

# Anadolu'nun Kültürel Mirası: *Crocus sativus* L. (Safran)

Ahsen Sevde ÇINAR\*, Alev ÖNDER\*

**The Cultural Heritage of Anatolia: *Crocus sativus* L. (Saffron)**

## SUMMARY

*Crocus sativus* L. belongs to the family Iridaceae, is a precious plant known as saffron and commonly used as a spice in Anatolia and all over the world. The stigmas of *C. sativus*, powdered spices from dry stigmas and the plant itself are known as saffron. The taste of the saffron plant originates from picrocrocin the smell from the safranal and the color from the crocin. Saffron is a spice that has been known in Anatolia since ancient times and is widely grown and exported even during the Ottoman period. However, the cultivation and production of our country is decreasing. Saffron is a sought-after medicinal plant because of its important pharmacological effects as well as its wide usage area in various industries such as dye, food and cosmetics. Besides the traditional use, anticancer, antioxidant, antiasthmatic, aphrodisiac effects, effects on skin problems and positive effects on the nervous system, especially on memory are supported by studies. In spite of the high commercial value of the plant and its proven important pharmacological effects, its production and useage are gradually decreasing in Turkey. Therefore, it has been the main purpose of this review to emphasize once again what we can do to better recognize the saffron, cultivate more efficiently, and use it correctly.

**Key Words:** *Crocus*, *Crocus sativus*, crocin, Iridaceae, saffron, spice

**Anadolu'nun Kültürel Mirası: *Crocus sativus* L. (Safran)**

## ÖZ

*Crocus sativus* L., Iridaceae familyasına ait olan, safran adı ile bilinen ve tüm dünyada ve Anadolu'da yaygın bir şekilde baharat olarak kullanılan kıymetli bir bitkidir. *C. sativus*'ün stigmaları, kuru stigmalarından elde edilen toz halde baharatı ve bitkinin kendisi safran olarak bilinmektedir. Safran bitkisi tadını picrokrosin, kokusunu safranal, rengini ise krosin adı verilen sekonder bileşiklerinden almaktadır. Safran Anadolu'da eski çağlardan beri bilinen ve yaygın bir şekilde yetiştirilen, Osmanlılar döneminde ise yurt dışına bile ihraç edilen bir baharattır. Ancak, günümüzde ekimi ve üretimi, ülkemizde çok gerilemiştir. Safran; boya, gıda ve kozmetik gibi çeşitli endüstri dallarında ekonomik olarak geniş kullanım alanının yanı sıra, sahip olduğu önemli farmakolojik etkilerden dolayı da aranan bir tıbbi bitkidir. Geleneksel kullanımının yanı sıra antikanser, antioksidan, antiastmatik, afrodisyak, cilt sorunları üzerine etkileri ve sinir sistemine, özellikle de hafıza üzerine, olumlu etkileri çalışmalarla desteklenmiştir. Bitkinin, yüksek ticari değerine ve kanıtlanmış önemli farmakolojik etkilerine rağmen ülkemizde üretimi giderek azalmakta, bu nedenle kullanım alanları da sınırlı kalmaktadır. Bu derlemenin amacı, bu bitkiyi, daha iyi tanımak, daha verimli yetiştirmek ve doğru şekilde kullanmak için neler yapılabileceğini bir kez daha vurgulamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Baharat, *Crocus*, *Crocus sativus*, Iridaceae, krosin, safran

Received: 01.11.2018

Revised: 20.12.2018

Accepted: 20.12.2018

\* Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06100 Tandoğan/ANKARA

\*Corresponding Author: Prof. Dr. Alev ÖNDER

Tel. 0312 203 30 89, Fax. 0312 213 10 81, E-mail: pharmacogalev@gmail.com

## GİRİŞ

*Crocus sativus* L., Iridaceae (Süsengiller) familyasına ait, dünya üzerinde yüksek ekonomik değere sahip çok yıllık bir bitki türüdür. Çiçeklerin stigmaları, ekonomik olarak önemli kısmını oluşturmakta; hem kuru stigmalarından elde edilen drog, hem de bitkinin adı safran olarak isimlendirilmektedir. Dünyanın pek çok dilinde küçük değişikliklerle kullanılmakta, Arapça asıllı zâferân sözü “sarı” anlamına gelmektedir. Bunun yanında, Çince “Fan hung hua”, Fransızca, Almanca ve Türkçe’de “Safran”, Yunancada “Zaforá”, Japoncada da “Safuran” kelimeleri bu bitkiyi tanımlama amacıyla kullanılmıştır (Ceylan, 2005). *C. sativus*, zengin içeriğiyle geleneksel olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (Abdullaev ve Espinosa-Aguirre, 2004). Safranın değerli stigmalarında terpenler, terpenik alkol, terpen esterleri, krosin, krosetin, pikrokrosin, karotenoitler ve flavonoidler (kersetin ve kemferol) bulunmaktadır (Giaccio, 2004). Safranın antispasmodik, sedatif, stomaşik, stimulan, emenegog gibi etkilerinin bilinmesinin yanı sıra hücre büyümesini inhibe ederek antikanser etkisi olduğu yapılan çalışmalarla aydınlatılmıştır (Abdullaev, 1993; Aung ve ark., 2007). Özellikle krosetin ve diglukoz esterinin serbest radikalleri süpürücü etkisiyle hücreleri oksidatif strese koruduğu, krosinin ise malign tümörlere karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır (Bors ve ark., 1982; Erben-Russ ve ark., 1987; Abdullaev, 2002; Aung ve ark., 2007).

Boya, gıda ve kozmetik gibi çeşitli alanlarda çok geniş kullanıma sahip olması yanında, önemli farmakolojik etkiler gösteren safranın, yetiştiriciliğinin sürdürülebilir olması çok önemlidir (Hagh Nazari ve Keifi, 2007). Safran kısır bir bitki olması nedeniyle tohumla çoğaltılamamaktadır. Bitkinin çoğaltılması kormusları ile vejetatif yolla olmakla birlikte, yetiştirilme süreci gibi toplanma süreci de oldukça zahmetlidir (Göktürk ve Asil, 2018). Ortalama her 150 çiçekten 1 kg safran üretilmektedir. Bir hektar alandan ortalama 6 kg safran elde edilmektedir. Çiçekler sabah erken saatlerde, güneş doğmadan toplanıp, toplayıcılar tarafından gölge, serin bir alanda bırakılarak, çiçeklerin açması sağlanmaktadır. Çiçekler açtıktan sonra belirgin hale gelen stigmalar el, cımbız veya makasla ayrılmaktadır. Safran bitkisinden ayrılan stigmalar 50-80°C’de 30-35 dakika kurutulmaktadır (Baytop, 1999). Drog kendisinin 100.000 katı suyu boyayabilecek kadar güçlü renk verme özelliğine ve keskin-hoş bir kokuya sahiptir (Zheng ve ark., 2016). Safran, pahalı bir drog olması nedeniyle, yerine başka bitkiler de kullanılmaktadır. Safranın yerine kullanılan bu bitkiler arasında, genellikle aspir (*Carthamus tinctorius*, "Portekiz safranı" ya da "yalancı safran, Amerikan safranı, kır safranı, papağan yemi, boyacı aspiri, haspir) veya zerdeçal (*Curcu-*

*ma longa*) bulunmaktadır (Baytop, 1999).

