

## اثر عصاره هیدروالکلی زیره سبز (*Cuminum cyminum L.*) بر اضطراب در موش های صحرائی نر بالغ

زهرا عالمی حشمت<sup>۱</sup>، نسرین حیدریه<sup>۲\*</sup>، مریم خوش سخن مظفر<sup>۳</sup>

۱. کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم، ایران

۲ و ۳. استادیار گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۸/۱۷؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۱۰)

### چکیده

**زمینه و هدف:** اضطراب یکی از اختلالات روانی رایج در بین جمعیت های انسانی محسوب می گردد. یک احساس ناراحت کننده است که خطری نامعلوم و مبهم را تداعی می کند. هدف از این مطالعه بررسی اثر عصاره هیدروالکلی زیره سبز بر اضطراب در موش صحرائی نر بالغ می باشد.

**مواد و روش ها:** پس از شناسایی گیاه زیره سبز توسط هر باریوم دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، عصاره هیدروالکلی توسط سوکسله استخراج و با استفاده از آن، پودر عصاره تهیه گردید. در این مطالعه تجربی بر ۳۲ سر موش های صحرائی نر نژاد ویستار ( $20 \pm 230$  gr) در گروه دست نخورده (intact)، گروه تیمار با حلال عصاره یا DMSO (۳ سی سی) و گروه های دریافت کننده دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی زیره سبز قرار گرفتند ( $n = 8$ ). تمامی تزریقات به صورت داخل صفاقی و نیم ساعت بعد از تزریق، با استفاده از ماز صلیبی شکل مرتفع، آزمون اضطراب گرفته شد و به مدت ۵ دقیقه شاخص های استاندارد ارزیابی اضطراب (مدت زمان ماندن و تعداد دفعات ورود به بازوی باز) بررسی و ثبت شد. داده ها با آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی تجزیه و تحلیل شدند ( $P < 0.001$ ).

**یافته ها:** گروه دریافت کننده حلال عصاره نسبت به گروه دست نخورده در شاخص های اضطراب تفاوت معنی داری را نشان نداد. عصاره هیدرو الکی زیره سبز در دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در مدت زمان حضور و تعداد رفت و آمد به بازوی باز نسبت به گروه دریافت کننده DMSO افزایش معنی داری را نشان داد ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه گیری:** عصاره هیدروالکلی زیره سبز اثرات ضد اضطرابی دارد.

### کلیدواژگان

اضطراب، عصاره هیدروالکلی زیره سبز، ماز صلیبی شکل مرتفع، موش صحرائی نر بالغ.



## مقدمه

اضطراب یکی از اختلالات روانی رایج در بین جمعیت های انسانی محسوب می گردد و با وجود تحقیقات بسیار برای درمان آن، همچنان افراد بسیاری در سراسر جهان از این بیماری و یا عوارض جانبی داروهای مورد استفاده در درمان آن رنج می برند (۱). اضطراب یک احساس ناراحت کننده است که خطری نامعلوم و مبهم را تداعی می کند. این حالت ذهنی که همه ما بارها تجربه کرده ایم با علائم جسمی و بدنی مختلف مثل تنگی قفسه سینه، احساس تنگی و فشردگی در گلو، اشکال در تنفس، طپش قلب، سرگیجه، آشفتگی روانی و تعریق همراه است با توجه به نرخ بالای شیوع اضطراب در جامعه، شناسایی سیستم های نوروبیولوژیک و نوروترانسمیتری مرتبط با اضطراب می تواند در کنترل و درمان این اختلالات مفید واقع شود (۲). مهم ترین بخش مغز که در رفتارهای هیجانی مانند اضطراب دخیل می باشد دستگاه لیمبیک می باشد، که هیپوکامپ نیز به عنوان بخشی از آن در کنترل رفتارهای هیجانی مثل ترس و اضطراب نقش دارد (۳). هیپوکامپ جزء اصلی سیستم لیمبیک بوده و نقش بسیار مهمی را در نوروبیولوژی اضطراب ایفا می کند و با مراکز هیجانی زیادی در مغز در ارتباط می باشد (۴). هیپوکامپ بواسطه ارتباط اش با آمیگدال و سپتوم اثر ضد اضطرابی اعمال می کند. شواهد متعددی ثابت کرده اند که سپتوم در ترس و اضطراب نقش دارد. تخریب و یا مهار فارماکولوژیکی این ناحیه، واکنش های ترس را در رت ها افزایش می دهد. از نظر ساختاری، میان کنش بین سپتوم و هیپوکامپ در تنظیم اضطراب، نشان دهنده ارتباط های متقابل و وسیع بین این دو ناحیه است (۵). به دلیل عوارض جانبی داروهای ضد اضطراب موجود که روی گیرنده گابا است اثر می گذارد، امروزه استفاده از گیاهان دارویی دوباره مورد نظر محققان است و می

