



ORIGINAL ARTICLE

Received: 2017/01/23

Accepted: 2017/03/12

**A Comparison of the Effect of Chamomile Tea and Black Tea Consumption on Depression and Oxidative Stress Markers in Depressed Patients with Type II Diabetes: a Randomized Clinical Trial**

**Sahar Kermanian (M.Sc.)<sup>1</sup>, Hassan Mozaffari-Khosravi (Ph.D.)<sup>2</sup>, Javad Zavar Reza (Ph.D.)<sup>3</sup>, Ghasem Dastgerdi (M.D.)<sup>4</sup>, Mohammadhasan Lotfi (Ph.D.)<sup>5</sup>**

1.M.Sc. Student in Health Science in Nutrition, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

2. Corresponding Author: Professor, Department of Nutrition, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran. Email: mozaffari.kh@gmail.com Tel: 989131531467

3. Assistant Professor, Department of Biochemistry, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

4. Assistant Professor, Department of General Psychiatry, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

5. Professor, Department of Statistics & Epidemiology, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

**Abstract**

**Introduction:** According to the Public Beliefs and Chamomile combinations based on its relief effect, this trial is done to compare the effects of chamomile tea and black tea on depression and oxidative stress in depressed patients with diabetes.

**Methods:** This is a randomized clinical trial that was done with participation of 74 depressed patients with diabetes. Participants were randomly divided to two groups of chamomile tea (CG) and black tea (BG) (n=37), that received 3 daily cups of chamomile tea and black tea bags respectively, at least half an hour after meals. Beck Depression Inventory was completed to assess depression at baseline, after 6 and 12 weeks. TAC and MDA tests were done at the beginning and end of the study.

**Results:** At the end of study, 64 patients completed the study. After the study, mean scores of beck decreased significantly between the two groups. Beck scores showed significant differences in both CG (P < 0.001) and BG (P = 0.04) after the intervention, but the mean changes in scores were Obtained significantly in CG more than BG. Mean TAC was significantly decreased in both CG and BG, the mean changes showed no significant differences between the two groups.

**Conclusion:** This study showed that consumption of chamomile tea compared with black tea relatively decreased depression, but had no significant effects on oxidative stress.

**Keywords:** Depression, Type 2 diabetes mellitus, Chamomile tea, Oxidative stress

**Conflict of interest:** The authors declared that there is no Conflict interest



**This Paper Should be Cited as:**

Authors: Sahar Kermanian, Hassan Mozaffari-Khosravi, Javad Zavar Reza, Ghasem Dastgerdi, Mohammad hassan Lotfi. A Comparison of the Effect of Chamomile Tea and Black Tea Consumption on Depression and Oxidative.....  
Tolooebehdasht Journal. 2018;17(4): 13- 29 .[Persian]



## مقایسه اثر مصرف چای بابونه و چای سیاه بر افسردگی و شاخص های استرس اکسیداتیو در

### بیماران افسرده مبتلا به دیابت نوع دو: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده

نویسندگان: سحر کرمانیان<sup>۱</sup>، حسن مظفری خسروی<sup>۲</sup>، جواد زواررضا<sup>۳</sup>، قاسم دستجردی<sup>۴</sup>، محمد حسن لطفی<sup>۵</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد علوم بهداشتی در تغذیه، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی

شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۲. نویسنده مسئول: استاد گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد،

ایران. تلفن تماس: ۰۹۱۳۱۵۳۱۴۶۷

Email: mozaaffari.kh@gmail.com

۳. استادیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۴. استادیار گروه روانپزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد،

ایران.

۵. استاد گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد،

یزد، ایران.

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به باورهای عمومی و ترکیبات موجود در بابونه مبنی بر اثر تسکینی آن، این کارآزمایی بالینی به منظور مقایسه اثر مصرف چای بابونه و چای سیاه بر افسردگی و شاخص های استرس اکسیداتیو در بیماران افسرده مبتلا به دیابت انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی بوده که با مشارکت ۷۴ بیمار افسرده مبتلا به دیابت انجام شد. افراد بطور تصادفی به دو گروه دریافت کننده چای بابونه و چای سیاه ( $n=37$ ) تقسیم شدند، که بترتیب روزانه ۳ فنجان چای کیسه ای بابونه و چای سیاه حداقل نیم ساعت بعد از وعده های غذایی دریافت کردند. جهت سنجش افسردگی پرسشنامه تست بک در ابتدای مطالعه، بعد از ۶ و ۱۲ هفته برای افراد تکمیل شد. آزمایش های ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TAC) و مالن دی آلدوئید (MDA) در ابتدا و انتهای مطالعه انجام شد.

**یافته ها:** در انتهای مطالعه ۶۴ نفر مطالعه را به پایان رساندند. میانگین تست بک بعد از مطالعه بطور معناداری بین دو گروه کاهش یافت. نمره تست بک تفاوت معناداری را بعد از مداخله در دو گروه چای بابونه ( $P<0/001$ ) و چای سیاه ( $P=0/04$ ) نشان داد، ولی میانگین تغییر امتیاز بک بطور معناداری در گروه چای بابونه بیشتر از چای سیاه بدست آمد. میانگین غلظت TAC در هر دو گروه کاهش معناداری یافت ولی میانگین تغییرات آن بین دو گروه تفاوت معناداری را نشان نداد.

**نتیجه گیری:** مطالعه حاضر نشان داد مصرف چای بابونه در مقایسه با چای سیاه موجب کاهش نسبی میزان افسردگی، ولی بر شاخص های استرس اکسیداتیو بی تاثیر بوده است.

**واژه های کلیدی:** افسردگی، دیابت نوع دو، چای بابونه، استرس اکسیداتیو

این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد تغذیه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد است.

## طلوع بهداشت

دو ماهنامه علمی پژوهشی

دانشکده بهداشت یزد

سال هفدهم

شماره: چهارم

مهر و آبان ۱۳۹۷

شماره مسلسل: ۷۰

تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۱۱/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۲/۲۲



## مقدمه

دیابت ملیتوس از جمله بیماری های مزمن رایج در سرتاسر دنیا است و به سرعت در حال رشد می باشد (۱). بسیاری از اختلالات روانی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ اتفاق می افتد. بطوری که در ۱۵٪ موارد دیابت نوع ۲ و افسردگی با هم مشاهده می شوند (۲). دیابت ملیتوس سبب افزایش بروز علائم افسردگی و در نتیجه کنترل متابولیک ضعیف و افزایش خطر بروز عوارض در این بیماران می گردد (۳). از هر ۳ بیمار دیابتی یک نفر مبتلا به افسردگی می باشد (۴). مطالعه انجام شده در این زمینه نشان می دهد میزان افسردگی در بیماران مبتلا به دیابت، دو برابر افراد غیر دیابتی می باشد. این افزایش میزان افسردگی در زنان دیابتی بیش از مردان دیابتی است (۴). به گونه ای که برای زنان دو برابر درصد مردان است (۵). طبق پیش بینی سازمان بهداشت جهانی تا سال ۲۰۲۰ افسردگی دومین علت اصلی بیماری ها خواهد شد (۶). در ایران شیوع افسردگی ۴/۱ درصد گزارش شده است (۷).

