



اثرات ضد اضطراب بادرنجبویه در مطالعات بالینی: یک مرور نظام‌مند

مریم امامی^{الف}، محسن ناصری^{ب،ج}، فاطمه علیجانیه^ب، محمدرضا حیدری^{الف*}

^{الف} گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

^ب مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

^ج گروه طب سنتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: از گیاه بادرنجبویه به‌طور گسترده برای کاهش سطح اضطراب استفاده می‌شود. هدف این مطالعه، بررسی اثربخشی و ایمنی فرآورده گیاهی بادرنجبویه بر میزان اضطراب با استفاده از شواهد موجود بود.

مواد و روش‌ها: از مطالعات کارآزمایی بالینی فارسی و انگلیسی در پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی و فارسی استفاده شد. با توجه به روزآمدسازی دایم منابع اطلاعاتی، جستجوی منابع اطلاعاتی در بازه زمانی آذر ماه ۹۷ انجام شد. استخراج به‌طور مستقل توسط دو مرورکننده صورت گرفت. کیفیت مطالعات با استفاده از مقیاس جداد (Jadad) انجام شد.

یافته‌ها: بررسی کارآزمایی‌های بالینی انجام شده بر روی ۳۹۵ مشارکت‌کننده نشان داد که گیاه دارویی بادرنجبویه به شکل خوراکی در بیماران مختلف دارای تأثیرات مثبت ضد اضطراب می‌باشد.

نتیجه‌گیری: در حال حاضر شواهد مطلوبی برای استفاده از بادرنجبویه برای کمک به کاهش اضطراب وجود دارد.

کلیدواژه‌ها: کارآزمایی کنترل‌شده تصادفی، بادرنجبویه، اضطراب، مقیاس جداد.

تاریخ دریافت: اردیبهشت ۹۸

تاریخ پذیرش: خرداد ۹۸

مقدمه:

تداخلات دارویی و ایجاد تحمل و وابستگی می‌باشد (۴). از درمان‌های ضد اضطراب طبیعی و غیرشیمیایی می‌توان به صورت مطمئن استفاده کرد؛ لذا تمایل مردم به سمت گیاهان دارویی افزایش یافته است (۵). به دلیل عوارض جانبی مختلفی که توسط داروهای متعارف دیده می‌شود، افزایش تقاضا برای داروهای مکمل و جایگزین، به ویژه گیاهان دارویی به وجود آمده است (۶).

گیاه خوراکی بادرنجبویه (*Melissa officinalis*) که از خانواده نعنای (*Lamiaceae*) است، در ایران و جهان به‌طور گسترده استفاده می‌شود (۷، ۸). این گیاه که به دلیل بوی لیمو به آن *Lemon balm* هم گفته می‌شود از ۲۰۰۰ سال قبل به

اختلالات اضطرابی از شایع‌ترین اختلالات روانی هستند و تا ۷/۳۳ درصد جامعه در طول زندگی خود تحت تأثیر آن قرار دارند (۱). میزان و شدت اضطراب در افرادی که آن را تجربه می‌کنند متفاوت است (۲). اضطراب با تأثیر بر سیستم عصبی سمپاتیک و آزاد شدن نورآدرنالین باعث انقباض عروق، افزایش کار میوکارد، افزایش تعداد تنفس و ضربان قلب می‌شود (۳). گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) نوروترانسمیتر مهمی اصلی است که در تمام نواحی مغز انسان یافت می‌شود. داروهای گابائرتزیک خصوصاً دیازپین‌ها که به فراوانی برای اضطراب استفاده می‌شوند، دارای عوارض جانبی،

