

# بررسی تأثیر کپسول خوراکی زعفران بر شدت درد فاز فعال مرحله اول زایمان

صدیقه اظهري<sup>۱</sup>، صدیقه احمدی<sup>۲\*</sup>، دکتر حسن رخشنده<sup>۳</sup>،  
دکتر حوریه جعفرزاده<sup>۴</sup>، سیدرضا مظلوم<sup>۵</sup>

۱. مربی گروه مامایی، مرکز تحقیقات مراقبت مبتنی بر شواهد، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، مشهد، ایران.
۵. مربی گروه پرستاری، مرکز تحقیقات مراقبت مبتنی بر شواهد، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۵/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۷/۱

## خلاصه

**مقدمه:** برای بسیاری از زنان، زایمان به عنوان دردناک ترین تجربه در سراسر زندگی باقی می ماند و مهم ترین دلیل درخواست مادران برای زایمان سزارین، ترس از درد زایمان طبیعی است. تأثیر زعفران و مواد مؤثره آن در درمان انواع مختلف درد های نورولوژیک و التهابی نشان داده شده است اما اثر آن بر درد زایمان بررسی نشده است. لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر کپسول خوراکی زعفران بر شدت درد فاز فعال مرحله اول زایمان انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی سه سو نآگاه در سال ۹۳-۱۳۹۲ بر روی ۶۰ زن نخست زای واجد شرایط مطالعه در بیمارستان ۱۷ شهریور مشهد انجام شد. افراد به طور تصادفی در دو گروه مداخله (مصرف کپسول ۲۵۰ میلی گرم زعفران) و کنترل (مصرف کپسول دارونما) قرار گرفتند. با شروع فاز فعال زایمان، یک عدد از کپسول های مورد نظر (زعفران یا دارونما که با کد مشخص شده) توسط واحد پژوهش مصرف شد. شدت درد یک بار در ابتدای مطالعه و سپس هر یک ساعت تا پایان فاز فعال مرحله اول زایمان با مقیاس دیداری درد، اندازه گیری شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون های کای اسکوتر، تی مستقل، من ویتنی و تحلیل واریانس انجام شد. سطح معناداری p کمتر از ۰/۵ در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** میانگین شدت درد کلی در گروه مصرف کننده زعفران  $۸/۴ \pm ۸/۵$  و در گروه دارونما  $۹/۲ \pm ۹/۴$  بود که تفاوت معناداری داشت ( $p < ۰/۰۰۱$ ). میانگین نمره اضطراب قبل از مداخله در گروه مصرف کننده زعفران نسبت به گروه دارونما تفاوت معناداری نداشت ( $p = ۰/۸۲۴$ ). در هیچ یک از واحدهای پژوهش در دو گروه، عارضه مادری و نوزادی مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** با توجه به کاهش ۱۱/۸ درصدی شدت درد زنان نخست زای مصرف کننده کپسول زعفران و عدم بروز هر گونه عارضه ناشی از مصرف آن، از این ماده می توان به عنوان یک مسکن خفیف در زایمان استفاده کرد.

**کلمات کلیدی:** زایمان، زعفران، شدت درد

\* نویسنده مسئول مکاتبات: صدیقه احمدی؛ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن:

۰۵۱-۳۸۴۱۲۰۶۹؛ پست الکترونیک: Ahmadsedigh64@gmail.com

## مقدمه

درد، تجربه حسی ناخوشایندی است که کنترل و تسکین آن، یکی از اجزاء مهم مراقبت های بهداشتی را تشکیل می دهد (۱، ۳). درد زایمان یکی از شدیدترین انواع شناخته شده درد است که با وجود استفاده از راه های مختلف تسکین درد، همچنان به عنوان یکی از معضلات بهداشتی درمانی اغلب کشورها باقی مانده است (۲، ۳). برای اغلب زنان نخست زاء، درد ناشی از انقباضات رحمی اکثراً از حد انتظار فراتر می رود و برای بسیاری از زنان، درد زایمان و زایمان به عنوان دردناک ترین تجربه در سراسر زندگی باقی می ماند (۳). درد بیش از حد در مادر باعث تشدید ترس و اضطراب در هنگام زایمان، تحریک سیستم اعصاب سمپاتیک و افزایش آزاد شدن اپی نفرین، نور اپی نفرین و کورتیزول و در نهایت منجر به کند شدن سیر زایمان و افزایش عوارض جنینی و نوزادی می شود (۴، ۵). درد زایمان از مهم ترین عوامل سوق دهنده زنان باردار به سوی زایمان سزارین است و ترس غیر عادی از درد زایمان به عنوان اندیکاسیون جدیدی برای زایمان سزارین درآمده است (۶) که علاوه بر عوارض مادری و نوزادی، نیازمند امکانات تخصصی تر و هزینه بیشتر می باشد (۷). آمار سزارین در دهه گذشته در بسیاری از مناطق ایران و جهان افزایش قابل توجهی داشته است (۸). بر اساس مطالعه محمدبیگی و همکاران (۲۰۰۹) در ایران، ۶۵-۵۰ درصد زایمان ها به شیوه سزارین انجام می شود (۹). در مطالعه بدیعی اول و همکاران (۲۰۱۳)، شیوع کلی زایمان سزارین در استان خراسان رضوی ۵۲ درصد بود (۱۰). میزان مورد انتظار زایمان سزارین طبق توصیه سازمان جهانی بهداشت برای سال ۲۰۱۰، حداکثر تا ۱۵ درصد قابل توجیه است (۸، ۹)، بنابراین میزان سزارین در ایران و در استان خراسان رضوی، ۳-۴ برابر حد استاندارد جهانی می باشد.

در مطالعه نشاط و همکار (۲۰۱۰) در مشهد بیشترین دلیل تمایل مادران به زایمان سزارین (۵۹٪)، ترس از درد زایمان بود (۱۱). نگهبان و همکاران (۲۰۰۶) نیز گزارش کردند که ۹۳ درصد زنان باردار از زایمان

می ترسند و بیش ترین دلیل ترس از زایمان، ترس از درد آن (۶۸/۳٪) می باشد (۱۲).

