

مطالعه اثرات تسکینی، پیش بیهوشی و ضداضطرابی عصاره گیاه زیرفون (*Tilia platyphyllos*) در مقایسه با دیازپام در موش صحرایی (scop)

علی رضایی^{۱*}، بهبود جعفری^۲، چنگیز احمدی زاده^۲، محمد جلیل زاده هدایتی^۳، زهره استادی^۴، امیررضا عبادی^۵

رامین شیشه گر^۶

۱. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم درمانگاهی، تبریز، ایران

۲. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اهر، گروه میکروبیولوژی، اهر، ایران

۳. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اهر، گروه شیمی، اهر، ایران

۴. دانشگاه علوم پزشکی، تبریز، رزیدنت بیهوشی، تبریز، ایران

۵. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشجوی دکتری تخصصی رشته میکروبیولوژی، تهران، ایران

۶. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اهر، گروه علوم پایه، اهر، ایران

* نویسنده مسئول مکاتبات: a-rezaie@iauh.ac.ir

(دریافت مقاله: ۸۹/۵/۱۱، پذیرش نهایی: ۸۹/۱۱/۲۶)

چکیده

گیاه زیرفون از خانواده *Tiliaceae* عمدتاً در مناطق شمالی کشور پراکندگی دارد. اثرات فارماکولوژی متعدد آن عبارتند از: اثرات ضداضطرابی، ضد باکتری، ضد تشنج، ضد اسپاسم، آرامبخش و تسکین دهنده، خواب آور، شل کننده عضلات. به منظور مطالعه اثرات تسکینی، پیش بیهوشی و ضداضطرابی عصاره زیرفون در مقایسه با دیازپام در گروه‌های مختلف موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار با شرایط سنی و وزنی برابر، دوزهای ۱۵۰ mg/kg، ۳۰۰ mg/kg و ۴۵۰ mg/kg از عصاره گیاهی، ۱/۲ mg/kg دیازپام و همچنین دی متیل سولفوکساید (DMSO) به عنوان دارونما با حجم برابر، ۳۰ دقیقه قبل از ارزیابی اثرات تسکینی، پیش بیهوشی (مدت خواب القاء شده با کتامین با دوز ۴۰ mg/kg) و ارزیابی اثرات ضد اضطرابی با استفاده از (Elevated plus maze) و (Rotarod test) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. نتایج به دست آمده بیانگر افزایش معنی دار مدت خواب القاء شده با کتامین و همچنین افزایش معنی دار مدت زمان سپری شده در بازوهای باز در گروه‌های تیمار با دوزهای بالا و پایین عصاره بود ($p < 0.01$). نتایج حاصله نشان داد که عصاره زیرفون در دوز ۳۰۰ mg/kg دارای اثرات تسکینی، پیش بیهوشی و ضداضطرابی است.

مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، دوره ۵، شماره ۱، پیاپی ۱۷، صفحات: ۱۰۵۸-۱۰۵۱.

کلید واژه‌ها: زیرفون، تسکین، ضد اضطراب، دیازپام، ماز صلیبی شکل

مقدمه

شناخت هر چه بیشتر ترکیبات، اثرات تسکینی، پیش بیهوشی و ضد اضطرابی ناشی از عصاره زیرفون شده است.

امروزه گیاهان دارویی بخش مهمی از طب سنتی بسیاری از کشورها را تشکیل می‌دهند و در رویکردهای جدید درمانی نیز دارای ارزش و جایگاه ویژه‌ای می‌باشند. در این مطالعه اقدام به

