

Safranin Depresyondaki Terapötik Potansiyeli: Klinik Kanıtların Eleştirel Değerlendirilmesi

Therapeutic Potential of Saffron in Depression: A Critical Appraisal of Clinical Evidence

ÖZ

Safran (*Crocus sativus* L.), depresif belirtiler üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle son yıllarda giderek artan sayıda klinik araştırmaya konu olmuştur. Randomize kontrollü çalışmalar, safranin özellikle hafif ve orta şiddetteki depresyonda plaseboya üstün olabileceğini; bazı kısa süreli çalışmalarda ise fluoksetin, sertralin, sitopram ve imipramin gibi antidepresanlarla benzer sonuçlar verebildiğini düşündürmektedir. Bu derlemenin amacı, safranin yalnızca etkinlik verilerini özetlemek değil, olumlu etkinlik sinyallerinin neden henüz güçlü ve standartlaştırılmış klinik bir öneriye dönüşmediğini eleştirel olarak değerlendirmektir. Güncel meta-analizlerde Beck Depresyon Ölçeği gibi öz-bildirim araçlarında anlamlı iyileşme bildirilmesine karşın, klinisyen tarafından değerlendirilen Hamilton Depresyon Ölçeği sonuçlarının aynı tutarlılığı göstermemesi önemli bir kanıtlar arasındaki uyumsuzluğa işaret etmektedir. Ayrıca antidepresanlarla yapılan karşılaştırmaların çoğu formal eşdeğerlik veya non-inferiority tasarımında değildir. Preparatların aktif bileşenleri, kullanılan bitki bölümü, dozları, uygulama süreleri ve standartlaşma yöntemlerindeki farklılıklar genellenebilirliği sınırlandırmaktadır. Kısa dönem tolerabilite genel olarak olumlu görünmekle birlikte gebelikte terapötik kullanım, yüksek dozlar, olası ilaç etkileşimleri ve uzun dönem güvenlik açısından önemli kanıt boşlukları bulunmaktadır. Mevcut kanıtlar safranin özellikle hafif ve orta şiddette depresif belirtilerde ve tamamlayıcı tedavi yaklaşımında umut verici olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte standart antidepresanların kanıtlanmış bir alternatifi olarak kabul edilmeden önce daha güçlü, uzun süreli ve standardize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Safran, *Crocus sativus*, depresyon, antidepresan, krosin, fitoterapi

Habib BOSTAN¹

HB: [0000-0001-7391-2180](tel:0000-0001-7391-2180)

¹Özel Muayenehane, İstanbul, Türkiye

Received/Geliş Tarihi:

21/08/2026

Accepted/Kabul Tarihi:

27/09/2026

Çıkar Çatışması

Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Habib BOSTAN

E-posta: d.h.bostan@gmail.com

ABSTRACT

Saffron (*Crocus sativus* L.) has attracted increasing scientific interest because of its potential antidepressant effects. Randomized controlled trials suggest that saffron may be superior to placebo in patients with mild-to-moderate depressive symptoms, while several short-term studies have reported outcomes broadly similar to fluoxetine, sertraline, citalopram, and imipramine. This review does not simply summarize efficacy data; it critically examines why positive efficacy signals have not yet translated into a well-defined clinical recommendation. Recent meta-analyses show an important discrepancy between significant improvements on self-reported measures such as the Beck Depression Inventory and less consistent findings on clinician-rated scores on the Hamilton Depression Rating Scale. Furthermore, most head-to-head comparisons with antidepressants were not designed as formal equivalence or non-inferiority trials. Heterogeneity in saffron preparations, active constituent concentrations, parts of the plant used, doses, treatment durations, and standardization methods further limits generalizability. Short-term tolerability appears generally favorable; however, important evidence gaps remain regarding therapeutic use in pregnancy, higher doses, potential drug interactions, and long-term safety. Current evidence supports saffron as a promising phytotherapeutic option, particularly for mild-to-moderate depressive symptoms and potentially as an adjunct to conventional treatment. However, its precise place in evidence-based depression care remains uncertain. Well-powered, multicenter, long-term randomized trials using chemically standardized preparations and clinically meaningful outcomes are required before saffron can be considered an established alternative to conventional antidepressants.

Keywords: Saffron, *Crocus sativus*, depression, antidepressant, crocin, phytotherapy

1. GİRİŞ

Safran, *Crocus sativus* L. çiçeğinin kurutulmuş stigmalarından elde edilen ve binlerce yıldır hem baharat hem de tıbbi amaçlarla kullanılan bir bitkisel üründür. Geleneksel Pers tıbbında ve İbn Sînâ'nın El-Kânûn fi't-Tıbb adlı eserinde safrana duyugudurumla ilişkili etkiler atfedilmiş; depresif duyugudurum, uykusuzluk ve bazı nöropsikiyatrik yakınmalarda kullanımı tanımlanmıştır. Modern klinik araştırmalara geçiş açısından bu etnofarmakolojik birikim, antidepressan potansiyelinin araştırılması için tarihsel ve farmakognozik bir gerekçe sağlamaktadır [4,18]. Bununla birlikte, geleneksel kullanımın tek başına klinik etkinlik veya güvenilirlik kanıtı olmadığı; bu iddiaların modern kontrollü çalışmalarla sınanması gerektiği özellikle vurgulanmalıdır.

