

The Effects of 40 and 80 mg Hydro- alcoholic Extract of Crocus Sativus in the Treatment of Mild to Moderate Depression

Seyed Mohammad Moosavi¹,
Mahshid Ahmadi²,
Mojgan Amini³,
Bitva Vazirzadeh⁴

¹ Assistant professor, Department of Psychiatry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Community Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ General Practitioner, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ BSc in Chemistry, Tasalli Saffron Company, Mashhad, Iran

(Received February 3, 2013 ; Accepted May 11, 2014)

Abstract

Background and purpose: Depressive disorder is a serious, potentially recurrent and very common in clinical practice with estimated lifetime prevalence of 21% among the general population and approximately 11.3 of adults afflicted during a year. Saffron is a traditional spice which is used as a food additive. Recent studies indicate several therapeutic effects for saffron in psychiatric disorders, especially depression.

Material and methods: We compared the efficacy of fluoxetine plus 40 mg hydro- alcoholic extract of crocus sativus and fluoxetine plus 80 mg hydro-alcoholic extract of crocus sativus, in a six-week double- blind, randomized clinical trial in the treatment of mild to moderate depressive disorders. Sixty adult patients were chosen who met the diagnostic and statistical criteria for mental disorders. Data was collected using Hamilton Depression Rating Scale, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), and structured clinical interviews. Patients were randomly assigned to receive either fluoxetine 30 mg/ day (20 mg morning, 10 mg noon) and capsules of Saffron 40 mg/day (BD) (group 1) or fluoxetine 30 mg/day and Saffron 80 mg/day (group 2).

Results: Saffron was found effective in both groups, however, significant differences were found in the group receiving 80 mg saffron capsules ($P < 0.05$). The two groups did not show any significant difference in having side effects.

Conclusion: This study showed the efficacy of 80 mg saffron daily without the raise of side events in the treatment of mild to moderate depression. However, more large-scaled controlled clinical trials are recommended to confirm these results.

Keywords: Crocus Sativus, Depression, Fluoxetine

بررسی مقایسه ای دوزهای مختلف زعفران در بیماران مبتلا به افسردگی خفیف و متوسط، یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور

سید محمد موسوی^۱
مهشید احمدی^۲
مژگان امینی^۳
بیتا وزیر زاده^۴

چکیده

سابقه و هدف: افسردگی یک اختلال جدی، شایع و با احتمال عود است. شیوع این بیماری ۱۲ درصد جمعیت کلی و میزان بروز آن در طی یک سال ۱۱/۳ درصد است. در بسیاری از مطالعات اخیر اثرات متعدد بالینی زعفران، ادویه سنتی ایران گزارش شده است یکی از این اثرات درمان افسردگی است.

مواد و روش‌ها: پژوهش کارآزمایی بالینی دو سو کور کنترل شده، روی شصت بیمار مبتلا به افسردگی خفیف و متوسط مراجعه کننده به کلینیک خصوصی روان پزشکی ساری، به مدت شش هفته انجام شد. اثرات بالینی ضد افسردگی ۴۰ و ۸۰ میلی گرم عصاره هیدرو الکلی زعفران با یکدیگر مقایسه شد. به بیماران هر دو گروه همراه با زعفران، روزانه ۳۰ میلی گرم فلوکستین نیز تجویز شد. ابزار پژوهش مصاحبه ای ساختار یافته بود که توسط روان پزشک براساس معیارهای راهنمای تشخیصی و آماری انجام شد و از آزمون هامیلتون برای تشخیص افسردگی استفاده شد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه فلوکستین به همراه ۴۰ میلی گرم زعفران و گروه دیگر فلوکستین با همان به همراه ۸۰ میلی گرم زعفران دریافت کردند.

یافته‌ها: اثرات ضد افسردگی زعفران در هر دو گروه مشاهده شد اما در گروهی که روزانه ۸۰ میلی گرم زعفران دریافت می کردند اثرات بالینی ضد افسردگی بارزتر بود ($p < 0/05$). عوارض جانبی در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است.

