

Original Article

Effect of Seizure During Pregnancy on Seizure Susceptibility in Mouse offspring

Ayoob Sabaghi ¹, Ali Heyrani ^{1*}, Amir Kiani ², Namdar Yousofvand ³

¹Department of Motor Behavior, School of Physical Education & Sport Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran.

²Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

³Department of Physiology, School of Basic Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran.

***Corresponding Author:**
Ali Heyrani; Department of Motor Behavior, School of Physical Education & Sport Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran.

Email:
a.heirani@razi.ac.ir

Received: 20 Jun, 2018
Accepted: 13 Jan, 2019

Abstract

Background and Objectives: Epilepsy is a neurodevelopmental disorder, which based on the evidences of prenatal factors, has a significant influence on the development of nervous system in offspring. The present study was performed to investigate the effect of seizure in pregnancy on pentylenetetrazol (PTZ)-induced seizure behavior in offspring.

Methods: In this experimental study, after pregnancy stabilization in mice, one group was classified as the negative control group and the rest of the kindled pregnant mice were assigned to three groups, including: 1) seizure induction group between the fourteenth and nineteenth days of pregnancy (once in 48 hours), 2) sham group received normal saline intraperitoneally on the fourteenth to nineteenth days of pregnancy (once in 48 hours), and 3) control group consisting of pregnant mice kindled without injection during pregnancy. On the day 15 (weanling period) and 24 (post-weanling period), seizure susceptibility to PTZ in offspring of the studied groups, was evaluated. Data were analyzed using Kruskal - Wallis statistical test.

Results: In this study, the seizure susceptibility of the offspring in PTZ-treated group in post-weanling period significantly was higher compared to the offspring in other groups ($p < 0.05$). However, there was no difference in the seizure susceptibility between offspring in weanling period ($p > 0.05$).

Conclusion: The present study findings showed that with increasing age, the seizure potential of offspring of the mice treated with PTZ increases compared to the offspring of the control group.

Keywords: Seizure, Pregnancy, PTZ, Offspring, Mouse.

DOI: 10.29252/qums.13.2.19

تأثیر تشنج در دوران بارداری بر پتانسیل تشنج‌پذیری موالید در موش سوری

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

چکیده

زمینه و هدف: صرع یک اختلال عصبی - رشدی است که براساس شواهد فاکتورهای قبل از تولد، تأثیر قابل توجهی بر رشد سیستم عصبی در موالید دارد. تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر تشنج در دوران بارداری بر رفتار تشنجی القاشده با پنتیلن تترازول در موالید انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، پس از تثبیت بارداری در موش‌ها، یک گروه به‌عنوان گروه کنترل منفی و مابقی موش‌های باردار کیندل‌شده در سه گروه شامل: ۱- گروه القای تشنج در فاصله روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری (هر ۴۸ ساعت یک‌بار)؛ ۲- گروه شم که نرمال‌سالین را به‌صورت درون‌صفافی در روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری (هر ۴۸ ساعت یک‌بار) دریافت کردند و ۳- گروه کنترل (شامل: موش‌های باردار کیندل‌شده بدون تزریق در طی بارداری) قرار گرفتند. در روز پانزدهم (دوره شیرخوارگی) و بیست‌وچهارم (دوره بعد از شیرخوارگی) پس از تولد، پتانسیل تشنج‌پذیری در موالید متولدشده از گروه‌های مورد مطالعه بررسی شد. داده‌ها به کمک روش آماری کروسکال والیس تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه، پتانسیل تشنج در موالید دوره بعد از شیرخوارگی در گروه تحت درمان با پنتیلن تترازول به‌طور معنی‌داری بیشتر از موالید سایر گروه‌ها بود ($p < 0/05$). با این وجود، تفاوتی در پتانسیل تشنج‌پذیری میان موالید در دوره شیرخوارگی وجود نداشت ($p > 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش حاضر نشان داد با افزایش سن، پتانسیل تشنج‌پذیری در موالید متولدشده از موش‌های تحت درمان با PTZ در مقایسه با موالید گروه کنترل، افزایش می‌یابد.