Safranin depresyon üzerindeki etkileri yeni bir araştırma konusu değildir. Yaklaşık yirmi yıldır yayımlanan klinik çalışmalarda safranin plaseboya karşı etkinliği araştırılmış, daha sonra fluoksetin, imipramin, sitalopram ve sertralin gibi antidepressanlarla doğrudan karşılaştırmalar yapılmış ve son yıllarda bu çalışmalar çok sayıda sistematik derleme ve meta-analizde bir araya getirilmiştir [1–8]. Bu nedenle günümüzde temel soru artık yalnızca “Safran depresyonda etkili midir?” olmamalıdır. Daha önemli soru, mevcut çalışmalar safranin depresif belirtileri azaltabileceğini gösteriyorsa, safranin depresyon tedavisindeki klinik yerinin neden hâlâ kesin olarak tanımlanamadığıdır. Bu soru önemlidir; çünkü istatistiksel olarak olumlu bir etkinlik sinyali ile bir tedavinin günlük klinik uygulamada güvenilir biçimde kullanılabilmesi aynı şey değildir.

Safran literatüründeki temel sorun, çalışmaların çoğunun olumlu sonuç vermesine rağmen kanıt zincirinin bazı kritik halkalarının hâlâ eksik olmasıdır. Özellikle değerlendirme ölçekleri arasındaki uyumsuzluk, antidepresanlarla yapılan karşılaştırmaların gerçek eşdeğerlik göstermek üzere tasarlanmamış olması, ürün standartlaştırılmasındaki farklılıklar, kısa takip süreleri ve hasta popülasyonlarının sınırlı olması klinik yorumlamayı güçleştirmektedir.

2026 yılında 34 randomize kontrollü çalışma ve 1.769 katılımcıyı kapsayan güncel meta-analiz bu sorunu belirgin şekilde ortaya koymuştur. Safran, Beck Depresyon Ölçeği'nde anlamlı iyileşmeyle ilişkili bulunurken Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nde anlamlı etki gösterilememiştir. Ayrıca BDI analizinde çalışmalar arası heterojenite oldukça yüksek bulunmuştur [9].

Buderlemenin ayırtedici yaklaşımı, safranin depresyon üzerindeki olumlu sonuçlarını tekrar sıralamak yerine etkinlik sinyali ile klinik uygulanabilirlik arasındaki boşluğu incelemektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma anlatı derleme niteliğinde hazırlanmıştır. Safranin depresif belirtiler üzerindeki klinik etkileri, olası etki mekanizmaları, güvenlik profili ve klinik uygulanabilirliği ile ilgili yayımlanmış bilimsel çalışmalar değerlendirilmiştir. İncelemede randomize kontrollü klinik çalışmalar, sistematik derlemeler, meta-analizler ve konuya ilişkin mekanistik derlemeler öncelikli olarak ele alınmıştır. Bulguların yorumlanmasında kullanılan preparatın özellikleri, dozu, tedavi süresi, örneklem büyüklüğü, değerlendirme ölçekleri ve çalışma tasarımı dikkate alınmıştır. Çalışma sistematik bir meta-analiz olarak tasarlanmadığından yeni bir nicel veri birleştirmesi veya istatistiksel analiz yapılmamış ve p değeri hesaplanmamıştır. Amaç, mevcut kanıtların güçlü ve sınırlı yönlerini klinik uygulanabilirlik açısından eleştirel olarak sentezlemektir.

3. BULGULAR

3.1. Safran: Tek Bir Ürün mü?

Safran denildiğinde klinik araştırmalarda tek ve homojen bir tedaviden söz ediliyormuş gibi bir izlenim oluşmaktadır. Oysa bu yaklaşım yanıltıcı olabilir.

Crocus sativus L. içerisinde krosin, krosetin, safranal ve pikrokrosin başta olmak üzere birçok biyoaktif bileşen bulunmaktadır. Bu maddelerin konsantrasyonu kullanılan bitki bölümüne, yetiştirme koşullarına, hasat zamanına, kurutma yöntemine, depolamaya ve ekstraksiyon tekniğine bağlı olarak değişebilir [1,10]. Klinik araştırmalarda kullanılan safran preparatları birbirinden farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda stigma ekstresi, bazılarında petal preparatı, bazı araştırmalarda standardize ticari ekstreler, bazı çalışmalarda ise doğrudan krosin kullanılmıştır.

Dolayısıyla “30 mg safran” ifadesi bütün klinik araştırmalarda farmakolojik olarak aynı tedaviyi ifade etmeyebilir. Bu nokta, fitoterapi araştırmalarını klasik ilaç araştırmalarından ayıran temel sorunlardan biridir. Bir farmasötik ilacın belirli dozundaki etkin madde miktarı tanımlıyken, farklı safran preparatlarının aynı ağırlıkta olması aynı miktarda krosin veya safranal içerdiğini garanti etmez.

Bu nedenle safran araştırmalarında yalnızca dozun değil, ürünün kimyasal standartlaştırılmasının da raporlanması gereklidir.

3.2. Olası Antidepresan Etki Mekanizmaları

Safranin antidepresan etkisi sıklıkla serotonin sistemi üzerinden açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak mevcut deneysel veriler daha karmaşık ve çok yönlü bir biyolojik etkiye işaret etmektedir.

