

تأثیر تشنج بر میزان افسردگی در موش های بارداری تحت درمان با پنتیلین تترازول

ایوب صباغی^۱، علی حیرانی^{۱*}، امیر کیانی^۲، نامدار یوسفوند^۳

(۱) گروه رفتار حرکتی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

(۲) دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

(۳) دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱/۲۹

چکیده

مقدمه: افسردگی یکی از مهم ترین اختلالات روانی مرتبط در افراد مبتلا به صرع می باشد. با این وجود تاکنون تأثیر تشنج بر افسردگی در دوران بارداری در مطالعات تجربی بررسی نشده است. هدف از این تحقیق بررسی تأثیر تشنج در دوران بارداری بر میزان افسردگی موش های بارداری تحت درمان با پنتیلین تترازول (PTZ) بود.

مواد و روش ها: پس از تثبیت بارداری در موش ها، یک گروه به عنوان الف) گروه کنترل منفی و بقیه موش های بارداری کیندل شده در سه گروه: ب) گروه القای تشنج در فاصله روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری و هر ۴۸ ساعت یک بار؛ ج) گروه شم که نرمال سالیان را در حجم مساوی با PTZ به صورت درون صفاقی در روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری و هر ۴۸ ساعت یک بار دریافت کردند و د) گروه کنترل شامل موش های بارداری کیندل شده بدون تزریق در طی بارداری، قرار گرفتند. میزان افسردگی موش های بارداری در فاصله روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری و هر ۴۸ ساعت یک بار و دو ساعت پس از تزریق PTZ با استفاده از آزمون شنای اجباری (FST) اندازه گیری شد.

یافته های پژوهش: نتایج نشان داد که میزان افسردگی در موش های بارداری تحت درمان با PTZ بیشتر از سایر گروه ها و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$).

بحث و نتیجه گیری: الگوی یافته های پژوهش حاضر نشان داد که تشنج در دوران بارداری سبب افزایش افسردگی می شود، بنا بر این شناسایی مبتلایان به تشنج در دوران بارداری به منظور پیشگیری از ابتلا به افسردگی آنان و به تبع آن تأثیر منفی بر موالید ضروری به نظر می رسد.

واژه های کلیدی: تشنج، افسردگی، موش، بارداری

*نویسنده مسئول: دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

Email: iliaheirani2004@gmail.com

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

مقدمه

صرع (epilepsy) بیماری مزمن و شایعی است که باعث تشنجات مکرر می شود و علت آن تخلیه الکتریکی غیرطبیعی در گروهی از نورون های مغزی است (۱). ۵۰ میلیون نفر مبتلا به صرع در جهان وجود دارد که می توان گفت در کشورهای پیشرفته به ازای هر ۱۰۰۰ نفر، ۷-۴ نفر به این بیماری مبتلا هستند (۲). افراد مبتلا به صرع بیشتر در معرض افسردگی (depression) و استرس هستند (۳) و سطح بالایی از استرس در افراد مبتلا به صرع و افراد مبتلا به تشنج غیرصرعی روان زاد، مشاهده شده است (۴). این امر ممکن است به دلیل بیماری های گوناگون روانی مانند افسردگی و اضطراب و یا ممکن است ناشی از تجربه حوادث متعاقب تشنج و انگیزتگی فیزیولوژیکی معنادار مرتبط با تشنج صرعی و غیرصرعی باشد (۵). هم چنین زنان باردار مبتلا به صرع نیز در مقایسه با زنان بدون صرع در ریسک بالاتری از عوارض بارداری قرار داشته (۶) و در زنان مبتلا به صرع، یک تناوب افزایش یافته از افسردگی در دوران بارداری (۸،۷) گزارش شده است.

از سوی دیگر مشاهده شده است که افسردگی در طی بارداری می تواند اثرات نامطلوبی بر مولید داشته باشد. بیماری های روانی مانند افسردگی در دوران بارداری می تواند بر رفتار و فیزیولوژی جنین و هم چنین رشد کودک اثر بگذارد (۹). فراتحلیلی نیز که اخیراً صورت گرفته است رابطه بین افسردگی در دوران بارداری با زایمان زودرس را نشان داده است. هم چنین این فراتحلیل ارتباط بین افسردگی در دوران بارداری و محدودیت رشد درون رحمی و وزن کم هنگام تولد را نیز گزارش نمود (۱۰).

