مقاله تحقیقی

کارآیی دورریز گلبرگ زعفران در درمان سوختگی در موشهای صحرایی نر

منیژه حسینی راد[1]، کوثر عبدیان[2]، زهرا اسکندری[3]، اردشیر معیری[4*]

[1] استادیار گروه زیست شناسی، دانشگاه فرهنگیان ایلام، ایلام، ایران.

[2] دانشجوی کارشناسی روانشناسی، دانشگاه آزاد ایلام، ایلام، ایران.

[3] دانشجوی کارشناسی مهندسی نرم افزار، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران.

[4] دانشیار گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

* نشانی نویسنده مسئول:

دانشیار گروه آناتومی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

نشانی الکترونیک:

moayeri46@yahoo.com

چکیده

زمینه: مواد طبیعی و گیاهی از دیرباز در درمان سوختگی مورد استفاده قرار می گیرد و در سال های اخیر توجه به آنها بیشتر شده است. سوختگی و اقدامات درمانی، مراقبت و بازتوانی مرتبط با آن، علاوه بر تحمیل هزینه های متعدد و فراوان بر بیمار، خانواده و نظام سلامت هنوز هم در زمره چالش های مهم علوم پزشکی باقی‌مانده است. این مطالعه با هدف بررسی کارآیی عصاره دورریز گلبرگ زعفران نسبت به پماد Silver Sulfadiazine یک درصد (SSD) در بهبودی زخم‌های سوختگی درجه دوم در موش انجام شده است.

روش کار: ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به ۴ گروه مساوی شامل شاهد (بدون تیمار)؛ تیمار با پماد SSD۱٪ ؛ تیمار با پماد عصاره ۸٪ زعفران؛ و تیمار با پماد عصاره ۵٪ زعفران تقسیم شدند. سوختگی بر اساس روش استاندارد در پشت همه موش ها ایجاد شد. اندازه زخم در دوره ۲۱ روزه در گروه‌های مختلف اندازه گیری شدند.

یافته‌ها: بیشترین بهبودی به ترتیب در گروه‌های زعفران ۵٪، ۸٪، پماد SSD و گروه شاهد مشاهده شد. همچنین اسکار سوختگی در موش های صحرایی گروه‌های زعفران بر جای نماند.

نتیجه‌گیری: عصاره (دورریز) گلبرگ زعفران در دوز ۵٪ در بهبود زخم سوختگی درجه دو در موش تأثیر چشمگیری دارد و انجام مطالعات تکمیلی دیگر در زمینه عصاره‌ها و دوزهای دیگر این گیاه در درمان سوختگی پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: سوختگی درجه دو ، موش صحرایی، عصاره گیاهی، گلبرگ زعفران

مقدمه

بسیاری از بیماران سوختگی حرارتی، بین ۸ تا ۳۰ روز نیازمند بستری در بیمارستان می باشند (۱). سوختگی حرارتی کشنده ترین نوع سوختگی است و علاوه بر دوره طولانی مراقبت و بستری، هزینه‌های چشمگیری را برای درمان به همراه دارد. ترمیم زخم سوختگی به‌رغم کشف پادزیست ها هنوز به صورت چالشی برای طب مدرن باقی‌مانده است (۲). بافت مرده‌ی ناشی از سوختگی که ضخامت نسبی زخم را افزایش می‌دهد می‌تواند خود دلیلی بر تأخیر در عملکرد پماد سیلورسولفادیازین (SSD) باشد و این بافت مرده امکان تأثیر پماد را کاهش می‌دهد (۳).

