja (usp. Nontarget) P3a i smanjenjem slušne N1 mete (usp. Nontarget) amplituda, bez utjecaja na EEG ili na aortni i periferni pulsni tlak. Rezultati su ukazali da SLT ima potencijal poboljšati radnu memoriju zdravih odraslih osoba.

#### **4.1.20. Odgođena mišićna bol**

Meamarbashi i Rajabi (2015) proveli su studiju o preventivnom učinku šafrana i indometacina na odgođen početak mišićne boli (*delayed onset muscle soreness*, DOMS) koja se često javlja nakon neuobičajene ekscentrične vježbe i smanjuje učinak vježbanja. U ovoj desetodnevnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj i placebo kontroliranoj studiji sudjelovalo je 39 neaktivnih studenata koji su nasumično podijeljeni u tri skupine da bi primali 1 kapsulu s 300 mg suhog šafrana u prahu dnevno, 12,25 mg indometacina tri puta dnevno ili placebo tjedan dana prije i 3 dana nakon ekscentričnog vježbanja. Najveće izometrijske i izotonične sile, kreatin kinaza (CK) i plazma laktat dehidrogenaza (LDH) u plazmi, percipirana bol, raspon pokreta koljena i opsega

bedara mjereni su deset dana prije te 24, 48 i 72 sati nakon protokola mišićne boli koji je izveden s težinskim opterećenjem koje odgovara 80% najveće izotonične sile. U skupini koja je uzimala šafran zabilježeno je značajno smanjenje CK i LDH, ali nisu smanjene najveća izometrijska i izotonična sila nakon ekscentričnog vježbanja. Značajno smanjenje izometrijske sile zabilježeno je u kontrolnoj skupini. Za razliku od skupine koja je primala indometacin, u skupini koja je primala šafran nije prijavljena bol. Rezultati studije ukazali su na moguću primjenu šafrana u svrhu sprečavanja odgođenog početka mišićne boli i ublažavanja njezinih simptoma.

#### **4.1.21. Ergogeni učinak**

Meamarbashi i Rajabi (2016) proveli su studiju usmjerenu na istraživanje ergogenog učinka šafrana. Plućna funkcija, mišićna snaga i vrijeme reakcije ključni su za sportaše. U studiji je sudjelovalo 28 zdravih i neaktivnih sveučilišnih studenata koji su nasumično pridruženi eksperimentalnoj skupini (n=14) koja je uzimala šafran (300 mg/dan tijekom 10 dana) i kontrolnoj skupini (n=15) koja je primala placebo. Nakon upoznavanja s testovima, antropometrijski parametri, maksimalna izometrijska i izotonična sila na *leg press* napravi, vizualno i audio vrijeme reakcije izmjerene su dan prije i poslije razdoblja suplementacije. Studija je pokazala da je uzimanje šafrana tijekom 10 dana značajno povećalo izotoničnu i izometrijsku silu kao i postizanje bržeg audio i vizualnog reakcijskog vremena. Ergogeni učinak šafrana može pridonijeti povećanju biogeneze mitohondrija u mišićima i pozitivnom učinku na motorni korteks, od kojih oba mogu objasniti brže vrijeme vizualne i audio reakcije. Šafran je također vjerojatno bio odgovoran za olakšavanje prijenosa kisika i poboljšanje perfuzije mišića.

## 4.2. Sigurnosni profil šafrana i doziranje

### 4.2.1. Toksikologija

Iako je šafran u širokoj uporabi u biljnoj medicini, nema dobro dokumentirane studije koja kategorizira toksične učinke šafrana u životinjskim modelima i ljudskim istraživanjima. Nekoliko životinjskih modela i kliničkih studija provedeno je za utvrđivanje njegove sigurnosti u posljednjih nekoliko godina. Toksikološki podaci o sigurnosti šafrana nisu ujednačeni. LD<sub>50</sub> ekstrakta stigmi iznosi 1,6 g/kg, a ekstrakta latica 6 g/kg u miševa nakon intraperitonealnog izlaganja. LD<sub>50</sub> šafrana (vodeni ekstrakt) iznosi 4120 ± 556 mg/kg nakon oralne primjene u BALB/c miševima. Kod miševa oralna primjena 3 g/kg krocina unutar 2 dana nije uzrokovala smrtnost, a sličan rezultat zabilježen je nakon intraperitonealnog izlaganja istoj dozi. Intraperitonealna primjena krocina u dozama 0,5, 1, 1,5, 2 i 3 g/kg nije izazvala smrtnost nakon 24 i 48 sati te se može zaključiti da je krocina niskotoksična tvar. LD<sub>50</sub> safranala iznosi 1,48 mL/kg u mužjaka miševa, 1,88 mL/kg u ženki miševa te 1,50 mL/kg u mužjaka Wistar štakora nakon intraperitonealne primjene. Nakon oralne primjene, vrijednosti se mijenjaju na 21,42 mL/kg u mužjaka miševa, 11,42 mL/kg u ženki miševa i 5,53 mL/kg u mužjaka štakora. Svi navedeni podaci odnose se na akutnu toksičnost. U kliničkim i eksperimentalnim istraživanjima terapijske doze šafrana ne pokazuju značajnu toksičnost. Visoke doze šafrana, krocina, safranala i krocetina pokazale su neke embrionalne malformacije u životinjskim modelima, ali to nije zabilježeno kod farmakoloških doza. Izloženost vrlo visokim razinama šafrana može povećati postotak pobačaja ženki (Bostan i sur., 2017). Šafran je u visokim dozama (200 i 400 mg/dan) utjecao na hematološke i biokemijske parametre u zdravih odraslih osoba, međutim, te promjene nisu bile klinički značajne. Dokazano je da šafran u dozama između 1,2 i 2 g u ljudi izaziva mučninu, povraćanje, krvarenje i proljev (Hosseinzadeh i sur., 2013).

