

## Interactions between *Matricaria recutita* and cisplatin on PTZ-induced seizure threshold in mice

Namvaran-Abbas-Abad A<sup>1\*</sup>, Khayat-Nouri MH<sup>2</sup>

1- Young Researchers Club, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, I. R. Iran.  
2- Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, I. R. Iran.

Received March 16, 2010; Accepted May 22, 2011

### Abstract:

**Background:** Studies have shown that chamomile contains significant amounts of essential amino acids and flavonoids. Moreover, the neuropathic effects of cisplatin have been reported in humans and different animal models. The purpose of this study was to investigate the interactions between hydroalcoholic extract of *Matricaria recutita* and cisplatin using the standard method of chemical seizure induced by pentylenetetrazole (PTZ) in mice.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 32 male mice were randomly selected into 4 groups (n=8 per group). First group received normal saline; second group received *Matricaria recutita* hydroalcoholic extract (200 mg/kg, intraperitoneally); third group received cisplatin (2 mg/kg, intravenously) and the fourth group hydroalcoholic extract of *Matricaria recutita* plus cisplatin, thereafter, the seizure threshold was determined for each group.

**Results:** The results of this study showed that PTZ-induced seizure threshold in control mice was  $35.86 \pm 1.67$  mg/kg and chamomile hydroalcoholic extract significantly increased the PTZ seizure threshold ( $P < 0.0001$ ), while seizure threshold in the cisplatin group significantly decreased ( $P < 0.0001$ ). Moreover, simultaneous use of *Matricaria recutita* extract and cisplatin caused significant increase of seizure threshold ( $P < 0.0001$ ) in cisplatin taking group.

**Conclusion:** Considering the existence of several types of antioxidants and flavonoids in *Matricaria recutita* that have antioxidant and anticonvulsant effects, the plant can be used to reduce the neuropathic effects of cisplatin.

**Keywords:** *Matricaria recutita*, Cisplatin, Pentylenetetrazole, Seizure, Mice

\* Corresponding Author.

Email: dr.namvaran@gmail.com

Tel: 0098 914 413 7358

Fax: 0098 411 542 4368

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Autumn, 2011; Vol. 15, No 3, Pages 188-193

Please cite this article as: Namvaran-Abbas-Abad A, Khayat-Nouri MH. Interactions between *Matricaria recutita* and cisplatin on PTZ-induced seizure threshold in mice. *Feyz* 2011; 15(3): 188-93.

# بررسی اثرات متقابل گیاه بابونه (*Matricaria recutita*) و سیس پلاتین ترازوول در موش سوری ناشی از پنتیلن ترازوول

علی ناموران عباس آباد<sup>\*</sup>، میر هادی خیاط نوری<sup>۲</sup>

## خلاصه

**سابقه و هدف:** مطالعات نشان داده است که گیاه بابونه حاوی مقدار قابل توجهی از اسیدهای آمینه آزاد و فلاونوئیدها است. بررسی‌ها نشان می‌دهد سیس پلاتین دارای اثرات نوروپاتیک در انسان و مدل‌های مختلف حیوانی است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات متقابل عصاره هیدروالکلی گلهای بابونه و سیس پلاتین، با استفاده از روش استاندارد ایجاد تشنج شیمیایی، توسط پنتیلن ترازوول (PTZ) در موش سوری می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی از تعداد ۳۲ سر موش سوری نر که به طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی تقسیم شدند، استفاده گردید. برای انجام آزمایش در گروه اول سالین نرمال، گروه دوم عصاره هیدروالکلی بابونه (۲۰۰mg/kg) به صورت داخل صفاقی، گروه سوم سیس پلاتین (۲ mg/kg) به صورت داخل وریدی، و در گروه چهارم عصاره هیدروالکلی بابونه به همراه سیس پلاتین، مورد استفاده قرار گرفته و متعاقب آن آستانه تشنج برای هر گروه تعیین گردید.

**نتایج:** نتایج نشان داد، آستانه تشنج ناشی از PTZ در موش‌های سوری گروه کنترل  $35/86 \pm 1/17$  میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بوده و عصاره هیدروالکلی بابونه به صورت معنی دار ( $P < 0.0001$ ) آنرا افزایش داده و بر عکس آستانه تشنج توسط سیس پلاتین به صورت معنی دار ( $P < 0.0001$ ) کاهش یافت. همچنین، مصرف هم‌زمان عصاره بابونه و سیس پلاتین باعث افزایش معنی دار ( $P < 0.0001$ ) آستانه تشنج ناشی از مصرف سیس پلاتین گردید.

