*Original Article*

# Effect of crocin on inhibitory avoidance memory, balance and explorative behaviours following cisplatin administration in rat

**Ghotbeddin Z*, Fatemi-Tabatabaei SR, Tabandeh MR, Mirzabeigi M, Badripour N, Amiri R**

Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, I. R. Iran.

Received November 12, 2016; Accepted January 1, 2017

**Abstract:**

**Background:** A lot of studies indicate that cancer chemotherapy results in memory and motor impairment immediately following therapy. On the other side, crocin as the chemical constituent isolated from the Saffron is effective on memory and motor impairement. In this study, the effect of crocin on memory and motor impairment induced by cisplatin injection was studied in adult male rats.

**Materials and Methods:** In this study, male Wistar rats (n=50) were divided into 5 groups: Control, Sham, Cisplatin (2 mg/kg/week for 21 days), Crocin (30 mg/kg for 21 days) and Cisplatin+Crocin. Sham group was administrated with Saline. Then, inhibitory avoidance memory, balance and exploratory behaviors were assessed by shuttle box, rotarod and open field apparatus, respectively.

**Results:** Crocin improved memory impairment induced by cisplatin ($P<0.01$). Cisplatin also impaired balance in rotarod test. Rearing frequency and total distance traveled in open field test were significantly decreased ($P<0.001$ and $P<0.05$, respectively) compared to Control group.

**Conclusion:** We conclude that crocin injection following the use of anticancer drugs (e.g. cisplatin) might have a protective effect against the cisplatin-induced impairement in cognitive function, balance and explorative behavior.

**Keywords:** Crocin, Cisplatin, Passive avoidance memory, Motor activity, Rat

* **Corresponding Author.**
**Email:** z.ghotbeddin@scu.ac.ir
**Tel:** 0098 916 600 3655
**Fax:** 0098 61 333 36312

Conflict of Interests: ***No***

***Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2017; Vol. 21, No 2, Pages 118-125***

***Please cite this article as:*** Ghotbeddin Z, Fatemi-Tabatabaei SR, Tabandeh MR, Mirzabeigi M, Badripour N, Amiri R. Effect of crocin on inhibitory avoidance memory, balance and explorative behaviours following cisplatin administration in rat. ***Feyz*** 2017; 21(2): 118-25.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

# بررسی اثر کروسین بر حافظه احترازی غیرفعال، تعادل و رفتار جستجوگرانه به‌دنبال تجویز سیس پلاتین در موش صحرایی نر بالغ

زهره قطب الدین [1*]، سید رضا فاطمی طباطبایی [2]، محمدرضا تابنده [2]، محسن میرزابیگی [3]، نیما بدری‌پور [4]، رضوان امیری [4]

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** بسیاری از مطالعات نشان می‌دهد که شیمی‌درمانی باعث اختلال حافظه و حرکت بلافاصله پس از درمان می‌شود. از سوی دیگر، کروسین به‌عنوان یک ماده شیمیایی جدا شده از زعفران در تقویت حافظه و بهبود حرکت موثر است. در این مطالعه اثر کروسین بر حافظه و فعالیت حرکتی مختل شده به‌دنبال تزریق سیس پلاتین در موش‌های صحرایی نر بالغ مورد مطالعه قرار گرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی تعداد ۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به ۵ گروه مساوی تقسیم شدند: کنترل، شاهد، سیس پلاتین (غلظت ۲ mg/kg, i.p)، کروسین (غلظت ۳۰ mg/kg, i.p) به‌مدت ۲۱ روز و موش‌های تیمار شده با تجویز هم‌زمان سیس پلاتین و کروسین. به گروه شاهد سالین به‌روش داخل صفاقی تزریق شد. در پایان تزریقات، حافظه احترازی، تعادل و رفتار جستجو-گرانه به‌ترتیب با دستگاه‌های شاتل باکس، روتارود و جعبه باز سنجیده شدند.

**نتایج:** تیمار با کروسین باعث بهبود حافظه مختل شده به‌دنبال تزریق سیس پلاتین شد ($P<0/01$). هم‌چنین، سیس پلاتین باعث ایجاد اختلال تعادل در آزمون روتارود شد ($P<0/05$). تعداد بلند شدن روی دو پا و کل مسافت طی شده در آزمون جعبه باز در این گروه نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار (به‌ترتیب $P<0/001$ و $P<0/05$) نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** مصرف کروسین می‌تواند یک اثر محافظتی در برابر اختلال عملکرد شناختی، تعادل و رفتار جستجوگرانه ناشی از سیس پلاتین داشته باشد.

