

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

محمد حسین اسماعیلی^۱، اسماعیل عباسی^۲، محمد صوفی آبادی^۳

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: ۹۲/۱/۱۲ ، پذیرش مقاله: ۹۲/۳/۱۸

* **مقدمه:** گیاه بابونه (*Matricaria chamomilla*) دارای فلاونوئید آبی ژنین می باشد که از خود اثرات شبه بنزودیازپینی نشان می دهد 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 صحرائی مورد بررسی قرار گرفت.

* **مواد و روش ها:** ۲۴ موش نر (۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم) 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 سالیین و سه گروه بابونه، که عصاره بابونه (۱۰، ۲۵، ۵۰ 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 ۳ ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین، نالوکسان تزریق و علائم ترک همچون پریدن و بالارفتن برای ۳۰ دقیقه مطالعه شد. داده ها به دست آمده با انجام آزمون ANOVA مورد بررسی قرار گرفت.

* **یافته ها:** نتایج نشان داد که تزریق درون صفاقی عصاره بابونه هر سه دوز تجویز شده، میزان بروز علایم ترک مانند پریدن و بالارفتن را به صورت وابسته به دوز کاهش داد ($P < 0.001$).

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

* **واژه های کلیدی:** اعتیاد، سندرم ترک مرفین، گیاه بابونه، موش صحرائی.

آدرس مکاتبه: قزوین، بلوار شهید باهنر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، گروه فیزیولوژی

پست الکترونیک: mohasofi@yahoo.com

مقدمه

بابونه با نام علمی *Matricaria chamomilla*، گیاهی است دولپه، یکساله، بسیار معطر و به ارتفاع ۲۰ تا ۴۰ سانتی متر که به طور خودرو در مزارع می‌روید. مهمترین ترکیبات موجود در گیاه بابونه عبارتند از: اکسید بیسابولول، کامازولین، فارنسن، سزکویی ترپن های B و C، فلاونوئید آپپی ژنین، آنتمیدین، لوتولین، کوئرستین، فورفورول، اومبلی فرون، 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 در سال ۲۰۰۶ توسط ریس و همکاران صورت گرفت مشخص شد که عصاره گیاه بابونه می تواند به مقدار زیاد 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).

فلاونوئیدهای بابونه بر طیف وسیعی از آنزیمهای بدن پستانداران از جمله ATPase، فسفودی استرازها، کینازها،

آدنیلات سیکلاز، توپوایزومراز، هیالورونیداز، فسفولیپاز C و نیتریک اکسید سنتاز تأثیرگذارند. این تأثیرات و توانایی های گسترده فلاونوئیدها باعث شده که آنها را تغییر دهنده های پاسخ های بیولوژیک بنامند (۵-۷).

فلاونوئیدی به نام آپپی ژنین که در بابونه وجود دارد بر روی برخی سلول های سرطانی بدخیم تأثیر مهاری دارد، رشد سلول های توموری را مهار می کند (۸-۱۲).

برخی فلاونوئیدها برای کبد نقش محافظتی داشته و اثرات سمی برخی ترکیبات مانند تتراکلریدکربن را بر کبد کاهش می دهند و برخی فلاونوئیدهای دیگر نیز امیدهایی را برای درمان بیماری آلزایمر به وجود آورده اند (۱۲،۶).

کامازولن که از ترکیبات بابونه است به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی می تواند 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 می کند (۱۶-۱۴). آپپی ژنین 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 می شود (۹،۶،۱).

آپپی ژنین همچنین نقش ضداضطرابی از خود نشان می دهد و در تست ماز، اضطراب را در موش های سوری کم می کند (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 می کنند (۱۸). فلاونوئید کوئرستین موجود در آن نیز قادر است از رشد و توسعه وابستگی به مرفین بکاهد (۱۹).

برخی گزارشات حاکی از آن است که اثرات آرام بخش گیاه بابونه مربوط به اجزایی شبیه بنزودیازپین هاست که در آن وجود دارد (۲۲-۲۰) و در واقع آپی ژنین موجود در بابونه دارای لیگاند هایی برای گیرنده های بنزودیازپینی است (۱۲). در طی اعتیاد، تغییرات سازشی در سطح CAMP و مت انکفالین صورت می گیرد که با ایجاد وابستگی به مرفین ارتباط دارد و بنزودیازپین ها می توانند از این تغییرات جلوگیری کنند (۲۵-۲۳). همچنین برای گیاه بابونه خاصیت مهارکنندگی فسفودی استرازی 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 می دهد گیاه بابونه قادر به کاهش میزان درد و اضطراب و التهاب و اسپاسم عضلانی که در ترک اعتیاد بروز می کند می باشد و همینطور می تواند 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 روش ها

جهت انجام این آزمایش، از ۲۴ عدد موش سفید صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد. موش ها در حیوان خانه با شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند، در این مدت آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار داشت و دما نیز در حد ۲۳ درجه سانتی گراد 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 میلی گرم 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 که ۳۰ 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 دوز ۱۰ یا ۲۵ یا ۵۰ 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 موش ها تزریق می شد (۲۸).

