

دوفصلنامه‌ی هیستولوژی دامپزشکی

دوره نهم، شماره دوم، پاییز و زمستان ۱۴۰۰

بررسی اثر سولینداک بر تشنجات ناشی از پرمترین در موش سوری

محمد امین ترابی^{۱*}، آرین جم^۲، ملینا دقیقیان^۳

۱- دانشجوی دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات، تهران، ایران

۲- دانشجوی دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، کرج، ایران

۳- دانشجوی دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شوشتر، شوشتر، ایران

*آدرس پستی نویسنده مسئول: Sohrab_Rasouli86@yahoo.com

چکیده

پرمترین یک سم پیرتروئید سنتتیک با خاصیت حشره کشی است. این دارو در کشاورزی به عنوان حشره کش و در حیوانات و انسان برای از بین بردن انگل های خارجی استفاده می شود. سولینداک، داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی با کاربرد وسیع برای درمان درد و التهاب می باشد. در این مطالعه تجربی به منظور بررسی اثر سولینداک بر تشنجات ناشی از پرمترین، ۹۰ سر موش سوری نر نژاد NMRI با میانگین وزن ۲۵ گرم تحت دوزهای مختلف سولینداک با غلظت های (۱، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی و ۴۵ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی با غلظت (۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. بعد از تزریق پرمترین تشنجات کلونیک و تونیک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که سولینداک به صورت وابسته به دوز باعث کاهش شدت تشنجات ناشی از پرمترین میشود؛ به طوری که با دوز ۱۵ و ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم به ترتیب کمترین ($P < 0.05$) و بیشترین ($P < 0.001$) اثر ضد تشنجی را داشتند. نهایتاً مشخص شد که استفاده از سولینداک برای کنترل تشنجات ناشی از پرمترین موثر بوده که این تاثیر احتمالاً ناشی از اثر مهارى روی آنزیم سیکلواکسیژناز سیستم اعصاب مرکزی است.

واژگان کلیدی: پرمترین، سولینداک، تشنج، ضدالتهاب

مقدمه

تشنج صرعی یک تظاهر بالینی است که از تخلیه بیش از حد و غیرمعمول یک سری از نورون‌های مغزی ناشی می‌شود. علائم بالینی تشنج شامل یک پدیده ناگهانی موقت و غیر طبیعی است که موجب حرکات و افکار غیر ارادی و غیر عادی می‌شود. حملات صرعی با تخلیه‌های همزمان گروهی از نورون‌ها ایجاد می‌شود و مکانیسم‌های عصبی آغازکننده یک حمله به طور کامل شناخته شده نیست ولی تصور می‌شود اختلال در غشای نورون‌ها یا اختلال در عملکرد نوروترانسمیترهای تحریکی یا مهارتی مانند GABA در آن نقش داشته باشند(1).

برخی تحقیقات نیز گویای این است که تغییر در الگوی جریان‌های یونی یا تغییر در غلظت یون‌های خارج سلولی که دپولاریزاسیون‌های طولانی مدت می‌کنند در این فرایند دخیل‌اند. مثلاً کانال‌های سدیمی حساس تر شده و مدت طولانی تری به حالت باز باقی می‌مانند. همچنین شواهدی وجود دارد که عوامل درون زاد نظیر اپی نفرین یا آدنوزین که در مدل‌های تجربی حیوانی اثر ضد تشنجی داشته‌اند ممکن است در توقف حملات موثر باشند(2).

پیرتروئیدها گروهی از حشره‌کش‌های سنتتیک هستند که اثرات خود را روی کانال‌های سدیمی می‌گذارند، این گروه دستگاه عصبی را تحریک کرده و باعث فعال شدن بیش از حد و تشنجات در حیوانات می‌شوند بطوریکه فقط تحریک

یک درصد از کانال‌های سدیمی کافی است تا علائم سمیت در حیوانات ظاهر شود(3).

