



Effect of intracerebroventricular injection of flunixin meglumine on PTZ-induced seizures in male rats

Soheila Garavand¹, Keyvan Keramati¹, Morteza Zendedel^{2*}, Mahin Jadidoleslami¹, Sedigheh Garavand¹

1. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University,
Damghan Branch, Damghan, Semnan, Iran

2. Section of Physiology, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine,
University of Tehran, Tehran, Iran

Received: 25 August 2009

Accepted: 10 Feb 2010

Abstract

Introduction: Flunixin Meglumine (FM) is a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), and nonselective cyclooxygenase (COX) inhibitor. Since it has been suggested that COX enzyme plays a role in seizure, this research is performed to assess the therapeutic effects that this compound might have in seizures induced by PTZ.

Methods: In this research, male wistar rats (200 ± 20 g) were given intracerebroventricular injections of saline or FM (12.5 μ g, 25 μ g and 50 μ g) in a 1 μ l volume, before intraperitoneal administration of PTZ (80 mg/kg) for induction of seizure. Then, seizure score and times of onset for every stage of seizure were recorded during 20 minutes after PTZ administration. The data were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA).

Results: injection of 25 and 50 μ g of FM significantly increased times of onset of every seizure stage compared to the control group. The group that received 50 μ g of FM did not show stage 5. On the other hand, 12.5 μ g FM group did not show any significant difference with the control group.

Conclusion: We conclude that FM has dose dependent anticonvulsive properties.

Key words: Epilepsy, Flunixin Meglumine, PTZ, COX

* Corresponding author e-mail: zendedel@ut.ac.ir
Available online at: www.phypha.ir/ppj

اثر تزریق داخل بطنی مغزی فلونیکسین مگلوامین (Flunixin Meglumine) بر تشنجات ناشی از PTZ در موش صحرایی نر

سهیلا گراوند^۱، کیوان کرامتی^۱، مرتضی زنده‌دل^{۲*}، مهین جدید الاسلامی^۱، صدیقه گراوند^۱
 ۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، دامغان
 ۲. بخش فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران
 پذیرش: ۲۱ بهمن ۸۸ در یافت: ۳ شهریور ۸۸

چکیده

مقدمه: فلونیکسین مگلوامین داروی ضد التهاب غیر استروئیدی و مهارکننده‌ی غیرانتخابی سیکلواکسیژناز می‌باشد با توجه به نقش آنزیم سیکلواکسیژناز در صرع، پژوهش حاضر به منظور ارزیابی علمی و آزمایشگاهی اثر این ترکیب بر درمان صرع ناشی از PTZ به انجام رسیده است.

روش‌ها: در این تحقیق موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (۲۰±۲۰g) قبل از تجویز داخل صفاقی پنتیلن تترازول (PTZ) (۸۰mg/kg) برای القاء تشنج، تحت تزریق داخل بطنی مغزی سالین یا فلونیکسین (۲۵μg، ۱۲/۵μg و ۵۰μg) (هر یک به حجم یک میکرولیتر) قرار گرفتند. سپس امتیاز تشنجی (Seizure Score) و زمان بروز هر یک از مراحل تشنج در مدت زمان ۲۰ دقیقه پس از تجویز PTZ ثبت گردید. یافته‌های حاصل از اندازه‌گیری مذکور با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد تزریق دو دوز ۲۵ و ۵۰ میکروگرم از فلونیکسین زمان لازم برای شروع هر یک از مراحل تشنج القا شده توسط PTZ را در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی‌داری افزایش داد ($P < 0.05$). ضمناً در گروه دریافت‌کننده دوز ۵۰ میکروگرم فلونیکسین مرحله‌ی پنجم مشاهده نگردید. در حالی‌که گروه دریافت‌کننده دوز ۱۲/۵ میکروگرم فلونیکسین اثری بر زمان لازم برای شروع هر یک از مراحل تشنج القا شده با PTZ در مقایسه با گروه کنترل نداشت ($P > 0.05$). همچنین گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای ۲۵ و ۵۰ میکروگرم فلونیکسین امتیاز تشنجی (Seizure Score) را در مقایسه با گروه کنترل بصورت معنی‌داری کاهش داد ($P < 0.05$).
نتیجه‌گیری: براساس نتایج حاصل از فلونیکسین دارای خاصیت ضد تشنجی به شکل وابسته به مقدار است.