**واژگان کلیدی:** کروسین، سیس پلاتین، حافظه احترازی غیرفعال، فعالیت حرکتی، موش صحرایی

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره بیست و یکم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۶، صفحات ۱۲۵-۱۱۸

**مقدمه**

زعفران گیاهی است علفی، چندساله، دارای پیاز و بدون ساقه، و از خانواده زنبقیان (Iridaceae) که در نواحی متعددی از دنیا نظیر آذربایجان، ایران، چین، اسپانیا، ایتالیا، ترکیه، فرانسه و یونان کشت می‌شود [۱]. آنالیز شیمیایی کلاله زعفران بیانگر حضور مقدار زیادی کاروتنوئید محلول در آب (کروسین) در آن است [۲]. کروسین با نام علمی *Crocus sativus* L. ترکیب شیمیایی اصلی شناخته شده در زعفران است و رنگ زعفران به‌خاطر وجود این ترکیب است [۳]. مطالعات پیشین نشان می‌دهند که کروسین دارای خواص ضد تشنج، ضد افسردگی، ضد التهاب، ضد تومور، خواص آنتی اکسیدانی فراوانی است و هم‌چنین در یادگیری و بهبود حافظه نقش به‌سزایی دارد [۴،۳].

شواهد به‌دست آمده از مطالعات آزمایشگاهی و کلینیکی بیانگر نقش مهم عصاره زعفران و ترکیبات فعال آن بر سیستم عصبی مرکزی به‌ویژه یادگیری، حافظه و فعالیت حرکتی است [۵]. علاوه بر بهبود یادگیری و حافظه، کروسین از مهار Long-term potentiation (LTP) به‌دنبال مصرف اتانول جلوگیری می‌کند و بدین ترتیب می‌تواند برای درمان بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر آلزایمر مفید باشد [۷،۶]. هم‌چنین، کروسین باعث کاهش رفتارهای شبه اسکیزوفرنی در موش‌های دریافت‌کننده کتامین (مهارکننده غیررقابتی گیرنده NMDA) می‌شود و اختلال حرکتی ایجاد شده در این موش‌ها را بهبود می‌بخشد [۸]. کروسین می‌تواند به‌عنوان یک عامل درمانی در بیماری پارکینسون و سایر بیماری‌های نورودژنراتیو که به‌واسطه استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شوند، مورد استفاده قرار گیرد [۹]. کروسین با اثرات آنتی‌اکسیدانی خود باعث افزایش شناخت و حافظه مختل شده در موش‌هایی می‌شود که تحت اثر استرس مزمن قرار گرفته‌اند [۳]. هم‌چنین، باعث مهار تجمع و رسوب بتا آمیلوئید در مغز انسان می‌شود [۱۰]. مشخص شده است که عصاره زعفران قادر است آسیب شناختی ناشی از تزریق اسکوپولامین را در موش صحرایی آنتاگونیزه کند [۱۱]. شیمی درمانی در بیماران سرطانی عوارض جانبی متعددی نظیر آنسفالوپاتی حاد، اختلال عروقی، سکته مغزی، سردرد، تشنج و

[1] استادیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

[2] دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

[3] دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

[4] دانشجوی دکترای عمومی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

* **نشانی نویسنده مسئول:**
بخش فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

**تلفن:** ۰۹۱۶۶۰۰۳۶۵۵ **دورنویس:** ۰۶۱۳۳۳۳۶۳۱۲

**پست الکترونیک:** z.ghotbeddin@scu.ac.ir

**تاریخ دریافت:** ۹۵/۸/۲۲ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۵/۱۰/۱۲



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

نوروپاتی دارد. یکی از شاخص‌ترین این عوارض، اختلال سیستم عصبی مرکزی است؛ به‌طوری‌که باعث شده از داروهای شیمی-درمانی به‌عنوان Chemobrain یاد شود [۱۲]. داروهای شیمی درمانی با عبور از سد خونی مغزی و اثر بر سلول‌های شکنج دندانه‌دار در هیپوکمپ باعث آسیب این نورون‌ها و اختلال حافظه می‌شوند [۱۳]. یکی از داروهای شیمی درمانی که از طریق آسیب به DNA و ایجاد استرس اکسیداتیو عمل می‌کند، سیس پلاتین است. شیمی درمانی از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله: آسیب مستقیم به نورون‌ها، انسداد عروق کوچک مغزی، تغییر سطح نوروترانسمیتر و آسیب به DNA با ایجاد استرس اکسیداتیو باعث اختلال حافظه و تضعیف آن می‌شود [۱۴]. از دیگر مناطق سیستم عصبی مرکزی که تحت تأثیر داروهای شیمی درمانی قرار می‌گیرد، مخچه است. مشخص شده است که تزریق سیس پلاتین به‌صورت تک دوز در موش‌های ۱۰ روزه می‌تواند باعث تغییر در بیان گیرنده‌های سروتونین و نورآدرنالین شود و بدین ترتیب بر تشکیل مدار کورتکس مخچه موثر است [۱۵]. امروزه سیس پلاتین به-صورت گسترده برای درمان تومورها مورد استفاده قرار می‌گیرد و زمانی که در دوره رشد به‌خصوص پس از تولد مصرف شود، از راه‌های متفاوت می‌تواند روی رشد سلول‌های مخچه و هیپو-کامپ تأثیر بگذارد. تجویز این داروها در زمان تکامل سیستم عصبی روی سیستم‌های نوروترانسمیتری از قبیل سروتو-نرژیک، آدرنرژیک و گلوتامات‌ارژیک موثر است و می‌تواند باعث تغییرات اساسی و طولانی‌مدت بر الگوهای رفتاری شود [۱۹-۱۵]. هم‌چنین، مطالعات اخیر بیان‌گر اثر سیس پلاتین بر اختلال حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال است [۲۰]. تحقیقات بالینی نشان می‌دهد که سیس پلاتین اثرات مشابهی با متوترکسات دارد و باعث کاهش تقسیم سلولی در ناحیه شکنج دندانه‌دار، القای آپوپتوز و استرس اکسیداتیو در سلول‌های پیش‌ساز عصبی می‌گردد. هم‌چنین، این دارو باعث کاهش غلظت گلوتامات در نورون‌های سیستم عصبی مرکزی شده و اتصالات سیناپسی را محدود می‌کند که همه آنها منجر به وقفه در متابولیسم انرژی میتوکندری می‌گردد [۲۱]. با توجه به اینکه یکی از عوارض جانبی سیس پلاتین اثر بر سیستم عصبی مرکزی و به‌دنبال آن اختلال حافظه و حرکت است و کروسین با اثر آنتی اکسیدانی خود می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی مناسب برای پیشگیری از آسیب‌های عصبی در زمان درمان با داروهای شیمی درمانی مطرح باشد، تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر کروسین بر حافظه احترازی غیرفعال، تعادل و رفتار جستجوگرانه متعاقب تجویز سیس پلاتین در موش صحرایی نر پایه‌ریزی شد.

