

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

Shokooh Karimi¹,
Seyed Jalal Hosseini-mehr²,
Abbasali Karimpour Malekshah³,
Fereshteh Talebpour Amiri⁴

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)

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 می شود. آویشن شیرازی دارای خاصیت آنتی اکسیدانی می باشد. 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 روش ها: ۳۲ سر موش سوری نر بالغ (۲۵-۳۰ گرم)، به ۴ گروه تقسیم شدند. گروه کنترل به مدت ۷ روز نرمال سالیان دریافت کردند. گروه آویشن شیرازی، آویشن شیرازی با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن به مدت ۷ روز با گاوژ دریافت کردند. به گروه سیس پلاتین، سیس پلاتین با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم 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 موش ها جهت ارزیابی هماتولوژی مورد استفاده قرار گرفت. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و با آزمون های ANOVA و Tukey آنالیز شدند.

یافته ها: تعداد گلبول های قرمز، هموگلوبین، پلاکت، میانگین حجم گلبول قرمز، میانگین هموگلوبین گلبول قرمز و میانگین غلظت هموگلوبین گلبول قرمز به طور معنی داری در گروهی که سیس پلاتین دریافت کردند در مقایسه با گروه کنترل کاهش و تعداد گلبول های سفید افزایش یافت. آویشن شیرازی این تغییرات را بهبود بخشید ($p < 0.05$).
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 ویژگی های داروهای آنتی نوپلاسم ارتباط مستقیم شدت عوارض ناخواسته این داروها با دوز مصرفی آن هاست. هدف اکثر داروهای آنتی نوپلاسم، از جمله سیس پلاتین سلول های در حال تقسیم هستند. عوارض ناشی از سیس پلاتین افزایش تولید ROS^۱ و ترکیبات نیتروژن دار، استرس اکسیداتیو و کاهش سطح آنتی اکسیدان ها در سلول می باشد (۱). گلبول های قرمز هدف داروها و عوارض پاتولوژیک هستند (۲).

1. Reactive Oxygen Species

مؤلف مسئول: فرشته طالب پور امیری - ساری: کیلومتر ۱۷ 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

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 (۴-۶). *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^۱ و تیمول^۲ هستند (۸). در مطالعات خاصیت آنتی اکسیدانی (۹)، ضد التهابی (۱۰)، ضد آپوپتوزی (۱۱) در این ترکیبات و خاصیت ضد التهابی در آویشن شیرازی (۱۲، ۱۳) دیده شد. اثر این عصاره در مقابل رادیکال‌های آزاد وابسته به دوز می‌باشد (۱۴). این مطالعه به منظور ارزیابی تاثیر عصاره هیدروآلکلی آویشن شیرازی بر تغییر پارامترهای هماتولوژیک ناشی از سیس پلاتین در موش سوری انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

پودر برگ خشک گیاه آویشن شیرازی به مدت ۷۲ ساعت در اتانول ۷۰ درصد 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 (Knauer Assoc, Germany) HPLC^۳ استفاده شد. شناسایی هر کدام از ترکیبات موجود در عصاره 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 در عصاره 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 ۲۵-۳۰ gr)، از مرکز تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم

پزشکی مازندران تهیه شد. موش‌ها در قفسه‌های استیل و شرایط تاریکی و روشنایی ۱۲ 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 به طور تصادفی در ۴ 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 روز ۵ به صورت داخل صفاقی و برای مدت ۷ روز به صورت گاوژ دریافت کردند.