تاکنون دو تحقیق به بررسی میزان افسردگی در میان مادران مبتلا به صرع در دوران بارداری پرداخته اند و نتایج این دو تحقیق نشان داده است که میزان افسردگی در میان این مادران بیشتر از مادران بدون صرع می باشد (۸،۷) اما تاثیرات تشنج بر روی افسردگی بر روی نمونه های حیوانی بسیار اندک و تاکنون در دوران بارداری صورت نگرفته است و ذکر این نکته لازم است که در نمونه های انسانی

فاکتورهای فراوانی مانند سوء استفاده بدنی و جنسی، حمایت اجتماعی ضعیف و بارداری از قبل برنامه ریزی نشده می تواند بر افسردگی تأثیر بگذارد (۱۱). بنا بر این این تحقیق جهت بررسی تشنج در بارداری بر میزان افسردگی بر روی نمونه های حیوانی (موش) جهت کنترل فاکتورهای مداخله گر طراحی گردید.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی بوده که به صورت آزمایشگاهی در سال ۹۷-۱۳۹۶ در دانشکده علوم دانشگاه رازی کرمانشاه انجام شد. در این مطالعه کلیه ملاحظات اخلاقی و پروتکل های کار روی حیوانات آزمایشگاهی مورد تایید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی بود.

نمونه ها و شرایط نگهداری حیوانات: موش های ماده و نر نژاد NMRI (در سن ۸ هفتهگی) از لابراتوار مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه-ایران خریداری شدند. موش ها در قفس استاندارد پلی کربناتی در اتاقی با دمای کنترل شده با چرخه ثابت ۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی (شب ۲۰-صبح ۸) و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. این شرایط به عنوان یک شرایط مناسب در همه مراحل آزمایشگاهی در نظر گرفته شده است.

فرآیند کیندل کردن: موش های ماده در مجموع ۱۳ بار با تزریق درون صفاقی (۱۲) ۴۰ mg/kg داروی PTZ (sigma/Aldrich/Germany) و هر ۴۸ ساعت یک بار کیندل شدند و در تزریق های یازدهم و دوازدهم و سیزدهم به مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق (۱۳) و بر اساس روش پنج نمره ای باکر ارزیابی شدند: مرحله صفر: بدون پاسخ (no response)، مرحله ۱: انقباضات عضلات صورت و گوش ها (ear and facial twitching)، مرحله ۲: پرش های میوکلونیک بدون بلند شدن روی دو پا (myoclonic jerks without rearing)، مرحله ۳: پرش های میوکلونیک و ایستادن روی دو پا (myoclonic jerks, rearing)، مرحله ۴: حملات تونیک-کلونیک و افتادن به پهلو (turn over into side position, clonic-tonic) و مرحله ۵: افتادن به پشت و حملات تونیک-کلونیک عمومی (turn over into back)

بررسی میزان افسردگی در موش های باردار با استفاده از آزمون شنای اجباری/ *Forced Swim Test (FST)*: میزان افسردگی موش های باردار در فاصله روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری و هر ۴۸ ساعت یک بار و دو ساعت پس از تزریق PTZ (۱۸) با استفاده از آزمون شنای اجباری اندازه گیری شد. در FST هر موش و به صورت جداگانه در داخل یک سیلندر شیشه ای شفاف (ارتفاع: ۲۵ سانتی متر، قطر: ۱۰ سانتی متر) که تا ارتفاع ۱۵ سانتی متری از آب با دمای 25 ± 1 سانتی گراد پر شده بود، قرار داده شدند. کل زمان بی حرکتی در طی ۴ دقیقه آخر از ۶ دقیقه دوره کل آزمون محاسبه شد. در پایان آزمون، موش از داخل سیلندر برداشته شده و با حوله خشک شده و به مدت ۳۰-۱۵ دقیقه در مقابل بخاری الکتریکی قرار داده شدند. زمانی را که حیوانات دست و پا زدن را متوقف کرده و بدون حرکت و به صورت شناور بر روی آب باقی مانده و تنها حرکاتی را که برای حفظ شناوری بر روی سطح آب لازم بود را انجام می داد به عنوان دوره بی حرکتی منظور شد. کاهش در دست و پا زدن و تقلا کردن به عنوان حالت ناامیدی رفتاری در نظر گرفته می شود (۱۷). نرم افزار SPSS vol.22.0 برای تحلیل آماری مورد استفاده قرار گرفت. داده ها بر اساس میانگین و انحراف استاندارد برای هر گروه بیان شدند. میزان بی حرکت بودن موش های باردار نیز با استفاده از آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری های مکرر بررسی شد.

