

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

Daghig F^{1,2}, Noureddini M¹, Takhtefirouzeh M², 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 induced 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 cyclooxygenase-1 isoform. It seems that cyclooxygenase-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: Daghig F, Noureddini M, Takhtefirouzeh M, Heydari A. The effect of indomethacin on pentylenetetrazole-induced kindling in male rats. *Feyz* 2014; 18(4): 286-91.

اثر ایندومتاسین بر کیندلینگ ناشی از پتیلن ترازوول در موش صحرایی نر

۱ او، ۲ فائزه دقیق، ۳ مهدی نورالدینی، ۴ مهدی تخت فیروزه، ۵ ازدر حیدری*

خلاصه:

سابقه و هدف: سیکلو اکسیژنаз 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 این حال دخالت سیکلو اکسیژناز-۱ در بیماری‌زایی صرع کاملاً شناخته شده نیست. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر ایندومتاسین (مهارکننده غیر اختصاصی سیکلو اکسیژناز) بر کیندلینگ ناشی از پتیلن ترازوول در موش‌های صحرایی طراحی گردید.

مواد و روش‌ها: کیندلینگ که یک مدل مزمز من صرع است با تزریق داخل صفاقی پتیلن ترازوول (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 پتیلن ترازوول انجام گرفت. در گروه شاهد توئین ۲۰ به عنوان حلال استفاده شد.

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

نتیجه‌گیری: ایندومتاسین به طور نسبی میانگین نمرات کیندلینگ را در موش‌های صحرایی کاهش داد که بیان‌گر دخالت آنزیم سیکلو اکسیژناز در ایجاد تشنج است. بدنهای مهارکننده‌های سیکلو اکسیژناز می‌توانند یک انتخاب مناسب جهت درمان صرع باشند.

واژگان کلیدی: کیندلینگ، سیکلو اکسیژناز، ایندومتاسین، پتیلن ترازوول

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

بنابراین درمان این بیماری تنها به استفاده از داروهای ضد تشنج

را پیش از لحظه شروع سومن احتلال مزمن عصبی است که حدود ۱ درصد جمعیت جهان به آن مبتلا هستند [۱]. صرع با وقوع تشنجهای مکرر و حمله‌ای همراه با علامت پیچیده ناشی از احتلال گسترده عملکرد مغزی مشخص می‌شود [۱]. با وجود تحقیقات گسترده بر روی مکانیسم‌های تشنجه و صرع، بیشتر درمان‌ها عالمی بوده و کمتر به رویکردهای مکانیسم گرا توجه شده است. به علاوه، در حدود یک سوم از بیماران مبتلا به صرع تشنجه 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

* نشان نویسنده مسلم:

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

تلفن: ۰۳۱ ۵۵۶۲۱۱۵۷

پست الکترونیک: heydariazh@kaums.ac.ir

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۳/۴/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۳/۳/۴

مقدمه

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

۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم ایندومتاسین را بیست دقیقه قبل از تزریق پتیلن ترازوول دریافت می کردند، تقسیم شدند. داروی پتیلن ترازوول از شرکت سیگما خریداری شد. در این مطالعه از کیندلینگ شیمیایی برای القا تشنج در موش های صحرابی نر بهره گرفته شد. به منظور ایجاد کیندلینگ، پتیلن ترازوول با غلظت ۳۷/۵ میلی گرم 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 پتیلن ترازوول زیر نظر گرفته شد و پاسخ های تشنجی حیوان تشنج به صورت مرحله صفر (عدم پاسخ)، مرحله اول (تکانه در صورت و گوش ها)، مرحله دوم (موج انقباضی در بدن حیوان)، مرحله سوم (پرش های میوکلونیک و ایستادن روی دو پا)، مرحله چهارم (افتدادن حیوان به پهلو، دویدن و جهیدن آشفته) و مرحله پنجم (تشنجات عمومی توئینیک - کلونیک) نمره دهنی شد. تزریق پتیلن ترازوول زمانی خاتمه می یافت که حیوانات حداقل سه بار مرحله چهارم یا پنجم تشنج را نشان می دادند. مرحله حمله ای که حیوان پس از هر بار تزریق پتیلن ترازوول نشان می داد، مدت زمانی که طول می کشید تا حیوان به مرحله دوم تشنج برسد و مدت زمانی که طول می کشید تا حیوان به مرحله پنجم تشنج برسد، متغیرهای مورد نظر این تحقیق بودند. در برخی از حیوانات تنها مرحله اول یا دوم تشنج مشاهده می شد؛ بنابراین مدت زمان رسیدن به مرحله پنجم به بینیهایت می رسید و به همین جهت برای تجزیه و تحلیل چنین داده هایی، از معکوس این متغیرها (یک تقسیم بر ثانیه) استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از آزمون کروسکال والیس و آنالیز واریانس یک طرفه و متعاقب آن آزمون دانست استفاده شد و P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد [۱۵].

