



**SAFFRON SEBAGAI TERAPI ADJUVANT PADA KOMPLIKASI VASKULAR
DIABETES MELITUS**

Syifa Fakhirah Siregar

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. DR. Ir. Sumatri Brojonggoro No.1, Gedong Meneng,
Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung, Indonesia 35145
syifafakhirah27@gmail.com (+6281290898029)

ABSTRAK

Peningkatan tajam insiden kasus dan tingginya angka kematian diabetes melitus di seluruh dunia dengan komplikasi vaskular sebagai penyebab terbesar telah menjadi beban kritis bagi masyarakat juga layanan kesehatan sejak lama. Telah banyak penelitian-penelitian terdahulu yang menyatakan pengobatan herbal seperti saffron dan kosntituen aktifnya, mampu menunjukkan efek antioksidan, hipolipidemik, anti-inflamasi, dan hipoglikemik yang memainkan regulasi penting dalam patogenesis komplikasi vaskular dari diabetes melitus. Penelitian terhadap pengobatan herbal ini diharapkan mampu menjadi terapi adjuvant bagi pasien diabetes melitus. Review ini disusun dengan melakukan penelusuran dan telaah sumber pustaka melalui database PubMed NCBI. Hasil dari penelusuran 17 jurnal mulai dari tahun 2008-2019 ditemukan saffron dan konstituen aktifnya memiliki efek antioksidan, anti-inflamasi, hipolipidemik, dan hipoglikemik yang cukup kuat. Namun efek baik tersebut belum mampu menurunkan risiko atau memperbaiki kondisi komplikasi vaskular pasien diabetes melitus.

Kata kunci: anti-inflamasi; antioksidan; hipoglikemik; hipolipidemik; saffron

**SAFFRON AS ADJUVANT THERAPY IN VASCULAR COMPLICATIONS
OF DIABETES MELLITUS**

ABSTRACT

The sharp increase in the incidence of diabetes mellitus cases and the high mortality rate of diabetes mellitus worldwide with vascular complications as the biggest cause has been a critical burden for society as well as health services for a long time. There have been many previous studies which stated that herbal remedies such as saffron and its active constituents were able to show antioxidant, hypolipidemic, anti-inflammatory, and hypoglycemic effects that play an important regulation in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus. Research on this herbal medicine is expected to be able to become an adjuvant therapy for diabetes mellitus patients. This review was prepared by conducting searches and analyzing library sources through the NCBI PubMed database. The results of researching 17 journals from 2008-2019 found that saffron and its active constituents have strong antioxidant, anti-inflammatory, hypolipidemic, and hypoglycemic effects. However, these good effects have not been able to reduce the risk or improve the conditions of vascular complications in diabetes mellitus patients.

Keywords: anti-inflammatory, antioxidant, hipoglikemic, hipolipidemik, saffron

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang terjadi dikarenakan pankreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin (gangguan sekresi insulin) atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan (resistensi insulin). Saat ini, diabetes melitus merupakan salah satu penyakit kronis yang paling umum di dunia, dengan peningkatan tajam insiden 4-5%, DM diproyeksikan akan menjangkau lebih dari 650 juta orang di seluruh dunia pada tahun 2040. WHO menyatakan bahwa diabetes melitus merupakan penyakit yang menjadi beban kritis bagi pasien dan tenaga kesehatan, dengan 4 juta kematian setiap tahun di seluruh dunia (Ebrahimi et al., 2019)(Samarghandian et al., 2017). Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dapat menyebabkan beberapa komplikasi makro dan mikrovaskuler, termasuk neuropati, retinopati, aterosklerosis, dan nefropati (Alireza Milajerdi, Shima Jazayeri, Najmeh Hashemzadeh, Elham Shirzadi, Zhaleh Derakhshan, Abolghassem Djazayeri, 2018). Komplikasi vaskular, baik mikrovaskular maupun makrovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan DM (Samarghandian et al., 2017). Oleh karena itu, kontrol metabolik merupakan strategi pencegahan yang efektif untuk menurunkan risiko komplikasi dan kematian (Alireza Milajerdi, Shima Jazayeri, Najmeh Hashemzadeh, Elham Shirzadi, Zhaleh Derakhshan, Abolghassem Djazayeri, 2018). Meskipun terdapat pengobatan yang tersedia untuk diabetes, obat yang digunakan dikaitkan dengan efek samping yang tidak diinginkan dan tingginya biaya untuk pasien sehingga menimbulkan ketidakpatuhan dan kegagalan terapi (Samarghandian et al.,

2017). Untuk itu, para penyedia medis terus mencari pengobatan tambahan dan alternatif, terutama di bidang pengobatan herbal, untuk digunakan sebagai adjuvan pengendalian diabetes yang lebih baik (Alireza Milajerdi, Shima Jazayeri, Najmeh Hashemzadeh, Elham Shirzadi, Zhaleh Derakhshan, Abolghassem Djazayeri, 2018).

