

تأثیر شیرابه صبر زرد بر تشنج ناشی از پنتیلن تترازول در موش‌های سوری نر

نسرین حیدریه^۱، مریم نجفی فرد^{۲*}، مریم خوش‌سخن^۱، معصومه نجفی فرد^۲، مریم نیک‌سخن^۲

چکیده

زمینه و هدف: صرع شایع‌ترین اختلال عصبی پس از سکته مغزی است. با وجود داروهای ضد تشنج متنوع فعلی، تحقیقات برای کشف داروهای جدید با اثربخشی بهتر و عوارض نامطلوب کمتر ادامه دارد. گیاهان دارویی با داشتن مواد متنوع طبیعی و خواص متفاوت، زمینه مناسبی برای این گونه تحقیقات هستند. این مطالعه با هدف تعیین اثر شیرابه گیاه آلوئه‌ورا بر تشنج در موش‌های سوری نر انجام شد.

روش بررسی: موش‌های کوچک آزمایشگاهی در ۲ گروه ۸ تایی شم و آزمایش قرار گرفتند. گروه شم سرم فیزیولوژی و گروه آزمایش شیرابه آلوئه‌ورا (با دوزهای ۱۵، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و نیم‌ساعت بعد پنتیلن تترازول (با دوز ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. بلافاصله پس از تزریق پنتیلن تترازول، آستانه تشنج و طول مدت تشنج ثبت گردید. داده‌ها با استفاده از واریانس یک طرفه و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی داری، $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: گروه دریافت کننده شیرابه آلوئه‌ورا (با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه شم (دریافت کننده سالین) در آستانه تشنج، افزایش معنی دار و در طول مدت تشنج، کاهش معنی داری را نشان داد ($p < 0/05$).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد شیرابه آلوئه‌ورا در پیشگیری و بهبود تشنج مؤثر است.

کلید واژه‌ها: آلوئه‌ورا؛ پنتیلن تترازول؛ تشنج؛ موش سوری.

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Heidarieh N, Najafifard M, Khoshokhan M, Najafifard M, Niksokhan M. Effect of the extract of *Aloe vera* on the pentylenetetrazol induced seizure in male mice. *Qom Univ Med Sci J* 2015;8(6):32-38. [Full Text in Persian]

^۱استادیار فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران.

^۲دانشجوی کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران.

* نویسنده مسئول مکاتبات:

مریم نجفی فرد، دانشکده علوم، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

mary_najafi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۷/۱۱

تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۱/۱۳

مقدمه

تشنج که رخداد محدود عمل مغزی است، از تخلیه غیرطبیعی نورون‌های مغزی ناشی می‌شود. علائم بالینی صرع شامل یک پدیده ناگهانی موقت غیرطبیعی 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، ضربه مغزی و التهاب را در برمی‌گیرد. حدود ۳۰٪ تشنجات، ناشی از اختلال سیستم اعصاب مرکزی است (۲). در کل، تشنجات 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 می‌باشد (۳-۱). گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA)، مهم‌ترین نوروترانسمیتر مهارتی مغز است. رسپتور گابا منجر به جریان کلر به داخل سلول شده و سبب هایپرپلاریزاسیون غشا و در نتیجه مهار سلول می‌شود. در کورتکس تعداد زیادی نورون‌های تولیدکننده گابا وجود دارد، که نقش مهمی در کنترل فعالیت صرعی نورون‌ها دارند (۴). سطح گلوتامات بلافاصله قبل از شروع تشنج افزایش یافته، درحالی‌که سطح گابا در زمان تشنج پایین است (۵، ۶). از سویی، گلوتامات به‌عنوان مهم‌ترین نوروترانسمیتر تحریکی در CNS، رسپتور NMDA را فعال می‌کند. این رسپتور بر جریان کلسیم تأثیر دارد. همچنین آنتاگونیست رسپتور NMDA دارای فعالیت ضدصرعی است. برخی از حمله‌های عصبی به‌علت تخلیه الکتریکی در بافت عصبی یا ورود یون‌های کلسیم به داخل سلول‌های عصبی اتفاق می‌افتد (۷). اسید آراشیدونیک با تولید پروستاگلاندین E2، رهایش گلوتامات را از انتهای نورون‌ها و آستروسیت‌ها تحریک می‌کند (۸). پروستاگلاندین‌ها به‌وسیله آنزیم‌های COX2 (Cyclooxygenase-2) ساخته می‌شوند که باعث افزایش رهایش گلوتامات می‌شود (۹) و از طرفی، فعال شدن آنزیم COX2 با افزایش رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو، به آپتوزیس نورون‌های گابا منجر شده که خود رهایش گلوتامات را افزایش و احتمال بروز تشنج را زیاد می‌کند (۱۰، ۱۱). امروزه، در درمان صرع از ترکیباتی استفاده می‌شود که دارای سه مکانیسم اثر به شرح زیر می‌باشند:

۱- تقویت جریان‌های گاباژژیک مهارتی؛ ۲- کاهش جریان‌ات تحریکی گلوتاماتارژیک و تعدیل جریان‌های یونی، به‌خصوص یون‌های سدیم، کلسیم و کلر (۱۲). گیاه آلوئه‌ورا (*Aloe Vera*) یا صبر زرد با نام علمی *(Aloe barbadensis) Miller* متعلق به راسته مارچوبه‌ای (*Asparagales*) و تیره سریشیان (*Asphodelaceae*) و خانواده زنبق (*Liliaceae*)، یکی از گیاهان دارویی است که از گذشته دور مورد استفاده قرار گرفته است (۱۳، ۱۴). برگ این گیاه دارای پوششی است که بافت ژله‌ای را در برگرفته و شیرابه در بافت پوششی قرار دارد. شیرابه این گیاه حاوی ترکیبات آنتی‌اکسیدانی (آلوئه امودین، اکتاپتید و آلوئوزین) و آنتراکینون‌های تلخ مزه باربالوئین (۱۵) و حاوی فلاونوئید و کومارین است (۱۶). بررسی‌های بالینی نشان داده است اجزای فعال دارویی در شیرابه آلوئه‌ورا وجود دارند. این ترکیبات فعال زیستی اثرات ضدجوش، ضدسرطان (۱۷)، مسهل قوی (۱۴)، ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدان هستند. با توجه به ترکیبات و اثرات مذکور، این مطالعه با هدف تعیین اثر شیرابه آلوئه‌ورا بر تشنجات ناشی از پنتیلن تترازول در موش‌های سوری نر انجام شد.

