

بررسی اثر ضد تهوعی عصاره ریشه و ریزوم سنبل الطیب در جوجه

حسین حسین‌زاده^{۱*}، محمودرضا جعفری^۲، بی بی حمیده پرهیز^۲

۱- استاد، گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی و دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

۲- استاد، گروه فارماسیوتیکس، مرکز نانو تکنولوژی پژوهشکده بوعلی و دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

۳- دانشجوی دکترای، گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

*آدرس مکاتبه: مشهد، دانشکده داروسازی، صندوق پستی: ۹۱۷۷۵ - ۱۳۶۵

تلفن: ۸۸۲۳۲۵۵-۶۶ (۰۵۱۱)، نمابر: ۸۸۲۳۲۵۱ (۰۵۱۱)

پست الکترونیک: hosseinzadehh@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۶/۵/۲۲

تاریخ تصویب: ۸۹/۲/۶

چکیده

مقدمه: در طب قدیم، از ریشه و ریزوم سنبل الطیب (والریان) در درمان اسپاسم‌های روده‌ای، کولیک و حالت‌های عصبی گوارشی به عنوان آرام‌کننده حرکات سیستم گوارش استفاده می‌شده و جهت تخفیف تهوع نیز توصیه شده است. هدف: هدف از این مطالعه بررسی اثر ضدتهوعی عصاره آبی - الکلی ریشه و ریزوم والریان در راستای مستندسازی گزارش‌های موجود در طب سنتی بوده است.

روش بررسی: اثر ضدتهوعی عصاره آبی - الکلی ریشه و ریزوم والریان بر علیه تهوع ایجاد شده توسط سولفات مس (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، خوراکی) و اپیکا (۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، خوراکی) بررسی شد. تعداد تهوع به مدت ۵۰ دقیقه بعد از تجویز سولفات مس و ۲۰ دقیقه پس از تجویز اپیکا ثبت شد.

نتایج: تجویز داخل صفاقی عصاره در دوزهای ۰/۲۸، ۰/۴۹ و ۰/۷ گرم بر کیلوگرم اثر مهاري قابل توجهی در مقابل تهوع ناشی از سولفات مس و اپیکا نشان داد. به طوری که عصاره در بالاترین دوز یعنی ۰/۷ گرم بر کیلوگرم، تعداد تهوع ناشی از سولفات مس و تهوع ناشی از اپیکا در گروه کنترل منفی (نرمال سالین) را به ترتیب ۶۵/۷۰۴ درصد و ۷۹/۸۸ درصد کاهش داد. نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به دست آمده، اثر ضدتهوعی ریشه و ریزوم سنبل الطیب قابل توجه بوده و مستندات و گزارش‌های طب سنتی مبنی بر آن را تایید می‌کند.

گل‌واژگان: سنبل الطیب، تهوع، سولفات مس، اپیکا، جوجه



مقدمه

تهوع و استفراغ یکی از پیامدهای ناگزیر شیمی درمانی به خصوص در درمان طولانی مدت می باشد. آنچه در رابطه با مهار تهوع و استفراغ شیمی درمانی به آن نیاز داریم، یک عامل مؤثر در مقابل تهوع حاد و تأخیری است که کارایی بالایی از لحاظ اثر ضدتهوعی داشته باشد و این اثر طی دوره های متعدد شیمی درمانی باقی بماند و همچنین این عامل در مقابل تهوع ناشی از عوامل غیر از شیمی درمانی هم مؤثر باشد [۱].

گیاه سنبل الطیب^۱ گیاهی است علفی که دارای ساقه قوی به ارتفاع ۰/۵ تا ۱/۵ و گاهی تا ۲ متر است [۲]. این گیاه بومی آسیای میانه می باشد [۳].

اندام دارویی گیاه، ریزوم های استوانه ای و ریشه های افشان آن است که به صورت متصل به ریزوم و به رنگ قهوه ای روشن در بازار عرضه می شود [۲،۳].