خواص تشنج زایی این گروه با استفاده از مدل تشنجی القاء شده توسط PTZ و Amigdala Kindling مورد بررسی قرار گرفته است و مشخص شده است سپس مترین(با پرمترین در یک گروه قرار دارد) در دوز خوراکی ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم یک کاهش ۱۷ درصدی در مقدار PTZ لازم برای القاء تشنج ایجاد می‌کند(4).

دلتامترین با دوز خوراکی ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم آستانه تشنج را تغییر نمی‌دهد ولی مدت زمان ماندگاری تشنج را افزایش می‌دهد، همچنین تفاوتی در تجویز خوراکی و تزریق داخل صفاقی دلتامترین بدنبال تزریق وریدی PTZ مشاهده نمی‌شود. به هر حال شدت تشنج توسط پیرتروئیدها افزایش می‌یابد(5).

در مطالعه‌ای تاثیر فنی توئین بر روی اثرات پرمترین مورد بررسی قرار گرفته و نتایج نشان داده است که تجویز ۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم به وسیله لوله مری نیم ساعت قبل از تجویز پرمترین، تشنجات ناشی از آن را به صورت معناداری کاهش می‌دهد(6).

پرمترین از کلاس یک حشره‌کش‌های سنتتیک می‌باشد که مانند سایر پیرتروئیدها کانال‌های سدیمی را در خلال یک پالس دپولاریزاسیون بیش از حد معمول باز نگه می‌دارد که این عمل باعث ایجاد ترمور، آتاکسی، تشنج و حتی فلجی می‌شود. همچنین در پژوهش‌ها آسیب به

اعصاب محیطی در دوزهای نزدیک به دوزهای کشنده در موش‌های صحرایی گزارش شده است (7).

پرمترین در دوزهای پایین بر روی طیف وسیعی از تخم‌ها، لاروها و حشرات بالغ موثر است، بطوریکه چه توسط حشرات خورده شود یا با آن تماس داشته باشند اثر خود را نشان می‌دهند. تحقیقات نشان داده‌اند پرمترین بر ماهی‌ها دارای اثرات سمی بالاتری نسبت به سایر جانداران می‌باشند از طرفی ماهی قزل آلا از حساس‌ترین گونه‌های حیوانی نسبت به سمیت پیرتروئیدها می‌باشد. پرمترین برای زنبور عسل نیز سمی می‌باشد ولی به دلیل اثر دورکنندگی که دارد، کمتر باعث آلودگی زنبورها می‌شود. لازم به ذکر است سمیت پرمترین در پرندگان پایین است (8).

سولینداک یک سولفوکساید بوده و پیش دارو می‌باشد که به صورت غیرقابل بازگشت به متابولیت فعال سولفید متابولیزه می‌شود که مانند دیکلوفناک، یک مشتق اسیداستیک است. موارد مصرف سولینداک مشابه سایر ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی (NSAID) می‌باشد و علاوه بر آن در بیماری‌های روماتیسمی این دارو موجب سرکوب پولیپوز روده‌ای خانوادگی و پیشگیری از سرطان دستگاه گوارش در موش می‌شود که اثر اخیراً ظاهراً بوسیله تأثیر سولفون (نه سولفید) می‌باشد (9).

با توجه به اینکه سولفید می‌تواند مجدد در کلیه اکسید و غیرفعال شود، به نظر می‌رسد مهار COX کلیوی توسط سولینداک کمتر از سایر ضدالتهاب‌ها باشد. با این حال

نارسایی کلیوی برگشت ناپذیر و سندرم نفروتیک به دنبال مصرف این دارو گزارش شده است (10).

همچنین عوارض جانبی خطرناکی مانند سندرم استیونس جانسون (نکرولیز اپیدرم)، ترومبوسیتوپنی و آگرانولوسیتوز نیز مشاهده شده‌اند. همانند دیکلوفناک، سولینداک می‌تواند آمینوترانسفرازهای سرم را افزایش دهد، همچنین مصرف آن، گاهی با آسیب گلستاتیک کبدی همراه بوده است (11).

