

Safranın Sağlığa Faydalı Etkileri

İlkay Buran¹

Rabia Görücü²

Özet

Tarih boyunca tıbbi özellikleriyle tanınan safran (*Crocus sativus L.*), modern farmakolojide özellikle antioksidan ve nöroprotektif etkileriyle ön plana çıkmaktadır. Depresyon, anksiyete, bilişsel bozukluklar, kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif rahatsızlıklar ve göz hastalıkları gibi birçok sağlık sorunu üzerinde olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir. Safranın temel bileşenleri olan krosetin, krosin, safranal ve kaempferol gibi moleküller, antioksidan savunmayı artırarak ve oksidatif stresi azaltarak bu faydalı etkileri göstermektedir. Ayrıca, safran atıklarının geri kazanımı çevre kirliliğini azaltma ve ekonomik katkı sağlama potansiyeline sahiptir. Günümüzde, safranın merkezi sinir sistemi ve kronik hastalıklar üzerindeki etkileri kapsamlı şekilde araştırılmaktadır. Safranın kardiyovasküler, metabolik ve nörolojik sağlık üzerindeki olumlu etkilerini destekleyen bilimsel kanıtlar giderek artmaktadır. Bölüm, safranın sağlık üzerindeki etkilerine dair mevcut bulguları özetleyerek, bu değerli bitkinin tıbbi uygulamalardaki önemini vurgulamaktadır.

1. Giriş

Safran gıda bileşeni, koruyucu madde, renklendirici madde, ilaç ve geleneksel tıp olarak çok sayıda kullanıma sahip en pahalı mutfak baharatlarından biridir. Yüzyıllardır İran, Hindistan ve Güney Avrupa'da belirli iklim koşulları altında yetiştirilen çiçekli çok yıllık bitki *Crocus sativus L.*'nin (Iridaceae familyası) kurutulmuş stigmalarından elde edilir. Bu baharatın yüksek maliyete sahip olması büyük ölçüde olağanüstü emek ve titiz hasat prosedürlerinden kaynaklanmaktadır (Singletary, 2020).

1 Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi Sağlık Bil. Fak., Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ilkayburan@karabuk.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0001-5089-1284>

2 Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi Sağlık Bil. Fak., Hemşirelik Bölümü, rabiagorucu@karabuk.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0001-8272-7710>

Safran baharatı, *Crocus sativus L.*'nin kurutulmuş stigma'sı, Mezopotamya zamanlarından günümüze kadar sadece biyolojik, aromatik ve tatlandırıcı özellikleri için değil, özellikle de rengi nedeniyle takdir edilmiştir. Safranın kullanım tarihi yaklaşık 3000 yıl öncesine dayanır ve birçok kıtayı, medeniyeti ve kültürü kapsar (Deo, 2003). Cardone ve ark.'nın (2020) belirttiği gibi: "Safran talebi, mutfak, tıp ve kozmetikteki ilginç rolü nedeniyle dünya çapında artmaktadır." Safran, çekiciliği artırmak ve sağlık nedenleriyle eski çağlardan beri kullanılmaktadır (Carmona Delgado ve ark., 2006). Renklendiriciler, yiyecekleri daha çekici ve muhtemelen daha sağlıklı hale getirmek için eski çağlardan beri katkı maddesi olarak kullanılmıştır. Bu bölümde, safranın sağlık üzerindeki faydalarını destekleyen mevcut bilimsel bulgular özetlenerek, bu değerli bitkinin tıbbi potansiyeline ilişkin kapsamlı bir bakış sunulması amaçlanmıştır.

1.1. Safranın Bitkisel Bileşenleri

Dünyada en pahalı baharat olduğu sıklıkla öne sürülen safran, Iridaceae familyasının bir üyesi olup bitkinin kuru stigmalarından elde edilir. *Crocus sativus L.*, *Crocus* cinsinin 85 üyesinden biridir (Kumar ve ark., 2009). Safran çiçeğinin insanlar tarafından kullanıldığına dair en eski kanıt, günümüzde Irak'da bulunan 50.000 yıllık bir tarih öncesi mağara resminden gelir; bu resim, safranla ilgili pigmentlerin (krosin dahil) kullanıldığı bir mağaradaki hayvanları tasvir etmektedir (Caiola ve Canini, 2010; Humphries, 1996).

Safran bitkisinin toprak üstünde yetişen bölümü yaprak ve çiçekleridir. Çiçek kısmı; sapı beyaz -mor renk karışımı olan 6 adet tepal yapraklar, 3 adet kırmızı renkli (dişi) stigma ve 3 adet sarı renkli (erkek) stamenden oluşmaktadır (Şekil 1). Stigma safran bitkisinin %7'sini oluştururken taç yaprakları ve stamenleri %93'lük kısmı oluşturur; bu bölümünde %78,4'lük kısmını tepaller içerir (Serrano-Díaz ve ark., 2013). Safranın en değerli kısmı bu kırmızı renkli tepelikler olup bitkinin ticari olan tek kısmıdır. Bitkinin diğer atık olarak değerlendirilen kısmı ise tepal, stamen ve yaprak olan çiçek biyokütlesidir.



Şekil 1. Safranın ana bileşenleri ve görselleri (Marrone ve ark., 2024)

Safran'ın yıllık dünya üretimi 178 tondur; lider dünya üreticisi ve ihracatçısı %80 ile İran'dır, kalan %20 ise Hindistan, Fas, Yunanistan, İspanya, İtalya, Türkiye, Fransa, Pakistan, Çin, Japonya ve Avustralya tarafından temsil edilmektedir (Kumar ve ark., 2022). Küresel pazar değeri 2024 ile 2030 arasında %7 büyüme beklentisiyle 602,2 milyon ABD dolarıdır (Marrone ve ark., 2024). 1 kg kurutulmuş safran elde etmek için yaklaşık 500.000 stigma gerekir ve bu nedenle 53 kg tepal, 1500 kg yaprak ve 63 kg çiçekten elde edilir (Sut ve ark., 2024; Ruggieri ve ark., 2023). Bu baharatın yüksek maliyeti, çiçeklerin elle toplanması ve stigmaların sarı stamenlerden ve mor tepallerden ayrılmasından kaynaklanır. Az miktarda safran elde etmek için bile gereken yüksek fiyat ve el emeği, bu sektörü dolandırıcılığa karşı savunmasız hale getirir. Bu tehlike, safranın gerçekliğini ve kalitesini onaylamak için 2011'de güncellenen ISO3632 standardının oluşturulmasına neden olmuştur. Stigmalar ve tozu, renk, tat ve aroma dahil olmak üzere laboratuvar standartlarını karşılamalıdır. Bu üç parametre doğrudan krosinler, pikrosinler ve safranal gibi üç molekülün varlığına bağlıdır. Safranın kalitesi ayrıca krosinlerin miktarına bağlıdır ve dört sınıfa ayrılır (sınıf I krosinler > 200 ve sınıf IV krosinler < 120) (ISO/TS, 2011). Safranın fiyatı bu değerlendirmelere bağlıdır (García-Rodríguez ve ark., 2017).

Safran (kırmızı stigmalar) eldesi için birçok yan ürün ve atık çıkar. Şekil 1'de görüldüğü üzere *C. sativus L.*'nin kullanılmayan kısımlarını gösterir: yapraklar, stamenler ve tepaller. Bu yan ürünler proteinler, lipitler, karbonhidratlar, kalsiyum, potasyum ve sodyum gibi besin kaynaklarını temsil eder (Khadfy ve ark., 2023; Alexandri ve ark., 2023). Safran atıkları,

insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan fenolik bileşikler açısından zengindir (Abu-Izneid ve ark., 2022). Yan ürünlerin değerlendirilmesi, gıda, ilaç, kozmetik, tarımsal ve yem sektörlerinde kullanılacak işlevsel ikincil hammaddeler elde etmek için safran tedarik zincirine dairesel bir modelin uygulanmasına olanak tanır. Son yıllarda, safran (baharat) üretiminden kaynaklanan yan ürünler ve atıklar ile ilgili olarak, özellikle %80'ini oluşturan tepallerle ilgili olarak, çeşitli makaleler yayınlanmıştır (Ruggieri ve ark., 2023; Stelluti ve ark., 2021; Lakka ve ark., 2019). Safran yan ürünlerinin kullanımı, atıkları azaltmayı, kaynak kullanımını en üst düzeye çıkarmayı ve çevresel ve ekonomik sürdürülebilirliği teşvik etmeyi amaçlayan bir biyo-dairesel ekonomi sisteminin parçasıdır. Yerel düzeyde tarımı ve safran endüstrisini desteklemek, daha dayanıklı ve kendi kendini idame ettiren bir dairesel ekonomi modelinin oluşturulmasına yardımcı olabilir (Golpour-Hamedani ve ark., 2024).