نحوه تهیه عصاره بدین صورت بود که، سرشاخه های 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 ۳ ساعت 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 شیشه ای 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 گروه ها به کمک نرم افزار SPSS و انجام آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و تست های تعقیبی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی داری در این حالات $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

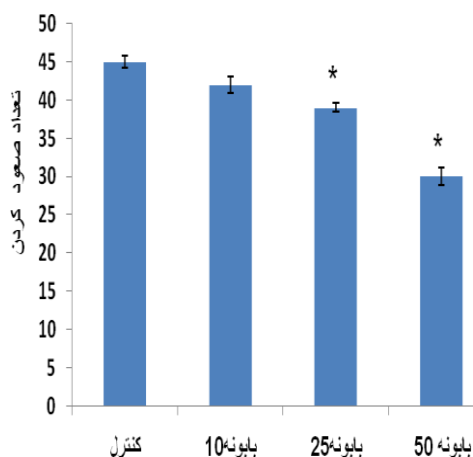
یافته‌ها

نتایج نشان داد:

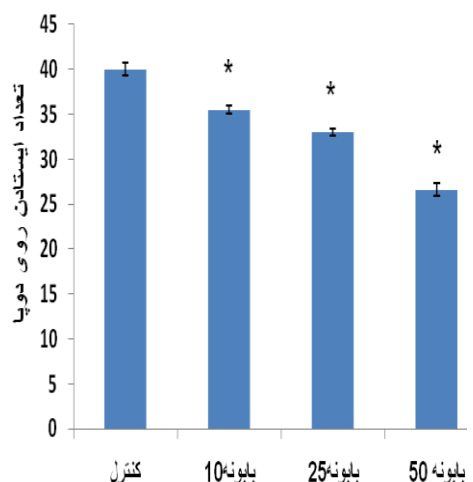
الف) در گروه کنترل که فقط سالین دریافت کرده بودند پنج علامت مهم سندرم ترک اعتیاد شامل پرش و بالا رفتن از دیواره استوانه و ایستادن روی دوپا و کاهش وزن و اسهال مشاهده شد.

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 ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم توانست کاهش معنی داری ایجاد کند ($P < 0.001$). (نمودارهای ۱-۳)

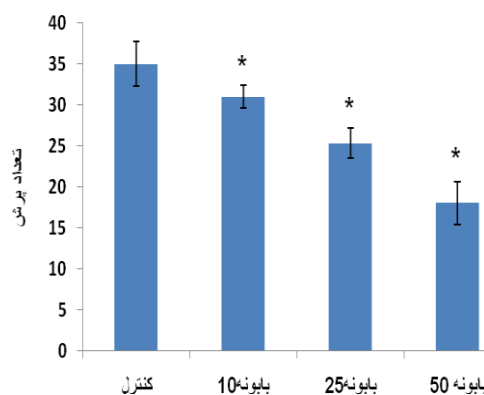
ج) در تمام گروه‌ها تزریق نالوکسان موجب کاهش معنی دار وزن گردید ولی در گروه‌های دریافت کننده عصاره بابونه این کاهش وزن کمتر بود و دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم بابونه توانست از کاهش وزن ۲۴ ساعت بعد از تزریق نالوکسان جلوگیری کند ($P < 0.001$) (نمودار ۴).



نمودار ۲. اثر تزریق عصاره بابونه (۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر تعداد دفعات صعود کردن. دوز ۲۵ و ۵۰ بابونه کاهش معنی داری داشتند ($P < 0.001$).



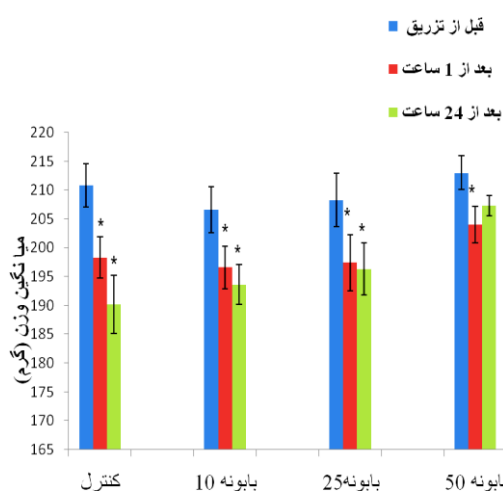
نمودار ۳. اثر تزریق عصاره بابونه (۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر تعداد دفعات ایستادن روی دوپا. عصاره بابونه دفعات ایستادن روی دوپا را به صورت وابسته به دوز کاهش داد. هر سه دوز بابونه تاثیر کاهشی معنی دار ایجاد کرده‌اند ($P < 0.001$).