Ticari değeri ve etkileri göz önüne alındığında, ülkemizde yıllık üretiminin giderek azalan safranın üretimini arttırmak için bazı adımlar atmak gerektiği açıkça görülmektedir. Bitkinin vejetatif çoğaltılmasını sağlayan kormusların sayısını arttırmak ve kaliteyi yükseltmek amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmakta, ancak bu çalışmalar yeterli düzeye erişememektedir. Biyoteknolojik yöntemler; safran bitkisi için kısa sürede büyük miktarlarda çoğaltım materyali elde etmeyi sağlamakta, ayrıca, krosin, pikrokrosin ve safranal gibi ticari öneme sahip kimyasal maddelerin üretimi için de imkân sunmaktadır. Bu derlemede, safran bitkisi her yönü ile ele alınacak ve bitkinin önemi bir kez daha vurgulanacaktır. Ayrıca, ülkemizin değerleri arasında yer alan bu bitkiyi, bu makale ile okuyuculara anlatmak ve tanıtmak, gelecekte daha çok üretilmesi için neler yapılabileceği konusunda bilgilendirmek de amaçlanmaktadır.

## BULGULAR

### Safran ve Botanik Özellikleri

*Crocus sativus* L. (Safran), Iridaceae (Süsengiller) familyasından *Crocus* L. cinsine ait olan çok yıllık bir bitki türüdür (Davis, 1988). Safran, 2-4 cm çapında kahverengi kabukla sarılı soğan köklü, kormusları ile üreyen, bir bitkidir (Baghalian ve ark., 2010). Gövde yaklaşık 20-30 cm boyunda ve 5-11 yapraktan oluşan bir görünüme sahiptir. Çiçek kısmı mor renkli 5-7 petalden oluşur, bir ovaryum, ovaryumdan yukarı uzanan yumurta borusu ve son olarak da stigma denilen tepelik kısmı, çiçeği oluşturan üç bölümdür. Her çiçek ortasında 3 sarı dişi organ ve 3 stigma barındırır. Stigmalar, turuncu-kırmızı renkli 2.5-3.2 cm uzunlukta ve safran bitkisinin drog olarak bilinen kısmıdır (Rezaeieh ve Vaziri, 2012; Pitsikas, 2015). Ağustos ayında ekilen bitkinin çiçeklenme zamanı Ekim ayı olarak bilinmektedir (Davis, 1988; Molina ve ark., 2005).

*Crocus sativus* L.’nin doğada 5 yabani varyetesi bulunmaktadır:

-*Crocus sativus* L. var. *orsinii*; mor renkli çiçekleri ile kültür türlerine benzeyen ve İtalyan formu olarak da bilinmektedir. Kültür türlerinden farklı olarak stigmaları dik ve periantların arasından sarkmamaktadır.

-*Crocus sativus* L. var. *cartwrightianus*; diğer türlerle nazaran daha küçük ve daha soluk renkli çiçeklere sahiptir. Yunan formu olarak bilinen tür, stigmaları dik ve stamenlerinden daha uzundur.

-*Crocus sativus* L. var. *pallasii*; Boyutları küçük ve soluk renkli çiçeklere sahip olan türde, stigmaları, stamenlerden kısa ve soğanlar da diğer türlere göre daha

küçüktür.

-*Crocus sativus* L. var. *elvesii*; daha çok Anadolu'da yayılış gösteren bu varyetenin, *C. sativus* var. *pallasii*'den daha küçük ve daha kısa stigmaları, daha uzun çiçekleri bulunmaktadır.

-*Crocus sativus* L. var. *hausknechtii* ise, uzun stigmalara sahip, periantı genellikle beyaz renkli, İran formu olarak da bilinen bir türdür (Vurdu ve Güney, 2004).

### Safranın Yetiştirme Koşulları

*Crocus* cinsi, dünyada yaklaşık 90 kadar, ülkemizde ise tür ve tür altı seviyede 54 türle temsil edilmektedir (Davis, 1988). Bu türlerden 30 kadar türü, süs bitkisi olarak yetiştirilmektedir. *Crocus sativus* L. bitkisinin doğada bulunan öncüsü *Crocus cartwrightianus*'tur. Yetiştiriciler, aşırı uzun tepeciğe sahip olan örnekleri seçerek yetiştirmiş ve bunun sonucunda *C. cartwrightianus*'un kısır bir mutant formu olarak *C. sativus* ortaya çıkmıştır (Goyns, 1999). Daha çok Kuzey yarımkürede tropikal ve subtropikal iklim bölgelerinde yayılış gösteren bir bitki türü olmakla beraber 60'ın üzerinde taksona sahiptir (Davis, 1988; Davis, 2000). Bitkinin kışları ılıman, yazları kuru, rüzgarsız ve rutubetsiz olan iklimlerde yetiştirilmesinin yanı sıra, hem kurak iklimlere, hem de -10°C'ye kadar dayanıklı olduğu da bilinmektedir. Çiçek oluşumu için optimum sıcaklık, 23-27 °C aralığında olsa da, 23 °C sıcaklık en uygundur. Sıcaklık derecesine göre, uygun şartlarda, 50-150 gün arasında çiçek açmaktadır. Ayrıca, gevşek, düşük yoğunluklu, iyi sulanmış, yüksek organik içerikli, killi, kalkerli toprakta, bitki veriminin daha yüksek olduğu da vurgulanmaktadır (Molina ve ark., 2005). Tür daha çok İtalya, İspanya, Yunanistan, Fas, Mısır, İsrail ve Türkiye gibi Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde yetişmekte; Japonya, Çin, Hindistan, Pakistan, İran ve Azerbaycan gibi ülkelerde de kültürü yapılmaktadır (Razavi ve Hosseinzadeh, 2015; Molina ve ark., 2005).

### Safranın Tarihçesi

Safran, 3000 yıldan beri pek çok uygarlık tarafından bilinen ve kullanılan bir bitkidir. Safran bitkisinin adına ilk defa M.Ö. 7. yy'da yazılan Asurlulardan kalma, Asurbanipalın kaleme aldığı bir botanik kaynakçasında rastlanmıştır (Mousavi ve Bathaie, 2011). Ayrıca Zerdüşt dininde safran çiçeği Zamyad adlı meleğe özgü kabul edilirken, İbrani inancında ise Adem cennetten kovulurken yanına almasına izin verilen birkaç bitki arasında adı geçmektedir (Gezgin, 2010). Eski çağlardan beri pek çok kaynakta adı geçen ve hikayelere konu olan safran, baharat olarak kullanımının yanı sıra, boya, parfüm ve şifalı bir bitki olarak da değer taşımaktadır (Mousavi ve Bathaie, 2011).