کلیدواژه‌ها: تشنج؛ بارداری؛ پنتیلن تترازول؛ موالید؛ موش‌ها.

^۱گروه رفتار حرکتی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران.

^۲مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

^۳گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

علی حیرانی؛ گروه رفتار حرکتی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

a.heirani@razi.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۷/۳/۳۰

تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۰/۲۳

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Sabaghi A, Heyrani A, Kiani A, Yousofvand N. Effect of seizure during pregnancy on seizure susceptibility in mouse offspring. Qom Univ Med Sci J 2019;13(2):19-26. [Full Text in Persian]

مقدمه

صرع یکی از معمول‌ترین اختلالات نورولوژیکی در نوزادان است (۱). در حال حاضر، ۵۰ میلیون نفر در جهان مبتلا به تشنج هستند (۲)، و علت قطعی تشنج در بیشتر از ۶۰٪ موارد هنوز تعیین نشده است (۳). در طی بارداری، رشد سیستم عصبی مرکزی به تعامل بین فاکتورهای ژنتیکی و محیطی وابسته است (۴). نتایج مطالعات نشان داده‌اند فاکتورهای محیطی قبل از تولد، یک اثر عمیق بر رشد سیستم عصبی جنین دارد که این امر می‌تواند بر قابلیت یا پتانسیل افزایش تشنج در سال‌های بعدی تأثیرگذار باشد (۵). نوزادانی که از مادران مبتلا به بیماری صرع متولد می‌شوند در معرض انواع زیادی از نتایج نامطلوب دوران بارداری قرار می‌گیرند. همچنین تشنج‌های تونیک-کلونیک عمومی

(Generalized tonic-clonic seizures) در دوران بارداری منجر به خسارت جبران‌ناپذیری به سیستم عصبی مرکزی شده و می‌تواند سبب افزایش پروتئین‌های آپوپتوزی (۶) و مشکلات شناختی (۷) در موالید شود.

همچنین مشاهده شده است پتانسیل تشنج در میان موالید متولدشده از مادران مبتلا به صرع، بیشتر از موالید متولدشده از مادران سالم است (۸-۱۰). Poduri و Lowenstein (سال ۲۰۱۱) عنوان کردند نرخ زیاد موالید مبتلا به صرع از مادران مبتلا به صرع ممکن است ناشی از تشنج در دوران بارداری یا دیگر فاکتورهای سمی مربوط به تشنج باشد که می‌تواند بر رشد جنین تأثیرات نامطلوب بگذارد (۱۱)؛ بنابراین تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر تشنج در دوران بارداری بر پتانسیل تشنج‌پذیری موالید در موش سوری صورت گرفت.

روش بررسی

این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، سال ۱۳۹۷-۱۳۹۶ در دانشکده علوم دانشگاه رازی کرمانشاه انجام شد. در این مطالعه کلیه ملاحظات اخلاقی رعایت گردید و مراحل کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی توسط کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی

(با کد IRB number; 2212538/01) مورد تأیید قرار گرفت.

موش‌های ماده و نر نژاد ICR (در سن ۷-۸ هفته‌گی) از آزمایشگاه مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه-ایران خریداری و

در قفس استاندارد پلی‌کربناتی در اتاقی با شرایط استاندارد (دمای کنترل‌شده با چرخه ثابت ۱۲ ساعت تاریکی - روشنایی و دسترسی آزاد به آب و غذا) نگهداری شدند.