Crocus sativus L. (saffron) dalam pengobatan tradisional maupun modern farmakologi, telah digunakan untuk penyembuhan berbagai penyakit. Dilaporkan bahwa saffron mengandung lebih dari 100 bahan aktif seperti crocin, crocetin, picrocrocin, dan safranalin, yang memiliki efek antitumor, efek anti-inflamasi, efek antioksidan, efek antidepresan, efek hipoglikemik, efek hipolipidemik, serta dapat meningkatkan memori yang baik pada tikus (Samarghandian et al., 2017)(Ebrahimi et al., 2019). Melihat tingginya angka morbiditas dan mortalitas pasien diabetes melitus dengan komplikasi vaskular sebagai penyebab terbesarnya, menjadikan peneliti tertarik untuk melakukan riset *literature review* dengan tujuan mengetahui efek hipolipidemik, hipoglikemik, antioksidan, dan antiinflamasi yang ada pada saffron dan konstituen aktifnya, sehingga dapat digunakan sebagai terapi adjuvant pada pasien komplikasi vascular diabetes melitus dan diharapkan dapat menurunkan kasus diabetes melitus.

METODE

Metode penulisan yang digunakan adalah *literature review* dengan kata kunci saffron, komplikasi vaskular, dan diabetes melitus dalam pencarian sumber pustaka. Sumber pustaka yang digunakan berasal dari 17 penelitian dan jurnal internasional mengenai penggunaan saffron sebagai terapi

adjuvant pada komplikasi vaskular diabetes melitus dari tahun 2008 hingga 2019 yang dapat diakses melalui web PubMed NCBI. Kelima belas jurnal atau penelitian tersebut kemudian dievaluasi hasil dan pembahasannya, dianalisis, dan dirangkum kembali untuk mengembangkan penelitian pada fokus tertentu.

HASIL

Saffron dan konstituen aktifnya memiliki efek hipolipidemik, hipoglikemik, antioksidan, dan anti-inflamasi yang efektif mengontrol hiperglikemia pada pasien (Dehghan et al., 2016). Hal tersebut didapat melalui mekanisme perbaikan disfungsi sel endotel, menstimulasi sel beta dan meningkatkan sensitivitas insulin, mengurangi peroksidasi lipid, menghambat agregasi platelet, menghambat MDA, NO, dan ROS, menghambat produksi mediator inflamasi IL-6 dan TNF- α serta mengaktifkan superoksida dismutase, glutathion, dan katalase pada tikus DM (Samarghandian et al., 2017). Selain itu, konsumsi saffron juga mampu menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol total serta menaikkan kadar HDL yang memainkan peran penting pada komplikasi vaskular pasien diabetes melitus (Asbaghi et al., 2019).

Konsumsi 100 mg/hari *crocus-sativus* (saffron) selama 12 minggu menunjukkan penurunan serum konsentrasi sitokin pro-inflamasi seperti IL-17 pada pasien dengan sindrom metabolik (Faridi et al., 2019). Pengujian efek pemulungan radikal bebas ekstrak kelopak saffron dengan dosis 500, 1000 dan 1500 mg/kg selama 15 hari pada domba yang menggunakan metode uji pembersihan radikal 2,2-difenil-1-picrylhydra-zyl (DPPH) menunjukkan bahwa kandungan anti-

oksidan saffron dan konstituennya, safranal dan crocin, pada kelopak saffron bertambah di semua dosis (Azimi et al., 2014) (Hosseini et al., 2018) (Mashmoul et al., 2013). Lebih spesifik crocin menunjukkan aktivitas pembersihan radikal sebesar 50% dan 65% untuk 500 dan 1000 ppm larutan dalam metanol diikuti oleh safranal sebesar 34% untuk 500 ppm larutan (Mashmoul et al., 2013). Dibuktikan juga dengan pemberian 100 mg/kg saffron setelah 12 minggu pengobatan, nilai PAB (*prooxidant antioxidant balance*) sampel meningkat (Tayyebeh Kermani et al., 2015) dan pemberian ekstrak hidro-alkohol saffron selama 3 bulan menunjukkan penurunan H-Cys, yang merupakan asam amino sulfat yang mendorong kerusakan oksidatif vaskular dan meningkatkan stres oksidatif (Shahbazian et al., 2019).