می‌شود. در این مطالعه که به صورت کارآزمایی تصادفی شده، دوسوکور، متقاطع و دارای گروه دارونما اجرا شد، تأثیر عصاره استاندارد شده بادرنجبویه بر روی شناخت و خلق بررسی شد. در این مطالعه ۲۰ فرد جوان و سالم در یک فاصله ۷ روزه یک دوز ۳۰۰، ۶۰۰ و ۹۰۰ میلی‌گرمی بادرنجبویه (Pharmaton) را دریافت کردند (۲۸). همچنین در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور، Kennedy (۲۰۰۴) نشان داد که عصاره بادرنجبویه می‌تواند استرس را کاهش دهد و اثرات قوی روی خلق داشته باشد. در این مطالعه ۱۰ مرد و ۸ زن در مطالعه شرکت کردند. همه مشارکت‌کنندگان سالم بوده و سابقه مصرف دارو و سیگار نداشتند. نمونه‌ها از مصرف فرآورده‌های حاوی کافئین و الکل به ترتیب از ۲ و ۱۲ ساعت قبل از آزمایش منع شدند. از یک فرآورده تجاری استاندارد تهیه شده از برگ‌های خشک شده بادرنجبویه استفاده شد. جامعه هدف دوزهای ۳۰۰ و ۶۰۰ را دریافت کردند و نتیجه مطالعه نشان داد که دوز ۶۰۰ در افزایش آرامش و عملکرد شناختی مؤثر بوده ولی دوز ۳۰۰ مؤثر نبوده است (۲۹). مطالعه مدرسی (۱۳۹۴) بر روی ۷۰ موش ماده نشان داد که عصاره هیدروالکلی بادرنجبویه جایگزین مناسبی برای دیازپام در کاهش واکنش‌های اضطرابی است (۳۰). نتایج مطالعه Taiwo (۲۰۱۲) بر روی اضطراب موش‌ها نشان داد که عصاره بادرنجبویه دارای اثرات مشابه با دیازپام است (۳۱). با توجه به انتشار سالانه صدها هزار مقاله و مطالعه نیاز است که به مرور ساختارمند و علمی مطالعات موجود پرداخته شود تا محققین به آسانی به جمع‌بندی مطالعات گوناگون در سراسر جهان دست پیدا کنند (۳۲). در مرور سیستماتیک بر خلاف مرورهای معمول از یک رویکرد ساختارمند برای بازیابی، آنالیز و تفسیر شواهد استفاده می‌شود (۳۳). بر اساس دانش کنونی ما در ایران مطالعه‌ای در زمینه بررسی جامع اثر بخشی بادرنجبویه

عنوان سبزی و طعم دهنده استفاده می‌شد (۹). بادرنجبویه دارای مقادیر درخور ملاحظه آنتی‌اکسیدان و اسید روزمارینیک می‌باشد (۱۰-۱۲). بادرنجبویه یک ضد اضطراب قوی است (۱۳) و اثرات آن به مهار فعالیت آنزیم کولین استراز، تحریک استیل کولین و گیرنده گابا نسبت داده شده است (۱۴). اثرات ضد اضطرابی بادرنجبویه همانند بنزودیازپین‌ها است با این تفاوت که تاکنون عارضه جانبی مهمی برای آن گزارش نشده است (۱۵) و مصرف این گیاه دارویی مورد تأیید کمیسیون E آلمان است (۱۶). اثرات مثبت این گیاه به تنهایی یا در ترکیب با سایر گیاهان دارویی مانند سنبل الطیب مطالعه شده است (۱۷-۱۹). علاوه بر این، دارای اثرات تسکینی، آنتی‌اکسیدانی، آنتی‌اسپاسم، ضد سرطان و ضد میکروب است (۱۳، ۲۰، ۲۱) و مطالعات متعددی اثرات تقویت‌کنندگی حافظه، ضد افسردگی، کاهش قند و چربی خون، ضد میکروب و ضد درد را برای آن گزارش کرده‌اند (۹). به همین دلیل از آن علاوه بر مواد غذایی و لوازم آرایشی (۲۲) در اختلالات دستگاه گوارش مانند نفخ و سوءهاضمه (۱۲، ۱۶، ۲۳)، درد قاعدگی (۲۴)، طپش قلب خوش‌خیم (۲۵) استفاده می‌شود. همچنین از این گیاه دارویی به‌عنوان تنظیم‌کننده خلق و عملکرد شناختی و رفع مشکلات خواب استفاده می‌شود (۱۸، ۲۶-۲۸).

در مطالعه Kennedy (۲۰۰۳)، طی یک کارآزمایی بالینی دوسوکور، تصادفی و متقاطع بر روی ۲۰ مشارکت‌کننده سالم و جوان با فواصل یک هفته، افراد سالم بالغ از لحاظ خلق و خو و فاکتورهای شناختی ارزیابی شدند و تک دوزهای ۶۰۰، ۱۰۰۰ و ۱۶۰۰ میلی‌گرم از کپسول حاوی برگ خشک شده بادرنجبویه تجویز شد. نتایج نشان داد که دوز خوراکی ۶۰۰ میلی‌گرم بادرنجبویه موجب افزایش آرامش می‌شود (۲۶). مطالعه دیگر توسط Kennedy (۲۰۰۲) نشان داد که یک ساعت بعد از مصرف ۳۰۰ میلی‌گرم بادرنجبویه آرامش ایجاد