گیاه *Tilia platyphyllos scop* که نام اروپایی آن Lime

tree و Linden tree و نام ایرانی آن زیرفون می‌باشد (۸). بیشتر در دره بین کدوم و رستم آباد، سفید رود در گیلان، کجور، مینودشت، جنگل گلستان، جنگل‌های کوهستانی بین تنکابن و چورته پراکندگی دارد و از گل‌های این گیاه برای اثرات مفید آن بهره می‌جویند (۱۲). زمان گلدهی و برداشت این گیاه ماه‌های خرداد و تیر می‌باشد (۵). از مواد مؤثره این گیاه می‌توان به فلاونوئیدهای مختلف مانند تیلی‌روزید، کورستین، ایزوکورستین، هایپروسید، روتین و آمینواسیدهای مختلف شامل آلانین، سیستین و سیستین اشاره کرد (۴، ۱۴ و ۳۰). گل‌های زیرفون دارای اسانسی است که بر اثر تقطیر با آب از آن به دست می‌آید و دارای ماده‌ای به نام فانسول، تانن، موسیلاژ و قند نیز می‌باشد (۴). قسمت‌های خشک گیاه زیرفون اشتهاآور، آرامبخش و مدر است (۵). اثرات آرامبخشی و برطرف کننده اسپاسم نیز برای گیاه زیرفون ذکر شده است (۱۳ و ۱۸). از خواص دیگر گیاه زیرفون مفید بودن آن در درمان *Insomnia*, *Bronchosis* و روماتسیم می‌باشد. دم‌کرده آن به صورت غرغره و حمام جهت رفع تحریکات مخاط دهان به کار می‌رود (۱۶ و ۳۳). از سوی دیگر دیازپام بنزودیازپینی است که به اجزای مولکولی گیرنده گابا - A موجود در غشای نورونی سیستم عصبی مرکزی متصل می‌شود و منجر به باز شدن کانال کلر می‌گردد و به این ترتیب اثر آرامبخشی و شل‌کنندگی عضلانی خود را ایجاد می‌کند. هدف از این تحقیق شناخت هرچه بیشتر اثرات تسکینی و ضد اضطرابی ناشی از اثر عصاره زیرفون و مقایسه آن با دیازپام به عنوان یک داروی آرام‌بخش استاندارد می‌باشد (۱۹).

مواد و روش‌ها

مواد:

- دی کلرومتان (کارخانه مرک، آلمان)
- اتانول (کارخانه مرک، آلمان)
- کلرید سدیم ۰/۹ درصد (کارخانه ثامن، ایران)

- دیازپام

- دی متیل سولفوکساید (کارخانه مرک، آلمان)

- کتامین هیدروکلراید

- عصاره گیاه زیرفون

در این مطالعه از ۳۶ سر موش صحرایی نژاد ویستار ماده در محدوده وزنی 20 ± 20 گرم استفاده شد. موش‌ها در اتاق حیوانات و در شرایط استاندارد با درجه حرارت محیطی ۲۱-۲۳ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۷۰ درصد و چرخه نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و از پلت‌های استاندارد جهت تغذیه موش‌ها به روش *ad libitum* استفاده گردید و آب به مقدار کافی در اختیار موش‌ها قرار داشت. لازم به ذکر است به منظور سازگاری موش‌ها با محیط نگهداری جدید ۱۰ روز قبل از انجام آزمایشات آنها از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده پزشکی تبریز به محل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد تبریز انتقال داده شدند.

برای تهیه عصاره از گل و سرشاخه‌های گلدار گیاه زیرفون به میزان ۱۰۰۰ گرم از گیاه خشک را به صورت پودر درآورده، درون مخلوط کلروفرم: متانول (۷۰:۳۰) حداقل به مدت ۲۴ ساعت خیس نموده، سپس مخلوط به دست آمده را تحت فشار خلاء درون دستگاه روتاری اوپراتور حلال‌زدائی کرده تا عصاره خام به دست آید. عصاره خام حاصله را در کمترین مقدار متانول داغ حل کرده و سپس در درون فریزر به دمای ۱۵- درجه سانتی‌گراد رسانده و به سرعت صاف نموده تا عصاره فاقد چربی به دست آید. به منظور آب‌زدایی، عصاره چربی‌زدایی شده را در دی کلرومتان حل کرده و با منیزیم سولفات خشک نموده و در دستگاه روتاری اوپراتور تحت خلاء حلال‌زدایی می‌شود تا اینکه عصاره خالص به دست آید. به منظور مطالعه اثرات تسکینی عصاره زیرفون و مقایسه آن با دیازپام، موش‌ها به طور تصادفی در ۶ گروه ۶ سری تقسیم گردید. به گروه اول عصاره با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر

لذا از عصاره گیاهی زیرفون با دوزهای ۴۵۰ mg/kg، ۳۰۰ و ۱۵۰ و داروی دیازپام با دوز ۱/۲ mg/kg و DMSO به عنوان پلاسبو به صورت داخل صفاقی استفاده گردید و ۳۰ دقیقه بعد از تجویز داروهای فوق، موش‌ها به صورت انفرادی در مرکز ماز قرار داده شدند و مدت زمانی که موش‌ها در هر یک از بازوهای ماز سپری کردند برحسب ثانیه با کورنومتر ثبت شد. مدت زمان حضور موش‌ها در مرکز ماز و بازوهای باز به عنوان یک مارکر عدم اضطراب و مدت زمان حضور موش‌ها بر روی بازوهای بسته به عنوان یک مارکر اضطراب است که هر چقدر این مدت زمان مربوط به بازوهای باز بیشتر باشد نشان دهنده اثرات ضد اضطرابی قوی‌تر داروی مورد نظر می‌باشد.

