اثرات تزریق محیطی عصاره بابونه بر علایم قطع مصرف مرفین در موش سفید صحرایی

محمد حسین اسماعیلی[1]، اسماعیل عباسی[2]، محمد صوفی آبادی[3]
۱- دانشیار،گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین ،ایران.
۲- کارشناس ارشد،گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین ،ایران.
۳- استادیار،گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین ،ایران.

یافته / دوره پانزدهم / شماره ۲ / بهار ۹۲ / ویژه نامه گیاهان دارویی

چکیده

دریافت مقاله: ۹۲/۱/۲۲ ، پذیرش مقاله: ۹۲/۳/۱۸

✱ **مقدمه:** گیاه بابونه(*Matricaria chamomilla*) دارای فلاونوئید آپی ژنین می‌باشد که از خود اثرات شبه بنزودیازپینی نشان می‌دهد و بنابراین ممکن است در درمان ترک اعتیاد مفید باشد. در این تحقیق اثرات تزریق محیطی(درون صفاقی)عصاره هیدروالکلی بابونه بر علایم قطع مصرف مرفین در موش سفید صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

✱ **مواد و روش‌ها:** ۲۴ موش نر (۲۰۰تا۲۵۰گرم) از نژاد ویستار انتخاب و با تزریق مرفین بصورت روزی دو بار به مدت ۷ روز معتاد شدند. سپس موش ها به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند: گروه کنترل، که سالین و سه گروه بابونه، که عصاره بابونه(۱۰،۲۵و۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم)،۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان(۵ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت درون صفاقی دریافت کردند.در تمام گروه ها ۳ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین، نالوکسان تزریق وعلائم ترک همچون پریدن و بالارفتن برای ۳۰ دقیقه مطالعه شد. داده ها به دست آمده با انجام آزمون *ANOVA* مورد بررسی قرار گرفت.

✱ **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که تزریق درون صفاقی عصاره بابونه هرسه دوز تجویز شده، میزان بروزعلایم ترک مانند پریدن و بالارفتن را به صورت وابسته به دوز کاهش داد($P < ۰/۰۰۱$)

✱ **بحث و نتیجه‌گیری:** تزریق درون صفاقی عصاره بابونه می‌تواند علائم مهم سندرم ترک اعتیاد به مرفین را در موش صحرایی کاهش دهد. بنابر این لازم است اجزای موثر آن شناسایی و اثر آن در انسان نیز مورد بررسی قرار گیرد.

✱ **واژه‌های کلیدی:** اعتیاد، سندرم ترک مرفین، گیاه بابونه، موش صحرایی.

آدرس مکاتبه: قزوین، بلوار شهید باهنر، دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، گروه فیزیولوژی
پست الکترونیک: mohasofi@yahoo.com

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]

مقدمه

بابونه با نام علمی *Matricaria chamomilla*، گیاهی است دولپه، یکساله، بسیار معطر و به ارتفاع ۲۰ تا ۴۰ سانتی‌متر که به طور خودرو در مزارع می‌روید. مهمترین ترکیبات موجود در گیاه بابونه عبارتند از: اکسید بیسابولول، کامازولین ، فارنسن، سزکویی‌ترپن های B و C ، فلاونویید آپی‌ژنین، آنتمیدین، لوتئولین، کوئرستین، فورفورول ، اومبلی‌فرون، کریزین(۱،۲).

این گیاه در درمان و تسکین دردها مؤثر بوده و آرام‌بخش عضلات است. خاصیت ضداسپاسم بابونه در آرام کردن گرفتگی های عادات ماهانه دردناک و کاهش احتمال زایمان نارس کاربرد زیادی دارد. بابونه به علت داشتن آلفابیسابولول و کامازولن دارای خاصیت ضدالتهابی و ضد آلرژی است. همچنین این گیاه با تأثیر بر سیستم عصبی مرکزی خاصیت ضداضطرابی و ضد تشنجی نیز دارد(۱،۲).