امروزه به دلیل آثار جانبی و ناخواسته بسیاری از داروهای مصنوعی، استفاده از مواد گیاهی و طبیعی در درمان سوختگی مورد توجه قرار دارد (۴). زعفران از خانواده زنبقیان است و از قدیم‌الایام در اکثر کشورها در پخت و پز به‌عنوان ادویه و افزودنی استفاده می‌شده و کلاله خشک‌شده گل زعفران از گران‌بهاترین و پرکاربردترین مواد غذایی و تاریخ دارویی جهان است (۴). از طرفی در سوختگی‌هایی که تمام ضخامت پوست درگیر می شود، علاوه بر درم و اپیدرم، لایه‌های زیرپوستی نیز آسیب می بینند. پماد سیلور سولفادیازین Silver Sulfadiazine 1%(SSD) در درمان موضعی سوختگی به‌طور وسیع استفاده می‌شود. اثر ضد میکروبی ۱٪ SSD دلیل احتمالی اصلی استفاده از این پماد به‌طور گسترده شده است (۵). از خواص دارویی آن اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضد تومور و ضدافسردگی مورد بررسی فراوان قرار گرفته است (۸-۵, ۱). ترکیبات شیمیایی آن شامل کروسینس، کروستین، پیکروکروسین، β کاروتن و سافرانال است که دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی فعال می‌باشند (۸- ۶). انتشار واسطه های التهابی مانند اینترلوکین ها IL، TNF و گونه‌های اکسیژن فعال در بیماران با سوختگی افزایش می یابد (۵). همچنین اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی زعفران درمان سوختگی را بهبود می‌بخشد. عصاره این گیاه دارای اثر درمانی در زخم ناشی از گاز خردل در حیوانات بوده است (۹). در ایران سالانه حدود ۵۰۰ تن کلاله زعفران و چندین برابر آن گلبرگ این گیاه تولید می‌شود که عملاً گلبرگ به صورت دور ریز و بلااستفاده می‌ماند (۱۰). تاکنون در ایران ارزیابی دورریز گلبرگ گیاه زعفران و اثربخشی آن در درمان سوختگی گزارش نشده است، بلکه از کلاله گیاه و عصاره آن استفاده می‌شود. تحقیق حاضر به‌منظور بررسی کارآیی عصاره (دورریز) گلبرگ زعفران در مقایسه با پماد ۱٪ SSD در سرعت بهبودی زخم‌های سوختگی انجام شده است.

روش کار

تهیه عصاره و پماد گلبرگ زعفران

گلبرگ زعفران از مزارع شهرستان ایلام (بخش چوار) جمع‌آوری و در دمای اتاق و سایه، خشک گردید. پس از پودر کردن، عصاره گیری با اتانول ۵۰٪ در دستگاه سوکسله صورت پذیرفت. عصاره در دمای اتاق به مدت ۴۸ ساعت نگهداری و سپس در دمای فر ۵۰ درجه خشک گردید و نهایتاً ۱۳/۵ گرم پودر عصاره به دست آمد (۷). عصاره گلبرگ را در آب و اتانول طبق پروتکل موجود حل کرده و سپس با اوسرین مخلوط نموده تا پماد عصاره گلبرگ زعفران به‌صورت ۵٪ و ۸٪ به دست آید (۱۱).

۲۴ سر موش صحرایی نر هشت‌هفته‌ای از نژاد ویستار با وزن حدود ۱۸۰ الی ۲۰۰ گرم از دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری شدند و به مدت یک هفته در لانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی ایلام با شرایط استاندارد دمای ۲۵ درجه و رطوبت ۵۰٪ و سیکل دوازده ساعته روشنایی- تاریکی با تغذیه رایج در چهار قفسه ۶ تایی مجزا نگهداری و مورد آزمایش قرار گرفتند (۱۲). ابتدا موش‌ها به صورت داخل صفاقی با تیوپنتال (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. در مرحله بعد با دقت پشت موش‌ها با تیغ استریل تراشیده تا سطح پوست به میزان ۴ سانتی‌متر مربع نمایان شد. سپس با استفاده از یک سکه، سوختگی درجه ۲ دایره‌ای شکل به ضخامت حدود ۲ میلی‌متر به صورت یکنواخت در پشت موش ایجاد شد (۴) (شکل ۱). در پایان حیوانات با تزریق داخل صفاقی ۵ میلی‌لیتر از محلول نرمال سالین احیا گردیدند. پس از ۲۴ ساعت حیوانات به‌صورت تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی بشرح زیر تقسیم شدند: ۱) شاهد (بدون تیمار)؛ ۲) تیمار با پماد SSD 1% ؛ ۳) تیمار با پماد عصاره ۸٪ زعفران و ۴) تیمار با پماد عصاره ۵٪ زعفران. درمان، ۲۴ ساعت بعد از سوختگی و با دوز دو بار در روز آغاز گردید. با استفاده از کولیس و با دقت در حد میلی‌متر، اندازه ضایعات در روزهای ۱، ۳، ۶، ۹، ۱۲، ۱۵، ۱۸ و ۲۱ به‌منظور تعیین میزان بهبودی زخم اندازه‌گیری شد. (جدول ۱). حیوانات پس از سوختگی در روزهای مختلف برحسب گرم وزن شدند (جدول ۲) و درصد بهبودی در هر موش در هر روز طبق فرمول زیر محاسبه گردید:

$$\text{درصد اندازه زخم در روز X} = \frac{\text{طول یا سطح زخم در روزX}}{\text{طول یا سطح زخم در روز صفر}}$$

$$\text{درصد بهبودی در روز X} = \text{۱۰۰- درصد اندازه‌ی زخم در روز X}$$

از تحلیل واریانس و آزمون توکی توسط نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۸ و میزان معنادار آماری $P<0.05$ در تجزیه و تحلیل نتایج استفاده شد (۷). در کل دوره آزمایش، اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی ازجمله استفاده از حداقل نمونه لازم، توجه به تغذیه و رفاه و ... رعایت گردید.

یافته‌ها

درصد بهبودی تمام گروه‌های موردمطالعه از روز اول تا بیست و یکم روند افزایشی داشت به‌نحوی‌که در گروه زعفران ۵٪ در روز پانزدهم ۸۰٪، هجدهم ۹۱٪، و در روز پایانی (بیست و یکم) ۱۰۰٪ بهبودی دیده شد. درصورتی‌که گروه تیمار با پماد ۱٪ (SSD) در روز پانزدهم به ۵۳٪، روز هجدهم به ۶۵٪، و در روز بیست و یکم به ۸۳٪ بهبودی رسید. در گروه پماد عصاره ۸٪ گلبرگ زعفران، در

روز پانزدهم ۷۶٪، هجدهم ۸۰٪ و در روز بیست و یکم ۱۰۰٪ بهبودی مشاهده شد (جدول ۳). مقایسه آماری چهار گروه نشان داد که درصد بهبودی زخم تا روز بیست و یکم در گروه‌های مختلف تفاوت آماری معناداری داشته است (شکل ۲). درمجموع یافته های حاصل از این پژوهش نشان داد که بیشترین میزان بهبودی زخم سوختگی درجه دوم به ترتیب متعلق به گروه‌های پماد زعفران ۵٪، زعفران ۸٪، ۱ پماد ٪ SSD و گروه شاهد بود (P<۰/۰۵).



شکل ۱. ایجاد زخم در روز اول در گروه‌های مختلف



شکل ۲. روند بهبود زخم در روزها و گروه‌های مختلف

جدول ۱: میانگین قطر سوختگی برحسب میلی‌متر در گروه‌ها و روزهای مختلف

گروه / روز	اول	سوم	ششم	نهم	دوازدهم	پانزدهم	هجدهم	بیست و یکم
شاهد	۲/۷±۰/۲۳^{b}	۲/۶±۰/۴۳^{d}	۲/۳± ۰/۱۲^{c}	۱/۶± ۰/۱۵^{a}	۱/۴± ۰/۱۶^{b}	۰/۹۶± ۰/۲۷^{d}	۱/۳± ۱/۳^{e}	۰/۵± ۰/۴۱^{d}
پمادSSD	۲/۶۸±۰/۵۲^{d}	۲/۶±۰/۴۳^{d}	۲/۳± ۰/۲۵^{c}	۱/۸± ۰/۲۸^{d}	۱/۶± ۰/۲۵^{c}	۱/۰۴± ۰/۳۶^{e}	۰/۷۲± ۰/۲۶^{c}	۰/۲۳± ۰/۳^{b}
پماد زعفران ۸٪	۲/۶۸±۰/۳۸^{d}	۲/۵ ±۰/۲۸^{c}	۲/۰± ۰/۳۵^{b}	۱/۸± ۰/۳۲^{e}	۱/۳± ۰/۳۴^{a}	۰/۸۶± ۰/۵۶^{b}	۰/۵۴± ۰/۵۶^{b}	۰/۴± ۰/۵۵^{c}
پماد زعفران ۵٪	۲/۵۱±۰/۳۷^{c}	۲/۳± ۰/۳۱b	۲/۰± ۰/۱۱^{b}	۱/۸± ۰/۲^{c}	۱/۳± ۰/۳۶^{a}	۰/۵۲± ۰/۵۸^{a}	۰/۳± ۰/۴۷^{a}	۰/۰۰± ۰/۰۰^{a}