رود که جایگاه جدیدی در درمان بیماری ها پیدا کند. کشور ایران از نظر گیاهان دارویی به علت داشتن اکوسیستم متفاوت، دارای تنوع بسیار خوب و شاید منحصر به فردی است بنابراین توجه به این مهم به خصوص برای رسته های دارویی پر مصرف از جمله ضد دردها و ضد اضطراب ها بسیار اهمیت دارد. از میان گیاهان موثر زیره سبز با توجه به سایر اثرات مفید آن مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است. زیره سبز جزء گیاهان دارویی مهم و اقتصادی کشورمان به شمار می رود که گسترش نسبتا وسیعی در مناطق مختلفی خصوصا مناطق کوهستانی استان یزد دارد (۶). زیره سبز با نام علمی *Cuminum cyminum L.* گیاهی علفی یکساله از خانواده چتریان می باشد، با بوی بسیار معطر، قوی و مطبوع، با طعم تند و کمی سوزاننده است. این گیاه بومی مصر بوده اما در نقاط مختلف ایران یافت می شود (۷). در ایران این گیاه در تبریز، یزد، کرمان و برخی نقاط دیگر کشت می شود (۸). قسمت مورد استفاده این گیاه، میوه یا بذر آن بوده که حاوی ۵ درصد اسانس می باشد. از میان ترکیبات موجود در اسانس این گیاه نوعی ترپن (*Terpen*) به نام کارون (*Karven*) یا میرسن (*Myrcene*)، لیمونن (*Limonen*) و آلفا ( $\alpha$ -*Pinene*) و بتا پینن ( $\beta$ -*pinene*) دیده می شود (۹). از ترکیبات مهم و عمده گیاه زیره میتوان به سابینن، فلاونوئیدها، پلی ساکاریدها، کومارین، کومین آلدهید، پینن اشاره نمود (۱۰). در منابع طب امروزی ایران فعالیت های فارماکولوژی متعددی از زیره سبز مانند اثر پایین آورندگی قند خون (۱۱)، آنتی اکسیدانی (۱۲)، ضد سرطان (۱۳)، ضد باکتری (۱۴) ضدقارچ (۱۵) بررسی شده است.

با توجه به مطالب مذکور هدف از این پژوهش بررسی اثر عصاره هیدروالکلی زیره سبز (*Cuminum cyminum L.*) بر اضطراب در موش های صحرایی نر بالغ می باشد.



## مواد و روش ها

## تهیه عصاره گیاهی

جهت تهیه عصاره هیدروالکلی گیاه مورد مطالعه، دانه زیره سبز شناسایی شده توسط هرباریوم دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم را به صورت پودر درآمد. ۳۰۰ میلی لیتر متانول ۷۰٪ را به همراه کیسه پارچه ای حاوی ۴۰ گرم دانه خرد شده زیره سبز در بالن دستگاه سوکسله قرار گرفت. و دستگاه در حد ملایم ۸۷ درجه سانتی گراد تنظیم گردید در مدت ۲۴ ساعت به تدریج متانول ۷۰ درصد بر اثر حرارت بخارشد و با تکرار این عمل به مرور کلیه مواد موثره گیاه جدا شده و وارد حلال شد. پس از این مرحله حلال حاوی عصاره را صاف کرده و در دستگاه آون فن دار هوشمند دردمای ۶۸ درجه سانتیگراد خشک و عصاره ی پودری شکل براق بدست آمد که به یک ظرف تیره رنگ منتقل و توسط فویل کاملاً پوشانده شد و در فریزر نگهداری گردید. (۱۶)