استنتاج: نتایج این مطالعه نشان دهنده بیش تر بودن اثرات روزانه ۸۰ میلی گرم زعفران بدون افزایش عوارض جانبی در بیماران با افسردگی خفیف و متوسط سرپایی است بنابراین دوز پیشنهادی این مطالعه برای درمان افسردگی با زعفران ۸۰ میلی گرم است. انجام پژوهش هایی به صورت کارآزمایی بالینی در مقیاس بزرگتر و بدون تجویز داروی دیگر می تواند در جهت تأیید این نتایج کمک کننده باشد.

واژه های کلیدی: افسردگی، زعفران، فلوکستین

مقدمه

همان اندازه وسیع است. یکی از تظاهرات شایع افسردگی است. در طی دوره اختلال افسردگی اساسی

به طور معمول افراد طیف وسیعی از حالات خلقی را تجربه می کنند و مجموعه تظاهرات عاطفی نیز به

E-mail: smhdmoosavi@yahoo.com

مؤلف مسئول: سید محمد موسوی - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، گروه روان پزشکی

۱. استادیار، گروه روان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دستیار روان پزشکی، گروه روان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. کارشناس شیمی، شرکت زعفران تسلی، مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۱/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۶/۲۰ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۲/۲۱

کلینیک خصوصی روان‌پزشکی در شهرستان ساری مراجعه کرده بودند به مدت شش هفته انجام شد تعداد نمونه بر اساس مطالعات قبلی به دست آمد. بیماران در هنگام ورود توسط روان‌پزشکی مصاحبه شد و مطابق معیار سنجش افسردگی هامیلتون، اختلال افسردگی خفیف تا متوسط تشخیص داده شدند نمره آزمون هامیلتون آن‌ها ۷ تا ۱۸ بوده است. پس از توضیح در مورد پژوهش و اخذ رضایت آن‌ها جهت شرکت در طرح، از طریق نمونه‌گیری در دسترس انتخاب و به طور تصادفی ساده به دو گروه تقسیم شدند. بیماران در طیف سنی ۲۰ تا ۵۰ سال بودند، سابقه اختلال سایکوتیک یا سایکوز فعلی نداشتند، سابقه دوره‌های مانیا یا هیومانیا نداشتند، فاقد اختلال بارز جسمی بودند، سابقه اعتیاد به مواد مخدر یا محرک نداشتند، دچار عقب ماندگی ذهنی بارز نبودند، طی چهار هفته قبل از مراجعه داروی ضد افسردگی مصرف نکرده بودند، در دوران بارداری یا شیردهی نبودند، همزمان با درمان دارویی تحت روان‌درمانی قرار نداشتند و افکار خودکشی یا سابقه اقدام به خودکشی نداشتند.

آزمون هامیلتون در سال ۱۹۶۰ جهت ارزیابی شدت افسردگی ابداع شد. آزمون استفاده شده در این پژوهش ۲۴ سوالی بود. نمره هر سوال از صفر تا دو بود و نمره کل آزمون صفر تا ۵۰ بود در این مطالعه نمره ۷ یا کم تر نرمال، ۸ تا ۱۲ افسردگی خفیف، ۱۴ تا ۱۸ افسردگی متوسط، ۱۹ تا ۲۲ افسردگی شدید و بالاتر از ۲۲ افسردگی بسیار شدید در نظر گرفته شد. پرسشنامه توسط درمانگر بر اساس مشاهده و مصاحبه تکمیل شد (۱۵-۱۳). با توجه به این که در سالمندان یا بیمارانی که بیماری جسمی بارزی دارند، ممکن است علائم جسمی ناشی از بیماری جسمی با شکایات جسمی ناشی از بیماری روان‌پزشکی تداخل داشته باشند و موجب کاهش کارایی آزمون شوند، این دو گروه از پژوهش خارج شدند. پزشک ارزیابی کننده (فردی غیر از پزشکی معالج) و نیز بیماران از دوز زعفران تجویز شده بی اطلاع بودند ولی از