میانگین و انحراف استاندارد نشان داده‌شده و با حروف بالانویس لاتین یکسان نشان‌دهنده عدم اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد. در مقایسه میانگین‌ها از آزمون توکی در سطح خطای ۵% استفاده‌شده است.

جدول۲ . میانگین وزن( ) موش‌های مورد آزمایش در گروه‌ها و روزهای مختلف

گروه / روز	اول	سوم	ششم	نهم	دوازدهم	پانزدهم	هجدهم	بیست و یکم
شاهد	۲۰۲±۳۹/۵^{b}	۲۰۷/۸±۲۳/۱^{b}	۲۱۰/۴± ۴۵/۷^{b}	۲۱۰/۸± ۴۳/۳^{b}	۲۱۱/۴± ۴۵/۶^{b}	۲۱۱/۶± ۲۴/۰^{b}	۲۱۲/۶± ۲۳/۰^{c}	۲۱۶/۶± ۴۳/۰^{b}
پمادSSD	۲۰۵±۱۸/۷^{c}	۲۰۹/۲±۱۹/۳^{c}	۲۱۲/۸± ۱۸/۶^{c}	۲۱۹/۴± ۲۱/۵^{c}	۲۲۳/۲± ۲۴/۷^{c}	۲۲۵/۲± ۲۵/۶^{d}	۱۸۹/۴± ۹۷/۰۰^{b}	۲۳۲/۸± ۲۸/۲^{c}
پماد زعفران ۸٪	۲۳۵±۲۶/۹^{e}	۲۳۱/۳ ±۲۹/۲^{e}	۲۲۰/۸± ۳۰/۳^{d}	۲۳۷/۷± ۳۲/۵^{e}	۲۳۱/۶± ۳۵/۱^{d}	۲۲۳/۸± ۳۲/۶^{c}	۲۳۰/۸± ۳۳/۸^{d}	۲۵۰/۲± ۳۷/۲^{e}
پماد زعفران ۵٪	۲۲۷±۲۵/۵^{d}	۲۲۸/۸± ۲۸/۶^{d}	۲۳۰/۱± ۲۸/۲^{e}	۲۲۹/۲± ۲۸/۰^{d}	۲۳۲/۷± ۳۲/۲^{e}	۲۳۲/۳± ۳۴/۹^{e}	۲۳۳/۱± ۳۷/۷^{e}	۲۴۱/۰± ۳۹/۵^{d}

میانگین و انحراف استاندارد نشان داده‌شده و با حروف بالانویس لاتین یکسان، نشان‌دهنده عدم اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد. در مقایسه میانگین‌ها از آزمون توکی در سطح خطای ۵% استفاده‌شده است.