ب) آزمون میله چرخان شتابدار (Rotarod test): این آزمون برای بررسی تعادل حرکتی و شلی عضلانی استفاده شد چنانچه دارویی اثرات شل‌کنندگی داشته باشد یا باعث کاهش تعادل حرکتی شود، این اثرات در نتایج آزمون اضطراب اختلال ایجاد می‌کند. این دستگاه یک میله افقی به قطر ۷ سانتی‌متر دارد که با سرعت اولیه ۱۰ دور بر دقیقه می‌چرخد، پس از ۲۰ ثانیه سرعت چرخش میله به ۲۰ دور در دقیقه افزایش می‌یابد. ۲۴ ساعت قبل از شروع آزمون موش‌ها آموزش دیدند. موش‌هایی که توانایی قرار گرفتن بر روی میله چرخان را به مدت ۳۰ ثانیه نداشتند از آزمون حذف شدند. روز بعد به حیوانات تحت آزمایش از عصاره گیاهی زیرفون با دوزهای ۴۵۰ mg/kg، ۳۰۰ و ۱۵۰ و داروی دیازپام با دوز ۱/۲ mg/kg و DMSO به عنوان پلاسبو به صورت داخل صفاقی تزریق شد و در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق داروهای فوق، هر یک از موش‌ها به تنهایی و سه بار متوالی روی میله قرار داده شد که در پایان هر سه بار آزمایش تعداد کل دفعات سقوط و زمان باقی ماندن موش‌ها روی میله محاسبه و نتایج آن از طریق نرم افزار ثبت شد. حداکثر زمان مورد بررسی برای هر حیوان در این آزمون ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته شد (۲۲).

کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی، به گروه دوم عصاره با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی، به گروه سوم عصاره با دوز ۴۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی، به گروه چهارم دیازپام با دوز ۱/۲ mg/kg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی و به گروه پنجم پلاسبو (DMSO) در همان حجم به صورت داخل صفاقی تجویز شد و به گروه ششم هیچ دارویی تجویز نشد.

مطالعه در دو بخش انجام گرفت. در بخش نخست که هدف ارزیابی اثرات تسکینی و پیش بیهوشی دارو بود. برای این منظور ۳۰ دقیقه بعد از تجویز داروهای فوق، کتامین با دوز ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی در هر شش گروه تزریق شد. بلافاصله بعد از تجویز کتامین مدت زمانی که حیوان رفلکس تصحیح کننده را از دست می‌دهد (Induction time) و مدت زمانی که حیوان بعد از القای بیهوشی دوباره رفلکس تصحیح کننده را باز می‌یابد (Sleeping time) بر حسب ثانیه با کورنومتر محاسبه شد. در بخش دوم مطالعه که هدف ارزیابی اثرات ضد اضطرابی دارو می‌باشد از آزمون‌های زیر استفاده شد:

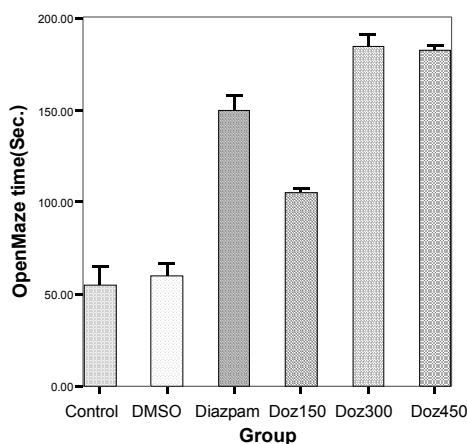
الف) آزمون ماز صلیبی شکل (Elevated plus maze): این دستگاه شامل دو بازوی باز روبه‌روی هم به اندازه‌های (۱۰×۵۰ سانتی‌متر) و دو بازوی بسته روبه‌روی هم به اندازه‌های (۱۰×۴۰ سانتی‌متر) می‌باشد که به وسیله یک صفحه مرکزی (۱۰×۱۰ سانتی‌متر) با هم در ارتباط هستند (۳۲) که در یک اتاق نیمه تاریک و ساکت و به فاصله ۵۰ سانتی‌متر از زمین قرار داده می‌شود. در هنگام آزمایش، موش به آرامی و با احتیاط روی بخش مرکزی دستگاه به طوری که سر موش به طرف بازوی باز باشد قرار داده و به مدت ۵ دقیقه تعداد رفت و برگشت‌ها به داخل بازوها ثبت و پس از هر بار استفاده دستگاه با پارچه آغشته به الکل تمیز شد (۲۱).