1.2. Safranın Kimyasal Bileşenleri ve Fitokimyası

Safranda bulunan birincil kimyasal bileşenler için yapılan analizlerde; nem, kül, ham yağ, ham protein, ham lif ve azot içermeyen özüt (NFE) içeriğinin sırasıyla yaklaşık olarak %10-14, %6-7, %5-8, %12-14, %4-5 ve %52-63 aralığında olduğunu göstermektedir. Bu NFE esas olarak indirgeyici şekerler (%20), zamlar ve dekstrinler (%9-10), nişasta (%6-7) ve pentozlardan (%6-7) oluşmaktadır. Her bir bileşenin konsantrasyonu, yetiştirme kaynağına, toprak verimliliğine ve yetiştirme koşullarına bağlı olarak değişebilmektedir (Shahi ve ark., 2016; Rahimi 2015; Rios ve ark., 1996).

Safranda 100'den fazla biyoaktif bileşik tanımlanmıştır ve bunların en önemli fitokimyasalları krosetin, pikrokrosin, kaempferol, safranal, delphinidin, fenol ve flavonoid iyi kalitede biyoaktiviteye ve antioksidan kapasiteye sahiptir (Maqboll ve ark., 2022). Bugüne kadar, bu fitokimyasallarla çeşitli biyolojik özellikler ilişkilendirilmiştir; bunlar arasında antioksidasyon, anti-inflamasyon ve kısmen birkaç hücre içi sinyalleme ve düzenleyici yolu düzenleyerek aracılık edilen antidepresan ve hipolipidemik etkiler bulunur. Hem pikrokrosin hem de daha suda çözünür olan krosin, ksantofil zeaksantininden türetilir. Diterpenoid krosetin (8,8'-diapo-8,8'-karotendioik asit), krosinin deglikozilasyonundan sonra oluşur. En az 6 krosin formu vardır ve krosetinin digentobioz ester, çoğu özütün ana formudur. Safranal (2,6,6-trimetil-1,3-sikloheksadien-1-karboksaldehit), pikrosinin bir bozunma ürünüdür. Safranın zengin kırmızı rengi krosetin esterlerine atfedilirken, acı tadı pikrokrosinden kendine özgü aroması ise safranalardan

alır (Ahrazem ve ark., 2015; Christodoulou ve ark., 2015; Chrysanthou ve ark., 2016; Moratalla-Lopez ve ark., 2019; Mykhailenko ve ark., 2019).

2. Safranın İnsan Sağlığına Etkileri

Safran (*Crocus sativus L.*), tarih boyunca tıbbi özellikleriyle bilinen ve günümüzde modern farmakolojide etkin bir şekilde araştırılan değerli bir bitkidir. Safran özleri ve fitokimyasallarının depresyon, anksiyete bozuklukları, bilişsel bozukluklar, erektil disfonksiyon, kanser, göz hastalıkları, diyabet, kardiyovasküler, üreme sistemi ve böbrek hastalıkları, nörodejeneratif durumlar, cinsel işlev bozuklukları ve psikolojik rahatsızlıklar gibi birçok sağlık sorununun farmakolojik ve klinik uygulamalar üzerinde yararlı etkileri olduğunu gösteren araştırmalar yapılmakta ve kanıtlar giderek artmaktadır (Singletary, 2020; El Midaoui ve ark., 2022).

İbn-i Sina gibi erken dönem hekimler, safranın iltihaplı hastalıklar, solunum yolu rahatsızlıkları ve cinsel işlev bozuklukları üzerindeki faydalarını detaylı bir şekilde tanımlamışlardır. Bu etkiler modern bilim tarafından desteklenmiş ve safranın farmakolojik etkileri üzerine kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır (Hosseinzadeh & Nassiri-Asl, 2013; Hosseinzadeh et al., 2013). Günümüzde, özellikle safranın merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri, zihinsel hastalıklar bağlamında geniş bir şekilde incelenmiş ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir (Khazdair et al., 2015). Safranın kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları (Ghaffari ve Roshanravan, 2019; Hatziagapiou ve Lambrou, 2018), göz hastalıkları (Namdar ve ark., 2015; Fernández-Albarral ve ark., 2020), nörodejeneratif hastalıklar (Iranshahy ve Javadi, 2019; Sacedi ve Rashidy-Pour, 2021) ve tip 2 diyabet (Yaribeygi ve ark., 2019) gibi yaşa bağlı hastalıklar üzerindeki faydalarını destekleyen önemli bilimsel kanıtlar bulunmaktadır. Safranın temel biyolojik aktif bileşenleri olan krosetin, krosinler ve safranal gibi maddelerin, potansiyel hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Safranın Potansiyel Yararlı Etkileri (Marrone ve ark., 2024)

2.1. Safranın Ürojinekoloji Sağlığına Etkisi

Safran, geleneksel tıpta çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılan bir bitki olup, son yıllarda özellikle üreme sağlığı ve cinsel işlev bozuklukları üzerine etkileriyle ilgili birçok klinik çalışmaya konu olmuştur. Yapılan çalışmalar, safranın cinsel işlev bozukluklarını iyileştirme yönünde etkili olduğunu vurgulamaktadır. Maleki-Saghooni ve arkadaşları (2018), safranın erektil disfonksiyon ve semen parametreleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiğini belirtirken benzer şekilde Najafabadi ve arkadaşları (2022), safranın erektil disfonksiyon tedavisinde belirgin bir iyileşme sağladığını bulmuşlardır. Safran kullanımının üreme çağındaki kadınlarda cinsel işlev bozuklukları üzerinde etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda da safranın olumlu etkiler gösterdiği ve kadınlardaki cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde kullanılabileceği vurgulanmaktadır (Izadi ve ark., 2024; Kashani ve ark., 2022; Ranjbar ve Ashrafizaveh, 2019). Goyal ve arkadaşları (2024) ise safran ekstraktının üreme sağlığı ve cinsel sağlık alanındaki yeni terapötik seçeneklerden biri olarak önemli bir potansiyel taşıdığını vurgulamışlardır. Ayrıca, Tabatabaeichehr ve arkadaşları (2020), postmenopozal kadınlarda safranın cinsel istek ve genel cinsel tatmin üzerinde olumlu etkiler sağladığını göstermişlerdir. Safran aynı zamanda premenstrüel sendromu (PMS) tedavisinde olumlu etkiler gösteren bir bitki olarak dikkat çekmektedir. Agha-Hosseini ve arkadaşları (2008) tarafından yürütülen bir çalışmada, safranın PMS semptomlarını hafifletmede etkili olduğu bulunmuştur. Bu

çalışma, safran kullanımının özellikle ruh hali değişimleri, anksiyete ve fiziksel semptomlar üzerinde olumlu etkiler yarattığını göstermektedir. Benzer şekilde, Beiranvand ve arkadaşları (2016) çalışmalarında, safran kullanımının PMS'nin şiddetini azaltmada faydalı olduğunu ve safranın hormonal değişimlerle ilişkili semptomların yönetiminde potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini ve menopoz öncesi dönemde de etkili olabileceğini göstermektedir. Safranın ayrıca menopoz semptomlarını hafifletmede de etkili bir bitki özü olduğu görülmektedir. Lopresti ve Smith (2021) tarafından yürütülen bir çalışmada, safran ekstraktının perimenopozal semptomlar özellikle sıcak basmaları üzerinde olumlu etkiler gösterdiği, Shafie ve arkadaşları (2022) probiyotiklerin postmenopozal kadınlarda ruh hali ve uyku kalitesini iyileştirdiğini belirtmiş ve safranın benzer şekilde menopozdaki kadınların yaşam kalitesini artırabileceği sonucuna varılmıştır.