نتایج

میانگین نمرات کیندلینگ گروه دریافت کننده پتیلن ترازوول در جلسه سیزدهم به $4\pm0/18$ رسید (نمودار شماره ۱) و با توجه به عدم مشاهده علائم تشنج در گروه حامل دارو، اختلاف معنی داری بین این دو گروه مشاهده شد ($P<0/05$). میانگین نمرات کیندلینگ در بار اول و دوازدهم و سیزدهم تزریق تفاوت معنی داری با گروه کنترل داشت ($P<0/05$). در پایان جلسه سیزدهم میانگین نمرات کیندلینگ در گروه های پیش درمان ایندو-متاسین با دوزهای $۲/۵$ ، ۵ و ۱۰ میلی گرم به ازاء کیلوگرم وزن حیوان به ترتیب $۲/۶۷\pm0/۴۰$ ، $۲/۶۷\pm0/۱۲$ ، $۳/۱۳\pm0/۲۸$ و $۳/۳۳\pm0/۰$ بود و اختلاف معنی داری بین میانگین نمرات کیندلینگ هر سه گروه با

[۶]. نتایج مطالعات اخیر نشان می دهند که پروستاگلاندین ها نقش مهمی در تشنج دارند [۷]. تاثیر ایزوآنزیم های COX در تحریب نورونهای مغزی به اثبات رسیده است، به طوری که بنظر می رسد القاء ۲ COX مسئول تشنج بعد از تزریق پتیلن ترازوول به حیوان باشد و در مقابل ۱ COX-۱ بیشتر نقش محافظتی را در مغز به عهده داشته باشد [۸]؛ با این حال یافته های متناقضی در این مورد وجود دارد؛ به طوری که برخی مطالعات اثرات تشنج زا و دیگر مطالعات اثر ضد تشنج پروستاگلاندین ها را نشان داده اند. برای مثال افزایش بیان ۲ COX در نورونهای هیپوکامپ و افزایش فوری در غلظت پروستاگلاندین ها متعاقب کیندلینگ سریع گزارش شده است [۹]. افزایش پروستاگلاندین ها به خصوصی پروستاگلاندین E_2 با اثر تحریکی بر قشر مغز سبب رهایش گلوتامات از پایانه های عصبی و آستروسویت ها می شود [۱۰]. مهار ایزو فرم های COX می تواند مکانیسم حفاظتی بالقوه ای در بهبود کیندلینگ ناشی از پتیلن ترازوول و همچنین درمان صرع در انسان داشته باشد. در یک مطالعه ناپروکسن که مهارگر غیر اختصاصی COX است، اثر حفاظتی در برابر کیندلینگ ناشی از پتیلن ترازوول در موش سوری نشان داد [۱۱]. در مطالعه دیگر آسپرین تشنج ناشی از پیلوکارپین در موش های صحرابی را تخفیف داده و از کاهش نورون ها در هیپوکامپ جلوگیری نمود [۱۲]. همچنین، گزارش شده است که متعاقب کیندلینگ تغییر معنی داری در بیان پروتئین ۱ در هیپوکامپ به وجود نمی آید [۱۳]. به علاوه، بیان شده است که وارلیل سالیسیلات به عنوان مهار کننده اختصاصی COX-۱ تشنج ناشی از پتیلن ترازوول را افزایش داد [۱۴]. در مجموع بیشتر مطالعات بر نقش ایزو فرم ۲ COX-۲ متعاقب فعالیت تشنجی مرکز شده و کمتر به نقش ایزو فرم ۱ COX-۱ توجه شده است. به همین جهت این مطالعه به منظور بررسی نقش ایندومتاسین که مهار کننده غیر اختصاصی COX است (با اثر بخشی بیشتر بر ایزو آنزیم COX-۱) متعاقب کیندلینگ ناشی از پتیلن ترازوول طراحی گردید.