با توجه به نبود اطلاعات کافی در مورد تأثیر سولینداک بر فعالیت‌های تشنجی و با توجه به کاربرد وسیع پرمترین در درمان بیماری‌های مختلف انگلی خارجی، این نیاز دیده شد تا تحقیقی با عنوان بررسی اثر سولینداک بر تشنجات ناشی از پرمترین در موش سوری انجام شود تا این خلاء پیرامون فعالیت ضد تشنجی سولینداک پرمترین برطرف شود.

مواد و روش کار

به منظور انجام این پژوهش تجربی، ۹۰ سر موش سوری نر نژاد NMRI، با وزن تقریبی ۲۵ گرم از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی پاستور تهیه شده و به مدت دو هفته در شرایط ادیپتاسیون شامل دمای اتاق با نوردهی ۱۲ ساعته و آب و غذا به صورت آزادانه نگهداری شدند.

بعد از گذران دوره سازگاری، موش‌ها در ۹ گروه شامل سولینداک با غلظت‌های (۱، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰

میلی گرم بر کیلوگرم) فنی توئین ۲۵ و کربوکسی متیل سلولز (CMC) به عنوان گروه SHAM قرار گرفتند. تمام آزمایشات بین ساعت ۱۰ تا ۱۶ انجام شد.

پرمترین در محلول ۵ درصد توئین ۸۰ و سولینداک در محلول کربوکسی متیل سلولز (CMC) ۰.۵ درصد و فنی توئین سدیم در نرمال سالین حل گردیدند. حیوانات به صورت تصادفی در گروه‌های ده تایی قرار گرفتند. سولینداک، CMC و فنی توئین سدیم به صورت داخل صفاقی با حجم ثابت و بر اساس وزن هر حیوان تجویز شدند. برای حذف اثر حجم تزریق بر تشنجات، تمام داروها و حلال‌ها در ده میلی لیتر بر کیلوگرم تنظیم شدند.

در ابتدا تشنجات در حیوانات دریافت کننده پرمترین مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس اثر CMC بر تشنجات ناشی از پرمترین با تزریق داخل صفاقی ۴۵ دقیقه قبل از تزریق پرمترین انجام گرفت. حیوانات در ادامه آزمایش دوزهای مختلف سولینداک شامل (۱، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و فنی توئین سدیم با دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم را ۴۵ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی پرمترین دریافت کردند.

جهت ایجاد تشنجات، موش‌ها محلول پرمترین را با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند، سپس رفتار حیوان به مدت ۱۲۰ دقیقه توسط دوربین فیلم برداری ثبت گردید.

از روی فیلم‌ها چهار رفتار زیر ثبت شد: مدت زمان شروع تشنجات کلونیک بعد از تزریق پرمترین (برحسب ثانیه)،

مدت زمان ایجاد مرگ بعد از تزریق پرمترین (برحسب ثانیه)، تلفات ایجاد شده بعد از تزریق پرمترین (برحسب ثانیه) و نوع تشنجات ایجاد شده بعد از تزریق پرمترین (برحسب درصد). نوع تشنجات به صورت ضعیف، متوسط و شدید تقسیم بندی شد بطوریکه وجود لرزش و تحریک پذیری منقطع به عنوان تشنج ضعیف، وجود انقباضات یکطرفه و منقطع در اندام‌های حرکتی به عنوان تشنجات متوسط و وجود انقباضات دائمی، دوطرفه و یکنواخت در اندام‌های حرکتی به عنوان تشنجات شدید در نظر گرفته شد. در ادامه اثر دوزهای مختلف سولینداک در گروه‌های مختلف با هم مقایسه شد (12).

بعد از انجام آزمایشات، داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار از میانگین (Mean $\pm$ S.E.M) بیان شده و جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و به دنبال آن تست‌های مقایسه چندگانه (Tukey) استفاده گردید. مقدار ($P < 0.05$) برای تعیین سطح معنادار بودن بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

نتایج

در ابتدا برای اطمینان از عدم تاثیر CMC در نتایج آزمایش به عنوان حلال دارو که با حجم قابل توجهی تزریق می‌شود، بر تشنجات ناشی از پرمترین، نشان داد که این ماده اثر قابل توجهی بر تشنج ندارد و تنها به عنوان یک حلال و بدون تاثیر مثبت یا منفی در بروز و کنترل تشنجات نقش دارد.