### Mitolojide Safran

Mitoloji birçok bitki türü gibi safranı da konu almıştır. Yunan mitoloji sözlüğüne göre *Crocus* çok yakışıklı bir kahramandır ve Smilaks adında bir peri kızına aşık olmuştur, aşkına karşılık alamayınca sararıp solan delikanlı, aşkını sonsuza dek yaşasın diye güzel bir safran çiçeğine dönüşmüştür. Başka bir mite göre ise *Crocus*, tanrı Hermes'in yakın arkadaşıdır, ancak Hermes gibi ölümsüz değildir. Yiğit bir kahraman olan *Crocus* bir güç yarışında yaralanarak yenik düşmüş ve düştüğü yerde kan kaybından hayatını yitirmiştir. Ondan süzülen kanların toprağı ıslattığı yerlerde birbirinden güzel çiçekler açmış ve bu çiçeklere "Crocus" adı verilmiştir (Kakisis, 2018). Başka bir hikayede ise, Til adlı kahraman kışın bir yılan sokması sonucu ölmüştür. İlkbahar geldiğinde açan safran çiçeği koklatılınca Til ölüm uykusundan uyanmıştır. Bu hikaye zamanla ritüelleşmiş ve safran çiçeği baharın sembolü olmuştur. Lydia'da (Lidya) her yıl baharın gelişyle kutlanan "altın çiçek" adlı bir bayrama dönüşmüştür (Gezgin, 2010).

### Anadolu'da Safran

Safranın çağlar boyunca İran ve Hindistan'ın Kaşmir bölgesinde yetiştirildiği kaydedilmiştir. Hititler döneminden beri Anadolu'da da kullanıldığını bildiğimiz safranı Moğollar Çine, Araplar İspanya'ya ve Haçlılar da Batı Avrupa'ya tanıtmışlardır (Mousavi ve Bathaie, 2011). Yunan, Roma ve Osmanlı döneminde safran ticareti büyük önem taşımaktadır. Roma dönemine ait kayıtlara bakıldığında en iyi safranın Silifke'de bulunan cehennem mağarası yakınlarında yetiştirdiği belirtilmektedir (Gezgin, 2010). Selçuklular ve Osmanlılar zamanında safran geniş ölçüde yetiştirilmiştir. Osmanlılar Dönemi'nde safranın Bolu, İzmir, Adana, Tokat, Şanlıurfa, Mardin gibi illerde yetiştirildiği bilinmektedir. Bugün Mardin yakınlarında bulunan Deyr-ül Zaferan adlı manastır ismini safrandan almıştır (Gezgin, 2010). İngiltere'ye, 1858 yılında, 9705 kg safran satılmış olması, o yıllarda safran üretiminin önemini açıklamak için yeterlidir. Ancak daha sonra üretim hızlı bir şekilde azalmış, Avrupa'dan safran tohumu getirilmiş ancak bunlardan elde edilen tohum miktarının az olması nedeniyle, 1905 yılında 500 kg safran tohumunun satın alınmasına gerek duyulmuştur. Önemi ve üretim miktarını giderek yitiren safran günümüzde Safranbolu ilçesinin Davutobası köyünde iki üretici tarafından 400-500 metrekarelik bir alanda yetiştirilmeye devam edilmektedir. Son verilere bakıldığında ise 14 köyde 44 üretici tarafından toplam 47 dekarlık alanda safran yetiştiriciliği yapılmaktadır. Safranbolu ilçesi dışında, Şanlıurfa'nın Viranşehir ve Hilvan ilçelerinde birkaç çiftçi tarafından sınırlı alanda yetiştirilmektedir (Yıl-

dırım ve ark., 2017). Bugün toplam olarak en fazla 50 dekarlık alanda, yaklaşık 25-30 kg civarı bir safran üretimimiz bulunmaktadır (Ünalı, 2007; Vurdu, 2004; [www.turktob.org.tr](http://www.turktob.org.tr)).

Türkiye'nin verimli iklim koşullarına rağmen az miktarlarda safran üretiminin olması oldukça üzücüdür. Bugün safran üretimi 19. yy'a kıyasla belirgin derecede azalmış olsa da son yıllarda yapılan çalışmalarla ve projelerle üretimin artması yine de umut vericidir.

### Geleneksel Kullanımı

Safran, yüzyıllardan beri halk arasında kullanılan bir bitki olarak bilinmekte ve birçok rahatsızlığa iyi geldiği için yararlanan bir bitkidir. Antik Akdeniz halkı, parfümcüler, doktorlar, kasabalılar ve saray insanları; merhemlerde, potpurilerde, maskaralarda, kutsal sunaklarda, mutfakta ve tıbbi tedavilerde safranı kullanmışlardır. Lübnan'da bulunan Sidon ve Tyre gibi antik şehirlerde, safran, kumaşların boyanmasında kullanılmıştır. Safranın yaygın kullanım amaçlarını bir kez daha vurgularsak; vücuda zindelik ve ferahlık verme, uykuyu düzenleme, sinir sistemini yatıştırma ve uyarma, gaz problemlerini iyileştirme, kalp çarpıntılarını giderme, mideyi rahatlatma ve hazmı kolaylaştırma, kaşıntıyı ve öksürüğü kesme, kulak ağrısını geçirme, çiğnendiğinde diş etlerini, sürme gibi sürüldüğünde gözleri kuvvetlendirme, koku yoluyla afrodisyak etki gösterme, kadınlarda adet söktürme ya da düzenleme gibi önemli etkilerinin olduğunu sayabiliriz (Ceylan, 2005).

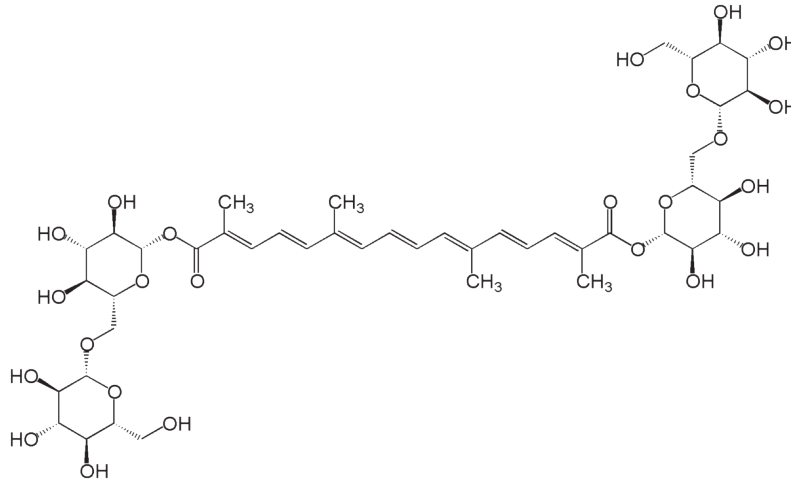
### Safranın Kimyasal İçeriği

Safranın 150'den fazla uçucu ve uçucu olmayan bileşik içerdiği bilinmektedir. Bugüne kadar bunların ancak 50 kadarı tespit edilebilmiştir. İçeriğinde, terpenler, terpenik alkoller ve terpen esterleri, karotenoidler (krosin, krosetin), pikrokrosin, safranal ve flavonoidler (kersetin ve kemferol) sekonder bileşikler olarak bilinmektedir (Pitsikas, 2016). Stigmanın kimyasal içeriği; %0.3-0.8 uçucu yağ, %5.8 sabit yağ, %12-13 protitler ve %11-12 nişasta ve glikozitten oluşmaktadır (Molina ve ark., 2005).

