

بررسی اثر ضددردی و زخم‌زایی عصاره متانولی گل بابونه

دکتر محمود رضا حیدری* دکتر علی اسدی‌پور** دکتر مهدی غیور***

Evaluation of analgesic and ulcerogenic effect of methanolic extract of *matricaria chamomilla L*

M.R Heidari

A. Asadipour

M. Ghayoor

Abstract

Background : *Matricaria chamomilla L* has a particular position as analgesic, anxiolytic and carminative in traditional medicine.

Objective : To evaluate the analgesic and ulcerogenic effect of methanolic extract of *matricaria chamomilla L*.

Methods : This plant was extracted by *suxhlet* and *percolation* methods by *methanol 80%*. The extract was then concentrated and the weight of direct extract was determined and dissolved in normal saline to produce a different desired concentration . The analgesic effect was evaluated by *formalin* and *hot-plate test* in mice and the ulcerogenic effect was studied in rats.

Findings : The results indicated that the analgesic effect of *percolation* extract is higher than the *suxhlet* extract ($P < 0.01$). The *percolation* extract with dose of *200 mg/kg* which was injected *intra-peritoneally* to mice and its analgesic effect evaluated by *hot - plate test* revealed a significant effect to normal saline ($P < 0.05$). The extract did not induce *gusteric ulcer*.

Conclusion : The results showed that the analgesic effect of the extract was not mediated via *opiate system* and probably mediated via its *anti-inflammatory effect*.

Keywords : *Matricaria Chamomilla* , Pain , Ulcer , Traditional Medicine

چکیده

زمینه : در طب سنتی از گیاه بابونه به عنوان مسکن ، آرام‌بخش و مقوی معده یاد شده است.

هدف : این تحقیق به منظور ارزیابی اثر ضددردی و زخم‌زایی گیاه بابونه انجام شد.

مواد و روش‌ها : عصاره‌گیری با استفاده از متانول ۸۰٪ به دو طریق سوکسله و پرکوله انجام شد. عصاره به دست آمده غلیظ ، وزن و در حجم مشخصی از نرمال سالین حل شد تا غلظت‌های مورد نظر از عصاره به دست آید. اثر ضددردی عصاره به وسیله دو آزمون فرمالین و هات پلیت در موش سوری مورد ارزیابی قرار گرفت. اثر زخم‌زایی نیز در معده رت مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج آزمون فرمالین نشان داد عصاره حاصل از روش پرکوله با مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیشترین اثرات ضددردی را نسبت به گروه شاهد ایجاد کرد ($P < ۰/۰۱$). اثرات ضددردی عصاره پرکوله با مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با آزمون هات پلیت نیز نسبت به گروه شاهد معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۵$). عصاره بابونه در معده رت اثر زخم‌زایی نداشت. **نتیجه‌گیری :** اثر ضد دردی عصاره بابونه از طریق سیستم اپیوئیدی اعمال نمی‌شود و احتمالاً ناشی از تأثیر بر فرآیندهای انتهایی است.

کلید واژه‌ها : بابونه - درد - زخم - گیاهان دارویی - طب سنتی

* دانشیار دانشکده داروسازی کرمان

** استادیار دانشکده داروسازی کرمان

*** داروساز

□ مقدمه :

درد نشانه عمومی اکثر بیماری‌هاست و استفاده از داروهای ضد درد صناعی با احتمال بروز عوارض جانبی همراه است، لذا استفاده از گیاهان دارویی برای تسکین درد یکی از اهداف قدیمی طب به خصوص طب سنتی ایران بوده است. (۴ و ۵ و ۱۵) یکی از گیاهان دارویی که به عنوان ضد درد به کار می‌رود گیاه بابونه با نام علمی *Matricaria chamomilla* از تیره کاسنی (*Compositae*) است که در عربی به آن بابونج و قراص می‌گویند. (۱ و ۶ و ۷)

گرد بابونه سبز مایل به زرد، با بوی معطر و مطبوع و مزه تلخ است. بوی آن مربوط به اسانس شامازولن است که در اثر تقطیر در موقع تازه بودن، رنگ آبی ایجاد می‌کند. (۷ و ۲۰)