### 4.2.2. Nuspojave

Studije obrađene u ovom radu navode glavobolju, anksioznost, mučninu, povraćanje, bol u želucu, tremor, znojenje, lupanje srca, promjenu apetita, hipomaniju, suha usta, zatvor, retencija urina kao moguće nuspojave pri primjeni šafrana. Osobe koje su alergične na vrste iz roda *Lolium*, *Olea* (uključuje masline) i *Salsola* također mogu biti alergične na šafran. Postoji zabrinutost da bi šafran mogao potaknuti podražljivost i impulzivno ponašanje u osoba s

bipolarnim poremećajem, pa se ne preporučuje korištenje šafrana kod tog stanja, također može utjecati na brzinu i snagu otkucaja srca, stoga uzimanje velikih količina šafrana može pogoršati neke bolesti srca. Uzimanje šafrana može uzrokovati prenizak krvni tlak u osoba s niskim krvnim tlakom (<https://www.webmd.com>). Šafran može sniziti razinu šećera u krvi, povećati rizik od krvarenja te također dovesti do pospanosti ili sedacije (<http://www.lorisnatural.com>).

#### **4.2.3. Primjena u djece, adolescenata, trudnica i dojilja**

U djece i adolescenata mlađih od 18 godina nema dokazane sigurne ili učinkovite doze šafrana. Zbog nedostatka dostupnih znanstvenih dokaza šafran se ne preporučuje trudnicama ili dojiljama. Postoje sumnje da može izazvati kontrakcije maternice i pobačaj (<http://www.lorisnatural.com>).



#### 4.3. Fitopreparati sa šafranom u Republici Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj šafran se koristi kao začín i kao dodatak prehrani. Kao dodatak prehrani na našem tržištu šafran je u ljekarnama prisutan u fitopreparatima Relaxeadoc (doc phytolabor) (slika 6), Phytostandard de rhodiola et safran (slika 7) i Membiane (slika 8). Relaxeadoc je dodatak prehrani s ekstraktom šafrana i lavande te vitaminima B skupine koji poboljšava emocionalnu ravnotežu i unutarnji mir, podupire pozitivno raspoloženje, pridonosi normalnom duševnom zdravlju, ublažava napetost i stres, smanjuje umor i iscrpljenost. Ovo je učinkovito i dobro podnošljivo rješenje koje pomaže kod stresa, umora, impotencije i nemoći koji dolaze s depresijom, „izgaranjem“ na radnom mjestu (*burnout*) i anksioznošću. Sastojci u jednoj kapsuli su ekstrakt cvijeta lavande 80 mg, ekstrakt stigme šafrana (2 % šafranal) 30 mg, vitamin B<sub>3</sub> 16 mg, vitamin B<sub>5</sub> 11,6 mg, vitamin B<sub>6</sub> 1,85 mg, vitamin B<sub>2</sub> 1,65 mg, vitamin B<sub>1</sub> 1,6 mg, vitamin B<sub>9</sub> 400 µg, vitamin B<sub>7</sub> 51 µg, vitamin B<sub>12</sub> 3 µg. Jednu kapsulu dnevno treba popiti s velikom količinom vode (<https://www.doclabor.com>).

Dodatak prehrani Phytostandard de rhodiola et safran sadrži u jednoj tableti suhi ekstrakt korijena rodiole (*Rhodiola rosea* L.) 154 mg i suhi ekstrakt stigme tučka šafrana (*Crocus sativus* L.) 15 mg. Rodiola pomaže organizmu bolju prilagodbu na emocionalni stres te poboljšava raspoloženje. Način primjene je jedna tableta koju treba uzeti u jutarnjim satima s velikom količinom vode. Ne preporučuje se uzimati duže od 2 tjedna u kontinuitetu (<https://www.terra-organica.hr>)

Dodatak prehrani Memobiane sadrži suhi ekstrakt lista bakope (*Bacopa monieri*) 750 mg, suhi ekstrakt sjemenki guarane (*Paulinia cupana*) 75mg, suhi ekstrakt stigmi šafrana (*Crocus sativus*) 30 mg, vitamin D 35 µg, pantotensku kiselinu (B5) 0,9 mg, cink 1,5mg. Uzima se 1 kapsula dnevno s čašom vode. Preporučuje se korištenje 30 dana, te se po potrebi može ponoviti. Namijenjen je osobama s ranim problemima s pamćenjem, također ima protektivnu ulogu u starijih osoba (<https://ljekarna-rijeka.hr>).



Slika 6. Relaxeadoc kapsule  
(<https://ljekarna.hr>)

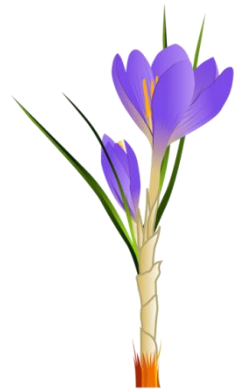


Slika 7. Phytostandard - rodiola i šafran  
(<https://www.terra-organica.hr>)



Slika 8. Memobiane  
<https://ljekarna-rijeka.hr>

## 5. ZAKLJUČCI



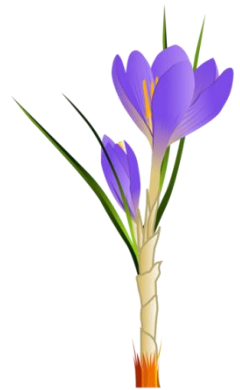
Šafran (*Crocus sativus* L.) se već tisućljećima koristi kao začinska i ljekovita biljka, a u posljednje vrijeme pobuđuje sve veći interes znanstvenika. Sadrži oko 150 hlapljivih i nehlapljivih sastavnica. U eteričnom ulju prevladavaju monoterpenski ugljikovodici i alkoholi te njihovi esteri (safranal), dok se među nehlapljivim sastavnicama nalaze karotenoidi krocini (mono ili diglukozidi krocetina) i pikrokrocin. Glavni bioaktivni spojevi su safranal, krocin i pikrokrocin, koji su također odgovorni za njegovu aromu i gorak okus.