Cochrane Library, Web of Science, Library Ovid، نمایه‌ استنادی علوم ایران (ISCI)، کتابخانه دیجیتال نور و علم نت نیز استفاده شد. به دلیل محدودیت‌های زمانی و اطلاعاتی، امکان دستیابی به حساسیت ۱۰۰ درصد تقریباً غیرممکن است. با این وجود برای بالا بردن حساسیت از چند بانک اطلاعات، دو زبان فارسی و انگلیسی و محدود نبودن سال استفاده شد. برای افزایش اختصاصی بودن (Specificity) سعی شد تا از کلیدواژه‌های عام استفاده نشود. برای اطمینان از پایایی سعی شد تا دو جستجوگر مستقل به صورت جداگانه منابع را جستجو و بررسی کنند. برای بررسی اولیه مقالات انتخاب شده سعی شد تا نام مجله و نویسندگان برای گروه‌ها مشخص نباشد و کورسازی انجام شود. اصطلاحات جستجو شده به زبان فارسی شامل بادرنجبویه و اضطراب و به زبان انگلیسی شامل anxiety، *Melissa officinalis*، *Lemon balm* بودند. سپس موارد تکراری پس از غربال اولیه از مطالعه حذف شدند و مطالعات بر اساس معیارهای ورود وارد مرحله تحلیل سیستماتیک شدند.

برای رسیدن به این هدف و برای ارزیابی کیفی روش‌شناسی مطالعات، با استفاده از مقیاس Jadad، از سه شاخص تصادفی‌سازی، کورسازی و ذکر ریزش نمونه استفاده شد. تصادفی‌سازی، تورش ناشی از انتخاب نمونه و کورسازی تورش ناشی از مشاهده‌گر را از بین می‌برد (۳۶). بر اساس این مقیاس، به تخصیص ندادن تصادفی نمره صفر، به ذکر تخصیص تصادفی نمره ۱ و به تخصیص تصادفی با روش کم‌تورش نمره ۲ تعلق گرفت. به کورسازی نشدن نمره صفر، به یک‌سویه کور بودن نمره ۱ و به دوسویه کور بودن نمره ۲ تعلق گرفت. به ذکر نشدن تعداد و علل ریزش نمونه نمره

بر اضطراب انجام نشده است. هدف این مطالعه بررسی اثربخشی و ایمنی فرآورده گیاهی بادرنجبویه بر میزان اضطراب با استفاده از شواهد موجود بود.

مواد و روش‌ها:

این مرور سیستماتیک کیفی، با استفاده از روش شناسی Ganong با هدف تعیین دوز و اشکال دارویی بادرنجبویه بر میزان اضطراب انجام شد. برای به حداقل رساندن سوگیری و کاهش خطاهای تصادفی، از مراحل تعیین هدف، نمونه‌گیری، بیان ویژگی‌های تحقیق اولیه، تحلیل داده‌ها، تفسیر داده‌ها، جستجوی نظام‌مند و گزارش استفاده شد (۳۴، ۳۵). نمونه‌گیری از جامعه آماری شامل کارآزمایی‌های بالینی در خصوص تأثیر بادرنجبویه بر میزان اضطراب انجام شد. تمام طراحی‌های کارآزمایی بالینی که به صورت مقاله یا پایان‌نامه به زبان فارسی و انگلیسی منتشر شده بودند، بدون محدودیت زمانی وارد مطالعه شدند. معیار ورود شامل به‌کارگیری بادرنجبویه به تنهایی یا در ترکیب با سایر گیاهان دارویی بود.

مطالعات فارسی و انگلیسی در پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی شامل مدلاین، بانک اطلاعاتی ثبت و گزارش کارآزمایی‌های بالینی شاهددار (CENTRAL) و CINAHL و پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی شامل سامانه اطلاعات پژوهشی ایران (irisweb.ir)، ایران مدکس (Iranmedex)، ایران داک (Irاندو)، مگیران (Magiran) و پایگاه مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID) استفاده شدند. برای به حداقل رسانیدن تورش چاپ و تورش زبان سعی شد تمام کارآزمایی‌های بالینی در دسترس بررسی شود. برای حصول اطمینان از یافتن همه مطالعات از سایر پایگاه‌های اطلاعاتی مانند ScienceDirect، Scopus، Wiley Online، ProQuest، SpringerLink

روی بیماران سرپایی تحت استرس انجام شد از قرص حاوی ۳۰۰ میلی گرم عصاره بادرنجبویه، یک قرص صبح و یک قرص قبل از خواب به مدت ۱۵ روز استفاده شد. کاهش اضطراب از پیامدهای مثبت گزارش شده در این مطالعه بود.