## حیوانات

در این تحقیق از تعداد ۳۲ موش صحرایی نر نژاد ویستار (wistar) خریداری شده از انستیتو پاستور کرج به وزن تقریبی ۲۵۰-۲۳۰ گرم استفاده شد و در حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم در قفس های مخصوص نگهداری شدند. و آب و غذای مخصوص (پلت) به اندازه کافی به جزء هنگام آزمایش در دسترس آنها قرار گرفت. محل نگهداری حیوانات از نظر شرایط فیزیکی دارای ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی، دمای  $26 \pm 2$  درجه سانتی گراد، رطوبت نسبی ۶۰-۴۰ درصد و بدون آلودگی صوتی بود. تا مدت یک هفته پس از استقرار حیوان در این محیط هیچ آزمایشی روی آنها انجام نگرفت تا به شرایط جدید عادت پیدا کردند. در هنگام کار با حیوانات، کلیه اصول اخلاقی مربوط به جانوران به طور کامل رعایت شدند.

## گروه بندی موش ها

۱. گروه بدون تیمار یا دست نخورده (intact)
۲. گروه تیمار با حلال عصاره یا دی متیل سولفواکساید (DMSO) (۳/۳۰ سی سی)
۳. گروه های تیمار با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی زیره سبز

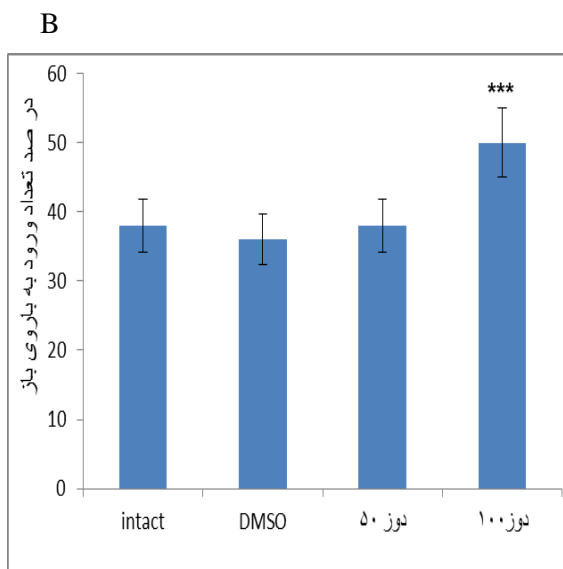
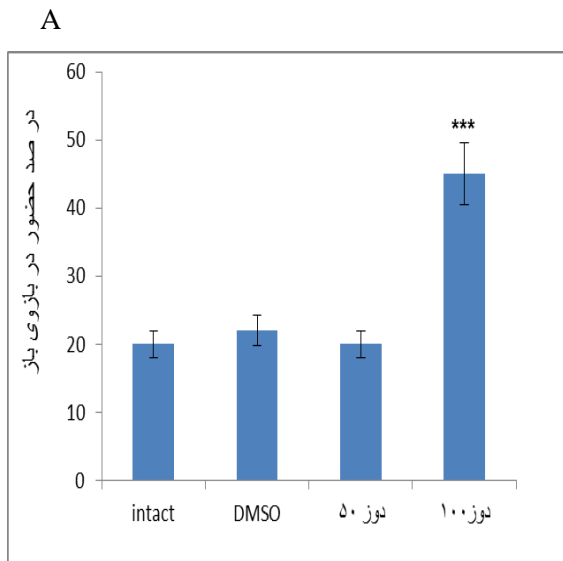
## آزمون اضطراب

برای سنجش اضطراب مدل رفتاری Elevated plus maze - مورد استفاده قرار گرفت. این ارزشیابی بر اساس مدلی که توسط pellow و همکارانش در سال ۱۹۸۶ برای اولین بار ارائه دادند، انجام شد. این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت مثبت (+) است. ابعاد راهروی باز و بسته ۵۰×۱۰ cm بوده و دو طرف و انتهای راهروی باز لبه ای به ارتفاع ۱ سانتی متر از جنس فایبرگلاس نصب شد.