در این مطالعه ابتدا موش‌های ماده، ۱۳ بار با تزریق درون‌صفافی داروی پنتیلن‌تترازول (sigma/Aldrich/Germany) دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (۱۲) هر ۴۸ ساعت یک‌بار کیندل شدند و در تزریق‌های یازدهم، دوازدهم و سیزدهم به مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق مشاهده یا بررسی شده (۱۳) و براساس روش پنج نمره‌ای باکر (۱۴) شامل: مرحله صفر: بدون پاسخ (No Response)؛ مرحله ۱: انقباضات عضلات صورت و گوش‌ها (Ear And Facial Twitching)؛ مرحله ۲: پرش‌های میوکلونیک بدون بلند شدن روی دو پا

Rearing (Myoclonic Jerks Without)؛ مرحله ۳: پرش‌های 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 Seizures) و مرحله ۵: افتادن به پشت و حملات تونیک-کلونیک عمومی (Turn Over Into Back Position, Generalized Clonic-Tonic Seizures) ارزیابی شدند.

تنها حیواناتی 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 ۱۰ روز پس از آخرین روز اتمام کیندلینگ با داروی پنتیلن‌تترازول ۴۰ (دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به‌صورت درون‌صفافی دوباره به چالش کشیده شدند. در این مرحله تنها حیواناتی که به مرحله ۴ و ۵ امتیازبندی تشنج رسیدند، وارد مرحله بارداری شدند (۱۶).

به‌منظور سهولت جفت‌گیری، موش‌های ماده و نر به تعداد یک درمقابل یک، در قفس‌های مجزا نگهداری شدند. جفت‌گیری موفق در صبح روز بعد (ساعت ۸ قبل از ظهر)، با مشاهده پلاگ‌های واژینالی (Vaginal Plug) مشخص گردید و این روز به‌عنوان روز صفر بارداری درنظر گرفته شد (۱۷). پس از مشخص کردن موش‌های باردار، حیوانات از قفس جفت‌گیری به قفس استاندارد منتقل و به‌طور مجزا نگهداری شدند.

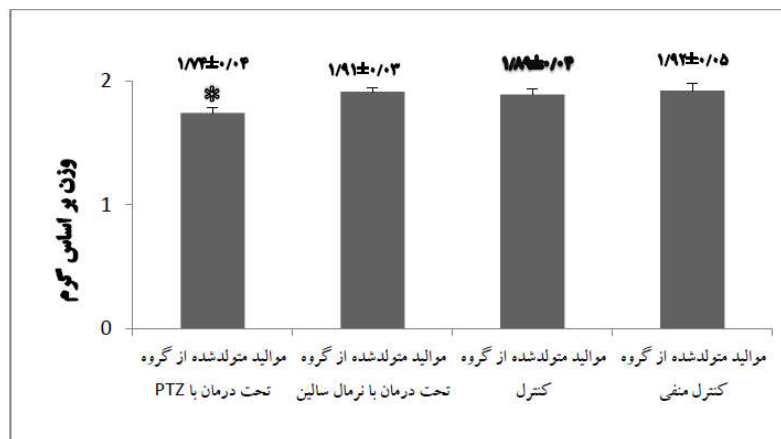
داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲، آزمون کروسکال والیس (جهت تعیین تعداد موالید متولدشده و پتانسیل تشنج‌پذیری در موالید در پی تزریق PTZ)، آزمون تعقیبی دان و ناپارامتریک (جهت نرمال نبودن توزیع داده‌ها)، آزمون واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی (برای بررسی وزن موالید متولدشده در گروه‌های مورد مطالعه) و آزمون من‌ویتنی (برای مقایسه پتانسیل تشنج‌پذیری بین موالید ۱۵ و ۲۴ روزه) تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری، $p < 0.05$ در نظر گرفته شد. داده‌ها براساس میانگین $\pm$ انحراف معیار برای هر گروه بیان شدند.

یافته‌ها

نتایج آزمون کروسکال والیس نشان داد تفاوتی میان تعداد موالید متولدشده در گروه‌های مورد مطالعه وجود ندارد ($p = 0.336$) و $\chi^2 = 3.382$. در بررسی تفاوت‌های بین گروهی در بررسی شاخص وزن، براساس نتایج آزمون واریانس یک‌طرفه (نمودار شماره ۱) ($F(3,37) = 4.396, p = 0.010$) و آزمون تعقیبی توکی، القای تشنج در دوران بارداری سبب کاهش وزن موالید در مقایسه با سایر گروه‌ها گردید ($p < 0.05$).