واژه‌های کلیدی: صرع، فلونیکسین مگلوامین، پنتیلن تترازول، سیکلواکسیژناز

مقدمه

(seizures) ناگهانی، زودگذر، تکرارشونده و غیرقابل پیش‌بینی با منشأ حسی، حرکتی و اتونوم ظاهر می‌شود. این بیماری دومین اختلال شایع عصبی بعد از حمله‌های مغزی به شمار می‌رود که نزدیک به یک درصد کل جمعیت دنیا به یکی از اقسام آن مبتلا هستند [۱۶]. از علل عمده ایجاد تشنج می‌توان به عفونت، ایسکمی و ضربه مغزی اشاره کرد [۱۶، ۲۰، ۱۳] که به دنبال آن یک حالت التهایبی در سیستم اعصاب مرکزی پدیدار می‌شود که

صرع (Epilepsy) به مجموعه‌ای از اختلالات سیستم اعصاب مرکزی (CNS) گفته می‌شود که بصورت تشنجات

zendedel@ut.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

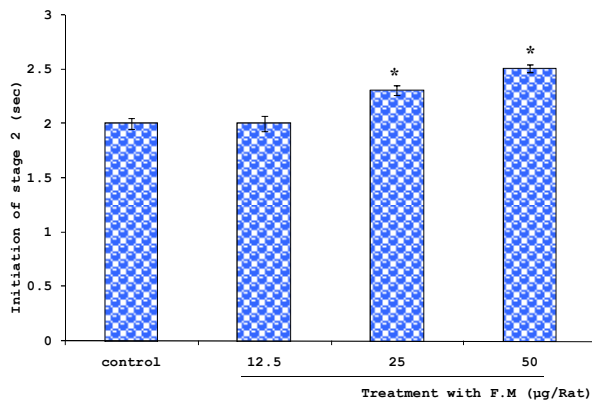
پنتیلین تترازول (ساخت شرکت دارویی سیگما، آمریکا) بود لازم به ذکر است هر دو دارو ابتدا در نرمال سالین حل شد و سپس مورد استفاده قرار گرفتند در این پژوهش به منظور تعبیه کانول راهنما (سرسوزن شماره ۲۳) در بطن طرفی مغز موش، از روش جراحی استریوتاکسی استفاده شد. بدین منظور موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار پس از بیهوشی به وسیله‌ی کتامین (100 mg/kg, ip) و گزایلازین (25 mg/kg, ip) [۱۴،۹] تحت عمل جراحی قرار گرفته و به کمک دستگاه استریوتاکسی (ساخت شرکت Stoelting آمریکا) و اطلس مختصات مغز موش صحرایی (Paxinos and Watson)، کانول تزریق در ناحیه‌ی بطن طرفی مغز کار گذاشته شد ($ML=+1.6 \text{ mm}$) ($AP=-.8 \text{ mm}$, $DV=-3.3 \text{ mm}$)، یعنی زمانی که محل جراحی بهبود یافت، موش‌ها جهت انجام تزریقات و بررسی شاخص‌های موردنظر به ۴ گروه (شامل گروه کنترل و گروه‌های مورد تزریق با مقادیر مختلف فلونیکسین) تقسیم شدند ($n=7-9$). حیوانات در گروه کنترل تحت تزریق درون بطنی مغزی یک میکرولیتر سالین و در گروه‌های آزمایشی تحت تزریق داخل بطنی مغزی دوزهای ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم فلونیکسین (هر یک به حجم یک میکرولیتر) واقع شدند [۱]. به منظور تزریق درون بطنی مغزی از سرنگ هامیلتون (ساخت شرکت هامیلتون سوئیس) و سر سوزن دندانپزشکی شماره‌ی ۲۹ استفاده شد. بلافاصله پس از تزریق درون بطنی مغزی، در تمام گروه‌ها به منظور القا تشنج حاد، مقدار ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن موش داروی پنتیلین تترازول تزریق شد که این دوز بر اساس مطالعات قبلی [۷] و Pilot Study انتخاب شد. سپس امتیاز تشنجی (Seizure Score) و زمان بروز هریک از مراحل تشنج پس از تزریق درون صفاقی PTZ در مدت ۲۰ دقیقه مورد ارزیابی و ثبت قرار گرفت. ضمناً در پایان آزمایشات مقدار یک میکرولیتر ماده‌ی رنگی بلودومتیلین از طریق کانول راهنما تزریق شد و پس از جدا کردن سر حیوان مغز آنها خارج گردید و از مغز موش‌ها مقاطع بافتی تهیه و فقط نتایج حاصل از حیواناتی که کانول راهنما در داخل بطن طرفی مغز قرار داشت مورد استفاده قرار گرفت. مراحل مختلف امتیاز تشنجی (Seizure Score) و مشخصات رفتاری رت‌ها بصورت زیر مورد بررسی قرار گرفت [۴].