آنچه قسمت اعظم استفاده از این گیاه را در طب امروز شامل می شود مصرف آن به عنوان آرام بخش است [۴]. همچنین جهت اثر خواب آوری و ضد اسپاسم نیز امروزه مصرف شده، در درمان مواردی چون بی قراری، مشکلات عصبی برای خوابیدن، فشار عصبی و کولیک های گوارشی مورد استفاده قرار می گیرد [۳]. به عنوان مثال در چین و ژاپن از خیسانده ریشه سنبل الطیب در آب و یا از تنطوره آن (خیسانده در الکل) به عنوان ضد اسپاسم و آرام بخش و ضد درد و ضد هیجان و در برخی موارد به عنوان تب بر استفاده می شود [۵]. اثرات دیگر مشاهده شده از والریان، شامل: اثر ضد اضطرابی [۶،۷]، اثر وازودیلاتوری [۸]، اثر محافظتی روی کلیه ها [۹] و اثر سمیت سلولی و ضد میکروبی [۴] می باشد.

هر چند تا مدت ها تصور می شد که والپوتریات ها مهم ترین ترکیبات فعال موجود در والریان بوده و مسئول اثرات مشاهده شده از این گیاه هستند، اما اکنون مشخص شده مشتقاتی همچون بالدترینال^۲ و هموبالدترینال^۳ در بعضی موارد فعالیت بیشتری از والپوتریات های اولیه نشان می دهند [۴].

از آنجا که والریان به طور سنتی در درمان اسپاسم های روده ای به عنوان آرام کننده حرکات سیستم گوارش مورد استفاده قرار می گرفته و جهت درمان تهوع و ناراحتی های گوارش نیز توصیه شده است [۲،۴]، لذا مطالعه حاضر جهت مستند سازی گزارش های طب سنتی مبنی بر اثر ضدتهوعی ریشه و ریزوم سنبل الطیب صورت گرفته است.

مواد و روش ها

حیوان

حیوان مورد آزمایش جوجه مرغ ۵ - ۳ روزه با متوسط وزن ۴۰ گرم بود که از شرکت شرق طوس خریداری شد. جوجه ها تحت شرایط کنترل شده محیطی و در دمای ۲۶ - ۲۳ درجه سانتی گراد نگهداری شدند.

عصاره گیری

عصاره گیری از پودر ریشه های خشک شده گیاه سنبل الطیب، مطابق دستور العمل USP صورت گرفت. مطابق این دستور العمل، ۲۰۰ گرم پودر ریشه با ۸۰۰ گرم آب و ۱۲۰۰ گرم اتانول ۹۶° پس از توزین دقیق مخلوط شده و به مدت ۲ ساعت بر روی همزن مخلوط می شود. سپس مخلوط حاصل را صاف کرده و محلول به دست آمده را بر روی بن ماری خشک می نماییم. وزن عصاره باقی مانده در پایان کار باید حدود ۲۰ درصد وزن اولیه پودر باشد.

قبل از قرار دادن روی بن ماری با دستگاه حذف حلال، مقادیر قابل توجهی از حلال حذف شد [۱۰].

حرارت بن ماری در حدود ۴۰ درجه سانتی گراد تنظیم شده و پلیت های حاوی عصاره تغلیظ شده روی آن قرار داده شد. گرچه دماهای بالاتر از ۴۰ درجه سانتی گراد به کینتیک استخراج کمک می کند اما باعث تجزیه بیشتر اجزای موجود مثل والرینیک اسید می شود [۱۱].

پس از خشک شدن، عصاره تراشیده شده و به شکل پودر درآمد و جهت تهیه نمونه ها به کار گرفته شد.

^۱ Valeriana officinalis

^۳ Homobaldrinal

^۲ Baldrinal



عصاره (۰/۲۸، ۰/۴۹ و ۰/۷ گرم بر کیلوگرم) به کمک سر سوزن تغذیه دهانی حیوان به جوجه‌ها داده شد و تعداد تهوع در مدت زمان ۵۰ دقیقه ثبت شد [۱۲].