هر نمودار به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار از میانگین (Mean $\pm$ S.E.M) بیان شده.

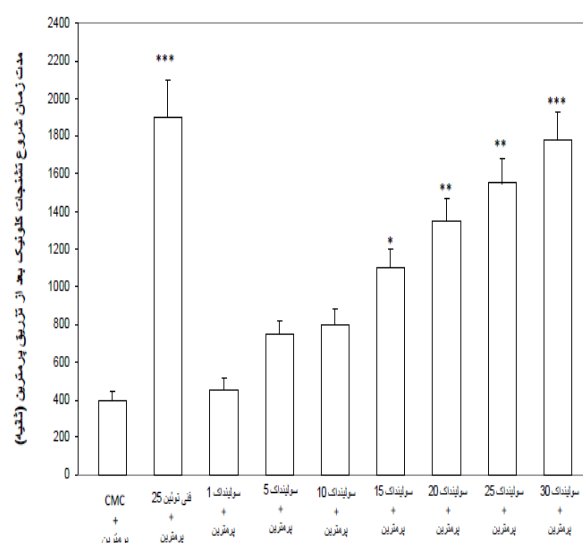
($P<0.05$ ، $P<0.01$ و $P<0.001$ (***) در مقایسه با گروه پرمترین می‌باشند.

در مورد مدت زمان مرگ و میر ناشی از تشنجات نیز همانند نتیجه قبل، با افزایش غلظت داروی سولینداک مدت زمان بروز مرگ و میر نیز افزایش یافته و موش‌ها دیرتر تلف می‌شوند. در این مورد نیز داروی فنی‌توئین در غلظت ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دوز معادل (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم سولینداک) خود در مورد داروی سولینداک نیز بیشتر از ضد تشنجی داشته و به صورت معناداری در به تاخیر انداختن تشنجات نقش دارد. اثر این دارو حتی در مقایسه با غلظت ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی سولینداک نیز بیشتر است اما اختلاف معناداری ندارد.

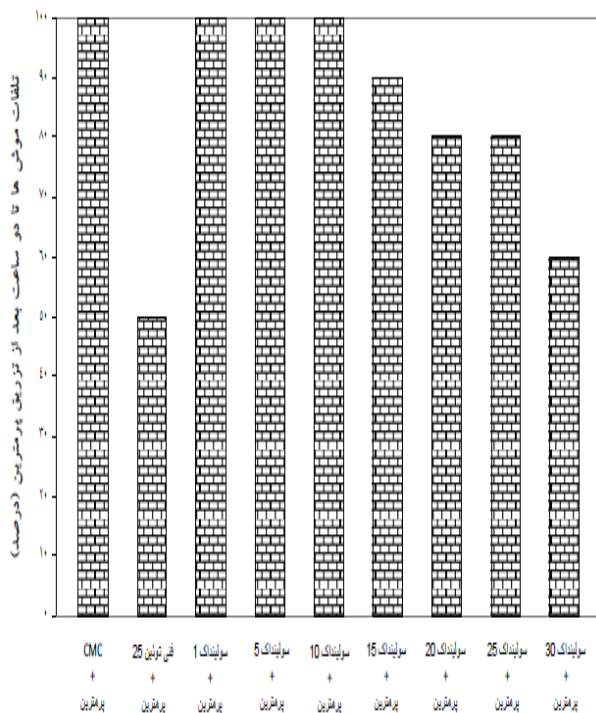
اثر معنادار ($P<0.05$) در مورد مدت زمان ایجاد مرگ بعد از تزریق پرمترین از دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم شروع می‌شود. بیشترین اثر ضد تشنجی سولینداک بر روی درصد تلفات و شدت تشنجات با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شد. (نمودار شماره ۲).