امروزه روش های دارویی گوناگون بی دردی برای کاهش درد زایمان استفاده می شود که همگی با موربیدیت و حتی مرگ و میر بیمار ارتباط دارند (۳، ۱۳). از جمله داروهای مورد استفاده، مخدرهای سیستمیک می باشد که به طور رایج جهت کاهش درد زایمان استفاده می شوند. این داروها در کنار آثار ضد دردی، باعث تهوع، استفراغ و خواب آلودگی مادر و دپرسیون تنفسی نوزاد در زمان تولد، خواب آلودگی و اشکال در شیردهی می شوند (۱۴).

همچنین در مادرانی که با فاصله کمی از زایمان، داروی بی دردی دریافت می کنند، توانایی زور زدن فعال در هنگام زایمان کاهش می یابد و این امر، خود منجر به مداخلات و عوارض بعدی در مادر و نوزاد می شود. بنابراین جستجو برای یافتن دارویی که بتواند با عوارض جانبی کمتر، اثرات ضد درد، شادی آور و آرام بخش داشته باشد، می تواند یک آرمان در علم مامایی باشد. با توجه به مطالعات امروزه بر روی گیاهان دارویی مختلف در کاهش درد زایمان و همچنین کاربردهای فراوان این گیاهان در طب سنتی، به نظر می رسد این داروها بتوانند جایگزین مناسبی در این زمینه باشند. از جمله این گیاهان، زعفران می باشد که در طب سنتی و مطالعات امروزی به اثرات مسکن و ضد دردی آن بسیار اشاره شده است (۱۵).

"کراکوس ساتیووس"<sup>۱</sup> گیاهی از خانواده زنبقیان می باشد که به نام "زعفران" معروف است. مهم ترین اجزاء سازنده کلالة زعفران شامل کروسین، کروسیتین<sup>۲</sup>، آلفا کاروتن<sup>۳</sup>، آنتوسیانین<sup>۴</sup>، لیکوپن<sup>۵</sup>، زیگزانتین<sup>۶</sup>، تانن<sup>۷</sup>، منوترپن آلدهیدها<sup>۸</sup> (مانند

<sup>1</sup> crocus sativus

<sup>2</sup> crocetin

<sup>3</sup> a-carotene

<sup>4</sup> anthocyanins

<sup>5</sup> lycopene

<sup>6</sup> zeaxanthin

<sup>7</sup> tanen

<sup>8</sup> monoterpene aldehydes

درد عصاره زعفران در دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم قابل مقایسه با اثر ضد درد سولفات مورفین در دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم بود (۳۶). در مطالعه آقاحسینی و همکاران (۲۰۰۸) تجویز کپسول ۳۰ میلی گرمی زعفران ۲ بار در روز در دو سیکل قاعدگی، باعث تخفیف علائم سندرم قبل از قاعدگی شد و از نظر عوارض جانبی بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد (۲۷). در مطالعه زینلی و همکاران (۲۰۰۹) تجویز عصاره های مختلف زعفران به موش باردار با تحریک انقباضات رحمی، منجر به زایمان زودرس در موش شد (۳۷). ابوعلی سینا در کتاب "قانون" از زعفران به عنوان یک داروی نشاط آور و آرام بخش یاد می کند و بیان می دارد که زعفران به صورت خوراکی برای زنانی که از درد زایمان رنج می بردند، جهت تسهیل زایمان استفاده می شده است (۱۸، ۳۸). با وجود اینکه تاکنون مطالعات زیادی بر روی گیاهان دارویی صورت گرفته است، اما بر روی زعفران به عنوان گیاه بومی ایران که خواص ارزشمند آن در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است، مطالعه ای که در امر زایمان بر روی انسان انجام شده باشد، مشاهده نشد، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر مصرف خوراکی زعفران بر شدت درد زایمان انجام شد.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده سه سو ناآگاه در سال ۹۳-۱۳۹۲ بر روی ۶۰ زن بارداری که با درد زایمان به واحد زایشگاه بیمارستان ۱۷ شهریور مشهد مراجعه کرده و واجد شرایط مطالعه بودند، انجام شد. حجم نمونه بر اساس مطالعه مقدماتی بر روی ۲۰ نفر از واحدهای پژوهش، با درجه اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪ و با استفاده از فرمول مقایسه میانگین ها، ۳۰ نفر در هر گروه تعیین شد.

زعفران استاندارد خریداری شده از شرکت نوین زعفران مشهد زیر نظر مشاور داروساز، به صورت کپسول های حاوی ۲۵۰ میلی گرم پودر کلالة خشک شده زعفران تهیه شد. کپسول های دارونما نیز حاوی ۲۵۰ میلی گرم ماده بی اثر بود که زیر نظر داروساز تهیه شد.

پیکروکروسین<sup>۱</sup> و سافرانال<sup>۲</sup>، منوتروپنویید<sup>۳</sup>، ایزوفرون ایزوفرون<sup>۴</sup> و فلاونوئیدها<sup>۵</sup> می باشد. ترکیباتی از زعفران که واجد اثرات فارماکولوژیک می باشند، مواد تلخی هستند که از سافرانال و پیگمان های مربوط به کاروتنویید کروسین مشتق می شوند (۱۵-۱۷).

زعفران در گذشته جهت برطرف کردن گرفتگی های عضلانی، اختلالات قاعدگی و همچنین به عنوان آرام بخش، مسکن و ضد درد، محرک جنسی، ضد افسردگی، ضد التهاب، پایان دادن به بارداری، خونریزی شدید بعد از زایمان، آنتی باکتریال و ضد سرطان استفاده می شده است (۱۸-۲۰). در مطالعات امروزه نیز بسیاری از کاربردهای دارویی زعفران از جمله آثار ضد آلزایمر<sup>۶</sup>، ضد التهاب، ضد تشنج (۲۱، ۲۲)، ضد افسردگی (۲۳-۲۶)، درمان سرطان (۲۱)، بهبود سندرم پیش از قاعدگی (۲۷)، دیسمنوره (۲۸، ۲۹)، پس درد زایمان (۳۰) و خواص ضد درد (۳۱-۳۵) آن مورد بررسی قرار گرفته است. زعفران و مواد مؤثره آن، تأثیر مفیدی در درمان انواع مختلف دردهای نورولوژیک<sup>۷</sup> داشته و دارای آثار مسکن و خواب آور می باشد (۳۱). مطالعه امین و همکار (۲۰۱۲) نشان داد که عصاره آبی و الکلی زعفران می توانند در درمان انواع مختلف دردهای نوروپاتیک استفاده شوند (۳۵). شمس و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند تجویز عصاره زعفران به موش آزمایشگاهی قادر به القاء بی دردی می باشد (۳۳). در مطالعه نصری و همکاران (۲۰۱۱)، تجویز عصاره اتانولی زعفران در موش آزمایشگاهی با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم در فاز حاد و در دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم در فاز مزمن درد ناشی از تست فرمالین، اثر ضد درد را نشان داد (۳۴). در مطالعه وحیدی و همکاران (۲۰۰۷)، تزریق داخل صفاقی عصاره زعفران به موش در آزمایش فرمالین، شدت درد را در مرحله مزمن کاهش داد؛ به گونه ای که اثر ضد