قسمت مورد استفاده گیاه بابونه، کاپیتول‌های گل‌دار آن است که در فاصله ماه‌های اردیبهشت تا مهر از ساقه جدا می‌کنند و برای خشک کردن به صورت قشر نازکی می‌گسترانند و حداکثر حرارت برای خشک کردن آن ۳۵ درجه سانتی‌گراد است. (۶ و ۷ و ۱۰ و ۲۰)

جالینوس حکیم بابونه را برای تسکین دردها، احساس گرفتگی و رفع تب به خصوص تب‌های صفراوی به کار می‌برده است. (۶) حکیم ابوعلی سینا و دیگران آن را در درمان ورم‌های گرم، سردرد و تب مؤثر می‌دانستند و از بخور آن در سرکه، جهت رفع درد چشم استفاده می‌کردند. این گیاه ضد اسهاسم، التیام‌دهنده، ضد رماتیسم، مسکن و ضد تشنج است. (۱ و ۳ و ۶ و ۷ و ۱۰ و ۲۰) عصاره بابونه اثر ضد تشنج و بی‌حس‌کننده دارد و اگر به شیر نوزادان، مقدار کمی از دم کرده کاپیتول‌های گیاه افزوده شود، دل‌پیچه‌های ناشی از نفخ و حالات تشنجی کودک رفع

می‌گردد. (۶ و ۱۰) فراورده‌های این گیاه به صورت ضماد، لوسیون و حمام برای رفع التهاب و درمان ورم چشم، مخاط دهان، حلق و لثه‌ها استفاده می‌شود. (۱)

کاپیتول‌های این گیاه مانع از پیشرفت التهاب‌ها و باعث تسکین درد می‌شود. (۱ و ۷ و ۲۰)

با توجه به مطالب فوق، احتمال این که گیاه بابونه اثر ضد درد داشته باشد وجود دارد، ولی در بررسی منابع اطلاعاتی مقاله‌ای که اثر ضد دردی گیاه بابونه را با روش‌های جدید فارماکولوژیک مورد ارزیابی قرار دهد یافت نشد. لذا این مطالعه به منظور بررسی اثر ضد دردی و زخم‌زایی گیاه بابونه انجام شد.

□ مواد و روش‌ها :

دستگاه‌های پلیت ساخت شرکت پویای ارمغان مشهد و دستگاه تقطیر در خلاء با مارک *WB ۲۰۰۰ Heidolph* بود. قفس نگه‌داری موش و ظروف آب خوری از جنس *PVC* بود. فرمالین و متانول ساخت کارخانه میرک آلمان *ASA* تهیه شده از شرکت داروپخش بود.

پس از تهیه گیاه بابونه از شرکت کندولوس و شناسایی و نام‌گذاری توسط گیاه‌شناس، آن را به صورت گرد در آورده تا سطح تماس بیشتری با حلال مربوط داشته باشد و به روش پرکوله به مدت ۷۲ ساعت و روش سوکسله به مدت ۴ ساعت با متانول ۸۰ درصد استخراج و عصاره با استفاده از دستگاه تقطیر در خلاء تا حد خشک شده غلیظ گردید. (۱۱)

پس از خشک شدن عصاره بابونه مقداری از آن به وسیله ترازوی دیجیتال وزن و در حجم معینی از حلال (نرمال سالین) حل شد تا محلولی با غلظت ۱۰۰

میلی‌گرم در میلی‌لیتر به دست آمد. محلول تهیه شده به عنوان محلول استوک (*stock*) برای تهیه محلول‌های با غلظت‌های متفاوت استفاده شد.

با تزریق ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم از هر یک از محلول‌های تهیه شده، دوزهای متفاوت عصاره به حیوان تجویز شد. عصاره متانولی پرکوله (*PME*) بابونه با مقادیر ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰، ۷۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش به صورت تزریق *IP* به عنوان گروه آزمون؛ عصاره متانولی سوکسله (*SME*) گیاه بابونه با مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش به صورت تزریق *IP* به عنوان گروه آزمون و محلول نرمال سالین با دوز ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن موش به صورت تزریق *IP* به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد. مرفین با دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش به صورت تزریق *IP* به عنوان داروی ضد درد اپیونیدی تجویز شد. آسپرین با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش به صورت تزریق *IP* به عنوان داروی ضد درد از دسته ضد التهاب‌های غیراستروئیدی تجویز شد. (۸)

نالوکسان با دوز ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش به صورت تزریق *SC* به عنوان آنتاگونیست گیرنده اپیونیدی ۵ دقیقه قبل از عصاره گیاه تزریق می‌شد.