**نتیجه گیری:** با توجه به وجود انواع مختلفی از آنتی اکسیدان‌ها و فلاونوئیدها در گیاه بابونه که علاوه بر اثرات آنتی اکسیدانی دارای اثرات ضد تشنجی هستند می‌توان از این گیاه برای کاهش اثرات نوروپاتیک حاصل از سیس پلاتین استفاده کرد.

**واژگان کلیدی:** بابونه، سیس پلاتین، پنتیلن ترازوول، تشنج، موش سوری

— فصلنامه علمی — پژوهشی فیض، دوره پانزدهم، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۰، صفحات ۱۸۸-۱۹۳

میان مهمترین نقش بر عهده پیامبرهای عصبي گابا و گلوتامات است [۱-۳]. دارو درمانی در اغلب بیماران صرعی بر اساس طبقه‌بندی تجربی تشنجات صورت می‌گیرد. به دلیل متنوع بودن علل تشنج، داروها کمتر به صورت اختصاصی برای هر یک از علل فوق اثر می‌کنند. حدود ۱ درصد مردم دنیا مبتلا به صرع بوده و تقریباً ۱۰ درصد جمعیت، تشنج را تجربه می‌کنند. اگر چه با درمان استاندارد در ۸۰ درصد موارد می‌توان حملات تشنج را کنترل کرد، با این همه میلیون‌ها نفر صرع کنترل نشده دارند [۴]. با وجود پیشرفت‌های زیاد در عرصه علم پزشکی و داروسازی، درمان بیماران صرعی و اختلالات تشنجی همواره از چالش‌های پیش روی پژوهشکار و محققان بوده است. در سراسر جهان تحقیقات زیادی در این عرصه صورت گرفته و تا به امروز نیز ادامه دارد. امروزه در درمان صرع از ترکیباتی استفاده می‌شود که دارای سه مکانیسم اثر زیر است: تقویت جریان‌های گاباآلرژیک مهاری، کاهش جریانات تحریکی گلوتامات‌ارژیک و تعدیل جریان‌های یونی بهخصوص یون‌های سدیم، کلسیم و کلر [۵]. در برخی موارد، با عود بیماری، سمیت و آثار جانبی داروهای مصرفی افزایش یافته و بیمار نیز بایستی یک دوره درمانی طولانی مدت را طی کند [۶،۷]. بابونه

## مقدمه

تشنج که رویداد محدود عمل مغزی می‌باشد، ناشی از تخلیه غیر طبیعی نورون‌های مغزی است. علایم بالینی صرع شامل یک پدیده ناگهانی وقت غیر طبیعی از قبیل: تغییرات سطح هوشیاری، حرکتی، حسی، اتونومیک یا روانی است [۱]. تا به امروز مکانیسم صرع و عوامل مؤثر در بروز آن به طور دقیق و کامل شناسایی نشده است. علل حملات تشنج متعدد بوده و بیماری‌های گوناگون عصبی از عفونت تا تومور و ضربه مغزی را در بر می‌گیرد. حدود ۳۰ درصد تشنجات ناشی از اختلال سیستم اعصاب مرکزی است [۲]. در کل تشنجات اپی‌لپتیک در اثر به هم خوردن تعادل بین نورون‌های تحریکی و مهاری ایجاد شده و در این

<sup>۱</sup> دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، باشگاه پژوهشگران جوان، تبریز، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

\* لشکن نویسنده مسؤول؛

تبریز، خیابان مفتح، میدان شهید پور رنجبر، پلاک ۱۶

تلفن: ۰۴۱۱ ۵۴۲۴۳۶۸؛ دوچرخه‌سواری: ۰۴۱۴ ۴۱۳۷۳۵۸؛

پست الکترونیک: dr.namvaran@gmail.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۰۳/۰۳/۹۰؛ تاریخ دریافت: ۲۵/۱۱/۱۸۹