برای مصرف بابونه هیچ گونه عارضه جانبی گزارش نشده است.به استثنای زنان شیرده و باردار، خوردن بابونه برای همه افراد توصیه شده است. در تحقیقی که درسال ۲۰۰۶ توسط ریس و همکاران صورت گرفت مشخص شد که عصاره گیاه بابونه می تواند به مقدار زیاد ی استرس و اضطراب ناشی از بی حرکتی را در موش ها کاهش دهد به گونه ای که در موش های که عصاره بابونه در یافت کرده بودند بعد از استرس کورتیزول خون آنها نسبت به گروه کنترل افزایش نیافت(۳). در تحقیق دیگری که در سال ۲۰۰۳ صورت گرفت مشخص شد که عصاره گیاه بابونه می تواند به مقدار زیادی از گرگرفتگی صورت در زنان یائسه جلوگیری کند و اختلالات خواب و خستگی آنها را نیز کاهش دهد(۴).

فلاونوییدهای بابونه بر طیف وسیعی از آنزیمهای بدن پستانداران از جمله ATPaseها، فسفودی‌استرازها، کینازها، آدنیلات سیکلاز، توپوایزومراز، هیالورونیداز، فسفولیپاز C و نیتریک اکسید سنتاز تأثیرگذارند. این تأثیرات و توانایی‌های گسترده فلاونوییدها باعث شده که آنها را تغییر دهنده‌های پاسخ های بیولوژیک بنامند(۷-۵).

فلاونوییدی به نام آپی ژنین که در بابونه وجود دارد بر روی برخی سلول‌های سرطانی بدخیم تأثیر مهاری دارد، رشد سلول‌های توموری را مهار می‌کند (۱۲-۸).

برخی فلاونوییدها برای کبد نقش محافظتی داشته و اثرات سمی برخی ترکیبات مانند تتراکلریدکربن را بر کبد کاهش می‌دهند و برخی فلاونوئیدهای دیگر نیز امیدهایی را برای درمان بیماری آلزایمر به وجود آورده‌اند(۶،۱۲).

کامازولن که از ترکیبات بابونه است به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی می‌تواند نقش ضدالتهابی مناسبی ایفا کند، همچنین این ماده قادر است برخی آنزیمهای ضروری در مسیر ایجاد التهاب را غیر فعال کند که این کار نیز به نوبه خود به حفاظت از بافت‌ها کمک می‌کند(۱۶-۱۴). آپی‌ژنین نیز دارای مشخصات و ساختار لازم برای جلوگیری از ساخته شدن پراکسید هیدروژن است و در اثر ممانعت از پراکسیداسیون لیپیدها باعث ثبات غشاءها و محافظت از عروق خونی می‌شود(۱،۶،۹).

آپی‌ژنین همچنین نقش ضداضطرابی از خود نشان می‌دهد و در تست ماز، اضطراب را درموش‌های سوری کم می‌کند(۱) و نیز مشابه همین اثر را عصاره تام بابونه، در همین ماز و تست صفحه سوراخ‌دار از خود نشان داده است(۱۷).

درواقع خصلت ضداضطرابی فلاونوئیدها در حدی است که در بعضی موارد، ۳۰ برابر قویتر از دیازپام عمل می‌کنند(۱۸). فلاونویید کوئرستین موجود در آن نیز قادر است از رشد و توسعه وابستگی به مرفین بکاهد(۱۹).

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]

برخی گزارشات حاکی از آن است که اثرات آرام بخش گیاه بابونه مربوط به اجزایی شبیه بنزودیازپین‌هاست که در آن وجود دارد(۲۲-۲۰) و در واقع آپی‌ژنین موجود در بابونه دارای لیگاند هایی برای گیرنده‌های بنزودیازپینی است(۱۲). در طی اعتیاد، تغییرات سازشی در سطح cAMP و مت انکفالین صورت می‌گیرد که با ایجاد وابستگی به مرفین ارتباط دارد و بنزودیازپین‌ها می‌توانند از این تغییرات جلوگیری کنند(۲۵-۲۳).