چهار راهرو به یک محدوده مرکزی به ابعاد ۱۰×۱۰ cm منتهی می شوند. Maze (ماز) توسط پایه هایی در ارتفاع ۵۰ سانتی متر از سطح زمین قرار می گیرد. موش ها درون محدوده مرکزی ماز قرار داده می شوند. به طوری که رو به راهرو باز قرار می گیرند. راهرو باز روشن و راهرو بسته تاریک می باشد. نور مناسب توسط یک لامپ ۱۰۰ واتی که در ارتفاع ۱۲۰ سانتی متری از مرکز ماز قرار دارد تامین می شود. در مدت ۵ دقیقه که حیوان آزادانه در قسمت های مختلف ماز حرکت می کرد، برای هر حیوان پارامترهای زیر با استفاده از کرنومتر به واسطه مشاهده مستقیم اندازه گیری شد:

تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی باز می شد، تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی بسته می شد، مدت زمانی که حیوان در بازوی باز می ماند و مدت زمانی که حیوان در بازوی بسته می ماند. منظور از ورود به بازوی باز یا بسته، قرار گرفتن هر چهار پای حیوان در بازوی مورد نظر است. مدت زمان ماندن در هر بازو نیز بر همین اساس محاسبه شد. برای هر





شکل ۱- اثر عصاره هیدروالکلی زیره سبز بر شاخص های اضطراب در

موش های صحرائی نر بالغ

\*: مقایسه با گروه تیمار با DMSO

\*\*\*: p<0.001

موش های صحرائی نر بالغ به صورت داخل صفاقی با DMSO یا حلال عصاره (۰/۳ سی سی) و دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره زیره سبز تیمار شدند. نیم ساعت بعد از تیمار، مدت زمان حضور در بازوی بازو تعداد دفت و آمده بازوی باز در ماز مرتفع یا بعلاوه مورد سنجش قرار گرفت و درصد آنها تعیین گردید. (A) زمان حضور در بازوی باز و B) تعداد دفعات

حیوان درصد ورود به بازوی باز Open arm entries (% OAE) و درصد زمان ماندن در بازوی باز Open arm time (% OAT) به طریق زیر محاسبه گردید.

$$\%OAE = \frac{\text{تعداد ورود به بازوی باز}}{\text{تعداد ورود به بازوی باز} + \text{تعداد ورود به بازوی بسته}} \times 100$$

$$\%OAT = \frac{\text{مدت زمان ماندن در بازوی باز}}{\text{مدت زمان توقف در بازوی باز} + \text{مدت زمان توقف در بازوی بسته}} \times 100$$

افزایش معنی دار این دو پارامتر نشان دهنده کاهش اضطراب در این تست است. البته، عامل درصد ورود به بازوی باز (% OAE) نسبت به فاکتور درصد زمان حضور در بازوی باز (% OAT) در ثبت رفتارهای اضطرابی و غیر اضطرابی حیوان دارای حساسیت کمتری است (۱۷).

### روش تجزیه و تحلیل داده ها

برای پردازش آماری این پژوهش از آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۸ و آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و تست Tukey استفاده شد. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار میانگین (Mean  $\pm$  SEM) نشان داده شده است و سطح معنی داری داده ها  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته ها

نتایج نشان داد که گروه دریافت کننده حلال عصاره یا DMSO (۰/۳ سی سی) نسبت به گروه دست نخورده در درصد مدت حضور و تعداد رفت و آمد به بازوی باز تفاوت معنی داری را نشان نداد. گروه دریافت کننده دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی زیره سبز نسبت به گروه دریافت کننده DMSO (۰/۳ سی سی) افزایش معنی داری را در درصد مدت حضور و تعداد رفت و آمد به بازوی باز نشان دادند ( $P < 0.001$ ). (نمودار شماره یک)



رفت و آمد به بازوی باز) نمودارها نشان دهنده ی  $Mean \pm SEM$  (میانگین  $\pm$  انحراف معیار استاندارد) می‌باشند.

## بحث

نتایج این آزمایش حاکی از آن است که عصاره هیدروالکلی زیره سبز در دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم اثرات ضد اضطرابی دارد.

از جمله ترکیبات مهم و عمده موجود در گیاه زیره سابینین، پینن ( $\alpha$ -pinene,  $\beta$ -pinene)، کومارین، لیمونن، اپی ژنین (Apigenin)، کومین آلدئید، پلی ساکاریدها، فلاونوئیدها می‌باشد (۱۸).