در مجموع، ۴۲ سر موش وارد مرحله بارداری شدند. این تعداد موش به شرح زیر در گروه کنترل منفی (۱۰ سر موش) و ۳۲ سر مابقی کیندل شده در گروه‌های ۱- گروه موش‌های باردار کیندل شده (۱۲ سر موش)، که داروی پنتیلن‌تترازول را با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت درون‌صفافی در روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری (هر ۴۸ ساعت یک‌بار) دریافت کردند (۱۶). ۲- موش‌های باردار کیندل شده (۱۰ سر موش) که نرمال‌سالین را در حجم مساوی با پنتیلن‌تترازول به صورت درون‌صفافی در روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری (هر ۴۸ ساعت یک‌بار) دریافت کردند و ۳- گروه موش‌های باردار کیندل شده (۱۰ سر موش) که در طی بارداری هیچ تزریقی دریافت نکردند، قرار گرفتند.

روز پانزدهم و بیست و چهارم پس از تولد به ترتیب به عنوان دوره شیرخوارگی و بعد از شیرخوارگی در موش‌ها در نظر گرفته شد (۱۸). در ادامه، ۱۰ موش از هر گروه انتخاب و پنتیلن‌تترازول (با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به صورت درون‌صفافی به آنان تزریق گردید. حیوانات ۳۰ دقیقه پس از تزریق مشاهده شدند و امتیاز تشنجی موالید براساس روش باکر (سال ۲۰۰۰) همان‌گونه که قبلاً توضیح داده شد محاسبه گردید (۱۴).

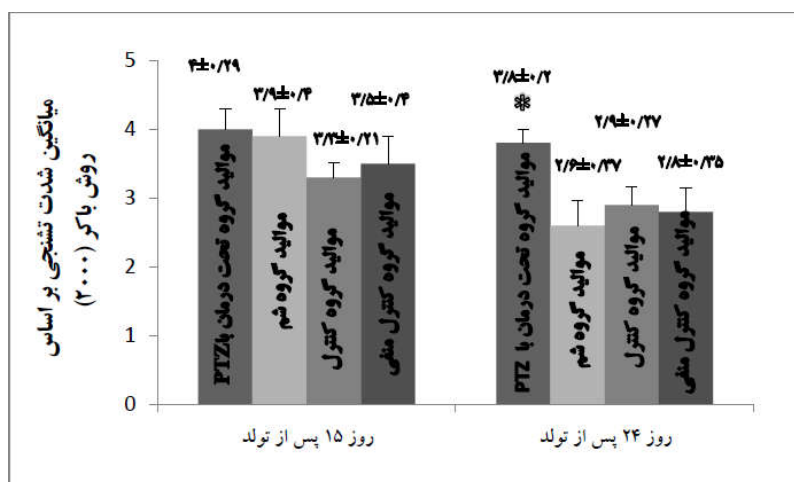


نمودار شماره ۱: وزن موالید متولدشده در گروه‌های مورد مطالعه.

* گزارش نتایج براساس میانگین $\pm$ انحراف معیار می‌باشد. $p < 0.05$ در مقابل گروه‌های دیگر.

میانگین امتیاز تشنجی در روز بیست و چهارم پس از تولد در موالید متولدشده از گروه موش‌های باردار دریافت‌کننده پنتیلن‌تترازول، دارای اختلاف معنی‌داری با سایر گروه‌ها بوده است ($p < 0.05$)، اما میان گروه‌های دیگر تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده نشد ($p > 0.05$) (نمودار شماره ۲).