ابزار سنجش اضطراب، (CGI-I) Clinical Global Impression-Improvement Scale بود. اثرات سداتیو و عارضه جانبی مهمی در این مطالعه دیده نشد (۴۱). در مطالعه کندی (۲۰۰۶) بر روی داوطلبین سالم از قرص روکش دار حاوی ۱۲۰ میلی گرم عصاره سنبل الطیب و ۸۰ میلی گرم عصاره بادرنجبویه روزانه ۳ عدد به صورت سه دوز مجزا در مدت ۵ روز استفاده شد (۷). در مطالعه علیجانپها (۲۰۱۵) بر روی مبتلایان به تپش قلب خوش خیم از عصاره آبی لیوفیلیزه شده بادرنجبویه به فرم کپسول ۵۰۰ میلی گرمی و دو بار در روز به مدت ۱۴ روز استفاده شد. پیامد مثبت بادرنجبویه در این مطالعه شامل بهبود سطح اضطراب با استفاده از ابزار General Health Questionnaire-28 بود. در این مطالعه هیچ گونه عارضه جانبی مشاهده نشد (۲۵). چهرودی (۲۰۱۶) از تی بگ حاوی ۲/۵ گرم بادرنجبویه، دو بار در روز برای ۳۶ بیمار دارای سوختگی به مدت ۲۰ روز استفاده کرد (۴۲). در شش مطالعه از بادرنجبویه به تنهایی و در مطالعه کندی از ترکیب بادرنجبویه و سنبل الطیب استفاده شده است. پنج مطالعه شکل دارویی را کپسول و دو مطالعه شکل آن را به صورت قرص گزارش کرده اند. در دو مطالعه حجم نمونه ها کم (۲۰ و ۲۴ نمونه) بود (جدول ۱).

نمره کلی مقیاس Jadad، پنج است. نمره کمتر از ۳ بیانگر کیفیت ضعیف مطالعه و امتیاز بیشتر و مساوی ۳ بیانگر کیفیت خوب مطالعه است. دو مطالعه دارای امتیاز کمتر از ۳ می باشند که قابل حذف شدن هستند با این وجود میانگین نمره همه

صفر، به ذکر تعداد نمونه نمره ۰/۵ و به ذکر ریزش و علت ریزش نمره ۱ داده شد. نمره کلی مقیاس ۵ است. نمره کمتر از ۳ بیانگر کیفیت ضعیف مطالعه و امتیاز بیشتر و مساوی ۳ بیانگر کیفیت خوب مطالعه است (۳۷).

یافته ها:

با انجام جستجو در پایگاه های مختلف خارجی و فارسی و حذف مطالعات مشابه یا مطالعاتی که فاقد معیارهای ورود بودند در نهایت هفت کارآزمایی بالینی بررسی شد. بررسی توصیفی بر روی هفت کارآزمایی بالینی نشان داد تأثیر بادرنجبویه بر میزان اضطراب در ۳۹۵ نفر انجام گرفته است. جامعه تحت بررسی شامل دختران نوجوان سالم، مبتلایان به آنژین مزمن پایدار، بیماران تحت عمل جراحی قلب، بیماران سرپایی تحت استرس، مبتلایان به تپش قلب خوش خیم، و بیماران سوختگی بودند. طول مدت درمان از ۵ روز تا ۳ ماه متغیر بود.

در مطالعه حیدری (۲۰۱۷) بر روی دختران نوجوان سالم از کپسول حاوی ۶۰۰ میلی گرمی اسانس بادرنجبویه دو کپسول روزانه از روز اول تا پایان دوره قاعدگی و برای سه دوره استفاده شد. ابزار استفاده شده شامل General Health Questionnaire بود (۳۸). در مطالعه هایبار (۲۰۱۸) بر روی مبتلایان به آنژین مزمن پایدار از کپسول حاوی ۱۰۰۰ میلی گرم پودر بادرنجبویه به صورت ۳ کپسول ۱۰۰۰ میلی گرمی روزانه و به مدت ۸ هفته استفاده شد. برای سنجش میزان اضطراب از ابزار DASS-21 استفاده شد (۳۹). در مطالعه سلطانیپور (۱۳۹۴) در بیماران تحت عمل جراحی قلب، از کپسول حاوی ۵۰۰ میلی گرم پودر خشک شده بادرنجبویه ۳ بار در روز (۱۵۰۰ میلی گرم) و به مدت ۷ روز استفاده شد (۴۰). در مطالعه کاسس (۲۰۱۱) که به صورت کارآزمایی پایلوت بر