اثر دوزهای مختلف سولینداک (۱، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر تشنجات ناشی از پرمترین نشان داد که این دارو به صورت وابسته به دوز باعث کاهش تشنجات ناشی از پرمترین می‌شود؛ این اثر از تزریق با دوز یک میلی‌گرم بر کیلوگرم تا دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشهود است ولی اثر معنادار آن از غلظت ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم قابل تعیین است. در واقع اثر معناداری ($P<0.05$) در مورد مدت زمان شروع تشنجات کلونیک از دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم شروع می‌شود و همواره با افزایش غلظت سولینداک مدت زمان شروع تشنجات نیز افزایش می‌یابد (به تاخیر می‌افتد).

لازم به ذکر است که فنی‌توئین در غلظت ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دوز معادل (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم سولینداک) خود در مورد داروی سولینداک نیز بیشتر از ضد تشنجی داشته و به صورت معناداری در به تاخیر انداختن تشنجات نقش دارد. (نمودار شماره ۱).



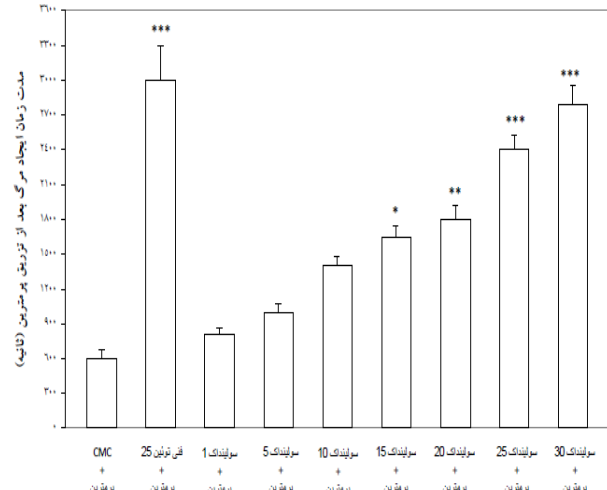
نمودار شماره ۱- اثر دوزهای مختلف سولینداک بر مدت زمان شروع تشنجات کلونیک بعد از تزریق پرمترین (ثانیه).



نمودار شماره ۳- اثر دوزهای مختلف سولینداک بر تلفات ایجاد شده بعد از تزریق پرمترین (ثانیه).

به عبارت دیگر با تزریق فنی توئین با دوز ذکر شده و یا تزریق سولینداک با غلظت ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم و بیشتر، به مرور از شدت تشنجات شدید کاسته شده و بر میزان تشنجات با شدت متوسط و ضعیف افزوده می شود که این شرایط بیانگر تاثیرگذار بودن هر دو داروی فنی توئین و سولینداک با غلظت های ذکر شده در تخفیف تشنجات می باشد. (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- اثر دوزهای مختلف سولینداک بر نوع تشنجات ایجاد شده بعد از تزریق پرمترین (درصد)				
گروه تشنجات	نوع	ضعیف	متوسط	شدید
CMC + پرمترین	۰	۰	۰	۱۰۰
فنی توئین سدیم ۲۵ + پرمترین	۶۰	۲۰	۲۰	۱۰۰
سولینداک ۱ +	۰	۰	۰	۱۰۰



نمودار شماره ۲- اثر دوزهای مختلف سولینداک بر مدت زمان ایجاد مورگ و میر بعد از تزریق پرمترین (ثانیه).

هر نمودار به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار از میانگین (Mean $\pm$ S.E.M) بیان شده.

در مقایسه با ($P < 0.05$ ، $P < 0.01$ و $P < 0.001$)

گروه پرمترین می باشند.

همچنین مقایسه نتایج سولینداک با اثر ضد تشنجی فنی توئین سدیم برای بررسی تلفات ایجاد شده بعد از تزریق نشان داد که دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم سولینداک نتایج مشابه با فنی توئین سدیم دارد این در حالی است که تا دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم سولینداک اثر فنی توئین بر میزان اثر سولینداک غالب بوده است. (نمودار شماره ۳).

رسمپتورهای GABA است و همچنین نشان داده‌اند که پرمترین باعث تغییر در بازجذب پایه و نفوذ GABA شده و جریان یون کلراید ناشی از گابا را در گیرنده $GABA_A$ کاهش می‌دهد(14).