براساس نتایج آزمون کروسکال والیس، تأثیر تشنج در دوران بارداری بر پتانسیل تشنج‌پذیری موالید در روز پانزدهم پس از تولد، معنی‌دار نبود ($\chi^2 = 4.327, p = 0.228$)، اما نتایج آزمون روز بیست و چهارم پس از تولد، معنی‌دار بود ($p = 0.023$)، با استفاده از آزمون تعقیبی دان مشخص گردید ($\chi^2 = 9.491$).



نمودار شماره ۲: میانگین نمره تشنجی پس از تزریق پنتیلین تترازول در موالید متولدشده در گروه‌های مورد بررسی.

داده‌ها براساس میانگین + انحراف معیار بیان شده‌اند. * $p < 0.05$ درمقابل سایر گروه‌ها.

براساس نتایج آزمون من ویتنی، میانگین نمره تشنجی در موالید ۱۵ روزه به‌طور معنی‌داری بیشتر از موالید ۲۴ روزه بود (جدول).

جدول: نتایج آزمون من ویتنی جهت مقایسه پتانسیل تشنج‌پذیری میان موالید ۱۵ و ۲۴ روزه			
گروه	میانگین + انحراف معیار	Z	p
موالید ۱۵ روزه	3.0 ± 0.67/17	2.82	0.005
موالید ۲۴ روزه	3.0 ± 0.2/16		

بحث

در معرض قرار گرفتن تشنج در دوران بارداری، یک فاکتور مداخله‌گر مهم برای نتایج نامطلوب نورولوژیکی در دوره‌های بعدی زندگی می‌باشد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد تشنج در دوران بارداری تأثیری بر تعداد موالید ندارد که با نتایج تحقیق Lima و همکاران در سال ۲۰۱۰ همخوانی داشت (۱۹). همچنین مشاهده گردید تشنج باعث کاهش وزن هنگام تولد در موالید می‌شود که نتایج آن مشابه با تحقیق Cossa و همکاران در سال ۲۰۱۶ بود (۶).

اما یافته اصلی مطالعه حاضر، تأثیر تشنج در دوران بارداری بر پتانسیل تشنج‌پذیری موالید بود، همچنین تشنج در دوران بارداری توانست پتانسیل تشنج‌پذیری را در موالید دوره بعد از شیرخوارگی افزایش دهد. مشاهده شده است پاسخ ایمنی اغراق‌آمیز (Exaggerated Immune Response) و عدم تعادل در انتقال‌دهنده‌های سیناپتیکی در پی تشنج اتفاق می‌افتد (۲۰). شواهد محکم دیگری نیز مبنی بر پاسخ ایمنی فعال‌شده در افراد مبتلا به صرع وجود دارد (۲۱، ۲۲).

همچنین در تحقیقات متعددی، تأثیر فعال‌سازی ایمنی بر افزایش پتانسیل تشنج‌پذیری موالید مشاهده شده است (۲۲-۲۴). فعال‌سازی ایمنی ناشی از القای تشنج در دوران بارداری سبب افزایش فعال‌سازی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)) و فاکتورهای التهابی به ترتیب در موالید ۲۸ و ۲۱ روزه می‌شود (۲۵، ۲۶). افزایش هورمون‌های استرسی ناشی از افزایش فعالیت HPA، به‌خصوص گلوکوکورتیکوئیدها و هورمون‌های آزادکننده کورتیکوتروپین می‌توانند بر فرآیندهای تحرکی در مناطقی از مغز که به‌طور بحرانی در ایجاد تشنج درگیر هستند، اثر بگذارند. قرار گرفتن در معرض گلوکوکورتیکوئید نیز می‌تواند پلاستیسیته در هیپوکامپ را از طریق افزایش سطوح خارج سلولی گلوتامات و بیان زیر واحدهای گیرنده ان متیل دآسپاراتات (N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunits) تغییر دهد (۲۷)؛ بنابراین دیس شارژهای صرعی، شکل و تشنج را تسهیل می‌کند (۲۸). تزریق درون بطنی فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین نیز می‌تواند باعث تشنج گردد (۲۹).