در این آزمایش‌ها از موش سوری نر سفید و کوچک آلبینو با محدوده وزنی ۲۰ تا ۲۸ گرم استفاده شد. در تمام گروه‌های آزمون و شاهد تعداد ۷ حیوان مورد استفاده قرار گرفت که این موشها از مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی حصارک کرج تهیه و حداقل ۲۴ ساعت قبل از انجام آزمایش به آزمایشگاه منتقل می‌شدند. حیوانات به جز در زمان آزمایش به راحتی به آب و غذا دسترسی داشتند و فقط

یک بار مورد آزمایش قرار می‌گرفتند. (۴ و ۵ و ۱۶)

در این تحقیق از آزمون‌های پلیم با مبنای فیزیکی ایجاد درد حرارتی (۱۲) و آزمون فرمالین با مبنای شیمیایی ایجاد درد (محلول فرمالین ۰/۵ درصد) برای بررسی اثرات ضد دردی گیاه بابونه استفاده شد. (۲ و ۹ و ۱۳ و ۱۶ و ۱۹)

۱۵ دقیقه بعد از تزریق عصاره، مقدار ۲۵ میکرولیتر از محلول فرمالین ۰/۵ درصد به عنوان عامل ایجاد درد به صورت *SC* به کف پای راست حیوان تزریق می‌شد و بلافاصله پس از تزریق، حیوان به زیر قیف شیشه‌ای واقع در میز مخصوص تست فرمالین منتقل و پاسخ در برابر درد در محدوده زمانی ۳۰ دقیقه ثبت می‌شد. پاسخ در برابر درد عبارت بود از مجموعه زمان‌هایی که صرف لیسیدن و گاز گرفتن کف پای تزریق شده برحسب ثانیه می‌شد. این زمان‌ها هر ۵ دقیقه اندازه‌گیری می‌شد و مقدار عددی آن نشان‌دهنده میزان درد ایجاد شده در نتیجه تزریق فرمالین به کف پای حیوان بود. درد حاصل از تزریق فرمالین در ۵ دقیقه اول، درد حاد (مرحله ۱) و در فاصله زمانی ۲۰ تا ۳۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین، درد مزمن (مرحله ۲) نامیده شد. (۲ و ۱۶ و ۱۹)

مقادیر تجربی ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰ و ۷۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره متانولی حاصل از روش پرکوله بابونه مورد آزمایش قرار گرفت و مؤثرترین دوز آن مشخص گردید. سپس عصاره متانولی حاصل از روش سوکسله با مقدار معادل مؤثرترین دوز عصاره پرکوله به موش تزریق و نتیجه حاصل از آن ثبت شد.

۱۵ دقیقه قبل از تزریق فرمالین به گروه شاهد به جای عصاره، نرمال سالین به میزان ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق و نتایج حاصل

از آن ثبت گردید. همچنین به گروه‌های جداگانه مرفین، آسپرین و نالوکسان نیز تزریق شد و نتایج حاصله از آنها ثبت شد.

در این آزمایش‌ها گرمای صفحه ۵۵ درجه سانتی‌گراد در نظر گرفته شد. به محض قرار گرفتن حیوان روی صفحه داغ و تماس پاهای آن با این صفحه، کلید شروع را فعال کرده و هم زمان دستگاه مدت زمان تأخیر در لیسیدن پنجه‌های موش را بر حسب ثانیه ثبت می‌کرد. به محض این که حیوان پنجه‌های خود را لیسید، کلید توقف فعال و زمان ثبت می‌شد.