ترکیبات فنولی گروه بزرگی از ترکیبات گیاهی معمولاً در میوه‌ها، سبزیجات، برگ‌ها، دانه، ریشه و سایر قسمت‌های گیاه دیده می‌شود. این مواد منافع قابل توجهی در زمینه مواد غذایی، شیمی، داروسازی و پزشکی با توجه به طیف گسترده‌ای از اثرات مطلوب زیستی از جمله خواص آنتی اکسیدانی دارند (۱۹). از گروه ترکیبات فنولی فلاونوئیدها در عصاره گیاه زیره سبز موجود می‌باشد فلاونوئیدها متعلق به گروه گسترده پلی فنول‌ها هستند.

گابا یکی از اصلی‌ترین نوروترانسمیترهای مهارى در مغز پستانداران می‌باشد و برای آن نقش ویژه‌ای در نروفیزیولوژی اضطراب پیشنهاد می‌شود اما سیستم گابا ارژیک و گیرنده گابا A از مهم‌ترین سیستم‌های درگیر در اضطراب به شمار می‌آید (۲۰). همچنین فعال‌سازی رسپتور گابا سبب بهبود اختلالات اضطرابی می‌گردد. گابا به عنوان چراغ قرمز در عملکرد مدارات نورونی در زمان اضطراب و استرس عمل کرده و برطرف‌کننده اضطراب طبیعی در مغز است (۲۱). با قرار گرفتن گابا روی گیرنده باعث باز شدن کانال کلری و ایجاد هیپرپلاریزاسیون و مهار می‌گردد (۲۲). بسیاری فلاونوئیدها به عنوان لیگاند رسپتورهای

GABA<sub>A</sub> در سیستم عصبی مرکزی بوده و در نتیجه احتمالاً شبیه بنزو ديازپین‌ها عمل می‌کنند (۲۳). این فرضیه با مطالعات رفتاری انجام شده بر روی رفتار اضطرابی آرام بخشی و تشنج در مدل های جانوری تایید می‌شود (۲۴). پی ژنین (Apigenin) قادر به عبور از سد خونی - مغزی می‌باشد و به عنوان تنظیم کننده مثبت و آلوستریک سبب تقویت گابا بر روی گیرنده گابا شده و بر خلاف ديازپین‌ها وابستگی ایجاد نمی‌کند. دانه گیاه زیره سبز به دلیل دارا بودن اپی ژنین و فلاونوئیدها می‌تواند اثر ضد اضطرابی داشته باشد. Babri و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که فلاونوئیدهای طبیعی به جایگاه اتصال بنزوديازپین در گیرنده گابا A متصل شده باعث فعالیت ضد اضطرابی می‌شوند (۲۵).

در مطالعه Viola و همکاران فلاونوئید و اپی ژنین جدا شده از بابونه تمایل قوی به گیرنده بنزوديازپین دارد که موجب اثرات خواب آوری و ضد اضطرابی می‌شود.

گلوتامات مهم‌ترین نوروترانسمیتر تحریکی در سیستم عصبی مرکزی بوده و اثرات آن از طریق گیرنده‌های موجود در غشاء به نام گیرنده‌های یونوتروپیک و گیرنده‌های متابوتروپیک اعمال می‌شود (۲۶). این سیستم نقش مهمی در رابطه با اضطراب بازی می‌کند عواملی که باعث افزایش تحریک‌پذیری نورون‌های خارج از بخش قاعده‌ای جانبی آمیگدال می‌شوند باعث افزایش اضطراب می‌شوند و عواملی که باعث کاهش تحریک‌پذیری این نورون‌ها می‌شوند اثرات ضد اضطرابی دارند (۲۷). بلوکه کردن تحریک گلوتامات می‌تواند اثرات ضد اضطرابی داشته باشد و لینالول مونوتروپین خطی از جمله ترکیبات موجود در گیاه زیره سبز عامل دیگری است که دارای خاصیت آنتاگونیستی گیرنده NMDA (ان متیل دی اسپاراتات) است و مستقیماً در اتصال



اکسیدانی بالا داشته (۳۲) و احتمالاً از این طریق اثرات ضد اضطرابی خود را اعمال کرده است.