Krosin ve safranalin monoaminerjik nörotransmisyonu etkileyebileceği; serotonin, dopamin ve noradrenalin sistemleri üzerinde düzenleyici etkiler oluşturabileceği öne sürülmektedir [10,11]. Bunun yanında antioksidan ve antienflamatuvar etkiler, glutamaterjik sistem, hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen ve BDNF ile ilişkili nöroplastisite mekanizmaları da araştırılmıştır [1,10].

Bu çoklu mekanizma teorik açıdan avantajlı görünse de klinik açıdan önemli bir sorun yaratmaktadır: hangi mekanizmanın insanlardaki antidepresan etkiden gerçekten sorumlu olduğu henüz belirlenmiş değildir. Dolayısıyla safranı “doğal SSRI” olarak tanımlamak biyolojik gerçekliği aşırı basitleştirmektedir.

3.3. Plaseboya Karşı Etkinlik

Safran literatürünün en tutarlı bölümü plasebo karşılaştırmalarıdır. Akhondzadeh ve arkadaşlarının 2005 tarihli çift kör randomize çalışmasında hafif ve orta şiddette majör depresyonu bulunan hastalarda safran, altı haftalık tedavi sonunda plaseboya göre Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği skorlarında daha fazla iyileşme sağlamıştır [2]. Safran petalinin değerlendirildiği başka bir randomize kontrollü çalışmada da benzer biçimde plaseboya üstünlük bildirilmiştir [3].

Daha sonraki meta-analizler, bu erken dönem bulgularını genel olarak desteklemiştir. Hausenblas ve arkadaşlarının meta-analizinde plaseboya karşı belirgin bir etki saptanmış; sonraki sistematik değerlendirmelerde de depresif belirtiler üzerinde olumlu sonuçlar bildirilmiştir [6–8].

Dolayısıyla mevcut literatürün en güçlü çıkarımı, safranın depresif belirtiler üzerinde plasebodan farklı bir klinik etki oluşturabileceğine ilişkin anlamlı bir etkinlik sinyalinin bulunmasıdır. Ancak bir tedavinin plasebodan üstün olması, standart tedaviyle eşdeğer olduğunun kanıtı değildir.

3.4. Antidepresanlarla Karşılaştırmalı Çalışmalar ve Eşdeğerlik Sorunu

Safranın popülerliğini artıran en önemli bulgu, çeşitli çalışmalarda klasik antidepresanlarla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmasıdır. Noorbala ve arkadaşları safran ile fluoksetini [4], Akhondzadeh ve arkadaşları imipramini [5], Ghajar ve arkadaşları sitalopramı [12], Ahmadpanah ve arkadaşları ise sertralini karşılaştırmıştır [13].

Bu çalışmaların genelinde kısa dönem depresyon skorlarında iki tedavi arasında anlamlı fark gösterilememiştir. 2025 tarihli meta-analizde de sekiz çalışmanın birleştirilmiş depresyon sonucunda safran ile SSRI'lar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (SMD=0,10; %95 GA –0,09–0,29) [14].

Ancak burada kritik bir metodolojik ayrım yapılmalıdır: istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması ile iki tedavinin eşdeğer olduğunun gösterilmesi aynı değildir. Gerçek bir eşdeğerlik veya non-inferiority sonucuna ulaşabilmek için çalışma önceden bu amaçla tasarlanmalı, klinik olarak kabul edilebilir fark sınırı belirlenmeli ve buna uygun örneklem büyüklüğü hesaplanmalıdır.

Safran-antidepresan karşılaştırmalarının önemli bir bölümü küçük pilot çalışmalardır. Bu nedenle mevcut veriler “Safran antidepresanlardan daha kötü değildir” sonucunu kesin olarak kanıtlamamaktadır. Daha doğru ifade, mevcut küçük ve kısa süreli çalışmalarda safran ile bazı antidepresanlar arasında anlamlı etkinlik farkı gösterilememiş olmasıdır.

3.5. Çalışmalar Arası Metodolojik Farklılıklar ve Karşılaştırılabilirlik

Başlıkta “klinik kanıtların eleştirel değerlendirilmesi” vurgulandığından, çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıkların sonuçların yorumuna doğrudan yansıtılması gerekir. Depresyon çalışmalarında kullanılan preparat; stigma, petal, hidroalkolik ekstre, standardize ticari ekstre veya izole krosin şeklinde değişmektedir. Günlük dozlar yaklaşık 28–60 mg arasında değişirken, çalışmaların çoğu 4–8 hafta gibi kısa sürelerle yürütülmüş; örneklem büyüklükleri ise çoğunlukla sınırlı kalmıştır [2–5,12,13,16,17].