آنالیز آماری داده‌ها:

داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار گزارش شد. پس از انجام آزمون ANOVA و در صورت معنی‌دار بودن آن با استفاده از آزمون تعقیبی توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نتایج با $p < 0.05$ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

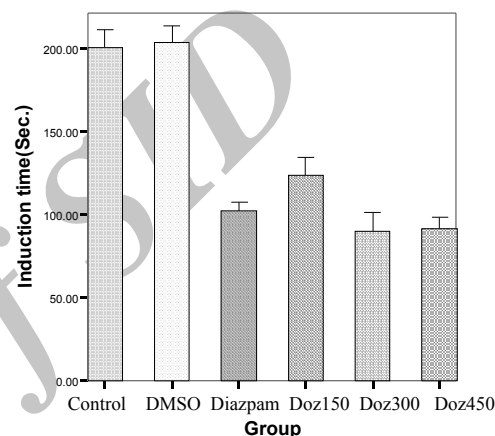
یافته‌ها

با توجه به نمودار فوق دوز 300 mg/kg عصاره گیاه زیرفون از Sleeping time بیشتری نسبت به دیازپام برخوردار است و اختلافات همه از نظر آماری معنی‌دار بوده و $p < 0.01$ می‌باشد.



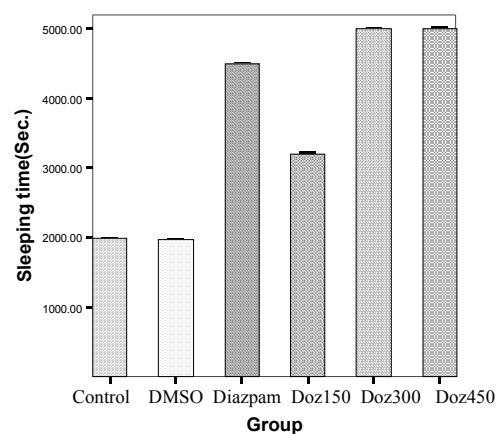
نمودار ۳- میانگین داده‌های Maze در گروه‌های مورد مطالعه

با توجه به نمودار فوق دوز 300 mg/kg عصاره گیاه زیرفون در Maze بیشترین اثر را به‌عنوان یک شاخص ضد اضطرابی دارد و اختلافات همه از نظر آماری معنی‌دار بوده و $p < 0.01$ می‌باشد.



نمودار ۱- میانگین داده‌های Induction time در گروه‌های مورد مطالعه

با توجه به نمودار فوق دوز 300 mg/kg عصاره گیاه زیرفون از Induction time کمتری نسبت به دیازپام برخوردار است و اختلافات همه از نظر آماری معنی‌دار بوده و $p < 0.01$ می‌باشد.

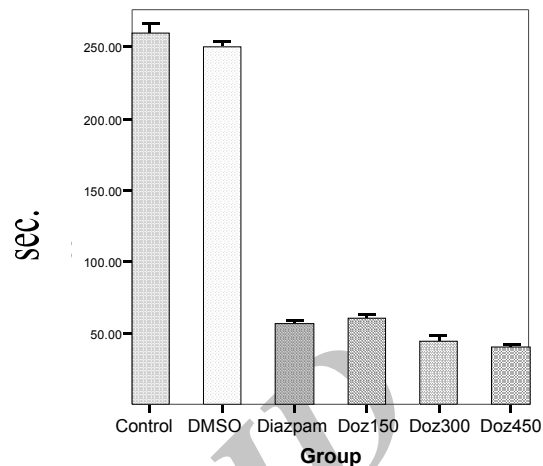


نمودار ۲- میانگین داده‌های Sleeping time در گروه‌های مورد مطالعه

با توجه به نمودار فوق عصاره گیاه زیرفون در دوزهای ۴۵۰ و ۳۰۰ mg/kg به طور معنی دار در مقایسه با دیازپام سبب کاهش مدت زمان باقی ماندن حیوان بر میله چرخان شتابدار شد ($p < 0.01$).