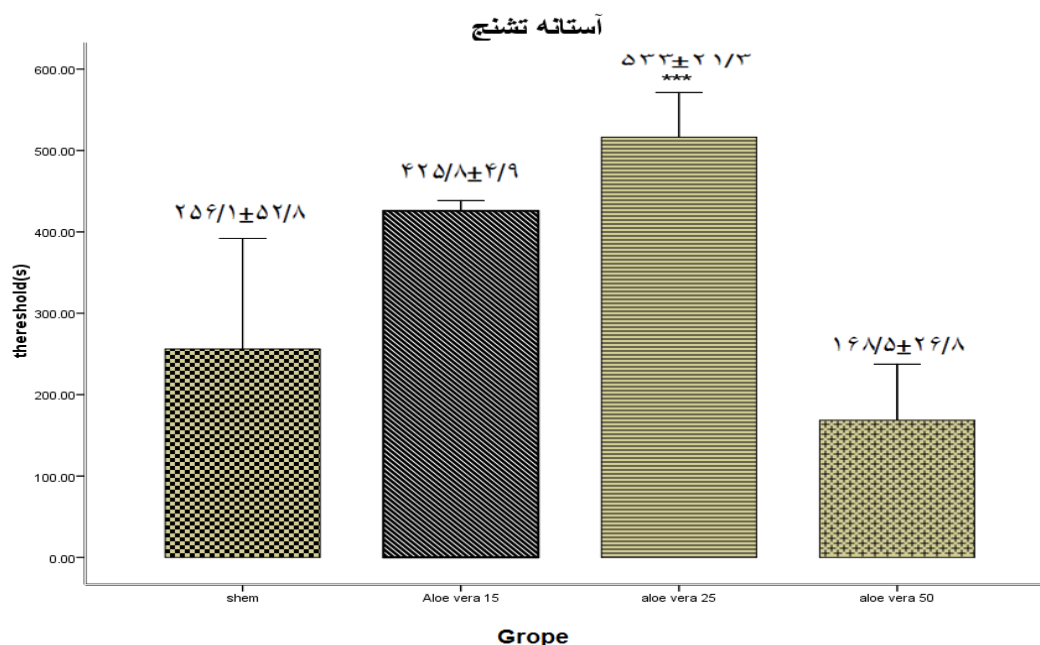
روش بررسی

در این مطالعه از موش‌های سوری نر نژاد NMRI تهیه‌شده از مرکز نگهداری حیوانات جهاد دانشگاهی قم با محدوده سنی ۶-۵ هفته و وزن ۳۰-۲۵ g استفاده شد. موش‌ها در حیوانخانه دانشگاه تحت شرایط کنترل‌شده و دقیق (دوره‌های ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، تهویه مناسب، درجه حرارت ۲۲-۱۸ درجه سانتیگراد و رطوبت نسبی ۶۰-۴۰٪) با رعایت نکات بهداشتی نگهداری شدند، همچنین در تمام مدت نگهداری بجز هنگام آزمایش، به آسانی به آب و غذا دسترسی داشتند. گروه شم حلال شیرابه (سالین ۰/۵ میلی‌لیتر) و گروه‌های آزمایشی شیرابه آلوئه‌ورا (خریداری‌شده از شرکت آنامیس کرج) را در دوزهای ۱۵، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت داخل صفاقی نیم‌ساعت قبل از پنتیلن تترازول (Pentylentetrazol, PTZ) دریافت کردند. به‌منظور القای تشنج، پنتیلن تترازول (با دوز ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌صورت درون صفاقی تزریق شد و بلافاصله بعد از تزریق پنتیلن تترازول به مدت ۲۰ دقیقه، زمان شروع علائم تشنج و

یافته‌ها

با تزریق نرمال سالین و نیم‌ساعت بعد تزریق پنتیلین تترازول (با دوز ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، طیف وسیعی از حملات تشنجی در موش بروز کرد. تزریق آلوئه‌ورا (با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) زمان شروع تشنج را نسبت به گروه شم افزایش داد، تزریق آلوئه‌ورا (با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با افزایش زمان شروع تشنج نسبت به گروه شم باعث ایجاد تأخیر در شروع تشنج ناشی از پنتیلین تترازول و اختلاف معنی‌دار شد ($p < 0.001$). همچنین تزریق آلوئه‌ورا (با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) زمان شروع تشنج را نسبت به گروه شم کاهش داد که باعث تسریع در شروع تشنج ناشی از پنتیلین تترازول شد (نمودار شماره ۱)

طول مدت تشنج ثبت گردید. مراحل تشنج شامل: ۱- انقباض عضلات صورت، گوش‌ها و یا کشیدن بدن و اندام‌های جلویی؛ ۲- تکان‌های انقباضی شوک گونه عضلانی بدون پرش؛ ۳- تکان‌های انقباضی شوک گونه عضلانی همراه با پرش؛ ۴- افتادن به پهلو با تشنج‌های کلونیک - تونیک عمومی شده؛ ۵- افتادن به پشت به همراه تشنج‌های کلونیک - تونیک عمومی شده بود. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری، $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