### نتیجه گیری

به نظر می رسد مصرف زیره سبز در رژیم غذایی بواسطه اثرات آنتی اکسیدانی و فلاونوئیدهای که دارد در آرام بخشی و کاهش اضطراب موثر باشد.

### تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله بر خود واجب می دانند تا از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم که امکانات این پروژه تحقیقاتی را فراهم نمود و همچنین همکاران عزیز در بخش فیزیولوژی تشکر و قدردانی کنند.

NMDA با گلوتمات تداخل ایجاد کرده و باعث بروز اثرات آرامبخشی و تسکینی می شود (۲۸).

براساس مطالعات Nakayama و همکاران در سال ۲۰۱۱، نقش فلاونوئیدها در محافظت نورونی مفید بوده و سال ۲۰۱۲، بسیاری از فلاونوئیدها به عنوان آنتاگونیست رسپتورهای گلوتمات در سیستم عصبی مرکزی بوده اند (۲۹). و احتمالاً زیره سبز از این طریق اثر خود را اعمال کرده است.

به نظر می رسد احساس اضطراب با کاهش سطح آنتی اکسیدان ارتباط داشته باشد. بنابراین رژیم غذایی سرشار از آنتی اکسیدانها ممکن است به کاهش علائم اختلالات اضطرابی کمک کند (۳۰). در این زمینه بر اساس مطالعات نیک سخن و همکارانش در سال ۲۰۱۴، محتوای بالای ترکیبهای پلی فنلی و آنتی اکسیدان به کاهش استرس اکسیداتیو و احتمالاً کاهش اضطراب منجر می شود (۳۱). زیره سبز خاصیت آنتی



## منابع و مأخذ

1. Moffitt, T.E.; Harrington, H.; Caspi, A.; Kim-Cohen, J.; Goldberg, D.; Gregory, A.M. et al., Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. *Archives of General Psychiatry*, 2007, 64: 651-660.
2. Piri M, Nasehi M, Asgariyan M, Zarrindast MR. Influence of nitric oxide agents in the dorsal hippocampus of mice on anxiogenic-like effect induced by histamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2012, 102(3): 391-9.
3. Zarrindast MR, Nasehi M, Piri M, Bina P Anxiety-like behavior induced by histaminergic agents can be prevented by cannabinoidergic WIN55,212-2 injected into the dorsal hippocampus in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2010, 94(3), 387-96.
4. Enjin, Treit A The role of hippocampus in anxiety: intracerebral infusion studies. *Behavioural pharmacology* 2007; 18, 365-374.
5. W. J. Nauta, V.B. Domesick, "Afferent and efferent relationships of the basal ganglia", *Ciba Found Symp* 107 (1984) 3-29.
6. Pour-seyedi S. Assessment of germination and cytology of three Iranian caraway genus: *Bunium*, *Carum* and *Cuminum*. Tehran: University of Tehran; 1994, 26-32 [Persian]
7. Evans W. *Trease and Evans Pharmacognosy* 16th ed: Saunders Ltd.; 2009, 170.
8. Ghassemi Dehkordi N, Sajjadi SE, Ghannadi A, Amanzadeh Y, Azadbakht M, Asghari GR, et al. Iranian Herbal Pharmacopoeia. Drug Administration of Iran, Division of Pharmaceuticals & Narcotic Affairs, Ministry of Health of Iran. 2002, 11, 58-61.
9. Soltani A. *Encyclopedia traditional medicine (Medical plants)*. Arjmand Publication; 2005, 399.
10. Demirci F, Guven K, Demirci B, Dadandi MY, Baser KHC. Antibacterial activity of two *Phlomis* essential oils against food pathogens. *Food Control*. 2008, 19(12), 1159-64.
11. Roman-Romos R, Flores-Saenz JL and Alarcon-Aguilar FJ. Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. *J. Ethnopharmacol*, 1995, 48: 25-32.
12. Martinez-Tome M, Jimenez AM, Ruggieri S, Frega N, Strabbioli R and Mureia MA. Antioxidant properties of Mediterranean spices compared with common food additives. *J. Food Prot*, 2001, 64: 1412-19.
13. Aruna K and Sivaramkrishnan VM. Plant products as protective agents against cancer. *Food Chem. Toxicol*, 1992, 30, 953-6.
14. Agnihotri S and Vaidya AD. A novel approach to study antibacterial properties of volatile components of selected Indian medicinal herbs. *Indian J. Exp. Biol*, 1996, 34, 712-15.
15. Garg SC and Siddiqui N. Antifungal activity of some essential oil isolates. *Pharmazie*. 1992, 47, 467-8.
16. Samsam Shariat H. [Qualitative and Quantitative evaluation of the active constituents and control methods for medicinal Plants]. 1st. Esfahan: Mani Publication. 1992; pp: 10-21. [Persian]
17. Pellow, S., et al., "Validation of open: closed arm entries in an elevated plus – maze as a measure of anxiety in the rat." *Journal of neuroscience methods*, 1985, 14 (3): 149 – 167.
18. Demirci F, Guven K, Demirci B, Dadandi My, Baser KHC. Antibacterial activity of two *Phlomis* essential oils against food pathogens. *Food control*. 2008, 19 (12): 1159 – 64.
19. Yan Z, Guo H, Yang J, Liu Q, Jin H, Xu R, et al. phytotoxic flavonoids from root of *Stellera chamaejasme* L. (*Thymelaeaceae*) *phytochemistry*, 2014, 106, 61 – 8.