Ističe se potencijal šafrana u ublažavanju brojnih zdravstvenih tegoba, uključujući i bolesti koje danas na svjetskoj razini predstavljaju ozbiljne probleme. Postojeći klinički dokazi ukazuju da suplementacija šafranom može imati povoljne učinke na depresiju, Alzheimerovu bolest, anksioznost, metabolički sindrom, dijabetes, seksualnu disfunkciju, glaukom i dr. Tako je dokazano da šafran ublažava simptome blage do umjerene depresije usporedivo s imipraminom i fluoksetinom te da poput donepezila značajno poboljšava kognitivne funkcije u osoba s Alzheimerovom bolešću.

Kliničkim studijama ustanovljena je učinkovita i sigurna dnevna doza ekstrakta šafranovih stigmi koja iznosi 30 mg. Ujedno je potvrđena dobra podnošljivost i sigurnosni profil šafrana, međutim, u nedostatku dokaza ne preporučuje se trudnicama, doiljama, djeci i adolescentima do 18 godina.

Usprkos brojnim kliničkim studijama, još uvijek nema osnove za registraciju fitopreparata u kategoriji biljnog lijeka, pa se šafran nalazi na tržištu isključivo u dodacima prehrani. Stoga su potrebna daljnja istraživanja kako bi se razjasnili mehanizmi djelovanja i osigurala dovoljna razina dokaza za kliničku primjenu šafrana.

## **6. LITERATURA**



Abedimanesh N, Bathaie SZ, Abedimanesh S, Motlagh B, Separham A, Ostadrahimi A. Saffron and crocin improved appetite, dietary intakes and body composition in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2017, 9, 200-208.

Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, Ghoreishi A, Rahmanpour H, Zarrinara AR, Akhondzadeh S. *Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *BJOG*, 2008, 115, 515-519.

Ahrazem O, Trapero A, Gómez MD, Rubio-Moraga A, Gómez-Gómez L. Genomic analysis and gene structure of the plant carotenoid dioxygenase 4 family: A deeper study in *Crocus sativus* and its allies. *Genomics*, 2010, 96, 239-250.

Ahrazem O, Rubio-Moraga A, Nebauer SG, Molina RV, Gómez-Gómez L. Saffron: Its phytochemistry, developmental processes, and biotechnological prospects. *J Agric Food Chem*, 2015, 63, 8751–8764.

Akhondzadeh Basti A, Moshiri E, Noorbala AA, Jamshidi AH, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: a pilot double-blind randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31, 439-442.

Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi AH, Khalighi-Cigaroudi F. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial. *BMC Complement Altern Med*, 2004, <https://doi.org/10.1186/1472-6882-4-12>.

Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi AH, Khani M. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytother Res*, 2005, 19, 148-151.

Akhondzadeh S, Shafiee Sabet M, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, Hejazi SSh, Yousefi MH, Alimardani R, Jamshidi A, Zare F, Moradi A. Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35, 581-588.

Akhondzadeh S, Shafiee Sabet M, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, Hejazi SS, Yousefi MH, Alimardani R, Jamshidi A, Rezazadeh SA, Yousefi A, Zare F, Moradi

- A, Vossoughi A. A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Psychopharmacology* (Berl), 2010, 207, 637-643.
- Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi AH, Khani M. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytother Res*, 2005, 19, 148-151.
- Akhondzadeh S. *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 2006, 13, 607-611.
- Akouchehian S, Omranifard V, Maracy MR, Pedram A, Zefreh AA. Efficacy of herbal combination of sedge, saffron, and Astragalus honey on major neurocognitive disorder. *J Res Med Sci*, 2018, 23, 58.
- Al-Snafi AE. The pharmacology of *Crocus sativus*-A review. *IOSR J Pharm*, 2016, 6, 8-38.
- Amin B, Hosseinzadeh H. Evaluation of aqueous and ethanolic extracts of saffron, *Crocus sativus* L., and its constituents, safranal and crocin in allodynia and hyperalgesia induced by chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats. *Fitoterapia*, 2012, 83, 888-895.
- Ayatollahi H, Javan AO, Khajedaluee M, Shahroodian M, Hosseinzadeh H. Effect of *Crocus sativus* L. (saffron) on coagulation and anticoagulation systems in healthy volunteers. *Phytother Res*, 2014, 28, 539-543.
- Azimi P, Ghasvand R, Feizi A, Hosseinzadeh J, Bahreynian M, Hariri M, Khosravi-Boroujeni H. Effect of cinnamon, cardamom, saffron and ginger consumption on blood pressure and a marker of endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Blood Press*, 2016, 25, 133-140.
- Baba SA, Malik AH, Wani ZA, Mohiuddin T, Shah Z, Abbas N, Ashraf N. Phytochemical analysis and antioxidant activity of different tissue types of *Crocus sativus* and oxidative stress alleviating potential of saffron extract in plants, bacteria, and yeast. *S Afr J Botany*, 2015, 99, 80-87.
- Bagur MJ, Alonso Salinas GL, Jiménez-Monreal AM, Chaouqi S, Llorens S, Martínez-Tomé, Alonso GL. Saffron: an old medicinal plant and a potential novel functional food. *Molecules*, 2018; doi: 10.3390/molecules23010030.

