Original Article

The effect of indomethacin on pentylenetetrazole-induced kindling in male rats

Daghigh F[1,2], Noureddini M[1], Takhtefirouzeh M[2], Heydari A[1*]

1- Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
2- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received May 25, 2014; Accepted July 6, 2014

Abstract:

Background: Cyclooxygenase, the rate-limiting enzyme in prostaglandin synthesis, exists as two isoforms, cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Previous studies have shown the protective effect of cyclooxygenase enzyme in the development of convulsion. However, the involvement of Cyclooxygenase-1 in the pathogenesis of epilepsy has not well known. The present study was designed to explore whether indomethacin (a nonspecific COX inhibitor) can affect pentylenetetrazole (PTZ)-induced kindling in rats.
Materials and Methods: Kindling, as a chronic model of epilepsy, was inducted by the intraperitoneal injection of PTZ (37.5 mg/kg) every 48 hours (13 times) in all groups. In the pre-treatment groups, intraperitoneal injection of indomethacin (2.5, 5, 10 mg/kg) was done 20 min before each PTZ injection. In sham group, tween (20%) was used as a solvent.
Results: Repeated injections of PTZ after 13 sessions significantly induced the kindling in the control group. In pre-treatment groups, indomethacin (2.5, 5, 10 mg/kg) significantly decreased PTZ-induced mean kindling scores.
Conclusion: The finding that the indomethacin can partially reverse the kindling mean scores in rat indicates the involvement of cycloogygenase-1 isoform. It seems that cycloogygenase-1 inhibitors could be a useful choice for the treatment of epilepsy.

Keywords: Kindling, Cyclooxygenase, Indomethacin, Pentylenetetrazole

* **Corresponding Author.**
Email: heydariazh@kaums.ac.ir
Tel: 0098 31 556 21157
Fax: 0098 31 556 21157

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences October, 2014; Vol. 18, No 4, Pages 286-291

Please cite this article as: Daghigh F, Noureddini M, Takhtefirouzeh M, Heydari A. The effect of indomethacin on pentylenetetrazole-induced kindling in male rats. ***Feyz*** 2014; 18(4): 286-91.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-17]

اثر ایندومتاسین بر کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول در موش صحرایی نر

فائزه دقیق [۱و۲]، مهدی نورالدینی [۳]، مهدی تخت فیروزه [۴]، اژدر حیدری [۵*]

خلاصه:

سابقه و هدف: سیکلو اکسیژناز آنزیم محدودکننده سرعت تولید پروستاگلاندین‌ها است و به دو ایزوفرم سیکلو اکسیژناز-۱ و سیکلو اکسیژناز-۲ وجود دارد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند سیکلو اکسیژناز نقش مهمی در پیشرفت صرع دارد. با این‌حال دخالت سیکلو اکسیژناز-۱ در بیماری‌زایی صرع کاملا شناخته شده نیست. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر ایندومتاسین (مهارکننده غیر اختصاصی سیکلو اکسیژناز) بر کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول در موش‌های صحرایی طراحی گردید.

مواد و روش‌ها: کیندلینگ که یک مدل مزمن صرع است با تزریق داخل صفاقی پنتیلن تترازول (۳۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) هر ۴۸ ساعت یک‌بار در تمامی گروه‌ها به تعداد ۱۳ بار ایجاد شد. در گروه‌های پیش درمان، تزریق داخل صفاقی ایندومتاسین (۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیست دقیقه قبل از هر جلسه تزریق پنتیلن تترازول انجام گرفت. در گروه شاهد توئین ۲۰ به‌عنوان حلال استفاده شد.

نتایج: تزریق مکرر پنتیلن تترازول پس از ۱۳ جلسه سبب القاء کیندلینگ در حیوانات گروه کنترل شد. پیش درمان با ایندومتاسین (۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نمرات کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول را به‌صورت معنی‌داری کاهش داد.

نتیجه‌گیری: ایندومتاسین به‌طور نسبی میانگین نمرات کیندلینگ را در موش‌های صحرایی کاهش داد که بیان‌گر دخالت آنزیم سیکلواکسیژناز در ایجاد تشنج است. به‌نظر می‌رسد مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز می‌توانند یک انتخاب مناسب جهت درمان صرع باشند.

