

کارآیی دورریز گلبرگ زعفران در درمان سوختگی در موشهای صحرایی نر

چکیده

زمینه: مواد طبیعی و گیاهی از دیرباز در درمان سوختگی مورد استفاده قرار می‌گیرد و در سال‌های اخیر توجه به آنها بیشتر شده است. سوختگی و اقدامات درمانی، مراقبت و بازتوانی مرتبط با آن، علاوه بر تحمیل هزینه‌های متعدد و فراوان بر بیمار، خانواده و نظام سلامت هنوز هم در زمره چالش‌های 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 ۱٪ SSD؛ تیمار با پماد عصاره ۸٪ زعفران؛ و تیمار با پماد عصاره ۵٪ زعفران تقسیم شدند. سوختگی بر اساس روش استاندارد در پشت همه موش‌ها ایجاد شد. اندازه زخم در دوره ۲۱ روزه در گروه‌های مختلف اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: بیشترین بهبودی به ترتیب در گروه‌های زعفران ۵٪، ۸٪، پماد SSD و گروه شاهد مشاهده شد. همچنین اسکار سوختگی در موش‌های 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

منیژه حسینی راد^۱، کوثر عبدیان^۲، زهرا اسکندری^۳، اردشیر معیری^{۴*}

^۱ استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشگاه فرهنگیان ایلام، ایلام، ایران.

^۲ دانشجوی کارشناسی روانشناسی، دانشگاه آزاد ایلام، ایلام، ایران.

^۳ دانشجوی کارشناسی مهندسی نرم افزار، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران.

^۴ 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

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 به صورت ۵٪ و ۸٪ به دست آید (۱۱).

۲۴ سر موش صحرائی نر هشت هفته‌ای 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 میلی گرم 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 به صورت تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی بشرح زیر تقسیم شدند: (۱) شاهد (بدون تیمار)؛ (۲) تیمار با پماد ۱٪ SSD؛ (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:

$$X = \frac{\text{طول یا سطح زخم در روز } X}{\text{طول یا سطح زخم در روز صفر}} \times 100$$

$$100 - X = \text{درصد اندازه‌ی زخم در روز } X = \text{درصد بهبودی در روز } X$$

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 از جمله استفاده از حداقل نمونه لازم، توجه به تغذیه و رفاه و ... رعایت گردید.

یافته‌ها

درصد بهبودی تمام گروه‌های مورد مطالعه از روز اول تا بیست و یکم روند افزایشی داشت به‌نحوی که در گروه زعفران ۵٪ در روز پانزدهم ۸۰٪، هجدهم ۹۱٪، و در روز پایانی (بیست و یکم) ۱۰۰٪ بهبودی دیده شد. در صورتی که 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

بسیاری از بیماران سوختگی حرارتی، بین ۸ تا ۳۰ روز نیازمند بستری در بیمارستان می‌باشند (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 پادزیست‌ها 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 سیلورسولفادیاژین (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 می‌شود، علاوه بر درم و اپیدرم، لایه‌های زیرپوستی نیز آسیب می‌بینند. پماد سیلور سولفادیاژین (SSD) 1% Silver Sulfadiazine 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 کروستین، کروسین، پیکروکروسین، β کاروتن و سافرانال است که دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی فعال می‌باشند (۸-۶). انتشار واسطه‌های التهابی مانند اینترلوکین‌ها، TNF، IL و گونه‌های اکسیژن فعال در بیماران با سوختگی افزایش می‌یابد (۵). همچنین اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی زعفران در 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



شکل ۲. روند بهبود زخم در روزها و گروههای مختلف

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). در مجموع 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 ($P < 0.05$).



شکل ۱. ایجاد زخم در روز اول در 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±۰/۱۳ ^e	۰/۵±۰/۴۱ ^d
پماد SSD		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±۰/۳۱ ^b	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	۰/۰±۰/۰ ^a

میانگین و انحراف استاندارد نشان داده شده 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.