2.2. Safranın Ruh Sağlığına Etkisi

Ruh sağlığı, bireylerin genel iyilik hallerini etkileyen, duygusal, psikolojik ve sosyal boyutları kapsayan bir olgudur. Depresyon ve anksiyete, dünya çapında en yaygın ruh sağlığı sorunları arasında yer almakta ve hem bireylerin yaşam kalitesini hem de toplumsal sağlığı ciddi şekilde etkilemektedir. Geleneksel tedavi yöntemlerinin yanı sıra, son yıllarda doğal bitkilerin ruh sağlığı üzerindeki faydaları da dikkat çekmektedir. Bu bağlamda, safran gibi doğal ürünler, antidepresan ve anksiyolitik özellikleriyle öne çıkmaktadır (Omidkhoda ve Hosseinzadeh, 2022). Safran hem insanlarda hem de hayvan modellerinde zihinsel sağlık ve nörolojik işlevler üzerinde olumlu etkiler gösteren çok yönlü bir bitki olarak öne çıkmaktadır. Literatür taramalarında safranın ruh hali, uyku kalitesi, depresyon ve anksiyete gibi ruh sağlığı üzerindeki etkilerini inceleyen çeşitli araştırmalar yer almaktadır (Lopresti ve Smith, 2022; Siddiqui ve ark., 2022). Marx ve ark. (2019) yaptıkları sistematik derleme ve meta-analizde, safran kullanımının depresyon ve anksiyete semptomları üzerinde olumlu bir iyileşme sağladığını bildirmiştir. Safranın bu etkisi, beyin nörotransmitterleri ve biyokimyasal yollar üzerinde modülasyon sağladığına dayandırılmaktadır (Oliveira ve ark. 2021). Ayrıca, Lopresti ve ark. (2018) yaptığı çalışmada, safran özütünün gençlerde depresyon ve anksiyete semptomlarını azalttığı vurgulanmaktadır.

Doğum sonrası depresyon hem anne hem de bebeği etkileyerek diğer depresyon türlerine göre daha fazla olumsuz sonuç doğurabilmektedir. Bu nedenle, emziren anneler için etkili ve güvenli tedavi seçeneklerinin bulunması önemlidir (Nguyen, 2017). Bitkisel bir tedavi olarak safran, iki randomize ve çift kör klinik çalışmada değerlendirilmiştir. İlk çalışmada, safran kapsüllerinin plaseboya kıyasla belirgin şekilde etkili olduğu ve hafif

yan etkiler dışında anne ve bebeklerde olumsuz bir durum yaratmadığı görülmektedir (Tabeshpour ve ark., 2017). İkinci çalışmada ise safranin fluoksetine benzer etkinlik gösterdiği, ancak fluoksetin grubunda daha fazla yan etki görüldüğü bildirilmektedir (Kashani ve ark., 2017). Çalışmalar, safranin doğum sonrası depresyon tedavisinde güvenli ve etkili bir alternatif olabileceğini gösterse de daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bunun yanı sıra, safranin uyku kalitesi üzerindeki etkilerine dair yapılan çalışmalar da önemli bulgular sunmaktadır. Safranin gece alımının uyku düzenini düzenleyici etkileri, melatonin ve kortizol seviyeleri üzerinde olumlu değişiklikler sağladığı görülmektedir (Lopresti et al., 2021). Bu etkiler, safranin yalnızca zihinsel sağlık üzerinde değil, aynı zamanda uyku düzeni üzerinde de olumlu bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Tajaddini ve ark. (2021) ise, diyabetik hastalarda safranin yaşam kalitesi, uyku kalitesi ve metabolik parametreler üzerindeki olumlu etkilerini incelemiş ve safranin vücut fonksiyonlarını iyileştirici özelliklerini vurgulamıştır. Ayrıca, yapılan çalışmalarda, safran ve egzersizin kombinasyonunun, nörotrofik faktörler ve nörotransmitterlerin seviyelerini artırarak ruhsal iyilik halini desteklediği görülmektedir (Akbari-Fakhrabadi ve ark., 2021). Safranin ruh sağlığını iyileştirme etkilerinin, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları gibi yaygın ruhsal hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesine katkıda bulunması beklenmektedir.

2.3. Safranın Metabolik Sendrom ve Tip 2 Diyabet Üzerindeki Potansiyel Etkileri

Metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi gibi risk faktörlerini bir araya getiren, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gelişme riskini artıran bir durumdur. Günümüzde metabolik sendromun yönetiminde kullanılan farmakolojik tedavilerin çeşitli yan etkileri nedeniyle doğal ürünlere olan ilgi artmaktadır. Bu bağlamda, safran metabolik sendromun yönetiminde doğal bitkisel ürün olarak öne çıkmaktadır (Razavi & Hosseinzadeh, 2017). Safranin metabolik sendromun bileşenleri üzerindeki etkileri, antioksidan, antiinflamatuvar ve hipolipidemik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Safran ve ana biyoaktif bileşenlerinden biri olan krosin, hiperlipidemi ve ateroskleroza önlemede kardiyovasküler sistemi koruyucu olumlu etkiler göstermektedir (Hatziagapiou & Lambrou, 2018). Ayrıca safranin, insülin duyarlılığını artırarak glikoz metabolizmasını iyileştirdiği ve oksidatif stresi azaltarak inflamasyonu baskıladığı bildirilmektedir (Shafiee ve ark., 2017). Son yapılan çalışmalar, safranin metabolik sendromla ilişkili risk faktörleri üzerindeki çok yönlü etkilerini vurgulamaktadır. Örneğin,

safranın lipid profili üzerinde olumlu etkiler yaratarak trigliserit ve toplam kolesterol seviyelerini düşürdüğü; buna karşılık HDL kolesterol seviyelerini artırdığı tespit edilmiştir (Abdulghani & Al-Fayyadh, 2024).

Tip 2 diyabet, insülin direnci ve yetersiz insülin sekresyonu sonucu gelişen kronik hiperglisemiyle karakterize bir metabolik hastalıktır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, safran ve bileşenlerinin diyabet yönetiminde etkili olabileceğini ve diyabetle ilişkili komplikasyonları azaltabileceğini ortaya koymaktadır (Aghajani ve ark., 2019; Asbaghi ve ark., 2019 Roshanravan ve ark., 2020). Klinik çalışmalar, safranın kan şekeri, HbA1c ve lipid profilinde iyileştirmeler sağladığını göstermektedir. Örneğin, Moravej Aleali ve ark., (2019) ile Tajaddini ve ark., (2023) gibi araştırmacılar, safranın glisemik kontrol ve oksidatif stres biyobelirteçlerini iyileştirdiğini bildirmektedir. Barari ve ark., (2017) ve Aghajani ve ark., (2019) ise çalışmalarında, aerobik egzersizle birlikte safranın antioksidan etkilerini artırdığını vurgulamaktadır. Ayrıca, Rahmani ve ark., (2019) ile Pourmasoumi ve ark., (2019) gibi araştırmacıların meta-analizleri, safranın bel çevresi ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde olumlu etkiler sağladığını ortaya koymuştur. Safranın aktif bileşenleri olan krosin ve safranal, insülin duyarlılığını artırıcı ve antioksidan etkileri ile öne çıkmaktadır. Milajerdi ve arkadaşlarının (2017) çalışması, safranın karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını ve diyabet hastalarında güvenle kullanılabilirliğini belirtmektedir. Kang ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmada, safranın kas hücrelerinde glukoz alımını ve insülin duyarlılığını çoklu yollar üzerinden artırdığı vurgulanmaktadır. Bu etkiler, safranın içerdiği aktif bileşenler olan krosin ve safranal gibi maddelerle ilişkilendirilmiştir. Yaribeygi ve arkadaşları (2019) ise bu bileşenlerin antioksidan, antiinflamatuvar ve insülin duyarlılığını artırıcı etkilerine dikkat çekmiş ve daha fazla araştırmayla etkilerinin detaylandırılması gerektiği vurgulanmıştır.