مرحله صفر: رفتارهای معمولی حیوان

این التهاب می‌تواند در مغز با بروز یکسری اختلالات و بیماریهای عصبی از جمله صرع همراه باشد [۱۶،۱۲،۱۱]. قبل از کشف داروهای ضد صرع، از طریق اعمالی مثل سوراخ کردن جمجمه، حجامت و نیز به کار بردن گیاهان اقدام به درمان صرع می‌کردند تا آن که مانند سایر بیماریها بالاخره با استفاده از دارو به درمان این بیماری پرداخته شد؛ به عنوان مثال در سال ۱۹۱۲ برای اولین بار از داروی فنوباریتال به عنوان یک داروی ضد تشنج جدید و مفید استفاده شد و پس از آن فنی توئین و داروهای دیگر وارد عرصه دارویی شدند [۲]. داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) داروهایی هستند که از راه متوقف کردن سنتز پروستاگلاندین‌ها اثرات ضد التهاب، ضد درد و ضد تب خود را نشان می‌دهند. این داروها اثرات گوناگونی روی سیستم‌های مختلف بدن به جا می‌گذارند و آثار ضد آماسی آنها تنها بخش کوچکی از مجموعه این اثرات را تشکیل می‌دهد [۱]. فلونیکسین مگلو مین از جمله داروهای NSAIDs است که خواص درمانی مختلفی در خصوص آن ذکر شده است [۱۹،۵]. نظر به این که این ترکیب مهارکننده غیر انتخابی COX می‌باشد و نقش مهارکننده‌های انتخابی و غیر انتخابی دیگری (همانند سلکوکسیب، روفسوکسیب، آسپرین و ناپروکسن و...) در خصوص اثر ضد تشنجی آنها به اثبات رسیده [۱۸،۷،۶،۱]، لذا مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثر تجویز داخل بطنی مغزی فلونیکسین مگلو مین (بعنوان مهارکننده‌ی غیر انتخابی آنزیم COX) در بروز صرع ناشی از پنتیلین تترازول در موش صحرایی نر به انجام رسیده است.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی 20 ± 20 گرم (تهیه شده از انستیتو پاستور ایران) استفاده شد. حیوانات بطور تصادفی گروه‌بندی شدند و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دمای 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند در طی مدت نگهداری حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذای کافی داشتند (خوراک دام پارس، تهران). در این مطالعه موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. داروهای مورد استفاده در این مطالعه دو داروی فلونیکسین مگلو مین (ساخت شرکت دارویی رازک) و



شکل ۲- اثر تزریق داخل بطنی مغزی فلونیکسین (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم به ازای هر موش) بر مدت زمان تاخیری تا شروع مرحله ۲ تشنج. F.M=Flunixin. Control=Saline, Meglumine. نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل، (n=۷-۹). *P<0.05.

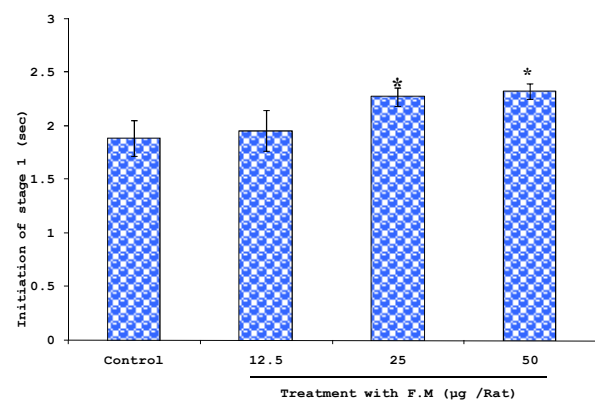
لازم برای شروع هر یک از مراحل تشنج القا شده توسط PTZ را در مقایسه با گروه کنترل به شکل معنی داری افزایش داد (شکل های ۱-۵). (p<0.05)

