BRIEF REPORT

Protective Effect of Zataria Multiflora Boiss against Cisplatin-Induced Hematotoxicity in Mice

Shokooh Karimi[1],
Seyed Jalal Hosseinimehr[2],
Abbasali Karimpour Malekshah[3],
Fereshteh Talebpour Amiri[4]

[1] MSc Student in Anatomy, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Department of Radiopharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Department of Anatomy, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Assistant Professor, Department of Anatomy, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 20, 2018 ; Accepted February 5, 2018)

Abstract

Background and purpose: Cisplatin (CP) is an anticancer drug that cause hematological changes. *Zataria Multiflora* Boiss (ZM) has antioxidant property. The preset study was done to determine the protective effect of ZM against hematological changes induced by Cisplatin in mice.

Materials and methods: Thirty two adult male mice (25-30 g) were divided into 4 groups: the control group received normal saline for 7 days; ZM group received ZM (200 mg/kg) for 7 days by gavage; CP group received Intraperitoneal CP (10 mg/kg) injection at day 5; ZM + CP group received ZM for 7 days and CP was injected at day 5. Then, blood samples were taken for hematological assessment at day 8 of the study. Data were analyzed by SPSS applying ANOVA and Tukey test.

Results: The number of red blood cells, hemoglobin levels, platelets, MCV, MCH, and MCHC significantly decreased and white blood cells increased in the group that received CP compared with those of the control group. ZM improved these changes ($P<0.05$).

Conclusion: ZM improved hematological changes induced by Cisplatin in mice.

Keywords: Cisplatin, *Zataria Multiflora* Boiss, hematological parameters

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (171): 92-98 (Persian).

* **Corresponding Author: Fereshteh Talebpour Amiri -** Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: ftaleb2001@yahoo.co.uk)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره ۱۷۱ فروردین سال ۱۳۹۸ (۹۸-۹۲)

اثر محافظتی عصاره هیدروالکلی آویشن شیرازی بر سمیت خونی ناشی از سیس پلاتین در موش سوری

شکوه کریمی[۱]
سید جلال حسینی مهر[۲]
عباسعلی کریم پور ملک شاه[۳]
فرشته طالب پور امیری[۴]

چکیده

سابقه و هدف: سیس پلاتین، یکی از داروهای شیمی درمانی است و سبب تغییرات هماتولوژیک می‌شود. آویشن شیرازی دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر محافظتی عصاره هیدروالکلی آویشن شیرازی بر تغییرات هماتولوژیک ناشی از سیس پلاتین در موش سوری انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: ۳۲ سر موش سوری نر بالغ(۳۰-۲۵ گرم)، به ۴ گروه تقسیم شدند. گروه کنترل به مدت ۷روز نرمال سالین دریافت کردند. گروه آویشن شیرازی، آویشن شیرازی با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلو گرم وزن بدن به مدت ۷روز با گاواژ دریافت کردند. به گروه سیس پلاتین، سیس پلاتین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی در روز ۵ مطالعه تزریق شد. گروه آویشن شیرازی+سیس پلاتین، آویشن شیرازی را به مدت ۷ روز دریافت کردند و سیس پلاتین در روز ۵ مطالعه تزریق شد. در روز هشتم خون حاصل از قلب موش‌ها جهت ارزیابی هماتولوژی مورد استفاده قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارSPSS و با آزمون هایANOVA و Tukey آنالیز شدند.

یافته‌ها: تعداد گلبول‌های قرمز، هموگلوبین، پلاکت، میانگین حجم گلبول قرمز، میانگین هموگلوبین گلبول قرمز و میانگین غلظت هموگلوبین گلبول قرمز به طور معنی‌داری در گروهی که سیس پلاتین دریافت کردند در مقایسه با گروه کنترل کاهش و تعداد گلبول‌های سفید افزایش یافت. آویشن شیرازی این تغییرات را بهبود بخشید($p < ۰/۰۵$).

استنتاج: آویشن شیرازی تغییرات هماتولوژیک ناشی از تجویز سیس پلاتین در موش سوری را بهبود بخشید.