2.4. Safranın Göz Sağlığına Etkisi

Son yıllarda, safranın özellikle göz sağlığı üzerindeki etkilerine dair yapılan araştırmalar dikkat çekmektedir. Bu çalışmalar, safranın bileşiminde bulunan antioksidan ve antiinflamatuvar bileşiklerin, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD), glokom ve diyabetik makülopati gibi göz hastalıklarının tedavi ve yönetiminde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır (Heitmar, Brown ve Kyrou, 2019; Fernández-Albarral ve ark., 2020). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi nörodejeneratif hastalıklarda safranın retinada oksidatif stresin azalmasına ve merkezi görme fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olduğu bildirilmektedir (Falsini ve ark., 2010; Piccardi ve ark., 2012). Bunun yanı sıra, yapılan randomize kontrollü çalışmalar, safran kullanımının

erken AMD hastalarında retinal duyarlılığı artırarak görme fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve bu etkinin uzun vadede sürdürülebileceğini göstermektedir (Marangoni ve ark., 2013; Lashay ve ark., 2016). Yapılan pilot çalışmalar ise, safran özütünün intraoküler basıncı düşürme potansiyeline sahip olduğunu ve bunun glokom hastalarında göz tansiyonunun yönetimine katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır (Bonyadi ve ark., 2014; Jabbarpoor Bonyadi, Yazdani ve Saadat, 2014). Ayrıca, diyabetik makülopati hastalarında yapılan çalışmalarda, krosin gibi safran aktif bileşenlerinin görme fonksiyonlarında iyileşme sağladığı ve retinal hasarı azalttığı görülmektedir (Sepahi ve ark., 2018). Bilimsel veriler, safranın antioksidan ve nöroprotektif nitelikleri sayesinde göz sağlığını destekleme potansiyeline sahip bir bitki olduğunu göstermektedir (Broadhead ve ark., 2019; Riazi ve ark., 2017).

2.5. Safranın Nörodejeneratif Bozukluklara Etkisi

Safran, alzheimer, amnezik hafif bilişsel bozukluk, parkinson ve depresyon gibi nörolojik hastalıklarda bilişsel işlevleri ve işlevsel durumu iyileştirme potansiyeli gösteren doğal bir bitkisel bileşendir. Klinik çalışmalarda, safranın etkisinin plaseboyu geride bırakarak donepezil ve memantin gibi anti-alzheimer ilaçlarına benzer sonuçlar sağladığı bildirilmektedir (Avgerinos ve ark., 2020; Dome ve ark., 2019). Safranın olası mekanizmaları arasında oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltma, hücrel apoptozu önleme, kolinerjik iletimi destekleme ve β -amiloid fibril birikimini inhibe etme gibi etkiler bulunmaktadır (Hatziagapiou ve ark., 2019; Singh, 2015). Ayrıca, safranın aktif bileşeni olan krosinin, alzheimer hastalığı hayvan modellerinde sinir hücrelerini koruduğu ve nöroprotektif özellikler gösterdiği saptanmıştır (Hadipour ve ark., 2020). Safran, retina kaynaklı nörodejeneratif hastalıklar dahil birçok nörolojik bozuklukta faydalı etkiler sunmaktadır (Fernández-Albarral ve ark., 2020). Parkinson ve depresyon gibi diğer rahatsızlıklarda da olumlu sonuçlar veren safranın, nörolojik tedavilerde destekleyici bir ürün olarak kullanımı için daha fazla araştırmaya gerek duyulmaktadır (Bian, Zhao ve Lee, 2020; Golpour-Hamedani ve ark., 2024).

2.6. Safranın Kanserde Etkisi

Safran, kanser tedavisinde umut verici potansiyele sahip bir bitkidir ve bu etki içerdiği bileşiklerden olan krosinler, pikrosinler ve safranalin kanser hücrelerinin büyümesini inhibe etme, hücre ölümünü (apoptoz) indüklemeye ve kemoterapi tedavilerine duyarlılığı artırma özelliklerinden kaynaklanmaktadır (Lambrianidou ve ark., 2020). Krosetin ve krosinin anti-inflamatuar ve anti-oksidan özellikleri mide, bağırsak, karaciğer ve böbrek dahil olmak üzere çeşitli organlarda in vivo olarak değerlendirilmektedir.

Safran bileşenlerinin antikanser özelliği, antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri yoluyla dolaylı olarak ve anti-proliferatif ve pro-apoptotik etkileri yoluyla doğrudan ortaya çıkmaktadır (Ashktorab ve ark., 2019). Çeşitli çalışmalar, safranın bu etkilerini doğrulamaktadır (Makhlouf ve ark., 2016; Salek ve ark., 2021; Sharma ve ark., 2023). Krosetin, safrandan elde edilen bir diğer önemli bileşiktir ve bu bileşik, insan glioblastoma modellerinde antitümör etkiler göstermektedir (Colapietro ve ark., 2020; Elfardi ve ark., 2024). Ayrıca, safran ve bileşenlerinin kanser tedavisindeki etkinliği, prostat kanseri hücrelerinde yapılan çalışmalarda da gözlemlenmiştir. Festuccia ve arkadaşları (2014), safrandan elde edilen karotenoidlerin prostat kanseri hücre modellerinde antitümör etkiler gösterdiğini ifade etmektedir. Aynı şekilde, D'Alessandro ve arkadaşları (2013), krosinin prostat kanseri hücrelerinde antiproliferatif özellikler gösterdiğini bildirmektedir. Ahmadnia ve arkadaşları (2020) çalışmalarında, safran stigma su ekstraktının insan prostat kanseri hücreleri ve fare fibroblast hücreleri üzerinde sitotoksik etkiler gösterdiğini bildirmektedir. Gezici (2019), safran özleri ve krosetinin kanser tedavisindeki etkinliğini vurgulamış, Samarghandian ve arkadaşları (2010) ise safranın akciğer kanseri hücre hattında antiproliferatif etkilerini *in vitro* olarak göstermiştir. Krosin, akciğer kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonunu inhibe etmekte ve kemoterapi ilaçlarına karşı duyarlılığını artırmaktadır (Chen ve ark., 2015). Ayrıca, safranalin topoisomera I inhibitörlerine karşı yanıtı modüle etme potansiyeli olduğu ileri sürülmektedir (Lozon ve ark., 2022). Mide kanseri üzerinde de etkili olduğu gösterilen krosin, TPM4 genini düzenleyerek bu etkisini açıklamaktadır (Luo ve ark., 2021). Safranın yaprak özlerinin farmakolojik potansiyeli de kanser tedavisinde yeni yaklaşımlar için önemli bir kaynak olarak öne çıkmaktadır (Mykhailenko ve ark., 2021). Ayrıca, safran petallerinden (tepal) elde edilen polisakaritler, tümör mikroçevresini yeniden yapılandırarak antitümör etkiler göstermektedir (Tu ve ark., 2023). Bu çalışmalar, safranın kanser tedavisindeki çok yönlü etkilerinin, bu bitkiyi gelecekteki tedavi protokollerinde önemli bir yardımcı ajan yapma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

3. Safranın Sağlık Üzerindeki Potansiyel Toksik Etkileri

Safran, farmakolojik tedavilerde adjuvan olarak güvenli bir şekilde kullanılabilen bir bitki olarak tanımlanmış olsa da, literatürde potansiyel yan etkileri de görülmektedir (Lu ve ar., 2021). Bu etkiler arasında mide bulantısı, iştahsızlık, baş ağrısı, ağız kuruluğu, uykusuzluk ve baş dönmesi gibi belirtiler bulunmaktadır (Schmidt, Betti ve Hensel, 2007). Safranın toksik etkileri üzerine yapılan çalışmalar, yüksek dozlarda tüketimin olumsuz sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir. Örneğin, günde 10

gramdan fazla safran tüketiminin toksisiteye neden olduğu belirtilirken, birkaç gün boyunca 4 grama kadar tüketimin genellikle toksik etkiler oluşturmadığı bildirilmektedir (Schmidt, Betti ve Hensel, 2007). Safranın alerjik reaksiyonlara neden olabileceğine dair sınırlı veri bulunmakla birlikte, doğal renk katkı maddelerinin alerji riskleri üzerine yapılan araştırmalar, bu olasılığı destekleyen veriler sunmaktadır (Lucas, Hallagan ve Taylor, 2001). Ancak genel olarak, baharat olarak kullanılan miktarlarda safran güvenli kabul edilmektedir, çünkü bu dozlar, yan etkilere neden olabilecek dozlardan oldukça düşüktür (Lu ve ark., 2021).