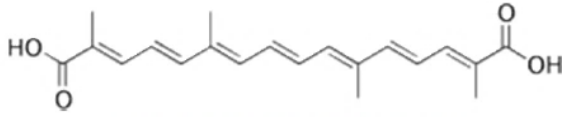
Safranın altın sarısı-turuncu rengini  $\alpha$ -krosin (8,8-diapo-8,8-karotenoid asit) vermektedir. Krosin (Şekil 1), krosetinin digentiobioz esteridir. Krosinler, krosetin esterlerinin monoglikozil ya da diglikozil olmayan hidrofilik karotenoidleridir (Abdullaev, 2002).

**Krosetin** (Şekil 2), hidrofobik ve yağda çözünen konjuge bir polien dikarboksilik asittir. Krosetin iki kısım suda çözünen gentiobioz ile birleşince ortaya çıkan ürün yani krosin suda çözünür ve kuru safranın kütlesinin %10'undan fazlasını oluşturan bir karotenoid pigmentidir. Bu durum safranı yemekleri renklendirmek için ideal bir ürün yapmaktadır. Safranın keskin tadı, safranal ile glikozun bileşiminden oluşan **pikrokrosin** (Şekil 3) (4-( $\beta$ -D-glukopiranosiloksi)-2,6,6-trimetilsikloheks-1-en-1-karboksaldehit)'den gelmekte ve kuru safranın %4'ünü oluşturmaktadır. **Safranal** (Şekil 4), aldehit yapısında, safranın uçucu yağının ana bileşenidir. Ayrıca, uçucu yağın karakteristik kokusundan sorumludur (Kanakis ve ark., 2004).

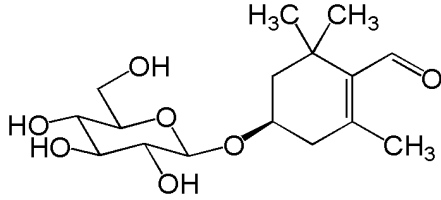
Safranın kimyasal bileşiminin, kalitesi üzerine önemli katkıları bulunmaktadır. Bunun yanında safsızlık testleri de droğun kalitesini belirlemede temel bazı yöntemleri içermektedir. Kül miktarının %7.5'dan fazla olmaması, kuruluk tayininin %12.5'dan fazla olmaması, pestisit miktarının 0.05 mg/kg dan fazla olmaması, ağır metal içermemesi ve radyoaktif içeriğinin hiç olmaması, WHO'ya göre droğun kalitesini belirlenen faktörler arasındadır (WHO Monograph, 2007).



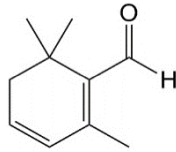
Şekil 1.  $\alpha$ -Krosin Kimyasal Formülü



Şekil 2. Krosetin Kimyasal Formülü



Şekil 3. Pikrokrosin Kimyasal Formül



Şekil 4. Safranal Kimyasal Formül

### Safranın Biyolojik Etkileri

Safran gerek halk hekimliğinde, gerekse modern tıpta tedavi amacı ile kullanılan tıbbi bitkidir. Sinir sistemi rahatsızlıklarında ve uykusuzlukta yatıştırıcı, solunum sistemi rahatsızlıklarında (astıma karşı, öksürük kesici), sindirim sistemi rahatsızlıklarında (mide hastalıklarında, antikoik ve karminatif olarak), genital sistem rahatsızlıklarında (adet düzensizlikleri ve ağrılarında, afrodisyak), dolaşım sistemi rahatsızlıklarında (kalp kuvvetlendirici), gut hastalığında ve göz hastalıklarında tedavi amacı ile kullanılmaktadır (İpek ve ark., 2009). Yapılan bir çok çalışma göstermiştir ki, safran, antioksidan, anti-kanser, antiinflamatuar, anti-depresan etkilere sahip; karaciğere ait rahatsızlıklar, insülin direnci ve hafıza üzerine güçlü olumlu etkileri olan bir bitkidir (Abdullaev ve Espinosa-Aguirre 2004; Soeda ve ark., 2007; Ochiai ve ark., 2007; Dhar ve ark., 2009; Ghadrdoost ve ark., 2011; Umigai ve ark., 2011; Sanchez-Vioque ve ark., 2012; Mashmoul ve ark., 2013; Khorasany ve ark., 2016).

### Safran Üzerinde Yapılan Farmakolojik Araştırmalar ve Sonuçları

#### Antioksidan Etki

Safran polifenolik ve flavonoid bileşikler bakımından zengin bir bitkidir. Yapılan bir çalışmada safrandan %80'lik etanol ile hazırlanan yapıdaki ekstre, 300 mg/kg dozda oral olarak sıçanlara verilmiştir. Bu çalışma safranın karaciğer kanserine yol açan oksidatif

hasarı baskılayarak antioksidan etki gösterdiğini kanıtlanmıştır (Amin ve ark., 2011). Başka bir çalışmada ise antioksidan özelliğiyle bilinen beyaz üzüm suyuna karşı safran kullanılarak yapılan deneylerde safran çiçeklerinden elde edilen 0.45 mg/mL konsantrasyona sahip ekstrenin, karaciğer, böbrek, akciğer ve kalp gibi önemli organlar üzerinde oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu özelliğinin beyaz üzüm suyundan daha fazla olduğu ispatlanmıştır (Makhlouf ve ark., 2011; Rahaiee ve ark., 2013). Son yıllarda yapılan başka bir çalışmada 72.5 ve 145 mg/kg dozlarda safranal intraperitoneal olarak sıçanlara uygulanmış, toplam sülfidril içeriği ve antioksidan kapasite şeklinde oksidatif stres belirteçleri değerlendirilmiştir. Safranal uygulamayı takiben total sülfidril içeriği ve antioksidan kapasite, anlamlı olarak dozla beraber artmış, nörolojik skorda belirgin azalmalar gözlenmiştir. Bu çalışmada, safranalin serbest radikallerin üretimini baskılayarak ve antioksidan aktiviteyi arttırarak iskemik reperfüzyon hasarı üzerinde koruyucu etkisi olduğu sonucuna da varılmıştır (Sadeghnia ve ark., 2017).