Pemberian ekstrak etanol saffron dengan dosis 40 mg/kg secara intraperitoneal dinilai efektif menurunkan kadar gula darah puasa sebesar 41,4% untuk tikus diabetes ringan dan 30,7% untuk tikus diabetes berat serta meningkatkan insulin sebesar 33,3% pada tikus diabetes ringan dan 27,3% pada tikus diabetes berat setelah 14 hari pemberian (Mohajeri et al., 2008). Konsumsi saffron secara peroral dengan dosis 600 mg/kg juga mampu menurunkan kadar glukosa darah dan insiden komplikasi dari kondisi hiperglikemia yang dibuktikan dengan gambaran histopatologi sel Langerhans yang tampak sehat normal (Elgazar et al., 2013). Pada tikus diabetes STZ diberikan ekstrak kelopak saffron dengan dosis 60 mg/kg secara intraperitoneal dan 200 mg/kg secara oral selama 28 hari juga pada pasien sindrom metabolik diberikan saffron 30 mg/hari selama 12 minggu, keduanya menunjukkan penurunan gula darah

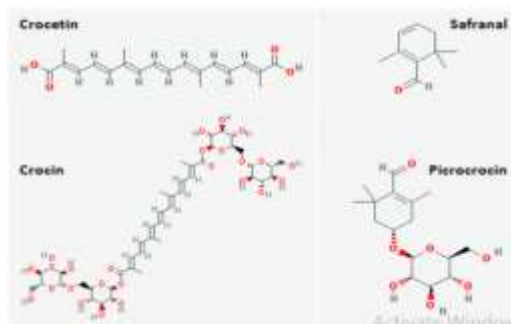
puasa (Hosseini et al., 2018) (Alireza Milajerdi, Shima Jazayeri, Najmeh Hashemzadeh, Elham Shirzadi, Zhaleh Derakhshan, Abolghassem Djazayeri, 2018) (Rajaei et al., 2013). Pemberian ekstrak hidro-alkohol saffron menunjukkan penurunan bukan hanya gula darah puasa dari 173,25 menjadi 147,9 mg/dL setelah 6 minggu tetapi juga penurunan HbA1c dari 8,9 menjadi 8,2% setelah 3 bulan (Shahbazian et al., 2019). Pemberian ekstrak metanol saffron (80 dan 240 mg/kg), crocin (50 dan 150 mg/kg) dan safranal (0,25 dan 0,5 ml/kg) selama 6 minggu juga secara signifikan mengurangi glukosa darah puasa dan kadar HbA1c pada tikus diabetes yang diinduksi oleh aloksan (Kianbakht & Hajiaghaee, 2011). Sedangkan pemberian saffron dosis 80mg/kg selama 3 minggu dan dosis 100 mg/hari setelah 9 minggu mampu menurunkan kolesterol total, trigliserida, LDL, indeks aterosklerosis (LDL/HDL), indeks aterogenik (TC/HDL) serta menaikkan HDL (Hosseini et al., 2018) (Tayyeb Kermani et al., 2017) dan pemberian 50mg saffron dalam 10ml susu yang dikonsumsi manusia 2x sehari dengan penyakit arteri koroner mampu menurunkan oksidasi lipoprotein (Azimi et al., 2014).

PEMBAHASAN

Saffron merupakan herba tanpa batang yang termasuk dalam keluarga

Iridaceae. Tanaman ini banyak dibudidayakan di Iran, Spanyol, India, Yunani, dan beberapa negara lain (Samarghandian et al., 2017) (Dehghan et al., 2016). Selain crocetin, crocin, picrocrocin dan safranal, saffron juga mengandung komponen lain seperti flavonoid, antosianin, riboflavin, tiamin, protein, pati, asam amino, dan bahan mineral (Hosseini et al., 2018). Farmakokinetik karotenoid yang paling tersebar luas di alam diketahui bersifat lipofilik. Setelah terpecah dari matriks bahan makanan, karotenoid diserap melalui sel usus secara difusi pasif dan masuk ke dalam kilomikron tanpa modifikasi sebelum disekresi ke aliran darah. Namun, karotenoid utama dalam saffron memiliki keunikan karena bersifat larut dalam air. Tidak seperti karotenoid lainnya, crocetin diserap dengan cepat dan dapat dideteksi di plasma dalam waktu 1 jam setelah pemberian. Konsentrasi maksimum rata-rata sekitar 4 jam setelah pemberian dan menurun secara bertahap hingga batas 24 jam (José Bagur et al., 2017).