در زمان شروع آزمایش هر موش قبل از تزریق عصاره در روی دستگاه قرار می‌گرفت و پاسخ حیوان نسبت به محرک دردناک ثبت می‌شد که این واکنش حیوان به عنوان *Base Line* برای مقایسه‌های بعدی در نظر گرفته می‌شد. سپس عصاره مورد نظر به حیوان تزریق و عکس‌العمل حیوان تا ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق، با فواصل ۱۵ تا ۳۰ دقیقه ثبت می‌شد. موش‌ها به آرامی روی صفحه داغ قرار می‌گرفتند و حداکثر زمان مجازی که موش می‌توانست روی صفحه داغ قرار گیرد ۳۰ ثانیه بود که این زمان را *Cut off* می‌نامند. فاصله زمانی از لحظه قرار دادن موش روی صفحه داغ تا لحظه لیسیدن پنجه‌ها یا پریدن به بیرون صفحه بر حسب ثانیه به عنوان *Latency* توسط دستگاه ثبت می‌شود که از آن برای محاسبه حداکثر اثر ممکن (*Maximum Possible Effect*) طبق رابطه زیر استفاده می‌گردد. (۱۲)

$$\%MPE = \frac{\text{Test Latency (Sec)} - \text{Base Line (Sec)}}{\text{Cut Off (Sec)} - \text{Base Line (Sec)}} \times 100$$

Test Latency : Latency بعد از تجویز عصاره
Base Line : Latency درست قبل از تزریق عصاره

در همان موش.

Cut Off : حداکثر زمان مجاز قرار گرفتن موش روی صفحه داغ.

دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به عنوان مؤثرترین دوز و دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به علت به هم ریختن حالات فیزیولوژیک طبیعی حیوان به عنوان مقدار سمی در نظر گرفته شد.

برای بررسی اثرات زخم‌زایی ایندومتاسین و بابونه بر معده رت، رت‌های سفید و نر با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم انتخاب شدند. حیوانات ۲۴ ساعت قبل از آزمایش از غذا محروم شدند و فقط به آب دسترسی داشتند. حیوانات طی این مدت در قفس‌های مشبک نگهداری شدند تا از مدفوع خود استفاده نکنند. بعد از ۲۴ ساعت، سوسپانسیون ایندومتاسین با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به گروه مشخصی از حیوانات خوراندند و *PME* بابونه با مقدار مشابه، به گروه دیگری از حیوانات خوراندند. بعد از ۴ ساعت حیوانات با استفاده از اتر کشته و معده آنها جدا و ۱۰ میلی‌لیتر فرمالین ۲ درصد به درون معده آنها برای ثابت کردن لایه‌های داخلی دیواره تزریق شد. بعد از ۲۰ دقیقه معده‌ها از قسمت انحنای بزرگتر برش داده و زخم‌های آن شمارش شدند. برای به دست آوردن شدت زخم (*ulcer index*) از فرمول زیر استفاده شد: (۱۳ و ۱۴)

$$\text{Ulcer index} = a + 2b + 3c$$

a = تعداد زخم‌های کوچکتر از یک میلی‌متر

b = تعداد زخم‌های بین ۱ تا ۲ میلی‌متر

c = تعداد زخم‌های بزرگتر از ۲ میلی‌متر

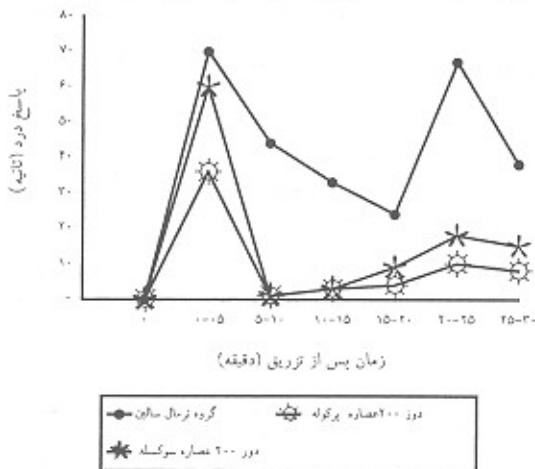
در هر سری از آزمایش‌ها اثر مقدار عصاره گیاهی

بر بی‌دردی به صورت میانگین و انحراف معیار در ۷

($P < 0/01$) (نمودار شماره ۲).