یافته های پژوهش

نتایج حاصل از آزمون FST در موش های باردار در جدول شماره ۱ نشان داده شده است که بیشترین میزان افسردگی در موش های تحت درمان با PTZ مشاهده می شود.

(position, generalized clonic-tonic seizures (۱۴). موش هایی که در سه تزریق آخر مراحل ۴ و ۵ امتیازبندی تشنج را نشان دادند وارد مرحله بعدی شدند (۱۵). برای بررسی حفظ حالت کیندلینگ، حیوانات ده روز پس از آخرین روز اتمام کیندلینگ با 40 mg/kg داروی PTZ به صورت درون صفاقی دوباره به چالش کشیده شدند. در این مرحله نیز موش هایی که به مرحله ۴ و ۵ امتیازبندی تشنج رسیدند وارد مرحله بارداری شدند (۱۶).

فرآیند بارداری: به منظور سهولت جفت گیری، موش های ماده و نر به تعداد یک در مقابل یک در قفس های مجزا نگهداری شدند. جفت گیری موفق در صبح روز بعدی (ساعت ۸ قبل از ظهر) با مشاهده پلاگ های واژینالی (vaginal plug) مشخص شد و این روز به عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد (۱۷). پس از مشخص کردن موش های باردار، حیوانات از قفس جفت گیری به قفس استاندارد منتقل و به طور مجزا نگهداری شدند.

القای تشنج در دوران بارداری: در مجموع ۴۲ سر موش وارد مرحله بارداری شدند. گروه الف) گروه کنترل منفی (۱۰ سر موش) و بقیه شامل ۳۲ سر موش کیندل شده که در گروه های زیر قرار گرفتند: گروه ب) موش های باردار کیندل شده که دوز 40 mg/kg داروی PTZ را به صورت درون صفاقی در روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری و هر ۴۸ ساعت یک بار دریافت کردند (۱۲ سر موش) (۱۶)؛ گروه ج) موش های باردار کیندل شده که نرمال سالین را در حجم مساوی با PTZ به صورت درون صفاقی در روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری و هر ۴۸ ساعت یک بار دریافت کردند (۱۰ سر موش) و گروه د) موش های باردار کیندل شده بدون تزریق در طی بارداری (۱۰ سر موش).

جدول شماره ۱. نتایج میزان افسردگی در موش های باردار در گروه های مورد مطالعه

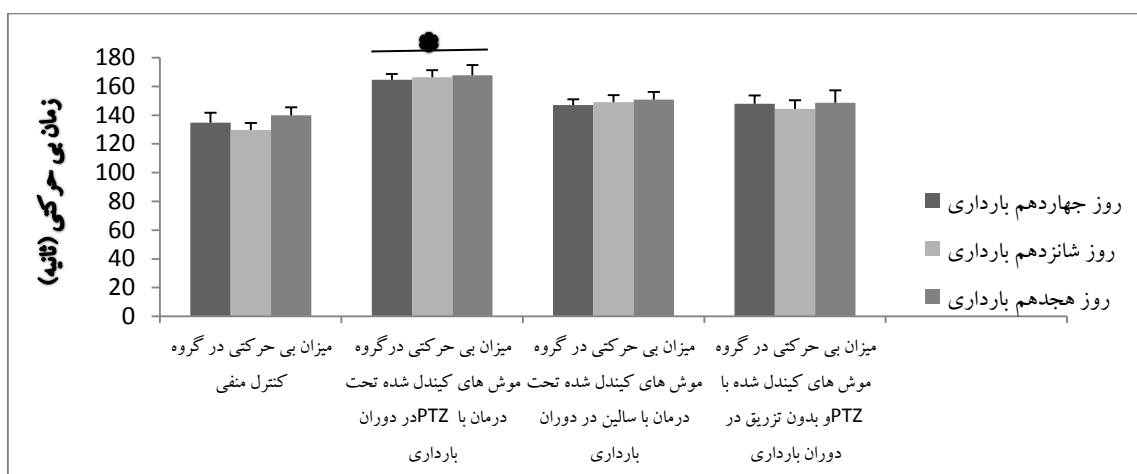
متغیر	گروه تحت درمان با PTZ	گروه شم	گروه کنترل	گروه کنترل منفی
میانگین میزان افسردگی در روزهای مورد مطالعه (ثانیه)	$168/67 \pm 13/39$	$149 \pm 17/13$	$146/93 \pm 14/77$	$134/80 \pm 14/34$