## مواد و روش‌ها

برای انجام این کار پژوهشی از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد Wistar با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم، و تعداد ۱۰ سر در هر گروه تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای نگهداری $22\pm2^{\circ}C$ استفاده شد. همه حیوانات به‌صورت آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند. حیوانات به‌طور تصادفی در ۵ گروه قرار گرفتند: ۱) کنترل: تیمار خاصی در این گروه انجام نمی‌شد؛ ۲) گروه شاهد (sham): حیوانات این گروه سالین را با روش تزریق درون-صفاقی دریافت می‌کردند؛ ۳) گروه دریافت‌کننده کروسین: کروسین را به میزان mg/kg ۳۰ و به‌مدت ۲۱ روز به‌روش تزریق درون-صفاقی دریافت می‌کردند [۲۲]؛ ۴) گروه دریافت‌کننده سیس پلاتین: سیس پلاتین را به میزان mg/kg ۲ و به‌مدت ۲۱ روز (هر هفته یک دوز) به‌روش تزریق درون‌صفاقی دریافت می‌کردند [۲۳]؛ و گروه دریافت‌کننده سیس پلاتین و کروسین که پس از دریافت سیس پلاتین به میزان mg/kg ۲، کروسین را به میزان mg/kg ۳۰ به‌مدت ۲۱ روز به‌صورت تزریق درون‌صفاقی دریافت می‌کردند. در تمامی گروه‌ها پس از اتمام دوره تزریق، به‌منظور ارزیابی نقص حرکتی احتمالی، تعادل، رفتار جستجوگرانه و حافظه احترازی حیوانات از آزمون‌های روتارود (Rotarod)، جعبه باز (Open filed) و شاتل باکس (Shuttle Box) استفاده شد.

آزمون روتارود:

برای بررسی فعالیت‌های تعادلی و قدرت هماهنگی حرکتی بین اندام‌ها از دستگاه روتارود استفاده شد. برای ارزیابی فعالیت تعادلی توسط این دستگاه حیوان روی میله افقی چرخنده در حال چرخش که سرعت آن از ۵ به ۴۵ دور در دقیقه در مدت ۳۰۰ ثانیه افزایش داده می‌شد، قرار می‌گرفت و زمان حفظ تعادل و باقی ماندن روی میله برای هر حیوان ثبت می‌شد. ابتدا به هر حیوان دو بار فرصت برای عادت کردن و تطابق با دستگاه داده می‌شد و سپس سه بار دیگر حیوان روی دستگاه قرار می‌گرفت و میانگین زمان به‌دست آمده محاسبه می‌شد [۲۴].

آزمون جعبه باز:

تجهیزات این آزمایش شامل یک صفحه چهارگوش ساخته شده از چوب سیاه است و کف آن با خطوطی به ۲۵ مربع تقسیم شده است. در ابتدا هر موش در مرکز صفحه قرار داده می-شد و فعالیت آن برای ۵ دقیقه ثبت می‌گردید و سپس پارامترهای رفتاری شامل: کل مسافت جابه‌جا شده، طول مدت تحرک، عدم



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

تحرک و فرکانس بلند شدن روی دو پا، ثبت شده و مورد بررسی قرار می‌گرفت [۲۵].