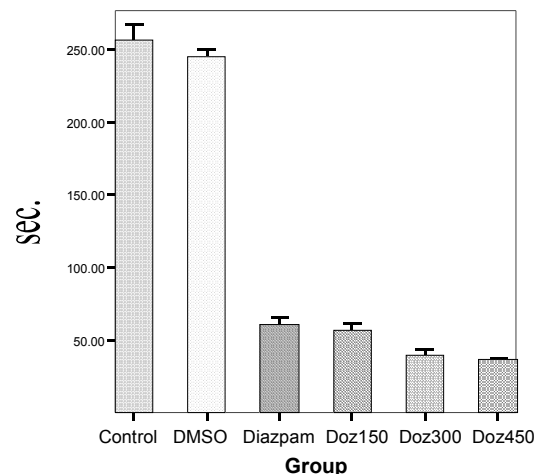
بحث و نتیجه گیری

هدف از این تحقیق مطالعه اثرات تسکینی، پیش بیهوشی و ضد اضطرابی عصاره گیاه زیرفون در مقایسه با دیازپام در موش صحرایی بود. ترکیبات مختلفی در گیاه زیرفون شناسایی شده است. از جمله آلونین، آلفاپینن، اوژنول، موسیلاژ، اسیدفنلیک، پروآنتوسیانیدین، ترکیبات فنلی، الکل‌های آروماتیک، آمینواسیدهایی مانند تیروزین و گلیسین، تریپتول، توکوفرول را می توان نام برد (۱ و ۲۳). از این گیاه به عنوان شل کننده و ترمیم کننده عروق خونی، جلوگیری کننده از تصلب شرایین، کاهش دهنده تنش عصبی استفاده می گردد (۲ و ۲۵). این گیاه در طب سنتی برزیل به عنوان ضد تشنج، ضد اضطراب و خواب آور به کار گرفته شده است (۱۵). گیاه زیرفون دارای اثرات آرامبخش و ضد تشنج و ضد اسپاسم می باشد و از زمان های دور در طب سنتی ایران به عنوان آرامبخش و ضد اسپاسم استفاده می شده است (۳ و ۲۹). اثرات خواب آور و ضد اضطراب واریته ای از زیرفون مورد بررسی قرار گرفته و در بعضی منابع نیز برای گیاه زیرفون خاصیت مدر، معرق، آرام کننده و ضد تشنج ذکر شده است (۱۱، ۲۰ و ۲۷). امروزه این گیاه برای کاربردهای تجاری در فلوریدای آمریکا، مکزیک، ایتالیا و جزایر غربی کارائیب کشت می شود. زیرفون سدهاست که در گیاه پزشکی مورد استفاده است و بسیاری از خواص لیمو را دارد. روغن پایه زیرفون از پوست آن و به روش افشره گیری به دست می آید که به رنگ زرد و یا سبز است و رایحه ای بسیار قوی، خنک و مانند مرکبات دارد. روغن زیرفون به دلیل داشتن خواص ضد عفونی کننده و منقبض کننده در رفع چربی و لک پوست مورد استفاده قرار می گیرد خواص ضد باکتری روغن نیز آن را برای درمان عفونت های پوستی مانند



نمودار ۴- میانگین داده های Rotarod test در گروه های مورد مطالعه، تزریق داروها ۳۰ دقیقه قبل از آزمون

با توجه به نمودار فوق عصاره گیاه زیرفون در دوزهای ۴۵۰ و ۳۰۰ mg/kg سبب کاهش مدت زمان باقی ماندن حیوان بر روی میله چرخان شتاب دار به صورت وابسته به دوز شد و همچنین عصاره زیرفون در دوزهای فوق از نظر آماری اختلاف معنی داری را نسبت به دیازپام نشان داد ($p < 0.01$).