Sonuç

Mevcut bilimsel çalışmalar *Crocus sativus* özütünün ve biyoaktif bileşenlerinin in vivo ve in vitro modellere ve klinik çalışmalara dayalı olarak çok sayıda sağlık alanında faydalı etkileri olan bir tıbbi bitki olduğunu göstermektedir. Safranın fonksiyonel açıdan değerli biyoaktif bileşenleri olan krosetin, krosin, safranal ve kaempferol gibi molekülleri güvenli bir bitkisel ilaç olduğunu göstermektedir. Bu akademik araştırma kapsamında depresyon, anksiyete bozuklukları, bilişsel bozukluklar, erektil disfonksiyon, kanser, göz hastalıkları, diyabet, kardiyovasküler, üreme sistemi ve böbrek hastalıkları, nörodejeneratif durumlar, cinsel işlev bozuklukları ve psikolojik rahatsızlıklar yönünden önemli iyileştirmeler sağladığı görülmektedir. Bu nedenle safran tüketiminden sonra biyoyararlanımın biyobelirteçlerinin ölçülen sağlık sonuçlarıyla birlikte kantitatif olarak belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca safranın klinik etkilerinin büyük örneklem sayısına sahip birden fazla ülkede yüksek kaliteli randomize çalışmalarla doğrulanması faydalı olacaktır.

Kaynaklar

- Abu-Izneid, T., Rauf, A., Khalil, A. A., Olatunde, A., Khalid, A., Alhumaydhi, F. A., Aljohani, A. S. M., Sahab Uddin, M., Heydari, M., & Khayrullin, M. (2022). Nutritional and health beneficial properties of saffron (*Crocus sativus* L.): A comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62, 2683–2706.
- Agha-Hosseini, M., Kashani, L., Aleyaseen, A., Ghoreishi, A., Rahmanpour, H. A. L. E. H., Zarrinara, A. R., & Akhondzadeh, S. (2008). *Crocus sativus* L.(saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 115(4), 515-519.
- Aghajani, V., Nazari, M., & Shabani, R. (2019). Impact of aerobic and resistance training supplemented with the consumption of saffron on glutathione peroxidase and malondialdehyde in men with type 2 diabetes. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*, 21(3), 24–33.
- Ahmadnia, H., Tavakkol Afshari, J., Tabeshpour, J., Younesi Rostami, M., Mansourian, E., Akhavan Rezayat, A., & Brook, A. (2020). Cytotoxic effect of saffron stigma aqueous extract on human prostate cancer and mouse fibroblast cell lines. *Urology Journal*, 18, 633–638.
- Ahrazem, O., Rubio-Moraea, A., Nebauer, S., et al. (2015). Saffron: Its phytochemistry, developmental processes, and biotechnological prospects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63, 8751–8764.
- Akbari-Fakhrabadi, M., Najafi, M., Mortazavian, S., Memari, A. H., Shidfar, F., Shahbazi, A., & Heshmati, J. (2021). Saffron (*Crocus Sativus* L.), combined with endurance exercise, synergistically enhances BDNF, serotonin, and NT-3 in Wistar Rats. *Reports of biochemistry & molecular biology*, 9(4), 426.
- Alexandri, M., Christaki, S., Gkatzionis, K., Mourtzinos, I., & Tsouko, E. (2023). Residual biomass from major aromatic and medicinal flora of the Mediterranean: Challenges towards sustainable integration into food systems within the circular bioeconomy. *Trends in Food Science & Technology*, 139, 104123.
- Asbaghi, A., Soltani, S., Norouzi, N., et al. (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, 102158.
- Ashktorab, H., Soleimani, A., Singh, G., Amin, A., Tabtabaei, S., Latella, G., ... & Brim, H. (2019). Saffron: the golden spice with therapeutic properties on digestive diseases. *Nutrients*, 11(5), 943.

- Avgerinos, K., Vrysis, C., Chaitidis, N., et al. (2020). Effects of saffron (*Crocus sativus* L.) on cognitive function: A systematic review of RCTs. *Neurological Sciences*, 41(11), 2747–2754.
- Barari, A., Shirali, S., Amini, S., & Nazeri-Manzari, H. (2017). Interactive effect of saffron extracts and aerobic training on glutathione peroxidase (GPX) and malondialdehyde (MDA) in men with type 2 diabetes. *Journal of Nutritional Sciences and Dietetics*.
- Beiranvand, S. P., Beiranvand, N. S., Moghadam, Z. B., Birjandi, M., Azhari, S., Rezaei, E., ... & Beiranvand, S. (2016). The effect of *Crocus sativus* (saffron) on the severity of premenstrual syndrome. *European Journal of Integrative Medicine*, 8(1), 55-61.
- Bian, Y., Zhao, C., & Lee, S. M. Y. (2020). Neuroprotective potency of saffron against neuropsychiatric diseases, neurodegenerative diseases, and other brain disorders: From bench to bedside. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 579052.
- Bonyadi, M. H. J., Yazdani, S., & Saadat, S. (2014). The ocular hypotensive effect of saffron extract in primary open-angle glaucoma: A pilot study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 399.
- Broadhead, G. K., Grigg, J. R., McCluskey, P., Hong, T., Schlub, T. E., & Chang, A. A. (2019). Saffron therapy for the treatment of mild/moderate age-related macular degeneration: A randomized clinical trial. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 257(1), 31–40.
- Caiola, M. G., & Canini, A. (2010). Looking for saffron's (*Crocus sativus* L.) parents. In A. M. Husaini (Ed.), *Saffron* (pp. 1–14). Global Science Books.
- Cardone, L., Castronuovo, D., Perniola, M., Cicco, N., & Candido, V. (2020). Saffron (*Crocus sativus* L.), the king of spices: An overview. *Scientia Horticulturae*, 272, 109560.
- Carmona Delgado, M., Zalacain Aramburu, A., & Alonso Díaz-Marta, G. L. (2006). El color, sabor y aroma del azafrán [The color, flavor, and aroma of saffron spice]. *Altaban Ediciones*.
- Chen, S., Zhao, S., Wang, X., Zhang, L., Jiang, E., Gu, Y., Shangguan, A.J., Zhao, H., Lv, T., & Yu, Z. (2015). Crocin inhibits cell proliferation and enhances cisplatin and pemetrexed chemosensitivity in lung cancer cells. *Translational Lung Cancer Research*, 4, 775–783.
- Christodoulou, E., Kadoglou, N., Kostomitsopoulos, N., & Valsami, G. (2015). Saffron: A natural product with potential pharmaceutical applications. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67, 1634–1649.
- Chrysanthou, A., Poulidou, E., Kyriakoudi, A., & Tsimidou, M. (2016). Sensory threshold studies of picrocrocin, the major bitter compound