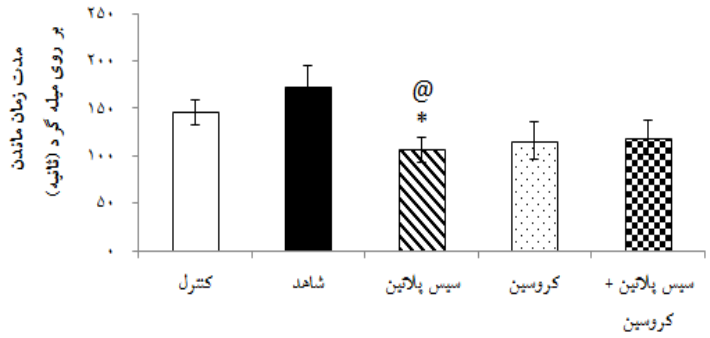
سنجش حافظه احترازی غیرفعال از طریق دستگاه شاتل باکس:

این دستگاه از دو محفظه تاریک و روشن تشکیل شده است که در محفظه تاریک حیوان شوک دریافت می‌کند. روش کار با این دستگاه شامل ۳ مرحله آموزش، آزمون و مرحله اکتساب (به‌خاطرآوری) است. مرحله آموزش: حیوان فقط با دستگاه آشنا می‌شد (بدون اعمال شوک)؛ مرحله آزمون: ۲۴ ساعت بعد از آموزش، شوک با شدت جریان مشخص (فرکانس ۵۰ هرتز، شدت ۰/۵ میلی‌آمپر و به‌مدت ۲ ثانیه) به پای حیوان در محفظه تاریک اعمال می‌شد؛ مرحله اکتساب: به‌منظور تست به‌خاطرآوری و حافظه درازمدت، ۲۴ ساعت بعد از آموزش، موش در قسمت روشن قرار داده می‌شد و مدت زمان تاخیر در ورود به محفظه تاریک و زمان سپری شده در محفظه تاریک به‌عنوان شاخص‌های حافظه اجتنابی درازمدت اندازه‌گیری می‌شدند [۲۶]. کلیه داده‌ها به‌صورت میانگین±خطای استاندارد ارائه و تمامی تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از برنامه آماری SPSS ویرایش ۲۱ با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری $P<۰/۰۵$ انجام شد. با توجه به اینکه هیچ وابستگی معنی داری بین متغیر ها دیده نشد و متغیر ها کاملا مستقل بودند برای سنجش هر متغیر در بین گروههای آزمایشی از آزمون ANOVA یک‌طرفه و آزمون متعاقب Tukey استفاده شد.

## نتایج

نتایج حاصل از مقایسه تعادل حرکتی در گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از دستگاه روتارود:

نتایج مربوط به اثر کروسین به‌دنبال مصرف سیس پلاتین بر میانگین مدت زمان ماندن روی میله گرد پس از سه بار آزمایش با استفاده از آزمون روتارود، بیانگر کاهش این زمان در گروه سیس پلاتین نسبت به گروه کنترل و شاهد بود ($P<۰/۰۵$)، درحالی‌که تغییر معنی‌داری در مدت زمان ماندن روی میله گرد در گروه مصرف کننده کروسین بلافاصله پس از سیس پلاتین نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد (شکل شماره ۱).

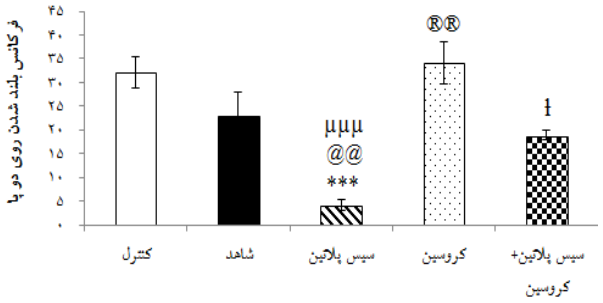



شکل شماره ۱- مقایسه میانگین مدت زمان ماندن روی میله گرد پس از سه بار آزمایش با استفاده از آزمون روتارود در گروه‌های مورد مطالعه.
* و @ به‌ترتیب نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل و شاهد است ($P<۰/۰۵$).

نتایج حاصل از مقایسه میزان کل جابه‌جایی و تعداد بلند شدن روی دو پا بین گروه‌های مورد مطالعه با استفاده آزمون جعبه باز:

نتایج حاصل از تاثیر کروسین متعاقب مصرف سیس پلاتین بر فعالیت حرکتی در آزمون جعبه باز تفاوت قابل ملاحظه‌ای در پارامتر تعداد بلند شدن روی دو پا (rearing) بین گروه کنترل و سایر گروه‌های مورد مطالعه نشان داد؛ به‌طوری‌که تعداد بلند شدن روی دو پا در گروه سیس پلاتین نسبت به گروه کنترل و شاهد و گروه مصرف کننده کروسین به‌تنهایی کاهش معنی‌داری را (به‌ترتیب $P<۰/۰۰۱$، $P<۰/۰۱$ و $P<۰/۰۰۱$) نشان داد. تعداد ایستادن روی دو پا در گروه تلفیقی (مصرف کروسین بعد از سیس پلاتین) نیز نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P<۰/۰۵$) ( شکل شماره ۲).