- Bahmani M, Rafieian M, Baradaran A, Rafieian S, Rafaieian-kopaei M. Nephrotoxicity and hepatotoxicity evaluation of *Crocus sativus* stigmas in neonates of nursing mice. *J Nephrothol*, 2014, 3, 81-85.
- Bhargava K V. Medicinal uses and pharmacological properties of *Crocus sativus* Linn (saffron). *Int J Pharm Pharm Sci*, 2011, 3, 22-26.
- Blagi kognitivni poremećaj, <https://medlineplus.gov/mildcognitiveimpairment.html>, pristupljeno 17. 2. 2019.
- Bostan HB, Mehri S, Hosseinzadeh H. Toxicology effects of saffron and its constituents: a review. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20, 110–121.
- Broadhead GK, Grigg JR, McCluskey P, Hong T, Schlub TE, Chang AA. Saffron therapy for the treatment of mild/moderate age-related macular degeneration: a randomised clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257, 31-40.
- Bukhari SI, Manzoor M, Dhar MK. A comprehensive review of the pharmacological potential of *Crocus sativus* and its bioactive apocarotenoids. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98, 733-745.
- Cai T, Morgia G, Carrieri G, Terrone C, Imbimbo C, Verze P, Mirone V. An improvement in sexual function is related to better quality of life, regardless of urinary function improvement: Results from the IDIProst<sup>®</sup> Gold Study. *Arch Ital Urol Androl*, 2013, 85, 184-189.
- Carradori S, Chimenti P, Fazzari M, Granese A, Angiolella L. Antimicrobial activity, synergism and inhibition of germ tube formation by *Crocus sativus*-derived compounds against *Candida* spp. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31, 189-193.
- Chen N, Yang B. Research progress of chemical components and pharmacological effects of non-medicinal parts of *Crocus sativus*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2018, 43, 2884-2891.
- Cicero AF, Bove M, Colletti A, Rizzo M, Fogacci F, Giovannini M, Borghi C. Short-Term Impact of a Combined Nutraceutical on Cognitive Function, Perceived Stress and Depression in Young Elderly with Cognitive Impairment: A Pilot, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Prev Alzheimers Dis*, 2017, 4, 12-15.



Cusano E, Consonni R, Petrakis EA, Astraka K, Cagliani LR, Polissiou MG. Integrated analytical methodology to investigate bioactive compounds in *Crocus sativus* L. flowers. *Phytochem Anal*, 2018, 29, 476-486.

Delkhosh-Kasmaie F, Farshid AA, Tamaddonfard E, Imani M. The effects of safranal, a constituent of saffron, and metformin on spatial learning and memory impairments in type-1 diabetic rats: behavioral and hippocampal histopathological and biochemical evaluations. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107, 203-211.

Eretilna disfunkcija, <https://medlineplus.gov/erectiledysfunction.html>, pristupljeno 17. 2. 2019.

Esalatmanesh S, Biuseh M, Noorbala AA, Mostafavi SA, Rezaei F, Mesgarpour B, Mohammadinejad P, Akhondzadeh S. Comparison of saffron and fluvoxamine in the treatment of mild to moderate obsessive-compulsive disorder: a double blind randomized clinical trial. *Iran J Psychiatry*, 2017, 12, 154-162.

Escribano J, Piqueras A, Medina J, Rubio A, Alvarez-Ortí M, Fernández JA. Production of a cytotoxic proteoglycan using callus culture of saffron corms (*Crocus sativus* L.). *J Biotechnol*, 1999, 73, 53-59.

Fadai F, Mousavi B, Ashtari Z, Ali beigi N, Farhang S, Hashempour S, Shahhamzei N, Bathaie SZ. Saffron aqueous extract prevents metabolic syndrome in patients with schizophrenia on olanzapine treatment: a randomized triple blind placebo controlled study. *Pharmacopsychiatry*, 2014, 47, 156-161.

Falsini B, Piccardi M, Minnella A, Savastano C, Capoluongo E, Fadda A, Balestrazzi E, Maccarone R, Bisti S. Influence of saffron supplementation on retinal flicker sensitivity in early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51, 6118-6124.

Farokhnia M, Shafiee Sabet M, Iranpour N, Gougol A, Yekehtaz H, Alimardani R, Farsad F, Kamalipour M, Akhondzadeh S. Comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a double-blind randomized clinical trial. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 2014, 29, 351-359.

Fiore A, Pizzichini D, Diretto G, Scossa F, Spanò L. Genomics and transcriptomics of saffron: New Tools to Unravel the Secrets of an Attractive Spice. *Funct Plant Sci Biotechnol*, 2010, 4, 25-30.

Forouzanfar A, Mokhtari MR, Kamalinezhad M, Babayian M, Tavakoli-Kakhki M, Lotfalizadeh MH. Evaluation of toothpaste containing aqueous saffron stigma extract on gingival indices in patients with marginal generalized plaque-induced gingivitis. *Iran J Med Sci*, 2016, 41, S31.

Fukui H, Toyoshima K, Komaki R. Psychological and neuroendocrinological effects of odor of saffron (*Crocus sativus*). *Phytomedicine*, 2011, 18, 726-730.

Ghajar A, Neishabouri SM, Velayati N, Jahangard L, Matinnia N, Haghighi M, Ghaleiha A, Afarideh M, Salimi S, Meysamie A, Akhondzadeh S. *Crocus sativus* L. versus citalopram in the treatment of major depressive disorder with anxious distress: A double-blind, controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 2017, 50, 152-160.

Giaccio M. Crocetin from Saffron: An active component of an ancient spice. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2004, 44, 155-172.