#### Antikanser Etki

Safran yapılan birçok çalışma ile desteklenmiş, antikanser özelliği öne çıkmış bir bitkidir. İçerdiği krosin ve krosetinden ileri gelen apoptozisi uyarıcı, hücre yenilenmesini inhibe edici etkisi bulunmaktadır (Zhang ve ark., 2013; Zheng ve ark., 2016). Akciğer kanseri için yapılan bir çalışmada, etanol ve sulu ekstresi kullanılmış ve apoptotik etki gösterdiği ispatlanmıştır. Sulu ekstresi düşük dozda (100 µg/mL) bile akciğer kanseri hücrelerinde etkili olurken, yüksek dozda ise (400-800 µg/mL) hücre canlılığını önemli ölçüde azaltmıştır (Samarghandian ve ark., 2011). Meme kanserinde safrandan elde edilen krosetinin 24 saat inkübasyondan sonra, hem proliferasyonu hem de invazyonu 10 µM konsantrasyonda inhibe ettiği gözlenmiştir (Chryssanthi ve ark., 2011). Mide kanserinde krosinin 2.2, 2.5, 3 ve 3.5 mg/mL dozlarda artan olumlu antioksidatif etkisi ile, hücre yenilenmesini önleyici ve apoptotik etkiler gösterdiği tespit edilmiştir (Hoshyar ve ark., 2013). Kolon kanserinde yine krosinin (10 mM) apoptozis etkisi göze çarpmış (Amin ve ark., 2015), prostat kanserinde ise hem krosin hem de ekstresi kullanılarak sırasıyla 0.29-0.95 mM/mL ve 0.4-4 mg/mL konsantrasyon aralığında hücre yenilenmesi ve yayılmasını önleyici etkileri kanıtlanmıştır (D'Alessandro ve ark., 2013). Ayrıca topikal uygulamalarda 100 mg/kg dozunda %95'lik etanol kullanılarak hazırlanan ekstresi kullanılmış ve farelerdeki kanserli deri hücresinde iyileşme gözlenmiştir (Salomi, 1991).

### **Afrodizyak Etki**

Geleneksel kullanımının dışında günümüzde de *C. sativus* stigmalarının sulu ekstresi ile, safranal ve krosin bileşenlerinin afrodizyak aktiviteleri değerlendirilmiştir. Safranal (0.1, 0.2 ve 0.4 mL/kg), sildenafil (60 mg/kg), krosin (100, 200 ve 400 mg/kg), sulu ekstre (80, 160 ve 320 mg/kg), erkek sıçanlara intraperitoneal olarak uygulanmış, ereksiyon ve ejakülasyon verimi değerlendirilmiştir. Yükselme, cinsel birleşme, sertleşme sıklığını artırmış, ancak sürelerinde bir uzamaya neden olamamıştır. Krosinin, bu etkileşimlerde oldukça etkili olduğu (özellikle 160-320 mg/kg dozda) bulunmuştur. Safranal ise, afrodizyak etki göstermemiştir (Hosseinzadeh ve ark., 2006; Mokhtari-Zaer ve ark., 2015).

### **Solumum Yolları Üzerine Etkisi**

Deney hayvanı olarak seçilen, domuzlarla yapılan bir çalışmada *C. sativus*'un sulu etanolü ekstresi (0.15-0.60 %g), safranal ve teofilin, soluk borusu üzerinde denenmiş, 3 grupta da soluk borusu üzerinde gevşeme tespit edilmiştir. Sonuçlara bakıldığında safranalın etkiden kısmen sorumlu olduğu anlaşılmaktadır (Boskabadı ve Aslani, 2006).

### **Cilt Üzerine Etki**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda safran çiçeklerinin stigmalarından, yağ içinde su emülsiyonu şeklinde hazırlanan %3'lük konsantrasyondaki kremin ciltteki su kaybını kontrol ederek cildi nemlendirici etkisinin yüksek olduğu, böylelikle yaşlanma karşıtı bir özelliği bulunduğu saptanmıştır (Akhtar ve ark., 2014; Jadon ve ark., 2015).

### **Sinir Sistemi Üzerine Etki (Hafıza Üzerine Etki)**

Parkinson ve Alzheimer gibi bellek sorunlarına neden olan hastalıklar günümüzde oldukça yaygındır. Safranın kurutulmuş stigmaları ve bileşenlerinin denendiği bir çalışmada, bunların hafıza üzerinde bilme yetisi üzerindeki etkisinin umut verdiği açıkça vurgulanmıştır. Çalışmalardan elde edilen sonuçlarda, safran ve onun öncü bileşiği olan krosin önemli ölçüde bilme yetisi ile ilişkilendirilmiştir. Krosin 50 mg/kg dozda anksiyolitik etki ve 30-50 mg/kg arası dozda obsesif kompulsif bozukluk üzerinde olumlu etkiler göstermiştir. Safranın sulu ekstresinin ise çok yüksek dozlarda (320-560 mg/kg) sedasyon gösterdiği de yine aynı çalışmada tespit edilmiştir. Klinik öncesi çalışmalarda hayvan deneyleri sonucunda Alzheimer, serebral hafıza bozuklukları ve şizofreni de oluşan hafıza problemlerini hafiflettiği kanıtlanmıştır (Pitsikas, 2015; Khazdair ve ark., 2015).

### **Kalp ve Damar Sağlığı Üzerine Etkisi**

Safranın iskemik kalp hastalığını korumadaki rolü de biyokimyasal ve histopatolojik bulgularla kanıtlanmıştır (Sadati ve ark., 2016). Bir ay boyunca krosetinin intramüsküler enjeksiyonu ile yapılan deneylerde kolesterol değeri %50 den %30 civarına düşmüştür (Gainer ve Chisolm, 1974). Başka bir çalışmada, 10 sağlıklı gönüllü, 10 koroner arter hastası ve 10 kişilik kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmalarda ise hasta ve gönüllü grup 6 hafta boyunca günde 2 kez sütle birlikte 50 mg safran kullanmış, kontrol grubu ise sadece süt kullanmıştır. Sonuçta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gönüllülerde lipoprotein oksidasyonu % 42.2'ye düşerken koroner arter hastası grupta bu değer % 37.9'a düşmüştür (Xuan, 1999). Göz tansiyonu üzerindeki etkisi %1'lik sulu çözeltisi ile denenmiş ve uygulama sonrasında retinal fonksiyonlarında artış görülmüştür (Jabbarpoor Bonyadi, 2014).

### **Klinik Kullanımı ve Toksikolojik Araştırmalar**

Safranın halk arasındaki kullanımını yapılan birçok bilimsel çalışmayla desteklenmiş olsa da, modern tıpta her etkisinden yararlanılmamaktadır. Safranın, LD<sub>50</sub> değerinin 20.7 g/kg olduğu, %95'lik etanolle hazırlanan ekstrenin LD<sub>50</sub> değerinin ise fareler üzerinde yapılan deneylerde >600 mg/kg olduğu ispatlanmıştır. Bu da safranın kullanım miktarı düşünüldüğünde düşük bir toksisitesinin olduğunu bize gösterebilmektedir (WHO Monograph, 2007). Birçok *in vitro* çalışma safranın ve bileşenlerinin kanser hücresi proliferasyonunu seçici olarak inhibe ettiğini ve normal hücreler üzerinde toksik etki göstermediğini göstermektedir (Bostan ve ark., 2017). Klinikte anti-aterosklerotik etkisi, antikoagulan etkisi, hücre proliferasyonu inhibisyonu, merkezi sinir sistemi üzerine etkisi, kimyasal karsinogenezis inhibisyonu, dolaşıma etkisi, norotropik etkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. (WHO Monograph, 2007).