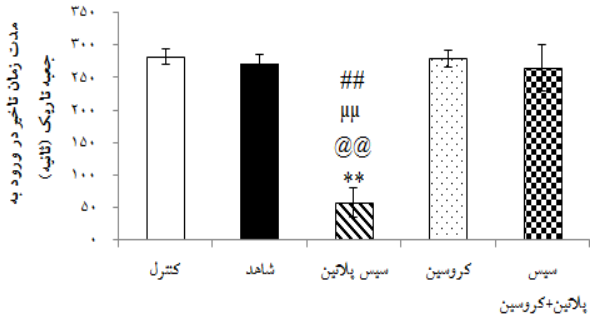
[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]




شکل شماره ۲- مقایسه تعداد بلند شدن روی دو پا با استفاده از آزمون جعبه باز در گروه‌های مورد مطالعه. *** و @@ و µµµ به‌ترتیب نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل، شاهد و کروسین است ( $P<۰/۰۰۱$ و $P<۰/۰۱$ و $P<۰/۰۰۱$). ®® نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه کروسین با گروه سیس پلاتین+کروسین است ($P<۰/۰۱$). ‡ تفاوت معنی‌دار بین گروه سیس پلاتین+کروسین را با گروه کنترل نشان می‌دهد ($P<۰/۰۵$).

**نتایج حاصل از مقایسه حافظه احترازی غیرفعال بین گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از دستگاه شاتل باکس:**

**در ارزیابی تاثیر کروسین متعاقب مصرف سیس پلاتین بر حافظه احترازی غیرفعال در آزمون شاتل باکس، نتایج حاکی از کاهش معنی‌دار مدت زمان تاخیر در ورود به جعبه تاریک ( Step Through Latency; STL) در گروه سیس پلاتین نسبت به گروه‌های کنترل، شاهد، کروسین و گروه سیس پلاتین+ کروسین با $P<۰/۰۱$ است (شکل شماره ۳).**




شکل شماره ۳- مقایسه زمان تاخیر در ورود به جعبه تاریک با استفاده از آزمون شاتل باکس در گروه‌های مورد مطالعه. ** و @@ و µµ و ## به‌ترتیب نشان دهنده تفاوت معنی‌دار گروه سیس پلاتین با گروه‌های کنترل، شاهد، کروسین و گروه سیس پلاتین+کروسین است ($P<۰/۰۱$).

**مدت زمان سپری شده در جعبه تاریک نیز در گروه سیس پلاتین نسبت به گروه‌های کنترل، شاهد، کروسین و گروه سیس پلاتین+ کروسین با $P<۰/۰۰۱$ افزایش معنی‌داری را نشان داد (شکل شماره ۴).**

شکل شماره ۴- مقایسه زمان سپری شده در جعبه تاریک با استفاده از آزمون شاتل باکس در گروه‌های مورد مطالعه. *** و @@@ و µµµ و ### به‌ترتیب نشان دهنده تفاوت معنی‌دار گروه سیس پلاتین با گروه‌های کنترل، شاهد، کروسین و گروه سیس پلاتین+کروسین است ($P<۰/۰۰۱$).