می شود که عامل آن تخریب نوروون‌های نخاعی بیان شده است [۲۴]. بنابراین با توجه به وجود مواد موثر بر اعصاب و اثرات آنتی‌اکسیدانی و مسكنی عصبی گیاه بابونه، و اثرات نوروپاتیک داروی سیس پلاتین، هدف از این مطالعه بررسی اثر ضد تشنجی این گیاه به همراه داروی سیس پلاتین می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی ۳۲ سر موش سوری نر نژاد NMRI با سن ۸ تا ۱۰ هفته و وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم از مؤسسه واکسن و سرم‌سازی رازی خربزاری شده و در اتاق با دما، نور و رطوبت ثابت نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. پتیلین ترازاول (PTZ) از شرکت Sigma-Aldrich خربزاری شده و در نرمال سالین حل گردیده و از سیس پلاتین مطالعه استفاده گردید. در این پژوهش از سرگلهای تازه و خشک شده گیاه بابونه که از شرکت دارویی اصفهان (ایران) تهیه شده بود استفاده گردید. برای این کار سرشاخه‌های گلدار خشک شده گیاه بابونه به وسیله آسیاب برقی در حد ملام پودر شد. ۵۰ گرم از پودر حاصل با ۵۰۰ میلی لیتر الکل اتیلیک ۷۰ درصد (۷۰ درصد اتانول و ۳۰ درصد آب مقطمر) مخلوط شده و پس از گذشت ۴۸ ساعت (هر ۱۲ ساعت یکبار ظرف به مدت ۵ دقیقه تکان داده شد) محتویات داخل ظرف به وسیله قیف بوخت صاف شده و در نهایت جمع آوری شد. عصاره بدست آمده توسط دستگاه تقطیر در خلاء تغليظ گردیده و سپس با قرار دادن در آون ۴۰ درجه سانتی‌گراد خشک گردید. جهت تهیه غلظت‌های مختلف، پودر خشک عصاره توزین شده و توسط سرم فیزیولوژی به فرم سوسپانسیون رقيق شد؛ به طوری که دوز مورد نظر در حجم تزریقی وجود داشته باشد. قابل ذکر است که حجم تزریق داخل صفاقی  $10\text{ ml/kg}$  وزن بدن موش بود [۲۵]. موش‌ها به صورت تصادفی در ۴ گروه تقسیم شدند. گروه اول سالین نرمال دریافت کرد. بر اساس مطالعات قبلی دوز مورد استفاده برای گروه بابونه در این مطالعه  $200\text{ mg/kg}$  از عصاره هیدرووالکلی بود، که به صورت داخل صفاقی به مدت ۴ روز تجویز، و در روز آخر عصاره ۳۰ دقیقه قبل از تست تشنج به حیوانات تزریق گردید [۲۶]. به دلیل اینکه تک دوز سیس پلاتین بعد از حدود ۴ الی ۵ روز باعث ایجاد نوروپاتی می‌گردد، در گروه سوم سیس پلاتین ( $2\text{ mg/Kg/IV}$ ) و در گروه چهارم عصاره هیدرووالکلی بابونه (هر ۲۴ ساعت) به همراه سیس پلاتین (تک دوز)، ۹۶ ساعت [۲۷] تجویز گردید. در گروه آخر نیز ۳۰ دقیقه قبل از تست تشنج عصاره هیدرووالکلی بابونه به حیوانات