- of saffron. *Journal of Food Science*, 81, S180–S198. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13111>
- Colapietro, A., Mancini, A., Vitale, F., Martellucci, S., Angelucci, A., Llorens, S., Mattei, V., Gravina, G.L., Alonso, G.L., & Festuccia, C. (2020). Crocetin extracted from saffron shows antitumor effects in models of human glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(423), 1-16.
- D'Alessandro, A.M., Mancini, A., Lizzi, A.R., De Simone, A., Marroccella, C.E., Gravina, G.L., Tatone, C., & Festuccia, C. (2013). *Crocus sativus* stigma extract and its major constituent crocin possess significant antiproliferative properties against human prostate cancer. *Nutrition and Cancer*, 65(6), 930–942.
- Dawalbhakta, M., & Telang, M. (2017). Patents on therapeutic and cosmetic applications of *Crocus sativus* L. and their production through synthetic biology methods: A review. *Recent Patents on Biotechnology*, 11, 3–19.
- Deo, B. (2003). Growing saffron — The world's most expensive spice. *Crop & Food Research*, 20, 1–4.
- Dome, P., Tombor, L., Lazary, J., Gonda, X., & Rihmer, Z. (2019). Natural health products, dietary minerals, and over-the-counter medications as add-on therapies to antidepressants in the treatment of major depressive disorder: A review. *Brain Research Bulletin*, 148, 51–78.
- El Midaoui, A., Ghzaiel, I., Vervandier-Fasseur, D., Ksila, M., Zarrouk, A., Nury, T., Khallouki, F., El Hessni, A., Ibrahim, S. O., Latruffe, N., & et al. (2022). Saffron (*Crocus sativus* L.): A source of nutrients for health and for the treatment of neuropsychiatric and age-related diseases. *Nutrients*, 14(3), 597.
- Elfardi, Y. R., El Boukhari, R., Fatimi, A., & Bouissane, L. (2024). The Multifaceted Therapeutic Potential of Saffron: An Overview Based on Research and Patents. *Drugs and Drug Candidates*, 3(3), 437-454.
- Falsini, B., Piccardi, M., Minnella, A., Savastano, C., Capoluongo, E., Fadda, A., ... & Bisti, S. (2010). Influence of saffron supplementation on retinal flicker sensitivity in early age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(12), 6118–6124.
- Fernández-Albarral, J. A., de Hoz, R., Ramírez, A. I., López-Cuenca, I., Salobar-García, E., Pinazo-Durán, M. D., Ramírez, J. M., & Salazar, J. J. (2020). Beneficial effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in ocular pathologies, particularly neurodegenerative retinal diseases. *Neural Regeneration Research*, 15(8), 1408–1416.
- Fernández-Albarral, J. A., De Hoz, R., Ramírez, A. I., López-Cuenca, I., Salobar-García, E., Pinazo-Durán, M. D., ... & Salazar, J. J. (2020). Beneficial effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in ocular pathologies, particu-

- larly neurodegenerative retinal diseases. *Neural Regeneration Research*, 15(8), 1408–1416.
- Festuccia, C., Mancini, A., Gravina, G.L., Scarsella, L., Llorens, S., Alonso, G.L., Tatone, C., Di Cesare, E., Jannini, E.A., Lenzi, A., & et al. (2014). Antitumor effects of saffron-derived carotenoids in prostate cancer cell models. *BioMed Research International*, 2014, 135048.
- García-Rodríguez, M. V., López-Córcoles, H., Alonso, G. L., Pappas, C. S., Polissiou, M. G., & Tarantilis, P. A. (2017). Comparative evaluation of an ISO 3632 method and an HPLC-DAD method for saffranal quantity determination in saffron. *Food Chemistry*, 221, 838–843.
- Gezici, S. (2019). Comparative anticancer activity analysis of saffron extracts and a principal component, crocetin for prevention and treatment of human malignancies. *Journal of Food Science and Technology*, 56, 5435–5443.
- Ghaffari, S., & Roshanravan, N. (2019). Saffron; An updated review on biological properties with special focus on cardiovascular effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 21–27.
- Golpour-Hamedani, S., Pourmasoumi, M., Zarifi, S. H., Askari, G., Jamialahmadi, T., Bagherniya, M., & Sahebkar, A. (2024). Therapeutic effects of saffron and its components on neurodegenerative diseases. *Heliyon*, 10(1), e14050.
- Goyal, A., Raza, F. A., Sulaiman, S. A., Shahzad, A., Aaqil, S. I., Iqbal, M., ... & Pokhrel, P. (2024). Saffron extract as an emerging novel therapeutic option in reproduction and sexual health: recent advances and future prospectives. *Annals of Medicine and Surgery*, 86(5), 2856–2865.
- Hadipour, M., Meftahi, G., Afarinesh, M., et al. (2020). Crocin attenuates the granular cells damages on the dentate gyrus and pyramidal neurons in the CA3 regions of the hippocampus and frontal cortex in the rat model of Alzheimer's disease. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 101837.
- Hatziagapiou, K., & Lambrou, G. I. (2018). The protective role of *Crocus sativus* L. (Saffron) against ischemia-reperfusion injury, hyperlipidemia and atherosclerosis: Nature opposing cardiovascular diseases. *Current Cardiology Reviews*, 14(4), 272–289.
- Hatziagapiou, K., Kakouri, E., Lambrou, G., et al. (2019). Antioxidant properties of *Crocus sativus* L. and its constituents and relevance to neurodegenerative diseases: Focus on Alzheimer's and Parkinson's disease. *Current Neuropharmacology*, 17(5), 377–402.
- Heitmar, R., Brown, J., & Kyrou, I. (2019). Saffron (*Crocus sativus* L.) in ocular diseases: A narrative review of the existing evidence from clinical studies. *Nutrients*, 11(3), 649.

- Hosseinzadeh, H., & Nassiri-Asl, M. (2013). Avicenna's (Ibn Sina) The Canon of Medicine and saffron (*Crocus sativus*): A review. *Phytotherapy Research*, 27(4), 475–483.
- Hosseinzadeh, H., Sadeghi Shakib, S., Khadem Sameni, A., & Taghiabadi, E. (2013). Acute and subacute toxicity of safranal, a constituent of saffron, in mice and rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12(1), 93–99.
- Humphries, J. (1996). *The essential saffron companion*. Grub Street Publishing.
- Iranshahy, M., & Javadi, B. (2019). Diet therapy for the treatment of Alzheimer's disease in view of traditional Persian medicine: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(10), 1102–1117.
- ISO/TS 3632-1. (2011). *Spices—Saffron (Crocus sativus L.)—Part 1: Specification*. International Organization for Standardization.
- Izadi, S., Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S., Yadollahi, P., & Mirghafourvand, M. (2024). Effect of vitamin E with and without saffron on the sexual function in women of reproductive age with sexual dysfunction: a randomized controlled trial. *BMC women's health*, 24(1), 143.
- Jabbarpoor Bonyadi, M. H., Yazdani, S., & Saadat, S. (2014). The ocular hypotensive effect of saffron extract in primary open-angle glaucoma: A pilot study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 1–6.
- Kang, C., Lee, H., Jung, E. S., Seyedian, R., Jo, M., Kim, J., ... & Kim, E. (2012). Saffron (*Crocus sativus* L.) increases glucose uptake and insulin sensitivity in muscle cells via multipathway mechanisms. *Food Chemistry*, 135(4), 2350–2358.
- Kashani, L., Aslzadeh, S., Shokraee, K., Shamabadi, A., Najafabadi, B. T., Jafarina, M., ... & Akhondzadeh, S. (2022). *Crocus sativus* (saffron) in the treatment of female sexual dysfunction: a three-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled clinical trial. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 12(3), 257.
- Kashani, L., Eslatmanesh, S., Saedi, N., Niroomand, N., Ebrahimi, M., Hosseinian, M., et al. (2017). Comparison of saffron versus fluoxetine in treatment of mild to moderate postpartum depression: A double-blind, randomized clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 50(2), 64–68.
- Khadfy, Z., Atifi, H., Mamouni, R., Jadouali, S. M., Cartier, A., Nehmé, R., Karra, Y., & Tahiri, A. (2023). Nutraceutical and cosmetic applications of bioactive compounds of saffron (*Crocus sativus* L.) stigmas and its by-products. *South African Journal of Botany*, 163, 250–261.
- Khazdair, M. R., Boskabady, M. H., Hosseini, M., Rezaee, R., & Tsatsakis, A. M. (2015). The effects of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents on the nervous system: A review. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(5), 376–391.