در مطالعه مشابه توسط Babu و Thapliyal در سال ۲۰۱۸ نتایج نشان داد که پیرتروئیدها فعالیت GABA روی گیرنده $GABA_A$ را آنتاگونیست می‌کنند(15).

در این مطالعه تزریق داخل صفاقی سولینداک باعث حفاظت موش‌ها در برابر تشنجات کلونیک و تونیک ناشی از پرمترین شد. مشخص شده است که در آسیب‌های حاد و مزمن در سیستم عصبی مرکزی واکنش‌های التهابی وجود دارد، که این موضوع در مورد تشنج نیز مشاهده شده است(16).

آنزیم سیکلواکسیژناز یک آنزیم کلیدی برای سنتز پروستاگلاندین‌ها و پروستاگلوئیدها می‌باشد، که هدف داروهای ضدالتهابی است، داروهای ضدالتهابی غیر-استروئیدی با مهار این آنزیم در درمان درد و بیماری‌های التهابی استفاده می‌شوند. مطالعات نشان داده است سلکوکسیب به‌عنوان یک مهارکننده اختصاصی سیکلواکسیژناز-دو در مدل تشنجات ناشی از پنتیلن تترازول نقش حفاظتی داشته است. با نتایج حاصل از پژوهش حاضر مطابقت دارد که چرا هردو به عنوان خانواده‌ای از ضدالتهاب‌ها و مواد تشنج‌زا کاربرد دارند(17).

پرمترین				
سولینداک ۵ +	۰	۱۰	۹۰	۱۰۰
پرمترین				
سولینداک ۱۰ +	۰	۱۰	۹۰	۱۰۰
پرمترین				
سولینداک ۱۵ +	۱۰	۲۰	۷۰	۱۰۰
پرمترین				
سولینداک ۲۰ +	۲۰	۴۰	۴۰	۱۰۰
پرمترین				
سولینداک ۲۵ +	۳۰	۴۰	۳۰	۱۰۰
پرمترین				
سولینداک ۳۰ +	۴۰	۵۰	۱۰	۱۰۰
پرمترین				

بحث

در این مطالعه پرمترین باعث بروز تشنجات کلونیک، تونیک و در نهایت مرگ شد. موش‌های سوری بعد از دریافت پرمترین داخل صفاقی درجاتی از ترمور و فعالیت بیش از حد را نشان دادند که به مرور زمان این علائم شدیدتر شده و باعث مرگ شد. هرچند پرمترین به علت قیمت نسبتاً ارزان و طیف وسیع فعالیت به عنوان آفت‌کش مزایایی دارد ولی در بسیاری از کشورها استفاده از آن به علت سمیت عصبی محدود شده است. این اثر سمی حتی با مصرف اشکال موضعی پرمترین(شامپو و لوسیون ضدجرب و شپش) در انسان و سایر پستانداران گزارش شده است(13).

خواص تشنج‌زایی پیرتروئیدها را با استفاده از مدل تشنجی القاء شده توسط پنتیلن تترازول(تشنجات تونیک) و کیندلینگ آمیگدالا نشان داده‌اند. یکی از محل‌های احتمالی اثر پیرتروئیدها علاوه بر کانال‌های سدیمی،

چرا که اثرات ضد تشنجی روفه کوکسیب و نیمسولید با استفاده از دیازپام و موسیمول افزایش می‌یابد. همچنین این اثرات با داروی تیاگابین نیز تقویت شده است (21).

در مطالعه دیگری توسط Amano و همکاران در سال ۱۹۹۸ نیز نشان داده شده است که استفاده همزمان روفه کوکسیب و توپیرامات اثر سینرژیک بر روی تشنجات ناشی از پنتیلین تترازول دارد، در این مطالعه پیشنهاد کردند که احتمالاً روفه کوکسیب با مکانیسم اثر مشابه با توپیرامات در جایگاه عمل یکسان اثر می‌کند (23).

