

بررسی اثرات متقابل گیاه بابونه (*Matricaria recutita*) و سیس پلاتین بر آستانه تشنج ناشی از پنتیلن تترازول در موش سوری

علی ناموران عباس آباد^{*۱}، میر هادی خیاط نوری^۲

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 تترازول (PTZ) در موش سوری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از تعداد ۳۲ سر موش سوری نر که به‌طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی تقسیم شدند، استفاده گردید. برای انجام آزمایش در گروه اول سالیین نرمال، گروه دوم عصاره هیدروالکلی بابونه (۲۰۰ mg/kg) به‌صورت داخل صفاقی، گروه سوم سیس پلاتین (۲ mg/kg) به‌صورت داخل وریدی، و در گروه چهارم عصاره هیدروالکلی بابونه به‌همراه 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 $35/86 \pm 1/67$ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بوده و عصاره هیدروالکلی بابونه به‌صورت معنی‌دار ($P < 0/0001$) آن‌را افزایش داده و بر عکس آستانه تشنج توسط سیس پلاتین به‌صورت معنی‌دار ($P < 0/0001$) کاهش یافت. همچنین، مصرف هم‌زمان عصاره بابونه و سیس پلاتین باعث افزایش معنی‌دار ($P < 0/0001$) آستانه تشنج ناشی از مصرف سیس پلاتین گردید.

نتیجه‌گیری: با توجه به وجود انواع مختلفی از آنتی‌اکسیدان‌ها و فلاونوئیدها در گیاه بابونه که علاوه بر اثرات آنتی‌اکسیدانی 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 تترازول، تشنج، موش سوری

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

مقدمه

تشنج که رویداد محدود عمل مغزی می‌باشد، ناشی از تخلیه غیر طبیعی نورون‌های مغزی است. علائم بالینی صرع شامل یک پدیده ناگهانی موقت 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 به‌طور 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 مهارتی ایجاد شده و در این

میان مهمترین نقش برعهده پیامبرهای عصبی گابا و گلوتامات است [۳-۱]. دارو درمانی در اغلب بیماران صرعی بر اساس طبقه‌بندی تجربی تشنجات صورت می‌گیرد. به دلیل متنوع بودن علل تشنج، داروها کمتر به‌صورت 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 پزشکان 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 گابا آرژیک مهارتی، کاهش جریان‌های تحریکی گلوتامات آرژیک 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، ۵]. بابونه

^۱ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، باشگاه پژوهشگران جوان، تبریز، ایران
^۲ استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

* نشانی نویسنده مسوول:

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

تلفن: ۰۹۱۴ ۴۱۳۷۳۵۸ | دورنویس: ۰۴۱۱ ۵۴۲۴۳۶۸

پست الکترونیک: dr.namvaran@gmail.com

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۱/۲۵ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۰/۳/۱