<sup>1</sup> picrocrocine

<sup>2</sup> saffranal

<sup>3</sup> monoterpenoids

<sup>4</sup> isophorones

<sup>5</sup> flavonoids

<sup>6</sup> anti Alzheimer

<sup>7</sup> neurologic

نمونه گیری به روش آسان از بین مراجعین به محیط پژوهش در زمان حضور پژوهشگر انجام شد. تخصیص واحدهای پژوهش به دو گروه کپسول زعفران و پلاسبو به صورت تصادفی از طریق برداشتن یکی از کدهای یک تا دو در مورد هر نمونه واجد شرایط صورت گرفت. واحد های پژوهش زنان نخست زایی بودند که دارای انقباضات خودبخود رحمی و دیلاتاسیون ۳-۴ سانتی متر دهانه رحم، محدوده سنی ۱۸-۳۵ سال، شاخص توده بدنی ۳۰-۱۹/۵ کیلوگرم بر متر مربع، سن بارداری ۳۷-۴۲ هفته کامل (بر اساس سونوگرافی سه ماهه اول یا اولین روز آخرین قاعدگی در صورت دقیق بودن)، بارداری تک قلو و نمایش سفالیک جنین بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: مصرف هر گونه داروی گیاهی طی ۴۸ ساعت قبل از شروع مطالعه، اعتیاد یا استفاده از انواع دخانیات و مشروبات الکلی، ابتلاء به عوارض بارداری (پره اکلامپسی، خونریزی حین بارداری، تهدید به سقط، پارگی پیش از موعد پرده های جنینی بیشتر از ۱۲ ساعت قبل از پذیرش مادر)، سابقه یا ابتلاء به هر گونه بیماری سیستمیک (دیابت، فشارخون بالا، بیماری قلبی، کلیوی و ...)، سابقه یا ابتلاء به بیماری های روانی، مشکلات گفتاری، شنیداری و ذهنی، عدم تناسب سر جنین با لگن مادر، وزن تخمینی جنین کمتر از ۲۵۰۰ گرم و بیشتر از ۴۰۰۰ گرم (بر اساس قانون جانسون)، اختلالات ضربان قلب جنین، وجود هرگونه ناهنجاری در جنین (بر اساس تشخیص سونوگرافی)، وجود مشکلات مامایی (سابقه ناباروری و بارداری با روش های کمک باروری، خونریزی مهملی بیش از علامت زایمانی، جفت سرراهی، جدا شدن زودرس جفت، پلی هیدروآمیوس و الیگوهیدروآمیوس)، چندقلویی، سابقه جراحی روی رحم، دهانه رحم و مجرای زایمانی، وجود اندیکاسیون سزارین و حساسیت به زعفران بود.

معیارهای خروج در حین مطالعه شامل: انصراف زائو از ادامه شرکت در مطالعه، علائم زجر جنین (تاکسی کاردی، برادی کاردی، افت دیررس، افت های متغیر شدید ضربان قلب جنین، دفع مکنیوم)، اختلال در سیر زایمان (بر اساس پارتوگراف زایمانی موجود در پروتکل وزارت بهداشت)، دکولمان، خونریزی بیش از

علامت زایمانی، استفاده از روش های تسکین درد دارویی، استفاده از تقویت دارویی در مرحله اول زایمان و نیاز به سزارین اورژانس بود.

ابزار مورد استفاده در این مطالعه شامل فرم مصاحبه شماره ۱، فرم معاینه و مشاهده شماره ۱ و ۲ (انتخاب واحد پژوهش، اطلاعات حاصل از معاینه مهملی و معاینه لگن، مشخصات فردی، سابقه مامایی، فرم مراقبت از مادر طی مرحله اول، دوم و سوم زایمان، اطلاعات مربوط به زایمان و نوزاد، فرم پارتوگراف زایمانی)، مقیاس تطابق دیداری درد، مقیاس تطابق دیداری اضطراب، سونیکید، ساعت ثانیه شمار، دستگاه فشارسنج و دماسنج طبی بود.

مقیاس تطابق دیداری درد و اضطراب، یک خط ۱۰۰ میلی متری است که ابتدا و انتهای آن با اعداد صفر و ۱۰۰ مشخص شده است؛ به گونه ای که عدد صفر، نشان دهنده عدم وجود درد یا اضطراب و عدد ۱۰۰ معادل شدید ترین درد یا اضطراب می باشد. روایی و پایایی این مقیاس ها در مطالعات مختلف، از جمله مطالعه اظهري و همکاران (۱۳۹۱) تأیید شده است (۳۹). در پژوهش حاضر نیز پایایی با ضریب پایایی  $I=0/81$  تأیید شد. جهت تعیین روایی فرم های مصاحبه و فرم های معاینه و مشاهده شماره ۱ و ۲ از روش اعتبار محتوا استفاده شد؛ بدین ترتیب که فرم ها پس از مطالعه جدیدترین کتب و مقالات مرتبط تهیه و در اختیار ۱۰ نفر از اعضاء هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد قرار گرفت و پس از لحاظ نظرات ایشان و اصلاح نهایی، مورد استفاده قرار گرفت. فرم پارتوگراف زایمانی، ابزاری روا جهت کنترل پیشرفت زایمان و مورد تأیید وزارت بهداشت می باشد. پایایی فرم های مصاحبه و فرم های معاینه و مشاهده شماره ۱ و ۲، از طریق توافق ارزیابان تعیین شد؛ بدین ترتیب که در مطالعه مقدماتی که بر روی ۱۰ نفر از واحدهای پژوهش انجام شد، فرم ها همزمان توسط پژوهشگر و فردی که از نظر علمی هم رتبه او بود به طور جداگانه تکمیل شد و با ضریب همبستگی  $I=0/83$  و  $I=0/87$  و  $I=0/91$  تأیید شد.