که بر اساس میانگین و انحراف استاندارد بیان شده است. نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری های مکرر اثر زمان ($F_{(2,70)}=2.334, P=0.104$) و اثر تعامل

شکل شماره ۱ نیز زمان بی حرکتی موش های باردار که شاخصی از میزان ناامیدی و افسردگی می باشد را در گروه های مورد مطالعه نشان می دهد

مشاهده نشد ($P>0.05$) (به ترتیب $P=0.000$ ، $P=0.016$ ، $P=0.039$ ؛ موش های باردار کیندل شده در مقابل گروه کنترل منفی، گروه موش های باردار کیندل شده و بدون تزریق در دوران بارداری و گروه موش های باردار کیندل شده و تحت درمان با نورمال سالین در دوران بارداری).

گروه در زمان ($F_{(6,70)}=0.615$, $P=0.718$) را معنی دار نشان نداد اما اثر گروه معنی دار بود ($F_{(3,35)}=9.359$, $P=0.000$). نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که گروه تحت درمان با PTZ در دوران بارداری، با دیگر گروه ها تفاوت معنی دار آماری دارد و میزان افسردگی در این گروه به صورت معنی داری بیشتر از سایر گروه ها بود ($P<0.05$) اما تفاوتی میان دیگر گروه ها



شکل شماره ۱. میزان بی حرکتی در موش های باردار گروه های مورد مطالعه در پژوهش، جهت بررسی رفتارهای مرتبط با افسردگی. آزمون شنای اجباری دو ساعت پس از تزریق درون صفاقی اندازه گیری شد. داده ها بر اساس میانگین و انحراف استاندارد بیان شدند. $P<0.05^*$ در مقابل سایر گروه ها.

کاهش 5-HT در افراد مبتلا به افسردگی نیز مشاهده شده است (۲۰). هم چنین در بیماران مبتلا به افسردگی سطح پلاسمایی تریپتوفان ال (TRP) در دسترس برای سنتز 5-HT کمتر از افراد سالم بود. تغییرات فیزیولوژیکی در سطوح پلاسمایی TRP ممکن است بر میزان 5-HT مغز نیز اثر بگذارد چرا که TRP به واسطه سیستم انتقال مغزی می تواند از سد خونی-مغزی عبور کند (۲۱). کاهش norepinephrine نیز با افزایش فعالیت عقده های قاعده ای (basal ganglia) و کاهش ترشح دوپامین (dopamine)، می تواند سبب افزایش افسردگی شود (۲۲).

علاوه بر این تشنج، میانجی های التهابی آزاد شده از سلول های گلیال، شامل اینترلوکین ۱-بتا (Interleukin-1 β)، اینترلوکین ۶ (IL-6) و عامل نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- α) را در مغز افزایش

بحث و نتیجه گیری

هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر القای تشنج در دوران بارداری بر میزان افسردگی در موش های باردار تحت درمان با پنتیلین تترازول بود. نتایج نشان داد که تشنج در دوران بارداری سبب افزایش افسردگی در موش های باردار می شود. این نتایج با یافته های مطالعات بسیار محدودی که در این زمینه انجام شده است، هم خوانی داشت. به عنوان مثال افس و همکاران (۲۰۱۳) بیان کردند که القای تشنج در موش، سبب افزایش میزان افسردگی می شود (۱۸). شارما و همکاران (۲۰۱۷) نیز افزایش سطوح افسردگی را پس از تزریق PTZ در موش ها نشان دادند. هم چنین آنان گزارش نمودند که القای تشنج سبب کاهش میزان سروتونین (5-HT) و نوراپی نفرین (norepinephrine) در موش های تحت درمان با PTZ می شود (۱۹).