همچنین برای گیاه بابونه خاصیت مهارکنندگی فسفودی‌استرازی مطرح شده که در نتیجه آن نیز توانسته است وابستگی به مرفین را مهار و آن را تضعیف نمایند(۲۶،۲۷). همه شواهد ارائه شده در بالا نشان می‌دهد گیاه بابونه قادر به کاهش میزان درد و اضطراب و التهاب و اسپاسم عضلانی که در ترک اعتیاد بروز می‌کند می‌باشد و همینطور می‌تواند تا حدودی از وابستگی به مرفین نیز جلوگیری کند. سوالی که مطرح است این است که آیا این ماده قادر به مهار علائم ترک اعتیاد در موش نیز می باشد؟ برای پاسخ به سوال مطرح شده این تحقیق صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

جهت انجام این آزمایش، از ۲۴ عدد موش سفید صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰۰ تا۲۵۰گرم استفاده شد. موش ها در حیوان خانه با شرایط ۱۲ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند، در این مدت آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار داشت و دما نیز در حد۲۳ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده بود.

روش ایجاد اعتیاد به مرفین

حیوانات به مدت ۷ روز با تزریق روزی دو بار مرفین به روش زیر معتاد شدند. دوز مرفین در روز اول و دوم ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود . این دوز در روز های بعد هر روز دو برابر شد تا در روز ۶ به ۴۰ میلی گرم بر کیلو گرم رسید. حیوانات در آخرین روز تزریق ۵۰ میلی گرم بر کیلو گرم را دریافت کردند و به چهار زیر گروه شش عددی تقسیم شدند: ۱) گروه کنترل که۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، نیم میلی لیتر سالین دریافت کرد ۲)گروه های بابونه که ،۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان نیم میلی لیتر عصاره بابونه با دوز۱۰یا ۲۵ یا۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت درون صفاقی دریافت کردند. این دوزها نیز با حل کردن مقدار مناسب از عصاره هیدروالکلی بابونه در سالین به صورت روزانه تهیه و به موش‌ها تزریق می‌شد(۲۸).

نحوه تهیه عصاره بدین صورت بود که، سرشاخه‌های خشک گل بابونه پس از تهیه و تایید گیاه شناس، با آسیاب برقی پودر شده و در مرحله بعد ۲۰ گرم از پودر با استفاده از ۲۰۰ میلی لیتر اتانول و آب خالص به نسبت هر یک ۵۰ درصد و دستگاه سوکسله عصاره هیدروالکلی اتانولی تهیه و عصاره به کمک دستگاه تبخیر تا حد امکان تغلیظ شد سپس عصاره را در پلیت قرار داده تا حلال آن به طور کامل تبخیر شود.

در تمام گروه ها ۳ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین، نالوکسان(۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بصورت درون صفاقی تزریق و هر موش بلافاصله به مدت نیم ساعت در یک استوانه شیشه‌ای قرار داده شد و علائم ترک اعتیاد همچون پرش ، بالا رفتن از دیواره استوانه، ایستادن روی دوپا و کاهش وزن برای هر موش ثبت شد(۲۹).

آنالیز آماری

نتایج به دست آمده از گروه‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS و انجام آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و تست های تعقیبی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی‌داری در این حالات $P < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]

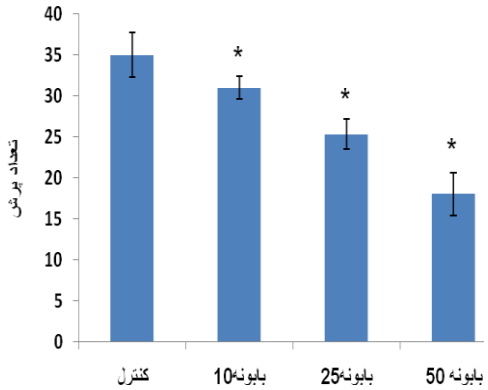
یافته‌ها

نتایج نشان داد:

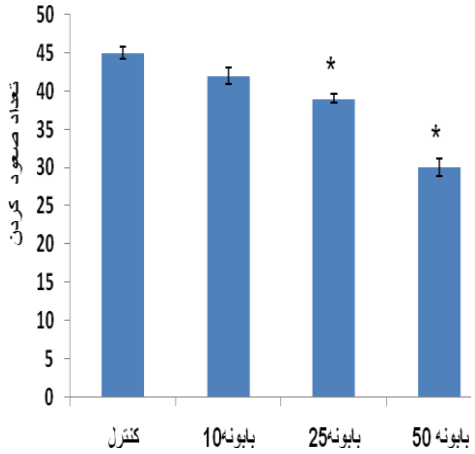
الف) در گروه کنترل که فقط سالین دریافت کرده بودند پنج علامت مهم سندرم ترک اعتیاد شامل پرش و بالا رفتن از دیواره استوانه و ایستادن روی دوپا و کاهش وزن و اسهال مشاهده شد.

ب) مقایسه علایم ترک بین گروه‌های دریافت کننده دوزهای مختلف عصاره بابونه و گروه مرفین نشان داد که عصاره بابونه در هر سه دوز ، دفعات پرش و ایستادن روی دوپا و صعود کردن را به صورت وابسته به دوز کاهش داد. در مورد پارامتر دفعات صعود کردن فقط دوز ۲۵و۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم توانست کاهش معنی داری ایجاد کند($P < ۰/۰۰۱$). (نمودارهای۳-۱)

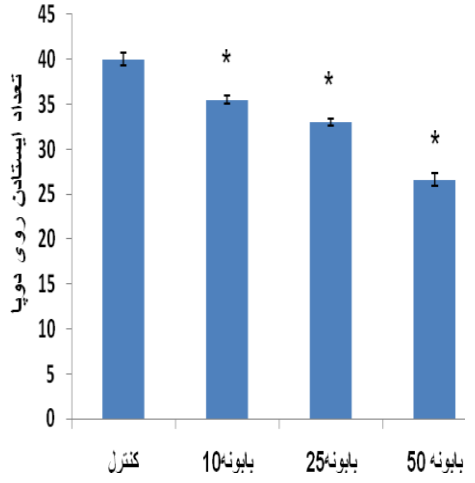
ج) در تمام گروه ها تزریق نالوکسان موجب کاهش معنی دار وزن گردید ولی در گروه های دریافت کننده عصاره بابونه این کاهش وزن کمتر بود و دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم بابونه توانست از کاهش وزن ۲۴ساعت بعد از تزریق نالوکسان جلوگیری کند($P < ۰/۰۰۱$)(نمودار۴).



نمودار۱. اثر تزریق عصاره بابونه(۱۰، ۲۵ و۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر تعداد دفعات پرش. عصاره بابونه دفعات پرش را به صورت وابسته به دوز کاهش داد ($P < ۰/۰۰۱$).

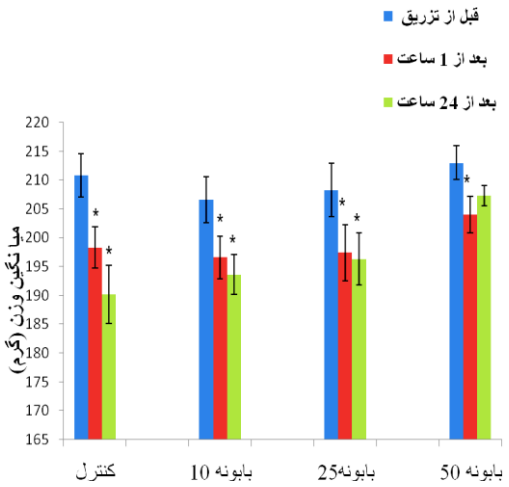


نمودار۲. اثر تزریق عصاره بابونه(۱۰، ۲۵ و۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر تعداد دفعات صعود کردن. دوز ۲۵و ۵۰ بابونه کاهش معنی‌داری داشتند ($P < ۰/۰۰۱$).