بنابراین با توجه به مکانیسم‌های پیشنهادی فوق، اثرات ضد تشنجی سولینداک در تشنجات ناشی از پرمترین در این مطالعه به دور از انتظار نیست. البته اینکه این مطلب را بتوان به انسان تعمیم داد جای سوال است و اثر ضد تشنجی مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز در انسان نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.

در پژوهش دیگر توسط Bullock و Manias در سال ۲۰۱۳، در مدل تشنجات ناشی از پیکروتوکسین و بیکوکولین سایر مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز از جمله روفه کوکسب نقش حفاظتی داشته است همچنین از سایر مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز از جمله ایندومتاسین، فلوربی پروفن و دیکلوفناک در مهار تشنجات ناشی از پنتیلین تترازول گزارش شده است که این پژوهش‌ها بیانگر اثر ضد تشنجی گروه مهارکننده‌های COX (ضد التهاب‌ها) در تشنجات می‌باشد (18).

همچنین پژوهش Rawat و همکاران در سال ۲۰۱۹ تاثیرات مهارکننده‌های COX در جلوگیری از مرگ نورونی ناشی از کاینیک اسید در خرگوش نشان داده شده است (19).

در مطالعه‌ای دیگر توسط Arkhipov و Kuleskaya در سال ۲۰۰۶ گزارش شده استفاده از مهارکننده‌های COX₂ در مدل تشنجات ناشی از پنتیلین تترازول می‌تواند مفید باشد، همچنین گزارش کردند با استفاده از ایندومتاسین می‌توان مرگ نورونی ناشی از کاینیک اسید را در نورون‌های هیپوکمپ مهار کرد (20).

در مدل تشنجات ناشی از الکتروشوک نیز نشان داده‌اند که پیش درمانی با سلکوکسیب باعث حفاظت موش‌ها در این مدل حیوانی تشنج می‌شود. مکانیسم‌های مولکولی دقیق اثرات ضد تشنجی داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی به طور کامل مشخص نشده است. با این حال پیشنهاد می‌کنند احتمالاً سیستم گابارژیک در این امر نقش دارد،

منابع

- 1- Hirtz, D. G. (1989). Generalized tonic-clonic and febrile seizures. *Pediatric Clinics of North America*, 36(2), 365–382.
- 2- Theodore, W. H., Porter, R. J., Albert, P., Kelley, K., Bromfield, E., Devinsky, O., & Sato, S. (1994). The secondarily generalized tonic-clonic seizure: A videotape analysis. *Neurology*, 44(8), 1403–1403.
- 3- Aznar-Alemany, Ò., & Eljarrat, E. (2020). Introduction to pyrethroid insecticides: Chemical structures, properties, mode of action and use. In *Pyrethroid Insecticides* (pp. 1–16). Springer.
- 4- Gajendiran, A., & Abraham, J. (2018). An overview of pyrethroid insecticides. *Frontiers in Biology*, 13(2), 79–90.
- 5- ROBEA, M.-A., NICOARĂ, M., PLĂVAN, G., CIOBÎCĂ, A., & STRUNGARU, Ștefan-A. (n.d.). AN OVERVIEW ON TOXICOLOGICAL EFFECTS OF PYRETHROID INSECTICIDE DELTAMETHRIN. *BIOLOGIE ANIMALĂ*.
- 6- Pelizzola, M. (2019). Efficacia e sicurezza del trattamento con emulsioni lipidiche endovenose a basse dosi nelle intossicazioni del cane e del gatto.
- 7- Nanda, J., & Juergens, A. L. (2020). Permethrin.
- 8- Boffetta, P., & Desai, V. (2018a). Exposure to permethrin and cancer risk: A systematic review. *Critical Reviews in Toxicology*, 48(6), 433–442.
- 9- Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M., & Avery, G. S. (1978). Sulindac: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rheumatic diseases. *Drugs*, 16(2), 97–114.
- 10- Bunning, R. D., & Barth, W. F. (1982). Sulindac: A potentially renal-sparing nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Jama*, 248(21), 2864–2867.
- 11- Davies, N. M., & Watson, M. S. (1997). Clinical pharmacokinetics of sulindac. *Clinical Pharmacokinetics*, 32(6), 437–459.
- 12- Rich, S. S., Annegers, J. F., Hauser, W. A., & Anderson, V. E. (1987). Complex segregation analysis of febrile convulsions. *American Journal of Human Genetics*, 41(2), 249.
- 13- Boffetta, P., & Desai, V. (2018b). Exposure to permethrin and cancer risk: A systematic review. *Critical Reviews in Toxicology*, 48(6), 433–442.
- 14- Shimada, T., & Yamagata, K. (2018). Pentylenetetrazole-induced kindling mouse model. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, 136, e56573.
- 15- Thapliyal, S., & Babu, K. (2018). Pentylenetetrazole (PTZ)-induced Convulsion Assay to Determine GABAergic Defects in *Caenorhabditis elegans*. *Bio-Protocol*, 8(17).
- 16- Li, C., Zhao, X., Zhao, Y., Liu, X., Zhang, J., Li, S., Zhou, Z., Yin, Y., Ma, W., & Wang, H. (2020). Quantitative serum proteomic study reveals that fibrinogen-related proteins may participate in the pathophysiological process of simple febrile convulsion. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 31(3), 666–674.
- 17- Fava, F. R. T. (2018). Efeitos de inibidores da enzima COX-2 sobre o desenvolvimento de crises convulsivas em camundongos [PhD Thesis]. Universidade Federal de Santa Maria.
- 18- Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
- 19- Rawat, C., Kukal, S., Dahiya, U. R., & Kukreti, R. (2019). Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: Future therapeutic strategies for epilepsy management. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 1–15.