جدول ۱: خلاصه‌ای از شکل دارو، دوز و مدت مصرف در مطالعات مختلف

محقق	سال	بیماران تحت مطالعه	نوع و شکل دارو	دوز مصرف در روز	مدت مطالعه	حجم نمونه
حیدری	۲۰۱۷	نوجوانان سالم دارای سندرم قاعدگی	کپسول ۶۰۰ میلی گرمی حاوی اسانس بادرنجبویه	دو کپسول روزانه	۳ ماه	۱۰۰
هایار	۲۰۱۸	مبتلایان به آنژین مزمن پایدار	کپسول ۱۰۰۰ میلی گرمی حاوی پودر بادرنجبویه	۳ کپسول روزانه	۸ هفته	۸۰
سلطانپور	۱۳۹۴	بیماران تحت عمل جراحی قلب	کپسول ۵۰۰ میلی گرمی حاوی پودر خشک شده بادرنجبویه	۳ کپسول روزانه	یک هفته	۸۰
کاسس	۲۰۱۱	بیماران سرپایی تحت استرس	قرص ۳۰۰ میلی گرم حاوی عصاره استاندارد شده بادرنجبویه	یک قرص صبح و یک قرص قبل از خواب	۱۵ روز	۲۰
کندی	۲۰۰۶	داوطلبین سالم	قرص روکشدار حاوی ۱۲۰ میلی گرم عصاره سنبل الطیب و ۸۰ میلی گرم عصاره بادرنجبویه	سه دوز ۶۰۰، ۱۲۰۰ و ۱۸۰۰ میلی گرمی	۵ روز	۲۴
علیجانیه	۲۰۱۵	مبتلایان به تپش قلب خوش خیم	کپسول ۵۰۰ میلی گرمی حاوی عصاره آبی لیوفیلیزه شده بادرنجبویه	دو کپسول در روز	۱۴ روز	۵۵
چهرودی	۲۰۱۶	بیماران سوختگی	بادرنجبویه ۲/۵ گرم به شکل تی‌بگ	دو بار در روز	۲۰ روز	۳۶

این در حالی است که در بررسی مطالعات موجود هیچکدام عارضه جانبی جدی را گزارش نکردند.

در این مطالعه مروری به میزان دوز، شکل دارویی، زمان مصرف و عوارض جانبی گزارش شده پرداخته شده است. مشخص شده است که تأثیرات این گیاه به دلیل وجود اسید روزمارینیک و اسیدهای تریترپنویید پنتاسیکلیک (Pentacyclic triterpenoid acids) است که روی متابولیسم گابا تأثیر می‌گذارند (۱۴). بادرنجبویه علاوه بر اضطراب بر روی سایر اختلالات نیز تأثیرات مثبتی دارد که در

مطالعات ۳/۵۷±۰/۶۷ به دست آمد که نمایانگر کیفیت خوب مطالعات است (جدول ۲).

بحث و نتیجه گیری:

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثربخشی و ایمنی فرآورده گیاهی بادرنجبویه بر میزان اضطراب به روش مرور نظام‌مند انجام شد. بنزودیازپین‌ها که از دهه ۱۹۶۰ استفاده می‌شد، هنوز به عنوان درمان اساسی اختلالات اضطرابی شناخته می‌شوند (۴۳). با این حال مصرف آن عوارضی همچون خطر افتادن و شکستگی و همچنین مشکلات شناختی را به دنبال دارد (۴۴).

این مطالعه به آن‌ها پرداخته نشده است. بررسی متون نشان می‌دهد که تاکنون مطالعه‌ای که به بررسی مقالات مرتبط با اثربخشی بادرنجبویه بر اضطراب باشد انجام نشده است.

جدول ۲: نتایج مقایسه روش‌شناسی مطالعات توسط مقیاس Jadad

نمره مقاله	ذکر تعداد و علل ریزش نمونه‌ها			کورسازی			تصادفی سازی با روش مناسب			نویسنده
	ذکر ریزش	ذکر تعداد	گزارش نشده	دوسو کور	یکسو کور	کورسازی نشده	تخصیص تصادفی	ذکر تخصیص تصادفی	تخصیص تصادفی	
	۱	۰/۵	۰	۲	۱	۰	۲	۱	۰	
۵	۱			۲			۲			حیدری
۴	۱			۲			۱			هایبار
۵	۱			۲			۲			سلطانپور
۰	۰			۰			۰			کاسس
۴	۰			۲			۲			کندی
۵	۱			۲			۲			علیچانیها
۲	۰			۰			۲			چهرودی

اضطراب مؤثر است ذکر شده است (۴۷). در مطالعه مروری دیگری که به جمع‌بندی کارآزمایی‌های بالینی در زمینه اثرات ضد اضطراب داروهای گیاهی پرداخته است، تعدادی از گیاهان بر اساس دفعات مطالعات انجام شده مرتب شده‌اند که بادرنجبویه در میان اولویت‌ها ذکر نشده است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت در رابطه با بادرنجبویه نیاز به مطالعات بالینی بیشتری وجود دارد (۴۸) و با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای که به بررسی مقالات مرتبط با اثربخشی بادرنجبویه بر اضطراب باشد انجام نشده است، مطالعه حاضر از ارزش خاصی برخوردار می‌باشد.