نمودار ۲:

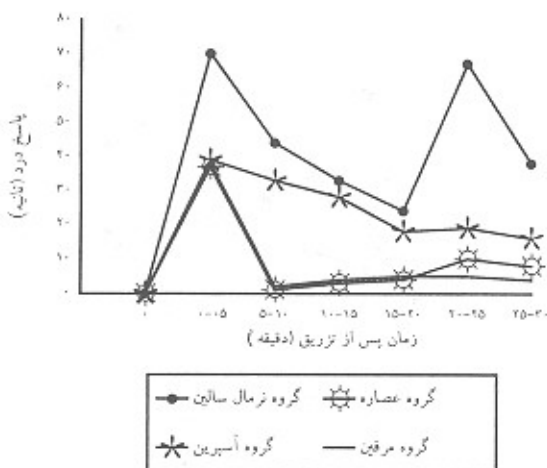
مقایسه اثر ضد درد عصاره پرکوله و سوکسله بابونه برحسب زمان در موش سوری با آزمون فرمالین



اثرات ضد درد عصاره پرکوله *PME* در تمام دقایق به جز زمان صفر تا ۵ دقیقه با اختلاف معنی داری از آسپرین بیشتر بود ($P < 0/01$)، ولی در مقایسه با مرفین اختلاف معنی داری بین اثر ضد دردی عصاره و مرفین مشاهده نشد (نمودار شماره ۳).

نمودار ۳:

مقایسه اثر ضد دردی عصاره پرکوله بابونه با مرفین و آسپرین برحسب زمان در موش سوری با آزمون فرمالین



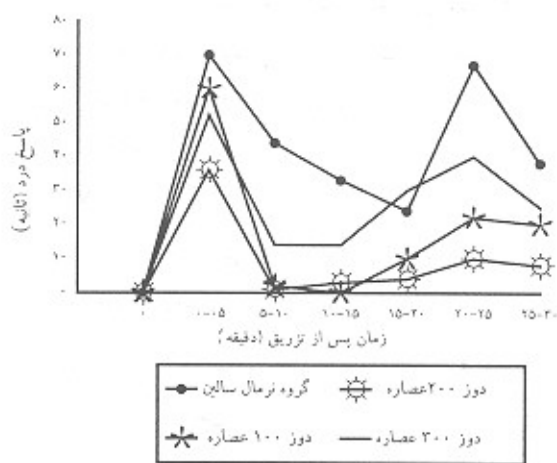
موش ثبت شد. محاسبات آماری جهت وجود اختلاف معنی دار میان گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون *Anova* و متعاقب آن آزمون *Newman keuls* و برای زخم‌زایی آزمون *t* بود و اختلاف با $P < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد. (۱۶ و ۱۵)

یافته‌ها:

در مورد اثر ضد درد عصاره پرکوله بابونه در آزمون فرمالین، دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارای حداکثر اثر ضد دردی بود و در تمام زمان‌ها اختلاف معنی داری را نسبت به گروه شاهد نشان داد ($P < 0/01$) (نمودار شماره ۱). اثر ضد دردی دوزهای ۴۰۰، ۷۰۰ و ۱۰۰۰ به دلیل این که نسبت به دوز ۲۰۰ بیشتر نبود در نمودار نشان داده نشده است.

نمودار ۱:

مقایسه اثر ضد درد دوزهای مختلف عصاره پرکوله بابونه برحسب زمان در موش سوری با آزمون فرمالین

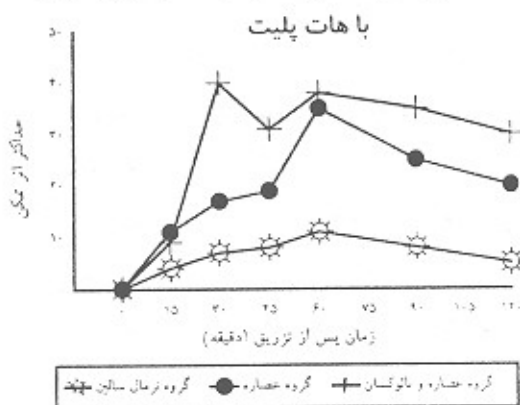


در مقایسه اثرات ضد درد عصاره پرکوله با عصاره سوکسله، دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره پرکوله، اثر ضد دردی بیشتری نسبت به عصاره سوکسله داشت که در زمان صفر تا ۵ دقیقه معنی دار بود

اثر ضد درد عصاره همراه با نالوکسان بیشتر از عصاره به تنهایی بود که در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق این ارتباط معنی دار بود ($P < 0/05$) (نمودار شماره ۶).