می‌شود که عامل آن تخریب نورون‌های نخاعی بیان شده است [۲۴]. بنابراین با توجه به وجود مواد موثر بر اعصاب و اثرات آنتی‌اکسیدانی و مسکنی عصبی گیاه بابونه، و اثرات نوروپاتیک داروی سیس پلاتین، هدف از این مطالعه بررسی اثر ضد تشنجی این گیاه به‌همراه 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 خریداری شده و در اتاق با دما، نور و رطوبت ثابت نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. پنتیلین تترازول (PTZ) از شرکت Sigma-Aldrich خریداری شده و در نرمال سالین حل گردیده و از سیس پلاتین BEWE pharma Ges.m.b.h ساخت کشور اتریش در این 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 به‌وسیله آسیاب برقی در حد ملایم پودر شد. ۵۰ گرم از پودر حاصل با ۵۰۰ میلی‌لیتر الکل اتیلیک ۷۰ درصد (۷۰ درصد اتانول و ۳۰ درصد آب مقطر) مخلوط شده و پس از گذشت ۴۸ ساعت (هر ۱۲ ساعت یک‌بار ظرف به‌مدت ۵ دقیقه تکان داده شد) محتویات داخل ظرف به‌وسیله قیف بوختر صاف شده و در نهایت جمع‌آوری شد. عصاره به‌دست آمده توسط دستگاه تقطیر در خلاء تغلیظ گردیده و سپس با قرار دادن در آن ۴۰ درجه سانتی‌گراد خشک گردید. جهت تهیه غلظت‌های مختلف، پودر خشک عصاره توزین شده و توسط سرم فیزیولوژی به فرم سوسپانسیون رقیق شد؛ به‌طوری‌که دوز مورد نظر در حجم تزریقی وجود داشته باشد. قابل ذکر است که حجم تزریق داخل صفاقی ۱۰ ml/kg وزن بدن موش بود [۲۵]. موش‌ها به‌صورت 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 ۲۰۰ mg/kg از عصاره هیدروالکلی بود، که به‌صورت داخل صفاقی به‌مدت ۴ روز تجویز، و در روز آخر عصاره ۳۰ دقیقه قبل از تست تشنج به حیوانات تزریق گردید [۲۶]. به‌دلیل اینکه تک دوز سیس پلاتین بعد از حدود ۴ الی ۵ روز باعث ایجاد نوروپاتی می‌گردد، در گروه سوم سیس پلاتین (2 mg/Kg/IV) [۲۷] و در گروه چهارم عصاره هیدروالکلی بابونه (هر ۲۴ ساعت) به‌همراه سیس پلاتین (تک دوز)، ۹۶ ساعت [۲۷] تجویز گردید. در گروه آخر نیز ۳۰ دقیقه قبل از تست تشنج عصاره هیدروالکلی 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 معتدله آسیا به‌طور وسیعی، پراکندگی 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 به‌عنوان داروی گیاهی از قبل از میلاد مسیح استفاده می‌شود. بابونه به‌صورت سنتی در ایران و نقاط مختلف به‌علت داشتن اثرات تب‌بری، تقویت سیستم ایمنی، خواب‌آوری، آرام‌بخشی، ضد دردی و تقویت سیستم عصبی استفاده شده [۷] و نشان داده شده است که این گیاه دارویی، اثر تضعیف‌کننده روی CNS دارد [۸-۱۰]. بابونه حاوی فلاونوئیدها منجمله اپی‌ژنین و لوتولین، روغن‌های فرار مانند کامازولین و بی‌ابولول، سزکونی‌ترین، لاکتون‌ها مانند ماتریکارین، موسیلاژ شامل پلی‌ساکاریدها، اثرهای کاپریک و نونیلیک، امپلی-فرون، فورفورول، اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب، اسیدهای فنولیک، کولین و کومارین‌ها می‌باشد [۱۱، ۸]. عصاره بابونه به‌دلیل داشتن اپی‌ژنین می‌تواند با سیستم گابا‌رژیک 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 هاپیرپلاریزه کردن نورون‌ها آستانه تشنج در آنها را افزایش دهد [۱۲]. تشنجات ایجاد شده به‌وسیله آنتاگونیست گیرنده GABA، پنتیلین تترازول (PTZ)، معمولاً به‌عنوان مدل تشنجات عمومی شونده در جوندگان به‌کار برده شده و تکرار پذیری بسیار بالا و فراهم کردن زمینه‌ای برای مقایسه ترکیبات مختلف شیمیایی ضد تشنج تحت شرایط استاندارد از محاسن این دارو است [۱۳]. این ماده تشنج‌زا به‌طور رقابتی گیرنده $GABA_A$ را احتمالاً از طریق تداخل آلوستیک با این گیرنده آنتاگونیزه کرده و جریان یون کلراید ایجاد شده به‌وسیله GABA را مهار می‌کند [۱۴]. شیمی درمانی بر پایه داروهای پلاتین (مانند سیس پلاتین) درمان اصلی برای سرطان‌های کلورکتال، تخمدان، 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 به‌صورت یک نوروپاتی تظاهر پیدا کرده که با دوز مصرفی رابطه مستقیم دارد [۲۰، ۲۱]. در تعدادی از مطالعات به اثرات تشنج‌زایی داروی سیس پلاتین اشاره شده و به‌نظر می‌رسد به‌دنبال تجویز این دارو حالتی از آنسفالوپاتی ایجاد می‌شود که در مواردی نیز در انسان کشنده بوده است [۲۲، ۲۳]. در مطالعه بر روی مدل ایجاد تشنج، دانشمندان متوجه شدند تزریق سیس پلاتین به مدل قورباغه باعث ایجاد متناوب 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 سالیین به عنوان گروه کنترل، برابر با $35/86 \pm 1/67$ میلی گرم بر کیلوگرم به دست آمد. بررسی اثر حلال - ها بر آستانه تشنج نشان داد که نرمال سالیین 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 ($F(3,28)=135/19$, $P<0/0001$). با توجه به جدول شماره ۱ نتایج نشان می‌دهد تجویز سیس پلاتین در موش‌ها باعث کاهش آستانه تشنج 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 تشنج 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 تشنج ناشی از PTZ به میزان $67/88 \pm 1/86$ 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 تشنج کلونیک ناشی از PTZ در موش سوری. نتایج به صورت $\bar{X} \pm SEM$ ارائه شده است. $P<0/05$ * در مقایسه با گروه کنترل است. $P<0/05$ # در مقایسه با گروه سیس پلاتین است.