نمودار۳. اثر تزریق عصاره بابونه(۱۰، ۲۵ و۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر تعداد دفعات ایستادن روی دوپا . عصاره بابونه دفعات ایستادن روی دوپا را به صورت وابسته به دوز کاهش داد. هر سه دوز بابونه تاثیر کاهشی معنی‌دار ایجاد کرده‌اند($P < ۰/۰۰۱$).

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]



نمودار۴. اثر تزریق عصاره بابونه(۱۰، ۲۵ و۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر وزن موش‌ها در ۱ و ۲۴ ساعت بعد از تزریق نالوکسان. تزریق نالوکسان موجب کاهش معنی‌دار وزن در تمام گروه‌ها، بجز گروه دوز بابونه ۵۰ در ۲۴ ساعت بعد گردید ($P < ۰/۰۰۱$).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد که تزریق درون صفاقی عصاره هیدروالکلی بابونه در دوزهای **۱۰، ۲۵ و۵۰** میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌تواند به صورت وابسته به دوز از بروز بسیاری از علائم ترک اعتیاد به مرفین در موش های صحرایی نر جلوگیری کند. این نتایج با تحقیقی که در سال ۲۰۰۳ بر روی موش‌های رت نر صورت گرفته است مطابقت دارد. در آن پژوهش تزریق دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم بابونه در روز هفتم اعتیاد، به موش‌های رت نر معتاد باعث شد تا رفتارهای سندرم ترک ناشی از تزریق نالوکسان به شدت از گروه کنترل، کمتر باشد(۲۸).

در مطالعه دیگر اثر عصاره بابونه بر کاهش اضطراب متعاقب تزریق نالوکسان بررسی و گزارش شد که این عصاره از کاهش وزن بعد از تزریق نالوکسان جلوگیری می‌کند(۱۸). همین‌طور در تحقیق دیگری نشان داده شد که تزریق عصاره بابونه در موش‌های سوری نر معتاد، می‌تواند تعداد دفعات دفع را کاهش دهد(۳۰).

که این نتایج با نتایج مطالعه حاضر هم خوانی دارد. سازوکار دقیق این اثار هنوز مشخص نشده است. لیکن بسیاری از محققین این اثرات را به برخی از ترکیبات بابونه که خاصیت شبه بنزودیازپینی دارند مرتبط می دانند(۲۱،۳۱). دراین رابطه، مشخص شده است که بکارگیری توأم یک بنزودیازپین به همراه مرفین، از برخی تغییرات نوروشیمیایی که در کورتکس صورت می‌گیرد، جلوگیری کرده و از این طریق میزان وابستگی به مرفین را کاهش می دهد(۲۴). همچنین برخی منابع پیشنهاد می‌کنند که بنزودیازپین‌ها، تغییرات سازشی که درطی اعتیاد مزمن در سطح cAMP و مت‌انکفالین صورت گرفته را مهار می‌کنند که این کار باعث کاهش وابستگی به مرفین می‌شود(۳۴-۳۲). با توجه به این ویژگی‌های ذکر شده برای بنزودیازپین‌ها، در صورتی که بابونه و یا اجزایی از آن نیز دارای این خصوصیت باشند می‌توانند آثاری مشابهی را بوجود آورند و نتایج بدست آمده در این تحقیق نیز بر همین اساس قابل توجیه خواهد بود یعنی بابونه به کمک ترکیبات شبه بنزو دیازپینی خود از طریق ایجاد تسکین و آرامش و یا جلوگیری از تغییرات نوروشیمیایی در کورتکس مغز از وابستگی به مرفین و بدنبال آن از بروز علائم ترک جلوگیری کرده است.