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

۴- گروه سیس پلاتین: سیس پلاتین با دوز ۱۰ میلی گرم 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 میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز پنجم مطالعه، تزریق شد. درمان با آویشن با دوز ۲۰۰ میلی گرم 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 از ۷ روز درمان، در روز هشتم موش‌ها به وسیله کتامین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. نمونه خون از قلب موش‌ها جمع آوری شد و به لوله هپارینه حاوی EDTA^۴ 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 $P < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

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

4. Ethylenediaminetetraacetic acid

یافته ها و بحث

محتوی تیمول موجود در عصاره $0/11 \pm 9/24$ میلی گرم به ازای هر گرم عصاره خشک شده به دست آمد. پس از درمان موش ها با سیس پلاتین، تعداد پلاکت ها به میزان قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت (نمودار شماره ۱). این کاهش ممکن است به دلیل اختلال در عملکرد مغز استخوان، کاهش تولید و افزایش مصرف پلاکت ها رخ بدهد. سیس پلاتین با ایجاد استرس اکسیداتیو در پلاکت ها، موجب کاهش طول عمر آن ها، القاء آپوپتوز و در نهایت کاهش تعداد آن ها در خون می شود. مطالعات نشان دادند سیس پلاتین تعداد پلاکت را در رت کاهش می دهد (۵).

پس از درمان موش ها با سیس پلاتین، تعداد گلبول های قرمز و سپس درصد هموگلوبین (HGB)، 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 نموده اند (۱۶، ۳-۱). این یافته ممکن است به دلیل تخریب سلول های مغز استخوان، اختلال در اریتروپوئز، افزایش سرعت تخریب گلبول های قرمز به علت تغییر در نفوذ پذیری غشاء آن ها، نقص در متابولیسم آهن، کاهش ذخایر آهن، شکنندگی اسموتیک گلبول های قرمز (۱۶)، کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی خون و بروز ناهنجاری های مورفولوژیک اریتروسیت ها (۲) باشد. کاهش تعداد گلبول های قرمز و هموگلوبین با خونریزی و همولیز ناشی از عدم تعادل بین ساخت و تخریب سلول های خونی در مغز استخوان، اختلال در ساخت DNA، RNA و پروتئین در سلول های پیش ساز مغز استخوان، در ارتباط است (۲). پس از درمان موش ها با سیس پلاتین، تعداد گلبول های سفید به میزان قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت (نمودار شماره ۱). افزایش تعداد گلبول های سفید به دنبال

التهاب و عفونت ناشی از متابولیسم سیس پلاتین طی شیمی درمانی اتفاق می افتد (۱). با این وجود، کاهش تعداد گلبول های سفید در درمان طولانی مدت با سیس پلاتین در مطالعات مشاهده می شود. مکانیسم مولکولی میثلو توکسیسیته با اتصال سیس پلاتین به DNA سلولی و نقص در همانند سازی قابل توجه می باشد. از طرفی ROS با القاء آپوپتوز در سلول های مغز استخوان و اختلال در چرخه سلولی به کاهش گلبول های سفید می انجامد (۵).

رادیکال های آزاد می توانند با اکسیداسیون پروتئین، لیپید و DNA باعث بروز بیماری های تخریبی شوند (۱۷). ترکیبات آنتی اکسیدانی از قبیل فنولیک اسید ها و پلی فنول ها از تخریب سلول ناشی از رادیکال های آزاد جلوگیری می کنند. آویشن شیرازی با خاصیت زداینده بر قوی رادیکال های آزاد، دارای اثر بازدارنده بر پراکسیداسیون لیپیدی می باشد و می تواند اثرات سوء ناشی از رادیکال های آزاد را از بین ببرد (۱۵، ۱۸).

آویشن شیرازی در برابر کاردیو توکسیسیته ناشی از دوکسترو بایسین (۱۹)، نفرو توکسیسیته ناشی از جنتامایسین (۲۰)، زخم معده ناشی از اندومتاسین (۲۱) اثر محافظتی دارد. در مطالعات به تاثیر این گیاه در بهبود تعداد گلبول های سفید اشاره شده است (۲۲، ۲۳). تیمول موجود در آویشن شیرازی فعالیت آنتی ترومبوتیک دارد و می تواند در پیشگیری از ترومبوز و اترواسکلروز 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 می تواند بر جمعیت سلول های HSC^5 اثر تخریبی گذاشته و با کاهش قدرت ترمیم و تخریب سلول های HSC نابالغ به توقف بلند مدت فعالیت مغز استخوان بیانجامد. آنتی اکسیدان ها می توانند با کاهش تولید ROS در سلول های HSC ترمیم مغز استخوان نقش داشته باشند (۲۵).