یکی از گیاهان خانواده Asteraceae، علفی، یک‌ساله به ارتفاع ۲۰ الی ۳۰ سانتی‌متر است. منشا اصلی این گیاه نواحی مختلف مدیترانه بوده ولی امروزه در اروپا و نواحی معتدل آسیا به‌طور وسیعی، پراکنده‌گی پیدا نموده و حتی در آمریکا نیز گسترش یافته است. از گل‌ها خشک شده و قسمت‌های فوقانی این گیاه که در فاصله ماه‌های اردیبهشت تا مهر رشد می‌کند، به صورت خشک شده در سایه به عنوان داروی گیاهی از قبل از میلاد مسیح استفاده می‌شود. بابونه به صورت سنتی در ایران و نقاط مختلف به‌علت داشتن اثرات تب بری، تقویت سیستم ایمنی، خواب‌آوری، آرام بخشی، ضد دردی و تقویت سیستم عصبی استفاده شده [۷] و نشان داده شده است که این گیاه دارویی، اثر تضعیف کننده روی CNS دارد [۸-۱۰]. بابونه حاوی فلاونوئیدها منجمله اپی‌ژینین و لوتوولین، روغن‌های فرار مانند کامازولین و بیزابولول، سزکوئی‌ترپن، لاکتون‌ها مانند ماتریکارین، موسیلاژ شامل پلی ساکاریدها، اترهای کاپریک و نونیلیک، امپلی-فرون، فورفورول، اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب، اسیدهای فنولیک، کولین و کومارین‌ها می‌باشد [۱۱-۱۸]. عصاره بابونه به‌دلیل داشتن آپی‌ژینین می‌تواند با سیستم گاباگازیک اثرات ضد تشنجی داشته باشد؛ به این صورت که می‌تواند اثرات مشابه گابا آمینو بوتیریک اسید (GABA) داشته و با باز کردن کانال‌های کلر و هاپرپلاریزه کردن نوروون‌ها آستانه تشنج در آنها را افزایش دهد [۱۲]. تشنجات ایجاد شده به وسیله آتناگونیست گیرنده GABA، پتیلین ترازاول (PTZ)، معمولاً به عنوان مدل تشنجات عمومی شونده در جوندگان به کار برده شده و تکرار پذیری بسیار بالا و فراهم کردن زمینه‌ای برای مقایسه ترکیبات مختلف شیمیایی ضد تشنج تحت شرایط استاندارد از محسن این دارو است [۱۳]. این ماده تشنج‌زا به‌طور رقابتی گیرنده  $\text{GABA}_A$  را احتمالاً از طریق تداخل آل‌لوستیک با این گیرنده آتناگونیزه کرده و جریان یون کلراید ایجاد شده به وسیله GABA را مهار می‌کند [۱۴]. شیمی درمانی بر پایه داروهای پلاتین (مانند سیس پلاتین) درمان اصلی برای سلطان‌های کلورکتال، تخدمان، بیضه، مثانه و ریه است [۱۵-۱۶]. استفاده از این دارو به‌دلیل داشتن عوارضی همچون سمیت کبدی، سمیت گوش و سمیت عصبی محدود شده است [۱۷-۱۹]. سمیت عصبی ایجاد شده توسط این دسته از داروها به صورت یک نوروپاتی ظاهر پیدا کرده که با دوز مصرفی رابطه مستقیم دارد [۲۰-۲۱]. در تعدادی از مطالعات به اثرات تشنج زایی داروی سیس پلاتین اشاره شده و به‌نظر می‌رسد به‌دبی تجویز این دارو حالتی از آسفلالوپاتی ایجاد می‌شود که در مواردی نیز در انسان کشته بوده است [۲۲-۲۳]. در مطالعه بر روی مدل ایجاد تشنج، دانشمندان متوجه شدند تزریق سیس پلاتین به مدل قوریاغه باعث ایجاد متابوب تشنج ۳ تا ۵ هفته بعد از تزریق

## نتایج

طبق جدول شماره ۱ آستانه تشنج به دست آمده در موش-های سوری دریافت کننده نرمال سالین به عنوان گروه کنترل، برابر با  $35/86 \pm 1/67$  میلی گرم بر کیلوگرم به دست آمد. بررسی اثر حلال-ها بر آستانه تشنجات نشان داد که نرمال سالین اثر قابل توجهی بر آستانه تشنج ندارد. براساس نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه، مقایسه ترکیب گروه‌ها باهم نشان داد که از نظر آماری این مقایسه معنی دار است ( $P < 0.0001$ ). با توجه به جدول شماره ۱ نتایج نشان می‌دهد تجویز سیس پلاتین در موش‌ها باعث کاهش آستانه تشنجات ناشی از PTZ به میزان  $28/3 \pm 1/23$  شده است، که این کاهش در مقایسه با گروه کنترل معنی دار است ( $P < 0.0001$ ). همچنین، نتایج نشان می‌دهد تجویز عصاره هیدروالکلی بابونه در موش‌ها باعث افزایش آستانه تشنجات ناشی از PTZ به میزان  $56/96 \pm 2/95$  شده است، که این افزایش در مقایسه با گروه کنترل معنی دار است ( $P < 0.0001$ ). همچنان که جدول شماره ۱ نشان می‌دهد تجویز همزمان سیس پلاتین و عصاره هیدروالکلی بابونه در موش‌ها باعث افزایش آستانه تشنجات ناشی از PTZ به میزان  $46/88 \pm 1/86$  شده است، که این افزایش نیز در مقایسه با گروه سیس پلاتین معنی دار است ( $P < 0.0001$ ).