Tablo 1. Depresyon çalışmalarında kullanılan başlıca safran preparatları ve metodolojik farklılıklar

Çalışma / örneklem	Preparat	Doz / süre / karşılaştırıcı	Ölçek ve metodolojik özellik
Akhondzadeh ve ark. [2] n=40	Stigma safran preparatı	30 mg/gün, 6 hafta; plasebo	HDRS; tek merkezli, küçük örneklem
Moshiri ve ark. [3] n=40	Petal preparatı	30 mg/gün, 6 hafta; plasebo	HDRS; stigma yerine petal kullanımı
Noorbala ve ark. [4] n=40	Hidroalkolik stigma ekstresi	30 mg/gün, 6 hafta; fluoksetin 20 mg/gün	HDRS; pilot çalışma, formal non-inferiority tasarımı yok
Akhondzadeh ve ark. [5] n=30	Stigma safran preparatı	30 mg/gün, 6 hafta; imipramin 100 mg/gün	HDRS; pilot çalışma, düşük örneklem
Ghajar ve ark. [12] n=66 (60 tamamlayan)	C. sativus preparatı	30 mg/gün, 6 hafta; sitalopram 40 mg/gün	HAM-D ve HAM-A; anksiyeteli sıkıntı eşlik eden MDD
Ahmadpanah ve ark. [13] n=50	Safran preparatı	60 mg/gün, 6 hafta; sertralin 100 mg/gün	HDRS; yaşlı MDD popülasyonu
Talaei ve ark. [16] n=40	İzole krosin	30 mg/gün, 4 hafta; SSRI'ya ek krosin/plasebo	BDI, BAI, GHQ; öz-bildirim ağırlıklı, kısa süre
Lopresti ve ark. [17] n=160 (139 değerlendirilebilir)	Standardize ticari safran ekstresi (affron®)	14 mg x 2/gün, 8 hafta; antidepresana ek	MADRS ve MADRS-S; klinisyen ve öz-bildirim sonuçları uyumsuz

Bu farklılıklar klinik sonuçların doğrudan karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Örneğin, erken dönem çalışmalarında aynı “30 mg/gün” dozu kullanılmış olsa bile bir çalışmada stigma, diğerinde petal veya hidroalkolik ekstre kullanılması, hastaların aynı miktarda krosin ve safranala maruz kaldığını göstermez. Buna ek olarak 30–50 kişilik pilot örneklemelerde iki aktif tedavi arasında anlamlı fark bulunmaması, eşdeğerliğin kanıtlandığı şeklinde yorumlanamaz. Bu çalışmaların çoğunda önceden tanımlanmış non-inferiority sınırı ve bu sınıra göre yapılmış güç hesabı bulunmamaktadır [4,5,12,13]. Değerlendirme araçlarının farklılığı da ayrı bir heterojenite kaynağıdır. HDRS/HAM-D ve MADRS gibi klinisyen değerlendirmeleri ile BDI veya MADRS-S gibi öz-bildirim ölçekleri aynı klinik boyutları tam olarak ölçmemektedir. Nitekim bazı meta-analizlerde ve ek tedavi çalışmalarında öz-bildirim ile klinisyen değerlendirmeleri arasında uyumsuzluk gözlenmiştir [9,15,17]. Bu nedenle preparat standartlaştırılması, doz, süre, örneklem büyüklüğü ve kullanılan ölçeklerdeki değişkenlik,

yalnızca istatistiksel heterojenite oluşturan teknik ayrıntılar değil; kanıtın gücünü ve klinik genellenebilirliği doğrudan sınırlayan metodolojik unsurlardır.

3.6. BDI-HDRS Uyumsuzluğu

Safran literatüründeki en ilginç ve yeterince tartışılmayan konulardan biri değerlendirme ölçeklerine göre sonuçların değişmesidir. 2020 tarihli bir meta-analizde safran kullanımının Beck Depresyon Ölçeği (BDI) skorlarında anlamlı azalmayla ilişkili olduğu, ancak Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nde anlamlı etkinin gösterilemediği bildirilmiştir [15].

Aynı örüntü 2026 tarihli daha geniş meta-analizde tekrar ortaya çıkmıştır. Toplam 34 RCT ve 1.769 katılımcının değerlendirildiği analizde BDI puanlarında anlamlı iyileşme görülmüş (WMD = -4,39; %95 GA: -6,64 ile -2,15), ancak HDRS sonuçlarında anlamlı etki gösterilememiştir [9].

BDI hastanın kendi algıladığı belirtileri ölçerken HDRS klinisyen tarafından değerlendirilir. İki ölçek depresyonun tamamen aynı boyutlarını ölçmez. Bu nedenle safranın özellikle öznel duygu durumu, motivasyon, yaşam enerjisi veya kişinin kendi algıladığı semptom yükü üzerinde daha belirgin bir etkisi bulunması olasıdır; ancak bu yorum henüz bir hipotezdir ve doğrudan kanıtlanmış değildir.

Daha önemlisi, safran tedavisinin farklı değerlendirme araçlarında farklı sonuçlar vermesi, “safran depresyonda etkilidir” şeklindeki tek boyutlu çıkarımın yetersiz olduğunu göstermektedir. Gelecekteki çalışmaların aynı hasta grubunda hem hasta bildirimli hem klinisyen tarafından değerlendirilen sonuçları birlikte ele alması önemlidir.

3.7. Yüksek Heterojenite

2026 meta-analizinde BDI sonuçları açısından heterojenite $I^2=92,3$ olarak bildirilmiştir [9]. Bu oldukça yüksek bir değerdir ve çalışmaların sonuçlarının birbirine tamamen benzemediğini göstermektedir.

Bu farklılığın olası kaynakları arasında hasta özellikleri, başlangıç depresyon şiddeti, kullanılan ürün, safran dozu, aktif bileşen konsantrasyonu, tedavi süresi, eşlik eden ilaçlar ve değerlendirme ölçekleri bulunabilir.