واژگان کلیدی: کیندلینگ، سیکلو اکسیژناز، ایندومتاسین، پنتیلن تترازول

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۳، صفحات ۲۹۱-۲۸۶

مقدمه

صرع از لحاظ شیوع سومین اختلال مزمن عصبی است که حدود ۱ درصد جمعیت جهان به آن مبتلا هستند [۱]. صرع با وقوع تشنجات مکرر و حمله‌ای همراه با علائم پیچیده ناشی از اختلال گسترده عملکرد مغزی مشخص می‌شود [۱]. با وجود تحقیقات گسترده بر روی مکانیسم‌های تشنج و صرع، بیشتر درمان‌ها علامتی بوده و کمتر به رویکردهای مکانیسم گرا توجه شده است. به‌علاوه، در حدود یک سوم از بیماران مبتلا به صرع تشنج مقاوم به درمان دارند که به داروهای ضد تشنج جواب نمی‌دهند [۲].

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[۳] دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[۴] دانشجوی کارشناسی بهداشت محیط، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[۵] استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

*** نشانی نویسنده مسئول:**

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی

تلفن: ۰۳۱ ۵۵۶۲۱۱۵۷ **دورنویس:** ۰۳۱ ۵۵۶۲۱۱۵۷

پست الکترونیک: heydariazh@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۳/۳/۴ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۳/۴/۱۵

بنابراین درمان این بیماری تنها به استفاده از داروهای ضد تشنج رایج محدود نشده و لزوم مطالعات بیشتر جهت بررسی مکانیسم‌های پایه این اختلال در جهت کاهش شیوع، یافتن درمان قطعی و یا ممانعت از ایجاد عوارض آن ضروری به‌نظر می‌رسد. کیندلینگ مدل مزمنی از صرع است که به دو شکل الکتریکی و شیمیائی ایجاد می‌گردد. در کیندلینگ شیمیایی، کابرد مکرر غلظت زیر آستانه تشنج از یک محرک سیستم عصبی مرکزی نظیر پنتیلن تترازول (مسدودکننده کانال گیرنده گابا A)، سبب تشدید پیش‌رونده فعالیت تشنجی در حیوان می‌شود [۳]. کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول که مدل تائید شده‌ای از صرع است، در بسیاری از جنبه‌ها با کیندلینگ الکتریکی سیستم لیمبیک مشابهت دارد، اما به‌طور عمده بخش نئوکورتکس مغز را درگیر می‌کند و در نهایت منجر به تشنجاتی شبیه به صرع عمومی می‌شود [۴]. آنزیم سیکلو-اکسیژناز آنزیم کلیدی در تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستا-گلاندین‌ها است که به دو ایزوفرم سیکلو اکسیژناز-۱ (COX-1) و سیکلو اکسیژناز-۲ (COX-2) وجود دارد [۵]. ایزوفرم COX-1 به‌صورت خودبه‌خودی بیان شده و در اعمال طبیعی سلول‌ها نقش داشته و ایزوفرم COX-2 که در شرایط طبیعی بیان آن در نورون‌های مغزی بیشتر از COX-1 است، به شکل قابل القاء بوده و افزایش بیان آن در اختلالات عصبی گوناگون گزارش شده است

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-17]

[۶]. نتایج مطالعات اخیر نشان می‌دهند که پروستاگلاندین‌ها نقش مهمی در تشنج دارند [۷]. تاثیر ایزوآنزیم های COX در تخریب نورونهای مغزی به اثبات رسیده است، به‌طوری‌که بنظر می رسد القاء COX-2 مسئول تشنج بعد از تزریق پنتیلن تترازول به حیوان باشد و در مقابل COX-1 بیشتر نقش محافظتی را در مغز به عهده داشته باشد [۸]. با این‌حال یافته‌های متناقضی در این مورد وجود دارد؛ به‌طوری‌که برخی مطالعات اثرات تشنج‌زا و دیگر مطالعات اثر ضد تشنج پروستاگلاندین‌ها را نشان داده‌اند. برای مثال افزایش بیان COX-2 در نورون‌های هیپوکامپ و افزایش فوری در غلظت پروستاگلاندین‌ها متعاقب کیندلینگ سریع گزارش شده است [۹]. افزایش پروستاگلاندین‌ها به‌خصوص پروستاگلاندین E_2 با اثر تحریکی بر قشر مغز سبب رهایش گلوتامات از پایانه‌های عصبی و آستروسیت‌ها می‌شود [۱۰]. مهار ایزوفرم‌های COX می‌تواند مکانیسم حفاظتی بالقوه‌ای در بهبود کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول و هم‌چنین درمان صرع در انسان داشته باشند. در یک مطالعه ناپروکسن که مهارگر غیر اختصاصی COX است، اثر حفاظتی در برابر کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول در موش سوری نشان داد [۱۱]. در مطالعه دیگر آسپرین تشنج ناشی از پیلوکارپین در موش‌های صحرایی را تخفیف داده و از کاهش نورون‌ها در هیپوکامپ جلوگیری نمود [۱۲]. هم‌چنین، گزارش شده است که متعاقب کیندلینگ تغییر معنی‌داری در بیان پروتئین COX-1 در هیپوکامپ به‌وجود نمی‌آید [۱۳]. به‌علاوه، بیان شده است که وارلیل سالیسیلات به‌عنوان مهار کننده اختصاصی COX-1 تشنج ناشی از پنتیلن تترازول را افزاش داد [۱۴]. در مجموع بیشتر مطالعات بر نقش ایزوفرم COX-2 متعاقب فعالیت تشنجی متمرکز شده و کمتر به نقش ایزوفرم COX-1 توجه شده است. به‌همین جهت این مطالعه به‌منظور بررسی نقش ایندومتاسین که مهار کننده غیر اختصاصی COX است (با اثر بخشی بیشتر بر ایزوآنزیم COX-1) متعاقب کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