جدول ۲. میانگین وزن (g) 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
پماد SSD		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±۹۷/۰ ^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 داده شده 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.

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		۰۰	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
پماد SSD		۰۰	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٪		۰۰	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٪		۰۰	۶/۶۳±۳/۸ ^e	۱۸/۲۲±۱/۰۵ ^d	۳۱/۳۱±۱/۱۶ ^c	۵۱/۶۲±۱۷/۱ ^c	۸۲/۵۸±۲۴/۸ ^e	۹۱/۸۳±۱۴/۰۶ ^e	۱۰۰/۰±۰/۰ ^e

میانگین و انحراف استاندارد نشان داده شده 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.

زخم‌ها) و نسبت به هر دو، به یک شیوه عمل می‌کنند؛ بنابراین شاید به این علت سرعت بهبودی در این گروه چشمگیر نبود (۲۲). از آنجائیکه پماد ۱٪ SSD دارای عوارض جانبی فراوانی از جمله ایجاد مقاومت دارویی، سمیت کلیوی و لکونی نیز می‌باشد؛ لذا از این پماد موضعی نباید برای مدت طولانی در درمان زخم استفاده شود (۳۳).

پماد زعفران می‌تواند مدت اقامت بیماران سوختگی را به واسطه 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، در صورتی که 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 می‌شود. فرآیند اپیتلیوم سازی مجدد در حیوانات درمان شده با پماد زعفران به مراتب بهتر از ۱٪ SSD بود. با وجود شواهدی مبنی بر اثر 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 به عنوان یک داروی گیاهی درمان سوختگی پیشنهاد می‌شود تا در کارآزمایی‌های 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، کارایی آزمایشگاهی عصاره گلبرگ زعفران در مدل حیوانی به عنوان گام مقدماتی و ضروری کار مورد بررسی قرار گرفت که نتایج حاصله دال بر تأثیرات مثبت پماد تهیه شده 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 بالخصوص 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.

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، در حالی که در گروه شاهد و گروه تجویز پماد ۱٪ SSD، اسکار کاملاً قابل مشاهده بود. گلبرگ گیاه زعفران حاوی فلاونوئیدها، آنتوسیانین‌ها و تانن می‌باشد (۱۳). در مطالعات گوناگون خواص آنتی‌اکسیدانی و اثرات ضدالتهابی گلبرگ زعفران ثابت شده است که فلاونوئیدها 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 دورریز گلبرگ زعفران در ترمیم زخم ناشی از سوختگی درجه دو در موش صحرایی مورد بررسی 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 مطالعه تأثیر عصاره ریشه گیاه ابوخلسا بر زخم سوختگی، به رغم وجود مواد آنتی‌اکسیدان در ریشه گیاه، در روند بهبود زخم در مقایسه با سایر گروه‌های مطالعه، کم اثر بودن عصاره دیده شد (۱، ۴، ۱۵). نتایج حاصل از پژوهش کنونی در خصوص تأثیر عصاره دورریز گلبرگ زعفران در زخم سوختگی نشان داد که مقادیر فراوان آنتی‌اکسیدان می‌تواند از عوامل مهم در بهبودی سریع زخم سوختگی درجه دوم، به شمار آید.

اثر ضدالتهابی ۱٪ SSD ممکن است به تأخیر در تشکیل دوباره ایی تلیزاسیون از اپیدرم منجر شود. از طرفی فرآورده‌های مبتنی بر نقره نمی‌توانند بین سلول‌های سالم و باکتری‌ها تبعیض قائل شوند (بهبود

منابع

- 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.
- Khorasani G. Epidemiology and mortality of burns in the north of Iran. Res J Biol Sci 2007;2:519-22.
- Poon VK, Burd A. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. Burns 2004;30(2):140-7.
- Shokri S, Hemadi M, Aitken RJ. Transmission electron microscopy for the quantitative analysis of testis ultra structure. INTECH Open Access Publisher; 2012.
- 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.
- 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.
- 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. *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. In *Medicinal 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.