نمودار ۱. اثر تزریق عصاره بابونه (۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر تعداد دفعات پرش. عصاره بابونه دفعات پرش را به صورت وابسته به دوز کاهش داد ($P < 0.001$).

که این نتایج با نتایج مطالعه حاضر هم خوانی دارد. سازوکار دقیق این اثر 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). در این رابطه، مشخص شده است که بکارگیری توأم یک بنزودیازپین به همراه مرفین، از برخی تغییرات نوروشیمیایی که در کورتکس صورت می گیرد، جلوگیری کرده و از این طریق میزان وابستگی به مرفین را کاهش می دهد (۲۴). همچنین برخی منابع پیشنهاد می کنند که بنزودیازپین ها، تغییرات سازشی که در طی اعتیاد مزمن در سطح CAMP و متانکفالین صورت گرفته را مهار می کنند که این کار باعث کاهش وابستگی به مرفین می شود (۳۲-۳۴). با توجه به این ویژگی های ذکر شده برای بنزودیازپین ها، در صورتی که بابونه و یا اجزایی از آن نیز دارای این خصوصیت باشند می توانند 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 فلاونوئیدهایی مثل آپی ژنین است که از خود فعالیت شبه بنزودیازپینی نشان می دهد (۲۵،۳۱). لیکن منابع دیگر اظهار می کنند که لااقل در مورد اثر تسکینی آپی ژنین، به عنوان یکی از فلاونوئیدهای موجود در بابونه در مکانیسم گیرنده های بنزو دیازپینی نقشی ندارد، زیرا تمایل آپی ژنین به این گیرنده ها بسیار پایین بوده و اثر تسکینی آن هم بوسیله آنتاگونیست ویژه گیرنده بنزودیازپینی بلوکه نمی شود (۳۵،۳۶). از طرف دیگر، یکی از پیامدهای مصرف مرفین، کاهش اپیوئیدهای درون زا از جمله متانکفالین است که این امر در



نمودار ۴. اثر تزریق عصاره بابونه (۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر وزن موش ها در ۱ و ۲۴ ساعت بعد از تزریق نالوکسان. تزریق نالوکسان موجب کاهش معنی دار وزن در تمام گروه ها، بجز گروه دوز بابونه ۵۰ در ۲۴ ساعت بعد گردید ($P < 0.001$).

بحث و نتیجه گیری

نتایج نشان داد که تزریق درون صفاقی عصاره هیدروالکلی بابونه در دوزهای ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم می تواند به صورت وابسته به دوز از بروز بسیاری از علائم ترک اعتیاد به مرفین در موش های صحرائی نر جلوگیری کند. این نتایج با تحقیقی که در سال ۲۰۰۳ بر روی موش های رت نر صورت گرفته است مطابقت دارد. در آن پژوهش تزریق دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم بابونه در روز هفتم اعتیاد، به موش های 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 می کند (۱۸). همین طور در تحقیق دیگری نشان داده شد که تزریق عصاره بابونه در موش های سوری نر معتاد، می تواند تعداد دفعات دفع را کاهش دهد (۳۰).

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 بیان G پروتئین‌ها و ترکیبات پروتئینی مسیر cAMP می‌شوند که این امر در کاهش وابستگی بسیار اهمیت دارد (۳۲-۳۴). 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 می‌توان کاهش علائم ترک اعتیاد به مرفین را به فلاونوئیدهای 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 ویژگی‌های ضددردی آن اثبات شده است، می‌تواند توجیه‌گر کاهش چشمگیر علائم سندرم ترک باشد (۱۷). همچنین با مصرف

مرفین اثرات سداتیو و سرخوشی‌آور آن ظاهر می‌شود و برعکس مصرف نالوکسان، می‌تواند 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 از جمله 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 می‌دهد بابونه علائم سندرم ترک و یا وابستگی به مرفین را کاهش می‌دهد، همخوانی دارد (۲۸،۳۵،۳۸).

در مجموع، به نظر می‌رسد که تجویز عصاره بابونه می‌تواند بسیاری از علائم 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 می‌شود.

References

1. Nemezc 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. Immunological properties of flavonoids. Fitoterapia. 2000;71:s101-s109.
6. Middleton E, et al. The effect of plant flavonoids on mammalian 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- Payrastré 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

- 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 University of Ahvaz, Faculty of Science. (In Persian).
 18. Clement Y, Chapouthier G. Biological basis of anxiety. *Neuroscience 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. Zanolli 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, testosterone 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 phosphodiesterase 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. Goma 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.

- Journal of Yazd University of Medical Sciences. 1380;11:60-65. (In Persian).
31. Avallone R, Zanolini P, Corsini 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. *Neuroscience.* 2001;2:119-128.
 33. Smart D, Lambrecht D. The stimulatory effects of opioids 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 signs in the mouse. *Life Sci.* 1996;58(4):349-357.
 35. Avallone R, Zanolini 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 GABA_A receptor 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.