20. Khanum, F. a. R. , anxiety- herbal treatment: A review. *Res Rev biomed biotech* , 2010. 1 (2), 83 – 89.
21. Kalinin, V.V., ed. Comorbidity of anxiety and affective disorders as neuropsychiatric and Evolutionary problem (A new concept). July, 2011.227.
22. Olsen R W, Picrotoxin – Like channel blockers of GABAA receptor. *Proc Natl Acad Sci* 103 (2006) 6081 – 6082.
23. Fernandez, S. P., et al., "Central nervous system depressant action of flavonid glycosides." *European Journal of pharmacology*, 2006, 539 (3): 163 - 176.
24. Marder M, Paladini Ac. GABA (A) – receptor ligands of flavonoid structure. *Curr Top med chem*. 2002 Aug; 2(8): 853 – 67.
25. Babri S, kosari – Nasab M, Fatehi – Gharehlar L, Doosti MH. **RETRACTED ARTICLE:** Involvement of the GABA – Ergic system in Anxiolytic and Antidepressive Effects of the *Scrophularia striata* Extractin Rats. *Neurophysiology* 2013, 45 (1): 26 – 33.
26. Shahraki A. [Metabotropic glutmate receptors and their ligands applications in neurological and psychiatric disorders]. *Physiol pharmacol*. 2011; 15 (1): 72 – 89.
27. Niswender CM, Conn PJ, Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease., *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010,50,295-322.
28. Re L, Barocci S, Sonnino S, Mencarelli A, Vivani C, Paolucci G, et al. Linalool modifies the nicotinic reseptor-ion channel kinetics at the muse neuromuscular junction *pharmacol Res*. 2000 Aug; 42 (2): 177-82.
29. Nakayama M, Aihara M, Chen YN, Araie M, Tomita-Yokotani K, Iwashina T., Neuroprotective effects of flavonoids on hypoxia-, glutamate-, and oxidative stress-induced retinal ganglion cell death., *Mol Vis*, 2011,17,1784-93.
30. Samojlik I, Mijatović V, petković S, skrbić B, Bozin B. The influence of essential oil of aniseed *cpimpinella anisum*, L.) on drug effects on the central nervous system. *Fitoterapia*, 2012 Dec, 83 (8): 1466 – 73.
31. Niksokhan M, Hedarieh N, Najafifard Maryam, Najafifard Masoomeh. Effect of hydro-alcoholic extract of *Pimpinella anisum* seed on anxiety in male rat. *J Gorgan Uni Med Sci*,2014; 16 (4): 28-33.
32. Haghroalsadat F, Vahidi A, Sabour M, Azimzadeh M, Kalantar M, Sharafadini M. The indigenous *cuminum cymium* L. of yazd province: chemical assessment and evaluation of its antioxidant effect. *J shahid sadoughi univ med sci*, 2011, 19(4), 472-81.