می دهد (۲۳). یافته های اخیر نیز ارتباط بین التهاب و افسردگی و به خصوص نقش محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (hypothalamic-pituitary-adrenal axis یا HPA axis) را نشان داده اند (۲۴). در واقع در افسردگی، سایتوکین های التهابی از جمله دو عامل IL-6 و TNF- α از طریق تحریک آزادسازی هورمون کورتیکوتروپین و سپس افزایش فعالیت HPA axis منجر به هایپرکورتیزولمی می شود (۲۵). هایپرکورتیزولمی در فرآیند آپتوزیس به وسیله کاهش تعداد ستون های دندریتی و سیناپس ها، کاهش تعداد سلول های گلیا و آتروفی دندریتیکی مشارکت دارد. در هیپوکمپ تعداد زیادی گیرنده های گلوکوکورتیکوئید و مینرال کورتیکوئید وجود دارد و در بیماران مبتلا به افسردگی یک عدم تعادل بین این گیرنده ها وجود دارد و تعداد گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی در این بیماران بیشتر است (۲۶) و عاملی که سبب افزایش سطوح این گیرنده ها می شود ترشح کورتیزول بیش از حد است، چرا که در سطح مولکولی، کورتیزول سبب فعال سازی این گیرنده ها شده و می تواند سبب تغییرات ساختاری در سیستم عصبی مرکزی (۲۷) از جمله سرکوب بیان عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) شود (۲۸). BDNF پروتئینی است که نقش مهمی در نورونریز، محافظت نورونی و سیناپتیک پلاستیسیته دارد و سطح

بالایی از BDNF mRNA در هیپوکمپ و کورتکس مغز وجود دارد. مشاهده شده است که سطوح سرمی و پلاسمایی BDNF در افراد مبتلا به افسردگی کاهش می یابد. یکی از مکانیسم های داروهای ضد افسردگی نیز در جهت افزایش سطوح سرمی BDNF در افراد مبتلا به افسردگی می باشد (۲۹).

هم چنین مشاهده شده است که پس از تشنج، میزان گیرنده های گابا (GABA) کاهش می یابد (۳۰) و کاهش سطوح GABA در کورتکس اوکسی پیتال (occipital cortex) و کورتکس سینگولیت قدامی (anterior cingulate cortex) در افراد مبتلا به افسردگی مشاهده شده است (۳۱). از مکانیسم های داروهای ضد افسردگی مانند فلوکستین (fluoxetine) نیز افزایش سطوح GABA در در مایع مغزی نخاعی می باشد (۳۲).

در مجموع نتایج این پژوهش نشان داد که تشنج در بارداری سبب افزایش میزان افسردگی در موش های باردار می شود و با توجه به عوارض نامطلوب افسردگی در دوران بارداری بر مولید، استفاده از راهکارهای درمانی کاهش دهنده افسردگی یک نیاز واجب در این دسته از بیماران می باشد.

کد/خلاق: (IRB number; 2212538/01)

References

1. Fisher RS. Redefining epilepsy. Current opinion in neurology 2015;28:130-5. doi: 10.1097/WCO.0000000000000174.
2. Ablah E, Hesdorfferr DC, Liuc Y. Prevalence of epilepsy in rural Kansas. Epil Res 2014;108:792-801. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.01.001.
3. Rai D, Kerr MP, Mcmanus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity a nationally representative population based study. Epilepsia 2012;53:1095-103. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03500.x.
4. Testa SM, Krauss GL, Lesser RP, Brandt J. Stressful life event appraisal and coping in patients with psychogenic seizures and those with epilepsy. Seizure Eur J Epil