Gout B, Bourges C, Paineau-Dubreuil S. Satiereal, a *Crocus sativus* L extract, reduces snacking and increases satiety in a randomized placebo-controlled study of mildly overweight, healthy women. *Nutr Res*, 2010, 30, 305-313.

Gresta F, Lombardo GM, Siracusa L, Ruberto G. Saffron, an alternative crop for sustainable agricultural systems. A review. *Agron Sustain Dev*, 2008, 28, 95-112.

Hadizadeh F, Mahdavi M, Emami SA, Khashayarmanesh Z, Hassanzadeh M, Asili J, Seifi M, Nassirli H, Shariatimoghadam A, Noorbakhsh R. Evaluation of iso method in saffron qualification. *Acta Horti*, 2007, 739, 405-410.

Harpke D, Meng S, Rutten T, Kerndorff H, Blattner FR. Phylogeny of *Crocus* (Iridaceae) based on one chloroplast and two nuclear loci: ancient hybridization and chromosome number evolution. *Mol Phylogenet Evol*, 2013, 66, 617-627.

Heidary M, Vahhabi S, Reza Nejadi J, Delfan B, Birjandi M, Kaviani H, Givrad S. Effect of saffron on semen parameters of infertile men. *Urol J*, 2008, 5, 255-259.

Hosseini SA, Zilae M, Shoushtari MH, Ghasemi Dehcheshmeh M. An evaluation of the effect of saffron supplementation on the antibody titer to heat-shock protein (HSP) 70, hsCRP and spirometry test in patients with mild and moderate persistent allergic asthma: A triple-blind, randomized placebo-controlled trial. *Respir Med*, 2018, 145, 28-34.

- Hosseinzadeh H, Noraei NB. Anxiolytic and hypnotic effect of *Crocus sativus* aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice. *Phytother Res*, 2009, 23, 768-774.
- Hosseinzadeh H, Saied Sadeghi Shakib S, Abbas Khadem Sameni A, Taghiabadi E. Acute and subacute toxicity of safranal, a constituent of saffron, in mice and rats. *Iran J Pharm Res*, 2013, 12, 93–99.
- Husaini AM, Ashraf N. Understanding saffron biology using bioinformatics tools. *Funct Plant Sci Biotechnol*, 2010, 4, 31-37.
- Husaini AM, Kamili AN, Wani MH, Teixeira da Silva JA, Bhat GN. Sustainable saffron (*Crocus sativus* Kashmirianus) Production: Technological and policy interventions for Kashmir. *Funct Plant Sci Biotechnol*, 2010, 4, 116-127.
- Jabbarpoor Bonyadi MH, Yazdani S, Saadat S. The ocular hypotensive effect of saffron extract in primary open angle glaucoma: a pilot study. *ISCMR*, 2014, 14, 399.
- Jalali F, Hashemi SF. The effect of saffron on depression among recovered consumers of methamphetamine living with HIV/AIDS. *Subst Use Misuse*, 2018, 53, 1951-1957.
- Jam IN, Sahebkar AH, Eslami S, Mokhber N, Nosrati M, Khademi M, Foroutan-Tanha M, Ghayour-Mobarhan M, Hadizadeh F, Ferns G, Abbasi M. The effects of crocin on the symptoms of depression in subjects with metabolic syndrome. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26, 925-930.
- Javandoost A, Afshari A, Nikbakht-Jam I, Khademi M, Eslami S, Nosrati M, Foroutan-Tanha M, Sahebkar A, Tavalae S, Ghayour-Mobarhan M, Ferns G, Hadizadeh F, Tabassi A, Mohajeri A. Effect of crocin, a carotenoid from saffron, on plasma cholesteryl ester transfer protein and lipid profile in subjects with metabolic syndrome: A double blind randomized clinical trial. *ARYA Atheroscler*, 2017, 13, 245-252.
- Jelodar G, Javid Z, Sahraian A, Jelodar S. Saffron improved depression and reduced homocysteine level in patients with major depression: A Randomized, double-blind study. *Avicenna J Phytomed*, 2018, 8, 43–50.
- Kafi M, Koocheki A, Rashed MH, Nassiri M. Saffron (*Crocus sativus*) Production and Processing. Edenbridge, Science Publishers, 2006, str. 23.

Kashani L, Eslatmanesh S, Saedi N, Niroomand N, Ebrahimi M, Hosseinian M, Foroughifar T, Salimi S, Akhondzadeh S. Comparison of saffron versus fluoxetine in treatment of mild to moderate postpartum depression: A double-blind, randomized clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 2017, 50, 64-68.

Kashani L, Raisi F, Saroukhani S, Sohrabi H, Modabbernia A, Nasehi AA, Jamshidi A, Ashrafi M, Mansouri P, Ghaeli P, Akhondzadeh S. Saffron for treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol*, 2013, 28, 54-60.

Kashani L, Esalatmanesh S, Eftekhari F, Salimi S, Foroughifar T, Etesam F, Safiaghdam H, Moazen-Zadeh E, Akhondzadeh S. Efficacy of *Crocus sativus* (saffron) in treatment of major depressive disorder associated with post-menopausal hot flashes: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297, 717-724.

Kell G, Rao A, Beccaria G, Clayton P, Inarejos-García AM, Prodanov M. Affron<sup>®</sup> 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. *Complement Ther Med*, 2017, 33, 58-64.

Kermani T, Mousavi SH, Shemshian M, Norouzy A, Mazidi M, Moezzi A, Moghiman T, Ghayour-Mobarhan M, A Ferns G. Saffron supplements modulate serum pro-oxidant-antioxidant balance in patients with metabolic syndrome: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomed*, 2015, 5, 427-433.