ب- بررسی اثر ضدتهوعی عصاره ریشه سنبل‌الطیب با متوکلوپرامید و گروه کنترل در مقابل تهوع ناشی از اپیکا

در این بخش از محلول اپیکا با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در حجم ۱ سی‌سی جهت ایجاد تهوع استفاده شد که به کمک سر سوزن تغذیه دهانی حیوان به صورت خوراکی یک ساعت بعد تزریق داخل صفاقی نرمال سالین، متوکلوپرامید و دوزهای مختلف عصاره (۰/۲۸، ۰/۴۹ و ۰/۷ گرم بر کیلوگرم) به جوجه‌ها داده شد و تعداد تهوع در مدت زمان ۲۰ دقیقه ثبت شد [۱۲].

محاسبات آماری

با استفاده از برنامه کامپیوتری Instat، اعداد خام مربوط به هر گروه آزمایشی به صورت ستونی وارد شد و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه^۱ برای مشخص نمودن همگن بودن انحراف استانداردها انجام شد. سپس آزمون Tukey-Kramer برای مقایسه گروه‌ها انجام گرفت تا اختلاف بین گروه‌ها به صورت جداگانه تعیین شود. نتایجی که دارای $p < ۰/۰۵$ بودند به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شدند. برای رسم نمودارها از برنامه نرم‌افزاری Prism استفاده شد. همچنین با استفاده از نرم‌افزار LD₅₀, Pharm PCS و محدوده دوز سمی عصاره تعیین شد.

نتایج

بازده عصاره‌گیری

از ۲۰۰ گرم پودر خشک ریشه، ۴۲/۵ گرم پودر عصاره آبی - الکلی به دست آمد. بنابراین بازده عصاره‌گیری در مورد این عصاره ۲۱/۲۵ درصد می‌باشد.

مطالعه سمیت حاد عصاره ریشه سنبل‌الطیب به روش تزریق داخل صفاقی

جهت تعیین حداکثر دوز غیرکشنده از عصاره آبی - الکلی ریشه سنبل‌الطیب، عصاره با دوزهای ۱ - ۱/۵ - ۲ - ۲/۵ - ۳ - ۴ - ۵/۴ گرم بر کیلوگرم به گروه‌های ۶ تایی از جوجه‌ها به روش داخل صفاقی تزریق شد. پس از تزریق، هر گروه از جوجه‌ها به یک جعبه مجزا منتقل شده و در طول ۲۴ ساعت، آب و غذا در دسترس آنها قرار گرفت. پس از ۲۴ ساعت، مرگ و میر آنها بررسی شد و در نهایت با استفاده از نرم‌افزار LD₅₀, Pharm PCS و محدوده دوز سمی عصاره تعیین شد [۱۲].

روش بررسی اثر ضدتهوعی عصاره ریشه سنبل‌الطیب و نحوه ایجاد تهوع

با توجه به نتایج LD₅₀، حداکثر دوز فاقد مرگ و میر، دوز ۱ گرم بر کیلوگرم می‌باشد. تزریق این دوز از عصاره موجب اثرات خواب‌آوری در جوجه‌ها می‌شد، به همین دلیل دوز تا رسیدن به اثر ضدتهوعی بدون اثر خواب‌آوری محسوس، کاهش یافت تا دوز مناسب به دست آید. دوز مناسب تجویز، ۰/۷ گرم بر کیلوگرم بود که به همراه دوزهای ۷۰ و ۴۰ درصد آن یعنی ۰/۴۹ و ۰/۲۸ گرم بر کیلوگرم مورد استفاده قرار گرفت. لازم به ذکر است که جهت ایجاد تهوع با سولفات مس و اپیکا به جوجه‌ها برای مدت ۲۴ ساعت غذا داده نشد. به عنوان کنترل مثبت از آمپول متوکلوپرامید با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و به عنوان کنترل منفی هم از سرم نرمال سالین تزریقی استفاده شد [۱۲].