### **TARTIŞMA VE SONUÇ**

*Crocus sativus*, gerek zengin fitokimyasal içeriği gerekse önemli biyolojik ve farmakolojik etkileri ile öne çıkan ve değerlendirilmesi gereken bir bitkidir. Tarihsel olarak, bu bitkinin, 3000 yıldır süregelen kullanım alanları gıda endüstrisinde ve boyacılıkta ön plana çıkmış olsa da, hem geleneksel kullanımı incelendiğinde hem de klinik deneyler göz önünde bulundurulduğunda, aslında önemli etki ve kullanım alanlarına sahip olduğu görülmektedir. Safranın, antikanser, antioksidan, aterosklerotik, afrodizyak, yaşlanma karşıtı ve hafıza, özellikle de bilme yetisi üzerine olumlu etkileri çalışmalarla ispatlanmıştır. Son yıllarda, bu etkilerin arasında antikanser ve antioksidan etkileri

göze çarpmakta ve bu konularda yapılan çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Safranın içerdiği krosin ve krosetinin, apoptozisi uyarma ve hücre yenilenmesini inhibe etmesi gibi etkileri pek çok deneyle ispatlanmıştır. Akciğer, meme, kolon, prostat, mide ve cilt kanseri olan deneklerde antikanser aktivitesi net bir şekilde gözlenmiştir. Hem safran hem de safranal kullanılarak, yüksek antioksidan etkisi bilinen besinlerle karşılaştırmalı olarak yapılan deneylerde alınan sonuçlar, safranalın antioksidan etkiden sorumlu olduğunu göstermiştir. Safran, 1900'lü yıllarda ülkemizde önemini kaybetmiş olsa da, hem sağlık alanında hem de ticarete ülkemize kazanç sağlayabilecek bu değerli bitkinin tekrar ilgi görmesi gerektiği düşünülmektedir. Bugün az miktarlarda da olsa Karabük ilinin Safranbolu ilçesi, Şanlıurfa'nın Viranşehir ve Hilvan ilçelerinde birkaç çiftçi tarafından sınırlı alanda yetiştirilmektedir. Üretim desteklenmesinde amaç, sadece üretim miktarını arttırmak değil, dikiminden toplamasına kadar zahmetli bir süreci bulunan safranın en verimli şekilde elde edilmesi olmalıdır. Bunun için de yapılan çalışmalar göz önüne alındığında; dikim yapıldıktan sonra en az iki yıl süreyle bitkilerin tarlada sökümlenmeden bırakılmasının gerekli olduğu, kormusların her yıl sökümlenmesinin pek uygun olmadığı, derine dikilen kormusların irileştiği, yüzeye dikilen büyük boy kormusların ise daha fazla yavru kormus oluşturduğu bilinmelidir. Bu bilgiler gerek elde edilen çiçek ve safran verimi açısından, gerekse kormus sayısı ve verimi açısından oldukça önemlidir. Son yıllarda Anadolu'nun kültürel mirası olan safranın üretimi çeşitli etkinlik ve çalışmalarla desteklenmeye başlamıştır. Safranbolu' da üretim "İlçe Tarım Müdürlüğü ve Safranbolu Kaymakamlığı Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Vakfı" tarafından desteklenmektedir. Kaymakamlık Hizmet Birliği Kültür Yayınları tarafından, "Safran", "Safran ve Safranlı Yemek Tarifleri" isimli kitaplar yayınlanmıştır. "Safranbolu Safrani" 2010 yılında Safranbolu Kaymakamlığı ve Esnaf Odası girişimiyle Türk Patent Enstitüsü 144 tescil numarasıyla tescil edilmiştir. Bunun yanında her yıl Ekim-Kasım aylarında "Safran Hasat Şenliği" düzenlenmekte ve bu etkinlik turistik katılım sağlayarak safranın tanınmasını sağlamaktadır. Ayrıca 2017 yılında ilçeye oldukça dikkat çekici ve Safranbolu adına yakışır bir safran heykeli de yapılmıştır. Yapılan tüm bu özverili çalışmaların yanında farklı uygulama koşullarında verim ve kalite artışının yanısıra üretim maliyetini düşürmek için çalışmalar başlatılmıştır. Gıda Tarım ve Hayvancılık Karabük İl Müdürlüğünden gelen açıklamalara göre bu amaçla "Tıbbi Bitkiler ile Aromatik Bitkileri Yetiştiriciliğinin Geliştirilmesi" adı altında 4 farklı uygulama denemektedir. Projelerin hedef sonuçlara ulaşması halin-

de dünyadaki en kıymetli, en pahalı ürünlerden bir tanesi olan, tıbbi ve aromatik bitkilerin vazgeçilmezi, aynı zamanda Safranbolu'ya adını vermiş olan safran bu bölgede daha fazla üretilebilecektir. Bir başka proje ise safran üretim miktarının yanında üreticilerimizin mesleki bilgi ve deneyimlerini biraz daha arttırmayı hedefleyen, "Dünyanın En Pahalı Baharatı Safranbolu Safranı Yayım Projesi"dir. Son olarak 2018 yılında Sosyal Kalkınma Mali Destek Programı kapsamında, Safranbolu Tarım ve Orman İlçe Müdürlüğüne projelendirilen "Dünya Miras Kenti'nin Kırmızı Altını Safran" projesi faaliyete geçirilmiştir.

Bu derleme ile, dünyada bazı ülkelerde ve ülkemizde üretilen, üretim miktarı sınırlı, ancak kullanım alanı gıdadan sanayiye kadar oldukça geniş olan, hem baharat hem de tıbbi olarak kullanılan safran bitkisinin yetiştirilmesi için uygun iklim ve toprak özelliklerine sahip olan ülkemizde bu eksikliğe yeniden ilgi çekilmiştir. Ayrıca, safranın değeri bir kez daha vurgulanmış, çeşitli yönleri ile bitki bir kez daha ayrıntılı olarak ve üzerinde yapılmış son çalışmalarla tanıtılmıştır.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

#### KAYNAKLAR

- Abdullaev, F.I. (1993), Biological Effects of Saffron. *BioFactors*, 4, 83-86.
- Abdullaev, F.I. (2002), Safranin Özellikleri Kanserin Önlenmesi ve Tümör Hücreleri Öldürme, *Experimental Biology and Medicine*, 227 (1), 20-25.
- Abdullaev, F.I., Espinosa-Aguirre, J.J. (2004), Biomedical Properties Of Saffron And Its Potential Use in Cancer Therapy and Chemoprevention Trials, *Cancer Detection and Prevention*, 28, 426-432.
- Akhtar, H.M., Khan, S., Ashraf, I.S., Mohammad N, Bashir K. (2014), Moisturizing Effect of Stable Cream Containing *Crocus sativus* Extracts, *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(6), 1881-1884.
- Amin A, Bajbouj K, Koch A; Gandesiri M, Schneider-Stock R. (2015), Defective Autophagosome Formation in P53-Null Colorectal Cancer Reinforces Crocin-Induced Apoptosis, *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 1544-1561.
- Amin, A., Hamza, A.A., Bajbouj, K., Ashraf, S., Daoud, S. (2011), Saffron: A Potential Candidate for A Novel Anticancer Drug Against Hepatocellular Carcinoma, *Hepatology*, 54(3), 857-867.