لازم به ذکر است که این اثرات ضد تشنجی فلونیکسین بصورت وابسته به دوز بود بطوریکه در دوز ۵۰ میکروگرم فلونیکسین مرحله پنجم تشنج در هیچکدام از نمونه‌های مورد آزمایش مشاهده نشد (شکل ۵). ضمناً دوز ۱۲/۵ میکروگرم از فلونیکسین اثری بر زمان لازم برای شروع مراحل مختلف تشنج ناشی از PTZ نداشت بعبارتی هیچ گونه تفاوتی بین دوز ۱۲/۵ میکروگرم فلونیکسین و گروه کنترل بر زمان لازم برای شروع مراحل مختلف تشنج ناشی از PTZ مشاهده نشد (P>0.05) (شکل های ۱-۵).

همچنین تزریق داخل بطنی مغزی دوزهای ۲۵ و ۵۰ میکروگرم فلونیکسین امتیاز تشنجی را در مقایسه با گروه کنترل بصورت معنی داری کاهش داد (p<0.05) (شکل ۶). علاوه بر اینها مقادیر ۲۵ و ۵۰ میکروگرم از فلونیکسین هیچگونه تلفاتی را در نمونه‌های مورد آزمایش بدنال نداشت، این در حالی است که میزان تلفات در گروه کنترل ۷۵ درصد و در گروه دریافت کننده دوز ۱۲/۵ میکروگرم فلونیکسین ۵۰ درصد بود.

بحث

مطالعه حاضر شواهدی را فراهم آورد که فلونیکسین بعنوان یک داروی مهار کننده غیر انتخابی سیکلواکسیژناز دارای اثرات



شکل ۱- اثر تزریق داخل بطنی مغزی فلونیکسین (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم به ازای هر موش) بر مدت زمان تاخیری تا شروع مرحله ۱ تشنج. F.M=Flunixin. Control=Saline, Meglumine. نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل، (n=۷-۹). *P<0.05.

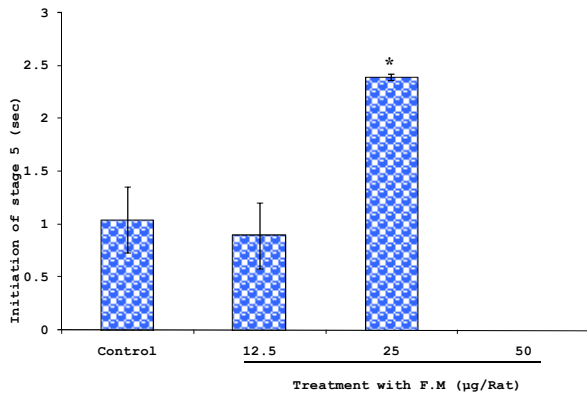
مرحله ۱: تشنجات منفرد میوکلونیک سر (تیک سر)
 مرحله ۲: تشنجات مکرر سر همراه با تکان‌های ناگهانی اندام قدامی و سرازیر شدن بزاق دهانی
 مرحله ۳: تشنج کل بدن و اندام حرکتی قدامی، معمولاً پاها از هم باز شده و حیوان بر روی پاها بلند می‌شود.
 مرحله ۴: تشنج های کلونیک - تونیک ژنرالیزه
 مرحله ۵: چرخش و پرش مکرر حیوان و افتادن به پهلو
 مرحله ۶: مرگ

نحوه‌ی محاسبه‌ی داده‌ها به شرح زیر است:
 Seizure Score: میانگین مراحل مختلف تشنجی در مدت زمان ۲۰ دقیقه
 Initiation of Stage: میانگین زمانی رسیدن به مراحل مختلف تشنج

به منظور تجزیه و تحلیل آماری یافته‌های حاصل از این پژوهش از آنالیز واریانس یکطرفه (One Way ANOVA) و جهت مقایسه گروه‌های مختلف از آزمون tukey در سطح معنی داری p<0.05 استفاده گردید. ضمناً برای مقایسه مراحل مختلف تشنجی از آزمون ناپارامتری استفاده گردید. داده‌ها بصورت Mean±SEM می‌باشد.