الف- بررسی اثر ضدتهوعی عصاره ریشه سنبل‌الطیب با متوکلوپرامید و گروه کنترل در مقابل تهوع ناشی از سولفات مس

در این بخش جهت ایجاد تهوع، از محلول سولفات مس با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت خوراکی در حجم تقریبی ۰/۵ سی‌سی استفاده شد که یک ساعت پس از تزریق داخل صفاقی نرمال سالین، متوکلوپرامید و دوزهای مختلف

¹ One-way ANOVA



حداکثر دوز قابل تحمل

با توجه به جدول شماره ۱، حداکثر دوز فاقد مرگ و میر ۱ گرم بر کیلوگرم می باشد. همچنین این نتایج توسط نرم افزار Pharm PCS بررسی شد و در نهایت ۲/۶۲ گرم بر کیلوگرم LD_{50} و حد پایین و بالا به ترتیب ۲/۰۶ و ۳/۳۲ گرم بر کیلوگرم محاسبه شد.

بررسی اثر ضد تهوعی عصاره ریشه و ریزوم سنبل الطیب با متوکلوپرامید و گروه کنترل در مقابل تهوع ناشی از سولفات مس متوکلوپرامید با دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم (کنترل مثبت)

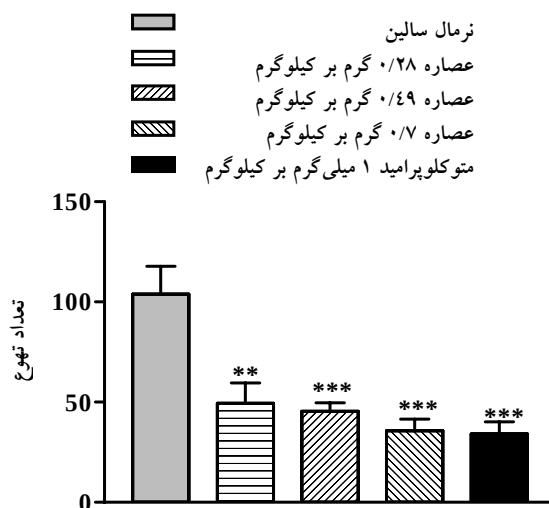
تعداد تهوع را به طور معنی داری کاهش داده است ($p < 0.001$).

عصاره آبی - الکلی ریشه و ریزوم سنبل الطیب نیز در دوزهای ۰/۴۹ و ۰/۷ گرم بر کیلوگرم در سطح $p < 0.001$ و در دوز ۰/۲۸ گرم بر کیلوگرم در سطح $p < 0.01$ تعداد تهوع را به طور معنی داری کاهش داده است (شکل شماره ۱).

عصاره در بالاترین دوز یعنی ۰/۷ گرم بر کیلوگرم، تعداد تهوع ناشی از سولفات مس در گروه کنترل منفی (نرمال سالین) را به میزان ۶۵/۷۰۴ درصد کاهش داد.

جدول شماره ۱ - نتایج حاصل از مطالعه سمیت حاد عصاره آبی - الکلی در جوجه با تزریق داخل صفاقی

تعداد حیوانات در هر گروه	تعداد مرگ و میر بعد از ۲۴ ساعت	دوز عصاره (گرم بر کیلوگرم)
۶	۶	۶
۶	۶	۴/۵
۶	۶	۴
۶	۴	۳/۵
۶	۳	۳
۶	۲	۲/۵
۶	۲	۲
۶	۱	۱/۵
۶	۰	۱



شکل شماره ۱- اثر ضد تهوعی عصاره ریشه سنبل الطیب با متوکلوپرامید و گروه کنترل در مقابل تهوع ناشی از سولفات مس - هر علامت نمایانگر میانگین تعداد تهوع ۸ حیوان + خطای استاندارد (SEM) می باشد. این مطالعه ۶۰ دقیقه پس از دادن سولفات مس (دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم، خوراکی) انجام گرفت و آنالیز داده ها با آزمون Tukey-Kramer انجام شد. $p < 0.001$ و $p < 0.01$ ، مقایسه هر گروه با گروه نرمال سالین