واژه های کلیدی: سیس پلاتین، آویشن شیرازی، پارامترهای هماتولوژیک

مقدمه

یکی از ویژگی‌های داروهای آنتی‌نئوپلاسم ارتباط مستقیم شدت عوارض ناخواسته این داروها با دوز مصرفی آن هاست. هدف اکثر داروهای آنتی‌نئوپلاسم، از جمله سیس پلاتین سلول‌های در حال تقسیم هستند. عوارض ناشی ازسیس پلاتین افزایش تولید ROS [۱] و ترکیبات نیتروژن‌دار، استرس اکسیداتیو و کاهش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها در سلول می‌باشد(۱). گلبول‌های قرمز هدف داروها و عوارض پاتولوژیک هستند(۲).

1. Reactive Oxygen Species

مولف مسئول: فرشته طالب پور امیری- ساری: کیلومتر۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: ftaleb2001@yahoo.co.uk

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تشریح، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استاد، گروه رادیوفارماسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، گروه علوم تشریح، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. استادیار، گروه علوم تشریح، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت : ۱۳۹۷/۵/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۷/۴/۴ تاریخ تصویب : ۱۳۹۷/۱۱/۱۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

آنمی، لوکوپنی و ترومبوسیتوپنی از جمله تغییرات هماتولوژیک ناشی از داروهای شیمی درمانی هستند(۳). در مقالات متعدد بر تاثیر داروهای گیاهی آنتی اکسیدان بر عوارض هماتولوژیک ناشی از داروهای مختلف از جمله داروهای شیمی درمانی اشاره شده است(۶-۴). Zataria Multiflora Boiss با نام فارسی آویشن شیرازی به خانواده نعنا تعلق دارد و در قسمت‌های مرکزی و جنوبی ایران می‌روید(۷). مهم‌ترین ترکیبات این گیاه ترکیبات فنولی از جمله کارواکرول[1] و تیمول[2] هستند(۸). در مطالعات خاصیت آنتی اکسیدانی(۹)، ضد التهابی(۱۰)، ضد آپوپتوزی(۱۱) در این ترکیبات و خاصیت ضد التهابی در آویشن شیرازی(۱۳،۱۲) دیده شد. اثر این عصاره در مقابل رادیکال‌های آزاد وابسته به دوز می‌باشد(۱۴). این مطالعه به منظور ارزیابی تاثیرعصاره هیدروالکلی آویشن شیرازی برتغییر پارامترهای هماتولوژیک ناشی از سیس پلاتین در موش سوری انجام گرفت.

مواد و روش ها

پودر برگ خشک گیاه آویشن شیرازی به مدت ۷۲ ساعت در اتانول ۷۰درصد خوابانیده شد (حجم/وزن ۱:۱۰)، سپس با کاغذ صافی جداسازی و با روتاتوری خشک شد. جهت بررسی میزان تیمول و کارواکرول عصاره از دستگاه HPLC[3] (Knauer Assoc, Germany) استفاده شد. شناسایی هر کدام از ترکیبات موجود درعصاره ZM در طول موج ۲۷۴ nm انجام گرفت و کروماتوگراف آن بدست آمد و پیک هر یک از آن‌ها جداسازی شد. پیک تیمول جهت تعیین مقدار آن درعصاره مورد استفاده قرار گرفت. از غلظت‌های مختلف تیمول برای کشیدن منحنی‌های کالیبراسیون استاندارد استفاده شد. سپس محتوای تیمول موجود در عصاره محاسبه شد(۱۵).

۳۲ سر موش سوری نر بالغ (وزن بدن ۳۰gr-۲۵)، از مرکز تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه شد. موش‌ها در قفسه‌های استیل و شرایط تاریکی و روشنایی۱۲ ساعت، در دمای ۲۳ °C و رطوبت ۶۰ درصد نگهداری شدند. به موش‌ها غذای مخصوص جوندگان و آب داده شد. آزمایش‌ها با توجه به دستورالعمل کمیته کنترل و نظارت بر حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق انجام شد.

۱- حیوانات به‌طور تصادفی در۴ گروه که هر گروه شامل ۸ حیوان بود تقسیم شدند. جزئیات گروه‌ها به صورت زیر است:

۲- گروه کنترل: نرمال سالین را یک بار در روز۵ به صورت داخل صفاقی و برای مدت ۷ روز به صورت گاواژ دریافت کردند.

۳- گروه آویشن شیرازی: عصاره هیدروالکلی آویشن شیرازی با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن(۱۵) را روزانه به مدت ۷ روز متوالی به صورت گاواژ دریافت کردند.