این مطالعه همانند سایر مطالعات مروری سیستماتیک دارای محدودیت‌هایی می‌باشد. تورش انتشار که معمولاً در مورد کارآزمایی‌های بالینی دیده می‌شود، موجب چاپ بیشتر مطالعاتی می‌شود که اثر مثبت یک دارو را نشان می‌دهند؛ لذا

بر همین اساس میانگین نمره مطالعات بررسی شده نمایانگر کیفیت خوب مطالعات است. در سال‌های اخیر مطالعات زیادی در خصوص گیاهان دارویی مؤثر در اضطراب منتشر شده است (۴۵، ۴۶)؛ از آن جمله در مطالعه مروری که توسط ساکی در سال ۲۰۱۸ انجام شده است با بررسی چندین بانک اطلاعاتی، چندین گیاه دارویی از جمله:

Valeriana officinalis, Passiflora incarnata, Rosmarinus officinalis, Lavandula angustifolia, Hypericum perforatum, Mentha piperita, Matricaria chamomilla, Glycyrrhiza glabra, Melissa officinalis, Crataegus aronia, Humulus lupulus, Echium amoenum, Prunus dulcis, and Foeniculum vulgare

به‌عنوان گیاهان توصیه شده در درمان اضطراب معرفی شدند. بادرنجبویه هم به‌عنوان گیاهی که در کاهش استرس و

همانند بنزودیازپین‌ها است و عارضه جانبی مهمی برای آن گزارش نشده است. با توجه به گسترش روزافزون استفاده از گیاهان دارویی در جهان جهت کاهش اضطراب، می‌توان با توجه به نتایج این مطالعه آن را به‌عنوان یک روش ایمن و به دور از عوارض ناخواسته در درمان اضطراب پیشنهاد کرد.

تشکر و قدردانی:

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مصوب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه شاهد (IR.Shahed.REC.1396.21) است. بدین‌وسیله نویسندگان مقاله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه شاهد و مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی اعلام تشکر و قدردانی می‌نماییم.

این امکان وجود دارد که تمام مطالعات انجام شده در این زمینه به چاپ نرسیده باشند. تورش زبان به دلیل عدم تسلط کافی به همه زبان‌ها ایجاد می‌شود (۴۹) و این موضوع با توجه به اینکه تنها مطالعات به زبان فارسی و انگلیسی جستجو شدند، اجتناب‌ناپذیر بود. در نهایت اینکه مطالعات نشان داده‌اند، تمام کارآزمایی‌های بالینی را نمی‌توان در اینترنت جستجو کرد و تعدادی از مطالعات در متون خاکستری به چاپ می‌رسند (۵۰). مرور و مقایسه مطالعات انسانی نشان داد که از بادرنجبویه به صورت پودر خشک شده، عصاره یا اسانس و به شکل کپسول در دوزها و دفعات مختلف در اختیار بیماران قرار داده می‌شود. در مورد دوز مصرفی در مطالعات مختلف مقادیر مختلفی پیشنهاد شده است. اثرات ضد اضطرابی بادرنجبویه

References:

1. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2015 Sep; 17(3):327.
2. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the art review: Depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *American Journal of Hypertension*. 2015 Apr 24; 28(11):1295-302.
3. Yagan MB, White D, Staab J. Sedation of the mechanically ventilated patient. *Critical Care Nursing Quarterly*. 2000 Feb 1; 22(4):90-100.
4. Platt LM, Platt-Koch AG, Koch RL. Nonpharmacological alternatives to benzodiazepine drugs for the treatment of anxiety in outpatient populations: A literature review. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*. 2016 Aug 2; 54(8):35-42.
5. Worrall-Carter L, McEvedy S, Kuhn L, Scruth E, MacIsaac A, Rahman MA. Systematic review and meta-analyses investigating whether risk stratification explains lower rates of coronary angiography among women with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2017 Mar 1; 32(2):112-24.
6. Sahoo S, Brijesh S. Pharmacogenomic assessment of herbal drugs in affective disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Jan 1;109:1148-62.
7. Kennedy DO, Little W, Haskell CF, Scholey AB. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2006 Feb; 20(2):96-102.
8. Sadraei H, Ghannadi A, Malekshahi K. Relaxant effect of essential oil of *Melissa officinalis* and citral on rat ileum contractions. *Fitoterapia*. 2003 Jul 1; 74(5):445-52.
9. Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B. *Melissa officinalis* L. A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016 Jul 21; 188:204-28.
10. Akhondali Z, Dianat M, Radan M. Negative chronotropic and antidysrhythmic effects of hydroalcoholic extract of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) on CaCl₂-induced arrhythmias in rats. *Electronic Physician*. 2015 Jan;7(1):971.
11. Tester J, Finney-Brown T. The anti-hyperglycaemic and anti-hyperlipidaemic effects of lemon balm. *Australian Journal of Herbal Medicine*. 2015 Mar 1; 27(1):33.
12. Barros L, Dueñas M, Dias MI, Sousa MJ, Santos-Buelga C, Ferreira IC. Phenolic profiles of cultivated, in vitro cultured and commercial samples of *Melissa officinalis* L. infusions. *Food Chemistry*. 2013 Jan 1; 136(1):1-8.
13. Miladi Gorgi H, Vafae AA, RashidiPoor A, Taherian AA, Jarrahi M, Emami Abarghoee M, Sadeghi HA. The role of opioid receptors on anxiolytic effects of the aqueous extract of *Melissa officinalis* in mice. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2005 Dec 15; 12(47):145-53.
14. Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau VL, Arnason JT. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2009 Aug; 23(8):1075-81.
15. Bedock CO. Effects of the administration of *Melissa officinalis* on memory and anxiety [dissertation]. Shiraz: Middle Tennessee State University; 2017.
16. Joukar S, Asadipour H, Sheibani M, Najafipour H, Dabiri S. The effects of *Melissa officinalis* (Lemon balm) pretreatment on the resistance of the heart to myocardial injury. *Pharmaceutical Biology*. 2016 Jun 2; 54(6):1005-13.

17. Weidner C, Rousseau M, Plauth A, Wowro SJ, Fischer C, Abdel-Aziz H, Sauer S. *Melissa officinalis* extract induces apoptosis and inhibits proliferation in colon cancer cells through formation of reactive oxygen species. *Phytomedicine*. 2015 Feb 15; 22(2):262-70.
18. Taavoni S, Nazem Ekbatani N, Haghani H. The effect of Lemon balm on sleep disorder in menopausal women 60-50 years old. *Complementary Medicine Journal*. 2013; 2(4):344-54
19. Müller SF, Klement S. A combination of valerian and Lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine*. 2006 Jun 12; 13(6):383-7.
20. Roh YJ, Jee D, Rho CR, Cho WK, Kang S. Anti-angiogenic effect of ALS-L1023, an extract of *Melissa officinalis* L., on experimental choroidal neovascularization in mice. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2016 Jan; 44(1):43-51.
21. Seifi Z, Beikmoradi A, Oshvandi K, Poorolajal J, Araghchian M, Safiaryan R. The effect of lavender essential oil on anxiety level in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: A double-blinded randomized clinical trial. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*. 2014 Nov; 19(6):574.
22. Adinee J, Piri K, Karami O. Essential oil component in flower of Lemon balm (*Melissa officinalis* L.). *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*. 2008; 4(3):277-8.
23. Kasuli EG. Are alternative supplements effective treatment for diabetes mellitus?. *Nutrition in Clinical Practice*. 2011 Jun; 26(3):352-5.
24. Kalvandi R, Alimohammadi S, Pashmakian Z, Rajabi M. The effects of medicinal plants of *Melissa officinalis* and *Salvia officinalis* on primary dysmenorrhea. *Avicenna Journal of Clinical Medicine*. 2014 Sep 15; 21(2):105-11.
25. Alijaniha F, Naseri M, Afsharypuor S, Fallahi F, Noorbala A, Mosaddegh M, Faghihzadeh S, Sadrai S. Heart palpitation relief with *Melissa officinalis* leaf extract: Double blind, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015 Apr 22; 164:378-84.
26. Kennedy DO, Wake G, Savelev S, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA, Scholey AB. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (Lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Oct; 28(10):1871.
27. Scholey A, Gibbs A, Neale C, Perry N, Ossoukhova A, Bilog V, Kras M, Scholz C, Sass M, Buchwald-Werner S. Anti-stress effects of Lemon balm-containing foods. *Nutrients*. 2014 Nov; 6(11):4805-21.
28. Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon balm). *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2002 Jul 1; 72(4):953-64.
29. Kennedy DO, Little W, Scholey AB. Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon balm). *Psychosomatic Medicine*. 2004 Jul 1; 66(4):607-13.
30. Modaresi M, Basravi M, Sajadia I. Comparative effects of balm hydro alcoholic extract and diazepam on reducing anxiety of in mice. *Armaghane-e-Danesh*. 2016 Jan 15; 20(10):848-57.
31. Taiwo AE, Leite FB, Lucena GM, Barros M, Silveira D, Silva MV, Ferreira VM. Anxiolytic and antidepressant-like effects of *Melissa officinalis* (Lemon balm) extract in rats: Influence of administration and gender. *Indian Journal of Pharmacology*. 2012 Mar; 44(2):189.
32. Gopalakrishnan S, Ganeshkumar P. Systematic reviews and meta-analysis: Understanding the best evidence in primary healthcare. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2013 Jan; 2(1):9.
33. Leucht S, Kissling W, Davis JM. How to read and understand and use systematic reviews and meta-analyses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009 Jun; 119(6):443-50.
34. Ganong L. Integrative review of nursing research. *Research in Nursing & Health*. Feb 1987; 10(1). 1-11.
35. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. *Annals of Internal Medicine*. 1997 Mar 1; 126(5):376-80.