در همین زمینه برخی از محققین اعتقاد دارند بابونه دارای فلاونوییدهایی مثل آپی‌ژنین است که از خود فعالیت شبه بنزودیازپینی نشان می‌دهد(۲۵،۳۱). لیکن منابع دیگر اظهار می‌کنند که لااقل در مورد اثر تسکینی آپی‌ژنین، به عنوان یکی از فلاونوییدهای موجود در بابونه در مکانیسم گیرنده‌های بنزو دیازپینی نقشی ندارد، زیرا تمایل آپی‌ژنین به این گیرنده‌ها بسیار پایین بوده و اثر تسکینی آن هم بوسیله آنتاگونیست ویژه گیرنده بنزودیازپینی بلوکه نمی‌شود(۳۵،۳۶).

از طرف دیگر، یکی از پیامد های مصرف مرفین، کاهش اپیوئیدهای درون‌زا از جمله مت انکفالین است که این امر در

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]

هنگام قطع مصرف مرفین و تزریق نالوکسان، خود را به صورت پردردی نشان می‌دهد، حال آنکه بنزودیازپین‌ها این کاهش را مهار می‌کنند. همچنین باعث جلوگیری از بیانG پروتئین‌ها و ترکیبات پروتئینی مسیر cAMP می‌شوند که این امر در کاهش وابستگی بسیار اهمیت دارد(۳۴-۳۲). به این ترتیب بنزودیازپین‌ها هم از بروز درد زیاد در هنگام ترک جلوگیری کرده و به این طریق شدت سندرم ترک را کاهش می‌دهند و هم مکانیسم‌های دخیل در ایجاد تحمل و وابستگی را که cAMP در آن نقش مهم و اساسی دارد را تا حدی مهار می‌کنند. لذا در این صورت می توان کاهش علائم ترک اعتیاد به مرفین را به فلاونوییدهای بابونه که واجد فعالیت شبه بنزودیازپینی هستند نسبت داد.

همچنین از آنجا که اثر ضددردی، یکی از بارزترین اثرات مصرف حاد مرفین است، طبیعی است که استفاده از آنتاگونیست اپیوئیدی همچون نالوکسان می‌تواند با بلوک گیرنده‌های اپیوئیدی سبب پردردی شود. در چنین حالتی استفاده از ماده‌ای همچون عصاره بابونه که بنا به تحقیقات متعدد از جمله تست صفحه داغ و فرمالین ویژگی های ضددردی آن اثبات شده است، می‌تواند توجیه‌گر کاهش چشمگیر علایم سندرم ترک باشد(۱۷). همچنین با مصرف مرفین اثرات سداتیو و سرخوشی‌آور آن ظاهر می شود و برعکس مصرف نالوکسان، می تواند حالتی از بیقراری و ناآرامی را ایجاد کند با توجه به نقش ضداضطرابی بابونه که به شواهد آن اشاره کردیم(۳۷)، می‌توان باز هم کاهش بعضی از نشانه‌های سندرم ترک ازجمله اضطراب و بیقراری و تحریک‌پذیری را در مورد بابونه شاهد بود و آن را بر همین اساس قابل توجیه دانست. در هر حال نتایج تحقیق ما با مطالعاتی که برای بابونه و یا برخی ترکیبات آن فعالیت شبه بنزودیازپینی قایلند و نیز با تحقیقاتی که نشان می دهد بابونه علایم سندرم ترک و یا وابستگی به مرفین را کاهش می دهد، همخوانی دارد(۲۸،۳۵،۳۸).

در مجموع، به نظر می‌رسد که تجویز عصاره بابونه می تواند بسیاری از علایم رنج‌آور سندرم ترک را در حیوانات معتاد به مرفین کاهش بخشد، لذا ضروری است که تحقیقات بیشتری برای شناخت مواد موثر و مکانیسم اصلی اثر آن انجام شود.