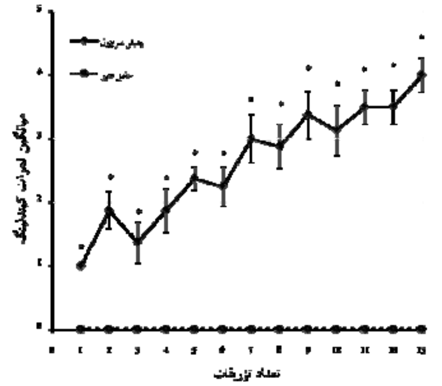
برای انجام این مطالعه موش‌های صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم انتخاب شدند. حیوانات در دمای مناسب حیوانخانه و شرایط تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته، با دسترسی آسان به آب و غذا نگهداری شدند. موش‌ها به شکل تصادفی به پنج گروه (n=۸). شامل گروه کنترل که تنها PTZ دریافت می‌کرد، گروه حامل دارو که از توئین ۲۰ به‌عنوان حلال دارو استفاده شد و سه گروه آزمایشی که به‌ترتیب مقادیر ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ایندومتاسین را بیست دقیقه قبل از تزریق پنتیلن تترازول دریافت می‌کردند، تقسیم شدند. داروی پنتیلن تترازول از شرکت سیگما خریداری شد. در این مطالعه از کیندلینگ شیمیایی برای القا تشنج در موش‌های صحرایی نر بهره گرفته شد. به‌منظور ایجاد کیندلینگ، پنتیلن تترازول با غلظت ۳۷/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن حیوان و هر ۴۸ ساعت یک‌بار به شکل داخل صفاقی تزریق شد و تزریقات حداقل ۱۳ بار در هر حیوان انجام گرفت. رفتار حیوان در طی بیست دقیقه بعد از تزریق پنتیلن تترازول زیر نظر گرفته شد و پاسخ‌های تشنجی حیوان تشنج به‌صورت مرحله صفر (عدم پاسخ)، مرحله اول (تکانه در صورت و گوش‌ها)، مرحله دوم (موج انقباضی در بدن حیوان)، مرحله سوم (پرش‌های میوکلونیک و ایستادن روی دو پا)، مرحله چهارم (افتادن حیوان به پهلو، دویدن و جهیدن آشفته) و مرحله پنجم (تشنجات عمومی تونیک- کلونیک) نمره‌دهی شد. تزریق پنتیلن تترازول زمانی خاتمه می‌یافت که حیوانات حداقل سه بار مرحله چهارم یا پنجم تشنج را نشان می‌دادند. مرحله حمله‌ای که حیوان پس از هر بار تزریق پنتیلن تترازول نشان می‌داد، مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان به مرحله دوم تشنج برسد و مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان به مرحله پنجم تشنج برسد، متغیرهای مورد نظر این تحقیق بودند. در برخی از حیوانات تنها مرحله اول یا دوم تشنج مشاهده می‌شد؛ بنابراین مدت زمان رسیدن به مرحله پنجم به بی‌نهایت می‌رسید و به همین جهت برای تجزیه و تحلیل چنین داده‌هایی، از معکوس این متغیرها (یک تقسیم بر ثانیه) استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون کروسکال والیس و آنالیز واریانس یک طرفه و متعاقب آن آزمون دانت استفاده شد و P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد [۱۵].