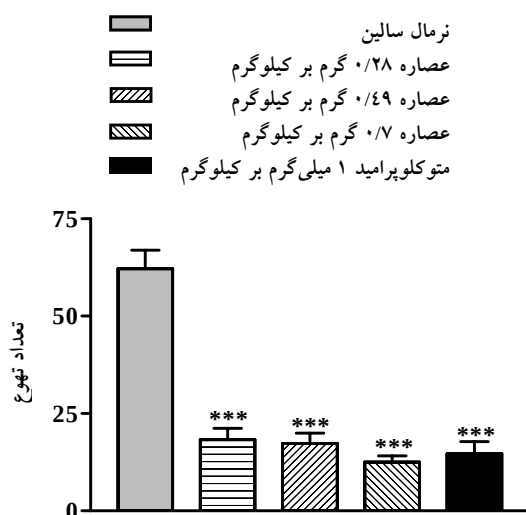
و حتی مرگ سلولی توسط اجزای موجود در عصاره گزارش شده است [۱۳]. مطالعه بر روی والپوتریات‌ها، به عنوان یک جزء عمده عصاره والریان، نشان می‌دهد که مقادیر زیاد از این ترکیبات می‌تواند اثرات سمیت سلولی و ژنی قابل توجهی بر روی سلول‌های اندوتلیال انسانی در محیط کشت داشته باشد [۱۴]. همچنین شواهدی مبنی بر سمیت کبدی ناشی از فلاونوئیدها که از ترکیبات موجود در ریشه و ریزوم گیاه هستند، وجود دارد [۱۵]. به عنوان مثال متیل هسپریدین قادر است سمیت تحت مزمن ایجاد کند [۱۶]. از فلاونوئیدهای دیگر موجود در گیاه می‌توان به کافئیک اسید اشاره نمود که اثر مهاری و سمی آن بر روی سلول‌های فیبروبلاست جنینی کشت شده محقق شده است [۱۷]. سرب نیز به عنوان یکی از عوامل فلزی موجود در ریشه سنبل‌الطیب واجد سمیت عصبی محیطی است. سرب حتی در مقادیر کم نیز اثر سمی دارد و این سمیت در مدل‌های حیوانی و همچنین در انسان ثابت شده است. البته سمیت حاد سرب بسیار نادر است و سمیت مشاهده شده ناشی از سرب بیشتر از نوع مزمن می‌باشد. احتمال می‌رود مجموعه‌ای از عوامل ذکر شده به همراه عوامل ناشناخته دیگر در ایجاد سمیت گیاه نقش داشته باشند [۱۸].

بررسی اثر ضدتهوعی عصاره ریشه و ریزوم سنبل‌الطیب با متوکلوپرامید و گروه کنترل در مقابل تهوع ناشی از اپیکا

متوکلوپرامید با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم (کنترل مثبت) تعداد تهوع را به طور معنی‌داری کاهش داده است ($p < 0/001$). عصاره آبی - الکلی ریشه و ریزوم سنبل‌الطیب نیز در دوزهای ۰/۲۸، ۰/۴۹ و ۰/۷ گرم بر کیلوگرم تعداد تهوع را به طور معنی‌داری کاهش داده است ($p < 0/001$) (شکل شماره ۲). عصاره در بالاترین دوز یعنی ۰/۷ گرم بر کیلوگرم، تعداد تهوع ناشی از اپیکا در گروه کنترل منفی (نرمال سالین) را به میزان ۷۹/۸۸ درصد کاهش داد.

بحث

در مطالعه حاضر، ابتدا سمیت حاد عصاره سنبل‌الطیب بررسی گردید که بر اساس آن، مقادیر LD_{50} و حداکثر دوز فاقد مرگ و میر به ترتیب ۲/۶۲ و ۱ گرم بر کیلوگرم محاسبه شد. سمیت حاد ناشی از عصاره را می‌توان به ترکیبات مختلفی در گیاه با مکانیسم‌های متنوع نسبت داد. بروز اختلال در عملکرد کانال‌ها و پمپ‌های غشاء سلولی، کاهش سرعت تکثیر