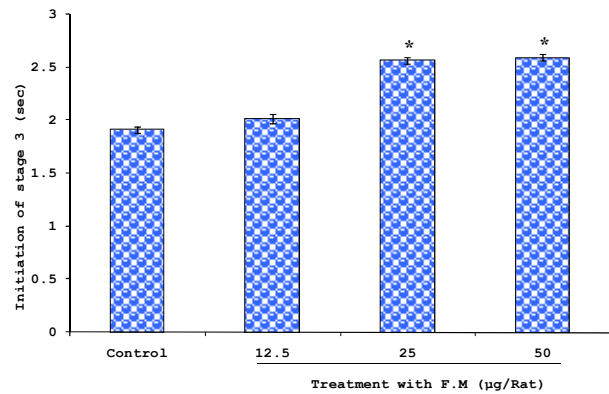
یافته ها

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که تزریق درون بطنی مغزی دوزهای ۲۵ و ۵۰ میکروگرم از فلونیکسین میانگین زمان



شکل ۵- اثر تزریق داخل بطنی مغزی فلونیکسین (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم به ازای هر موش) بر مدت زمان تاخیری تا شروع مرحله ۵ تشنج. F.M=Flunixin. *P<0.05, Control=Saline, Meglumine نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل، (n=۷-۹).

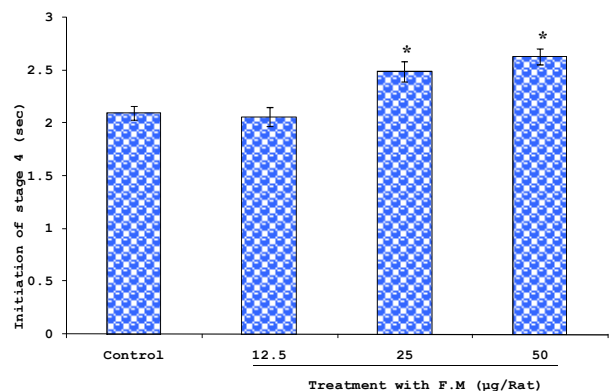
ایزوآنزیم‌هایی تحت عنوان سیکلواکسیژناز I، سیکلواکسیژناز II و سیکلواکسیژناز III باعث تولید انواع پروستاگلاندین ها می‌شود که بصورت مستقیم و غیر مستقیم در برخی فرایندهای فیزیولوژیک بدن از جمله کنترل درجه حرارت، اشتها، خواب، یادگیری و حافظه دخالت دارند [۱۷، ۱]. همچنین کاربرد داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) به عنوان مهار کننده‌های انتخابی و غیر انتخابی COX-2 مثل سلکوکسیب، روفکوکسیب، نيمسولید، آسپرین و ... صرع ناشی از PTZ را به شکل وابسته به دوز کاهش می‌دهند [۱۰، ۸، ۷]. همچنین در تازه‌ترین تحقیقات اثر تخریبی آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ بر سلولهای عصبی مغز انسان دیده شده است بطوریکه این آنزیم احتمالا در پاتوفیزیولوژی بعضی بیماریهای عصبی نظیر مولتیپل اسکلروزیس (MS)، آلزایمر، پارکینسون و صرع نقش اساسی دارد [۱۷، ۱۵]. با توجه به تحقیقات اخیر ارتباطات نامشخصی بین التهاب و دژنراسیون اعصاب و بیماریهای عصبی دیده شده که مطالعه ما نیز در راستای هر چه بیشتر التهابی بودن صرع، نقش آنزیم سیکلواکسیژناز و حداقل امکان پیشگیری نسبی پیشرفت این بیماری توسط داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی می‌باشد. در این پژوهش داروی فلونیکسین بعنوان مهارکننده غیر انتخابی سیکلواکسیژناز تشنج را در موش‌های تشنجی کاهش داده و این فرض را تقویت می‌کند که آنزیم سیکلواکسیژناز نقش مهمی در ایجاد صرع دارد، بطوریکه بر اساس مطالعات قبلی میزان بیان آنزیم COX-2 و پروستاگلاندین E2 در مواردی از قبیل صرع القا شده توسط



شکل ۳- اثر تزریق داخل بطنی مغزی فلونیکسین (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم به ازای هر موش) بر مدت زمان تاخیری تا شروع مرحله ۳ تشنج. F.M=Flunixin. *P<0.05, Control=Saline, Meglumine نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل، (n=۷-۹).