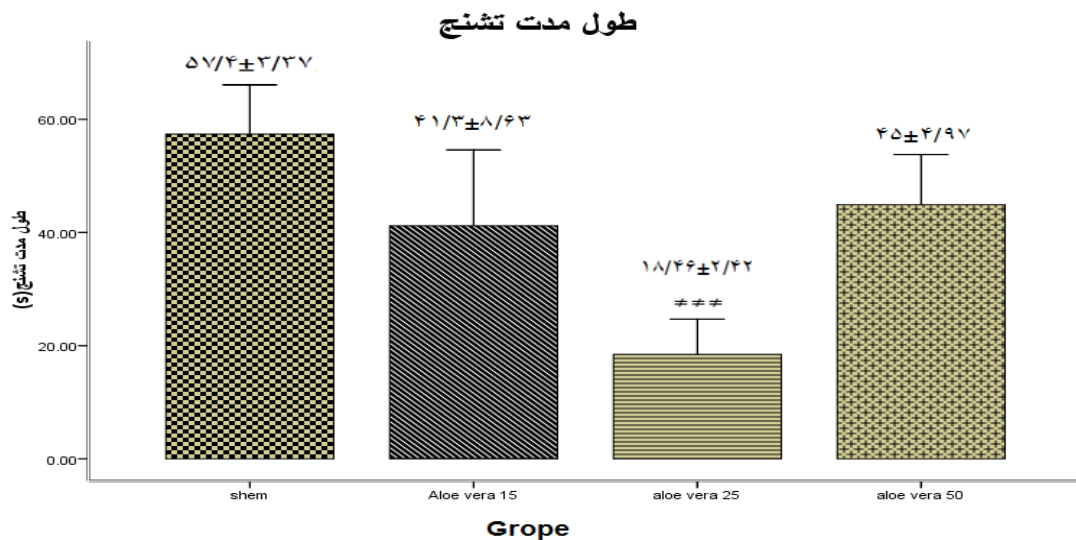


نمودار شماره ۱: اثر شیرابه آلوئه‌ورا بر شروع تشنج (آستانه) ناشی از تزریق پنتیلین تترازول (PTZ).

دوزهای مختلف شیرابه آلوئه‌ورا (با دوز ۱۵، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نیم‌ساعت قبل از تزریق پنتیلین تترازول (با دوز ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، به موش‌های سوری نر به صورت درون صفاقی تزریق شد. بلافاصله بعد از تزریق پنتیلین تترازول، طی مدت ۲۰ دقیقه زمان شروع تشنج ثبت گردید. نمودارها نشان‌دهنده میانگین \pm انحراف معیار استاندارد (Mean \pm SEM) می‌باشد $p < 0.001$

تشنج شد ($p < 0.001$). همچنین با تزریق آلوئه‌ورا (با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، طول مدت تشنج نسبت به گروه شم کاهش نشان داد (نمودار شماره ۲)

تزریق آلوئه‌ورا (با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، طول مدت تشنج را نسبت به گروه شم کاهش داد و تزریق آلوئه‌ورا (با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با کاهش طول مدت تشنج نسبت به گروه شم، باعث ایجاد تغییر معنی‌داری در طول مدت تشنج شد.



نمودار شماره ۲: اثر شیرابه آلوئه‌ورا بر طول مدت تشنج ناشی از تزریق پنتیلین تترازول (PTZ).

دوزهای مختلف شیرابه آلوئه‌ورا (با دوز ۱۵، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نیم‌ساعت قبل از تزریق پنتیلین تترازول (با دوز ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، به موش‌های سوری نر به صورت درون صفاقی تزریق شد. بلافاصله بعد از تزریق پنتیلین تترازول، طی مدت ۲۰ دقیقه طول مدت تشنج ثبت گردید.

نمودارها نشان‌دهنده میانگین \pm انحراف معیار استاندارد (Mean \pm SEM) می‌باشد ($p < 0.001$) ###

بحث

کاهش رهایش گلو تامات از انتهای نورون‌ها و آستروسیت‌ها شده و در بهبود علائم تشنج نقش دارد (۲۱). آنتراکینون‌های تلخ مزه باربالوئین، آلوئه امودین، اکتاپتید، آلوئزین و سینامیک اسید (۱۵) و سه گلوکان maloyl (به نام‌های وراسیل گلوکان A، وراسیل گلوکان B، وراسیل گلوکان C) از آلوئه‌ورا جدا شده که وراسیل گلوکان B دارای اثرات ضدالتهابی، ضد تکثیری، آنتی‌اکسیدانی و مهار Cox2 بوده و با مهار آن، پروستاگلاندین کاهش یافته که منجر به مهار تشنج می‌شود (۲۲). افزایش رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدها، یکی از مکانیسم‌های اصلی نوروپاتی و در پی آن تخریب نورون‌های عصبی و ایجاد انسفالوپاتی است که باعث ایجاد تشنج در بیماران می‌شود (۲۳).