شکل شماره ۲- اثر ضدتهوعی عصاره ریشه سنبل‌الطیب با متوکلوپرامید و گروه کنترل در مقابل تهوع ناشی از اپیکا - هر علامت نمایانگر میانگین تعداد تهوع ۸ حیوان + خطای استاندارد (SEM) می‌باشد. این مطالعه ۶۰ دقیقه پس از دادن اپیکا (دوز ۶۰۰ mg/kg، خوراکی) انجام گرفت و آنالیز داده‌ها با آزمون Tukey-Kramer انجام شد.
- $p < 0/001$ ، مقایسه هر گروه با گروه نرمال سالین



در بخش دیگری از این مطالعه، اثر ضد تهوعی عصاره والریان در مقابل تهوع ناشی از دو ترکیب سولفات مس و ایپکا مورد بررسی قرار گرفت. مکانیسم تهوع آوری سولفات مس یک مکانیسم محیطی است که ناشی از اثر تحریک کنندگی موضعی توسط آن می باشد. از سوی دیگر، ایپکا هم با مکانیسم مرکزی و هم با مکانیسم محیطی تهوع ایجاد می کند که این اثر ناشی از آکالوئیدهای اصلی آن یعنی امتین و سفالین است که به صورت موضعی مخاط معده را تحریک می کنند و به صورت مرکزی باعث تحریک منطقه ماشه ای گیرنده های شیمیایی^۱ در بصل النخاع و بروز استفراغ می شوند [۱۹،۲۰]. از آنجا که نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که عصاره در سه دوز ۰/۲۸، ۰/۴۹ و ۰/۷ گرم بر کیلوگرم تعداد تهوع ناشی از هر دو ترکیب سولفات مس و ایپکا را به طور معنی داری کاهش داده است، می توان این طور نتیجه گیری کرد که مکانیسم اثر ضد تهوعی عصاره هم محیطی و هم مرکزی می باشد. فرضیه دیگری که مطرح می شود این است که عصاره ممکن است فقط تهوع محیطی ایجاد شده با ایپکا را مهار کرده باشد. پس احتمال این که اثر مشاهده شده صرفاً محیطی باشد نیز وجود دارد. هرچند بررسی مکانیسمی خاصی در این مطالعه صورت نگرفته است، اما بررسی گزارش های موجود در مورد مکانیسم اثر اجزای مؤثره عصاره که در ادامه می آید، احتمال هر دو اثر محیطی و مرکزی را تقویت می کند.

برخی از این مطالعات، حاکی از اثرات مستقیم والریان بر روی عضلات صاف مانند اثر شل کنندگی عضلانی و ضد اسپاسمی آن می باشد. به عنوان مثال در مطالعه ای بر روی ایلئوم خوکچه هندی، اجزای ترپنئیدی والریان از جمله سزکوئی ترپن های مثل والرینیک اسید و والرانون و منوترپن های مثل والترات و ایزو والترات اثر مستقیم ضد اسپاسم روی عضلات صاف نشان داده و منجر به مهار انقباضات ریتمیک در ایلئوم خوکچه هندی گردیدند [۴،۲۱].

اثر ضد تهوعی والریان را می توان به اثر گابا آرژیک آن نیز مرتبط دانست. از این دیدگاه، مکانیسم اثر آن با بنزودیازپین ها قابل مقایسه است. اثر بنزودیازپین ها به عنوان یک دسته دارویی