۴- گروه سیس پلاتین: سیس پلاتین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن(۲) را به صورت داخل صفاقی و تک دوز در روز ۵ تحقیق دریافت کردند.

۵- گروه آویشن شیرازی+ سیس پلاتین: سیس پلاتین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز پنجم مطالعه، تزریق شد. درمان با آویشن با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن چهار روز قبل، به طور همزمان در روز پنجم و دو روز بعد از تزریق سیس پلاتین تا روز هفتم ادامه یافت.

پس از۷ روز درمان، در روزهشتم موش‌ها به وسیله کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. نمونه خون از قلب موش ها جمع آوری شد و به لوله هپارینه حاوی EDTA[4] منتقل شد. ارزیابی هماتولوژیک با هماتوآنالیزر اتوماتیک انجام شد(۴). داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ و آزمون‌های ANOVA و Tukey آنالیز شدند و P <۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

1. carvacrol
2. thymol
3. High-performance liquid chromatography

4. Ethylenediaminetetraacetic acid

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

یافته ها و بحث

محتوی تیمول موجود در عصاره ۰/۱۱ ± ۹/۲۴ میلی‌گرم به ازای هر گرم عصاره خشک شده به دست آمد. پس از درمان موش‌ها با سیس پلاتین، تعداد پلاکت‌ها به میزان قابل توجهی درمقایسه با گروه کنترل کاهش یافت (نمودار شماره ۱). این کاهش ممکن است به دلیل اختلال در عملکرد مغز استخوان، کاهش تولید و افزایش مصرف پلاکت‌ها رخ بدهد. سیس پلاتین با ایجاد استرس اکسیداتیو در پلاکت‌ها، موجب کاهش طول عمر آن‌ها، القاء آپوپتوز و در نهایت کاهش تعداد آن‌ها در خون می‌شود. مطالعات نشان دادند سیس پلاتین تعداد پلاکت را در رت کاهش می‌دهد(۵).

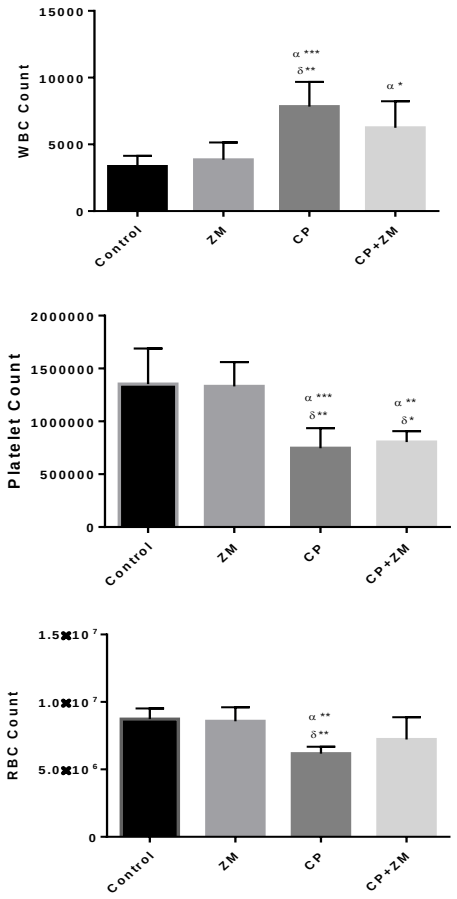
پس از درمان موش‌ها با سیس پلاتین، تعداد گلبول‌های قرمز و سپس درصد هموگلوبین (HBG)، هماتوکریت (HCT)، میانگین حجم گلبول قرمز (MCV)، میانگین هموگلوبین گلبول قرمز (MCH)، میانگین غلظت هموگلوبین گلبول قرمز (MCHC)، به میزان قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت (نمودار شماره ۱، جدول شماره ۱). سایر نویسندگان به نتایج مشابه اشاره نموده‌اند(۳،۱۶-۱). این یافته ممکن است به دلیل تخریب سلول‌های مغز استخوان، اختلال در اریتروپوئز، افزایش سرعت تخریب گلبول‌های قرمز به علت تغییر در نفوذ پذیری غشاء آن‌ها، نقص در متابولیسم آهن، کاهش ذخایر آهن، شکنندگی اسموتیک گلبول‌های قرمز(۱۶)، کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی خون و بروز ناهنجاری‌های مورفولوژیک اریتروسیت‌ها(۲) باشد. کاهش تعداد گلبول‌های قرمز و هموگلوبین با خونریزی و همولیز ناشی از عدم تعادل بین ساخت و تخریب سلول‌های خونی در مغز استخوان، اختلال در ساخت DNA، RNA و پروتئین در سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان، در ارتباط است(۲). پس از درمان موش‌ها با سیس پلاتین، تعداد گلبول‌های سفید به میزان قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت (نمودار شماره ۱). افزایش تعداد گلبول‌های سفید به دنبال التهاب و عفونت ناشی از متابولیسم سیس پلاتین طی شیمی درمانی اتفاق می‌افتد(۱). با این وجود، کاهش تعداد گلبول‌های سفید در درمان طولانی مدت با سیس پلاتین در مطالعات مشاهده می‌شود. مکانیسم مولکولی میلوتوکسیسیتی با اتصال سیس پلاتین به DNA سلولی و نقص در همانندسازی قابل توجیه می‌باشد. از طرفی ROS با القاء آپوپتوز در سلول‌های مغز استخوان و اختلال در چرخه سلولی به کاهش گلبول‌های سفید می‌انجامد(۵).