جدول ۳. میانگین درصد بهبودی سوختگی با تیمارهای گوناگون در موش صحرایی

گروه / روز	اول	سوم	ششم	نهم	دوازدهم	پانزدهم	هجدهم	بیست و یکم
شاهد	۰۰۰	۲/۹۴±۱/۲۲^{b}	۱۲/۶۷±۷/۷۹^{b}	۳۶/۵۸± ۱۱/۹^{e}	۴۲/۱۱± ۱۱/۰۱^{d}	۵۹/۸۲± ۱۴/۰۰^{c}	۷۰/۶± ۱۳/۸۱^{c}	۷۸/۷۲± ۱۵/۱^{a}
پمادSSD	۰۰۰	۲/۶۷±۳/۴۳^{a}	۱۴/۱۹±۱/۴۸^{c}	۲۷/۸۹± ۱۸/۲۶^{b}	۲۵/۰۸۱± ۶/۹۳^{b}	۵۳/۶۵± ۲۲/۲۷^{a}	۶۵/۳۳± ۲/۵۴^{a}	۸۳/۰۲± ۸/۰^{b}
پماد زعفران ۸٪	۰۰۰	۶/۴۱±۳/۹۷^{d}	۲۱/۵۴ ±۱۳/۰۸^{e}	۳۴/۲۵± ۱/۸۴^{d}	۴۹/۸۳± ۱۱/۲۹^{e}	۶۴/۸۹± ۱۹/۹۳^{d}	۷۹/۷۴± ۱۹/۱۵^{d}	۸۷/۳۸± ۱۹/۶^{d}
پماد زعفران ۵٪	۰۰۰	۶/۶۳±۳/۸^{e}	۱۸/۲۲± ۱/۰۵^{d}	۳۱/۳۱± ۱/۱۶^{c}	۵۱/۶۲± ۱۷/۱^{c}	۸۲/۵۸± ۲۴/۸۰^{e}	۹۱/۸۳± ۱۴/۰۶^{e}	۱۰۰/۰۰± ۰/۰۰^{e}

میانگین و انحراف استاندارد نشان داده‌شده و با حروف بالانویس لاتین یکسان، نشان‌دهنده عدم اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد. در مقایسه میانگین‌ها از آزمون توکی در سطح خطای ۵% استفاده شده است.

بحث و نتیجه گیری

براساس نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر، سرعت بهبودی زخم در موش‌های صحرایی گروه زعفران پنج درصد بیشتر از زعفران هشت درصد و این دو سریع‌تر از پماد ۱٪ SSD بود. همچنین اسکار سوختگی در موش‌های صحرایی گروه‌های زعفران به وجود نیامد، درحالی‌که در گروه شاهد و گروه تجویز پماد ۱٪ SSD، اسکار کاملاً قابل‌مشاهده بود. گلبرگ گیاه زعفران حاوی فلاونوییدها، آنتوسیانین ها و تانن می‌باشد(۱۳). در مطالعات گوناگون خواص آنتی‌اکسیدانی و اثرات ضدالتهابی گلبرگ زعفران ثابت شده است که فلاونوییدها در زعفران بعنوان آنتی‌اکسیدان قوی به شمار می‌آیند (۲۱-۱۳). سوختگی‌ها و آسیب‌های مربوط به آن، یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر و ناتوانی در سراسر جهان است. بیماران علاوه بر سوختگی نیازمند بازتوانی، بازسازی و پشتیبانی‌های جسمی و روحی برای سال‌های طولانی می‌باشند (۴). در مطالعه حاضر خاصیت عصاره دورریزگلبرگ زعفران در ترمیم زخم ناشی از سوختگی درجه‌دو در موش صحرایی موردبررسی قرار گرفت و با اثر پماد ۱٪ SSD مقایسه گردید.

درمان با آنتی‌اکسیدان‌ها برای پیشگیری از آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن مؤثر است و داروهای آنتی‌اکسیدان از جمله عوامل مؤثر در درمان زخم‌ها می‌باشند. رادیکال‌های نیتریک اسید و مدیاتورهای التهابی نقش مهمی را در آسیب‌های حرارتی ایفا می‌کنند (۲۱).

در مطالعه‌ی تأثیر عصاره ریشه گیاه ابوخلسا بر زخم سوختگی، به‌رغم وجود مواد آنتی‌اکسیدان در ریشه گیاه، درروند بهبود زخم در مقایسه با سایر گروه‌های مطالعه، کم اثر بودن عصاره دیده شد (۴,۱۵, ۱). نتایج حاصل از پژوهش کنونی در خصوص تأثیر عصاره‌ی دورریز گلبرگ زعفران در زخم سوختگی نشان داد که مقادیر فراوان آنتی‌اکسیدان می‌تواند از عوامل مهم در بهبودی سریع زخم سوختگی درجه‌دوم، به شمار آید.