-
- 20- Kuleshkaya, N. A., & Arkhipov, V. I. (2006). Effect of indomethacin on kainic acid-induced memory disorders. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 141(2), 208–210.
- 21- Davis, R., & Brogden, R. N. (1994). Nimesulide. *Drugs*, 48(3), 431–454.
- 22- Yoshino, T., Noguchi, M., Okutsu, H., Kimoto, A., Sasamata, M., & Miyata, K. (2005). Celecoxib does not induce convulsions nor does it affect GABAA receptor binding activity in the presence of new quinolones in mice. *European Journal of Pharmacology*, 507(1–3), 69–76.
- 23- Amano, K., Hamada, K., Yagi, K., & Seino, M. (1998). Antiepileptic effects of topiramate on amygdaloid kindling in rats. *Epilepsy Research*, 31(2), 123–128.

The effect of sulindac on permethrin-induced seizures in mice

Mohammad Amin Torabi *¹, Ariyan Jam², Melina Daghighian³

1- Doctor of Veterinary Medicine Student, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Research Sciences Branch, Tehran, Iran

2- Doctor of Veterinary Medicine Student, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Karaj Branch, Karaj, Iran

3- Doctor of Veterinary Medicine Student, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Shushtar Branch, Shushtar, Iran

Corresponding author's email address: *amintorabi97@yahoo.com

Abstract

Permethrin is a synthetic pyrethroid toxin with insecticidal properties. It is used in agriculture as an insecticide and in animals and humans to kill foreign parasites. Sulindac is a non-steroidal anti-inflammatory drug widely used to treat pain and inflammation. This experimental study was performed to evaluate the effect of Sulindac on permethrin-induced seizures in 90 male NMRI mice weighing 25 g at doses of Sulindac at concentrations of (1, 5, 10, 15, 20, 25 and 30 mg). Received intraperitoneally and 45 minutes before intraperitoneal injection at a concentration (200 mg / kg). After injection of permethrin, clonic and tonic seizures were evaluated. The results showed that sulindac was dose-dependent. Reduces the severity of seizures caused by permethrin, so that at doses of 15 and 30 mg / kg had the lowest ($P < 0.05$) and maximum ($P < 0.001$) anticonvulsant effects, respectively. The seizures induced by permethrin are effective, possibly due to the inhibitory effect on the central nervous system cyclooxygenase enzyme.

Keywords: permethrin, sulindac, seizure, anti-inflammatory