- Kumar, A., Devi, M., Kumar, R., & Kumar, S. (2022). Introduction of high-value *Crocus sativus* (saffron) cultivation in non-traditional regions of India through ecological modelling. *Scientific Reports*, 12(1), 11925.
- Kumar, R., Singh, V., Devi, K., Sharma, M., Singh, M. K., & Ahuja, P. S. (2008). State of art of saffron (*Crocus sativus* L.) agronomy: A comprehensive review. *Food Reviews International*, 25(1), 44-85.
- Lakka, A., Grigorakis, S., Karageorgou, I., Batra, G., Kaltsa, O., Bozinou, E., ... & Makris, D. P. (2019). Saffron processing wastes as a bioresource of high-value added compounds: Development of a green extraction process for polyphenol recovery using a natural deep eutectic solvent. *Antioxidants*, 8(12), 586.
- Lambrianidou, A., Koutsougianni, F., Papapostolou, I., & Dimas, K. (2020). Recent advances on the anticancer properties of saffron (*Crocus sativus* L.) and its major constituents. *Molecules*, 26(1), 86.
- Lashay, A., Sadough, G., Ashrafi, E., Lashay, M., Movassat, M., & Akhondzadeh, S. (2016). Short-term outcomes of saffron supplementation in patients with age-related macular degeneration: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Medical Hypothesis Discovery and Innovation in Ophthalmology*, 5(1), 32–38.
- Lopresti, A. L., & Smith, S. J. (2021). The effects of a saffron extract (affron®) on menopausal symptoms in women during perimenopause: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of menopausal medicine*, 27(2), 66.
- Lopresti, A. L., Drummond, P. D., Inarejos-García, A. M., & Prodanov, M. (2018). Affron®, a standardised extract from saffron (*Crocus sativus* L.) for the treatment of youth anxiety and depressive symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of affective disorders*, 232, 349-357.
- Lopresti, A. L., Smith, S. J., & Drummond, P. D. (2021). An investigation into an evening intake of a saffron extract (affron®) on sleep quality, cortisol, and melatonin concentrations in adults with poor sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-dose study. *Sleep medicine*, 86, 7-18.
- Lopresti, A. L., Smith, S. J., Metse, A. P., & Drummond, P. D. (2020). Effects of saffron on sleep quality in healthy adults with self-reported poor sleep: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 16(6), 937-947.
- Lu, C., Ke, L., Li, J., Zhao, H., Lu, T., Mentis, A. F. A., ... & Tang, L. (2021). Saffron (*Crocus sativus* L.) and health outcomes: A meta-research review of meta-analyses and an evidence mapping study. *Phytomedicine*, 91, 153699.

- Lucas, C. D., Hallagan, J. B., & Taylor, S. L. (2001). The role of natural color additives in food allergy. *Advances in Food and Nutrition Research*, *43*, 195–216.
- Luo, Y., Yu, P., Zhao, J., Guo, Q., Fan, B., Diao, Y., Jin, Y., Wu, J., Zhang, C. (2021). Inhibitory effect of crocin against gastric carcinoma via regulating TPM4 gene. *OncoTargets and Therapy*, *14*, 111–122.
- Maqbool, Z., Arshad, M. S., Ali, A., Aziz, A., Khalid, W., Afzal, M. F., ... & Lorenzo, J. M. (2022). Potential role of phytochemical extract from saffron in development of functional foods and protection of brain-related disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2022*(1), 6480590.
- Makhlouf, H., Diab-Assaf, M., Alghabsha, M., Tannoury, M., Chahine, R., Saab, A.M. (2016). In vitro antiproliferative activity of saffron extracts against human acute lymphoblastic T-cell leukemia. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, *15*, 16–21.
- Maleki-Saghooni, N., Mirzaei, K., Hosseinzadeh, H., Sadeghi, R., & Irani, M. (2018). A systematic review and meta-analysis of clinical trials on saffron (*Crocus sativus*) effectiveness and safety on erectile dysfunction and semen parameters. *Avicenna journal of phytomedicine*, *8*(3), 198.
- Marangoni, D., Falsini, B., Piccardi, M., Ambrosio, L., Minnella, A. M., Savastano, M. C., ... & Maccarone, R. (2013). Functional effect of saffron supplementation and risk genotypes in early age-related macular degeneration: A preliminary report. *Journal of Translational Medicine*, *11*, 228.
- Marrone, G., Urciuoli, S., Di Lauro, M., Cornali, K., Montalto, G., Masci, C., ... & Noce, A. (2024). Saffron (*Crocus sativus* L.) and Its By-Products: Healthy Effects in Internal Medicine. *Nutrients*, *16*(14), 2319.
- Marx, W., Lane, M., Rocks, T., Ruusunen, A., Loughman, A., Lopresti, A., ... & Dean, O. M. (2019). Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*, *77*(8), 557-571.
- Milajerdi, A., Jazayeri, S., Bitarafan, V., Hashemzadeh, N., Shirzadi, E., Derakhshan, Z., ... & Akhondzadeh, S. (2017). The effect of saffron (*Crocus sativus* L.) hydro-alcoholic extract on liver and renal functions in type 2 diabetic patients: A double-blinded randomized and placebo control trial. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, *9*, 6–11.
- Moghadam, B. H., Bagheri, R., Roozbeh, B., Ashtary-Larky, D., Gacini, A. A., Dutheil, F., & Wong, A. (2021). Impact of saffron (*Crocus Sativus* Linn) supplementation and resistance training on markers implicated in depression and happiness levels in untrained young males. *Physiology & behavior*, *233*, 113352.

- Moratalla-López, N., Bagur, M. J., Lorenzo, C., Martínez-Navarro, M. E., Salinas, M. R., & Alonso, G. L. (2019). Bioactivity and bioavailability of the major metabolites of *Crocus sativus* L. flower. *Molecules*, 24(15), 2827.
- Moravej Aleali, A., Amani, R., Shahbazian, H., Namjooyan, F., Latifi, S. M., & Cheraghian, B. (2019). The effect of hydroalcoholic saffron (*Crocus sativus* L.) extract on fasting plasma glucose, HbA1c, lipid profile, liver, and renal function tests in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind clinical trial. *Phytotherapy Research*, 33(6), 1648–1657.
- Mykhailenko, O., Petrikaite, V., Korinek, M., Chang, F.R., El-Shazly, M., Yen, C.H., Bezruk, I., Chen, B.H., Hsieh, C.F., Lytkin, D., et al. (2021). Pharmacological potential and chemical composition of *Crocus sativus* leaf extracts. *Molecules*, 27, 10.
- Najafabadi, B. T., Farsinejad, M., Shokraee, K., Momtazmanesh, S., Violette, P. D., Esalatmanesh, S., ... & Akhondzadeh, S. (2022). Possible effects of Saffron (*Crocus sativus*) in the treatment of erectile dysfunction: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Herbal Medicine*, 32, 100551.
- Namdar, H., Emaratkar, E., & Hadavand, M. B. (2015). Persian traditional medicine and ocular health. *Medical Hypothesis, Discovery & Innovation in Ophthalmology*, 4(4), 162–166.
- Nguyen, J. (2017). A literature review of alternative therapies for postpartum depression. *Nursing for Women's Health*, 21(4), 348–359.
- Oliveira, C., Pourtau, L., Vancassel, S., Pouchieu, C., Capuron, L., & Gaudout, D. & Castanon, N. (2021). Saffron extract-induced improvement of depressive-like behavior in mice is associated with modulation of monoaminergic neurotransmission. *Nutrients*, 13 (3), 904.
- Omidkhoda, S. F., & Hosseinzadeh, H. (2022). Saffron and its active ingredients against human disorders: A literature review on existing clinical evidence. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 25(8), 913.
- Piccardi, M., Marangoni, D., Minnella, A. M., Savastano, M. C., Valentini, P., Ambrosio, L., ... & Falsini, B. (2012). A longitudinal follow-up study of saffron supplementation in early age-related macular degeneration: Sustained benefits to central retinal function. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 429124.
- Pourmasoumi, M., Hadi, A., Najafgholizadeh, A., et al. (2019). Clinical evidence on the effects of saffron (*Crocus sativus* L.) on cardiovascular risk factors: A systematic review meta-analysis. *Pharmacological Research*, 139, 348–359.
- Rahimi, M. (2015). Chemical and medicinal properties of saffron. *Bull. Environ. Pharmacol. Life Sci*, 4, 69-81.