همچنین فعال شدن سیکلو اکسیژناز ۲ باعث افزایش سنتز رادیکال‌های آزاد شده که این امر نیز منجر به استرس اکسیداتیو و آپوپتوزیس نورون‌های گابا‌ارژیک شده که در نتیجه گلو تامات به دلیل برداشته شدن اثر مهار گابا از روی نورون‌های گلو تامات ارژیک افزایش می‌یابد و این فرآیند باعث افزایش توان گلو تامات ارژیک در نورون‌ها، شبکه نورونی و در نهایت منجر به افزایش شدت تشنج می‌شود (۲۴). رادیکال‌های آزاد حاوی اکسیژن که تحت عنوان گونه‌های واکنشگر اکسیژنی نامیده می‌شوند (ROS (Reactive Oxygen Species)، مهم‌ترین

در مطالعه حاضر، شیرابه آلوئه‌ورا در دوزهای ۱۵، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نیم‌ساعت قبل از القای تشنج به وسیله PTZ به موش‌های سوری نر تزریق شد و براساس نتایج به دست آمده شیرابه آلوئه‌ورا در دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم آستانه تشنج را افزایش داد و سبب کاهش طول مدت تشنج شد. بنابراین، دوز ۲۵ به‌عنوان مؤثرترین دوز در نظر گرفته شد.

فلاونوئیدها بر روی گیرنده‌های آدنوزین، GABA و تستوسترون، جایگاه اتصال دارند (۱۸)، گزارشهایی مبنی بر تأثیر فلاونوئیدها بر جایگاه بنزودیازپینی گیرنده گابا وجود دارد که در نهایت منجر به افزایش گابا می‌شود (۱۹). از طرفی، کومارین‌های موجود در گیاه آلوئه‌ورا دارای اثرات آرام‌بخش و ضد استرس بوده که احتمالاً از طریق اثر بر گیرنده GABA_A باعث افزایش رها شدن گاما - آمینو بوتیریک اسید در قشر پری‌فرونتال می‌شوند و از آنجایی که میانجی گاما - آمینو بوتیریک اسید، نقش مهمی در مهار نورون‌های مغز دارد (۲۰)، بنابراین احتمالاً شیرابه آلوئه‌ورا از این طریق منجر به کاهش تشنج می‌شود. فلاونوئیدهای آلوئه‌ورا، مقدار ترومبوکسان A₂، B₂ و پروستاگلاندین E₂ را که موجب انقباض عروقی و تجمع پلاکتی می‌شوند، کاهش داده و از بروز سکتة قلبی می‌کاهد. از طرفی، کاهش پروستاگلاندین E₂ باعث

قطعه شدن DNA Internucleosomal (مشخصه سلول‌های تحت آپوپتوز) جلوگیری می‌کنند. فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان کلیدی (SOD، GST، tGPx و LDH) نشان می‌دهد ترکیبات شیرابه آلئوئورا می‌تواند اثر پیشگیرانه خود را از طریق آنتی‌اکسیدان تعدیل و میزان فعالیت آنزیم‌های سم‌زدا را به‌عنوان یکی از شاخص‌های تومور اعمال کند (۲۸). بنابراین، احتمال دارد اثر ضد تشنجی آلئوئورا به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی شیرابه آن باشد. کانال‌های کلسیمی از طریق تنظیم آزادسازی نوروترانسمیترها می‌توانند در ایجاد یا کنترل تشنج نقش داشته باشند. برخی از حمله‌های عصبی به‌علت تخلیه الکتریکی در بافت عصبی یا ورود یون‌های کلسیم به داخل سلول‌های عصبی اتفاق می‌افتد (۱۱). بررسی‌ها نشان می‌دهد وجود ترکیباتی از جمله Ascorbic-acid و Aloe-emodin, Chrysophanic-acid عملکرد آنتاگونیستی بر کلسیم باعث بسته شدن کانال‌های کلسیمی می‌شوند (۲۹). پس احتمالاً شیرابه آلئوئورا از طریق بسته شدن کانال‌های کلسیمی منجر به کاهش تشنج می‌شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان چنین بیان داشت شیرابه آلئوئورا در پیشگیری و بهبود از ظهور علائم تشنج ناشی از تزریق پنتیلین تترازول در موش‌های سوری نر مؤثر است که مکانیسم دقیق آن نیاز به بررسی بیشتری دارد.