Yüksek heterojenite şu klinik soruyu gündeme getirmektedir: Safran gerçekten depresyon üzerinde genel bir etkiye mi sahiptir, yoksa yalnızca belirli preparatlar ve belirli hasta alt gruplarında mı etkili olmaktadır? Gelecekteki araştırmaların yalnızca ortalama tedavi etkisine değil, tedavi yanıtını öngören hasta özelliklerine de odaklanması gerekmektedir.

3.8. Antidepresanın Yerine mi, Yanına mı?

Safranın gelecekteki klinik rolü açısından belki de en önemli soru budur. Mevcut literatürün önemli kısmı safranı antidepresanlara alternatif olarak değerlendirmiştir. Ancak klinik açıdan daha gerçekçi kullanım alanı, standart tedavinin tamamen yerine geçmesi değil, bazı hastalarda ek tedavi olarak kullanılması olabilir.

Talaei ve arkadaşlarının 40 hastalık pilot çalışmasında mevcut SSRI tedavisine 30 mg/gün krosin eklenmiş ve dört haftada depresyon ve anksiyete ölçümlerinde plaseboya göre daha fazla iyileşme bildirilmiştir [16]. Lopresti ve arkadaşlarının 160 yetişkini içeren çalışması da standart antidepresan tedaviye safran eklenmesinin bazı klinisyen değerlendirmelerinde ek yarar sağlayabileceğini düşündürmüştür [17].

Bu nedenle safranın klinik araştırmalardaki geleceği açısından “replacement” yerine “augmentation” modeli daha güçlü bir araştırma alanı olabilir. Özellikle antidepresana kısmi yanıt veren ancak ilaç dozunun artırılmasını tolere edemeyen hastalarda bu yaklaşım gelecekte araştırılmaya değer görünmektedir. Bununla birlikte mevcut kanıtlar henüz rutin ek tedavi önerisi yapmaya yeterli değildir.

3.9. Kısa Dönem Sonuçlar ve Uzun Dönem Belirsizlik

Safran çalışmalarının büyük bölümü yaklaşık 4–12 hafta sürmektedir. Bu süre akut depresyon belirtilerindeki değişimi değerlendirmek açısından yeterli olabilir; ancak depresyonun uzun dönem yönetimini değerlendirmek için yeterli değildir.

Depresyon tedavisinin başarısı yalnızca birkaç hafta içinde ölçek puanının azalması değildir. Klinik açıdan önemli sorular; tam remisyonun sağlanıp sağlanmadığı, iyilik halinin sürdürülebilirliği, tedavi kesildiğinde belirtilerin geri dönüp dönmediği, altı ay veya bir yıl içerisindeki nüks oranları ve uzun süreli kullanımın güvenli olup olmadığıdır.

Safran konusunda bu soruların önemli bölümü henüz yanıtlanmamıştır. Bu nedenle kısa dönem semptom düzelmesinden uzun dönem hastalık kontrolüne geçiş, safran araştırmalarının en önemli kanıt boşluklarından biridir.

3.10. Güvenlilik

Safranın kısa süreli klinik çalışmalarda tolerabilitesi genel olarak olumlu görünmektedir; ancak güvenlilik kanıtının kalitesi etkinlik kanıtından daha sınırlıdır. 2026 yılında yayımlanan ve 102 klinik çalışma ile bir vaka raporunu inceleyen sistematik derlemede, çalışmaların yaklaşık dörtte birinde advers olaylara ilişkin yeterli bildirim bulunmadığı; güvenlilik verisi raporlayan çalışmalarda tahmini advers olay

oranının yaklaşık %17,5 olduğu bildirilmiştir. En sık bildirilen olaylar bulantı, karın ağrısı, iştah değişikliği, konstipasyon, diyare ve ağız kuruluğu gibi çoğunlukla hafif ve kendini sınırlayan gastrointestinal yakınmalardır. Baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, uyku değişiklikleri ve irritabilite gibi nörolojik/psikolojik yakınmalar da bildirilmiştir [19].

Gıda amaçlı olağan miktarda safran tüketimi ile terapötik dozlarda kullanılan konsantre preparatlar birbirinden ayrılmalıdır. Klinik araştırmalarda tıbbi amaçlı dozlar çoğunlukla 15–100 mg/gün aralığında olmakla birlikte, bazı çalışmalarda 200–400 mg/gün dozlar da kullanılmıştır [19]. Sağlıklı gönüllülerde 200 ve 400 mg/gün safranin yedi gün süreyle değerlendirildiği bir çalışmada ciddi klinik toksisite saptanmamış; ancak 400 mg dozunda ayakta sistolik kan basıncı ve ortalama arter basıncında azalma ile bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde küçük değişiklikler gözlenmiştir. Değişiklikler normal sınırlar içinde kalmış olsa da bu bulgular, yüksek dozların “gıda tüketimiyle eşdeğer” kabul edilemeyeceğini göstermektedir [21]. Kesin bir toksisite eşiği tanımlamak için yeterli insan verisi bulunmamaktadır.