Kermani T, Kazemi T, Molki S, Ilkhani K, Sharifzadeh G, Rajabi O. The Efficacy of crocin of saffron (*Crocus sativus* L.) on the components of metabolic syndrome: A randomized controlled clinical trial. *J Res Pharm Pract*, 2017, 6, 228-232.

Kermani T, Zebarjadi M, Mehrad-Majd H, Mirhafez SR, Shemshian M, Ghasemi F, Mohammadzadeh E, Mousavi SH, Norouzy A, Moghiman T, Sadeghi A, Ferns G, Avan A, Mahdipour E, Ghayour-Mobarhan M. Anti-inflammatory effect of *Crocus sativus* on serum cytokine levels in subjects with metabolic syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Clin Pharmacol*, 2017, 12, 122-126.

- Khazdair MR, Boskabady MH, Hosseini M, Rezaee R, Tsatsakis AM. The effects of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents on nervous system: A review. *Avicenna Phytomed*, 2015, 5, 376-391.
- Kianbakht S, Ghazavi A. Immunomodulatory Effects of Saffron: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res*, 2011, 25, 1801-1805.
- Kyriakoudi A, Ordoudi SA, Roldán-Medina M, Tsimidou MZ. Saffron, A functional spice. *Austin J Nutri Food Sci*, 2015, 3, 1059.
- Lashay A, Sadough G, Ashrafi E, Lashay M, Movassat M, Akhondzadeh S. Short-term outcomes of saffron supplementation in patients with age-related macular degeneration: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2016, 5, 32-38.
- Licón C, Carmona M, Llorens S, Berruga MI, Alonso GL. Potential healthy effects of saffron spice (*Crocus sativus* L. stigmas) consumption. *Funct Plant Sci Biotechnol*, 2010, 4, 64-73.
- Lopresti AL, Drummond PD. Saffron (*Crocus sativus*) for depression: a systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. *Hum Psychopharmacol*, 2014, 29, 517-527.
- Lopresti AL, Drummond PD. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord*, 2017, 207, 188-196.
- Lopresti AL, Drummond PD, Inarejos-García AM, Prodanov M. Affron<sup>®</sup>, a standardised extract from saffron (*Crocus sativus* L.) for the treatment of youth anxiety and depressive symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord*, 2018, 232, 349-357.
- Madan K, Nanda S. In-vitro evaluation of antioxidant, anti-elastase, anti-collagenase, anti-hyaluronidase activities of safranin and determination of its sun protection factor in skin photoaging. *Bioorg Chem*, 2018, 77, 159-167.
- Maggi L, Carmona M, Sánchez AM, Alonso GL. Saffron Flavor: Compounds Involved, Biogenesis and Human Perception. *Funct Plant Sci Biotechnol*, 2010, 4, 45-55.
- Mazidi M, Shemshian M, Mousavi SH, Norouzy A, Kermani T, Moghiman T, Sadeghi A, Mokhber N, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA. A double-blind, randomized and placebo-

controlled trial of saffron (*Crocus sativus* L.) in the treatment of anxiety and depression. *J Complement Integr Med*, 2016, 13, 195-199.

Meamarbashi A, Rajabi A. Potential ergogenic effects of saffron. *J Diet Suppl*, 2016, 13, 522-529.

Meamarbashi A, Rajabi A. Preventive effects of 10-day supplementation with saffron and indomethacin on the delayed-onset muscle soreness. *Clin J Sport Med*, 2015, 25, 105-112.

Memobiane, <https://ljekarna-rijeka.hr>, pristupljeno 5. 5. 2019.

Metabolički sindrom, <https://medlineplus.gov/metabolicsyndrome.html>, pristupljeno 18. 2. 2019.

Milajerdi A, Jazayeri S, Hashemzadeh N, Shirzadi E, Derakhshan Z, Djazayeri A, Akhondzadeh S. The effect of saffron (*Crocus sativus* L.) hydroalcoholic extract on metabolic control in type 2 diabetes mellitus: A triple-blinded randomized clinical trial. *J Res Med Sci*, 2018, 23, 16.

Milajerdi A, Jazayeri S, Shirzadi E, Hashemzadeh N, Azizgol A, Djazayeri A, Esmailzadeh A, Akhondzadeh S. The effects of alcoholic extract of saffron (*Crocus sativus* L.) on mild to moderate comorbid depression-anxiety, sleep quality, and life satisfaction in type 2 diabetes mellitus: A double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med*, 2018, 41, 196-202.

Moazen-Zadeh E, Abbasi SH, Safi-Aghdam H, Shahmansouri N, Arjmandi-Beglar A, Hajhosseinn Talasaz A, Salehiomran A, Forghani S, Akhondzadeh S. Effects of saffron on cognition, anxiety, and depression in patients undergoing coronary artery bypass grafting: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med*, 2018 24, 361-368.

Modabbernia A, Sohrabi H, Nasehi AA, Raisi F, Saroukhani S, Jamshidi A, Tabrizi M, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of saffron on fluoxetine-induced sexual impairment in men: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, 223, 381-388.

Moghaddasi MS. Saffron chemicals and medicine usage. *Academ J*, 2010, 4, 427-430.

Mohamadpour AH, Ayati Z, Parizadeh MR, Rajbai O, Hosseinzadeh H. Safety evaluation of crocin (a constituent of saffron) tablets in healthy volunteers. *Iran J Basic Med Sci*, 2013, 16, 39-46.

Mohammadzadeh-Moghadam H, Nazari SM, Shamsa A, Kamalinejad M, Esmaeeli H, Asadpour AA, Khajavi A. Effects of a Topical saffron (*Crocus sativus* L) gel on erectile dysfunction in diabetics: A randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Altern Med*, 2015, 20, 283-286.