در تحقیقاتی دیگر نیز افزایش معنی‌دار پتانسیل تشنج‌پذیری بر موالیدی مشاهده شده که پتانسیل تشنج‌پذیری در روزهای ۴۵ و ۲۱ روزگی پس از تولد صورت گرفته است (۲۳-۲۵).

بنابراین میزان بالای میانگین نمره تشنجی در موالید ۱۵ روزه نسبت به موالید ۲۴ روزه را می‌توان ناشی از افزایش میزان میکروگلیاها در هیپوکامپ این سن دانست. در مطالعه‌ای بر روی موش‌ها مشاهده گردید تراکم میکروگلیاها پس از تولد به سرعت افزایش یافته و به بیشترین میزان تراکم خود در هفته دوم پس از تولد رسیده است (۳۴). فعال‌سازی میکروگلیاها با آزادسازی سایتوکین‌های التهابی نیز منجر به تهییج‌پذیری بیشتر در نوروهای سیستم عصبی مرکزی می‌شود که این امر خود می‌تواند منجر به افزایش پتانسیل تشنج گردد (۳۵).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد با افزایش سن، پتانسیل تشنج‌پذیری در موالید متولدشده از موش‌های تحت درمان با پنتیلن‌تترازول نسبت به موالید گروه کنترل، افزایش می‌یابد؛ بنابراین مطالعه بر روی تأثیرات تشنج در بارداری بر پتانسیل تشنج‌پذیری موالید و احتمالاً تمرکز بر روی فاکتورهای التهابی در این گروه از موالید می‌تواند از موضوعات جالب‌توجه در این حیطه باشد.

کد اراکید نویسندگان:

Orcide Code: Ayoob Sabaghi; 0000-0002-5599-1986.
Orcide Code: Ali Heyrani; 0000-0001-6011-2264.
Orcide Code: Amir Kiani; 0000-0002-7802-2117.
Orcide Code: Namdar Yousofvand; 0000-0001-5885-0372.

به‌علاوه، فاکتورهای التهابی با تأثیر بر کانال‌های یونی، نوروترانسمیترها، مهار آستروستی بازجذب گلوتامات، افزایش نفوذپذیری سد خونی - مغزی و تغییراتی در بیان زیر واحد گیرنده گلوتامات باعث تحریک تشنج می‌شوند (۳۰). بااین‌وجود، تفاوتی در پتانسیل تشنج‌پذیری موالید گروه‌های مورد مطالعه در سن ۱۵ روزگی وجود ندارد. به نظر می‌رسد سن عامل مهمی در پتانسیل تشنج‌پذیری است که می‌توان نتایج را تا حدودی با یافته‌های بسیار اندک در این زمینه از مطالعات گذشته توجیه کرد. Rajabzadeh و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند تشنج در دوران بارداری بیان

(Polysialylated Neural Cell Adhesion Molecule) PSA-NCAM را در هیپوکامپ موالید ۱۴ روزه کاهش می‌دهد (۱۶). مشاهده شده است سیگنال‌های مرتبط با فاکتور رشد مشتق از گلیا (Glial cell-derived neurotrophic factor) GDNF وابسته به PSA-NCAM، ایجاد صرع را در صرع لوب تمپورال محدود می‌کند (۳۱). همچنین PSA-NCAM می‌تواند سبب بازداری گیرنده‌های گلوتامات در هیپوکامپ شود که نقش این گیرنده‌ها در پاتوفیزیولوژی صرع مشاهده شده است (۳۲)؛ بااین‌حال Cossa و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند نسبت Bax/Bcl-2 در سن ۱۴ روزگی پس از تولد در موالید متولدشده از موش‌های باردار تحت درمان با پیلوکارپین (Pilocarpine)، به‌طور معنی‌داری کمتر از موالید گروه کنترل می‌باشد؛ درحالی‌که با افزایش سن و در سن ۲۱ روزگی این نسبت برعکس می‌شود (۶). مشخص شده است نسبت Bax/Bcl-2 در موش‌هایی که تشنج وابسته به Hyperthermia را نشان می‌دهند به ترتیب بیشتر از موش‌هایی است که تشنج ناشی از Hyperthermia را نشان نداده‌اند (۳۳).