Gebelik özel olarak ele alınmalıdır. Safranin geleneksel kaynaklarda emmenagog ve doğumu uyarıcı özelliklerle anılması, gebelikte güvenlik açısından tarihsel bir uyarı oluşturmaktadır [18]. 2026 tarihli gebelik odaklı integratif derlemede, term gebelikte düşük dozların servikal olgunlaşma ve doğum süreci üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, daha yüksek dozlar ve mesleki maruziyet uterin uyarılma ve artmış düşük riskiyle ilişkilendirilmiştir [20]. Bu nedenle özellikle erken gebelikte konsantre safran preparatlarının ve terapötik dozların rutin kullanımı önerilmemelidir; gebelikte herhangi bir tıbbi kullanım obstetrik değerlendirme ve klinik gözetim olmadan yapılmamalıdır. Bu uyarı, yemeklerde kullanılan olağan miktarların terapötik ekstrelerle aynı risk düzeyinde olduğu anlamına gelmez.

Olası ilaç etkileşimleri de güvenlik değerlendirmesinin bir parçasıdır. Güncel güvenlik derlemesinde, nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan ve rivaroksaban kullanan bir hastada safran desteği sonrasında gelişen akut kanama olgusunu bildiren

bir vaka raporu yer almaktadır; safranin kesilmesiyle tablonun düzelmesi olası farmakodinamik etkileşim açısından dikkat çekicidir [19]. Buna ek olarak safran, krosin ve safranalın CYP1A1/2, CYP3A4 ve CYP2E1 gibi bazı sitokrom P450 izoenzimlerinin aktivite veya ekspresyonunu etkileyebileceğine ilişkin deneysel veriler bulunmaktadır [22]. Bu etkileşimlerin klinik büyüklüğü kesinleşmemiş olmakla birlikte, antikoagülan/antiagregan kullananlarda ve dar terapötik aralıklı ilaçlarla birlikte kullanımda dikkatli olunması uygundur.

Uzun dönem güvenlik açısından kanıt daha da sınırlıdır. Bazı klinik çalışmalar 12 aya kadar uzansa da preparat, doz, hasta grubu ve advers olay izleme yöntemleri heterojendir; ayrıca birçok çalışmada zararların aktif ve standartlaştırılmış biçimde izlenmediği görülmektedir [19]. Bu nedenle kısa süreli çalışmalarda iyi tolerabiliteyi uzun dönem güvenliliğin kanıtı olarak yorumlamak uygun değildir. İleri yaş, çoklu ilaç kullanımı, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu ve eş zamanlı fitoterapötik ürün kullanımı olan hastalarda veri daha da sınırlıdır.

Sonuç olarak safran, kısa süreli klinik araştırmalarda çoğunlukla iyi tolere edilen bir fitoterapötik ajan görünümündedir; ancak “yan etkisiz doğal antidepresan” şeklinde sunulması bilimsel olarak uygun değildir. Güvenlik değerlendirmesinde preparatın standartlaştırılması, günlük doz, kullanım süresi, gebelik durumu, eş zamanlı ilaçlar ve hasta özellikleri birlikte dikkate alınmalıdır.

4. TARTIŞMA

4.1. Etkinlikten Klinik Uygulanabilirliğe: Eksik Kanıt Basamakları

Mevcut çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde safranin depresyon tedavisinde rutin klinik kullanıma geçebilmesi için birbirini tamamlayan altı temel sorunun yanıtlanması gerektiği görülmektedir: kullanılacak preparatın kimyasal olarak standardize edilmesi, gerçek terapötik doz aralığının belirlenmesi, hangi hasta grubunun en fazla yarar gördüğünün ortaya konması, standart antidepresanlarla formal non-inferiority çalışmalarının yapılması, uzun dönem remisyon ve nüks sonuçlarının değerlendirilmesi ve gebelik/ilaç etkileşimleri dahil uzun dönem güvenlik profilinin daha güvenilir biçimde tanımlanması.

Bu aşamalar tamamlanmadan yalnızca kısa dönem depresyon ölçeklerine dayanarak genel bir tedavi önerisine ulaşılması erken olacaktır. Bu çerçevede safranın araştırılmasını değersizleştirmemektedir. Aksine, bugüne kadar elde edilen olumlu sinyallerin daha yüksek kalitede klinik kanıta dönüştürülmesi için hangi araştırmaların gerekli olduğunu göstermektedir.

4.2. Klinik Konumlandırma İçin Önerilen Model

Mevcut kanıtlar ışığında safranın klinik konumunu kanıt düzeyine göre değerlendirmek, safranı yalnızca “etkili” veya “etkisiz” şeklinde ikili bir sınıflandırmaya sokmaktan daha yararlı olabilir.

Tablo 2. Safranin depresyon tedavisindeki klinik konumu

Klinik durum	Mevcut kanıtın yorumu	Safranin olası konumu
Hafif ve orta şiddette depresif belirtiler	Plaseboya karşı olumlu etkinlik sinyali mevcut	Araştırılabilir fitoterapötik seçenektir.
Majör depresyonda antidepresan monoterapisine alternatif	Küçük karşılaştırmalı çalışmalar mevcut; formal eşdeğerlik kanıtı yetersiz	Standart tedavinin kanıtlanmış alternatifi değildir
Antidepresana kısmi yanıt	Bazı olumlu ek tedavide çalışmalar mevcut	Gelecekte en güçlü araştırma alanlarından biri olmaya adaydır
Ağır/psikotik depresyon veya yüksek intihar riski	Yeterli kanıt yok	Standart tedavi yerine kullanılmamalıdır
Uzun dönem nüks önleme	Yeterli veri yok	Klinik rolü belirsizdir

Bu yaklaşım safranı tek bir sonuç etiketiyle değerlendirmek yerine, farklı klinik senaryolarda mevcut kanıtın gücüne göre konumlandırmayı mümkün kılmaktadır.