در داروهای ضد تهوع، از خاصیت تسکین دهندگی و ضد اضطرابی آنها منشأ می گیرد. به عنوان نمونه ترکیب یک بنزودیازپین با کورتیکواستروئیدها اثر ضد تهوع مناسبی را ایجاد می کند [۲۲]. بنزودیازپین ها به ناحیه اتصالی خاصی در گیرنده های GABA_A^۱ متصل می شوند که اثر تحریکی آنها بر روی این گیرنده ها را به دنبال دارد. گیرنده های بنزودیازپینی به دو صورت مرکزی (عصبی) و محیطی (غیرعصبی) اند که نوع محیطی در اندام هایی همچون کلیه، ریه، عضلات صاف روده ای و... پراکنده اند [۱۱]. مکانیسم بسیاری از اثرات درمانی والریان همانند بنزودیازپین ها به صورت گابا آرژیک پیشنهاد شده است. از مصادیق چنین ادعایی می توان به ترکیبات آمینی موجود در گیاه اشاره کرد که موجب افزایش آزادسازی گابا در سیناپتوزوم ها می شوند [۲۳]. همچنین اجزای عصاره والریان می توانند به طور مستقیم بر روی گیرنده های گابا اثر تحریکی داشته باشند. از این ترکیبات می توان به والرینیک اسید و ۶- متیل آپی جنین که یک ترکیب فلاونوئیدی موجود در ریشه والریان است اشاره نمود که هر دو ترکیب بر روی گیرنده GABA_A اثر می کنند. لیگنان هیدروکسی پینورسینول و آمینو اسید گابا موجود در عصاره از دیگر ترکیبات واجد اثر تحریکی مستقیم روی گیرنده های گابا می باشند [۲۴-۲۷]. والرینیک اسید موجود در گیاه همچنین تخریب وابسته به آنزیم گابا را نیز در مغز مهار کرده و منجر به افزایش مقدار گابا می شود [۲۴]. بورنئول نیز به عنوان یکی از ترکیبات منوترپنی گیاه اثر تنظیم کنندگی مثبت روی گیرنده های GABA_A دارد [۲۸].

از آن چه ذکر شد، اینطور گمان می رود که اثر ضد تهوعی والریان احتمالاً بیشتر مربوط به مکانیسم گابا آرژیک آن است. هرچند اثر ضد اسپاسمی مستقیم آن بر روی عضلات صاف گوارشی را نیز نمی توان از نظر دور داشت. گرچه قدرت اثر ضد تهوعی عصاره والریان نسبت به داروهای معمول و مؤثری از جمله متوکلوپرامید کمتر است اما شاید بتوان از آن به منظور افزایش کارایی دیگر داروها در رژیم های ضد تهوع استفاده نمود.