- 2012;21:282-7. doi: 10.1016/j.seizure.2012.02.002.
5. Ponnusamy A, Marques JLB, Reuber M. Comparison of heart rate variability parameters during complex partial seizures and psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsia 2012;53:1314-21. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03518.x.
6. Borthen I, Gilhus NE. Pregnancy complications in patients with epilepsy. Curr Opin Obstet Gynecol 2012;24:78-83. doi: 10.1097/GCO.0b013e32834feb6a.
7. Bjork MH, Veiby G, Reiter SC, Berle JO, Daltveit AK, Spigset O, et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency risk factors

- medication ,andprognosis. *Epilepsia* 2015;56:28-39. doi: 10.1111/epi.12884.
8. Reiter SF, Veiby G, Daltveit AK. Psychiatric comorbidity and social aspects in pregnant women with epilepsy the norwegian mother and child Cohort study. *Epile Behav* 2013;29:379-385. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.08.016.
9. Herba CM, Glover V, Ramchandani PG, Rondon MB. Maternal depression and mental health in early childhood: an examination of underlying mechanisms in low income and middleincome countries. *Lancet Psychiatr* 2016;3:983-992. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30148-1.
10. Jarde A, Morais M, Kingston D. Neonatal Outcomes in Women with untreated antenatal depression compared with Women without depression a systematic review and metaanalysis. *Jama Psychiatr* 2016;73:826-37. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0934.
11. Altemus M, Neeb C, Davis A. Phenotypic differences between pregnancy onset and postpartum onset major depressive disorder. *J Clin Psychiatr* 2012;73:1485-91. doi: 10.4088/JCP.12m07693.
12. Zhang B, Zhang JW, Wang WP, Dong RF, Tian S, Zhang C. Effect of lamotrigine on epilepsy induced cognitive impairment and hippocampal neuronal apoptosis in pentylenetetrazole kindled animal model. *Synapse* 2017;71: 21945. doi: 10.1002/syn.21945.
13. Li B, Wang L, Sun Z, Zhou Y, Shao D. The anticonvulsant effects of SR 57227 on pentylenetetrazole induced seizure in Mice. *PLos One* 2014;9: 931-8. doi: 10.1371/journal.pone.0093158.
14. Pourmotabbed A, Nedaei SE, Cheraghi M, Moradian S, Touhidi A, Aefinar M, et al. Effect of prenatal pentylenetetrazol induced kindling on learning and memory of Male offspring. *Neuroscience* 2011;172:205-11. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.11.001.
15. Zyburabroda K, Amborska R, Ambrozeklatecka M, Wilemska J, Bogusz A, Bucko J, et al. Epigenetics of epileptogenesis-evoked up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in hippocampus. *PLos One* 2016;11: 1597. doi: 10.1371/journal.pone.0159745.
16. Rajabzadeh A, Bideskan AE, Fazel A, Sankian M, Rafatpanah H, Haghir H. The effect of PTZ induced epileptic seizures on hippocampal expression of PSA-NCAM in offspring born to kindled Rats. *J Biomed Sci* 2012;31;19:56. doi: 10.1186/1423-0127-19-56.
17. Majidizolbanin J, Doosti MH, Kosarinasab M, Salari AA. Prenatal maternal immune activation increases anxiety- and depressive like behaviors in offspring with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroscience* 2015;21:6 9-81. doi: 10.1016/j.neuroscience. 2015. 03.016.
18. Epps SA, Kahn AB, Holmes PV, Boss KA, Weiss JM, Weinshenker D. Antidepressant and anticonvulsant effects of exercise in a Rat model of epilepsy and depression comorbidity. *Epile Behav* 2013;29:47-52. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.06.023.
19. Sharma RK, Singh T, Mishra A, Goel RK. relative safety of different antidepressants for treatment of depression in chronic epileptic animals associated with depression. *J Epile Res* 2017;7:25-32. doi: 10.14581/jer.17005.
20. Patten SB. Medical models and metaphors for depression. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24:303-8. doi: 10.1017/S2045796015000153.
21. Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Verkerk R, Scharpe S, Maes M. IDO and interferon alpha induced depressive symptoms a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mole Psychiatr* 2005;10:538-44. doi:10.1038/sj.mp.4001600.
22. Delaville C, Chetrit J, Navailles S, Deurwaerdere P, Benazzouz A. Serotonin and norepinephrine depletions can promote anxiety and depression in a Rat model of Parkinsons disease an electrophysiological and behavioural study. *Front Hum Neurosci* 2013;2:213-8.
23. Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain overview and pathophysiology. *Epile Curr* 2014;14:3-7. doi:10.5698/1535-7511-14.s2.3.
24. Furtado M, Katzman MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatr Res* 2015;229:27-36. doi: 10.1016/j.psychres.2015.06.009.