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/l)	14.1 ± 1.85	13.9 ± 1.8	9.4 ± 1.27 ^{a***b***}	10.7 ± 1.7 ^{a**b**}
هماتوکریت (%)	53.1 ± 5.82	50.2 ± 3.35	37.1 ± 3.9 ^{a***b***}	44.2 ± 4.72 ^{a**c*}
میانگین هموگلوبین گلیکول قرمز (g/l)	14.3 ± 0.83	14.4 ± 0.7	11.5 ± 0.76 ^{a***b***}	13.3 ± 1.24 ^{c*}
میانگین حجم گلیکول قرمز (g/l)	58.3 ± 2.74	60 ± 2.77	45.5 ± 4.5 ^{a***b***}	50.7 ± 2.77 ^{a***b***c*}
غلظت هموگلوبین گلیکول قرمز (gm/dl)	26.4 ± 0.59	26.5 ± 1.5	21.2 ± 2.15 ^{a***b***}	24.2 ± 1.64 ^{c*}

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

^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.

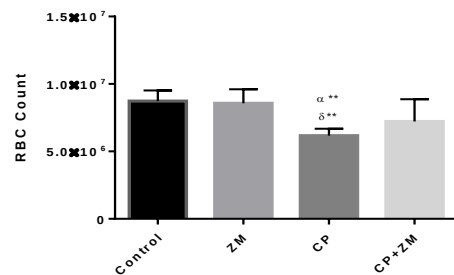
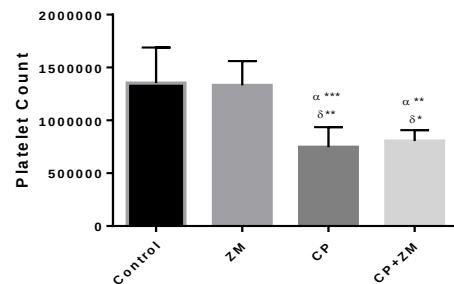
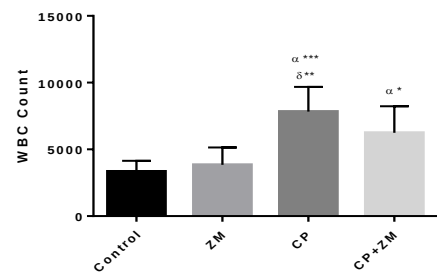
در پایان می توان نتیجه گیری کرد که آویشن شیرازی با داشتن خواص آنتی اکسیدانی بر تغییرات هماتولوژیک ناشی از تجویز سیس پلاتین در موش سوری اثر محافظتی داشته است.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر نتیجه بخشی از طرح تحقیقاتی با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1396.2512 می باشد. بدین وسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری و کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران قدردانی می شود.

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



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 $\text{mean} \pm \text{SD}$ بیان شده است. ZM: آویشن شیرازی، CP: سیس پلاتین

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

RBC=Red Blood Cell , WBC=White Blood Cell

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.

- 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, Zygodlo 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 Immunomodulatory Effects of *Zataria multiflora* Boiss L. on Animal Model of Asthma. *Respiratory*. USA: WILEY, 2017.
 14. Hosseini-mehr SJ, Mahmoudzadeh A, Ahmadi A, Ashrafi SA, Shafaghathi 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, Hosseini-mehr 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, Đaćić 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, Hosseini-mehr SJ, Mohammadi HR, Khalatbary AR, Talebpour Airi F. Hydroalcoholic extract of *Zataria multiflora* mitigates cisplatin-induced oxidative stress, apoptosis and hepatotoxicity in mice. *Marmara*

- 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. Hajhashemi 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.