- Arslan, N. Penceremden Tıbbi Bitkiler: Safran Üzerine Düşünceler, Türkiye Tohumcular Birliği Dergisi <http://www.turktob.org.tr/dergi/makaleler/dergi20/66-69.pdf>, 2016
- Aung, H.H., Wang, C.Z., Ni, M., Fishbein, A., Mehendale, S.R., Xie, J.T., Shoyama, C.Y., Yuan, C.S. (2007), Crocin from *Crocus sativus* Possesses Significant Anti-proliferation Effects on Human Colorectal Cancer Cells, *Experimental Oncology*, 29, 175-180.
- Baghalian, K., Shabani Sheshtamand, M., Jamshidi, A.H. (2010), Genetic Variation and Heritability of Agro-morphological and Phytochemical Traits in Iranian Saffron (*Crocus sativus* L.) Populations, *Industrial Crops and Products*, 31, 401-406.
- Baytop, T. (1999), *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün*, 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, s.20-30.
- Bhandari, P.R. (2015), *Crocus sativus* L. (saffron) for Cancer Chemoprevention: A Mini Review, *Journal Traditional Complement Medicine*, 5(2), 81-87.
- Bors, W., Saran, M., Michel, C. (1982), Radical Intermediates Involved in the Bleaching of the Carotenoid Crocin. Hydroxyl Radicals, Superoxide Anions and Hydrated Electrons, *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 41, 493-501.
- Boskabady, M.H., Aslani, M.R. (2006), Relaxant Effect of *Crocus Sativus* (Saffron) on Guinea-Pig Tracheal Chains and Its Possible Mechanisms, *Journal Pharmacy Pharmacology*, 58, 1385 - 1390.
- Bostan, H.B., Mehri, S., Hosseinzadeh, H. (2017), Toxicology Effects of Saffron and Its Constituents: A Review, *The Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(2), 110-121.
- Ceylan, Ö. (2005), *Taşranın Altın Çiçeği Safran*, *Osmanlı Tarihi Araştırmaları XXVI*, Prof. Dr. Mehmet Çavuşoğlu'na Armağan II, İstanbul. s. 2-11.
- Chryssanthi, D.G., Dedes, P.G., Karamanos, N.K., Cordopatis, P., Lamari, F.N. (2011), Crocetin Inhibits Invasiveness of MDA-MB-231 Breast Cancer Cells Via Downregulation of Matrix Metalloproteinases, *Planta Medica*, 77, 146-151.
- D'Alessandro, A.M., Mancini, A., Lizzi, A.; 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, 930-942.
- Davis, P.H; Güner, A; Özhatay, N; Ekim, T; Başer, K.H.C. (2000), *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*, University of Edinburgh, Edinburgh, 10, 431-438.
- Davis, P.H; Mill R.R; Kit, T. (1988), *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*. University of Edinburgh, Edinburgh,10, s. 228.
- Dhar, A., Mehta, S., Dhar, G., Dhar, K., Banerjee, S., Veldhuizen, P.V., Campbell, D.R., Banerjee, S.K. (2009), Crocetin Inhibits Pancreatic Cancer Cell Proliferation And Tumor Progression In A Xenograft Mouse Model, *Molecular Cancer Therapeutics*, 8(2), 315-322.
- Erben-Russ, M., Michel, C., Bors, W., Saran, M. (1987), The Reaction of Sulfite Radical Anion with Nucleic Acid Components, *Free Radical Research Communications*, 2, 289-294.
- Gainer, J.W., Chisolm, G.M. (1974), Oxygen Diffusion and Atherosclerosis, *Atherosclerosis*, 19, 135-138.
- Gezgin, D. (2010), *Bitki Mitosları*, Sel yayıncılık, İstanbul, s. 161-162
- Ghadroost, B., Vafaei, A.A., Rashidy-Pour, A., Bandegi, A.R., Motamedi, F., Haghghi, S., Samani, H.R., Pahlvan, S.H. (2011), 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, *European Journal of Pharmacology*, 667(3), 222-229.
- Giaccio, M. (2004), Crocetin from Saffron: An Active Component of An Ancient Spice. *Critical Reviews Food Science Nutrition*. 44, 155-172.
- Goyns, M.H., (1999), *Saffron*, Taylor & Francis, Abingdon, Oxfordshire.
- Göktürk, E., Asil H. (2018), Hatay/Kırıkhan'da Yetiştirilen Safran (*Crocus sativus* L.) Stigmasının Ekstraktının GC-MS Analizi, *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 5(3), 317 - 321.
- Hagh Nazari, S., Keifi, N. (2007). Saffron and Various Fraud Manners in Its Production and Trades, *Saffron Biology and Technology*, s.1.
- Hoshyar, R., Bathaie, S.Z., Sadeghizadeh, M. (2013), Crocin Triggers The Apoptosis Through Increasing The Bax/Bcl-2 Ratio And Caspase Activation in Human Gastric Adenocarcinoma, *AGS, Cells. DNA Cell Biology*, 32, 50-57.
- Hosseinzadeh, H., Ziaei, T., Sadeghi, A. (2006), Effects of *Crocus sativus* Stigma Extract and Its Constituents, Crocin and Safranal, on Intact Memory and Scopolamine-Induced Learning Deficits in Rats Performing The Morris Water Maze Task, *Journal of Medicinal Plants*, 5, 40 - 50.
- İpek, A., Arslan, N., Sarıhan, O.E. (2009), Farklı Dikim Derinliklerinin ve Soğan Boylarının Safranın (*Crocus sativus* L.) Verim ve Verim Kriterlerine Etkisi, *Tarım Bilimleri Dergisi*, 15(1), 38 - 46.