تغییرات تمرکز ذهنی، مشکل در تصمیم گیری، احساس گناه و بی ارزشی، تغییر اشتها و عادات خواب از نشانه های شناختی و جسمی افسردگی می باشند (۸). افسردگی سبب کاهش کیفیت زندگی می گردد (۹). در بیماران دیابتی همراه با افسردگی پابندی کمتری به سبک زندگی سالم از قبیل انجام فعالیت بدنی، عادات غذایی صحیح و پایش قند خون مشاهده می شود (۹). از طرفی افسردگی در افراد دیابتی سبب تشدید قند خون (۱۰-۱۲)، افزایش خطر عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار دیابت (۱۳، ۱۱) و مرگ (۱۳) می گردد.

استرس اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی سبب پیشرفت عوارض دیابت می گردد (۱۴). بالا بودن مزمن قند خون با اختلال عملکرد سلول های بتای پانکراس سبب تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) می شود (۱۵). در واقع هیپرگلیسمی از طریق مکانیسم های مختلفی سبب استرس اکسیداتیو می گردد، از قبیل: افزایش فعالیت مسیر polyol، افزایش تشکیل advanced glycation end products (AGEs)، بیان رسپتور AGEs، فعال شدن پروتئین کیناز C و افزایش فعالیت مسیر هگزوزآمین (۱۶، ۱۵). از طرفی در دیابت ملیتوس بالا بودن اسیدهای چرب آزاد با افزایش بتا اکسیداسیون به تولید گونه های فعال اکسیژن کمک می کند. در صورت عدم وجود پاسخ جبرانی مناسب از شبکه آنتی اکسیدانی درون زا، مسیرهای سیگنال دهی حساس به استرس فعال می شود، که نتیجه آن آسیب سلولی و عوارض دراز مدت دیابت می باشد (۱۷).

بررسی ها نشان می دهد داروهای ضد افسردگی مهار کننده های مونوآمین اکسیداز (MAO) القا کننده هیپوگلیسمی و افزایش دهنده وزن (۱۸) و داروهای سه حلقه ای سبب افزایش قند خون و میل به مصرف کربوهیدرات ها در بیماران دیابتی می گردند (۱۹). از این رو میل بیشتری به کشف داروهای ضد افسردگی جدید با کارایی بیشتر و عوارض کمتر برای درمان بیماران افسرده دیابتی وجود دارد (۲۰). بابونه گیاهی است که در سرتاسر جهان به دلیل خواص درمانی آن بطور گسترده ای مورد استفاده قرار می گیرد (۲۱). این گیاه از سوی FDA به عنوان یک گیاه امن معرفی شده است (۲۲). میزان مصرف چای بابونه یک میلیون فنجان در روز می باشد (۲۳).



کنترل افسردگی و شاخص های استرس اکسیداتیو شامل ظرفیت تام آنتی اکسیدانی و مالون دی آلدئید در بیماران افسرده مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام دادیم.

### روش بررسی

این مطالعه به صورت، کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده و بصورت parallel بوده است که در مرکز تحقیقاتی درمانی دیابت شهر یزد انجام شد. مطالعه در محدوده زمانی بهمن ۹۳ تا مهر ۹۴ به مدت ۱۲ هفته انجام شد.

در این مطالعه ۷۴ بیمار افسرده مبتلا به دیابت نوع دو شرکت کردند. بیماران از مرکز تحقیقاتی درمانی دیابت شهر یزد که یک کلینیک چند جانبه در درمان بیماری های مختلف و بطور عمده دیابت می باشد، انتخاب شدند. بیمارانی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند در صورت تمایل وارد مطالعه شدند. بیمارانی که تمایل به شرکت در مطالعه داشتند در ابتدا پرسشنامه تست بک ۲ برای آن ها تکمیل شد. و در صورت کسب نمره ۳۰-۱۱ از تست بک و دارا بودن معیارهای ورود وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن ۶۰-۳۰ سال، سابقه ابتلا به دیابت نوع ۲ حداقل ۵ و حداکثر ۱۵ سال، نمره تست بک بین ۳۰-۱۱، عدم ابتلا به اختلالات و بیماری های کلیوی، کبدی، قلبی، تیروئیدی، بیماری های خونریزی دهنده و بدخیمی ها، بیماری های دژنراتیو و خودایمنی و بیماری های سیستم عصبی مرکزی بصورت خود اظهاری، عدم سابقه بستری به دلیل بیماری های روانی، عدم مصرف مکمل های غذایی و آنتی اکسیدانی، عدم مصرف داروهای ضد افسردگی و آرام بخش و دیورتیک طی ۳ ماه گذشته. حساسیت به بابونه، افسردگی های مازور

این گیاه به دلیل اثرات محافظت کننده در برابر سرطان، بهبود دهنده بیماری های قلبی عروقی و تحریک کننده سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می گیرد (۲۲). بابونه همچنین دارای اثرات آرام بخش و ضد اسپاسم می باشد (۲۴). خواص درمانی بابونه ناشی از ترکیبات موجود در آن است. این ترکیبات عبارتند از: ترکیبات ترپنی از قبیل آلفا بیسابولول، بیسابولول اکساید A و B، کامازولن و فارنسن، ترکیبات فنلی از قبیل آپی ژنین، کوئرستین، پاتولتین، لوتولین و گلوکوزیدهای آن ها و نیز کومارین (۲۵).

مطالعات مختلفی اثرات آنتی هیپرگلیسمی، آنتی اکسیدانی (۲۶، ۲۱) و ضد افسردگی (۲۸، ۲۷، ۲۰) بابونه را در بیماران دیابتی نشان داده اند. Chang و همکارانش (۲۸) در مطالعه ای اثرات کاهندگی افسردگی و بهبود کیفیت خواب چای بابونه را در زنان پس از زایمان نشان دادند. همچنین Amsterdam و همکارانش (۲۷) در مطالعه خود اثرات ضد افسردگی بابونه را در بیماران افسرده همراه با اختلال اضطراب منتشر (GAD) نیز نشان دادند. زمستانی و همکارانش (۲۶) نیز گزارش کردند نوشیدن روزانه ۳ فنجان چای کیسه ای بابونه به مدت ۸ هفته در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دارای اثرات هیپوگلیسمی و آنتی اکسیدانی می باشد.