نمودار ۵- میانگین داده های Rotarod test در گروه های مورد مطالعه، تزریق داروها ۶۰ دقیقه قبل از آزمون

۳۰۰ mg/kg از عصاره گیاهی زیرفون اثرات تسکینی بیشتری و بهتری را نسبت به داروی دیازپام نشان داد. بدین ترتیب که عصاره گیاهی زیرفون با دوز ۳۰۰ mg/kg در مقایسه با دیازپام با دوز ۱/۲ mg/kg، *Induction time* کمتر و *Sleeping time* بیشتری را ایجاد نمود. در بخش دیگری از مطالعه اثرات ضد اضطرابی عصاره گیاهی زیرفون در مقایسه با دیازپام مورد بررسی قرار گرفت. بر طبق نتایج به دست آمده عصاره گیاهی زیرفون با دوز ۳۰۰ mg/kg اثرات ضد اضطرابی قوی تری نسبت به دیازپام با دوز ۱/۲ mg/kg در موش های ماده ایجاد کرد. همچنین عصاره زیرفون در دوزهای ۴۵۰ mg/kg و ۳۰۰ سبب کاهش تعادل حرکتی و کاهش مدت زمان باقی ماندن حیوان بر میله چرخان شتاب دار گردید.

نتیجه گرفته می شود که تزریق عصاره گیاهی زیرفون با دوز ۳۰۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی به عنوان داروی پیش بیهوشی قبل از کتامین (به عنوان داروی بیهوشی) در مقایسه با دیازپام از نظر اثرات تسکینی و پیش بیهوشی اختلاف معنی داری را نشان داد و هم چنین تزریق عصاره این گیاه با دوز ۳۰۰ mg/kg به شکل داخل صفاقی جهت ایجاد اثرات ضد اضطرابی در مقایسه با دیازپام اثرات بهتری را ایجاد کرد و در مقایسه دوز ۴۵۰ mg/kg از عصاره زیرفون با دوز ۱/۲ mg/kg *Induction time* کمتر و *Sleeping time* بیشتری نسبت به دیازپام دارد ولی مؤثرترین دوز در بین دوزهای عصاره، دوز ۳۰۰ mg/kg می باشد. مواد اصلی در گیاه فلاونوئیدهای مختلف *Kaempferol*، کورستین، هایپروسید و روتین و گلی کوزیدها (مانند آستراگالین)، کامفرول و آمینواسیدهای مختلف شامل آلانین، سیستین و سیستین می باشد (۱۰، ۱۴ و ۳۰). گزارشاتی درخصوص وجود مواد موثره در گونه ای از *Tilia* که بر روی گیرنده های بنزودیازپینی اثر می گذارند (۳۱). همچنین گزارشاتی در خصوص واسطه گری گیرنده های بنزودیازپینی در اثرات ضد اضطرابی فلاونوئیدها وجود دارد (۱۷، ۲۶ و ۲۸). لذا با توجه به ماده

جوش و دمل مناسب ساخته است. در درمان بیماری های تنفسی مانند سرماخوردگی، گلودرد، سرفه های زکامی و برونشیت از این روغن استفاده می شود (۶). گل ها به دلیل داشتن بیوفلاونید باعث کاهش فشار خون می شوند و گفته می شود تصلب شرایین را درمان می کند. پودر زغال گیاه نیز برای درمان مشکلات گوارشی و التیام سوختگی و زخم های موضعی مفید است (۷). دیازپام از یک سو به عنوان یک داروی بنزودیازپینی دارای اثرات تسکینی اثبات شده ای روی سیستم عصبی مرکزی است و از سوی دیگر به عنوان داروی ضد اضطرابی مطرح می باشد. دیازپام از طریق تعامل با گیرنده های گابا موجود در مغز به ویژه در تشکیلات مشبک مغز میانی موجب بروز اثرات تسکینی و ضد اضطرابی می شود (۹). در بخشی از مطالعه اثرات تسکینی و پیش بیهوشی عصاره زیرفون که در طب سنتی به عنوان آرام بخش و خواب آور و ضد تشنج بکار می رود در مقایسه با دیازپام مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داده که طی پروسه تسکین در بین روزهای به کار رفته دوز ۳۰۰ mg/kg پاسخ های معنی دارتری نسبت به سایر دوزهای عصاره در مقایسه با دیازپام به همراه داشت ($p < 0/01$). در این تحقیق برای به دست آوردن دوز مناسب به صورت پایلوت کار شد و از دوزهای (۴۵۰ mg/kg، ۳۰۰ و ۱۵۰) استفاده گردید که در این روش ۳۰ دقیقه بعد از تزریق دوزهای فوق از عصاره گیاهی (به عنوان داروی پیش بیهوشی) از داروی کتامین به عنوان داروی بیهوشی اصلی با دوز ۴۰ mg/kg به شکل داخل صفاقی در موش های ماده استفاده گردید و جهت مقایسه با اثرات تسکینی و پیش بیهوشی دیازپام ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داروی دیازپام به عنوان داروی پیش بیهوشی و با دوز ۱/۲ mg/kg به صورت داخل صفاقی از داروی کتامین که یک داروی بیهوش کننده عمومی تزریقی غیر باریتوراتی و انفکاکای است (۲۴). به عنوان داروی بیهوشی اصلی با دوز ۴۰ mg/kg به شکل داخل صفاقی در موش های ماده استفاده گردید که بر اساس نتایج به دست آمده دوز