که حداقل دو هفته طول می‌کشد، حداقل چهار علامت از مجموعه علائم تغییر اشتها و وزن، تغییر در الگوی خواب، فقدان انرژی، احساس گناه، اشکال در تمرکز، افکار عود کننده در مورد مرگ و خودکشی به همراه اختلال در عملکرد دیده می‌شود (۱). اگرچه داروهای متنوعی برای درمان این اختلال وجود دارد لیکن تجربیات بالینی بسیاری روان‌پزشکان نشان داده که برخی بیماران به دلیل عوارض جانبی یا ترس از مصرف داروهای شیمیایی همکاری مناسبی جهت مصرف دارو ندارند که این امر منجر به عدم درمان بیماری می‌شود. مطالعات نشان داده اند که طب گیاهی می‌تواند همانند درمان‌های رایج افسردگی در بیماران مبتلا به افسردگی خفیف تا متوسط مؤثر باشد (۲). یکی از این گیاهان زعفران است، این گیاه از ارزشمندترین محصولات کشاورزی ایران می‌باشد و کشت آن از دیرباز در ایران رایج بوده است. زعفران جایگاه ویژه‌ای در محصولات صادراتی ایران داشته و ایران از نظر میزان تولید زعفران مقام اول در جهان را دارد (۳). اثرات زعفران در بررسی‌های اخیر در درمان افسردگی ثابت شده است (۶-۴). در چند کار آزمایشی بالینی اثرات زعفران با فلوکستین و نیز با ایمی پرامین مقایسه شده و نشان داده شده که اثرات درمانی زعفران با این داروها برابر است (۷، ۸). هم چنین زعفران در مقایسه با پلاسبو اثرات درمانی مشخصی داشته است (۹، ۱۰). در تحقیقاتی که تاکنون در رابطه با اثرات ضدافسردگی زعفران انجام شده، دوز دقیقی بر مبنای میلی گرم زعفران استفاده نشده است یا از یک دوز ثابت زعفران استفاده کرده‌اند، لذا مطالعه حاضر با هدف سنجش و مقایسه تاثیر مقادیر متفاوت زعفران و بررسی عوارض احتمالی در دوزهای متفاوت در افسردگی اساسی انجام شد.

مواد و روش‌ها

این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی دوسو کور کنترل شده تصادفی روی ۶۰ بیمار سرپایی که به

نوع داروهای مصرفی آگاه بودند. به بیماران گروه اول کپسول فلوکستین به میزان ۳۰ میلی گرم روزانه به صورت دو بار در روز (۲۰ میلی گرم صبح و ۱۰ میلی گرم ظهر) و کپسول زعفران به میزان ۴۰ میلی گرم روزانه به صورت دو بار در روز داده شد. به بیماران گروه دوم کپسول فلوکستین به میزان ۳۰ میلی گرم روزانه به صورت دو بار در روز و کپسول زعفران میزان ۸۰ میلی گرم به صورت دو بار در روز داده شد. فلوکستین در روز اول ۱۰ میلی گرم، روز دوم ۲۰ میلی گرم و از روز سوم ۳۰ میلی گرم داده شد که این روش برای ایجاد تحمل بیش تر بیماران بوده است. زعفران توسط شرکت تسلی مشهد تهیه شده است. فلوکستین تجویزی ساخت کارخانه داروسازی لرستان بوده است. بیماران در شروع درمان، در انتهای هفته دوم و در انتهای هفته چهارم بر اساس مصاحبه بالینی روان پزشکی بر مبنای DSM-4-R و نیز آزمون افسردگی هامیلتون از نظر پیشرفت درمان مورد بررسی قرار گرفتند. در هر یک از ارزیابی ها بیماران به سه گروه عدم بهبودی، بهبودی نسبی و بهبودی کامل تقسیم شدند. در این مطالعه عدم بهبودی به مواردی اطلاق شد که در مصاحبه بالینی ساختار یافته بر اساس معیارهای DSM-4-R تفاوتی در علایم بیماری آن‌ها مشاهده نمی شد و نیز در نمره آزمون افسردگی هامیلتون نیز کاهش مشخصی وجود نداشت. تغییرات بارز در علایم بیماری در زمان مصاحبه ساخت یافته روان پزشکی به همراه کاهش حداقل ۶ نمره یا رسیدن نمره هامیلتون بیمار به کمتر از نمره پاتولوژیک در آزمون هامیلتون به عنوان بهبودی کامل در نظر گرفته شد. بیماران با تغییرات نسبی در مصاحبه روان پزشکی و کاهش کم تر از ۶ نمره هامیلتون و نرسیدن نمره به کم تر از نمره پاتولوژیک به عنوان گروه بهبودی نسبی در نظر گرفته شدند. علت تجویز فلوکستین هم زمان، محروم نکردن بیماران افسرده از دارویی تأیید شده FDA بود. با توجه به این که تجویز زعفران در درمان افسردگی هنوز مورد تأیید کامل مجامع بین المللی ذیصلاح قرار نگرفته است.