جدول شماره ۱- اثر عصاره هیدروالکلی بابونه، سیس پلاتین و تجویز همزمان عصاره هیدروالکلی بابونه و سیس پلاتین بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از PTZ در موش سوری. نتایج به صورت  $\bar{X} \pm SEM$ \* در مقایسه با  $P < 0.05$ # در مقایسه با گروه سیس پلاتین است.

گروه‌ها	کنترل	سیس پلاتین	بابونه	سیس پلاتین+بابونه
آستانه تشنج ناشی از پتیلن ترازوول (میلی گرم بر کیلوگرم)	$35/86 \pm 1/67$	$28/3 \pm 1/23$ *	$56/96 \pm 2/95$ #	$46/88 \pm 1/86$

جريان یون کلراید ناشی از GABA<sub>A</sub> شناخته شده‌اند [۲۸، ۱۳]. در مقابل داروهایی نظیر پیکروتوکسین و چندین داروی دیگر به سرکوب کردن جریان کلراید واسطه‌گری شده به وسیله GABA معروف هستند. به خوبی مشخص شده است که PTZ با عمل روی جایگاه پیکروتوکسین کمپلکس گیرنده GABA<sub>A</sub> عمل می‌کند [۱۴]. این عامل به‌فور برای ایجاد مدل‌های حیوانی تشنجات ناشی از مواد شیمیایی به کار برده می‌شود، که قابلیت زیاد تکرار پذیری این مدل و نیز فراهم کردن زمینه‌ای برای مقایسه ماهیت ضدتشنجی مواد شیمیایی مختلف تحت شرایط استاندارد از محاسن این ماده است [۱۳]. در این مطالعه، عصاره هیدروالکلی بابونه آستانه تشنجات ناشی از PTZ را افزایش داد. از آنجایی که PTZ از طریق گیرنده GABA<sub>A</sub> عمل می‌کند، افزایش آستانه تشنجات توسط عصاره هیدروالکلی بابونه ممکن است از طریق جایگاه

تجویز گردید. جهت تعیین آستانه تشنجات، موش قبل از انجام آزمایش در داخل مقید کننده قرار داده شده و محلول PTZ (۵ mg/ml) به وسیله یک لوله پلی اتیلن که از یک سو به سرنگ انسولین حاوی محلول PTZ و از سوی دیگر به سر سوزن شماره ۳۰ دندانپزشکی متصل بود، با سرعت ثابت  $0.5 \text{ ml/min}$  به داخل یکی از وریدهای کناری دم موش‌های خارج شده از داخل مقید کننده، انفوژیون شد. انفوژیون تا زمان بروز تشنجات کلونیک اندام فوقانی و به دنبال آن تشنجات کلونیک کامل بدن حیوان ادامه یافت. حداقل دوز PTZ (میلی گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن موش) لازم جهت ایجاد تشنج کلونیک به عنوان شاخص آستانه تشنجات کلونیک در نظر گرفته شد [۲۶، ۱۳]. لازم به ذکر است روش مورد استفاده در این مطالعه، جزء روش‌های استاندارد مورد تائید دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت انجام آزمایش بر روی حیوانات آزمایشگاهی است. بعد از انجام آزمایش، ابتدا داده‌ها از نظر نرمالیتی توسط آزمون اسپرینف کولموگراف بررسی شد. سپس، به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده و جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و به دنبال آن تست‌های مقایسه چند گانه توکی استفاده گردید. مقدار  $P < 0.05$  برای تعیین سطح معنی دار بودن بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

## جدول شماره ۱

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

آن تخریب نورومن‌های عصبی و ایجاد انسفالوپاتی است که باعث ایجاد تشنج در بیماران می‌شود [۲۴، ۲۷-۲۶]. بدلیل تجویز روزانه عصاره باbone در این مطالعه می‌توان انتظار داشت اثرات آتنی-اکسیدانی این گیاه بر اثرات مضرر ناشی از سیس پلاتین تاثیر گذاشته و اثرات جانبی ناشی از آن را کاسته باشد. همچنین، به این دلیل که قبل از تست تشنج از عصاره گیاه باbone استفاده شده و وجود مواد موثر بر سیستم عصبی، بهنظر می‌رسد بهطورکلی این گیاه برای کاهش علایم عصبی ناشی از سیس پلاتین مفید باشد.

### نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره هیدروالکلی باbone باعث افزایش آستانه تشنجات ناشی از PTZ در گروه سیس پلاتین می‌شود و احتمالاً سیستم ناقل عصبی مهاری گاباژریک مهم‌ترین نقش را در این اثر ضدتشنجی بر عهده دارد. البته نقش ضدتشنجی این ماده و مکانیسم‌های دخیل در آن نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.

### تشکر و قدردانی

نویسنده‌گان مقاله از همکاری بخش فارماکولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز به خصوص آقایان سید رضی بهادرینبا، مهدی هراثی و سرکار خانم فرزانه توکلی که در انجام این مطالعه نهایت همکاری را داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌کنند و آرزوی موفقیت روزافزون برای این عزیزان را دارند.

یکسان و سیستم گاباژریک انجام گیرد. محققان دیگری با مطالعات بیوشیمیایی نشان داده‌اند که عصاره عصاره هیدروالکلی باbone حاوی آپیژنین است که می‌تواند اثرات شبه بنزوپیازپینی را در گیرنده GABA داشته باشد [۱۲] و باعث افزایش فعالیت GABA در مغز شود. بهعلت اینکه GABA یک پیامبر عصبی مهاری در مغز است، باعث کاهش فعالیت سیستم اعصاب مرکزی می‌شود [۲۹]. مطالعات حاکی از آن است که اثرات ضد تشنجی عصاره باbone وابسته به دوز است [۳۰، ۲۵]. در مطالعه Arzi و همکاران بر روی اثرات باbone بر تشنج ناشی از نیکوتین، مشخص گردید این گیاه می‌تواند تشنج ناشی از نیکوتین که در واقع از طریق اختلال در انتقال گلیسین (نوروترانسمیتر مهاری در نخاع) است را مهار کند [۲۵]. در مطالعه حاضر اثرات تشنج‌زاوی حاصل از سرگروه خانواده داروهای شیمی درمانی پلاتینی یعنی سیس پلاتین را مورد بررسی قراردادیم که به عنوان داروی شیمی درمانی به مدت ۴ دهه است استفاده می‌شود. اگرچه مکانیسم اثر داروهای خانواده پلاتینی، آلکیله کردن DNA سلول‌ها است [۳۱]، ولی مکانیسم ایجاد آسیب عصبی که مهم‌ترین عامل محدود کننده مصرف این داروهای است، همچنان ناشناخته مانده است [۲۷]. نوروپاتی ایجاد شده توسط پلاتین‌ها در طول چند روز تا چند هفته از بین می‌رود، ولی به صورت متابوب در استفاده مجدد این داروها مشاهده می‌شود [۳۲]. علاوه بر این علایم حاد ایجاد شده، نوروپاتی تاخیری نیز در بیماران مشاهده می‌شود [۳۳]. ایجاد رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لبیدها به دنبال استفاده از داروی سیس پلاتین، یکی از مکانیسم‌های اصلی ایجاد نوروپاتی و به دنبال

### References:

- [1] Lott RS, McAuley JW. Seizure disorders. In: Koda Kimble MA, Young LY. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 7<sup>th</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 52-102.
- [2] Coulter DA. Epilepsy-associated plasticity in gamma-aminobutyric acid receptor expression, function, and inhibitory synaptic properties. *Int Rev Neurobiol* 2001; 45: 237-52.
- [3] Faingold CL. Emergent properties of CNS neuronal networks as targets for pharmacology: application to anticonvulsant drug action. *Prog Neurobiol* 2004; 72(1): 55-85.
- [4] Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42(6): 796-803.
- [5] Roger JP, Brain SM. Anticonvulsant drugs. In: Katzung BG. Basic and Clinical pharmacology, 8<sup>th</sup> ed. USA; 2001. p. 320-48.
- [6] Gale K. Role of GABA in the genesis of chemoconvulsant seizures. *Toxicol Lett* 1992; 64-5.
- [7] Namvaran Abbas Abad A, Nouri MHK, Gharjanie A, Tavakoli F. Effect of Matricaria chamomilla Hydroalcoholic Extract on Cisplatin-induced Neuropathy in Mice. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2011; 9(2): 126-31.
- [8] Grainger Bisset N, Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. 2<sup>nd</sup> ed. Medpharm Publishers; CRC Press. 2001. p. 322-5.
- [9] Heidari MR, Asadi-Pour A, Ghayoor M. Evaluation of analgesic and ulcerogenic effect of methanolic extract of matricaria chamomilla L. *J Qazvin Univ Med Sci* 2002; 20: 15-23. [in Persian]
- [10] Zargari A, Medicinal Plants. 7<sup>th</sup> ed. Tehran: Tehran University Publications; 1997. p. 153-60.
- [11] Tyler VE, Brady LR, Robbers JE. Pharmacognosy. 9<sup>th</sup> ed. U.S.A Lea & Febiger; 1988. p. 466-7.
- [12] Viola H, Wasowski C, Levi de Stein M,