Bu noktada mevcut kanıtların “çok sayıda olumlu çalışma” bulunması üzerinden değil, çalışmaların ne ölçüde aynı biyolojik ürünü, aynı doz maruziyetini ve aynı klinik sonucu değerlendirdiği üzerinden okunması gerekir. Stigma-petal ayrımı, ekstre yöntemleri, krosin/safranal içeriğinin çoğu erken

çalışmada nicel olarak tanımlanmaması, 4–8 haftalık kısa takipler ve küçük örneklemeler, etkinlik sinyalinin tekrarlanabilirliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle meta-analitik olarak elde edilen ortalama etki büyüklükleri klinik açıdan anlamlı olsa bile, hangi preparatın hangi hasta grubunda aynı sonucu vereceği sorusu henüz tam olarak yanıtlanmış değildir.

4.3. Gelecek Çalışmalar Nasıl Tasarlanmalı?

Safranin depresyon tedavisindeki gerçek yerini belirlemek için yapılacak yeni çalışmaların geçmiş

araştırmaları yalnızca daha büyük hasta sayılarıyla tekrar etmesi yeterli değildir.

Gelecek çalışmaların kimyasal içeriği net olarak tanımlanmış ve standardize edilmiş preparatlar kullanması; yeterli istatistiksel güce sahip olması; farklı ülkelerden ve merkezlerden hasta içermesi; en azından orta-uzun dönem takip sağlaması ve hem hasta tarafından bildirilen hem klinisyen tarafından değerlendirilen sonuçları birlikte ölçmesi gerekmektedir.

Özellikle standart antidepresanlarla yapılan karşılaştırmalar formal non-inferiority tasarımında planlanmalıdır. Böylece yalnızca iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığı değil, safranin önceden tanımlanmış klinik sınırlar içerisinde standart tedaviden daha kötü olmadığı istatistiksel olarak sınanabilir.

Araştırmaların yalnızca ölçek puanlarına değil; remisyon, tedaviye yanıt, nüks, işlevsellik, yaşam kalitesi, tedaviyi bırakma oranı ve uzun dönem advers olaylara odaklanması da gereklidir.

5. SONUÇ

Safranin depresyon üzerindeki etkisine ilişkin bilimsel literatür artık başlangıç aşamasında değildir. Çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve meta-analiz, özellikle hafif ve orta düzey depresif belirtilerde anlamlı bir etkinlik sinyalinin bulunduğunu göstermektedir.

Ancak safran araştırmalarında önemli bir paradoks ortaya çıkmaktadır: olumlu çalışma sayısı artmasına rağmen safranin klinik tedavi algoritmasındaki yeri hâlâ netleşmemiştir. Bunun temel nedeni etkinlik sinyalinin bulunmaması değil, bu sinyalin klinik uygulanabilirliğe dönüşmesini sağlayacak kanıtların henüz tamamlanmamış olmasıdır.

Öz-bildirim ve klinisyen değerlendirmeleri arasındaki farklılıklar, yüksek çalışmalar arası heterojenite, preparat standartlaştırılmasındaki eksiklikler, kullanılan bitki bölümünün değişmesi, küçük örneklemeler, kısa takip süreleri ve antidepresan karşılaştırmalarında formal non-inferiority tasarımlarının bulunmaması mevcut kanıtların en önemli sınırlılıklarıdır. Buna gebelik, ilaç etkileşimleri

ve uzun dönem kullanıma ilişkin güvenlik verilerinin sınırlılığı da eklenmelidir.

Bu nedenle safranı bugün için “antidepresanların doğal eşdeğeri” olarak tanımlamak bilimsel kanıtların ötesine geçmektedir. Buna karşılık safranı yalnızca geleneksel veya kanıtsız bir bitkisel ürün olarak değerlendirmek de mevcut klinik literatürü göz ardı etmek anlamına gelir.

Mevcut kanıtlar iki uç yaklaşımın arasında bir konuma işaret etmektedir: Safran, özellikle hafif ve orta depresif belirtilerde ve olası tamamlayıcı tedavi kullanımında anlamlı klinik potansiyel taşıyan; ancak standart antidepresanların kanıtlanmış alternatifi olarak kabul edilmeden önce daha güçlü klinik doğrulamaya ihtiyaç duyan bir fitoterapötik ajandır.

Gelecekteki temel araştırma sorusu artık “Safran depresyonda etkili olabilir mi?” değil, “Hangi standardize safran preparatı, hangi hastada, hangi dozda, ne kadar süreyle ve standart tedaviye göre hangi klinik konumda kullanılmalıdır?” olmalıdır.