اگرچه مطالعاتی اثرات ضد افسردگی و آنتی اکسیدانی بابونه را نشان داده اند (۲۸-۲۶، ۲۰)، اما طبق بررسی های ما تاکنون مطالعه ای در بیماران افسرده دیابتی در مدل های انسانی انجام نشده است و تنها یک مطالعه اثر ضد افسردگی یک بیوفلاونوئید بابونه را در موش های دیابتی افسرده بررسی کرده است (۲۰). مطالعه حاضر اولین مطالعه انجام شده در مدل انسانی می باشد. از این رو این مطالعه را به منظور بررسی اثر مصرف چای بابونه بر



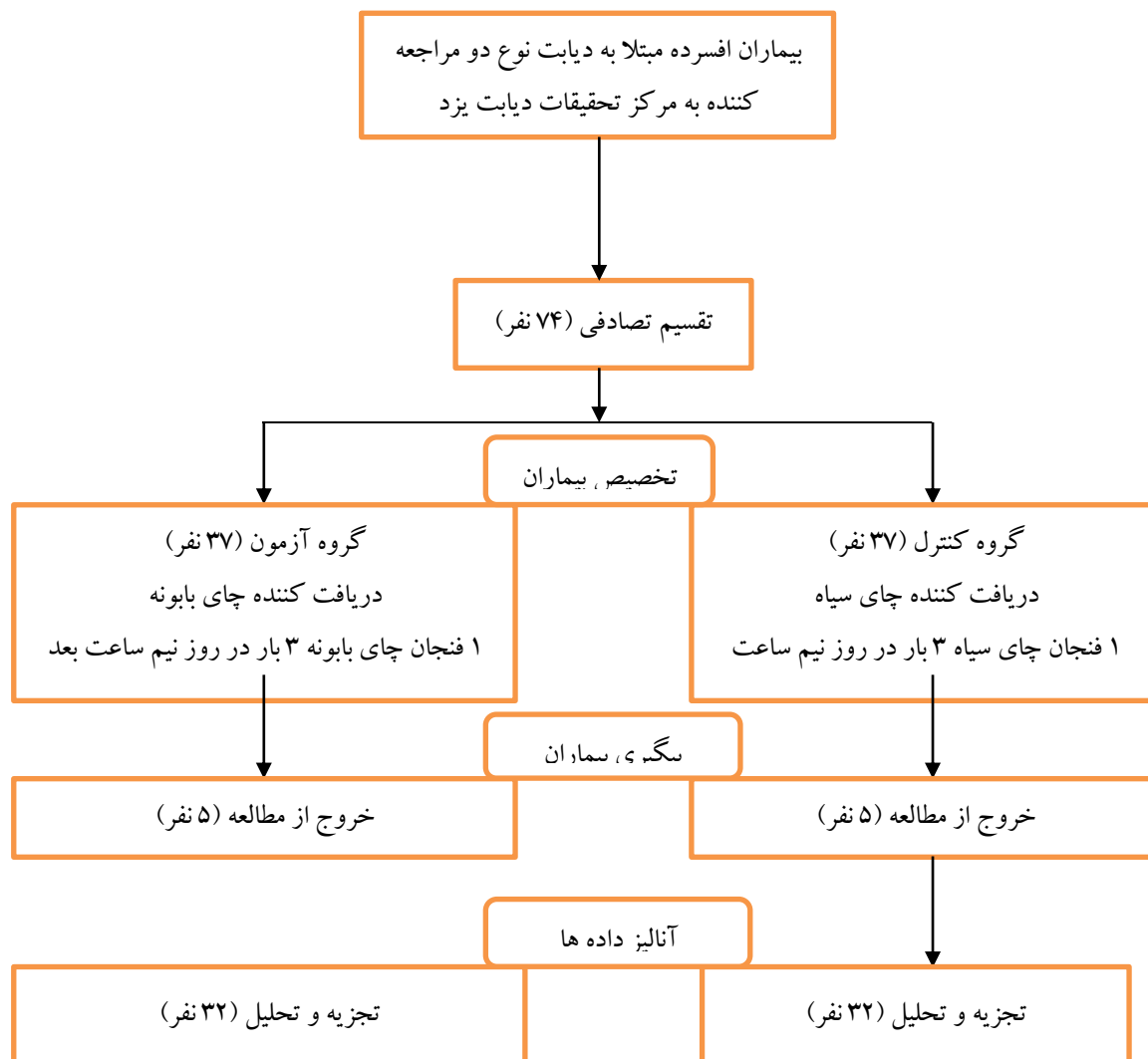
نمره تست بک بیشتر از ۳۰) که نیازمند درمان های اختصاصی بودند، افرادی که در حین مصاحبه متوجه افکاری چون خودکشی، آسیب به خود و شرح حالی از این قبیل در آن ها شدیم و عدم تمایل به مصرف چای بابونه داشتند از جمله معیارهای خروج آنها از مطالعه بود.

حجم نمونه با در نظر گرفتن خطای نوع اول برابر  $(\alpha = .05)$  و توان آزمون ۸۰ درصد و هم چنین با استفاده از مطالعات مشابه قبلی (۲۷) و با توجه به متغیر اصلی مطالعه (افسردگی) در هر گروه برابر ۳۲ نفر بدست آمد که با در نظر گرفتن ۱۵ درصد ریزش برای هر گروه مجموعاً ۷۴ نفر (هر گروه ۳۷ نفر) وارد مطالعه شدند.

در طول ۱۲ هفته مداخله بیماران روزانه ۳ عدد چای کیسه ای حداقل نیم ساعت بعد از هر وعده غذایی (صبحانه، ناهار، شام) مصرف کردند. چای های گروه آزمون شامل چای کیسه ای بابونه و هر کیسه حاوی ۲/۵ گرم بابونه بود. چای های گروه غیر آزمون نیز شامل چای کیسه ای سیاه در همان شکل و اندازه چای گروه آزمون بود. شرکت کننده ها به صورت تصادفی و با استفاده از جدول اعداد تصادفی در هر یک از این دو گروه قرار گرفتند. کیسه های چای بابونه و چای سیاه از پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی تهیه شدند. قبل از مطالعه میزان پلی فنول های چای ها توسط یک نمونه مورد اندازه گیری قرار گرفت. جهت تهیه بابونه از بابونه آلمانی و جهت تهیه چای سیاه از چای سیاه بهاره استفاده شد. در ابتدا روش تهیه چای و میزان مصرف و سایر اطلاعات برای تمامی شرکت کنندگان توضیح داده شد. برای هر بار مصرف یک عدد کیسه ۲/۵ گرمی چای در ۱۵۰ سی سی آب جوشیده قرار

داده می شد. مدت زمان قرار دادن چای درون لیوان حاوی آب جوش برای تمام بیماران یکسان بود. بیماران همزمان با مصرف چای بابونه و چای سیاه، میزان مصرف خود را در برگه مخصوص ثبت علامت می زدند. هم چنین در صورت مصرف سایر دمنوش ها، مصرف خود را در چک لیست مخصوص ثبت می کردند. به منظور کنترل پیروی مصرف و جلوگیری از ریزش و پاسخ به سوالات بیماران، آنها هر هفته بصورت تلفنی و هر ۴ هفته یکبار هنگام دریافت بسته های چای بصورت حضوری پیگیری شدند. هم چنین به بیماران توصیه شد در طول مطالعه رژیم غذایی، دارویی، فعالیت فیزیکی و سبک زندگی خود را تا حد ممکن تغییر ندهند.