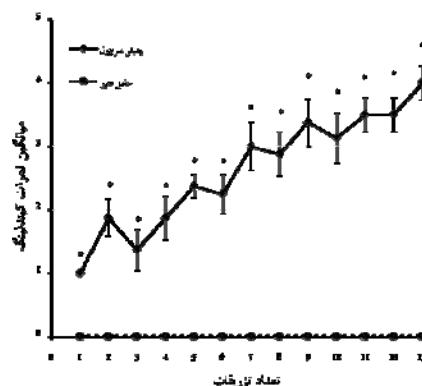
مواد و روش ها

برای انجام این مطالعه موش های صحرابی نر از نژاد ویستار با وزن $۲۰۰-۲۵۰$ گرم انتخاب شدند. حیوانات در دمای مناسب حیوانخانه و شرایط تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعه، با دسترسی آسان به آب و غذا نگهداری شدند. موش ها به شکل تصادفی به پنج گروه (n=۸). شامل گروه کنترل که تنها PTZ دریافت می کرد، گروه حامل دارو که از توتین ۲۰ به عنوان حلال دارو استفاده شد و سه گروه آزمایشی که به ترتیب مقادیر $۰/۵$ ، ۵ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم ایندومتاسین را بیست دقیقه قبل از تزریق

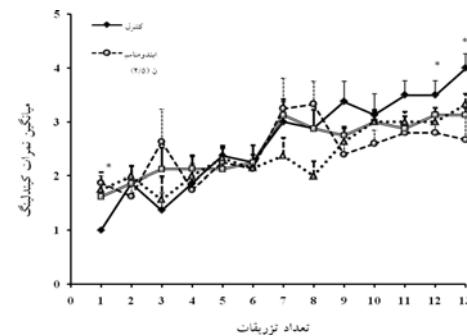
بحث

کیندلینگ مدل مزمن ایجاد تشنج در حیوانات آزمایشگاهی است. تزریق دوزهای تکرار شونده و زیر آستانه پتیلین ترازوول (مهارکننده کانال کلری گیرنده گابا A) منجر به ایجاد تشنجات عمومی در حیوان می‌گردد [۱۶]. در مطالعه حاضر نیز تزریق PTZ با دوز $37/5$ میلی‌گرم با ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان هر 48 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 به صورت نسبی میانگین نمرات کیندلینگ ناشی از پتیلین ترازوول را کاهش داد (نمودار شماره ۲) و منجر به طولانی شدن مدت زمان رسیدن به مرحله دوم تشنج شد (نمودار شماره ۳) که بیان گر دخالت COX-1 است. آنزیم COX-1 به صورت طبیعی در مغز بیان می‌شود و مهارکننده‌های غیر اختصاصی COX نظیر ناپروکسین و ایندومتاسین تمایل بیشتری به مهار COX-1 دارند [۱۷]. از آنجا که ایندومتاسین در بازگرداندن تشنجات ناشی از پتیلین ترازوول موثر بود، این احتمال می‌رود 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، ناپروکسین تشنج ناشی از پتیلین ترازوول را کاهش داد [۱۲]. همچنین SC-560 به عنوان مهارکننده غیر اختصاصی Cox-1 و ایندومتاسین به عنوان مهارکننده غیر اختصاصی COX نمرات تشنج ناشی از پتیلین ترازوول را کاهش دادند [۶]. در یک مطالعه دیگر تزریق ایندومتاسین بیست دقیقه قبل از تزریق پتیلین ترازوول به صورت وابسته به دوز کاهش معنی‌داری در میانگین نمرات کیندلینگ ایجاد کرد [۱۸]. کتوپروفن نیز به عنوان مهارکننده ترجیحی COX نیز اثر تشنجی ناشی از PTZ را کاهش داد [۱۹]. با این حال 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 مهارکننده اختصاصی تر COX-1) تشنج ناشی از پتیلین ترازوول را تسهیل کرد [۲۰]. همچنین در مطالعه دیگری ایندومتاسین اثرات تشنجی ناشی از کاینیک اسید را تشید 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 احتمالاً سطوح پایه COX-1 در برخی علائم تشنج در اولین جلسه دریافت پتیلین ترازوول دخیل است. القاء آنزیم COX-1 می‌تواند منجر به افزایش پروستاگلاندین‌ها به خصوص پروستاگلاندین E_2