نمودار ۶:

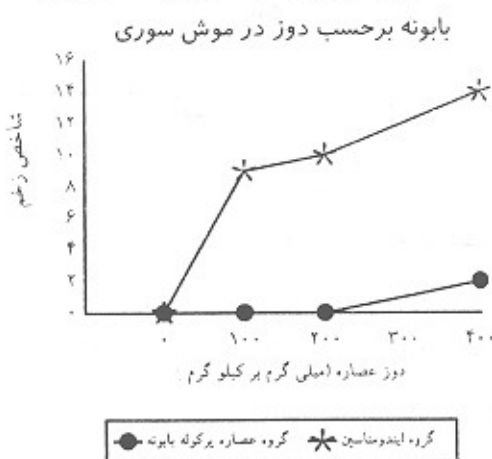
مقایسه حداکثر اثر ممکن ضد دردی عصاره پرکوله بابونه با و بدون حضور نالوکسان برحسب زمان در موش سوری



با تزریق عصاره پرکوله بابونه با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به رت و مقایسه آن با ایندومتاسین با مقدار مشابه بابونه، شدت زخم ایجاد شده به وسیله ایندومتاسین در تمام مقادیر عصاره بابونه با اختلاف معنی داری بیشتر بود ($P < 0/01$) (نمودار شماره ۷).

نمودار ۷:

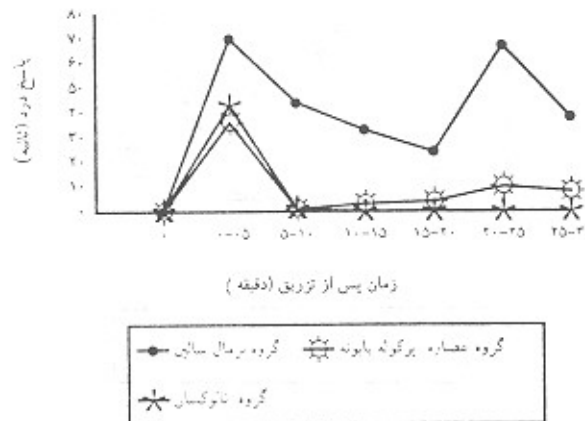
مقایسه شاخص زخم زایی ایندومتاسین با عصاره پرکوله بابونه برحسب دوز در موش سوری



اثر ضد درد عصاره پرکوله در حضور نالوکسان در مرحله دوم درد در آزمون فرمالین افزایش یافت ($P < 0/01$ و $P < 0/05$) (نمودار شماره ۴).

نمودار ۴:

مقایسه اثر ضد دردی عصاره پرکوله بابونه در حضور نالوکسان برحسب زمان در موش سوری با آزمون فرمالین

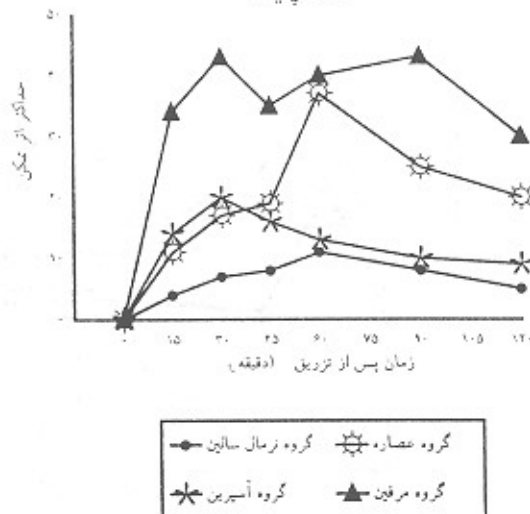


اثر ضد درد عصاره در دقایق ۶۰ و ۹۰ پس از تزریق به طور معنی داری بیشتر از آسپرین ($P < 0/05$) و در تمام دقایق اثر ضد درد مرفین بیشتر از عصاره بود ($P < 0/05$) (نمودار شماره ۵).