ETİK KURUL

Bu çalışma yayımlanmış araştırmaların değerlendirildiği bir derleme niteliğinde olduğundan etik kurul onayı gerektirmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Lopresti, A. L., & Drummond, P. D. (2014). Saffron (*Crocus sativus*) for depression: A systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 29(6), 517-527. <https://doi.org/10.1002/hup.2434>
2. Akhondzadeh, S., Tahmacebi-Pour, N., Noorbala, A. A., Amini, H., Fallah-Pour, H., et al. (2005). *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 19(2), 148-151. <https://doi.org/10.1002/ptr.1647>
3. Moshiri, E., Akhondzadeh Basti, A., Noorbala, A. A., Jamshidi, A. H., Abbasi, S. H., et al. (2006). *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 13(9-10), 607-611. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.08.006>
4. Noorbala, A. A., Akhondzadeh, S., Tahmacebi-Pour, N., & Jamshidi, A. H. (2005). Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: A double-blind, randomized pilot trial. *Journal of Ethnopharmacology*, 97(2), 281-284. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.11.004>
5. Akhondzadeh, S., Fallah-Pour, H., Afkham, K., Jamshidi, A. H., & Khalighi-Cigaroudi, F. (2004). Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4, 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-4-12>
6. Hausenblas, H. A., Saha, D., Dubyak, P. J., & Anton, S. D. (2013). Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Integrative Medicine*, 11(6), 377-383. <https://doi.org/10.3736/jintegrmed2013056>
7. Marx, W., Lane, M., Rocks, T., Ruusunen, A., Loughman, A., et al. (2019). Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 77(8), 557-571. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz023>
8. Dai, L., Chen, L., & Wang, W. (2020). Safety and efficacy of saffron (*Crocus sativus* L.) for treating mild to moderate depression: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 208(4), 269-276. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001118>
9. Mahmoudi, R., Mohammadi-Sartang, M., Servatyari, K., & Rafiepour, N. (2026). Effect of saffron on depression, anxiety and mood disorder: A GRADE assessed systematic review and meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Nutritional Neuroscience*, 29(7), 816-837. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2025.2602153>
10. Siddiqui, S. A., Redha, A. A., Snoeck, E. R., Singh, S., Simal-Gandara, J., et al. (2022). Anti-depressant properties of crocin molecules in saffron. *Molecules*, 27(7), 2076. <https://doi.org/10.3390/molecules27072076>
11. Khazdair, M. R., Boskabady, M. H., Hosseini, M., Rezaee, R., & Tsatsakis, A. M. (2015). The effects of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents on nervous system: A review. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(5), 376-391.
12. Ghajar, A., Neishabouri, S. M., Velayati, N., Jahangard, L., Matinnia, N., et al. (2017). *Crocus sativus* L. versus citalopram in the treatment of major depressive disorder with anxious distress: A double-blind, controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 50(4), 152-160. <https://doi.org/10.1055/s-0042-116159>
13. Ahmadpanah, M., Ramezanshams, F., Ghaleiha, A., Akhondzadeh, S., Sadeghi Bahmani, D., et al. (2019). *Crocus sativus* L. (saffron) versus sertraline on symptoms of depression among older people with major depressive disorders: A double-blind, randomized intervention study. *Psychiatry Research*, 282, 112613. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112613>
14. Shafiee, A., Jafarabady, K., Seighali, N., Mohammadi, I., Rajai Firouz Abadi, S., et al. (2025). Effect of saffron versus selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in treatment of depression and anxiety: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*, 83(3), e751-e761. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae076>
15. Ghaderi, A., Asbaghi, O., Reiner, Ž., Kolahdooz, F., Amirani, E., et al. (2020). The effects of saffron (*Crocus sativus* L.) on mental health parameters and C-reactive protein: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 48, 102250. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102250>
16. Talaei, A., Hassanpour Moghadam, M., Sajadi Tabassi, S. A., & Mohajeri, S. A. (2015). Crocin, the main active saffron constituent, as an adjunctive treatment in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 174, 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.035>
17. Lopresti, A. L., Smith, S. J., Hood, S. D., & Drummond, P. D. (2019). Efficacy of a standardised saffron extract (affron®) as an add-on to antidepressant medication for the treatment of persistent depressive symptoms in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, 33(11), 1415-1427. <https://doi.org/10.1177/0269881119867703>
18. 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. <https://doi.org/10.1002/ptr.4784>
19. Hasheminasab, F. S., Hajimonfarednejad, M., Najibi, S. M., & Hashempur, M. H. (2026). Adverse Events of Saffron (*Crocus sativus* L.): Systematic Review of Current Evidence. *Health Science Reports*, 9(5), e72212. <https://doi.org/10.1002/hsr2.72212>

20. Alshdefat, A., Ayed, A., Aqtam, I., Ibitoye, O., Vincent, S., & Al Furqani, A. (2026). Saffron and Pregnancy: Cultural Practices, Beliefs, and Safety Evidence: An Integrative Review. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 31, 2515690X261455162. <https://doi.org/10.1177/2515690X261455162>
21. Modaghegh, M. H., Shahabian, M., Esmaili, H. A., Rajbai, O., & Hosseinzadeh, H. (2008). Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus*) tablets in healthy volunteers. *Phytomedicine*, 15(12), 1032-1037. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.06.003>
22. Bathaei, P., Imenshahidi, M., Vahdati-Mashhadian, N., & Hosseinzadeh, H. (2025). Effects of *Crocus sativus* and its active constituents on cytochrome P450: a review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 398(9), 11407-11420. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03525-6>