به علاوه بیماران از نظر بروز عوارض جانبی و نیز شدت آن بر اساس گزارش بیمار و معاینه توسط پزشک معالج مورد بررسی قرار گرفتند. عوارض جانبی خفیف به مواردی اطلاق می شد که با توصیه ها و اطمینان بخشی به بیماران طی مدت کوتاهی رفع می شود. عوارضی که بیمار ناگزیر به قطع دارو می شد یا پزشک معالج، ادامه درمان با این داروها را به صلاح نمی دانست به عنوان عارضه شدید در نظر گرفته می شد. پس از جمع آوری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ و آزمون t گروه های مستقل و آزمون مربعات تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها

از نظر جنسیت تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشته است. در هر دو گروه ۳ نفر به علت عدم مراجعه از مطالعه خارج شدند. بیماران هر دو گروه در طیف سنی ۲۰ تا ۵۰ سال بودند، متوسط سنی گروه ۴۰ میلی گرمی $1/1 \pm 28/2$ و گروه ۸۰ میلی گرمی $9/9 \pm$ ۳۰/۱ سال بوده است سایر ویژگی های دموگرافیک افراد شرکت کننده در دو گروه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در گروهی که ۴۰ میلی گرم زعفران، دریافت کردند در ارزیابی روز چهاردهم ۱۰ نفر عدم بهبودی، ۱۳ نفر بهبودی نسبی و ۳ نفر بهبودی کامل داشتند و در گروهی که ۸۰ میلی گرم، زعفران دریافت کردند، ۱۰ نفر عدم بهبودی، ۱۲ نفر بهبودی نسبی و ۵ نفر بهبودی کامل داشتند. تفاوت دردو گروه از نظر میزان بهبودی در ارزیابی روز چهاردهم معنی دار نبود. در ارزیابی روز بیست و هشتم، در گروه ۴۰ میلی گرمی، ۴ نفر عدم بهبودی، ۱۱ نفر بهبودی نسبی و ۸ نفر بهبودی کامل و در گروه ۸۰ میلی گرم ۲ نفر عدم بهبودی، ۷ نفر بهبودی نسبی و ۱۷ نفر بهبودی کامل داشتند. تفاوت دو گروه مورد مطالعه از نظر میزان بهبودی در ارزیابی روز بیست و هشتم معنی دار بوده است (جدول شماره ۲). در ارزیابی روز چهاردهم ۸ نفر

بحث

در این مطالعه کنترل شده دوسو کور که به صورت کارآزمایی بالینی انجام شده است تأثیر درمانی و نیز عوارض جانبی مقادیر ۴۰ و ۸۰ میلی گرم زعفران در درمان افسردگی خفیف یا متوسط در ۶۰ بیمار سرپایی ارزیابی و مقایسه شده است. بر اساس نتایج به دست آمده تأثیر بالینی زعفران در درمان افسردگی خفیف و متوسط مشخص بوده است. اثرات ضد افسردگی دوز ۸۰ میلی گرم زعفران بارزتر بوده است به ویژه در بررسی در دو گروه از نظر فراوانی عوارض جانبی تفاوت معنی دار مشاهده نشده است اثر ضد افسردگی زعفران که در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت با نتایج مطالعات کارآزمایی انجام شده در این زمینه هماهنگ است، عصاره گیاه زعفران در بررسی های کنترل شده قبلی در درمان افسردگی مورد ارزیابی قرار گرفته و تأثیر آن تایید شده است (۶-۴). برابری یا برتری تأثیر آن در مقایسه با فلوکستین، ایمی پرامین و پلاسبو گزارش شده است (۱۰-۷). در مطالعه حاضر نیز تأیید زعفران در درمان افسردگی مشاهده شد. نکته مهم قابل ذکر این است که کلیه مطالعات قبلی به بررسی اثرات ضد افسردگی زعفران در مقادیر ثابت (fixed dose) آن پرداخته اند لذا تفاوت اثرات بالینی در دوزهای متفاوت و این که چه دوزی می تواند کارآیی بهتری در درمان داشته باشد مشخص نشده است. مطالعه حاضر تنها مطالعه ای است که به بررسی مقایسه ای مقادیر متفاوت زعفران در درمان افسردگی پرداخته است. عوارض جانبی مورد بررسی در این پژوهش در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت بنا بر این افزایش دوز در این محدوده تنها منجر به افزایش اثرات ضد افسردگی شده بدون این که عوارض جانبی بیش تری را ایجاد کند. در مطالعه آقا حسینی نیز عوارض جانبی زعفران شامل تهوع، سردرد و خواب آلودگی با پلاسبو مقایسه شده و تفاوت بارزی مشاهده نشد (۱۱) با توجه به این که در مطالعه ما داروی فلوکستین نیز تجویز شده بود احتمال این که بیش تر