References:

1. Pujar S, Martinos M, Cortina-Borja M, Chong WK, Haan MD, Gillberg Ch, et al. Long-term prognosis after childhood convulsive status epilepticus: A prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:103-11. link
2. Frantz AL, Regner GG, Pflüger P, Coelho VR, da Silva LL, Viau CM, et al. Manual acupuncture improves parameters associated with oxidative stress and inflammation in PTZ-induced kindling in mice. *Neurosci Lett* 2017;20(661):33-40. PubMed
3. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med* 2003;349(13):1257-66. link

4. Plant DT, Pawlby S, Sharp D, Zunszain PA, Pariante CM. Prenatal maternal depression is associated with offspring inflammation at 25 years: A prospective longitudinal cohort study. *Transl Psychiatry* 2016;6(11):e936. PubMed
5. Adaghiani MM, Saboory E. Prenatal stress potentiates pilocarpine-induced epileptic behaviors in infant rats both time and sex dependently. *Epilepsy Behav* 2010;18:166-70. PubMed
6. Cossa AC, Lima DC, do Vale TG, de Alencar Rocha AK, da Graça Naffah-Mazzacoratti M, et al. Maternal seizures can affect the brain developing of offspring. *Metab Brain Dis* 2016;31(4):891-900. PubMed
7. Pourmotabbed A, Nedaei SE, Cheraghi M, Moradian S, Touhidi A, Aeinfar M, et al. Effect of prenatal pentylenetetrazol-induced kindling on learning and memory of male offspring. *Neuroscience* 2011;172:205-11. PubMed
8. Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, Leibson CL, Hauser WA, Buchhalter JR, et al. Familial risk of epilepsy: A population-based study. *Brain* 2014;137(3):795-805. PubMed
9. Babbain FA. Impact of a family history of epilepsy on the diagnosis of epilepsy in Southern Saudi Arabia. *Seizure* 2013;22(7):542-7. PubMed
10. Najafi MR, Najafi MA, Safaei A. Association of family history of epilepsy with earlier age onset of juvenile myoclonic epilepsy. *Iran J Child Neurol* 2016;10(2):10-15. PubMed
11. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics--past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21(3):325-32. Link
12. Zhang B, Zhang J-W, Wang W-P, Dong R-F, Tian S, Zhang C. Effect of lamotrigine on epilepsy induced cognitive impairment and hippocampal neuronal apoptosis in pentylenetetrazole-kindled animal model. *Synapse* 2017;71(2):e21945. PubMed
13. Li B, Wang L, Sun Z, Zhou Y, Shao D, Zhao J, et al. The anticonvulsant effects of sr 57227 on pentylenetetrazole-induced seizure in mice. *PLoS One* 2014;9(4):e93158. PubMed
14. Becker A, Grecksch G, Thiemann W, Holtt V. Pentylenetetrazol-kindling modulates stimulated dopamine release in the nucleus accumbens of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66(2):425-8. PubMed
15. Zybura-Broda 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(8):e0159745. PubMed
16. Rajabzadeh A, Bideskan AE, Fazel A, Sankian M, Rafatpanah H, Haghiri 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. PubMed
17. Majidi-Zolbanin J, Doosti MH, Kosari-Nasab M, Salari AA. Prenatal maternal immune activation increases anxiety- and depressive-like behaviors in offspring with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroscience* 2015;21;294:69-81. PubMed
18. Michelle E. Ehrlich, John Sommer, Edwin Canas and Ellen M. Unterwald. Periadolescent mice show enhanced δ fosb upregulation in response to cocaine and amphetamine. *J Neurosci* 2002;22(21):9155-59. link
19. Lima DC, Vale TG, Arganăraz GA, Varella PP, Frussa-Filho R, Cavaleiro EA, et al. Behavioral evaluation of adult rats exposed in utero to maternal epileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2010;18(1-2):45-9. PubMed
20. Kan AA, de Jager W, de Wit M, Heijnen C, van Zuiden M, Ferrier C, et al. Protein expression profiling of inflammatory mediators in human temporal lobe epilepsy reveals co-activation of multiple chemokines and cytokines. *J Neuroinflammation* 2012;9:207. PubMed
21. Hoda U, Agarwal NB, Vohora D, Parvez S, Raisuddin S. Resveratrol suppressed seizures by attenuating IL-1 β , IL1-Ra, IL-6, and TNF- α in the hippocampus and cortex of kindled mice. *Nutr Neurosci* 2017;20(9):497-504. PubMed