Mohiuddin T, Baba SA, Ashraf N. Identification, phylogenetic analysis and expression profiling of ABC transporter family of *Crocus sativus* L: A step towards understanding apocarotenoid transport. *Plant Gene*, 2018, 14, 1-6.

Mortierella alpina CS10E4, an oleaginous fungal endophyte of *Crocus sativus* L. enhances apocarotenoid biosynthesis and stress tolerance in the host plant. *Sci Rep*, 2017, 7, 8598.

Moshiri E, Akhondzadeh Basti A, Noorbala AA, Jamshidi AH, Hesameddin Abbasi S, Akhondzadeh S. *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 2006, 13, 607-611.

Nahid K, Fariborz M, Ataolah G, Solokian S. The effect of an Iranian herbal drug on primary dysmenorrhea: a clinical controlled trial. *J Midwifery Womens Health*, 2009, 54, 401-404.

Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi AH. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J Ethnopharmacol*, 2005, 97, 281-284.

Nuspojave šafrana, <https://www.webmd.com>, pristupljeno 1. 3. 2019.

Phytostandard, <https://www.terra-organica.hr>, pristupljeno 5. 5. 2019.

Premkumar K, Ramesh A. Anticancer, Antimutagenic and Antioxidant Potential of Saffron: An Overview of Current Awareness and Future Perspectives. *Funct Plant Sci Biotechnol*, 2010, 4, 91-97.

Primjena šafrana kod djece, adolescenata, trudnica i dojilja, <http://www.lorisnatural.com>, pristupljeno 2. 3. 2019.

Relaxeadoc, <https://www.doclabor.com/hr>, pristupljeno 1. 3. 2019.

Sadeghnia HR, Shaterzadeh H, Forouzanfar F, Hosseinzadeh H. Neuroprotective effect of safranal, an active ingredient of *Crocus sativus*, in a rat model of transient cerebral ischemia. *Folia Neuropathol*, 2017, 55, 206-213.

Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. A prospective double-blind randomized placebo-controlled study of the effect of saffron (*Crocus sativus* Linn.) on semen parameters and seminal plasma antioxidant capacity in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Phytother Res*, 2011, 25, 508-516.

Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. An open label, randomized, fixed-dose, crossover study comparing efficacy and safety of sildenafil citrate and saffron (*Crocus sativus* Linn.) for treating erectile dysfunction in men naïve to treatment. *Int J Impot Res*, 2010, 22, 240-250.

Sahraian A, Jelodar S, Javid Z, Mowla A, Ahmadzadeh L. Study the effects of saffron on depression and lipid profiles: A double blind comparative study. *Asian J Psychiatr*, 2016, 22, 174-176.

Saki K, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression)-a review. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 7, S34-S42.

Samarghandian S, Borji A. Anticarcinogenic effect of saffron (*Crocus sativus* L.) and its ingredients. *Pharmacogn Res*, 2014, 6, 99–107.

Saxena RB. Botany, taxonomy and cytology of crocus and its allies. *World J Pharm Pharmac Sci*, 2016, 5, 1721-1746.

Shahmansouri N, Farokhnia M, Abbasi SH, Kassaian SE, Noorbala Tafti AA, Gougol A, Yekehtaz H, Forghani S, Mahmoodian M, Saroukhani S, Arjmandi-Beglar A, Akhondzadeh S. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients. *J Affect Disord*, 2014, 155, 216-222.

Shakiba M, Moazen-Zadeh E, Noorbala AA, Jafarinia M, Divsalar P, Kashani L, Shahmansouri N, Tafakhori A, Bayat H. Akhondzadeh S. Saffron (*Crocus sativus*) versus duloxetine for treatment of patients with fibromyalgia: A randomized double-blind clinical trial. *Avicenna J Phytomed*, 2018, 8, 513-523.

Shamsa A, Hosseinzadeh H, Molaei M, Shakeri MT, Rajabi O. Evaluation of *Crocus sativus* L. (saffron) on male erectile dysfunction: a pilot study. *Phytomedicine*, 2009, 16, 690-693.



Shemshian M, Mousavi SH, Norouzy A, Kermani T, Moghiman T, Sadeghi A, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA. Saffron in metabolic syndrome: its effects on antibody titers to heat-shock proteins 27, 60, 65 and 70. *J Complement Integr Med*, 2014, 11, 43-49.

Soleymani S, Zabihollahi R, Shahbazi S, Bolhassani A. Antiviral Effects of Saffron and its Major Ingredients. *Curr Drug Deliv*. 2018, 15, 698-704.

Srivastava R, Ahmed H, Dixit RK, Dharamveer, Saraf SA. Crocus sativus L.: A comprehensive review. *Journal List, Pharmacogn Rev*, 2010, 4, 200-208.

Steiner GZ, Yeung A, Liu JX, Camfield DA, Blasio FM, Pipingas A, Scholey AB, Stough C, Chang DH. The effect of Sailuotong (SLT) on neurocognitive and cardiovascular function in healthy adults: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover pilot trial. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16, 15.

Taavoni S, Ekbatani NN, Haghani H. Effect of *Tribulus terrestris*, ginger, saffron, and Cinnamomum on menopausal symptoms: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Prz Menopauzalny*, 2017, 16, 19-22.

Tabeshpour J, Sobhani F, Sadjadi SA, Hosseinzadeh H, Mohajeri SA, Rajabi O, Taherzadeh Z, Eslami S. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of saffron stigma (*Crocus sativus* L.) in mothers suffering from mild-to-moderate postpartum depression. *Phytomedicine*, 2017, 36, 145-152.

Talaei A, Hassanpour Moghadam M, Sajadi Tabassi SA, Mohajeri SA. Crocin, the main active saffron constituent, as an adjunctive treatment in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical trial. *J Affect Disord*, 2015, 174, 51-56.