- 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 Complement Alternative Medicine*, 14, s. 399.
- Jadoon, S., Karim, S., Bin Asad, M.H., Akram, M.R., Khan, A.K., Malik, A., Chen, C., Murtaza, G. (2015), Anti-aging Potential of Phytoextract Loaded-Pharmaceutical Creams for Human Skin Cell Longevity, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 709628.
- Kakisis, J.D., (2018), Saffron: From Greek Mythology to Contemporary Anti-atherosclerotic Medicine, *Atherosclerosis*, 268, 193 – 195.
- Kanakis, C.D., Daferera, D.J., Tarantilis, P.A, Polissiou, M.G. (2004), Qualitative Determination of Volatile Compounds and Quantitative Evaluation of Safranal and 4-hydroxy-2,6,6- trimethyl-1-cyclohexene-1-carboxaldehyde (HTCC) in Greek Saffron, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(14), 4515-4521.
- Khazdair, M.R., Boskabady, M.H., Hosseini, M., Rezaee, R., Tsatsakis, A. (2015), The Effects Of *Crocus Sativus* (Saffron) and Its Constituents on Nervous System: A Review, *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(5), 376-91.
- Khorasany, A.R., Hosseinzadeh, H. (2016), Therapeutic Effects of Saffron (*Crocus sativus* L.) in Digestive Disorders: A Review, *Iran Journal Basic Medical Sciences*, 19(5), 455 - 69.
- Makhlouf, H., Saksouk, M., Habib, J., Chahine, R. (2011), Determination of Antioxidant Activity of Saffron Taken from The Flower of *Crocus sativus* Grown in Lebanon, *The African Journal of Biotechnology*, 10(41), 8093-8100.
- Mashmoul, M., Azlan, A., Khaza'ai, H., Yusof, B.N., Noor, S.M. (2013), Saffron: A Natural Potent Antioxidant as A Promising Antiobesity Drug, *Antioxidants (Basel)*, 2(4), 293-308.
- Mokhtari-Zaer, A., Khazdair, M.R., Boskabady, M.H. (2015), Smooth Muscle Relaxant Activity of *Crocus sativus* (saffron) and Its Constituents: Possible Mechanisms. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(5), 365-75.
- Molina, R.V., Valero, M., Navarro ,Y., Guardiola, J.L., Garcí'a-Luis, A. (2005), Temperature Effects on Flower Formation in Saffron (*Crocus sativus* L.), *Scientia Horticulturae*, (103), 361-379.
- Mousavi, S., Bathaie, Z. (2011), Historical Uses of Saffron: Identifying Potential New Avenues for Modern Research, *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 1(2), 57 - 66.
- Ochiai, T., Shimeno, H., Mishima, K., Iwasaki, K., Fujiwara, M. (2007), Protective Effects of Carotenoids from Saffron on Neuronal Injury in Vitro and in Vivo, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1770, 578-584.
- Pitsikas, N. (2015), The Effect of *Crocus sativus* L. and Its Constituents on Memory: Basic Studies and Clinical Applications, *Evid Based Complement Alternatative Medicine*, 2015, 926284.
- Pitsikas, N. (2016), Constituents of Saffron (*Crocus sativus* L.) as Potential Candidates for The Treatment of Anxiety Disorders and Schizophrenia, *Molecules*, 21(3), s. 303.
- Rahaiee, S., Moini, S., Hashemi, M., Shojaosadati, S.A. (2015), Evaluation of Antioxidant Activities of Bioactive Compounds and Various Extracts Obtained from Saffron (*Crocus sativus* L.): A Review, *Journal Food Science Technology*, 52(4), 1881-8.
- Razavi, B.M., Hosseinzadeh, H. (2015), Saffron as An Antidote or A Protective Agent Against Natural or Chemical Toxicities, *Daru*, 1(23), 31.
- Rezaeieh, K.A.P., Vaziri, P. (2012), Safran (*Crocus sativus* L.)'in Farklı Eksplantlarından *İn Vitro* Koşullarda Bitki Çoğaltımı Kakkında Derleme ve Beklentiler, *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 5(2), 29-31.
- Sadati, S.N., Ardekani, M.R., Ebadi, N., Yakhchali, M., Dana, A.R., Masoomi, F., Khanavi, M., Ramezany F. (2016), Review of Scientific Evidence of Medicinal Convoy Plants in Traditional Persian Medicine, *Pharmacognosy Review*, 10(19), 33-8.
- Sadeghnia, H.R., Shaterzadeh, H., Forouzanfar, F., Hosseinzadeh, H. (2017), Neuroprotective Effect of Safranal, An Active Ingredient of *Crocus sativus*, in A Rat Model of Transient Cerebral Ischemia, *Folia Neuropathology*, 55 (3), 206-213.
- Salomi, M.J., Nair, S.C., Panikka, K.R. (1991), Inhibitory Effects of *Nigella sativa* and Saffron (*Crocus sativus*) on Chemical Carcinogenesis in Mice, *Nutrition and Cancer*, 16(1), 67-72.
- Samarghandian, S., Afshari, J.T, Davoodi, S. (2011), Suppression of Pulmonary Tumor Promotion and Induction of Apoptosis by *Crocus sativus* L. Extraction, *Applied Biochemistry. Biotechnology.*, 164, 238-247.
- Sanchez-Vioque, R., Rodrigues-Conde, M.F., Reina-Urena, J.V., Escolano-Tercero, M.A., Herraiz-Penalver D., Santana-Meridas O. (2012), In Vitro Antioxidant and Metal Chelating Properties of Corm, Petal and Leaf from Saffron (*Crocus sativus* L.), *Industrial Crops and Products*, 39, 149-153.

- Soeda, S.H., Ochiai, T., Shimeno, H., Saito, H., Abe, K., Tanaka, H., Shoyama, Y. (2007), Pharmacological Activities of Crocin in Saffron, *Journal of Natural Medicines*, 61, 102-111.
- Umigai, N., Murakami, K., Antonio, L.S., Shirotori, M., Morikawa, H., Nakano, T. (2011), The Pharmacokinetic Profile of Crocetin in Healthy Adult Human Volunteers After A Single Oral Administration, *Phytomedicine*, 18, 575-578.
- Ünalı, Ü.E., (2009), Tehdit ve Tehlike Altında Bir Kültür Bitkisi: Safran (*Crocus sativus* L.), *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 17(2), 53-67.
- Vurdu, H, Güney, K. (2004), *Safran-Kırmızı Altın*, Kastamonu, s. 124.
- WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, (2007), *Stigma Croci*, 3, 126-136.
- Yıldırım, M.U., Asil, H., Sarıhan, E.O. (2017), Farklı Söküm Süresi Ve Dikim Derinliğinin Safran (*Crocus sativus* L.) Bitkisinin Gelişimine ve Bazı Tarımsal Özelliklerinin Üzerine Etkisi, *Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 26, 142 – 148.
- Zhang, Z., Wang, C.Z., Wen, X.D., Shoyama, Y., Yuan, C.S. (2013), Role of Saffron and Its Constituents on Cancer Chemoprevention, *Pharmaceutical Biology*, 51(7), 920-924.
- Zheng, J., Zhou, Y., Li, Y., Xu, D.P., Li, S., Li, H.B. (2016), Spices for Prevention and Treatment of Cancers, *Nutrients*, 12 (8), s.8.