نتایج

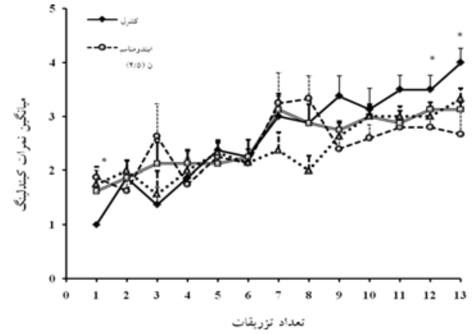
میانگین نمرات کیندلینگ گروه دریافت کننده پنتیلن تترازول در جلسه سیزدهم به ۰/۱۸±۴ رسید (نمودار شماره ۱) و با توجه به عدم مشاهده علائم تشنج در گروه حامل دارو، اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه مشاهده شد (P<۰/۰۵). میانگین نمرات کیندلینگ در بار اول و دوازدهم و سیزدهم تزریق تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشت (P<۰/۰۵). در پایان جلسه سیزدهم میانگین نمرات کیندلینگ در گروه‌های پیش درمان ایندو-متاسین با دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازاء کیلوگرم وزن حیوان به‌ترتیب ۰/۴۰±۲/۶۷، ۰/۱۲±۳/۱۳ و ۰/۲۸±۳/۳۳ بود و اختلاف معنی‌داری بین میانگین نمرات کیندلینگ هر سه گروه با

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-17]

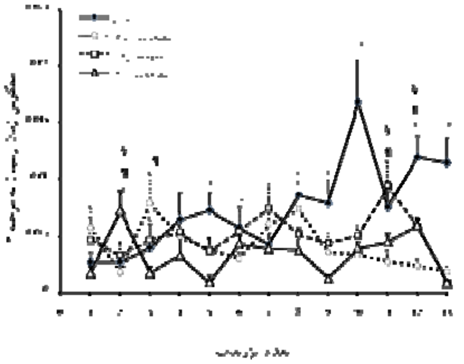
میانگین نمرات کیندلینگ گروه کنترل مشاهده شد (نمودار شماره ۲). مقایسه معکوس مدت زمان لازم برای رسیدن به مرحله دوم تشنج در گروه‌های دریافت‌کننده پنتیلن تترازول و در گروه‌های پیش درمان ایندومتاسین با دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازاء کیلوگرم وزن حیوان به‌ترتیب ۰/۰۰۲۲±۰/۰۱۱۵، ۰/۰۰۰۵± ۰/۰۰۱۸، ۰/۰۰۰۸± و ۰/۰۰۰۸± بود و اختلاف معنی‌داری بین گروه دریافت‌کننده پنتیلن تترازول با هر سه گروه دریافت‌کننده ایندومتاسین مشاهده شد (نمودار شماره ۳).



شکل شماره ۱- پیشرفت میانگین نمرات کیندلینگ در گروه دریافت‌کننده پنتیلن تترازول (۳۷/۵ mg/kg, i.p).



شکل شماره ۲- مقایسه میانگین نمرات کیندلینگ در گروه‌های کنترل و دریافت کننده ایندومتاسین (P<۰/۰۵).



شکل شماره ۳- مقایسه معکوس زمان رسیدن به مرحله دوم در گروه‌های ایندومتاسین و کنترل (P<۰/۰۵).