گروه‌ها	کنترل	سیس پلاتین	بابونه	سیس پلاتین+بابونه
	$35/86 \pm 1/67$	$28/3 \pm 1/23$ *	$56/96 \pm 2/95$ *	$67/88 \pm 1/86$ *#

جریان یون کلراید ناشی از GABA شناخته شده‌اند [28,13]. در مقابل داروهایی نظیر پیکروتوکسین و چندین داروی دیگر به سرکوب کردن جریان کلراید واسطه‌گری شده به وسیله GABA معروف هستند. به‌خوبی مشخص شده است که PTZ با عمل روی جایگاه پیکروتوکسین کمپلکس گیرنده GABA عمل می‌کند [14]. این عامل به‌وفور برای ایجاد مدل‌های حیوانی تشنج ناشی از مواد شیمیایی به‌کار برده می‌شود، که قابلیت زیاد تکرار پذیری این مدل و نیز فراهم کردن زمینه‌ای برای مقایسه ماهیت ضد تشنجی مواد شیمیایی مختلف تحت شرایط استاندارد از محاسن این ماده است [13]. در این مطالعه، عصاره هیدروالکلی بابونه آستانه تشنج ناشی از PTZ را افزایش داد. از آنجایی که PTZ از طریق گیرنده GABA_A عمل می‌کند، افزایش آستانه تشنج توسط عصاره هیدروالکلی بابونه ممکن است از طریق جایگاه

تجویز گردید. جهت تعیین آستانه تشنج، موش قبل از انجام آزمایش در داخل مقید کننده قرار داده شده و محلول PTZ (5 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 ml/min به داخل یکی از وریدهای کناری دم موش‌های خارج شده از داخل مقید کننده، انفوزیون شد. انفوزیون تا زمان بروز تشنج کلونیک اندام فوقانی و به دنبال آن تشنج کلونیک کامل بدن حیوان ادامه یافت. حداقل دوز PTZ (میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) لازم جهت ایجاد تشنج کلونیک به عنوان شاخص آستانه تشنج کلونیک در نظر گرفته شد [26,13]. لازم به ذکر است روش مورد استفاده در این مطالعه، جزء روش‌های استاندارد مورد تأیید دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت انجام آزمایش بر روی حیوانات آزمایشگاهی است. بعد از انجام آزمایش، ابتدا داده‌ها از نظر نرمالیتی توسط آزمون اسمیرنوف کولموگراف بررسی شد. سپس، به صورت میانگین \pm 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.