ضد تشنجی بصورت وابسته به دوز است بطوریکه تزریق داخل بطنی مغزی آن با دوز ۱۲/۵ میکروگرم اثری بر زمان تاخیری تا شروع مراحل مختلف تشنج در مقایسه با گروه کنترل نداشت. اما تزریق دوزهای ۲۵ و ۵۰ میکروگرم از فلونیکسین شدیداً زمان تاخیری تا شروع مراحل مختلف تشنج را افزایش و امتیاز تشنجی را در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد. اثرات ضد تشنجی فلونیکسین با دوز ۵۰ میکروگرم به نحوی بود که مانع از بروز مرحله پنجم تشنج شد که نشان دهنده اثرات ضد تشنجی وابسته به دوز این دارو است.

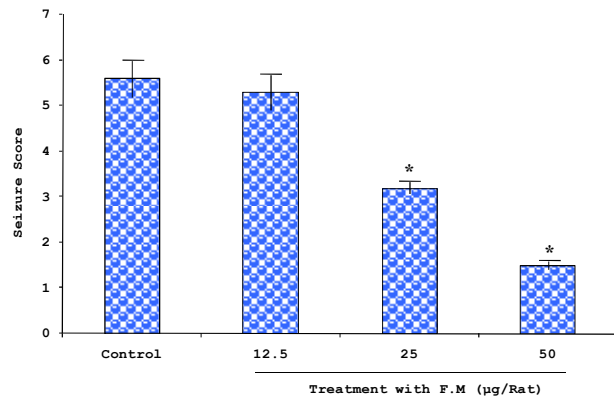
آنزیم سیکلواکسیژناز از مهم‌ترین آنزیم‌های مسیر سنتز پروستاگلاندین‌ها و پیدایش التهاب در بدن انسان است، بطوریکه پس از آزادسازی اسید آراشیدونیک از غشای لیپیدی سلول‌ها،



شکل ۴- اثر تزریق داخل بطنی مغزی فلونیکسین (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم به ازای هر موش) بر مدت زمان تاخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج. F.M=Flunixin. *P<0.05, Control=Saline, Meglumine نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل، (n = ۷-۹).

شدن آنزیم سیکلواکسیژناز باعث افزایش سنتز رادیکالهای آزاد می شود که این امر منجر به القاء استرس اکسیداتیو و آپوپتوزیس نورون های گاباژئیک شده، در نتیجه غلظت گلوتامات بدلیل برداشته شدن اثر مهارى گابا از روی نورونهای گلوتامات ارژیک افزایش یافته و این فرایند باعث افزایش تون گلوتامات ارژیک در نورون ها و شبکه نورونی و نهایتاً منجر به افزایش شدت تشنج می شود [۷،۳]. از میان رادیکالهای آزاد که در شرایط آزمایشگاهی ایجاد می شود انواع Peroxynitric OH و مهمترین پراکسیدازهایی هستند که بعد از صرع ناشی از PTZ تشکیل می شوند، بنابراین مهار ایزوفرمهای سیکلواکسیژناز بوسیله داروهای مختلف شاید بتواند بخشی از استرس اکسیداتیو ناشی از PTZ را مهار کند [۱۵،۷].

در مجموع شاید بتوان گفت حداقل بخشی از اثر ضد تشنجی فلونیکسین مگلو مین بعنوان مهار کننده غیر انتخابی آنزیم سیکلواکسیژناز در پژوهش حاضر احتمالاً بدلیل مهار سنتز پروستاگلاندین ها و در نتیجه افزایش تون گاباژئیک و کاهش تون گلوتامات ارژیک (بواسطه مهار گابا) در شبکه نورونی مغز باشد که برای مشخص شدن مکانیسم دقیق آن نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه (از جمله اندازه گیری نوروترانسمیترهای گابا و گلوتامات به روش میکرودیالیز) می باشد.



شکل ۶- اثر تزریق داخل بطنی مغزی فلونیکسین (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم به ازای هر موش) بر امتیاز تشنجی (Seizure Score).
 Control=Saline .F.M=Flunixin Meglumine. *P<.05. نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل، (n=۷-۹).