گیاهی است که در مناطق جنوبی و شمالی ایران به وفور یافت می‌شود (۸). اهمیت این تحقیق در زمینه آنالیزهای فیتوشیمیایی و مطالعات دقیق‌تر و گسترده‌تر فارماکولوژیک آشکارتر می‌شود.

سپاسگزاری

این مطالعه بر اساس طرح پژوهش تأیید شده توسط معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز صورت گرفته است. بدین وسیله از این معاونت قدردانی می‌شود.

مؤثره موجود در گیاه زیرفون احتمال دخالت فلاونوئیدها که تمایل زیادی به گیرنده‌های بنزودیازپینی متصل به گیرنده گابا-A دارند در اثرات آرامبخشی و ضد اضطرابی گیاه زیرفون وجود دارد با این حال مشخص نیست که آیا ماده مؤثره موجود در گیاه زیرفون از طریق گیرنده‌های گابا-A عمل می‌کند یا گیرنده‌های NMDA و اثبات این امر نیازمند جدا نمودن این ترکیبات از گیاه و تحقیق اختصاصی بر روی هر یک از مواد مؤثره می‌باشد که مستلزم صرف وقت و هزینه‌های بیشتر می‌باشد. از آنجا که گیاه زیرفون به عنوان آرامبخش و ضد تشنج در طب سنتی ایران مورد استفاده قرار می‌گیرد همچنین

منابع

۱. پورنوی، م.د. و سفید کن، ف. ۱۳۸۶. معرفی گیاهان دارویی ضدسرطان ایران. چاپ اول، انتشارات موسسه تحقیقات جنگل‌ها و مراتع کشور، صفحات: ۲۱۱-۲۱۰.
۲. حاجی آخوندی، ع. و بلیغ، ن. ۱۳۸۱. راهنمای کاربردی گیاهان دارویی. صفحه: ۱۶۸.
۳. رجحان، م.ص. ۱۳۷۹. شفا با داروهای گیاهی. چاپ چهارم، تهران، انتشارات دانشگاه تهران، صفحه: ۸۶.
۴. زرگری، ع. ۱۳۶۸. گیاهان دارویی ایران. جلد اول، چاپ ششم، انتشارات دانشگاه تهران، صفحه: ۳۹۹.
۵. زمان، س. ۱۹۹۷. گیاهان دارویی، (ترجمه)، تألیف: استودولا، ژل. چاپ پنجم، تهران، انتشارات ققنوس، صفحه: ۳۲۳-۳۲۲.
۶. شیرازیان، ب. ۱۳۸۶. رایحه درمانی و ماساژدرمانی. چاپ اول، تهران، انتشارات فردوس، صفحات: ۱۴۲-۱۴۱.
۷. شیرازیان، ب. ۱۳۸۶. گیاهان دارویی. چاپ اول، تهران، انتشارات فردوس، صفحات: ۲۹۹-۲۹۸.
۸. مظفریان، و. ۱۳۷۵. فرهنگ نام‌های گیاهان ایران، فرهنگ معاصر، صفحات: ۵۸۶-۵۴۹.
۹. میرزایی، م. و رضوی، ا. ۱۹۹۸. فارماکولوژی، (ترجمه)، تألیف: کاتزونگ، ت. چاپ دوم، تهران، انتشارات سما، صفحات: ۱۹۹-۲۱۰.