در ابتدای مطالعه پرسشنامه اطلاعات عمومی و اندازه گیری های تن سنجی برای تمامی شرکت کننده ها انجام شد. اندازه گیری وزن با استفاده از ترازوی دیجیتال (سکا، هامبورگ، آلمان)، بدون کفش و با حداقل پوشش و اندازه گیری شاخص قد با استفاده از قدسنج و در حالت بدون کفش انجام شد. نمایه توده بدنی از تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر محاسبه شد. دریافت های رژیمی با استفاده از پرسشنامه یادآمد خوراک ۲۴ ساعته در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه گیری شد. برای تعیین محتوای فنولی چای بابونه و چای سیاه از معرف فنول فولین سیوکالتو و کربنات سدیم بر اساس روش توصیف شده توسط Anesini et al (۲۹) و روش ارائه شده توسط سازمان بین المللی استاندارد (ISO) استفاده شد. در نهایت میزان جذب با استفاده از اسپکتروفتومتر (Perkin-Elmer UV.VIS 505S Double beam spectrophotometer) در ۷۶۵ نانومتر اندازه گیری شد.



شکل ۱: نمودار جریان مطالعه

آزمایش های شاخص های استرس اکسیداتیو شامل مالون دی آلدئید و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی در ابتدا و انتهای مطالعه و بعد از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی برای تمام بیماران مورد اندازه گیری قرار گرفتند. از هر یک از بیماران ۵ سی سی نمونه خون توسط تکنیسین آزمایشگاه دریافت شد و نمونه سرم بعد از سانتریفیوژ در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه جدا و در

افسردگی افراد با استفاده از پرسشنامه افسردگی تست بک ۲ در ابتدا، انتهای هفته ششم و انتهای مطالعه سنجش شد. بر اساس این پرسشنامه افراد با نمره ۰ تا ۱۰ نرمال در نظر گرفته می شوند، ۱۱ تا ۱۶ افسردگی خفیف، ۱۷ تا ۲۰ نیازمند مشاوره روانی، ۲۱ تا ۳۰ نسبتاً افسرده، ۳۱ تا ۴۰ به شدت افسرده، و بیشتر از ۴۰ دارای افسردگی بسیار شدید می باشند (۳۰).



در ابتدا از تمامی بیماران رضایت نامه آگاهانه کتبی اخذ شد. همچنین این طرح از نظر کمیسیون اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد از لحاظ اخلاقی بلا مانع تشخیص داده شد و در پایگاه ثبت کارآزمایی های بالینی ایران با کد IRCT2014112820132N1 : و شماره ثبت کارآزمایی بالینی: ۱۳۲۲N۱۰۱۳۲۸۲۰۱۴۱۱۲۸۲۰ به ثبت رسید.

### یافته ها

در مجموع ۷۴ بیمار در این مطالعه شرکت کردند و بصورت تصادفی ۳۷ نفر از این بیماران در گروه چای بابونه و ۳۷ نفر در گروه چای سیاه قرار گرفتند. از این تعداد در نهایت ۳۲ نفر از بیماران در گروه چای بابونه (۸۶/۴۸٪) و ۳۲ نفر از بیماران در گروه چای سیاه (۸۶/۴۸٪) مطالعه را به پایان رساندند. دلایل خروج بیماران از مطالعه بیماری، مسافرت، فوت بستگان درجه یک و عدم تمایل آن ها به همکاری بود. میزان تمکین بیماران از مصرف چایی ها برای هر دو گروه بیشتر از ۹۰٪ به دست آمد که نشان دهنده پیروی کامل بیماران از پروتوکل مطالعه است. میزان پلی فنول های موجود در چای بابونه و چای سیاه اندازه گیری شده با استفاده از یک نمونه به ترتیب برابر با ۲۵ TPC در ۱۰۰ گرم ماده خشک و ۱۰/۸۲ TPC در ۱۰۰ گرم ماده خشک بدست آمد.

بررسی ویژگی های دموگرافیک و آنتروپومتری بیماران در ابتدای مطالعه نشان دهنده بالانس مناسب بیماران بین گروه های مورد مطالعه است (جدول ۱). در ابتدای مطالعه میانگین و انحراف معیار ( $\pm$ SD) سطح هموگلوبین گلیکوزیله ۳/۱/۴  $\pm$  ۷/۹، میانگین امتیاز آزمون تست بک ۵/۵۴  $\pm$  ۱۷/۵۱، و مدت زمان ابتلا به دیابت ۶۷/۴  $\pm$  ۹۱/۳۵ ماه بود.

میکروتیوب های ۱/۵ سی سی ذخیره شدند و تا پایان مطالعه در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. برای اندازه گیری مالون دی آلدئید سرم از واکنش با اسید باربیتوریک (TBARS) به روش کالری متری بر اساس روش توصیف شده توسط Jentzsch et al (۳۱) استفاده شد و جذب نوری در nm ۵۳۲ و ۵۷۲ با الیزا ریدر قرائت گردید، اندازه گیری ظرفیت تام آنتی اکسیدانی در سرم نیز توسط احیاء ترکیب (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH (Aldrich; Germany) و بر اساس روش توصیف شده توسط Janaszewska et al (۳۲) انجام گرفت و میزان جذب توسط الیزا ریدر در طول موج nm ۵۱۷ قرائت گردید.

متغیرهای اولیه شامل نمره آزمون تست بک، مالن دی آلدئید (MDA) و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TAC) بوده است. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۶ (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) مورد آنالیز قرار گرفتند و به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شد. آنالیز داده های رژیم نیز با استفاده از نرم افزار Nutritionist 4 (First Databank Inc, San Bruno, CA) انجام شد.

برای مشخص نمودن توزیع داده ها از Kolmogorov-Smirnov test استفاده شد. داده های کمی با استفاده از آزمون Student t-test، Repeated Measures، Paires t-test و Fisher's Exact test و Chi square test برای مقایسه شدند. مقایسه توزیع فراوانی متغیرهای کیفی استفاده شدند. سطح معنی داری P برای تمام آزمون های آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تنها داده های بیمارانی که ۱۲ هفته مطالعه را بطور کامل طی کرده بودند مورد آنالیز قرار گرفت.



با توجه به جدول ۲ میانگین تغییرات انرژی دریافتی و درشت مغذی ها در ابتدا و انتهای مطالعه تفاوت معنی داری را نشان نداد، تنها میانگین تغییرات پروتئین دریافتی بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری را نشان داد.

میانگین امتیاز آزمون بک درون و بین گروه های مورد مطالعه در مراحل سه گانه در جدول ۳ نشان داده شده است. همانطور که ملاحظه می شود دو گروه مورد مطالعه به لحاظ میانگین امتیاز یاد شده باهم تفاوت معنی دار داشته اند. بعد از شش هفته مداخله میانگین نمره تست بک بین دو گروه تغییر معنی داری را نشان نداد. بعد از ۱۲ هفته مداخله میانگین امتیاز

آزمون بک بطور معنی داری بین دو گروه تغییر کرد ( $P=0/02$ ). میانگین تغییرات نیز در گروه چای بابونه  $6/24 \pm 5/75$  و در گروه چای سیاه  $7/67 \pm 2/55$  شد اما این کاهش معنی دار نبود.