Hiperglikemia, ciri khas diabetes tipe 1 dan 2, yang terjadi karena peningkatan glikolisis atau penumpukan zat antara glikolitik atau modifikasi AGE protein, diyakini dapat meningkatkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang



Gambar 1. Struktur kimia konstituen aktif saffron.

menyebabkan terjadinya stres oksidatif dan komplikasi mikrovaskuler di beberapa organ. Dalam suatu model eksperimental, terlihat bahwa pemberian STZ pada tikus menyebabkan penurunan GSH plasma yang signifikan serta aktivitas CAT dan SOD, disertai dengan peningkatan signifikan MDA, NO dan profil lipid secara keseluruhan. Hal ini menunjukkan peningkatan ROS dan perubahan keseimbangan menuju prooksidasi, yang menjadi bukti kuat terjadinya stres oksidatif, yang memainkan peran utama dalam timbulnya komplikasi diabetes (Samarghandian et al., 2017).

Pemberian ekstrak saffron dan termasuk di dalamnya konstituen aktif crocetin pada tikus diabetes mampu memulihkan secara signifikan penurunan tingkat GSH, CAT dan SOD, serta menurunkan parameter MDA (indeks peroksidasi lipid yang diinduksi oleh ROS) dan NO dibandingkan dengan kelompok penderita diabetes yang tidak diobati. Ekstrak saffron mengembalikan keseimbangan prooksidasi dengan meningkatkan pertahanan antioksidan, menghambat ROS, menstabilkan membran atau meningkatkan fungsi endotel, mengurangi peroksidasi lipid dan asam lemak membran tak jenuh serta mengurangi agregasi platelet (Alireza Milajerdi, Shima Jazayeri, Najmeh Hashemzadeh, Elham Shirzadi, Zhaleh Derakhshan, Abolghassem Djazayeri, 2018) (Samarghandian et al., 2017). Efek pemulungan radikal bebas dari ekstrak saffron dilakukan melalui mekanisme mendonasikan atom hidrogen yang dimilikinya atau dengan membersihkan anion superoksida dari radikal bebas tersebut (Azimi et al., 2014) (Mashmoul et al., 2013).

Crocetin, crocin, flavonoid, tanin, antosianin, alkaloid dan saponin pada saffron meningkatkan pengambilan glukosa melalui jalur yang merangsang fosforilasi AMP-activated protein kinase (AMPK), asetil-KoA karbohidrat (ACC), dan protein kinase termitogenkan (MAPKS) (Azimi et al., 2014) serta meningkatkan ekspresi adiponektin dan menghambat peningkatan ekspresi leptin di jaringan adiposa (Dehghan et al., 2016).

AMPK sendiri melakukan banyak fungsi dalam sintesis lemak di jaringan otot, hati, atau rangka, seperti merangsang oksidasi asam lemak, menghambat sintesis kolesterol, dan memodulasi insulin, lipolisis adiposit, serta pengambilan glukosa otot. AMPK juga menurunkan produksi glukosa melalui berbagai mediator misalnya dengan menghambat enzim glukoneogenik phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) atau translokasi GLUT-4 (Dehghan et al., 2016). Selain itu, kemampuan crocin untuk menurunkan kadar glukosa darah bisa dikaitkan dengan sifat antioksidan yang kuat dari crocin. Karena kemampuannya untuk mengais radikal bebas dan mencegah terjadinya stress oksidatif, sehingga crocin mampu melindungi sel beta pulau Langerhans, yang mengakibatkan peningkatan sensitivitas perifer terhadap sisa insulin atau sekresi insulin (Rajaei et al., 2013).