- Wolfman C, Silveira R, Dajas F, et al. Apigenin, a component of Matricaria recutita flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med* 1995; 61(3): 213-6.
- [13] Samini M, Shafarodi H, Elahedini S. Lyndon effect on clonic seizure threshold induced by PTZ in mice. *Tehran University Medical Journal* 2005; 63 (7): 529-36. [in Persian]
- [14] Hung RQ, Bell-Horner CL, Diabas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylenetetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(3): 986-95.
- [15] Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(8): 573-84.
- [16] Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22(2): 229-37.
- [17] Bhagra A, Rao RD. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Oncol Rep* 2007; 9(4): 290-9.
- [18] Kannarkat G, Lasher EE, Schiff D. Neurologic complications of chemotherapy agents. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(6): 719-25.
- [19] Pan Y, Kao MS. Discordance of clinical symptoms and electrophysiologic findings in taxane plus platinum-induced neuropathy. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(2): 394-7.
- [20] Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: Current management and development of preventive measures. *Semin Oncol* 2002; 29(5 Suppl 15): 21-33.
- [21] Murata M, Yamaji Y, Futami H, Shimada Y, Fujita J, Hashimoto Y, et al. Peripheral neuropathy caused by cisplatin in patients with lung cancer. *Gan to Kagaku Ryoho* 1989; 16(6): 2283-8.
- [22] Highley M, Meller ST, Pinkerton CR. Seizures and cortical dysfunction following high-dose cisplatin administration in children. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20(2): 143-8.
- [23] Steeghs N, de Jongh FE, Silleveld Smitt PA, van den Bent MJ. Cisplatin-induced encephalopathy and seizures. *Anticancer Drugs* 2003; 14(6): 443-6.
- [24] Blisard KS, Harrington DA. Cisplatin-induced neurotoxicity with seizures in frogs. *Ann Neurol* 1989; 26(3): 336-41.
- [25] Arzi A, Kesmati M, Alikhani M. Preventive effect of hydroalcoholic extract of Matricaria Chamomilla on Nicotine induced convulsions in mice. *J Babol Univ Med Sci* 2004; 6(2): 12-7. [in Persian]
- [26] Homayoun H, Khavandgar S, Dehpour AR. The role of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the modulatory effects of morphine on seizure susceptibility in mice. *Epilepsia* 2002; 43(8): 797-804.
- [27] Joseph EK, Levine JD. Comparison of Oxaliplatin-and Cisplatin-Induced Painful Peripheral Neuropathy in the Rat. *J Pain* 2009; 10(5): 534-41.
- [28] Herves W, Luddens H. The diversity of GABAA receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABAA channel subtypes. *Mol Neurobiol* 1998; 18(1): 35-86.
- [29] Barnes J. Herbal therapeutics insomnia. *The Pharmaceutical Journal* 2002; 269: 219-20.
- [30] Heidari MR, Dadollahi Z, Mehrabani M, Mehrabi H, Pourzadeh-Hosseini M, Behravan E, et al. Study of antiseizure effects of Matricaria recutita extract in mice. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1171: 300-4.
- [31] Rosenberg B. Noble metal complexes in cancer chemotherapy. *Adv Exp Med Biol* 1997; 91: 129-50.
- [32] Cersosimo RJ. Oxaliplatin-associated neuropathy: a review. *Ann Pharmacother* 2005; 39(1): 128-35.
- [33] Culy CR, Clemett D, Wiseman LR. *Oxaliplatin*: A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. *Drugs* 2000; 60(4): 895-924.