در گروه چای بابونه میانگین امتیاز بک در هر سه مرحله تفاوت داشته به گونه ای که میانگین آن از ابتدا تا انتهای مطالعه از  $6/36 \pm 17/46$  به  $6/06 \pm 11/75$  رسید و بطور معناداری کاهش پیدا کرد ( $P=0/002$ ). از ابتدای مطالعه تا پایان هفته ششم میانگین امتیاز آزمون بک از  $6/36 \pm 17/46$  به  $5/77 \pm 13/67$  رسید و بطور معناداری کاهش پیدا کرد ( $P=0/005$ ).

جدول ۱: مقایسه متغیرهای کمی و کیفی بین دو گروه مورد مطالعه قبل و بعد از مداخله

| متغیر                          | گروه آزمون                 | گروه غیر آزمون             | *P     |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
|                                | میانگین $\pm$ انحراف معیار | میانگین $\pm$ انحراف معیار |        |
| سن (سال)                       | $51/95 \pm 10/69$          | $52/30 \pm 5/85$           | 0/86   |
| قد (سانتی متر)                 | $1/63 \pm 8/97$            | $1/63 \pm 8/21$            | 0/93   |
| وزن (کیلوگرم)                  | $76/65 \pm 11/48$          | $75/95 \pm 13/28$          | 0/80   |
| نمایه توده بدنی ( $kg/m^2$ )   | $28/81 \pm 4/43$           | $28/44 \pm 3/94$           | 0/70   |
| مدت ابتلا به دیابت (ماه)       | $99/14 \pm 69/87$          | $83/57 \pm 65$             | 0/32   |
| مدت ابتلا به دیس لیپیدمی (ماه) | $51/19 \pm 53/99$          | $79/08 \pm 111/14$         | 0/17   |
|                                | تعداد (درصد)               | تعداد (درصد)               |        |
| جنس                            | مرد                        | زن                         |        |
|                                | ۱۳ (۳۵/۱)                  | ۱۵ (۴۰/۵)                  | **0/63 |
|                                | ۲۴ (۶۴/۹)                  | ۲۲ (۵۹/۵)                  |        |

\*: Student t-test; \*\*: chi square test





همچنین از هفته ششم تا پایان مطالعه میانگین امتیاز آزمون بک از ۵/۷۷ ± ۱۳/۶۷ به ۶/۰۶ ± ۱۱/۷۵ رسید و بطور معناداری کاهش یافت (P < ۰/۰۰۱). یافته های مربوط به مقایسه میانگین شاخص های استرس اکسیداتیو در جدول ۴ نشان داده شده است. نتایج نشان می دهد میانگین غلظت MDA تنها در گروه چای سیاه بعد از مداخله تفاوت معنی داری پیدا کرده است (P = ۰/۰۳). از طرفی میانگین غلظت TAC در هر دو گروه چای بابونه و چای سیاه بعد از مداخله تفاوت معنی داری را نشان داد (P < ۰/۰۰۱). میانگین تغییرات برای هیچ یک از شاخص های بین دو گروه تفاوت معنی داری را نشان نداد.

فراوانی شدت افسردگی در دو گروه مورد مطالعه قبل و بعد از آزمون به ترتیب در جدول ۵ نشان داده شده است. چنانچه ملاحظه می شود در گروه چای بابونه بعد از مداخله ۱۶ نفر (۴۴/۴ درصد) و در گروه چای سیاه هشت نفر (۲۲/۲ درصد) در وضعیت نرمال قرار داشتند. هم چنین بعد از مداخله تعداد بیماران مبتلا به افسردگی متوسط نسبت به قبل از مداخله کاهش داشته است. به رغم افزایش درصد افراد با امتیاز نرمال در گروه چای بابونه اما از لحاظ آماری معنی دار نشده است. این افزایش درصد نشان دهنده این است که شدت افسردگی کاهش یافته است.

جدول ۲: مقایسه میانگین نمایه توده بدنی و دریافت های رژیمی قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه

| متغیرها                              | قبل             | بعد             | **P     | تغییرات         |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|---------|-----------------|
| نمایه توده بدنی (kg/m <sup>2</sup> ) |                 |                 |         |                 |
| گروه چای بابونه                      | ۲۸/۸۱ ± ۴/۴۳    | ۲۸/۴۴ ± ۴/۳۷    | < ۰/۰۰۱ | -۰/۲۰ ± ۰/۴۷    |
| گروه چای سیاه                        | ۲۸/۴۴ ± ۳/۹۴    | ۲۸/۴۰ ± ۳/۸۵    | ۰/۷۸    | -۰/۰۱ ± ۰/۸۸    |
| *P                                   | ۰/۷۰            | ۰/۹۶            |         | ۰/۳۰            |
| پروتئین                              |                 |                 |         |                 |
| گروه چای بابونه                      | ۶۰/۶۲ ± ۲۳/۱۸   | ۵۹/۷۸ ± ۱۸/۱۵   | ۰/۸۵    | ۰/۸۹ ± ۲۴/۸۶    |
| گروه چای سیاه                        | ۷۷/۶۴ ± ۳۸/۹۱   | ۶۲/۵۶ ± ۲۲/۴۴   | ۰/۰۰۹   | -۱۴/۷۴ ± ۳۰/۸۰  |
| P                                    | ۰/۰۲            | ۰/۶۰            |         | ۰/۰۳            |
| کربوهیدرات                           |                 |                 |         |                 |
| گروه چای بابونه                      | ۲۱۶/۱۶ ± ۶۸/۴۹  | ۲۱۵/۰۳ ± ۵۲/۹۸  | ۰/۸۳    | -۳/۴۱ ± ۸۴/۸۰   |
| گروه چای سیاه                        | ۲۳۸/۵۵ ± ۸۹/۶۹  | ۲۱۷/۹۷ ± ۵۸/۶۵  | ۰/۱۴    | -۲۵/۵۵ ± ۹۹/۲۷  |
| P                                    | ۰/۲۳            | ۰/۸۴            |         | ۰/۳۶            |
| چربی دریافتی                         |                 |                 |         |                 |
| گروه چای بابونه                      | ۵۳/۲۴ ± ۲۸/۵۳   | ۴۵/۶۹ ± ۱۶/۲۳   | ۰/۲۷    | -۶/۴۴ ± ۳۰/۲۹   |
| گروه چای سیاه                        | ۵۹/۲۱ ± ۲۸/۶۰   | ۴۸/۵۶ ± ۲۸/۳۱   | ۰/۰۷    | -۱۱/۷۳ ± ۳۶/۴۶  |
| P                                    | ۰/۳۷            | ۰/۶۲            |         | ۰/۵۴            |
| انرژی                                |                 |                 |         |                 |
| گروه چای بابونه                      | ۱۵۸۶/۴ ± ۵۴۷/۳۷ | ۱۵۱۰/۶ ± ۳۱۳/۱۸ | ۰/۵۶    | -۶۸/۱۵ ± ۶۰۵/۹۵ |
| گروه چای سیاه                        | ۱۷۹۷/۷ ± ۶۱۰/۴۳ | ۱۵۵۹/۲ ± ۴۴۵/۸۷ | ۰/۰۱    | -۲/۶۶ ± ۶۱۹/۲۵  |
| P                                    | ۰/۱۲            | ۰/۶۱            |         | ۰/۲۱            |