رادیکال‌های آزاد می‌توانند با اکسیداسیون پروتئین، لیپید و DNA باعث بروز بیماری های تخریبی شوند(۱۷). ترکیبات آنتی‌اکسیدانتی از قبیل فنولیک اسیدها و پلی‌فنول‌ها از تخریب سلول ناشی از رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کنند. آویشن شیرازی با خاصیت‌زدایندگی قوی رادیکال‌های آزاد، دارای اثر بازدارنده بر پراکسیداسیون لیپیدی می‌باشد و می‌تواند اثرات سوء ناشی از رادیکال‌های آزاد را از بین ببرد(۱۸،۱۵).

آویشن شیرازی دربرابر کاردیوتوکسیسیتی ناشی از دوکسوروبایسین(۱۹)، نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین(۲۰)، زخم معده ناشی از اندومتاسین(۲۱) اثر محافظتی دارد. در مطالعات به تاثیر این گیاه در بهبود تعداد گلبول‌های سفید اشاره شده است(۲۳،۲۲). تیمول موجود درآویشن شیرازی فعالیت آنتی‌ترومبوتیک دارد و می‌تواند در پیشگیری از ترومبوز و آترواسکلروز موثر باشد(۲۴). پس از درمان همزمان سیس پلاتین همراه با آویشن شیرازی بهبود قابل توجهی در وضعیت پارامترهای هماتولوژیک در مقایسه با حیواناتی که فقط سیس پلاتین دریافت نمودند مشاهده شد (نمودار شماره ۱، جدول شماره ۱). افزایش تولید ROS می‌تواند بر جمعیت سلول‌های[5] HSC اثر تخریبی گذاشته و با کاهش قدرت ترمیم و تخریب سلول‌های HSC نابالغ به توقف بلند مدت فعالیت مغز استخوان بیانجامد .آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند با کاهش تولید ROS در سلول‌های HSC در ترمیم مغز استخوان نقش داشته باشند(۲۵).

1. Hematopoietic Stem Cell

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]



نمودار شماره ۱: اثر آویشن شیرازی بر تغییرات هماتولوژیک ناشی از سیس پلاتین در موش. α در مقایسه با گروه کنترل، γ در مقایسه با گروه ZM می باشد، همه مقادیر به صورت mean ± SD بیان شده است. ZM: آویشن شیرازی، CP: سیس پلاتین

* P< ۰/۰۵ ; ** P< ۰/۰۱ ; *** P<۰/۰۰۱

RBC=Red Blood Cell , WBC=White Blood Cell

جدول شماره ۱: اثر آویشن شیرازی بر تغییرات هماتولوژیک ناشی از سیس پلاتین در موش.