10. Aeinechi, Y. 1991. Medicinal Plants. Tehran, Tehran university publications, First Edition. p: 1024.
11. Aguirre, H., Ndez, E. Martmez, A.L., Gonzalez-Trujano, M.E. Morenoa, J. and Soto, H. 2007. Pharmacological evaluation of the anxiolytic and sedative effects of *Tilia americana* L. Var. mexicana in mice. J Ethnopharmacol. 109(1):1450-1445.
12. Andrew, C. 1996. The encyclopedia of medicinal plants. p: 275.
13. Bremness, L. 1994. Herbs. London. Dorling Kindersly Book. Second Edition. p: 88.
14. Brickman, G. 2000. Herbal Medicine. London, Integrative Medicine Communication. First Edition. p: 240-242.
15. Bladon, C. 2001. Pharmaceutical Chemistry. John Wiley & Sons, New York. 123(7):327-332.
16. Duke, J.A. 2002. Handbook of Medicinal Herbs. Bocan Raton CRC Press, First Edition. p: 462-468.
17. Duxm, N.Y., Takizawa, N., Guo, Y.T. and Shoyama, Y. 2002. Sedative and anticonvulsant activities of goodyerin, a flavonol glycoside from goodyera schlechtendaliana. Phytother Res. 16(3):261-263.
18. Fluke, H. 2000. Medicinal Plants. Tehran. Roozbahan Publication, First Edition. p: 97.
19. Gudmundson, C. and Lidgren, L. 1973. Dose diphenylhdention accelerate healing of fractures in mice. Acta Orthop Scand. 44(2):640-649.

20. Herrera, R., Ramos, R., Zamipa, A., Tortoriello, J. and Jimenez, J.E. 2008. Flavonoids from *Tilia americana* with anxiolytic activity in plus-maze test. *J Ethnopharmacol.* 118(2):312-317.
21. Holmes, A. Parmigiani, P.F., Ferrari, P.F., Palanza, P. and Rodgers, R.J. 2000. Behavioral profile of wild mice in the elevated plus maze test for anxiety. *Physiology Behavior.* 71:509-516.
22. Hosseinzadeh, H. and Nassin, M.A. 2003. Anticonvulsant sedative and muscle relaxant effects of carbonoxlone in mice, *BMC Pharmacol.* 3: 1.
23. Jean, B. 1995. *Pharmacognosy phytochemistry plants.* 103-104.
24. Katzung, B. 2004. *Basic and clinical pharmacology.* McGraw Hill, Co. 641-682.
25. Langman, M. Gilman, E.A. and Lancashire, R. 2004. Effect of anti-inflammatoty drugs on over all risk of cancer, case- control study in general practice research data base. *Br Med.* 1642-1666.
26. Medina, J.H., Viola, H. and Wolfman, C. 1997. Over view-flavonoids a new family of benzodiazepine receptor ligands. *Neurochem Res.* 22(4):419-425.
27. Perez-ortegaa, G. and Vezd, M. 2008. Sedative and anxiolytic efficacy of *Tilia americana* Var, mexicana inflorescences used traditionally by. Communities of state of Michoacan Mexico. *J Ethnopharmacol.* 116(3):461-468.
28. Salgueiro, J.B. Ardenghi, P., Dias, M., Ferreira, M.B. and Medina, J.H. 1997. Anxiolytic natural and synthetic flavonoid Ligands of the central benzodiazepine receptor has no effect on memory tasks in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 58(4):887-891.
29. Silver, D.B. 2000. *Healing Plants.* London. McGraw Hill Co. Second Edition.160-161.
30. Toker, G., Aslan, M., Yesilada, M.E. and Memisoglu, M. 2001. Comparative evaluation of the flavonoid content if officinal *Tilia Flos* and Turkish Lime species for quality assessment. *J pharm Biomed Anal.* 26(1):111-21.
31. Viola, H. Wolfman, C. and Levi, M. 1994. Isolation of pharmacologically active benzodiazepine receptor ligands from *Tilia tomentosa* (Tiliaceae). *J Ethnopharmacol.* 44(1):47-53.
32. Wilson, J., Watson, W.P. and Little, H.J. 1998. CCKB antagonists protected against anxiety- related behavior produced by ethanol withdrawal measured using the elevated plus maze. *Psychopharmacol.* 137:120-31.
33. Zeppa, S. Vallorani, L. and Pitenza, L. 2000. Estimation of fungal biomass and transcript Levels in *Tilia platyphyllos* tuber borchii ectomy corrhizae. *FEMS Microbial Lett.* 188(2):119-124.

Archive SID