بحث

علت عمده توجه به استفاده از طب سنتی و گیاهان دارویی در کنترل بیماری‌ها این است که گیاهان دارویی از قرن‌ها پیش مورد استفاده پزشکی بوده‌اند و اثرات درمانی کم‌ضرر بودن آنها در طول سال‌های متمادی به اثبات رسیده است. در این مطالعه اثر عصاره هیدروالکلی بابونه بر آستانه تشنج ناشی از PTZ بررسی شد. گیرنده GABA_A، گیرنده ناقل عصبی مهار بر جسته در سیستم اعصاب مرکزی مهره‌داران است. هنگام فعال بودن این گیرنده، کانال کلراید گیرنده باز شده، منجر به جریان یون کلر و هایپرپلاریزاسیون عصبی می‌گردد [14]. این گیرنده دارای چندین جایگاه اتصال آلوستیک است که از طریق آن داروهای مختلف می‌توانند جریان یون کلراید ایجاد شده به وسیله GABA را تنظیم کنند. بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها به عنوان تقویت کننده‌های

آن تخریب نورون‌های عصبی و ایجاد انسفالوپاتی است که باعث ایجاد تشنج در بیماران می‌شود [۲۴-۲۷، ۲۲]. به دلیل تجویز روزانه عصاره بابونه در این مطالعه می‌توان انتظار داشت اثرات آنتی-اکسیدانی این گیاه بر اثرات مضر 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 بابونه استفاده شده و وجود مواد موثر بر سیستم عصبی، به نظر می‌رسد به‌طور کلی این گیاه برای کاهش علائم عصبی ناشی از سیس پلاتین مفید باشد.

نتیجه‌گیری

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

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همکاری بخش فارماکولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز به‌خصوص آقایان سید رضی بهاورنیا، مهدی هرائی 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.

References:

[1] Lott RS, Mcauley JW. Seizure disorders. In: Koda Kimble MA, Young LY. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 7th 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, 8th ed. USA; 2001. p. 320-48.

یکسان و سیستم گاباژیک انجام گیرد. محققان دیگری با مطالعات بیوشیمیایی نشان داده‌اند که عصاره عصاره هیدروالکلی بابونه حاوی آپی‌ژنین است که می‌تواند اثرات شبه بنزودیازپینی 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 بابونه وابسته به دوز است [۳۰، ۲۵]. در مطالعه Arzi و همکاران بر روی اثرات بابونه 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 تشنج‌زایی حاصل از سرگروه خانواده داروهای شیمی درمانی پلاتینی یعنی سیس پلاتین را مورد بررسی قرار دادیم که به‌عنوان داروی شیمی درمانی به مدت ۴ دهه است استفاده می‌شود. اگرچه مکانیسم اثر داروهای خانواده پلاتینی، آلکیل کردن DNA سلول‌ها است [۳۱]. ولی مکانیسم ایجاد آسیب عصبی که مهمترین عامل محدود کننده مصرف این داروهاست، همچنان ناشناخته مانده است [۲۷]. نوروپاتی ایجاد شده توسط پلاتین‌ها در طول چند روز تا چند هفته از بین می‌رود، ولی به‌صورت متناوب در استفاده مجدد این داروها مشاهده می‌شود [۳۲]. علاوه بر این علائم حاد ایجاد شده، نوروپاتی تاخیری نیز در بیماران مشاهده می‌شود [۳۳]. ایجاد رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدها به دنبال استفاده از داروی سیس پلاتین، یکی از مکانیسم‌های اصلی ایجاد نوروپاتی و به دنبال

[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. 2nd ed. Medpharm Publishers; CRC Press. 2001. p. 322-5.

[9] Heidari MR, Asadipour 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. 7th ed. Tehran: Tehran University Publications; 1997. p. 153-60.

[11] Tyler VE, Brady LR, Robbers JE. Pharmacognosy. 9th 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. Pentylenerazole-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, Sillevs 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 α_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] Hervers 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.