پارامترها	کنترل	آویشن شیرازی	سیس پلاتین	سیس پلاتین+ آویشن شیرازی
هموگلوبین(g/dl)	۱۴/۱ ± ۱/۸۵	۱۳/۹ ± ۰/۸	۹/۴ ± ۱/۲۷ a***b***	۱۰/۷ ± ۱/۷ a**b**
هماتوکریت (%)	۵۳/۱ ± ۵/۸۲	۵۰/۲ ± ۳/۳۵	۳۷/۱ ± ۳/۹ a***b***	۴۴/۲ ± ۴/۷۲ a**c*
میانگین هموگلوبین گلوبول قرمز (pg)	۱۴/۶ ± ۰/۸۳	۱۴/۴ ± ۰/۷	۱۱/۵ ± ۰/۷۶ a***b***	۱۳/۳ ± ۱/۲۴ c*
میانگین حجم گلوبول قرمز (fl)	۵۸/۳ ± ۲/۷۴	۶۰ ± ۲/۷۷	۴۵/۵ ± ۴/۰۵ a***b***	۵۰/۷ ± ۲/۷۷ a**b*** c*
غلظت هموگلوبین گلوبول قرمز(gm/dl)	۲۶/۴ ± ۰/۵۹	۲۶/۵ ± ۱/۵	۲۱/۲ ± ۲/۱۵ a***b***	۲۴/۲ ± ۱/۶۴ c*

* P< ۰/۰۵ ; ** P< ۰/۰۱ ; *** P<۰/۰۰۱

a در مقایسه با گروه کنترل،

b در مقایسه با گروه آویشن شیرازی و

c در مقایسه با گروه سیس پلاتین را نشان می دهد

همه مقادیر به صورت mean ± SD بیان شده است.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که آویشن شیرازی با داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی بر تغییرات هماتولوژیک ناشی از تجویز سیس پلاتین در موش سوری اثر محافظتی داشته است.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر نتیجه بخشی از طرح تحقیقاتی با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1396.2512 می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری و کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران قدردانی می‌شود.

References

1. Karale S, Kamath JV. Effect of daidzein on cisplatin-induced hematotoxicity and hepatotoxicity in experimental rats. Indian J Pharmacol 2017; 49(1): 49-54.
2. Longchar A, Prasad SB. Ascorbic acid (Vitamin C) ameliorates cisplatin-induced hematotoxicity in tumor-bearing mice. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (WJPPS) 2016; 5(4): 1870-1891.
3. Cheng YJ, Wu R, Cheng Ml, Du J, Hu Xw, Yu L, et al. Carboplatin-induced hematotoxicity among patients with non-small cell lung cancer: Analysis on clinical adverse events and drug-gene interactions. Oncotarget 2017; 8(19): 32228-32236.
4. Elwej A, Ben Salah G, Kallel C, Fakhfakh F, Zeghal N, Ben Amara I. Protective effects of pomegranate peel against hematotoxicity, chromosomal aberrations, and genotoxicity induced by barium chloride in adult rats. Pharm Biol 2016; 54(6): 964-974.
5. Bhachandra W, Alqadhi YA, Ninawe A.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

Ameliorative role of bee honey and royal jelly against cisplatin induced Alteration In Hematological parameters in Male wister albino Rat. Int J Pharm Pharmaceut Sci 2018; 10(4): 10.