- Rahmani, J., Bazmi, E., Clark, C., & Nazari, S. (2020). The effect of saffron supplementation on waist circumference, HbA1c, and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 49, 102298.
- Rahmani, J., Manzari, N., Thompson, J., et al. (2019). The effect of saffron on weight and lipid profile: A systematic review, meta-analysis, and dose-response of randomized clinical trials. *Phytotherapy Research*, 33, 2244–2255.
- Ranjbar, H., & Ashrafizaveh, A. (2019). Effects of saffron (*Crocus sativus*) on sexual dysfunction among men and women: A systematic review and meta-analysis. *Avicenna journal of phytomedicine*, 9(5), 419.
- Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2017). Saffron: A promising natural medicine in the treatment of metabolic syndrome. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(6), 1679-1685
- Riazi, A., Panahi, Y., Alishiri, A. A., Hosseini, M. A., Zarchi, A. A. K., & Sahebkar, A. (2017). The impact of saffron (*Crocus sativus*) supplementation on visual function in patients with dry age-related macular degeneration. *Italian Journal of Medicine*, 11, 758.
- Rios, J. L., Recio, M. C., Giner, R. M., & Manez, S. (1996). An update review of saffron and its active constituents. *Phytotherapy Research*, 10(3), 189-193.
- Roshanravan, B., Samarghandian, S., Ashrafizadeh, M., et al. (2020). Metabolic impact of saffron: An updated systematic and meta-analysis of randomized clinical trials. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1–13.
- Roustazade, R., Radahmadi, M., & Yazdani, Y. (2022). Therapeutic effects of saffron extract on different memory types, anxiety, and hippocampal BDNF and TNF- α gene expressions in sub-chronically stressed rats. *Nutritional Neuroscience*, 25(1), 192-206.
- Ruggieri, F., Maggi, M. A., Rossi, M., & Consonni, R. (2023). Comprehensive Extraction and Chemical Characterization of Bioactive Compounds in Tepals of *Crocus sativus* L. *Molecules*, 28(16), 5976.
- Saeedi, M., & Rashidy-Pour, A. (2021). Association between chronic stress and Alzheimer's disease: Therapeutic effects of saffron. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 110995.
- Salek, R., Dehghani, M., Mohajeri, S. A., Talaei, A., Fanipakdel, A., & Javadinia, S. A. (2021). Amelioration of anxiety, depression, and chemotherapy-related toxicity after crocin administration during chemotherapy of breast cancer: A double blind, randomized clinical trial. *Phytotherapy Research*, 35(9), 5143-5153.
- Samarghandian, S., Boskabady, M.H., & Davoodi, S. (2010). Use of in vitro assays to assess the potential antiproliferative and cytotoxic effects of saf-

- fron (*Crocus sativus* L.) in human lung cancer cell line. *Pharmacognosy Magazine*, 6(23), 309–314.
- Sani, A., Tajik, A., Seiedi, S. S., Khadem, R., Tootooni, H., Taherynejad, M., ... & Deravi, N. (2022). A review of the anti-diabetic potential of saffron. *Nutrition and Metabolic Insights*, 15, 11786388221095223.
- Schmidt, M., Betti, G., & Hensel, A. (2007). Saffron in phytotherapy: Pharmacology and clinical uses. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 157(13–14), 315–319.
- Sepahi, S., Mohajeri, S. A., Hosseini, S. M., Khodaverdi, E., Shoeibi, N., Namdari, M., & Tabassi, S. A. S. (2018). Effects of crocin on diabetic maculopathy: A placebo-controlled randomized clinical trial. *American Journal of Ophthalmology*, 190, 89–98.
- Serrano-Díaz, J., Sánchez, A. M., Martínez-Tomé, M., Winterhalter, P., & Alonso, G. L. (2013). A contribution to nutritional studies on *Crocus sativus* flowers and their value as food. *Journal of Food Composition and Analysis*, 31(1), 101–108.
- Shafie, M., Rad, A. H., Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S., & Mirghafourvand, M. (2022). The effect of probiotics on mood and sleep quality in postmenopausal women: A triple-blind randomized controlled trial. *Clinical Nutrition ESPEN*, 50, 15–23.
- Shafiee, M., Aghili Moghaddam, N. S., Nosrati, M., Tousi, M., Avan, A., Ryzhikov, M., ... & Hassanian, S. M. (2017). Saffron against components of metabolic syndrome: Current status and prospective. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(50), 10837–10843.
- Abdulghani, M. F., & Al-Fayyadh, S. (2024). Natural products for managing metabolic syndrome: a scoping review. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1366946.
- Shahi, T., Assadpour, E., & Jafari, S. M. (2016). Main chemical compounds and pharmacological activities of stigmas and tepals of ‘red gold’; saffron. *Trends in Food Science & Technology*, 58, 69–78.
- Sharma, N., Gupta, M., Nabi, G., Biswas, S., Ali, S., & Sarwat, M. (2023). Variation in the anti-oxidant, anti-obesity, and anti-cancer potential of different polarity extracts of saffron petals. *3 Biotech*, 13, 249. <https://doi.org/10.1007/s13205-023-03477-w>
- Siddiqui, S. A., Ali Redha, A., Snoeck, E. R., Singh, S., Simal-Gandara, J., Ibrahim, S. A., & Jafari, S. M. (2022). Anti-depressant properties of crocin molecules in saffron. *Molecules*, 27(7), 2076.
- Singh, D. (2015). Neuropharmacological aspects of *Crocus sativus* L.: A review of preclinical studies and ongoing clinical research. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 14(7), 880–902.
- Singletary, K. (2020). Saffron: Potential health benefits. *Nutrition Today*, 55(6), 294–303.

- Stelluti, S., Caser, M., Demasi, S., & Scariot, V. (2021). Sustainable processing of floral bio-residues of saffron (*Crocus sativus* L.) for valuable biorefinery products. *Plants*, 10(3), 523.
- Sut, S., Gherardi, G., Ruzza, F., Caudullo, G., Shrestha, S. S., Sorrenti, V., & Dall'Acqua, S. (2024). Saffron the “Red Gold” and Its CNS Activity: A Challenge for Future Applications in Nutraceuticals. *Journal of Food Biochemistry*, 2024(1), 6672608.
- Tabatabaiechehr, M., Nazari, S., Bagheri, M., Niazi, I., Abassi, Z., Soltani, M., ... & Ghorbani, M. (2020). Effect of oral saffron on sexual function of postmenopausal women: A clinical trial study. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 22(12), 46-53.
- Tabeshpour, J., Sobhani, F., Sadjadi, S. A., Hosseinzadeh, H., Mohajeri, S. A., Rajabi, O., et al. (2017). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of saffron stigma (*Crocus sativus* L) in mothers suffering from mild-to-moderate postpartum depression. *Phytomedicine*, 36, 145–152.
- Tahvilian, N., Masoodi, M., Faghihi Kashani, A., Vafa, M., Aryaician, N., Heydarian, A., ... & Farsi, F. (2021). Effects of saffron supplementation on oxidative/antioxidant status and severity of disease in ulcerative colitis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Phytotherapy Research*, 35(2), 946–953.
- Tajaddini, A., Roshanravan, N., Mobasseri, M., Aeinehchi, A., Sefid-Mooye Azar, P., Hadi, A., & Ostadrahimi, A. (2021). Saffron improves life and sleep quality, glycaemic status, lipid profile and liver function in diabetic patients: A double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *International journal of clinical practice*, 75(8), e14334.
- Tajaddini, A., Roshanravan, N., Mobasseri, M., Haleem Al-qaim, Z., Hadi, A., Aeinehchi, A., ... & Ostadrahimi, A. (2023). The effect of saffron (*Crocus sativus* L.) on glycemia, lipid profile, and antioxidant status in patients with type-2 diabetes mellitus: A randomized placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 37(2), 388–398.
- Tu, J., He, Y., Zhang, H., Wang, J., Li, Z., Sun, H. (2023). Anti-tumor effect of *Crocus sativus* petals polysaccharides by reconstructing tumor micro-environment. *International Journal of Biological Macromolecules*, 248, 125878.
- Yaribeygi, H., Zare, V., Butler, A. E., Barreto, G. E., & Sahebkar, A. (2019). Antidiabetic potential of saffron and its active constituents. *Journal of Cellular Physiology*, 234(6), 8610–8617.