تشکر و قدردانی

از حمایت معاونت محترم پژوهشی و مرکز تحقیقات سلولی ملکولی علوم پایه دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین تشکر و قدردانی می شود.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]

References

1. Nemecz G. Herbal Pharmacy:chamomile, This widely available herb has diverse therapeutic uses, including antiphlogistic, sedative and antimicrobial effects. U S Pharmacist 2000;23:115-123.
2. Vlag J, Zhyry A. Medicinal plants. Translated by Zamani. Qunus Press, third printing 1376 ; p:142-144.
3. Reis LS, Pardo PE, Oba E, Kronka Sdo N. Matricaria chamomilla CH12 decreases handling stress in Nelore calves. J Vet Sci. 2006;7(2):189-192.
4. Kupfersztain C, Rotem C, Fagot R, Kaplan B. The immediate effect of natural plant extract, Angelica sinensis and Matricaria chamomilla (Climex) for the treatment of hot flushes during menopause. A preliminary report. Clin Exp Obstet Gynecol. 2003;30(4):203-206.
5. Ielpo MTL, Basile A, Miranda R, Moscatiello V, Nappo C, Sorbo S, Laghi E, Ricciardi MM, Ricciardi L, Vuotto ML. Immonological properties of flavonoids. Fitoterapia. 2000;71:s101-s109.
6. Middleton E, et al.The effect of plant flavonoids on mamalian cells:Implications for inflammation, Heart disease,and cancer. Pharmacological Reviews. 2000;52:673-751.
7. Paladini AC, Marder M, Viola H, Wolfman C, Wasowski C, Medina JH. flavonoids and the central nervous system from forgotten factor to potent anxiolytic compounds. Pharm Pharmacol. 1999;51(5):519-526.
8. Agullo G, Gamet- Payrastre L, Fernandez Y, Anciaux N, Demigne Ch, Remesy Ch. Comparative effects of flavonoids on the growth, viability and metabolism of a colonic adenocarcinoma cell line (HT29 cells). Cancer Letters. 1996;105:61-70.
9. Lepley DM, Li B, Birt DF, Pelling JC. The chemopreventive flavonoid apigenin induces G2/M arrest in keratinocytes. Carcinogenesis. 1996;17(11):2367-2375.
10. Li B, Birt DF. In vivo and in vitro percutaneous absorption of cancer preventive flavonoid apigenin in different vehicles in mouse skin. Pharm Res. 1996;13(11):1710-1715.
11. Li B, Robinson DH, Birt DF. Evaluation of properties of apigenin and [G-3H] apigenin and analytic method development. J Pharm Sci. 1997;86(6):721-725.
12. Sato F, Matsukawa Y, Matsumoto K, Nishino H, Sakai T. Apigenin induces morphological differentiation and G2-M arrest in rat neuronal cells. Biochem Biophys Res Commun. 1994;204(2):578-584.
13. Nazeer Ahamed KFH, Wahile AM, Kumar V, Saha BP, Mukherjee PK. The effect of flavonoid from the leaves of Araucaria bidwilli in reversing LPS-induced memory deficit in rats. Ira J of pharm Res. 2000;43:74-79.
14. Rekka EA, Kourounakis AP, Kourounakis PN. Investigation of the effect of chamazulene on lipid peroxidation and free radical processes. Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 1996;92(3):361-364.
15. Safayhi H, Sabieraj J, Sailer ER, Ammon HP. Chamazulene: an antioxidant-type

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]