بحث

کیندلینگ مدل مزمن ایجاد تشنج در حیوانات آزمایشگاهی است. تزریق دوزهای تکرار شونده و زیر آستانه پنتیلن تترازول (مهارکننده کانال کلری گیرنده گابا A) منجر به ایجاد تشنجات عمومی در حیوان می‌گردد [۱۶]. در مطالعه حاضر نیز تزریق PTZ با دوز ۳۷/۵ میلی‌گرم با ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان هر ۴۸ ساعت یک‌بار تا سیزده جلسه سبب افزایش میانگین نمرات کیندلینگ موش‌های گروه کنترل شد (نمودار شماره ۱). پیش درمان با دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ایندومتاسین به‌صورت نسبی میانگین نمرات کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول را کاهش داد (نمودار شماره ۲) و منجر به طولانی شدن مدت زمان رسیدن به مرحله دوم تشنج شد (نمودار شماره ۳) که بیانگر دخالت COX-1 است. آنزیم COX-1 به‌صورت طبیعی در مغز بیان می‌شود و مهارکننده‌های غیر اختصاصی COX نظیر ناپروکسن و ایندومتاسین تمایل بیشتری به مهار COX-1 دارند [۱۷]. از آنجا که ایندومتاسین در بازگرداندن تشنجات ناشی از پنتیلن تترازول موثر بود، این احتمال می رود که COX-1 در این مدل صرع دخیل باشد. مطالعه حاضر در تائید مطالعاتی است که نقش پروستاگلاندین‌ها را در صرع گزارش کرده‌اند. برای مثال در مطالعه Dhir و همکاران، ناپروکسن تشنج ناشی از پنتیلن تترازول را کاهش داد [۱۲]. هم‌چنین SC-560 به‌عنوان مهارکننده اختصاصی Cox-1 و ایندومتاسین به‌عنوان مهارکننده غیر اختصاصی COX نمرات تشنج ناشی از پنتیلن تترازول را کاهش دادند [۶]. در یک مطالعه دیگر تزریق ایندومتاسین بیست دقیقه قبل از تزریق پنتیلن تترازول به‌صورت وابسته به دوز کاهش معنی‌داری در میانگین نمرات کیندلینگ ایجاد کرد [۱۸]. کتوپروفن نیز به‌عنوان مهارکننده ترجیحی COX نیز اثر تشنجی ناشی از PTZ را کاهش داد [۱۹]. با این‌حال نتایج متناقضی درباره مهارکننده‌های غیر اختصاصی COX-1 در دسترس است. به عنوان مثال در مطالعه Buisson و همکاران، وارلیل سالیسیلات (مهارکننده غیر اختصاصی COX و مهار کننده اختصاصی تر COX-1) تشنج ناشی از پنتیلن تترازول را تسهیل کرد [۲۰]. هم‌چنین در مطالعه دیگری ایندومتاسین اثرات تشنجی ناشی از کاینیک اسید را تشدید کرد [۲۱]. کاهش معنی دار میانگین نمرات کیندلینگ در روز اول پس از دریافت ایندومتاسین با دوز های ۲/۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (نمودار شماره ۲) این احتمال را مطرح می‌کند که احتمالا سطوح پایه COX-1 در بروز علائم تشنج در اولین جلسه دریافت پنتیلن تترازول دخیل است. القاء آنزیم COX-1 می‌تواند منجر به افزایش پروستاگلاندین‌ها به‌خصوص پروستاگلاندین E_2

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-17]

شود که احتمالا با افزایش رهایش گلوتامات در پایانه‌های عصبی سبب بروز تشنج می‌شود [۱۰]. از طرف دیگر فعال شدن COX سبب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود که با ایجاد استرس اکسیداتیو و افزایش آپوپتوز در نورون‌های گاباارژیک منجر به افزایش رهایش گلوتامات و تشدید حملات تشنجی می‌شود [۲۲]. در مجموع یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌کنند که مهار ایزوفرم COX-1 به‌صورت نسبی نمرات کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول را کاهش داد که می‌تواند به‌عنوان یک مکانیسم بالقوه در بهبود کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول مد نظر باشد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه ایندومتاسین به‌طور نسبی میانگین نمرات کیندلینگ در موش‌های صحرایی را کاهش داد که بیانگر دخالت ایزوآنزیم COX-1 در تشنج است. با توجه به این موضوع ایندومتاسین به‌صورت کامل نمرات کیندلینگ را کاهش نداد، به‌نظر می‌رسد سایر مکانیسم‌های دخیل در تشنج نیز می توانند تاثیر گذار باشند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دانشجویی و طرح تحقیقاتی شماره ۹۰۸۰ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان می‌باشد. لذا، نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود از آن معاونت را اعلام می‌دارند.

References:

[1] Veliskova J, Desantis KA. Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy. ***Horm Behav*** 2013; 63(2): 267-77.

[2] Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. ***Nat Rev Neurol*** 2011; 7(1): 31–40.

[3] Miyazaki T, Miyamoto O, Janjua NA, Hata T, Takahashi F, Itano T. Reactive gliosis in areas around third ventricle in association with epileptogenesis in amygdaloid-kindled rat. 2003 ***Epilepsy Res*** 56: 5–15.

[4] Davoudi M, Shojaei A, Palizvan MR, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J. Comparison between standard protocol and a novel window protocol for induction of pentylenetetrazole kindled seizures in the rat. ***Epilepsy Res*** 2013; 106(1-2): 54-63.

[5] FitzGerald GA, Patron C. The coxes, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. ***N Engl J Med*** 2001; 345(6):433-42.