Diabetes melitus sering disertai dengan kelainan lipid seperti peningkatan LDL-C dan kolesterol yang terjadi karena peningkatan serapan lipid plasma oleh hati dan jaringan adiposa atau sintesis asam lemak berlebih yang pada akhirnya akan menginduksi insensitivitas insulin. Peningkatan glukosa pada diabetes dapat bereaksi dengan peningkatan lipid yang akan

semakin meningkatkan timbulnya ROS. Hal ini dapat lebih diperburuk dengan peningkatan lingkungan pengoksidasi yang meningkatkan pembentukan teroksidasi. Produk lipid teroksidasi dapat mengikat protein reseptor tertentu atau mengaktifkan protein inflamasi. TNF α , salah satu sitokin proinflamasi, mampu merusak sel endotel vaskular dan mempengaruhi permeabilitas endotel melalui aktivasi tirosin kinase baik *in vitro* maupun *in vivo*. TNF α dapat menstimulasi sel endotel untuk meregulasi molekul adhesi seperti ICAM-1. Induksi CAM-1 oleh TNF α meningkatkan adhesi neutrophil ke sel endotel, yang mengundang kaskade mediator inflamasi lainnya serta mempromosikan akumulasi lipid yang akan berakibat vaskulopati (Samarghandian et al., 2017).

Peroksidasi lipid membran yang disebabkan oleh hiperglikemia juga berkontribusi pada patofisiologi pembentukan aterosklerotik di dinding arteri (Dehghan et al., 2016). Selain itu, peningkatan TNF α dan IL-6 pada diabetes juga menghambat dan mengganggu sekresi insulin serta mengembangkan resistensi insulin pada manusia dengan mengurangi aktivitas reseptor insulin (Shahbazian et al., 2019). Thelper (Th1) penghasil limfosit IFN- γ dan IL-17 juga secara efektif berpartisipasi dalam pathogenesis dari T1DM. Proses inflamasi pada tahap awal T1DM diprakarsai oleh IL-17 yang menyebabkan infiltrasi besar-besaran beberapa sel inflamasi ke dalam pankreas (Faridi et al., 2019).

Selain itu, saffron juga diyakini menurunkan kadar serum Chol, TG, LDL, VLDL dan mencegah pembentukan plak aterosklerosis melalui mekanisme penghambatan penyerapan lemak dan kolesterol,

mencegah hidrolisis lemak melalui penghambatan lipase pankreas, serta meningkatkan ekskresi lemak dan kolesterol dari feses tikus (Dehghan et al., 2016) (Tayyebi Kermani et al., 2017). Crocin menurunkan kadar kolesterol dan trigliserid tidak secara langsung dengan menghambat penyerapan kolesterol dari jejunum tikus tetapi secara selektif memblokir aktivitas lipase pankreas sebagai inhibitor kompetitif (Mashmoul et al., 2013). Orlistat (agen anti obesitas) dengan kuat menghambat aktivitas lipase lambung dan pankreas, tetapi crocin lebih tinggi selektivitasnya untuk lipase pankreas. Penghambatan orlistat pada lipase tidak dapat diubah, sedangkan penghambatan crocin dapat dibalikkan. Crocin sepenuhnya tidak dapat diserap, sementara orlistat dapat diserap yang terkadang menyebabkan hepatotoksisitas. Biasanya, orlistat memiliki beberapa efek samping gastrointestinal seperti perut kembung dan sering buang air besar, namun crocin tidak memiliki efek samping tersebut dan dipastikan tidak beracun (Mashmoul et al., 2013). Crocin yang terkandung dalam saffron juga menyebabkan peningkatan aktivitas lesitin-kolesterol acyltransferase (LCAT), yang terlibat dalam pengaturan metabolisme lipid darah, seperti mengikat kolesterol bebas menjadi HDL.

SIMPULAN

Saffron dan konstituen aktifnya terbukti memiliki efek antioksidan, anti-inflamasi, hipolipidemik, dan hipoglikemik yang cukup kuat. Namun, efek baik tersebut tidak ada yang menyatakan secara nyata mampu mengembalikan atau memulihkan kondisi komplikasi vaskular dari diabetes melitus. Sehingga, konsumsi saffron masih belum cukup untuk

digunakan sebagai terapi adjuvant pada komplikasi vaskular diabetes melitus.