رادیکال‌های آزاد بیولوژیک هستند و به دلیل آنکه رادیکال‌های آزاد، یک یا تعداد بیشتری الکترون نابرابر دارند به شدت ناپایدار می‌باشند. این رادیکال‌ها در بدن الکترون می‌گیرند و یا از دست می‌دهند و در نتیجه به سلول‌ها، پروتئین‌ها و DNA صدمه می‌زنند. استرس اکسیداتیو زمانی رخ می‌دهد که تولید مولکول‌های مضر به نام رادیکال‌های آزاد بیش از ظرفیت حفاظت‌بخشی دفاع‌های آنتی‌اکسیدانی باشد (۲۵). تحقیقات نشان داده است آلئوئ - امودین موجود در شیرابه آلئوئورا با مهار Caspase3 از تجمع ROS کاسته و می‌تواند سمیت گلوتامات را با کاهش تولید ROS در سلول‌های عصبی چشم کاهش داده و از آسیب عصبی بکاهد (۲۶). بنابراین، احتمال دارد اثر ضد تشنجی شیرابه آلئوئورا به دلیل خاصیت ضد التهابی آن باشد. آنتی‌اکسیدان‌ها ترکیباتی هستند که محصولات فعال شیمیایی را (مانند رادیکال‌های آزاد آسیب‌رسان به بدن) که در نتیجه متابولیسم تولید می‌شوند خنثی می‌کنند. مطالعات نشان می‌دهد آلئوئورا دارای ویتامین‌های A، C و E بوده که هر سه از جمله آنتی‌اکسیدان‌هایی هستند که اثر خود را از طریق کاهش سطح پراکسیداسیون لیپیدها اعمال می‌کنند (۲۷). سه آنتی‌اکسیدان مشتق از Anthraquinones، همچنین Octapeptide - N مشتق‌شده از Verectin و مولکول فعال بیولوژیکی کشف شده است که می‌تواند در برابر لوسمی میلوئیدی حاد (AML) و لوسمی لمفوسیت حاد (ALL) سلول‌های سرطانی مقابله کند که در شدت‌های مختلف از قطعه

References:

1. Lotts JWM. 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. Hafeziyeh K. Seizure Medication. The Mechanism of action of drugs, drug interactions and side effects. [MS Thesis]. Tehran University of Medical Sciences, Iran; 1995. [Text in Persian]
5. Ghosh MN. Fundamentals of experimental pharmacology. Hilton & Company; 1984:33.