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

## بحث

یافته‌های به‌دست آمده از این تحقیق بیان‌گر این مطلب است که در موش‌های دریافت کننده سیس پلاتین فعالیت حرکتی و فعالیت جستجوگرانه کاهش پیدا کرده است. در ارزیابی تعادل حرکتی با استفاده از میله گردان کاهش معنی‌داری بین گروه سیس پلاتین با گروه کنترل و شاهد مشاهده شد. فعالیت جستجوگرانه با استفاده از آزمون جعبه باز نیز کاهش معنی‌داری در تعداد بلند شدن روی دو پا بین گروه سیس پلاتین با سایر گروه‌ها نشان داد. یافته‌های فوق در راستای نتایج مطالعه Callizot و همکاران در سال ۲۰۰۸ است که نشان دادند مصرف دوزی بالای سیس پلاتین باعث کاهش مدت زمان ماندن روی میله گردان در آزمون روتارود می‌شود [۲۷]. سیس پلاتین از طریق تغییر در بیان گیرنده‌های آدرنرژیک و سروتونرژیک در لایه سلول‌های گرانولار و پورکنژ باعث تغییر در مهاجرت و تکثیر این سلول‌ها می‌شود [۱۵]. تحقیقات بالینی و آزمایشگاهی در مورد نمونه‌های سرطانی نشان داده است که شیمی‌درمانی با اختلالات شناختی و حرکتی طولانی‌مدت ارتباط دارد و براساس مطالعات بافت شناسی شیمی درمانی بر هیپوکامپ، مخچه و ساختمان‌هایی که در حافظه، یادگیری و حرکت نقش دارند، اثر می‌گذارد [۲۸]. در ادامه این مطلب باید گفت که تزریق کروسین بلافاصله بعد از اتمام دوره تزریق سیس پلاتین باعث بهبود فعالیت حرکتی و رفتار جستجو-گرانه در موش‌هایی شد که تحت تاثیر سیس پلاتین قرار گرفته بودند. کاهش آسیب اکسیداتیو با استفاده از ترکیبات طبیعی نقش مهمی در تضعیف یا جلوگیری از پیشرفت بیماری‌های نورو-دژنراتیو نظیر پارکینسون دارد. امروزه افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد میتوکندری و تجمع پروتین‌های غیرطبیعی را در پاتوژنز بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر پارکینسون موثر می‌دانند [۳۰،۲۹]. مطالعات نشان می‌دهند که عصاره آبی زعفران باعث افزایش سطح دوپامین مغز در موش‌های صحرایی شود [۳۱]. Purushothuman و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که پیش‌درمان با زعفران از طریق آب آشامیدنی اثر حفاظتی بر نورون-های دوپامینرژیک جسم سیاه در موش‌های پارکینسونی شده با تزریق MPTP دارد [۳۲]. در بررسی حاضر در آزمون شاتل باکس مدت زمان تاخیر در ورود به جعبه تاریک در موش‌های گروه سیس پلاتین نسبت به سایر گروه‌ها کاهش معنی‌داری را نشان داد، درحالی‌که در مدت زمان سپری شده در جعبه تاریک در گروه سیس پلاتین نسبت به سایر گروه‌ها افزایش معنی‌دار مشاهده شد. تحقیقات نشان می‌دهند که سلول‌های عصبی و الیگودندرو-سیت‌ها به داروهای مورد استفاده در شیمی‌درمانی بسیار حساس هستند [۳۳] و در موش‌های درمان شده با سیس پلاتین تغییرات دژنراتیو در سیستم عصبی مرکزی از جمله نوروفاژیا، تجمع نورو-فیبریل‌ها و کاهش حجم آکسون دیده می‌شود [۳۴]. هیپوکمپ یکی از مکان‌های مهم در ارتباط با یادگیری و حافظه است و می‌تواند هدف داروهای شیمی‌درمانی قرار گیرد [۳۵]. نتایج مطالعات بالینی بیان‌گر کاهش تکثیر نورون‌های هیپوکمپ در ناحیه شکنج دندانه-دار به‌دنبال شیمی‌درمانی و القای آپوپتوز است [۳۶]. یکی از مکانیسم‌های مهم در بروز سمیت سیس پلاتین را آسیب اکسید-اتیو ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌دانند که مهم‌ترین آن‌ها رادیکال هیدروکسیل می‌باشد. این گونه‌های فعال باعث پراکسیداسیون چربی‌ها، تخریب پروتئین‌ها و DNA می‌گردند [۳۷]. نتیجه این تحقیق نشان داد که کروسین باعث بهبود پارامترهای مربوط به حافظه احترازی غیرفعال می‌شود. مطالعات زیادی نشان می‌دهند که زعفران و ترکیبات آن اثر مهمی بر یاد-گیری، حافظه و شناخت دارند؛ به‌طوری‌که مصرف مزمن عصاره زعفران بر توانایی نگهداری اطلاعات و فراخوانی آنها (حافظه) در حیوانات دیابتی موثر است [۳۸]. بررسی‌های رفتاری و الکترو-فیزیولوژی نیز نشان می‌دهند که تجویز خوراکی عصاره زعفران اختلالات حافظه ناشی از تجویز اتانول را بهبود بخشیده و اثرات اتانول را در هیپوکامپ آنتاگونیزه می‌کند [۳۹]. تزریق داخل صفاقی کروسین نیز باعث بهبود حافظه فضایی به‌دنبال تزریق اسکوپولامین در ماز شعاعی آبی می‌شود [۱۱،۲]. هم‌چنین، عصاره زعفران اثر مفیدی در جلوگیری از کاهش حافظه ناشی از تزریق STZ داخل بطن مغزی ایجاد می‌کند [۴۰]. درمان مزمن عصاره زعفران اختلال حافظه ناشی از افزایش سن را در موش‌های ۲۰ ماهه کاهش می‌دهد [۱۰]. مطالعات انجام شده توسط Asadi و همکاران نیز نشان می‌دهد که تجویز کروسین باعث کاهش نسبت Bax/Bcl-2 شود و به این ترتیب باعث مهار آپوپتوز القا شده با بتا آمیلوئید در مدل آلزایمر می‌شود [۴۱].

## نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که سیس پلاتین به-عنوان یک داروی شیمی‌درمانی باعث اختلال حافظه، فعالیت حرکتی و رفتار جستجوگرانه در موش صحرایی نر شده و مصرف کروسین به‌دنبال سیس پلاتین این اختلال‌ها را بهبود می‌بخشد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله برخود لازم می‌دانند از مسئولین و کارکنان آزمایشگاه فیزیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز کمال تشکر و قدردانی را به‌عمل آورند.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

***References:***


[1] Pitsikas N. The effect of Crocus sativus L. and its constituents on memory: basic studies and clinical applications. ***Evid Based Complement Alternat Med*** 2015; 2015: 926284.