پژوهشگر پس از کسب مجوز کتبی از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد به شماره ۹۱۱۱۸۴/۳/۴۵

و اخذ معرفی نامه کتبی از دانشکده پرستاری و مامایی مشهد و ارائه آن به ریاست محترم بیمارستان ۱۷ شهریور مشهد و نیز مسئول محترم بخش زایشگاه این بیمارستان، نمونه گیری را آغاز کرد. پس از توضیح مختصر در مورد مطالعه و روش کار به مادر و تکمیل فرم رضایت کتبی شرکت در مطالعه توسط مادر، پژوهشگر فرم های مربوط به معیارهای ورود و خروج را تکمیل کرد. به منظور تعیین شدت درد واحد پژوهش قبل از مداخله (ابتدای فاز فعال مرحله اول زایمان)، فرم مقیاس تطابق دیداری درد در اختیار واحد پژوهش قرار داده شد و از وی خواسته شد شدت دردی که احساس می کند را بر روی خطی که در فرم مربوطه ترسیم شده بود، علامت بزند. اضطراب قبل از مداخله نیز در همین زمان با استفاده از مقیاس تطابق دیداری اضطراب اندازه گیری شد. پس از ورود مادر به اتاق لیبر، راه وریدی جهت مادر برقرار شد، سپس یک عدد از کپسول های مورد نظر (زعفران یا پلاسبو که با کد مشخص شده بود)، توسط پژوهشگر به واحد پژوهش جهت مصرف خوراکی داده شد. شدت درد هر یک ساعت تا پایان فاز فعال مرحله اول زایمان و با استفاده از مقیاس دیداری درد توسط پژوهشگر اندازه گیری شد. کد های مربوط به کپسول های دارونما و زعفران، تنها برای شرکت سازنده دارو مشخص بود و واحد پژوهش، پژوهشگر و فردی که تجزیه و تحلیل آماری را انجام می داد، از کدها بی اطلاع بودند. بدین ترتیب سه سوکور بودن مطالعه حفظ شد.

الگوی انقباضات رحمی (شدت و تکرار و مدت انقباضات)، با دستگاه توکودینامومتر که هر ۳۰ دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه بر روی قله رحم مادر (از روی شکم مادر) قرار داده می شد و همچنین از طریق لمس قله رحم با دست، تعیین و در فرم مربوطه ثبت شد. معاینه واژینال هر ۲ ساعت و نیز با توجه به شرایط هر مادر (طول و شدت انقباضات رحمی و ...)، توسط پژوهشگر صورت می گرفت. کنترل علائم حیاتی مادر، صدای قلب جنین و انقباضات رحم نیز بر اساس پروتکل وزارت بهداشت در بیمارستان های دوستدار مادر (۴۰)، به ترتیب هر یک ساعت، هر ۱۵ دقیقه و هر ۳۰ دقیقه

توسط پژوهشگر انجام شد. تکرار دوز دارو با در نظر داشتن عوارض جانبی احتمالی دارو، الگوی انقباضات رحمی<sup>۱</sup>، الگوی ضربان قلب جنین و علائم حیاتی مادر، هر ۲ ساعت و حداکثر تا ۳ دوز انجام شد. در صورت نیاز به تسکین درد هر کدام از واحدهای پژوهش با هر یک از روش های دارویی کاهش درد، بی دردی دارویی طبق نظر مشاور زنان انجام شده و واحد پژوهش از مطالعه خارج می شد. همچنین در صورت پیشرفت نامناسب زایمان (بر اساس پارتوگراف زایمانی)، مداخله بر اساس پروتکل وزارت بهداشت در مورد بیمارستان های دوستدار مادر صورت می گرفت. تمام اطلاعات مربوط به سیر لیبر و زایمان در فرم های مصاحبه، معاینه و مشاهده توسط پژوهشگر تکمیل و ثبت شد. پس از انجام کامل تجزیه و تحلیل، کدهای مربوط به زعفران و پلاسبو از شرکت سازنده اخذ شد. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵)، روش های آمار توصیفی شامل شاخص های میانگین و انحراف معیار و روش های آمار تحلیلی شامل آزمون های کای اسکوئر، تی مستقل، من ویتنی و تحلیل واریانس انجام مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت تأیید برخورداری متغیرهای کمی مطالعه از توزیع طبیعی از آزمون های کولموگروف - اسمیرنوف و شپیرو ویلک استفاده شد. در آزمون های آماری انجام شده ضریب اطمینان ۹۵٪ مد نظر قرار گرفت. سطح معناداری p کمتر از ۰/۵ در نظر گرفته شد.

### یافته ها

جهت تعیین توزیع متغیرهای کمی از آزمون های کلموگروف - اسمیرنوف و شپیرو ویلک استفاده شد و در ادامه با توجه به نرمال یا غیر نرمال بودن توزیع هر متغیر، آزمون های مربوطه انجام شد.

اکثر واحد های پژوهش (۶۵٪) در محدوده سنی ۲۵-۱۸ سال (میانگین سنی  $4/7 \pm 2/3$ )، دارای تحصیلات

<sup>۱</sup> انقباضات از شروع فاز فعال تا دیلاتاسیون ۷ سانتی متر دهانه رحم، هر ۳-۲ دقیقه، با طول مدت ۶۰-۵۰ ثانیه، در دیلاتاسیون ۱۰-۸ سانتی متر دهانه رحم انقباضات هر ۳-۲ دقیقه، با طول مدت ۹۰-۶۰ ثانیه.