[6]Tanaka S, Nakamura T, Sumitani K, Takahashi F, Konishi R, Itano T, Miyamoto O. Stage- and region-specific cyclooxygenase expression and effects of a selective COX-1 inhibitor in the mouse amygdala kindling model. ***Neurosci Res*** 2009; 65(1): 79-87.

[7] Zandieh A, Maleki F, Hajimirzabeigi A, Zandieh B, Khalilzadeh O, Dehpour AR. Anticonvulsant effect of celecoxib on pentylenetetrazole-induced convulsion: Modulation by NO pathway. ***Acta Neurobiol Exp (Wars)*** 2010; 70(4): 390-7.

[8] Shafiqh N, Malhotra S, Gandhi P. Anticonvulsant action of celecoxib (alone- and in combination with sub-threshold dose of phenytoin) in electroshock induced convulsion. ***Methods Find Exp Clan Pharmacol*** 2003; 25(2): 87-90.

[9] Takemiya T, Suzuki K, Sugiura H, Yasuda S, Yamagata K, Kawakami Y, Maru E. Inducible brain COX-2 facilitates the recurrence of hippocampal seizures in mouse rapid kindling. ***Prostaglandins Other Lipid Mediat*** 2003; 71(3-4): 205-16.

[10] Takemiya T, Matsumura K, Yamagata K. Roles of prostaglandin synthesis in excitotoxic brain diseases. ***Neurochem Int*** 2007; 51(2-4): 112-20.

[11] Ma L, Cui XL, Wang Y, Li XW, Yang F, Wei D, Jiang W. Aspirin attenuates spontaneous recurrent seizures and inhibits hippocampal neuronal loss, mossy fiber sprouting and aberrant neurogenesis following pilocarpine-induced status epilepticus in rats. ***Brain Res*** 2012; 1469: 103-13.

[12] Dhir A, Naidu PS, Kulkarni SK. Effect of naproxen, a non-selective cyclo-oxygenase inhibitor, on pentylenetetrazol-induced kindling in mice. ***Clin Exp Pharmacol Physiol*** 2005; 32(7): 574-84.

[13] Tu B, Bazan NG. Hippocampal kindling epileptogenesis up regulates neuronal cyclooxygenase-2 expression in neocortex. ***Exp Neurol*** 2003; 179(2): 167–75.

[14] Akarsu ES, Ozdayi S, Algan E, Ulupinar F. The neuronal excitability time-dependently changes after lipopolysaccharide administration in mice: possible role of cyclooxygenase-2 induction. ***Epilepsy Res*** 2006; 71(2-3): 181-7.

[15] Schröder H, Becker A, and Lo¨ssner B. Glutamate binding to brain membranes is increased in pentylenetetrazole-kindled rats. ***J Neurochem*** 1993; 60(3): 1007–11.

[16] Pavlova TV, Yakovlev AA, Stepanichev MY, Gulyaeva NV. Pentylenetetrazole kindling in rats: Is neurodegeneration associated with manifestations of convulsive activity? ***Neurosci Behav Physiol*** 2006; 36(7): 741-8.

[17]Kumari B, Kumar A, Dhir A. Protective effect of non-selective and selective COX-2-inhibitors in acute immobilization stress-induced behavioral and

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-17]

biochemical alterations. ***Pharmacol Rep*** 2007; 59(6): 699-707.

[18] Dhir A, Naidu PS, Kulkarni SK. Effect of cyclooxygenase inhibitors on pentylenetetrazole - induced convulsions: Possible mechanism of action. ***Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*** 2006; 30(8): 1478-85.

[19] Kim HG, Chung GI, Lee SH, Jung YS, Moon CH, Baik EJ. Involvement of endogenous prostaglandin F2α on kainic acid-induced seizure activity through FP receptor: The mechanism of proconvulsant effects of COX-2 inhibitors. ***Brain Res*** 2008; 1193: 153–61.

[20] Buisson A, Lakhmeche, M, Verrecchia C, Plotkine M, Boulu RG. Nitric oxide: An endogenous anticonvulsant substance. ***NeuroReport*** 1993; 444–6.

[21] Baik EJ1, Kim EJ, Lee SH, Moon C. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors aggravate kainic acid induced seizure and neuronal cell death in the hippocampus. ***Brain Res*** 1999; 843(1-2): 118-29.

[22] Kawaguchi K, Hickey RW, Rose ME, Zhu L, Chen J, Graham SH. Cyclooxygenase-2 expression is induced in rat brain after kainate-induced seizures and promotes neuronal death in CA3 hippocampus. ***Brain Res*** 2005; 1050 (1-2): 130-7.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-17]