\*: Student t-test, \*\*: Paired t-test



جدول ۳: مقایسه میانگین نمره تست بک در دو گروه مورد مطالعه قبل و بعد از مداخله

| تغییرات     | P-v <sup>f</sup> | P-v <sup>d</sup> | P-v <sup>c</sup> | P-v <sup>b</sup> | بعد از ۱۲ هفته<br>میانگین ±<br>انحراف معیار | بعد از ۶ هفته<br>انحراف معیار<br>± میانگین | قبل<br>انحراف معیار<br>± میانگین | تغییر                |
|-------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---|--|----------------------------------|----------------------|
| ۵/۷۵ ± ۶/۲۴ | <۰/۰۰۱           | ۰/۰۰۵            | ۰/۰۰۲            | <۰/۰۰۱           | ± ۶/۰۶                                      | ± ۵/۷۷                                     | ۱۷/۴۶ ± ۶/۳۶                     | گروه چای             |
|             |                  |                  |                  |                  | ۱۱/۷۵                                       | ۱۳/۶۷                                      |                                  | بابونه               |
| ۲/۵۵ ± ۷/۶۷ | ۰/۰۰۳            | ۰/۰۲             | ۰/۱۴             | ۰/۰۴             | ± ۶/۶۳                                      | ± ۵/۷۲                                     | ۱۷/۹۷ ± ۶/۰۷                     | گروه چای             |
|             |                  |                  |                  |                  | ۱۵/۱۱                                       | ۱۴/۶۷                                      |                                  | سیاه                 |
| ۰/۰۵        |                  |                  |                  |                  | ۰/۰۲  | ۰/۲۷                                       | ۰/۷۲                             | P-value <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>: student t-test, <sup>b</sup>: Repeated Measurements, <sup>c</sup>: P-value: paired t-test between before and after of intervention,

<sup>d</sup>: P-value: paired t-test between before and middle of intervention, <sup>f</sup>: P-value: paired t-test between middle and after of intervention

جدول ۴: مقایسه میانگین غلظت شاخص های استرس اکسیداتیو در دو گروه مورد مطالعه قبل و بعد از مداخله

| تغییرات      | P-value** | بعد          | قبل          | متغیر           |
|--------------|-----------|--------------|--------------|-----------------|
|              |           |              |              | (nmol/ml) MDA   |
| ۰/۰۹ ± ۱/۰۵  | ۰/۶۳      | ۱/۱۱ ± ۰/۸۳  | ۰/۹۵ ± ۰/۵۲  | گروه چای بابونه |
| -۰/۲۳ ± ۰/۵۷ | ۰/۰۳      | ۰/۸۲ ± ۰/۳۲  | ۱/۰۰ ± ۰/۴۹  | گروه چای سیاه   |
| ۰/۱۵         |           | ۰/۰۸         | ۰/۶۷         | P-value*        |
|              |           |              |              | (nmol/ml) TAC   |
| ۹/۷۸ ± ۵/۳۱  | <۰/۰۰۱    | ۱۸/۰۸ ± ۳/۹۲ | ۲۷/۶۸ ± ۴/۴۹ | گروه چای بابونه |
| ۱۰/۴۴ ± ۵/۲۸ | <۰/۰۰۱    | ۱۷/۰۲ ± ۳/۱۶ | ۲۷/۳۴ ± ۵/۰۶ | گروه چای سیاه   |
| ۰/۶۴         |           | ۰/۲۶         | ۰/۷۶         | P-value*        |

\*: Student t-test, \*\*: Paired t-test



جدول ۵: توزیع فراوانی شدت افسردگی قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه

| P-value   | نیازمند مشاوره |              | افسردگی خفیف |              | نرمال | گروه بندی  | دوره آزمون    |
|-----------|----------------|--------------|--------------|--------------|-------|------------|---------------|
|           | نسبتا افسرده   | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) |       |            |               |
| * / ۰/۵۹  | ۸ (۲۱/۶)       | ۷ (۱۸/۹)     | ۲۲ (۵۹/۵)    | ۰            | ۰     | چای بابونه | قبل از مداخله |
|           | ۱۰ (۲۷/۰)      | ۱۰ (۲۷/۰)    | ۱۷ (۴۵/۹)    | ۰            | ۰     | چای سیاه   | قبل از مداخله |
| ** / ۰/۰۶ | ۴ (۱۱/۱)       | ۲ (۵/۶)      | ۱۴ (۳۸/۹)    | ۱۶ (۴۴/۴)    | ۰     | چای بابونه | بعد از مداخله |
|           | ۷ (۱۹/۴)       | ۸ (۲۲/۲)     | ۱۳ (۳۶/۱)    | ۸ (۲۲/۲)     | ۰     | چای سیاه   | بعد از مداخله |

\*: Fisher's Exact test, \*\*: Chi-Square test

## بحث و نتیجه گیری

نویسندگان در همان مطالعه میانگین نمره مقیاس درجه بندی افسردگی همیلتون (HAM-D) را در بیماران ارزیابی کردند و نشان دادند بابونه سبب کاهش معنی داری در نمره افسردگی می شود (۲۷). در مطالعه Anjaneyulu اثر بیوفلاونوئید کوئرستین در موش های دیابتی شده با استریتوزوتوسین مورد ارزیابی قرار گرفت و مشخص شد کوئرستین سبب کاهش دوره های بی حرکتی در موش ها می شود (۲۰). در بررسی اثر بابونه بر روی موش های مبتلا به استرس توسط Pinto مشخص شد درمان با بابونه سبب بهبود شرایط رفتاری پایه در موش های در معرض شرایط استرس زا می شود (۳۴). استرس خفیف مزمن (CMS) سبب کاهش قابل توجهی در سطوح سروتونین (5-HT) و ۵-هیدروکسی ایندولستیک اسید (5-HIAA) و در نتیجه افزایش قابل توجهی در نسبت 5-HT/HIAA و هم چنین افزایش قابل توجهی در میزان دوپامین می گردد. طبق مطالعه Yi و همکاران مصرف خوراکی آپی ژنین دوره بی حرکتی را در موش های FST کاهش

در این کارآزمایی که در آن بیماران افسرده مبتلا به دیابت نوع ۲ شرکت داشتند، نوشیدن روزانه ۳ فنجان چای کیسه ای بابونه سبب بهبود افسردگی بعد از ۱۲ هفته در آن ها شد. همانطور که قبلا در مطالعه Chang یافت شده بود، مصرف چای بابونه به مدت ۲ هفته سبب بهبود قابل توجه در علائم فیزیکی مرتبط با بی کفایتی خواب و افسردگی پس از زایمان در زنان پس از زایمان گردید (۲۸).