36. McQuay H, Carroll D, Moore A. Variation in the placebo effect in randomised controlled trials of analgesics: All is as blind as it seems. *Pain*. 1996 Feb 1; 64(2):331-5.
37. Moosavi S, Rohani C. Critical appraisal of the randomized controlled trial studies reports in nursing journals. *Iranian Journal of Nursing Research*. 2016; 11(3):37-47.
38. Heydari N, Deghani M, Emamghoreishi M, Akbarzadeh M. Effect of *Melissa officinalis* capsule on the mental health of female adolescents with premenstrual syndrome: A clinical trial study. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 2018 Jan 25.
39. Haybar H, Javid AZ, Haghhighizadeh MH, Valizadeh E, Mohaghegh SM, Mohammadzadeh A. The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2018 Aug 1; 26:47-52.
40. Heidari M, Soltanpour A, Naseri M, Kazemnejad A. The effect of Lemon Balm (*Melissa officinalis*) on depression in patients after coronary artery bypass graft. *Cardiovascular Nursing Journal* Summer. 2015; 4(2),36-43.
41. Cases J, Ibarra A, Feuillere N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*. 2011 Jan 1; 4(3):211-8.
42. Chehroudi S, Fatemi MJ, Isfeedvajani MS, Salehi SH, Akbari H, Samimi R. Effects of *Melissa officinalis* L. on reducing stress, alleviating anxiety disorders, depression, and insomnia, and increasing total antioxidants in burn patients. *Trauma Monthly*. 2016 Jul; 22(4).
43. Rickels K, Moeller HJ. Benzodiazepines in anxiety disorders: Reassessment of usefulness and safety. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2018 Sep 25:1-5.
44. Seldenrijk A, Vis R, Henstra M, Ho KP, Salomons T, Overmeire F, Scheers T, Doornebal-Bakker R, Ruhé HG, Vinkers CH. Systematic review of the side effects of benzodiazepines. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*. 2017; 161:D1052.
45. Mustafa G, Ansari SH, Bhat ZA, Abdulkareim AS. Antianxiety activities associated with herbal drugs: A review. In: Ozturk M, Hakeem KR, editors. *Plant and Human Health, Vol.3: Pharmacology and Therapeutic Uses*. Cham: Springer International Publishing; 2019. P:87-100.
46. Gani R, Bhat Z. Anxiety disorders and herbal medicines. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018 Mar 1; 9(3):844-53.
47. Saki K. Treatment of anxiety disorders with plants and herbs. *International Journal of Green Pharmacy*. 2018 Nov 6; 12(03).
48. Kwon C-Y, Choi E-j, Suh H-w, Chung S-Y, Kim JW. Oriental herbal medicine for generalized anxiety disorder: A systematic review of randomized controlled trials. *European Journal of Integrative Medicine*. 2018; 20:36-62.
49. Grzybowski A, Kanclerz P. Language bias and methodological issues in determining reliable evidence for systematic reviews. *JAMA Ophthalmology*. 2019 Jan 1; 137(1):118-9.
50. Paez A. Gray literature: An important resource in systematic reviews. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2017 Aug; 10(3):233-40.