نمودار ۵:

مقایسه حداکثر اثر ممکن ضد دردی عصاره پرکوله بابونه با آسپرین و مرفین برحسب زمان در موش سوری با

هات پلیت



بخش و نتیجه گیری :

عصاره متانولی سوکسله بابونه نسبت به عصاره متانولی پرکوله اثر ضد درد کمتری دارد که احتمالاً به دلیل حساس بودن مواد مؤثره بابونه به حرارت مورد استفاده در روش سوکسله است که تا حدی باعث تخریب مواد مؤثره دارای اثر ضد درد می شود. (۸)

نتایج آزمون فرمالین نشان داد که عصاره پرکوله اثر ضد درد بارزتری بر مرحله دوم درد ایجاد می کند، لذا به نظر می رسد دخالت عصاره در روندهای ضد التهابی مطرح باشد که نیاز به مطالعات بیشتری دارد. (۴)

به نظر می رسد عصاره بابونه دارای خاصیت ضد التهابی است و از طریق دخالت در روندهای التهابی باعث اثر ضد دردی می شود. (۱۱) درمان قبلی حیوانات با نالوکسان (آنتاگونیست گیرنده های اپیوئیدی) نه تنها باعث کاهش اثر ضد دردی عصاره نشد بلکه باعث افزایش آن نیز شد، لذا احتمال دخالت گیرنده های اپیوئیدی در ایجاد اثر ضد دردی عصاره گیاه بابونه منتفی است.

مقایسه اثرات زخم زایی بابونه و ایندومتاسین بر معده رت نشان داد که عصاره متانولی حاصل از روش پرکولاسیون گیاه بابونه هیچ گونه اثر زخم زایی بر معده موش نداشته است که نتایج تحقیق با این واقعیت که این گیاه در درمان بیماری های گوارشی مفید است، موافقت دارد. (۱۷)

کاپیتول های این گیاه دارای عصاره ای به مقدار ۲۰ تا ۸۰ درصد است. این اسانس در حالت تازه، رنگ آبی تیره دارد که مربوط به وجود ماده ای به نام «آزولن» است و به تدریج با تأثیر هوا و نور، رنگ آن سبز و قهوه ای می شود. (۶ و ۷) این اسانس از سزکویی

ترین های آلفایزابولول (*bisabolol*) ۰/۴ درصد، شامازولن (*shamazolene*) فارنسن (*farensen*) و ان - این دی سیکلوواتر پزودویزابولول (*En , in-dicyclo-ether pesudu bisabolol*) تشکیل شده است. علاوه بر این دارای ترکیبات تریسین، پروآزولن، هرنیارین، مشتقات کومارین، فلاونوئیدها و کولین می باشد. (۶ و ۷ و ۱۰ و ۲۰) برخی از مطالعات اثر ضد تورمی بابونه را مربوط به اسانس های فرار به خصوص شامازولن و آلفایزابولول و اثر ضد اسپاسمی آن را مربوط به فلاونوئیدها و کومارین ها می داند که نیازمند مطالعات بیشتری است. (۱) براساس مطالعات انجام شده، گیاه بابونه دارای خاصیت ضد التهاب ناشی از اسانس آزولن و شامازولن و مؤثر در درمان بیماری های گوارشی است. (۱۱، ۱۷، ۱۸)

خوشبختانه امروزه تحقیقات در زمینه گیاهان دارویی، تجویز و کاربرد آنها در کشورهای جهان رو به فزونی است و علت عمده توجه این است که گیاهان از قرن ها پیش در طب مصرف می شدند و اثرات درمانی و کم ضرر بودن آنها، در طول سال های متمادی تجربه شده و به اثبات رسیده است. امید است با توجه بیشتر به گیاهان دارویی و اثرات آنها روزه ای به سوی رفع آلام بشری گشوده شود.

مراجع :

- ۱- آئینه چی یعقوب. مفردات پزشکی و گیاهان دارویی ایران. تهران، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۰، ۱۴-۱۳۰