[2] Pitsikas N, Zisopoulou S, Tarantilis PA, Kanakis CD, Polissiou MG, Sakellaridis N. Effects of the active constituents of Crocus sativus L., crocins on recognition and spatial rats' memory. ***Behav Brain Res*** 2007; 183(2): 141-6.

[3] Ghadrdoost B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Hajisoltani R, Bandegi AR, Motamedi F, et al. Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. ***Eur J Pharmacol*** 2011; 667(1-3): 222-9.

[4] Schmidt M, Betti G, Hensel A. Saffron in phytotherapy: pharmacology and clinical uses. ***Wien Med Wochenschr*** 2007; 157(13-14): 315-9.

[5] Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Ghaeni FA, Motamedshariaty VS, Mohajeri SA. Effects of saffron (Crocus sativus L.) and its active constituent, crocin, on recognition and spatial memory after chronic cerebral hypoperfusion in rats. ***Phytother Res*** 2012; 26(3): 381-6.

[6] Hajiaghaee R, Akhondzadeh S. Herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease. ***J Med Plants*** 2012; 1(41): 1-7.

[7] Khalili M, Hamzeh F. Effects of active constituents of Crocus sativus L., crocin on streptozocin-induced model of sporadic Alzheimer's disease in male rats. ***Iran Biomed J*** 2010; 14(1-2): 59.

[8] Georgiadou G, Grivas V, Tarantilis PA, Pitsikas N. Crocins, the active constituents of Crocus Sativus L., counteracted ketamine–induced behavioural deficits in rats. ***Psychopharmacology*** 2014; 231(4): 717-26.

[9] Rao SV, Yenisetti SC, Rajini PS. Evidence of neuroprotective effects of saffron and crocin in a Drosophila model of parkinsonism. ***Neurotoxicology*** 2016; 52: 230-42.

[10] Papandreou MA, Tsachaki M, Efthimiopoulos S, Cordopatis P, Lamari FN, Margarity M. Memory enhancing effects of saffron in aged mice are correlated with antioxidant protection. ***Behav Brain Res*** 2011; 219(2): 197-204.

[11] Ghadami MR, Pourmotabbed A. The effect of Crocin on scopolamine induced spatial learning and memory deficits in rats. ***Physiol Pharmacol*** 2009; 12(4): 287-95.

[12] Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R, Agocha VB, Compas BE. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. ***J Int Neuropsychol Soc*** 2003; 9(07): 967-82.

[13] Mustafa S, Walker A, Bennett G, Wigmore PM. 5-Fluorouracil chemotherapy affects spatial working memory and newborn neurons in the adult rat hippocampus. ***Eur J Neurosci*** 2008; 28(2): 323-30.

[14] Konat GW, Kraszpulski M, James I, Zhang HT, Abraham J. Cognitive dysfunction induced by chronic administration of common cancer chemotherapeutics in rats. ***Metab Brain Dis*** 2008; 23(3): 325-33.

[15] Roda E, Avella D, Pisu MB, Bernocchi G. Monoamine receptors and immature cerebellum cytoarchitecture after cisplatin injury. ***J Chem Neuroanat*** 2007; 33(1): 42-52.

[16] Ali BH, Al Moundhri MS. Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research. ***Food Chem Toxicol*** 2006; 44(8): 1173-83.

[17] Gibbs RB, Gabor R, Cox T, Johnson DA. Effects of raloxifene and estradiol on hippocampal acetylcholine release and spatial learning in the rat. ***Psychoneuroendocrinology*** 2004; 29(6): 741-8.

[18] Pisu M, Roda E, Avella D, Bernocchi G. Developmental plasticity of rat cerebellar cortex after cisplatin injury: inhibitory synapses and differentiating Purkinje neurons. ***Neurosci*** 2004; 129(3): 655-64.

[19] Pisu MB, Roda E, Guioli S, Avella D, Bottone MG, Bernocchi G. Proliferation and migration of granule cells in the developing rat cerebellum: cisplatin effects. The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology. ***Anat Rec*** 2005; 287(2): 1226-35.

[20] Reiriz AB, Reolon GK, Preissler T, Rosado JO, Henriques JA, Roesler R, et al. Cancer chemotherapy and cognitive function in rodent models: memory impairment induced by cyclophosphamide in mice. ***Clin Cancer Res*** 2006; 12(16): 5000-1.

[21] Kebieche M, Lakroun Z, Lahouel M, Bouayed J, Meraihi Z, Soulimani R. Evaluation of epirubicin-induced acute oxidative stress toxicity in rat liver cells and mitochondria, and the prevention of toxicity through quercetin administration. ***Exp Toxicol Pathol*** 2009; 61(2): 161-7.

[22] Bandegi AR, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Ghadrdoost B. Protective effects of Crocus Sativus L. extract and crocin against chronic-stress induced oxidative damage of brain, liver and kidneys in rats. ***Pharm Bull*** 2014; 4 (Suppl 2): 493-9.