نمره درد، اضطراب، خستگی و گرسنگی در شروع مطالعه، وضعیت های قرارگیری مادر در طول فاز فعال، مقدار انجام ماساژ و طب فشاری همگن بودند ( $p > 0.05$ ) (جدول ۱). در مرحله پس از مداخله، میانگین نمره شدت درد در گروه زعفران به صورت معنی داری کمتر از گروه دارونما بود ( $p < 0.001$ ) (جدول ۲).

متوسطه ( $0.56/7$ )، خانه دار ( $0.98/3$ ) و شهرنشین ( $0.95$ ) بودند. بر اساس آزمون های آماری کای دو و تی مستقل، دو گروه از نظر این متغیرها و نیز متغیرهای شغل، شاخص توده بدنی، میزان درآمد ماهیانه، سن بارداری، تعداد مراقبت های دوران بارداری و تعداد جلسات شرکت در کلاس های آمادگی برای زایمان اختلاف معناداری نداشتند و همگن بودند ( $p > 0.05$ ). همچنین دو گروه از نظر متغیرهای مداخله گر مانند

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار نمره های درد، اضطراب، خستگی، وضعیت های مادر و طب فشاری به تفکیک دو گروه مصرف کننده زعفران و دارونما

متغیر	گروه		سطح معنی داری*
	زعفران (۳۰ نفر)	دارونما (۳۰ نفر)	
نمره درد بدو پژوهش	۶۸/۰±۱۵/۱	۶۹/۶±۱۱/۹	۰/۶۴۵
نمره اضطراب بدو پژوهش	۷۴/۱۳±۲۲/۷	۷۲/۹±۲۰/۰	۰/۸۲۴
نمره خستگی بدو پژوهش	۲۶/۹۳±۳۸/۸	۴۵/۶±۳۲/۴	۰/۳۸۲
نمره گرسنگی بدو پژوهش	۱۲/۸±۱۵/۰	۱۶/۳±۱۸/۶	۰/۳۴۶
مدت قرارگیری در وضعیت های قائم (دقیقه)	۴۱/۵±۵/۱	۳۹/۹±۳/۲	۰/۲۸۱
مدت قرارگیری در وضعیت های افقی (دقیقه)	۱۸/۴±۶/۰	۲۰/۰±۴/۴	۰/۲۳۷
مدت انجام ماساژ (دقیقه)	۴/۵±۱۳/۸	۳/۶±۱۱/۸	۰/۰۶۶
مدت انجام طب فشاری (دقیقه)	۲/۹±۹/۸	۳/۷±۱۰/۶	۰/۴۰۲

\* آزمون تی مستقل

جدول ۲- مقایسه میانگین و انحراف معیار شدت درد کلی به تفکیک دو گروه مصرف کننده زعفران و دارونما

متغیر	زعفران		دارونما		آزمون تی تست
	میانگین ± انحراف معیار	تعداد	میانگین ± انحراف معیار	تعداد	
شدت درد	۸۵/۹±۸/۴	۳۰	۹۷/۴±۲/۹	۳۰	$t = -0.07$ $p < 0.001$

آزمون آنالیز واریانس دو طرفه، فاکتور اضطراب قبل از مداخله، به طور مستقل اثر آماری معناداری بر شدت درد نداشت ( $p = 0.810$ ). همچنین این متغیر به صورت متقابل با گروه نیز بر شدت درد تأثیر معناداری نداشت ( $p = 0.130$ ).

دو گروه از نظر اطلاعات مربوط به نوزاد تفاوت معناداری نداشتند. میانگین وزن نوزادان در گروه مصرف کننده زعفران  $3185/0 \pm 264/6$  گرم بود. میانگین دور سر نوزادان در گروه مصرف کننده زعفران  $34/7 \pm 1/7$  سانتیمتر و در گروه دارونما  $34/9 \pm 0/9$  سانتی متر بود. در هر دو گروه ۲ نوزاد ( $6/7$ ) نیاز به احیاء پیدا کردند.

بر اساس نتایج آزمون کای دو، نظر مادران در مورد درد زایمان در دو گروه مصرف کننده زعفران و دارونما تفاوت معناداری داشت ( $p < 0.001$ )؛ بدین ترتیب که ۴ نفر ( $13/3$ ) از مادران گروه مصرف کننده زعفران درد خیلی شدید، ۲۵ نفر ( $83/3$ ) درد شدید و ۱ نفر ( $3/3$ ) درد متوسط را گزارش کردند، در حالی که در گروه مصرف کننده دارونما این مقادیر به ترتیب ۱۹ نفر ( $63/3$ )، ۱۱ نفر ( $36/7$ ) و  $0/0$  گزارش شد.

میزان اضطراب قبل از مداخله به عنوان یک متغیر مداخله گر در دو گروه مقایسه شد. نتیجه آزمون تی مستقل نشان داد بین دو گروه از این نظر تفاوت معناداری وجود نداشت ( $p = 0.214$ ). بر اساس نتایج

## بحث

در مطالعه حاضر که با هدف تعیین تأثیر مصرف خوراکی زعفران بر شدت درد زایمان انجام شد، میانگین شدت درد زایمان در گروه مصرف کننده زعفران، ۱۱/۵٪ از گروه مصرف کننده دارونما کمتر بود و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0.001$ ). زعفران دارای اجزای مختلف از جمله کروسین، سافرانال، فلاونوئید و کاروتنوئیدها می باشد (۱۵). در مطالعات حیوانی اثر ضد دردی اجزای مختلف زعفران بررسی شده است؛ به گونه ای که نصری و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعه خود تحت عنوان مهار درد و التهاب ناشی از تست فرمالین در موش های نر کوچک آزمایشگاهی با عصاره اتانولی زعفران و اجزای آن (کروسین و سافرانال) نشان دادند که هر دو فاز نوروژنیک و التهابی آزمون فرمالین تحت تأثیر عصاره الکلی زعفران قرار گرفته و کاهش می یابد و چنین نتیجه گرفتند که عصاره اتانولی زعفران، توانایی مهار فاز حاد درد ناشی از فرمالین را دارد و احتمالاً این اثر تا قسمتی ناشی از سافرانال است. تحریک احتمالی مسیرهای وابسته به گیرنده های اپیوئیدی، NMDA گلوتاماتی و نیتریک اکساید در مهار فاز حاد و مزمن درد دخالت دارند. همچنین عصاره الکلی، سافرانال و کروسین قادر به مهار التهاب و نیز مهار فاز دوم آزمون فرمالین بود که این فاز کاملاً التهابی بوده و روندهای ایجاد التهاب در آن دخیل هستند. داروهای مهار کننده سنتز پروستاگلندین (ضد التهاب های غیر استروئیدی) این فاز را به خوبی مهار می کنند. بنابراین محققین بیان کردند مهار التهاب و درد ناشی از فاز دوم آزمون فرمالین توسط عصاره الکلی و اجزاء مهم زعفران ممکن است به یکی از دلایل: مهار آنزیم سیکلواکسیژناز که آنزیم اصلی تولید کننده پروستاگلندین است؛ و اثر شبه هورمون های گلوکوکورتیکوئیدی اجزای عصاره و تحریک رها شدن هورمون های قسمت قشر غده فوق کلیه باشد (۳۴).