6. Milhomem-Paixão SSR, Fascineli ML, Roll MM, Longo JPF, Azevedo RB, Pieczarka JC, et al. The lipidome, genotoxicity, hematotoxicity and antioxidant properties of andiroba oil from the Brazilian Amazon. Genet Mol Biol 2016; 39(2): 248-256.
7. Shafiee A, Javidnia K. Composition of essential oil of Zataria multiflora. Planta Med 1997; 63(4): 371-372.
8. Abdali K, Jahed L, Amooee S, Zarshenas M, Tabatabaee H, Bekhradi R. Comparison of the Effect of Vaginal Zataria multiflora Cream and Oral Metronidazole Pill on Results of Treatments for Vaginal Infections including Trichomoniasis and Bacterial Vaginosis in Women of Reproductive Age. Biomed Res Int 2015; 2015: 683640.
9. Luna A, Lema-Alba R, Dambolena JS, Zygadlo JA, Labaque MC, Marin RH. Thymol as natural antioxidant additive for poultry feed: oxidative stability improvement. Poult Sci 2017; 96(9): 3214-3220.
10. Kaschubek T, Mayer E, Schatzmayr G, Teichmann K. Analysis of anti-inflammatory effects of carvacrol and curcumin in vitro using the IPEC-J2 cell culture model. Planta Medica International Open. 2017; 4(S 01): Mo-PO-239.
11. Wang P, Luo Q, Qiao H, Ding H, Cao Y, Yu J, et al. The neuroprotective effects of carvacrol on ethanol-induced hippocampal neurons impairment via the antioxidative and antiapoptotic pathways. Oxid Med Cell Longev 2017;2017: 4079425.
12. Khazdair MR, Ghorani V, Alavinezhad A, Boskabady MH. Pharmacological effects of Zataria multiflora Boiss L. and its constituents focus on their anti- inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects. Fundam Clin Pharmacol 2018; 32(1): 26-50.
13. Boskabady MH. Anti-Inflammatory, Antioxidant and Immuonomodutory Effects of Zataria Mulefora Boiss L. on Animal Model of Asthma. Respiratory. USA: WILEY, 2017.
14. Hosseinimehr SJ, Mahmoudzadeh A, Ahmadi A, Ashrafi SA, Shafaghati N, Hedayati N. The radioprotective effect of Zataria multiflora against genotoxicity induced by γ irradiation in human blood lymphocytes. Cancer Biother Radiopharm 2011; 26(3): 325-329.
15. Karimi S, Hosseinimehr SJ, Mohammadi HR, Khalatbary AR, Talebpour Amiri F. Zataria multiflora ameliorates cisplatin-induced testicular damage via suppression of oxidative stress and apoptosis in a mice model. Iran J Basic Med Sci 2018; 21(6): 607-614 (Persian).
16. Marković SD, Žižić JB, Đačić DS, Obradović AD, Ćurčić MG, Cvetković DM, et al. Alteration of oxidative stress parameters in red blood cells of rats after chronic in vivo treatment with cisplatin and selenium. Archives of Biological Sciences 2011; 63(4): 991-999.
17. Zahiri S, Dezfolyan A, Mambini M, Dehghani D. Study of stereologic method in nephrotoxicity of cisplatin the anti-neoplastic drug in male rats. J Mazandaran Univ Med Sci 2002;12(37): 1-11 (Persian).
18. Karimi S, Hossenimehr SJ, Mohammadi HR, Khalatbary AR, Talebpour AiriI F. Hydroalcoholic extract of Zataria multiflora mitigates cisplatin-induced oxidative stress, apoptosis and hepatotoxicity in mice. Marmara

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

Pharm J 2018; 22(3): 368-395.

19. El- Sayed ESM, Mansour AM, Abdul-Hameed MS. Thymol and carvacrol prevent doxorubicin- induced cardiotoxicity by abrogation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis in rats. J Biochem Mol Toxicol 2016; 30(1): 37-44.
20. Hajihashemi S, Jafarian T, Ahmadi M, Rahbari A, Ghanbari F. Ameliorative Effects of Zataria Multiflora Hydro-Alcoholic extract on Gentamicin Induced Nephrotoxicity in Rats. Drug Res(Stuttg) 2018; 68(7): 387-394.
21. Minaiyan M, Sajjadi S-E, Amini-Dehkordi K. Antiulcer effects of Zataria multiflora Boiss. on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. Avicenna J Phytomed 2018; 8(5): 408-415 (Persian).
22. Boskabady MH, Jalali S. Effect of Zataria multiflora extract on total and differential white blood cell count and endothelin level in blood of ovalbumin sensitized guinea pigs. Chin J Integr Med 2016; 1-5.
23. Khazdair MR ,Rajabi O, Balali-Mood M, Beheshti F, Boskabady MH. The effect of Zataria multiflora on pulmonary function tests, hematological and oxidant/antioxidant parameters in sulfur mustard exposed veterans, a randomized doubled-blind clinical trial. Environ Toxicol Pharmacol 2018; 58: 180-188.
24. Kawai S, Okamura J, Ogawa M, Ohashi Y, Tani M, Inoue J, et al. Prospective and randomized clinical trial for the treatment of hepatocellular carcinoma—a comparison of lipiodol-transcatheter arterial embolization with and without Adriamycin (first cooperative study). Cancer Chemother Pharmacol 1992; 31(1): S1-S6.
25. Chatterjee R, Law S. Epigenetic and microenvironmental alterations in bone marrow associated with ROS in experimental aplastic anemia .Eur J Cell Biol 2018; 97(1): 32-43.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]