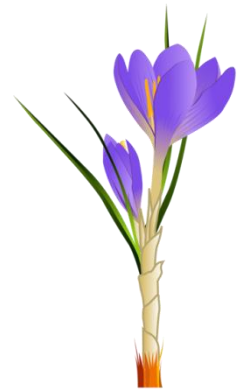
Tsolaki M, Karathanasi E, Lazarou I, Dovas K, Verykouki E, Karacostas A, Georgiadis K, Tsolaki A, Adam K, Kompatsiaris I, Sinakos Z. Efficacy and Safety of Crocus sativus L. in Patients with Mild Cognitive Impairment: One Year Single-Blind Randomized, with Parallel Groups, Clinical Trial. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54, 129-133.

Wani ZA, Kumar A, Sultan P, Bindu K, Riyaz-Ul-Hassan S, Ashraf N. Winterhalter P, Straubinger M. Saffron-renewed interest in an ancient spice. *Food Rev Intern*, 2000, 16, 39-59.

Xi L, Qian Z, Xu G, C Zhou, Sun S. Crocetin attenuates palmitate- induced insulin insensitivity and disordered tumor necrosis factor- $\alpha$  and adiponectin expression in rat adipocytes. *BJP*, 2007, 151, 610-617.

Zeka K, Ruparelia KC, Continenza MA, Stagos D, Vegliò F, Arroo RRJ. Petals of *Crocus sativus* L. as a potential source of the antioxidants crocin and kaempferol. *Fitoterapia*, 2015, 128-134.

## **7. SAŽETAK/SUMMARY**



Šafran (*Crocus sativus* L., Iridaceae) se široko uzgaja kao ljekovita i začinska biljka. Sadrži oko 150 hlapljivih i nehlapljivih sastavnica. Glavni identificirani bioaktivni spojevi su safranal, crocin i pikrokrocin, koji su također odgovorni za njegovu aromu i gorak okus. Postojeći klinički dokazi ukazuju da suplementacija šafranom može imati povoljne učinke na različite bolesti i zdravstvene tegobe, uključujući depresiju, Alzheimerovu bolest, anksioznost, metabolički sindrom, dijabetes, seksualnu disfunkciju, glaukom i dr. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnili mehanizmi djelovanja i osigurala dovoljna razina dokaza za njegovu kliničku primjenu. Ovaj rad istražuje povijesni aspekt, bioaktivne sastavnice, kliničke studije i sigurnosni profil šafrana.

Saffron (*Crocus sativus* L., Iridaceae) is a widely cultivated plant which earned its popularity as both medicine and spice. It contains about 150 volatile and nonvolatile compounds. The major bioactive compounds identified are safranal, crocin, and picrocrocin, which are also responsible for its aroma as well as its bitter taste. The existing clinical evidence suggests that oral saffron supplementation may have beneficial effects on various disease and health complaints including depression, Alzheimer's disease, anxiety, metabolic syndrome, diabetes, sexual dysfunction, glaucoma etc. Further research is required to clarify the mechanisms of actions and provide a sufficient level of evidence for its clinical application. The present work explores the historical background, bioactive constituents, clinical studies and safety profile of saffron.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakognozijsku  
Trg Marka Marulića 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## FITOTERAPIJSKI POTENCIJAL ŠAFRANA (*Crocus sativus* L.)

Katarina Čavar

### SAŽETAK

Šafran (*Crocus sativus* L., Iridaceae) se široko uzgaja kao ljekovita i začinska biljka. Sadrži oko 150 hlapljivih i nehlapljivih sastavnica. Glavni identificirani bioaktivni spojevi su safranal, krocin i pikrokrocin, koji su također odgovorni za njegovu aromu i gorak okus. Postojeći klinički dokazi ukazuju da suplementacija šafranom može imati povoljne učinke na različite bolesti i zdravstvene tegobe, uključujući depresiju, Alzheimerovu bolest, anksioznost, metabolički sindrom, dijabetes, seksualnu disfunkciju, glaukom i dr. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnili mehanizmi djelovanja i osigurala dovoljna razina dokaza za njegovu kliničku primjenu. Ovaj rad istražuje povijesni aspekt, bioaktivne sastavnice, kliničke studije i sigurnosni profil šafrana.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 70 stranica, 8 slika i 117 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *Crocus sativus*, šafran, krocin, safranal, kliničke studije, fitoterapija

Mentor: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, redovita profesorica, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Maja Bival Štefan**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Živka Juričić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: svibanj 2019.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacognosy  
Trg Marka Marulića 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diploma thesis

### PHYTOTHERAPEUTIC POTENTIAL OF SAFFRON (*Crocus sativus* L.)

**Katarina Ćavar**

#### SUMMARY

Saffron (*Crocus sativus* L., Iridaceae) is a widely cultivated plant which earned its popularity as both medicine and spice. It contains about 150 volatile and nonvolatile compounds. The major bioactive compounds identified are safranal, crocin, and picrocrocin, which are also responsible for its aroma as well as its bitter taste. The existing clinical evidence suggests that oral saffron supplementation may have beneficial effects on various disease and health complaints including depression, Alzheimer's disease, anxiety, metabolic syndrome, diabetes, sexual dysfunction, glaucoma etc. Further research is required to clarify the mechanisms of actions and provide a sufficient level of evidence for its clinical application. The present work explores the historical background, bioactive constituents, clinical studies and safety profile of saffron.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 70 pages, 8 figures and 117 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *Crocus sativus*, saffron, crocin, safranal, clinical studies, phytotherapy

Mentor: **Sanda Vladimir-Knežević, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Sanda Vladimir-Knežević, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Bival Štefan, Ph.D. Assistant Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Živka Juričić, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2019.