اربابیان و همکار (۲۰۰۹) در مطالعه خود تحت عنوان تأثیر عصاره آبی گیاه زعفران ((*Crocus sativus*)) بر درد مزمن ناشی از آزمون فرمالین در موش های

کوچک آزمایشگاهی ماده، در مورد مکانیزم احتمالی عصاره در کاهش درد مزمن چنین اظهار داشتند که زعفران تأثیر خود را بر کاهش درد، نه از طریق مهار تولید پروستاگلندین ها و مهار آنزیم سیکلواکسیژناز، بلکه از طریق مهار آنزیم نیتریک اکساید انجام می دهد (۴۱). اجزای دیگر زعفران مانند فلاونوئید و کاروتنوئیدها دارای اثر آنتی اکسیدان بوده و با به دام انداختن رادیکال های آزاد مانند رادیکال های اکسیژن و سوپراکسید (۴۲)، مانع تولید پروستاگلندین ها می شوند (۴۳). بنابراین یکی از مکانیسم های کاهش درد زعفران، مربوط به خاصیت آنتی اکسیدان آن می باشد. ترس و اضطراب حین زایمان باعث سفتی عضلانی و افزایش حساسیت به درد شده و آغازگر حلقه معیوب درد، ترس و سفتی عضلات می باشد (۴۴، ۴۵). حسین زاده و همکار (۲۰۰۹) در مطالعه خود نشان دادند که عصاره آبی زعفران و سافرانال (یکی از اجزاء مهم زعفران) باعث کاهش اضطراب در رت<sup>۱</sup> شده است (۴۶). اما در مطالعه حاضر، فاکتور اضطراب قبل از مداخله، به صورت مستقل و نیز به صورت متقابل با گروه، ارتباط آماری معناداری با شدت درد زایمان نداشت. البته در مطالعه حاضر دو گروه از نظر میانگین نمره اضطراب قبل از مداخله با هم همگن بودند. علت این اختلاف نتایج می تواند ناشی از حجم کم نمونه مطالعه حاضر در ارزیابی این متغیر و یا روش و زمان سنجش اضطراب باشد که در دو مطالعه متفاوت بوده است. خاصیت ضد اسپاسم و شل کنندگی عضلانی زعفران در کتب طب سنتی (۱۸) بیان شده و در مطالعات مختلف امروزی نیز مشاهده شده است (۴۷-۴۹) و بیان شده است که اثر زعفران، شبیه فعالیت دیازپام است و مانند دیازپام به عنوان یک بنزودیازپین، اثر ضد اضطراب، مسکن و شل کنندگی عضلانی دارد (۵۰، ۵۱). در مطالعه حاضر زعفران می تواند از طریق اثر شل کنندگی عضلانی، در تخفیف درد زایمان مؤثر بوده باشد.

در مطالعه حسین زاده و همکار (۲۰۰۹)، دوز ۰/۵۶ گرم بر کیلوگرم از زعفران، خواب کلی را افزایش داد و بیان داشتند که عصاره آبی- الکلی و سافرانال، اثر

<sup>1</sup> Rat

عارضه‌ مادری مانند هیپرتون شدن رحم و عوارض نوزادی مشاهده‌ نشد.

از نقاط قوت این پژوهش، انجام مطالعه‌ به صورت کارآزمایی بالینی سه‌ سو ناآگاه بود. تفاوت‌ های فردی، ژنتیکی و وضعیت روحی روانی واحدهای پژوهش بر نحوه پاسخگویی آنها به پرسشنامه‌ ها اثر داشت که کنترل کامل آنها از عهده‌ پژوهشگر خارج بود ولی سعی شد با انجام تصادفی سازی، این تفاوت‌ ها تا حد امکان مرتفع شود که این جزء محدودیت‌ های مطالعه‌ حاضر بود.

### نتیجه‌ گیری

با توجه‌ به یافته‌ های این پژوهش به نظر می‌ رسد زعفران بتواند بدون داشتن عارضه‌ ای برای مادر و جنین، داروی مناسبی در جهت کاهش درد زایمان باشد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه‌ حاصل قسمتی از پایان نامه‌ کارشناسی ارشد مصوب دانشگاه علوم پزشکی مشهد به شماره ثبت ۹۱۱۱۸۴/۳/۴۵ می‌ باشد که در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی با کد IRCT201205229830N1 به ثبت رسیده‌ است. بدین وسیله‌ از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، همکاری صمیمانه‌ کادر مامایی و پزشکان محترم بیمارستان ۱۷ شهریور مشهد، مدیر عامل محترم شرکت نوین زعفران مشهد، مادران شرکت کننده‌ و تمام کسانی که ما را در انجام این مطالعه‌ یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌ شود.

خواب آور و ضد اضطراب دارند (۴۶). تیران و همکار (۲۰۰۴) اظهار داشتند که آروماتراپی، باعث ریلکسیشن و خواب و افزایش ترشح آندورفین‌ ها می‌ شود و از این طریق توانایی مادر را در کنار آمدن با محرک دردناک افزایش می‌ دهد (۵۲). در مطالعه‌ حاضر این اثر زعفران (خواب آوری) نیز می‌ تواند به عنوان یکی از مکانیسم‌ های دخیل در کاهش درد زایمان مطرح باشد. گیاه زعفران دارای تانن می‌ باشد. در مطالعه‌ ایروانی (۲۰۰۹)، آویشن شیرازی باعث کاهش دیسمنوره‌ اولیه‌ شد (۵۳)؛ در مطالعه‌ حکمت زاده و همکاران (۲۰۱۱) نیز تخم شوید قادر به کاهش شدت درد زایمان بود (۵۴). این محققین وجود تانن در گیاه آویشن و نیز تخم شوید را به عنوان یکی از علل کاهش درد بیان کردند. در مطالعه‌ حاضر زعفران به دلیل دارا بودن تانن در کاهش درد زایمان مؤثر بود. روسن (۲۰۰۲) اظهار داشت میزان رضایت از زایمان با کاهش میزان درد و فقدان عوارض جانبی طاقت فرسا ارتباط مستقیمی دارد (۵۵). در مطالعه‌ حاضر نظر مادران در مورد درد زایمان در دو گروه مصرف کننده‌ زعفران و دارونما تفاوت معناداری داشت ( $p < 0/001$ ) و درصد کمتری از مادران در گروه مصرف کننده‌ زعفران (۱۳/۳٪) در مقایسه‌ با گروه دارونما (۶۳/۳٪)، درد خیلی شدیدی را گزارش کردند که این نتایج می‌ تواند بیانگر میزان رضایت مادر از زایمان باشد.

در مطالعه‌ حاضر جهت کنترل دقیق تر مقوله‌ درد، افرادی که در حین زایمان نیاز به داروی مسکن داشتند، از مطالعه‌ حذف شدند. بنابراین نتایج مطالعه‌ به این گروه از افراد قابل تعمیم نمی‌ باشد. لازم به ذکر است که در هیچ یک از واحدهای پژوهش دو گروه،

### منابع

1. Asghari Moghaddam MA. Pain measurement, study of new approaches to the psychology of pain. 1<sup>th</sup> ed. Tehran: Roshd;2011:120-126.(Persian)
2. Jooybari L. Check the live experience of labor pain in women referred to hospitals affiliated to Tehran University of Medical Sciences. Proceedings of the congress on pain with emphasis on aspects of the Nursing and Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery Shahed;1381.
3. Reddy B, Edwards T. Management of acute pain: a practical guide. Translated by: Sharifi M, Ordoookhani A. 1<sup>st</sup> ed: World Association of pain; 2002: 105 - 106.
4. Murray SH. Foundation of maternal newborn nursing. New York: St. Louis; 2002: 365-366
5. Simkin P, Ancheta R. The Labor Progress Handbook: Early Interventions to Prevent and Treat Dystocia. Translated by: Kodi M, Golmakani A, Seyed Alavi Gh. Mashhad





- University of Medical Sciences.2005; pp.100- 15( Persian)
6. Derenzo G. A new indication for cesarean delivery?. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2003; 13(4): 217.
  7. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams obstetrics*. 23<sup>rd</sup> ed. New York:McGraw-Hill; 2010. pp:400-6.
  8. Azizi M, Salari P. C-section in request: an ethical approach. *Journal of medical ethics and history of medicine* 2009;2(2): 55-66.
  9. Mohamadbeigi A, Tabatabaee S, Mohammad salehi N, Yazdani M. Factors Influencing Cesarean Delivery Method in Shiraz Hospitals. *Iran Journal of Nursing* 2009; 56(21): 37-45. (persian).
  10. Badiie aval SH, Ravanshad Y, Azarfar A, Dastfan F, Babaii S, Mirzaei N. Evaluation of cesarean deliveries in hospitals and their causes Areas covered in Mashhad University of Medical Sciences. *IJOGL*. 2013; 16(66): 10-17.(Persian)
  11. Neshat P, Joneydi E. The association between cesarean section and perception of pain relieving methods. *Medical Science Journal of Islamic Azad University of Mashhad*.2011; 6 (3): 201-207..
  12. Negahban, A. Ansari Jaber, M. Kazemi. Preference Method of Delivery and It's Relevant Causes in View of Pregnant Women Referring to Public and Private Clinics in Rafsanjan City. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2006;3(5): 161-8. (persian)
  13. Mirhaghjoo N, Faramarzi M. *Manual of Clinical Problems in Medicine*. Gilan: Gilan Research Publications; 2000.pp: 178.(Persian)
  14. Myles M, Ruth B, Linda B. *Myles text book for midwives*.16<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone ; 2010: 458-463.
  15. Hosseinzadeh H. *Saffron herbal medicine of the third millennium - the anti-cancer effects of Cancer (Volume I)*. First published Smbh Mashhad; 2010.
  16. Melnyk JP, Wang SN, Marcone MF. Chemical and biological properties of the world's most expensive spice saffron. *Food Res Int* 2010; 43(8): 1981–1989.
  17. Mousavi SZ, Bathaei SZ. Historical uses of saffron: identifying potential new avenues for modern research. *Avicenna J Phytomed* 2011;1: 57–66.
  18. Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and Saffron (*Crocus sativus*): A Review. *Phytother Res* 2013; 27(4):475-483.
  19. Schmidt M, Betti G, Hensel A. Saffron in phytotherapy: pharmacology and clinical uses. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157: 315–319.
  20. Zargari A. *Medical plants*. Tehran: Tehran University Press; 2011. (Persian)
  21. Bathaie SZ, Mousavi SZ. New applications and mechanisms of action of saffron and its important ingredients. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010; 50(8):761–786.
  22. Bhargava VK. Medicinal uses and pharmacological properties of *Crocus sativus* Linn. (saffron). *Int J Pharm Pharm Sci* 2011; 3(3):22–26.
  23. Hosseinzadeh H, Karimi G, Niapoor M. Antidepressant effect of *Crocus sativus* L. stigma extracts and their constituents, crocin and safranal, in mice. *Acta Horticult* 2003; 650:435–445.
  24. Karimi G, Hosseinzadeh H, Khaleghpanah P. Study of antidepressant effect of aqueous and ethanolic extract of *Crocus sativus* in mice. *Iran J Basic Med Sci* 2001; 4: 11–15.
  25. Wang Y, Han T, Zhu Y, et al. Antidepressant properties of bioactive fractions from the extract of *Crocus sativus* L. *J Nat Med* 2010; 64: 24–30.
  26. Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tamacebi-Pour N, Jamshidi AH. Hydroalcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J Ethnopharmacol* 2005; 97(2): 281–284.
  27. Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, et al. *Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2008; 115(4): 515–519.
  28. Fukui H, Toyoshima K, Komaki R. Psychological and neuroendocrinologicaleffects of odor of saffron (*Crocus sativus*). *Phytomedicine* 2011; 18(8):726–730.
  29. Khodakrami N. The Effect of an Iranian Herbal Drug on Primary Dysmenorrhea: A Clinical Controlled Trial. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2009; 54( 5): 401-404.
  30. Shadipour M, Simbar M, Salamzadeh J, Nasire N. A comparative study on the effects of Menstrolog and Mefenamic acidon postpartum after-pain. *ISMJ* 2011; 16(6): 401-409.
  31. Hosseinzadeh H, Noraei NB. Anxiolytic and hypnotic effectof *Crocus sativus* aqueous extract and its constituents, crocinand safranal, in mice. *Phytoter Res*. 2009; 23(6):768–774.
  32. Hosseinzadeh H, Younesi HM. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice. *BMC Pharmacol* 2002; 2(1): 7.
  33. Shams J, Molavi S, Marjani S, Kamalinejad M, Zardoos H, Sahraei H, et al. The aqueous extract of *Crocus sativus* stigma reduces morphine tolerance. *Physiol Pharmacol*. 2009;13(2):170-8. [Persian]
  34. Nasri S, Hosseini S. Y, Sahraei H, Zardoos H. Inhibition of pain and inflammation induced by formalin in male mice by ethanolic extract of saffron (*Crocus sativus*) and its constituents; crocin and safranal. *Kowsar Medical Journal* 2011; 15( 4): 189-195.
  35. Amin B, Hosseinzadeh H. Evaluation of aqueous and ethanolic extracts of saffron, *Crocus sativus* L., and its constituents, safranal and crocin in allodynia and hyperalgesia induced by chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats. *Fitoterapia* 2012; 83:888–895.