DAFTAR PUSTAKA

- Alireza Milajerdi, Shima Jazayeri, Najmeh Hashemzadeh, Elham Shirzadi, Zhaleh Derakhshan, Abolghassem Djazayeri, and S. A. (2018). 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.*, 23(16). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842443/>
- Asbaghi, O., Soltani, S., Norouzi, N., Milajerdi, A., Choobkar, S., & Asemi, Z. (2019). The effect of saffron supplementation on blood glucose and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 47(June), 102158. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.07.017>
- Azimi, P., Ghiasvand, R., Feizi, A., Hariri, M., & Abbasi, B. (2014). Effects of Cinnamon, Cardamom, Saffron, and Ginger Consumption on Markers of Glycemic Control, Lipid Profile, Oxidative Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes Patients. *The Review of Diabetic Studies*, 11(3–4), 258–262.
- Dehghan, F., Hajiaghaalipour, F., Yusof, A., Muniandy, S., Hosseini, S. A., Heydari, S., Salim, L. Z. A., & Azarbayjani, M. Al. (2016). Saffron with resistance exercise improves diabetic parameters through the GLUT4/AMPK pathway in-vitro and in-vivo. *Sci Rep.*, 6, 1–12.
- Ebrahimi, F., Sahebkar, A., Aryaeian, N., Pahlavani, N., Fallah, S., Moradi, N., Abbasi, D., & Hosseini, A. F. (2019). Effects Of Saffron Supplementation On Inflammation And Metabolic Responses In Type 2 Diabetic Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 2107–2115. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S216666>
- Elgazar, A. F., Rezaq, A. A., & Bukhari, H. M. (2013). Anti-Hyperglycemic Effect of Saffron Extract in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *European Journal of Biological Sciences*, 5(1), 14–22. <https://doi.org/10.5829/idosi.ejbs.2013.5.1.7224>
- Faridi, S., Delirez, N., & Abtahi Froushani, S. M. (2019). Beneficial effects of hydroalcoholic extract of saffron in alleviating experimental autoimmune diabetes in C57BL/6 mice. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 18(1), 38–47. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v18i1.629>
- Hosseini, A., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2018). Saffron (*Crocus sativus*) petal as a new pharmacological target: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 21(11), 1091–1099. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2018.31243.7529>
- José Bagur, M., Alonso Salinas, G. L., Jiménez-Monreal, A. M.,

- Chaouqi, S., Llorens, S., Martínez-Tomé, M., & Alonso, G. L. (2017). Saffron: An Old Medicinal Plant and a Potential Novel Functional Food. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(1), 1–21. <https://doi.org/10.3390/molecules23010030>
- Kermani, Tayyeb, Kazemi, T., Molki, S., Khadije, I., Sharifzadeh, G., & Rajabi, O. (2017). The Efficacy of Crocin of Saffron (*Crocus sativus* L.) on the Components of Metabolic Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Res Pharm Pract.*, 6(4), 228–232.
- Kermani, Tayyeb, Mousavi, S. H., Shemshian, M., Norouzy, A., Mazidi, M., Moezzi, A., Moghiman, T., Ghayour-Mobarhan, M., & Ferns, G. A. (2015). Saffron supplements modulate serum pro-oxidant-antioxidant balance in patients with metabolic syndrome: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *AJP*, 5(5).
- Kianbakht, S., & Hajiaghaee, R. (2011). Anti-hyperglycemic effects of saffron and its active constituents, crocin and safranal, in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Plants*, 10(39), 82–89.
- Mashmoul, M., Azlan, A., Khaza' Ai, H., Yusof, B. N. M., & Noor, S. M. (2013). Saffron: A natural potent antioxidant as a promising anti-obesity drug. *Antioxidants*, 2(4), 293–308. <https://doi.org/10.3390/antiox2040293>
- Mohajeri, D., Tabrizi, B. A., Mousavi, G., & Mesgari, M. (2008). Anti-diabetic activity of *Crocus sativus* L. (Saffron) stigma ethanolic extract in alloxan-induced diabetic rats. *Research Journal of Biological Sciences*, 3(9), 1102–1108. <http://www.medwelljournals.com/fulltext/rjbs/2008/1102-1108.pdf>
- Rajaei, Z., Hadjzadeh, M. A. R., Nemati, H., Hosseini, M., Ahmadi, M., & Shafiee, S. (2013). Antihyperglycemic and antioxidant activity of crocin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Food*, 16(3), 206–210. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.2407>
- Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., & Farkhondeh, T. (2017). Immunomodulatory and antioxidant effects of saffron aqueous extract (*Crocus sativus* L.) on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Indian Heart Journal*, 69(2), 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.09.008>
- Shahbazian, H., Moravej Aleali, A., Amani, R., Namjooyan, F., Cheraghian, B., Latifi, S. M., Bahrainian, S., & Ghadiri, A. (2019). Effects of saffron on homocysteine, and antioxidant and inflammatory biomarkers levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind clinical trial. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 9(5), 436–445. <https://doi.org/10.22038/ajp.2019.12854>