25. McKay MS, Zakzanis KK. The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression. *J Psychiatr Res* 2010;44:183-92. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.07.012.
26. Gianluca S. Neuroplasticity and major depression the role of modern antidepressant drugs. *World J Psychiatr* 2012;2:49-57. doi: 10.5498/wjp.v2.i3.49.
27. Sousa N, Cerqueira JJ, Almeida OF. Corticosteroid receptors and neuroplasticity. *Brain Res Rev* 2008;57:561-70. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.06.007.
28. Chen H, Lombes M, Le Menuet D. Glucocorticoid receptor represses brain derived neurotrophic factor expression in neuron like cells. *Mol Brain* 2017;12:10:12. doi: 10.1186/s13041-017-0295-x.
29. Kerling A, Kuck M, Tegtbur U, Grams L, Weber S, Hanke A. Exercise increases serum brain derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2017;215:152-5. doi: 10.1016/j.jad.2017.03.034.
30. Chen CR, Tan R, Qu WM, Wu Z, Wang Y, et al. Magnolol, a major bioactive constituent of the bark of *Magnolia officinalis* exerts antiepileptic effects via the GABA/benzodiazepine receptor complex in Mice. *Br J Pharmacol* 2011;164:1534-46. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01456.x.
31. Price RB, Shungu DC, Mao X. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatr* 2009;65:792-800. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.10.025.
32. Goren MZ, Kuçukbrahimoglu E, Berkman K, Terzioğlu B. Fluoxetine partly exerts its actions through GABA a neurochemical evidence. *Neurochem Res* 2007;32:1559-65. doi: 10.1007/s11064-007-9357-2.



Effect of Seizure on the Rate of Depression in Pregnant Mice Treated with Pentylentetrazol

Sabaghi A¹, Heyrani A^{1*}, Kiani A¹, Yousofvand N¹

(Received: Saturday, January 6, 2018

Accepted: Wednesday, April 18, 2018)

Abstract

Introduction: Depression is one of the most important psychological disorders in people with epilepsy. However, the effect of seizure on depression during pregnancy has not been studied experimentally. Therefore, the purpose of this study was to examine the effect of Seizure on depression in pregnant mice under treatment with pentylentetrazol (PTZ).

Materials & Methods: After pregnancy stabilization in mice, one group was classified as the naive group. the rest of the kindled mice were assigned into three groups including: seizure induction group between the 14th and 19th days of pregnancy once in 48 hours, the sham group received normal saline equal to PTZ intraperitoneally on the 14th and 19th days of pregnancy once in 48 hours and the control group which consisted of pregnant mice kindled without injection during pregnancy.

The rate of depression in pregnant mice was measured between 14th and 19th days of pregnancy once in 48 hours and two h after PTZ injection using Forced Swim Test. **Ethics code:** IRB number; 2212538/01

Findings: The results showed that depression in PTZ-treated pregnant mice was significantly higher than in other groups; moreover, the difference was statistically significant ($P < 0.05$).

Discussion & Conclusions: According to the obtained results, seizure in pregnancy results in the increase of depression levels consequently, it is necessary to identify patients in order to prevent them from depression and therefore avoid negative effects of depression on offspring.

Keywords: Depression, Mouse, Pregnancy, Seizure

1. Dept of Motor Behavior, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran

2. Faculty of Pharmacology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

3. Faculty of Biology, Razi University, Kermanshah, Iran

*Corresponding author Email: iliaheirani2004@gmail.com