در مطالعه ما میانگین نمره تست بک بعد از مداخله نسبت به قبل از مداخله در هر دو گروه چای بابونه و چای سیاه بطور معنی داری کاهش یافت. این کاهش در گروه چای بابونه نسبت به گروه چای سیاه بیشتر بود. مطالعه Amsterdam و همکاران در سال ۲۰۰۹ نیز نشان داد عصاره بابونه دارای اثر ضد اضطراب متوسط است و مصرف آن در بیماران مبتلا به اختلال اضطراب منتشر سبب کاهش معنی دار در میانگین نمره کل رتبه اضطراب همیلتون (HAM-A) بعد از ۸ هفته می شود (۳۳). هم چنین



می دهد و باعث کاهش CMS ناشی از تغییر سطوح سروتونین، 5-HIAA، دوپامین و نسبت 5-HIAA/5-HT در مغز موش ها می گردد (۳۵). آپی ژنین موجود در بابونه سبب مهار آنزیم مونوآمین نوروترانسمیتر اکسیداز (MAO) (۳۵) و در نتیجه افزایش سطوح مونوآمین ها در مغز می گردد. در کنترل افسردگی، بر این اساس مهار کننده های MAO مورد استفاده قرار می گیرند زیرا کاهش عملکرد نورآدرنالین یا سروتونین ممکن است سبب ایجاد افسردگی گردد (۳۶). همچنین آپی ژنین سبب افزایش سطوح 5-HT و کاهش Turnover آن و کاهش تغییرات دوپامین در مغز می گردد (۳۵). در واقع اثرات ضد افسردگی آپی ژنین از طریق اثر بر روی سیستم های سروتونرژیک و دوپامینرژیک و مدولاسیون نوروترانسمیترهای مونوآمین انجام می شود (۳۵). در مطالعه Nakazawa و همکاران نیز آپی ژنین بازسازی تغییرات turnover دوپامین و نورآدرنالین در مغز موش های در معرض آزمون شنای اجباری را نشان داد (۳۷). از طرفی کوئرستین نیز از طریق مهار آنزیم های MAO و COMT سبب افزایش غلظت کاتکول آمین ها در فضای سیناپسی و در نتیجه کاهش افسردگی دیابتیک می گردد (۳۸).

استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت نیز نقش مهمی در افسردگی دارد (۳۹). مطالعات مختلفی اثر آنتی اکسیدانی بابونه را نشان داده اند. مطالعه زمستانی و همکاران نشان داد مصرف روزانه ۳ فنجان چای بابونه به مدت ۸ هفته سبب کاهش قابل توجهی در مالون دی آلدئید سرم و افزایش قابل توجه در ظرفیت تام آنتی اکسیدانی، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز می گردد (۲۶).

هم چنین کاهش سطوح MDA و افزایش CAT، SOD و GPx در رت (۴۰) کاهش تخلیه آنزیم های آنتی اکسیدانی ناشی از روغن کرچک (۴۱)، کاهش MDA و افزایش GST، CAT و GPx (۴۲) و افزایش TAC (۴۳)، کاهش MDA و افزایش GSH، SOD و CAT (۲۱) با مصرف عصاره بابونه در رت های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین مشاهده شده است.

هر دو چای بابونه و چای سیاه شاخص های استرس اکسیداتیو را بهبود بخشیدند. در واقع هر دو چای بابونه و چای سیاه شاخص TAC را کاهش دادند، اما تنها چای سیاه توانست شاخص MDA را کاهش دهد. بابونه دارای ترکیبات فنولی متعددی از قبیل فلاون های آپی ژنین و لوتولین، مشتقات فلاونول شامل کورستین و پاتولتین، ترکیبات پلی فنولیک مانند کومارین و هیدروکسی کومارین و ترپنی از قبیل ترپنئوئید، آلفا بیسابولول و اکسید آن ها و آزولن شامل کامازولن و مشتقات استیلن می باشد (۴۴) که احتمالاً اثرات آنتی اکسیدانی بابونه ناشی از وجود همین ترکیبات در آن می باشد.

بابونه با کاهش قند خون سبب تقویت سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی می گردد (۲۱). در این مطالعه سطوح MDA بعد از مداخله بین دو گروه کاهش یافت، اگرچه این کاهش معنی دار نبود اما می تواند به علت کاهش پراکسیداسیون لیپیدی باشد. کاهش غلظت TAC نیز در دو گروه چای بابونه و چای سیاه ممکن است به علت افزایش مصرف آنتی اکسیدان ها جهت مهار رادیکال های آزاد باشد.

مطالعه ما اولین بررسی انجام شده در بین افراد افسرده مبتلا به دیابت به شمار می رود. عمده بیماران پروتکل مطالعه را رعایت



نوع دو در انتهای مطالعه افسردگی آنها را بهبود می بخشد. از طرفی هر دو چای بابونه و چای سیاه بر شاخص های استرس اکسیداتیو موثر بودند اما میزان تاثیر آن ها نسبت به هم تفاوتی نداشت. با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه مصرف چای بابونه برای این بیماران قابل توصیه است.

### تضاد منافع

مولفین گواهی می دهند که این کار هیچگونه تعارض منافی نداشته است.

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد که هزینه این مطالعه را تقبل نموده اند و همچنین تمامی بیماران شرکت کننده در مطالعه صمیمانه سپاسگزاری می شود.

کردند و تا پایان مطالعه حضور داشتند. هم چنین حجم نمونه بالاتر و طول مدت مداخله طولانی تر در مقایسه با مطالعات مشابه از دیگر نقاط قوت آن می باشد. از محدودیت های این مطالعه عدم وجود گروه کنترل بود که هیچ گونه چای را دریافت نکنند که دلیل عدم استفاده از گروه کنترل در این مطالعه امکان پذیر نبودن آن بود. پیشنهاد می شود جهت بررسی بهتر تاثیر مصرف چای بابونه بر افسردگی مطالعاتی با گروه کنترل طراحی شود که در آن گروه کنترل هیچ گونه چای را دریافت نکنند. همچنین مطالعاتی که به مقایسه چای بابونه با سایر چای ها و مطالعاتی که به بررسی عصاره بابونه در نمونه های انسانی بپردازند.

در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد مصرف روزانه سه فنجان چای بابونه به مدت ۱۲ هفته در بیماران افسرده مبتلا به دیابت

## References

- 1-Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14.
- 2-Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux AV, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA.* 2008;299(23):2751-9.
- 3-De Groot M, Doyle T, Averyt J, Risaliti C, Shubroo J. Depressive symptoms and type 2 diabetes mellitus in rural appalachia: an 18-month follow-up study. *Int J Psychiatry Med.* 2015;48(4):263-77
- 4-Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes a meta-analysis. *Diabetes care.* 2001;24(6):1069-78.
- 5-Zoe R. Anxiety and depression in patients with type 2 diabetes mellitus, depending on sex and body mass index. *Health Science Journal.* 2009; 3 (1): 32-40.
- 6-Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet.* 1997;349(9064):1498-504.