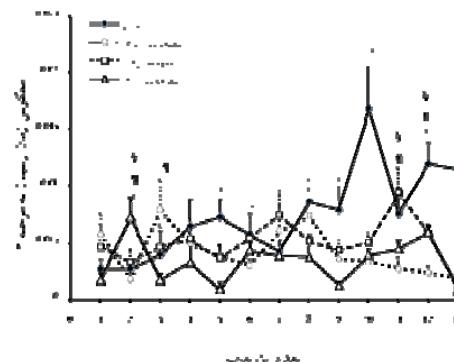
میانگین نمرات کیندلینگ گروه کنترل مشاهده شد (نمودار شماره ۲). مقایسه معکوس مدت زمان لازم برای رسیدن به مرحله دوم تشنج در گروه‌های دریافت‌کننده پتیلین ترازوول و در گروه‌های پیش درمان ایندومتاسین با دوزهای $۲/۵$ ، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازاء کیلوگرم وزن حیوان به ترتیب $۰/۰۱۱۵\pm ۰/۰۰۲۲$ ، $۰/۰۱۱۵\pm ۰/۰۰۰۵$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



شکل شماره ۱- پیشرفت میانگین نمرات کیندلینگ در گروه دریافت‌کننده پتیلین ترازوول ($37/5$ mg/kg, i.p.).



شکل شماره ۲- مقایسه میانگین نمرات کیندلینگ در گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده ایندومتاسین ($P<0/۰۵$).



شکل شماره ۳- مقایسه معکوس زمان رسیدن به مرحله دوم در گروه‌های ایندومتاسین و کنترل ($P<0/۰۵$).

کیندلینگ در موش‌های صحرایی را کاهش داد که بیان‌گر دخالت ایزوآنزیم COX-1 در تشنج است. با توجه به این موضوع ایندومتاسین به صورت کامل نمرات کیندلینگ را کاهش نداد، به نظر می‌رسد سایر مکانیسم‌های دخیل در تشنج نیز می‌توانند 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، نویسنده‌گان 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 Clin 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 pentylenetetrazole-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 Loßner 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

شود که احتمالاً 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 گابارژیک منجر به افزایش رهایش گلوتامات و تشدید حملات تشنجی می‌شود [۲۲]. در مجموع یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌کند که مهار ایزوفرم COX-1 به صورت نسبی نمرات کیندلینگ ناشی از پتیلن ترازوول را کاهش داد که می‌تواند به عنوان یک مکانیسم بالقوه در بهبود کیندلینگ ناشی از پتیلن ترازوول مد نظر باشد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه ایندومتاسین به طور نسبی میانگین نمرات

- 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 F_{2α} 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.