PTZ، ایسکمی مغز، دژنراسیون سلول های عصبی و بیماریهای عصبی مثل پارکینسون و آلزایمر بطور قابل ملاحظه ای افزایش می یابد [۱۷،۶]. همچنین نشان داده شده که PGE₂ آزادسازی گلوتامات (مهمترین میانجی عصبی تحریکی مغز) را از آستروسیتها افزایش می دهد [۱۵] و به نظر می رسد که مهار COX-2 به واسطه ی مهار تولید پروستاگلاندین E2 و در نتیجه کاهش آزادسازی گلوتامات باعث کاهش صرع می شود [۱۵، ۱۰، ۱]. همچنین اثرات ضد تشنجی مهارکننده های COX ممکن است از طریق نورون های گاباژئیک باشد بطوریکه فعال

References

- [1] Akula KK, Dhir A, Kulkarni SK, Rofecoxib a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor increases pentylenetetrazol seizure threshold in mice: possible involvement of adenosinergic mechanism. *Epilepsy Res* 78 (2008) 60-70.
- [2] Arzi A, Galedar F, editors. *Study of new view point in Drug therapy of epilepsy*. Ahvaz: Publications of Deputy of Research of Ministry of Health and Medical Education; (2000) 31-38.
- [3] Avoli M, Louvel J, Cellular and molecular mechanism of epilepsy in human brain. *Prog Neurobiology* 77 (2005) 166-200.
- [4] Barkia E, Grossman Y, Gutnick M, Long term changes in neocortical activity after chemical kindling with systemic pentylenetetrazole: An invitro study. *Neuro Physiol* 72 (1994) 72-83.
- [5] Beretta C, Garavaglia G, Cavallia M, COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, Flunixin, Carprofen and Meloxicam; an invitro analysis. *Pharmacol Res* 52 (2005) 302-306.
- [6] Dhir A, Naidu PS, Neuroprotective effect of nimesulide, a preferential inhibitor against PTZ induced and kindling and associated biochemical parameters in mice. *Seizure* 16 (2007) 691-697.
- [7] Dhir A, Naidu PS, Kulkarni SK, Effect of COX inhibitors on PTZ-induced convulsions; possible mechanism of action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30 (2006) 1478-1485.
- [8] Dhir A, Padi SS, Naidu PS, Kulkarni SK, Protective effect of naproxen (non-selective COX-inhibitor) or

- rofecoxib (selective COX-2 inhibitor) on immobilization stress-induced behavioral and biochemical alterations in mice. *Eur J Pharmacol* 27 (2006) 192-198.
- [9] Harooni E, Naghdi N, Sepehri H, Haeri Rohani A, Intrahippocampal injection of impaired acquisition, consolidation and retrieval of inhibitory avoidance learning and memory in adult male rats. *Behav Brain Res* 188 (2008) 71-77.
- [10] Holtman L, Vliet EA, Schaik R, Queiroz CM, Aronicaand E, Gorter JA, Effects of SC58236, a selective COX-2 inhibitor, on epileptogenesis and spontaneous seizures in a rat model for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 86 (2009) 56-65.
- [11] Kreutzberg GW, Microglia; a sensor for pathologic events in the CNS. *Neuro Sci* 19 (1996) 312-318.
- [12] Matsyzak MK, Inflammation in the CNS: balance between immunological privilege and immune response prog. *Neuro Boil* 54 (1998) 99-125.
- [13] McNamara JO. Cellular and molecular basic of epilepsy. *J Neuro Sci* 14 (1994) 3413-3425.
- [14] Moradpour F, Naghdi N, Fathollahi Y, Anastrozole improve testosterone-induced impairment acquisition of spatial learning and memory in the hippocampal CA₁ region in adult male rats. *Behav Brain Res* 175 (2006) 223-232.
- [15] Olivera MS, COX-2/PGE2 pathway facilitates PTZ-induced seizure. *Epilepsy Res* 79 (2008) 14-21.
- [16] Porter RJ, Meldrum BS, Antiseizure drugs. In: katzung BG, editors. *Basic and clinical pharmacology*. Lange Medical Books. MC Graw-Hill, New york, 2001, p. 345-348.
- [17] Takemiya T, Matsumura K, Yamagata K, Roles of PG synthesis in excitotoxic brain diseases. *Neurochem Int* 51 (2007) 112-120.
- [18] Tanaka K, Suemasu S, Ishihara T, Tasak YA, Arai Y, Inhibition of both COX-1 and COX-2 and resulting decrease in the level of prostaglandins E2 is responsible for non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-dependent exacerbation of colitis. *Immuno Pharmacol & Inflamm* 603 (2009) 120-132.
- [19] Thomas J, Divers D, COX inhibitors: Making the best choice for the laminitic case. *J Equine Vet Sci* 28 (2008) 367-369.
- [20] Willmore LJ, Post treatment epilepsy: Cellular mechanisms and implications for treatment. *Epilepsia* 31 (1990) 67-73.