اثر ضدالتهابی ۱٪ SSD ممکن است به تأخیر در تشکیل دوباره اپی تلیزاسیون از اپیدرم منجر شود. از طرفی فرآورده‌های مبتنی بر نقره نمی‌توانند بین سلول‌های سالم و باکتری‌ها تبعیض قائل شوند (بهبود زخم‌ها) و نسبت به هر دو، به یک شیوه عمل می‌کنند؛ بنابراین شاید به‌این‌علت سرعت بهبودی در این گروه چشمگیر نبود (۲۲). از آنجائیکه پماد ۱٪ SSD دارای عوارض جانبی فراوانی ازجمله ایجاد مقاومت دارویی، سمیت کلیوی و لکوپنی نیز می باشد؛ لذا از این پماد موضعی نباید برای مدت طولانی در درمان زخم استفاده شود (۲۳).

پماد زعفران می‌تواند مدت اقامت بیماران سوختگی را به‌واسطه کاهش عفونت در بیمارستان کم کند و اسکار ناشی از زخم سوختگی را کاهش دهد (۲) ، کما اینکه در این پژوهش از زخم موش‌های تیمار شده در گروه‌های پماد زعفران هیچ‌گونه اسکاری بر جا نماند، درصورتی‌که در گروه مورد درمان با پماد ۱٪ SSD پس از بهبودی زخم، اسکار زخم سوختگی نیز دیده شد. در مطالعه حاضر نشان داده شد که پماد زعفران در مقایسه با پماد ۱٪ SSD، موجب بهبودی بیشتری در زخم سوختگی می شود. فرآیند اپیتلیوم سازی مجدد در حیوانات درمان شده با پماد زعفران به‌مراتب بهتر از۱٪ SSD بود. باوجود شواهدی مبنی براثر ضد میکروبی پماد (۱٪ SSD)، دلایل مستقیمی که حاکی از ترمیم زخم یا کاهش عفونت باشد، وجود ندارد (۱۶). در مطالعه حاضر نیز برای مقایسه شاخص‌های ترمیم زخم با گروه‌های دیگر از این پماد استفاده شد.

با توجه به نتایج امیدبخش حاصل از این پژوهش و تأثیر چشمگیر پماد زعفران ۵٪ در تسریع بهبودی زخم‌های ناشی از سوختگی، این پماد به‌عنوان یک داروی گیاهی درمان سوختگی پیشنهاد می‌شود تا در کارآزمایی های بالینی انسانی و مبتنی بر دستورالعمل‌های سازمان غذا و دارو، به صورت جامع‌تر مورد بررسی قرار گیرد تا بتواند وارد چرخه درمان شود. در این پژوهش، کارآیی آزمایشگاهی عصاره گلبرگ زعفران در مدل حیوانی به‌عنوان گام مقدماتی و ضروری کار مورد بررسی قرار گرفت که نتایج حاصله دال بر تأثیرات مثبت پماد تهیه‌شده بود. ایران با تولید ۹۰٪ زعفران دنیا، قطب تولید این گیاه به شمار می‌رود و در صورت طی فرآیندهای پژوهشی و فن آورانه دارویی، این گیاه بومی و بالاخص گلبرگ آن که عملاً محصول فرعی و حتی دورریز آن محسوب می‌شود، گام مهمی در زمینه درمان و بازتوانی بیماران و نیز شکوفایی فناورانه اقتصادی کشور طی خواهد شد.

منابع

1. Nikzad H, Atlasi MA, Naseri Esfahani AH, Naderian H, Nikzad M. Effect of Arnebia leaf on the healing process of rat's second degree burn. KAUMS Journal (FEYZ) 2010;14(2):99-106.