^۱ Gamma Amino Butyric Acid

^۱ CTZ



- Herrstedt J. Nausea and emesis: still an unsolved problem in cancer patients? *Support Care Cancer* 2002; 10: 85 - 7.
- Zargari A, Medicinal Plants. 6th ed. Tehran University Press. Iran. 1998, Vol. 2, pp: 752 - 63.
- Iranian Herbal Pharmacopeia Scientific Committee. Iranian Herbal Pharmacopoeia. 1st ed. Ministry of Health and Medical Education. Iran. 2003, Vol. 2, pp: 456 - 63.
- McKenna DJ, Janes K and Hughes K. Botanical Medicine: The Desk Reference for Major Herbal Supplements. 2nd ed. 2002, pp: 1007 - 31.
- Mirheydar H. Plant Sciences. 1st ed. Islamic Culture Press. Iran. 1993, Vol. 3, pp: 187 - 92.
- Cropley M, Cave Z, Ellis J, and Middleton RW. Effect of kava and valerian on human physiological responses to mental stress assessed under laboratory conditions. *Phytother. Res.* 2002; 16: 23 - 7.
- Jacobs BP, Bent S, Tice JA, Blackwell T and Cummings SR. An internet-based randomized, placebo-controlled trial of kava and valerian for anxiety and insomnia. *Medicine* 2005; 8: 197 - 207.
- Fields AM Richards TA, Felton JA, Felton SK, Bayer EZ, Ibrahim IN and Kaye AD. Analysis of responses to valerian root extract in the feline pulmonary vascular bed. *J. Altern. Complement. Med.* 2003; 9: 909 - 18.
- Si XY, Jia RH, Huang CX, Ding GH and Lin, HY. Effects of valeriana officinalis var. latifolia on expression of transforming growth factor beta 1 in hypercholesteromic rats. *Zhongguo. Zhong. Yao. Za. Zhi.* 2003; 28: 845 - 48.
- Anonymous. The United States Pharmacopeia. 25th ed. Rockvill: The united states pharmacopeial convention. USA. 2002, pp: 2638 - 40.
- Boyadzhiev L, Kancheva D, Gourdon C and Metcheva D. Extraction of valerenic acids from valerian (*Valeriana officinalis* L.) rhizomes. *Pharmazie* 2004; 59: 727 - 28.
- Hosseinzadeh H, Ramezani M and Naghizadeh B. Antiemetic effect of *Mentha longifolia* aerial parts extracts and fractions in young chickens. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2004; 7: 145 - 50.
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Escop Monographs. 2nd ed. Thieme. USA. 2003, pp: 539 - 45.
- Hui-Lian W, Dong-Fang Z, Zhao-Feng L, Yang L, Qian-Rong L and Yu-Zhen W. *In vitro* study on the genotoxicity of dichloromethane extracts of valerian (DEV) in human endothelial ECV 304 cells and the effect of vitamins E and C in attenuating the DEV-induced DNA damages. *Tox. Applied Pharm.* 2003; 188: 36 - 41.
- Galati G and J.o P. Serial review: flavonoids and isoflavones (phytoestrogens): absorption, metabolism, and bioactivity. *Free Radical Biol. Med.* 2004; 37: 287 - 303.
- Prasanthi K, Rajini RS. Morphological and biochemical perturbations in rat erythrocytes following in vitro exposure to fenvalerate and its metabolite. *Toxicol. In Vitro.* 2005; 19: 449 - 56.
- Kawabe M, Tamano S, Shibata MA, Hirose M, Fukushima S and Ito N. Subchronic toxicity study of methyl hesperidine in mice. *Toxicol. Letter.* 1993; 69: 37 - 44.
- Kosnett MJ. Lead In: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ and Erickson T. *Clinical Toxicol.* W.B. Saunders Company. USA. 2001, pp: 723 - 36.
- Abraham A, Sridhar N and Veeranjanyulu A. Cancer chemotherapy and radiation induced emesis (CRIE): current and future therapeutic approaches. *Ind. J. Pharmacol.* 2000; 32: 256 - 68.
- Pasricha PJ. Drugs affecting gastrointestinal function In: Hardman JG, Limbird LE and Gilman AG. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. McGraw Hill. USA.



2001, pp: 1029 - 33.

21. Hazelhoff B, Malingre TM and Meijer DK. Antispasmodic effects of valeriana compounds: an in vivo and in vitro study on the guinea-pig ileum. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1982; 257: 274 - 87.

22. Mandala M, Cremonesi M, Rocca A, Cazzaniga M, Ferretti G, Di Cosimo S, Ghilardi M, Cabiddu M and Barni S. Midazolam for acute emesis refractory to dexamethasone and granisetron after highly emetogenic chemotherapy: a phase II study. *Support Care Cancer.* 2005; 13: 375 - 80.

23. Santos MS, Ferrel F, Cunha AP, Carvalho AP, Ribeiro CF and Macedo T. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract – involvement of the GABA carrier. *Arch. Int. Pharm. Ther.* 1994; 327: 220 - 31.

24. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of valerian. *J. Pharm. Pharmacol.*

1999; 51: 505 - 12.

25. Yuan CS, Mehendale S, Xiao Y, Aung HH, Xie, JT and Ang-Lee MK. The gamma-aminobutyric acidergic effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth. Analg.* 2004; 98: 353 - 8.

26. Micklus MJ, Greig NH, Tuny J and Rapoport SI. Organ distribution of liposomal formulation following intracarotid infusion in rats. *Biochemica. et Biophysica. Acta.* 1992; 1124: 7 - 12.

27. Marder M, Viola H, Wasowski C, Fernandez S, Medina JH and Paladini AC. 6-Methylapigenin and hesperidin : new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharmacol. Biochem. Behave.* 2003; 75: 537 - 45.

28. Granger RE, Campbell EL and Johnston GAR. (+)- and (-) - borneol: efficacious positive modulators of GABA actin at human recombinant $\alpha_1\beta_2\gamma_{21}$ receptors. *Biochem. Pharmacol.* 2005; 69: 1101 - 11.