- 7-Sadeghirad B, Ali-Akbar H, Amin-Esmaili M, Ananloo ES, Ghaeli P, Rahimi-Movaghar A, et al. Epidemiology of major depressive disorder in Iran: a systematic review and meta-analysis. *International journal of preventive medicine*. 2010;1(2):81-91.
- 8-Richards D. Prevalence and clinical course of depression: a review. *Clinical psychology review*. 2011;31(7):1117-25.
- 9-Lin EH, Katon W, Von Korff M, Rutter C, Simon GE, Oliver M, et al. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes care*. 2004;27(9):2154-60.
- 10-Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, Hirsch IB. The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *General hospital psychiatry*. 2003;25(4):246-52.
- 11-Lin EH, Rutter CM, Katon W, Heckbert SR, Ciechanowski P, Oliver MM, et al. Depression and advanced complications of diabetes a prospective cohort study. *Diabetes care*. 2010;33(2):264-9.
- 12-Katon WJ, Lin EH, Williams LH, Ciechanowski P, Heckbert SR, Ludman E, et al. Comorbid depression is associated with an increased risk of dementia diagnosis in patients with diabetes: a prospective cohort study. *Journal of general internal medicine*. 2010;25(5):423-9.
- 13-Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(10):2822-8.
- 14-Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol*. 2009;15(33):4137-42.
- 15-Karunakaran U, Park K-G. A systematic review of oxidative stress and safety of antioxidants in diabetes: focus on islets and their defense. *Diabetes & metabolism journal*. 2013;37(2):106-12.
- 16-Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*. 2010;107(9):1058-70.
- 17-Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002;23(5):23-33.
- 18-McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert opinion on drug safety*. 2006;5(1):157-68.



- 19-Erenmemisoglu A, Ozdogan U, Saraymen R, Tutus A. Effect of Some Antidepressants on Glycaemia and Insulin Levels of Normoglycaemic and Alloxan-induced Hyperglycaemic Mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1999;51(6):741-3.
- 20-Anjaneyulu M, Chopra K, Kaur I. Antidepressant activity of quercetin, a bioflavonoid, in streptozotocin-induced diabetic mice. *Journal of medicinal food*. 2003;6(4):391-5.
- 21-Cemek M, Kaga S, Simsek N, Buyukokuroglu ME, Konuk M. Antihyperglycemic and antioxidative potential of *Matricaria chamomilla* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nat Med*. 2008;62(3):284-93.
- 22-Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. *Molecular medicine reports*. 2010;3(6):895.
- 23-Maschi O, Cero ED, Galli GV, Caruso D, Bosisio E, Dell'Agli M. Inhibition of Human cAMP-Phosphodiesterase as a Mechanism of the Spasmolytic Effect of *Matricaria recutita* L. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2008;56(13):5015-20.
- 24-Avallone R, Zanolli P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochemical pharmacology*. 2000;59(11):1387-94.
- 25-Petronilho S, Maraschin M, Coimbra MA, Rocha SM. In vitro and in vivo studies of natural products :A challenge for their valuation. The case study of chamomile (*Matricaria recutita* L.). *Industrial Crops and Products*. 2012;40:1-12.
- 26-Zemestani M, Rafraf M, Asghari-Jafarabadi M. Chamomile tea improves glycemic indices and antioxidants status in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition*. 2015;14(15):00328-7.
- 27-Amsterdam JD, Shults J, Soeller I, Mao JJ, Rockwell K, Newberg AB. Chamomile (*Matricaria recutita*) may provide antidepressant activity in anxious, depressed humans: an exploratory study . *Altern Ther Health Med*. 2012;18(5):44-9.
- 28-Chang SM, Chen CH. Effects of an intervention with drinking chamomile tea on sleep quality and depression in sleep disturbed postnatal women: a randomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2016;72(2):306-15.
- 29-Anesini C, Ferraro GE, Filip R. Total polyphenol content and antioxidant capacity of commercially available tea (*Camellia sinensis*) in Argentina. *J Agric Food Chem*. 2008;56(19): 225-9.



- 30-Dabson K, Mohammad KP. Psychometric characteristics of Beck depression inventory–II in patients with major depressive disorder. 2007.
- 31-Jentzsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radical Biology and Medicine*. 1996;20(2):251-6.
- 32-Janaszewska A, Bartosz G. Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human blood plasma. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2002;62(3):231-6.
- 33-Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):378-82.
- 34-Pinto SA, Bohland E, Coelho Cde P, Morgulis MS, Bonamin LV. An animal model for the study of *Chamomilla* in stress and depression: pilot study. *Homeopathy*. 2008;97(3):141-4
- 35-Yi LT, Li JM, Li YC, Pan Y, Xu Q, Kong LD. Antidepressant-like behavioral and neurochemical effects of the citrus-associated chemical apigenin. *Life Sci*. 2008;8(51):741.
- 36-Kanazawa I. Short review on monoamine oxidase and its inhibitors. *European neurology*. 1994;34(Suppl. 3):36-9
- 37-Nakazawa T, Yasuda T, Ueda J, Ohsawa K. Antidepressant-like effects of apigenin and 2,4,5-trimethoxycinnamic acid from *Perilla frutescens* in the forced swimming test. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(4):474-80.
- 38-Singh A, Naidu PS, Kulkarni SK. Quercetin potentiates L-Dopa reversal of drug-induced catalepsy in rats: possible COMT/MAO inhibition. *Pharmacology*. 2003;68(2):81-8.
- 39-Pal SN, Dandiya P. Glutathione as a cerebral substrate in depressive behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1994;48(4):845-51.
- 40-Jabri MA, Sani M, Rtibi K, Marzouki L, El-Benna J, Sakly M, et al. Chamomile decoction extract inhibits human neutrophils ROS production and attenuates alcohol-induced haematological parameters changes and erythrocytes oxidative stress in rat. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1): 233-4.
- 41-Sebai H, Jabri MA, Souli A, Rtibi K, Selmi S, Tebourbi O, et al. Antidiarrheal and antioxidant activities of chamomile (*Matricaria recutita* L.) decoction extract in rats. *J Ethnopharmacol*. 2014;152(2):327-32.





42-Ramadan KS, Emam MA. Biochemical evaluation of antihyperglycemic and antioxidative effects of matricaria chamomilla leave extract studied in streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Res Manag Technol. 2012;2:298-302.

43-Emam MA. Comparative evaluation of antidiabetic activity of Rosmarinus officinalis L. and Chamomile recutita in streptozotocin induced diabetic rats. Agric Biol J North Am. 2012;3(3):247.

44-Bhaskaran N, Srivastava JK, Shukla S, Gupta S. Chamomile confers protection against hydrogen peroxide-induced toxicity through activation of Nrf2-mediated defense response. Phytother Res. 2013;27(1):118-25.