36. Vahidi AR, Bashardost N and Akhondi H. The analgesic effect of saffron extract in rats as compared with morphine sulfate. *Planta Med* 2007; 73(9):995.
37. Zeinali F, Anvari M, Dashti RMH, Hosseini SM. The effect of different concentrations of saffron (*Crocus sativus*) decoction on preterm delivery in mice. *Planta Med* 2009;75(9): 1026–1026.
38. Anonymous. *Al-Qanun fil-Tibb*, (Arabic) Book, (original Author-Avicenna), Vol: 1. Al-kotob Al-ilmiah Publication: Lebanon 1999;548.
39. Azhari S, Khalilian Movahed H, Tara F, Esmaili HA. Comparison of upright and bend at the second stage of labor on pain experienced during the second stage of labor in nulliparous women. *IJOGI* 2012;15(33): 7-11. (Persian).
40. Guide state hospitals providing obstetric loving mother. Ministry of Health and Medical Education Department Bureau of Population, Family Health and Maternal Health., Second Edition. First reviewed; 1390.
41. Arbabian S and coworker. Effect of aqueous extract of saffron (*Crocus Sativus*) on formalin-induced pain of small laboratory rats. *Kowsar Medical Journal* 2009; 14(1): 11- 18.
42. Samuelsson G. *Drugs of natural origin*. 4<sup>th</sup> ed; 1999. pp:227-228, 341-342.
43. Fanton JC, Ward PA, Rubin E, Farber JL. *Inflammation In Pathology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1994. pp:34-66.
44. Simpson KR, Greehan PA. *Perinatal Nursing*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott. 2001; pp: 73 ,312-14,328-29.
45. Otte T. *The Illustrated Guide to Pregnancy And Birth*. London: New Holland publishers(UK).1998; pp: 53, 62, 77, 84.
46. Hosseinzadeh H, N.B Noraei. Anxiolytic and Hypnotic Effect of *Crocus sativus* Aqueous Extract and its Constituents, Crocin and Safranal, in Mice. *Phytotherapy Re* 2009; 23(6): 498 - 503.
47. Boskabady MH, Aslani MR. Relaxant effect of *Crocus sativus* (saffron) on guinea pig tracheal chains and its possible mechanisms. *J Pharm. Pharmacol.* 2006; 58 (10): 1385 - 1390.
48. Hosseinzadeh H, Talebzadeh F. Anticonvulsant evaluation of safranal and crociri from *Crocus sativus* in mice. *Fitoterapia (2005)*; 76(7-8):722-724.
49. Liu N, Yang Y, Mo S, Liao J and Jin J. Calcium antagonist effects of Chinese crude drugs: preliminary investigation and evaluation by <sup>45</sup>Ca. *Appl Radiat Isotopes* 2005; 63 (2): 151 - 5.
50. Ai J, Dekermendjian K, Wang X, Nielsen M, Witt MR. 6-Methylflavone, a benzodiazepine receptor ligand with antagonistic properties on rat brain and human recombinant GABA(A) receptors in vitro. *Drug Dev Res* 1997;41: 99 – 106 .
51. Marder M, Estiu G, Blanch LB et al. Molecular modeling and QSAR analysis of the interaction of flavone derivatives with the benzodiazepine binding site of the GABA(A) receptor complex. *Bioorg Med Chem* 2001;9: 323–335.
52. Tiran D, Chummun H. Complementary therapies to reduce physiological stress in pregnancy. *J. Complementary Therap NM* 2004; 10(3): 162 - 7.
53. Eravani M. Study of trial effects thymus vulgaris on first dysmenorrhia. *Journal of Herbal Medicine* 2009; 30(8,2): 54-61.
54. Hekmatzadeh SF, Mirmolaei ST, Hoseini N. The Effect of Boiled Dill (*Anethum graveolens*) Seeds on the Long Active Phase and Labor Pain Intensity. *Armaghane-danesh* 2012; 17(1): 50-59.
55. Rosen MA. Nitrous oxide for relief of labor pain: a systematic review. *Am J Obstet. Gynecol* 2002; 186 (5): 110 - 126.