inhibitor of leukotriene B4 formation. Planta Med. 1994;60(5):410-413.
16. Wiel AVD, Golde PHM, Hart H Ch. Blessing of the grape. European Journal of internal Medicine. 2001;12:484-489.
17. Izadi L. Thesis. Review and compare the effectiveness of chamomile hydroalcoholic extract on two different models of anxiety measured in adult male and female mice. Shahid Chamran Universityof Ahvaz, Faculty of Science. (In Persian).
18. Clement Y, Chapouthier G. Biological basis of anxiety. Neurosience and Biobehavioural Reviews. 1998;22(5):623-633.
19. Naidu PS, Singh A, Joshi D, Kulkarni SK. Possible mechanism of action in quercetin reversal of morphine tolerance and dependence. Addict Biol. 2003;8(3):327-336.
20. Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F, Medina JH. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from Passiflora coerulea. Pharmacology, Biochemistry & Behavior. 1994;47(1):1-4.
21. Zanoli P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. Fitoterapia. 2000;71:S117-S123.
22. George DT, Umhau JC, Philips MJ,Emmela D,Ragan PW, Shoaf SE, Rawlings RR. Serotonin, testosteron and alcohol in the etiology of domestic violence. Psychiatry Research. 2001;104:27-37.
23. Sheu MJ, Sribanditmongkol P, Santosa D, Tejwani GA. Inhibition of morphine tolerance and dependence by diazepam and its relation to cyclic AMP levels in discrete rat brain regions and spinal cord. Brain Res. 1995;675:31-37.
24. Sribanditmongkol P, Sheu MJ, Tejwani GA. Inhibition of morphine tolerance and dependence by diazepam and its relation to the CNS met-enkephalin levels. Brain Res. 1994;645:1-12.
25. Tejwani GA, Sribanditmongkol P, Sheu MJ. Inhibition of morphine tolerance and dependence by diazepam. Regul Pept. 1994;50:S207-S208.
26. Hamdy M, Mamia T, Noda Y, et al. Selective phosphodiestrase IV inhibitor, rolipram blocks both withdrawal behavioral manifestations, and c-Fos protein expression in morphine dependent mice. Behav Brain Res. 2001;118:85-93.
27. Itoh A, Shiotani T, Nakayama S, et al. Attenuation of the development of morphine dependence/tolerance by nefiracetam: involvement of adenosine 3':5' cyclic monophosphate system. Behav Brain Res. 2000;115:65-74.
28. Gomaa A, Hashem T, Mohamed M, Ashry E. Matricaria chamomilla extract inhibits both development of morphine dependence and expression of abstinence syndrome in rats. J Pharmacol Sci. 2003;92:50-55.
29. Pour mehdy G. Thesis. Anti-anxiety effect of chamomile hydroalcoholic extract in male and female mice in the presence and absence of sex hormones. Shahid Chamran University of Ahvaz, Faculty of Science. (In Persian).
30. Vahid AR, Dashti MH, Sydhamyd J. The effect of chamomile extract on pain of rats.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]

Journal of Yazd University of Medical Sciences. 1380;11:60-65. (In Persian).
31. Avallone R, Zanoli P, Corsil L, Cannazza G, Baraldi M. Benzodiazepine- like compounds and GABA in flower head of Matricaria chamomilla. Phytother Res. 1996;10:s177-s179.
32. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. Neurosience. 2001;2:119-128.
33. Smart D, Lambret D. The stimulatory effects of opioides and their possible role in the development of tolerance. Tips. 1996;17:264-268.
34. Suzuki T, Tsuda M, Narita M,Funada M, Mizoguchi H, Misawa M. Diazepam pretreatment suppresses morphine withdrawal sings in the mouse. Life Sci. 1996;58(4):349-357.
35. Avallone R, Zanoli P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M. Pharmacological profile of apigenine, a flavonoid isolated from matricaria chamomilla. Biochem pharmacol. 2000;59(11):1387-1394.
36. Viola H, Wolfman C, Marder M, Goutman JD, Bianchin M, Wasowski C, Calvo DJ, Izquierdo I, Paladini AC, Medina JH. 6-Chloro-nitroflavon is a potent ligand for the benzodiazepine binding site of the GABAAreceptor devoid of intrinsic activity. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2000;65(2):313-320.
37. Barfi nejad Neda. Thesis. The analgesic effect of hydroalcoholic extract of chamomile on male mice in the presence and absence of sex hormones. Shahid Chamran University of Ahvaz, Faculty of Sciences. (In Persian).
38. Cappaso A, Piacente S, Pizza C, Sorrentino L. Flavonoids reduce morphine withdrawal in vitro. J Pharm pharmacology. 1998;50(5):561-564.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]