از بیماران گروه ۴۰ میلی گرمی و ۹ نفر از بیماران گروه ۸۰ میلی گرمی از عوارض جانبی خفیف (subjective) یا وجود علائم خفیف در معاینه (objective) شکایت داشتند. عوارض مورد مطالعه در بیماران شامل تهوع یا استفراغ، سرگیجه، سردرد، خواب آلودگی، بی خوابی بوده است که در ارزیابی روز چهاردهم میان دو گروه تفاوت بارزی مشاهده نشده است. از نظر وجود عوارض (تهوع یا استفراغ، سرگیجه، سردرد، خواب آلودگی، بی خوابی) روز بیست و هشتم نیز مورد بررسی قرار گرفتند که تفاوت معنی داری در دو گروه مشاهده نشد (جدول شماره ۳). در هیچ یک از دو گروه عوارض شدیدی که موجب قطع مصرف داروها توسط بیمار یا قطع تجویز آنها توسط پزشک معالج باشد، گزارش نشد.

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی خصوصیات جمعیت شناختی افراد

مورد مطالعه			
P Value	گروه ۴۰ میلی گرم	گروه ۸۰ میلی گرم	خصوصیات
NS	۱۳	۱۲	مرد
NS	۱۷	۱۸	زن
NS	۳۰.۱±۰.۹	۲۸.۲±۱.۱	متوسط سن (سال)
NS	۱۶	۱۸	وضعیت تاهل (مجرد)
NS	۱۴	۱۲	وضعیت تاهل (متاهل)

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی اثر درمانی زعفران در روزهای ۱۴ و ۲۸

P value	گروه ۴۰ میلی گرم	گروه ۸۰ میلی گرم	میزان بهبودی/عوارض جانبی
NS	۱۰	۱۰	روز ۱۴ (عدم بهبودی)
NS	۱۲	۱۳	روز ۱۴ (بهبودی نسبی)
NS	۵	۳	روز ۱۴ (بهبودی کامل)
P=0.0۳*	۳	۶	روز ۲۸ (عدم بهبودی)
P=0.03*	۷	۱۱	روز ۲۸ (بهبودی نسبی)
P=0.0۳*	۱۷	۹	روز ۲۸ (بهبودی کامل)

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی عوارض جانبی در افراد مورد مطالعه

در روزهای ۱۴ و ۲۸

P value	گروه ۴۰ میلی گرم	گروه ۸۰ میلی گرم	عوارض جانبی در ارزیابی روز ۱۴
NS	۲	۲	تهوع
NS	۲	۲	سرگیجه
NS	۲	۲	سردرد
NS	۱	۱	خواب آلودگی
NS	۱	۱	بی خوابی
P value	گروه ۴۰ میلی گرم	گروه ۸۰ میلی گرم	عوارض جانبی در ارزیابی روز ۲۸
NS	۱	۱	تهوع
NS	۱	۱	سرگیجه
NS	۱	۱	سردرد
NS	۲	۲	خواب آلودگی
NS	۲	۱	بی خوابی

شده و تأثیر دوز روزانه بررسی نشده است. بر اساس نتایج مطالعه حاضر که همسو با نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه است. می توان گفت در دوزهای درمانی، عوارض زعفران چندان قابل توجه نیست. پژوهشگران این مطالعه ضمن تشکر از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت تأمین بخشی از هزینه های این مطالعه، برای تعمیم بیشتر نتایج این مطالعه بررسی های کارآزمایی بالینی با تعداد بیماران بیش تر و چند مرکزی بودن را پیشنهاد می کنند.