[23] Oz M, Atalik KE, Yerlikaya FH, Demir EA. Curcumin alleviates cisplatin-induced learning and memory impairments. ***Neurobiol Learn Mem*** 2015; 123: 43-9.

[24] Shabani M, Hosseinmardi N, Haghani M, Shaibani V, Janahmadi M. Maternal exposure to the CB1 cannabinoid agonist WIN 55212–2 produces robust changes in motor function and intrinsic


[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

electrophysiological properties of cerebellar Purkinje neurons in rat offspring. ***Neurosci*** 2011; 172: 139-52.
[25] Shabani M, Larizadeh MH, Parsania S, Asadi Shekaari M, Shahrokhi N. Profound destructive effects of adolescent exposure to vincristine accompanied with some sex differences in motor and memory performance. ***Canadian J Physiol Pharmacol*** 2012; 90(4): 379-86.
[26] Ghotbeddin Z, Moazedi AA, Parham GA. Effect of combined administration of Zinc chloride and Aluminum chloride on memory and motor activity of young rats. ***Physiol Pharmacol*** 2007; 11(2): 146-52.
[27] Callizot N, Andriambeloson E, Glass J, Revel M, Ferro P, Cirillo R, et al. Interleukin-6 protects against paclitaxel, cisplatin and vincristine-induced neuropathies without impairing chemotherapeutic activity. ***Cancer Chemother Pharmacol*** 2008; 62(6): 995-1007.
[28] Carew TJ. Behavioral neurobiology: the cellular organization of natural behavior. ***Yale J Biol Med*** 2000; 75(1): 63.
[29] Goldman JG, Stebbins GT, Bernard B, Stoub TR, Goetz CG, deToledo-Morrell L. Entorhinal cortex atrophy differentiates Parkinson's disease patients with and without dementia. ***Mov Disord*** 2012; 27(6): 727-34.
[30] Sanders LH, Greenamyre JT. Oxidative damage to macromolecules in human Parkinson disease and the rotenone model. ***Free Radic Biol Med*** 2013; 62: 111-20.
[31] Ettehadi H, Mojabi SN, Ranjbaran M, Shams J, Sahraei H, Hedayati M, et al. Aqueous Extract of Saffron (Crocus sativus) Increases Brain Dopamine and Glutamate Concentrations in Rats. ***J Behav Brain Sci*** 2013; 3(3): 315-19.
[32] Purushothuman S, Nandasena C, Peoples CL, El Massri N, Johnstone DM, Mitrofanis J, et al. Saffron pre-treatment offers neuroprotection to Nigral and retinal dopaminergic cells of MPTP-Treated mice. ***J Parkinson's Dis*** 2013; 3(1): 77-83.
[33] Dietrich J, Han R, Yang Y, Mayer-Pröschel M, Noble M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. ***J Biol*** 2006; 5(7): 1.
[34] Thomson D, McFarland K, Kelly B, Wyld D, Walpole E, Troy L, et al. Cisplatin-based therapy: a neurological and neuropsychological review. ***Psychooncology*** 2000; 9(1): 29-39.
[35] Rzeski W, Pruskil S, Macke A, Felderhoff-Mueser U, Reiher AK, Hoerster F, et al. Anticancer agents are potent neurotoxins in vitro and in vivo. ***Ann Neurol*** 2004; 56(3): 351-60.
[36] Seigers R, Schagen SB, Coppens CM, van der Most PJ, van Dam FS, Koolhaas JM, et al. Methotrexate decreases hippocampal cell proliferation and induces memory deficits in rats. ***Behav Brain Res*** 2009; 201(2): 279-84.
[37] Satoh M, Kashihara N, Fujimoto S, Horike H, Tokura T, Namikoshi T, et al. A novel free radical scavenger, edarabone, protects against cisplatin-induced acute renal damage in vitro and in vivo. ***J Pharm ExpTher*** 2003; 305(3): 1183-90.
[38] Tamaddonfard E, Farshid AA, Asri-Rezaee S, Javadi S, Khosravi V, Rahman B, et al. Crocin improved learning and memory impairments in streptozotocin-induced diabetic rats. ***Iran J basic Med Sci*** 2013; 16(1): 91-100.
[39] Abe K, Sugiura M, Shoyama Y, Saito H. Crocin antagonizes ethanol inhibition of NMDA receptor-mediated responses in rat hippocampal neurons. ***Brain Res*** 1998; 787(1): 132-8.
[40] Naghizadeh B, Mansouri MT, Ghorbanzadeh B, Farbood Y, Sarkaki A. Protective effects of oral crocin against intracerebroventricular streptozotocin-induced spatial memory deficit and oxidative stress in rats. ***Phytomedicine*** 2013; 20(6): 537-542.
[41] Asadi F, Jamshidi AH, Khodagholi F, Yans A, Azimi L, Faizi M, et al. Reversal effects of crocin on amyloid β-induced memory deficit: Modification of autophagy or apoptosis markers. Pharmacol ***Biochem Behav*** 2015; 139 (Pt A): 47-58.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]