2. Khorasani G. Epidemiology and mortality of burns in the north of Iran. Res J Biol Sci 2007;2:519-22.

3. Poon VK, Burd A. In vitro cytotoxity of silver: implication for clinical wound care. Burns 2004;30(2):140-7.

4. Shokri S, Hemadi M, Aitken RJ. Transmission electron microscopy for the quantitative analysis of testis ultra structure. INTECH Open Access Publisher; 2012.

5. Assimopoulou AN, Sinakos Z, Papageorgiou VP. Radical scavenging activity of Crocus sativus L. extract and its bioactive constituents. Phytother Res 2005;19(11):997-1000.

6. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. Burns 2007;33(2):139-48.

7. Khorasani G, Hosseinimehr SJ, Zamani P, Ghasemi M, Ahmadi A. The effect of saffron (Crocus sativus) extract for healing of second-degree burn wounds in rats. Keio J Med 2008;57(4):190-5.

8. Klasen HJ. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. Burns 2000;26(2):131-8.

9. Fallah Hosseini H. The effect of silver sulfadiazine, bee pollen and Aloe vera creams against skin side effects induced by thiol mustard. Med Plants 2002;2:36-29.

10. Akhondzadeh Basti A, Moshiri E, Noorbala AA, Jamshidi AH, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Comparison of petal of Crocus sativus L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: a pilot double-blind randomized trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007;31(2):439-42.

11. Faramarzi H, Bagheri P, Mohammadi A, Hadizadeh E. Epidemiology of burn in Fars Province in 2009. Iranian Journal of Epidemiology 2012;8(2):54-64.

12. Premkumar K, Thirunavukkarasu C, Abraham SK, Santhiya ST, Ramesh A. Protective effect of saffron (Crocus sativus L.) aqueous extract against genetic damage induced by anti-tumor agents in mice. Hum Exp Toxicol 2006;25(2):79-84.

13. Hosseinzadeh H, Younesi HM. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Crocus sativus L. stigma and petal extracts in mice. BMC Pharmacol 2002;2:7.

14. Christodoulou E, Kadoglou NP, Kostomitsopoulos N, Valsami G. Saffron: a natural product with potential pharmaceutical applications. J Pharm Pharmacol 2015;67(12):1634-49.

15. Kanakis CD, Tarantilis PA, Tajmir-Riahi HA, Polissiou MG. Crocetin, dimethylcrocetin, and safranal bind human serum albumin: stability and antioxidative properties. J Agric Food Chem 2007;55(3):970-7.

16. Keyhani E, Ghamsari L, Keyhani J, Hadizadeh M. Antioxidant enzymes during hypoxia-anoxia signaling events in Crocus sativus L. corm. Ann N Y Acad Sci 2006;1091:65-75.

17. Mzabri I, Addi M, Berrichi A. Traditional and modern uses of saffron (Crocus sativus). Cosmetics 2019;6(4):63.

18. Ochiai T, Shimeno H, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M, Tanaka H, Shoyama Y, Toda A, Eyanagi R, Soeda S. Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo. Biochim Biophys Acta 2007;1770(4):578-84.

19. Pandita D. Saffron (Crocus sativus L.): Phytochemistry, therapeutic significance and omics-based biology. InMedicinal and Aromatic Plants 2021; 325-396.

20. Salhi N, Bouyahya A, Fettach S, Zellou A, Cherrah Y. Ethnopharmacological study of medicinal plants used in the treatment of skin burns in occidental Morocco (area of Rabat). South African journal of botany 2019;121:128-42.

21. Yang R, Tan X, Thomas AM, Shen J, Qureshi N, Morrison DC, et al. Crocetin inhibits mRNA expression for tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and inducible nitric oxide synthase in hemorrhagic shock. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006;30(4):297-301.

22. Vloemans AF, Soesman AM, Suijker M, Kreis RW, Middelkoop E. A randomised clinical trial comparing a hydrocolloid-derived dressing and glycerol preserved allograft skin in the management of partial thickness burns. Burns 2003;29(7):702-10.

23. Çakir B, Yeğen BC. Systemic responses to burn injury. Turkish Journal of Medical Sciences 2004;34(4):215-26.