6. Smitt GB, Olsen RW. Functional domains of GABAA receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16(5):162-8.
7. Meyer FB, Anderson RE, Sundt TM Jr. Anticonvulsant effect of Dihydropyridine Ca² antagonists in electrocortical shock seizure. *Epilepsia* 1990;31(1):68-74.
8. Takemiya T, Suzuki K, Sugiura H, Yasuda S, Yamagata K, Kawakami Y, et al. Inducible brain COX-2 Facilitates. The recurrence of hippocampal seizure in mouse rapid kindling. *Prostaglandins other Lipide Mediat* 2003;71(3-4):205-16.
9. Dickie BG, Annals SJ, Davie JA. Effect of cyclooxygenase inhibition upon glutamate release from rat cerebellum. *Neuroreport* 1994;5(4):393-6.
10. Chapman AG, Faingold CL, Hart GP, Bowker HM, Meldrum BS. Brain regional amino acid levels in seizure susceptible rats: Changes related to sound-induced seizures. *Neurochem Int* 1986;8(2):273-9.
11. Kanapp DJ, Crews FT. Induction of Cyclooxygenase-2 in brain during acute and chronic ethanol treatment and ethanol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23(4):633-42.
12. Roger JP, Masters S. Anticonvulsant drugs. In: Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. USA: McGraw-Hill Medical; 2001. p. 320-48. (Vol 8)
13. Sampedro MC, Artola RL, Murature M, Murature D, Ditamo Y, Roth GA, et al. Mannan from aloe saponaria inhibits tumoral cell activation and proliferation. *Int Immunopharmacol* 2004;4(3):411-8.
14. Tanaka M, Misawa E, Ito Y, Habara N, Nomaguchi K, Yamada M, Toida T, et al. Identification of five phytosterols from aloe vera gel as antidiabetic compounds. *Biol Pharm Bull* 2006;29(7):1418-22.
15. Mehrabian S, Majd A, Kheiri A. Antimutagenicity and anticarcinogenic effects of gel and latex extracts of Aloe vera cultivated: A comparative study in two cities, Iran. *Tehran Univ Med J* 2012;69(12):768-74. [Full Text in Persian]
16. Roger JP, Brain SM. Anticonvulsant drugs. In: Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001. p. 320-48. (Vol 8)
17. Senzolo M, Sartori T, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012;32(6):919-27.
18. Spencer JP, Vauzour D, Rendeiro C. Flavonoids and cognition: The molecular mechanism underlying their behavioural effect. *Arch Biochem Biophys* 2009;492(1-2):1-9.
19. Kahnberg P, Lager E, Rosenberg C, Schougaard J, Camet L, Sterner O, et al. Refinement and evaluation of a pharmacophore model for flavone derivatives binding to the benzodiazepine site of the Gaba (a) receptor. *J Med Chem* 2002;45(19):4188-201.
20. Silva Brum LF, Emanuelli T, Souza DO, Elisabetsky E. Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. *Neurochem Res* 2001;26(3):191-4.
21. Hutter J, Salman M, Stavinoha WB, Satsangi N, Williams RF, Streeper RT, et al. Anti-inflammatory C-Glucosyl chromone from aloe barbadensis. *J Nat Prod* 1996;59(5):541-3.
22. Esua MF, Rauwald JW. Novel bioactive maloyl glucans from Aloe vera gel: Isolation, structure elucidation and in vitro bioassays. *Carbohydr Res* 2006;341(3):355-64.
23. Joseph EK, Levine JD. Comparison of oxaliplatin - and cisplatin induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J Pain* 2009 May; 10(5):534-41.
24. Heida J, Moshé SL, Pittman QJ. The role of interleukin-1B in febrile seizures. *Brain Dev* 2009;31(5):388-93.

25. Lans C, Georges K, Brown G. Non-Experimental validation of ethnoveterinary plants and indigenous knowledge used for backyard pigs and chickens in Trinidad and Tobago. *Trop Anim Health Prod* 2007;39:375-85.
26. Rajasekaran S, Ravi K, Sivagnanam K, Subramanian S. Beneficial effects of Aloe vera leaf gel extract on lipid profile status in rats with streptozotocin diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33(3):232-7.
27. Pillai SC, Namboori P, Kumar N, Gopal K, Kumar A, Bharath P. Investigating multi target drug action of Aloe vera using computational analysis. *Emerging trends and applications in computer science (NCETACS), 2011 2nd National Conference On: IEEE; 2011. p. 1-4.*
28. El-Shemy HA, Aboul-Soud MA, Nassr-Allah AA, Aboul-Enein KM, Kabash A, Yagi A. Antitumor properties and modulation of antioxidant enzymes activity by Aloe vera leaf active principles isolated via supercritical carbon dioxide extraction. *Curr Med Chem* 2010;17(2):129-38.
29. Wolniak S, Hepler PK, Jackson WT. Ionic changes in the mitotic apparatus at the metaphase/anaphase transition. *J Cell Biol* 1983;96(3):598-605.