عوارض مربوط به فلوکستین باشد مطرح است به این دلیل که با افزایش دوز زعفران تغییری در توزیع فراوانی عوارض جانبی پدید نیامده است. در مطالعه آخوندزاده و همکاران نیز تهوع، سردرد؛ بی خوابی جزء عوارض شایع بوده است (۱۲) که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد ولی در مطالعه آن ها تعریق، تپش قلب و ترمور نیز ذکر شده که در مورد بیماران مورد بررسی این مطالعه دیده نشد. ضمن این که در پژوهش آن ها عوارض جانبی ناشی از تجویز مقادیر متفاوت زعفران بررسی

References

1. Sadock BJ, Sadock AS. Synopsis of Psychiatry and Behavioral Science. 10th ed. Volume 1. Williams & Wilkins; 2007. p. 527-530.
2. De Semet PAGM, Nolen WA. John's Worth as an Antidepressants. Br Med J 1996; 313: 241-242.
3. Dadkhah M, Ehtesham M, Fekrat H. Iranian saffron an unknown gem. 2nd ed. Tehran: Shahrashoob; 2010. p. 7.
4. Akhondzadeh Basti A, Moshiri E, Noorbala AA, Jamshidi AH, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Comparison of Petal of Corcus Sativus and Fluoxetine in the Treatment of Depressed Outpatients: A Pilot Double-blind Randomized Trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31(2): 439-442.
5. Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tahmacebi-pour N, Jamshidi AH Hydro-alcoholic Extract of Corcus sativus Versus Fluoxetine in the Treatment of Mild to Moderate Depression: A Double- blind, Randomized Pilot Trial. J Ethnopharmacol 2005; 97(2): 281-284.
6. Moshiri E, Basti AA, 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(9-10): 607-611.
7. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham H, Jamshidi AH, Khalighi C, Igaroudi F. Comparison of Corcus Sativus and Imipramine in the Treatment of Mild to Moderate Depression: A Pilot Double-blind Randomized Trial. BMC Complement Altern Med 2004; 4: 12.
8. MasinaeiNezhad Z, Abdullahi Mohammad A, Hashemi Bonjar Z, Assadi Bidmeshki E, Arbabi S, Rahnema M. Effect of Corcus Sativus (Saffron) on Depression among Students of zabol Faculty of Medical Science. Journal of the Neurological Sciences 2005; 238: 516-517.
9. Wang Y, Han T, Zhu Y, Zheng CJ, Ming QL, Rahman K, et al. Antidepressant Properties of Bioactive Fractions from the Extract of Corcus Sativus L. J Nat Med 2010; 64(1): 24-30.
10. Hosseinzadeh H, Motamedshariati V, Hadizadeh H. Antidepressant Effect of Kaempferol, A Constituent of Saffron (Corcus Sativus) petal, in Mice and rats. Pharmacologyonline 2007; 2: 367-370.

11. Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, Ghoreishi A, Rahmanpour H, Zarrinara AR, et al. Crocus Sativus (Saffron) in the Treatment of Premenstrual Syndrome: A Double-blind, Randomised and Placebo-controlled Trial. BJOG 2008; 115(4): 515-519.
12. Akhondzadeh Basti A, Ghoreishi SA, Noorbala AA, Akhondzadeh SH, Rezazadeh Sh. Petal and Stigma of Crocus Sativus in the Treatment of Depression: A Pilot Double - blind Randomized Trial. Journal of Medicinal Plants 2008; 7(4): 29-36.
13. Hamilton M. A Rating Scale for Depression. J Neural Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62.
14. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshal MB. The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? Am J Psychiatry 2004; 161: 2163-77.
15. Hofer S, Lim L, Guyatt G, Oldrige N. The Macnew Heart Disease Health-related quality of life Instrument: A Summary. Health and Quality of life Outcomes 2004; 2, 3.