- ۲- احمدیانی ابوالحسن ، سمنانیان سعید ، فریدونی مسعود. مهار درد حاد و مزمن با عصاره الکلی ریزوم گیاه اقطعی در موش صحرایی. مجله فیزیولوژی فارماکولوژی دانشگاه شهید بهشتی ، جلد اول ، شماره ۲ ، ۱۳۷۷ ، ۷-۱۲۳
- ۳- امین غلامرضا. گیاهان دارویی سنتی ایران. تهران، انتشارات معاونت پژوهشی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی ، چاپ فرهنگ ، خرداد ۱۳۷۰ ، جلد اول ، ۱-۷۰
- ۴- حیدری محمود رضا ، اسدی پور علی ، سپهری غلامرضا ، عطاپور نفیسه ، اسماعیل زاده فاطمه. بررسی اثر ضد دردی عصاره گیاه آنیسون به روش Tail - flick و فرمالین در موش سوری ، مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل ، سال اول ، شماره ۳ ، ۱۳۷۸ ، ۴۲-۵۱
- ۵- حیدری محمود رضا ، شریفی فریبا ، اورنگی بهروز ، سلمانی بفرئی محسن. بررسی اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی زنجبیل و فلفل سیاه به روش Tail - flick در موش سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان ، دوره چهارم ، شماره ۳ ، ۱۳۷۶ ، ۱۳-۱۰۷
- ۶- زرگری علی. گیاهان دارویی. چاپ چهارم ، تهران ، انتشارات دانشگاه تهران ، ۱۳۶۸ ، ۴-۱ و ۸-۱۵۳
- ۷- صمصام شریعت هادی. تجزیه و شناسایی مواد دارویی گیاهی به روش میکروسکوپی و ماکروسکوپی. چاپ اول ، اصفهان ، انتشارات مشعل اصفهان ، ۱۳۶۸ ، ۹-۲۲۵
- ۸- صمصام شریعت هادی. عصاره گیری و استخراج مواد مؤثره گیاهان دارویی و روش های شناسایی
- ارزشیابی آنها. اصفهان ، انتشارات مانی اصفهان ، ۱۳۷۱ ، ۶-۷ و ۱۲-۲۰
- ۹- واعظ مهدوی محمدرضا. دیباچه ای بر روش شناسایی مطالعات و پژوهش های درد. تهران ، انتشارات دانشگاه شاهد ، ۱۳۷۴ ، ۴-۳۲
- ۱۰- ولاگ ژان ، استودولا ژیری. گیاهان دارویی. ترجمه ساعد زمان ، تهران ، انتشارات ققنوس ، ۱۳۷۰ ، ۱۴۳
11. AL-Hindawi MK , AL-Deen IH , Nabi Mh , ismail MA. Anti inflammatory activity of some IRAQ Plants using intact rast. *J Ethno pharmacol* 1989 , 26 (2) : 163-8
12. Cicero TJ , Nock B , Meyer ER. Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine department of psychiatry. *J Pharmacol Exp Pher* 1996 , 279 (2) : 767-9
13. Dehpour AR , Mani AR , Amanlou M , Nahavandi A , Amanpours Bahadori M. Naloxone is protective against Indomethacin induced gastric damage in cholestatic rats. *journal of Gastroenterology springer veriang* 1999 , 34 (2) : 178-81
14. Dehpour AR , Alikhani Z , Zeinoddini M , Poor savadkoohi S , Ghaffari K , Sharif A , Sabbagh B , Nowroozi A , Sadr S. Enhancement of aspirin induced gastric damage by cholestasis in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 1998 , 12 (4) : 443-4

15. Della Loggia R , Tubaro A , Redaelli C. *Evaluation of the activity on the mouse CNS of several plant extracts and a combination of them. Riv Neurol* 1981 , 51 (5) : 297-310
16. Heidari MR , Khalili F , Ghazi-Khansari M , Hashemi B , Zarrindast MR. *Effect of picrotoxin on antinociception in the formalin test. Pharmacol Toxicol* 1996 , 78 (5) : 313-6
17. Krivenko VV , Potebnia GP , Loko VV. *Experience in treating digestive organ diseases with medicinal plants. Vrach Delo* 1989 ; 76-8
18. Padula LZ , Rondina RV , Coussio JD. *Quantitative determination of essential oil , total azulenes and chamazulene in German chamomile (matricaria chamomilla) cultivated in Argentina. Planta Med* 1976 Nov ; 30 (3) : 273-80
19. Shibata M , Ahkubo T , Takahashi H , Inoki R. *Modified formalin test , characteristic biphasic pain response. J of pharmacology* 1989 , 38 (3) : 347-52
20. Trease & Evan's *Pharmacognosy*. 13 th ed , 1994 , 471-3 , 531