22. Yin P, Liu J, Li Z, Wang YY, Qiao NN, Huang SY, et al. Prenatal immune challenge in rats increases susceptibility to seizure-induced brain injury in adulthood. *Brain Res* 2013;26;1519:78-86. PubMed
23. Yin P, Zhang XT, Li J, Yu L, Wang JW, Lei GF, et al. Maternal immune activation increases seizure susceptibility in juvenile rat offspring. *Epilepsy Behav* 2015;47:93-7. PubMed
24. Magni DV, Souza MA, Oliveira AP, Furian AF, Oliveira MS, Ferreira J, et al. Lipopolysaccharide enhances glutaric acid-induced seizure susceptibility in rat pups: Behavioral and electroencephalographic approach. *Epilepsy Res* 2011;93(2-3):138-48. PubMed
25. Pacheco-López G, Giovanoli S, Langhans W, Meyer U. Priming of metabolic dysfunctions by prenatal immune activation in mice: Relevance to Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39(2):319-29. PubMed
26. Krstic D, Madhusudan A, Doehner J, Vogel P, Notter T, Imhof C, et al. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *J Neuroinflammation* 2012;9:151. PubMed
27. Mikasová L, Xiong H, Kerkhofs A, Bouchet D, Krugers HJ, Groc L. Stress hormone rapidly tunes synaptic NMDA receptor through membrane dynamics and mineralocorticoid signalling. *Sci Rep* 2017;7(1):8053. Link
28. Wang YJ, Hsieh CP, Chan MH, Chan TY, Chen L, Chen HH. Distinct effects of resveratrol on seizures and hyperexcitability induced by NMDA and 4-aminopyridine. *Nutr Neurosci* 2018;12:1-11. PubMed
29. Nasiri J, Sarajan A, Salari M, Sedghi M. Therapeutic effects of adrenocorticotrophic hormone ACTH in children with severely intractable seizure. *Iranian J Child Neurol* 2017;11(3):19-26. PubMed
30. Choy MC. DubeM, Ehrenguber MT, Baram Z. Inflammatory processes, febrile seizures, and subsequent epileptogenesis. *Epilepsy Curr* 2014;14(1 Suppl):15-22. PubMed
31. Duveau V, Fritschy JM. PSA-NCAM-dependent GDNF signaling limits neurodegeneration and epileptogenesis in temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci* 2010;32(1):89-98. PubMed
32. Hammond MS, Sims C, Parameshwaran K, Suppiramaniam V, Schachner M, Dityatev A. Neural cell adhesion molecule-associated polysialic acid inhibits NR2B-containing N-methyl-D- spartate receptors and prevents glutamate-induced cell death. *J Biol Chem* 2006;17;281(46):34859-69. PubMed
33. Saeedi Borujeni MJ, Hami J, Haghir H, Rastin M, Sazegar G. Evaluation of Bax and Bcl-2 proteins expression in the rat hippocampus due to childhood febrile seizure. *Iranian J Child Neurol* 2016;10(1):53-60. PubMed
34. Kim I, Mlsna LM, Yoon S, Le B, Yu S, Xu D, et al. A postnatal peak in microglial development in the mouse hippocampus is correlated with heightened sensitivity to seizure triggers. *Brain Behav* 2015;5(12):e00403. PubMed
35. Hiragi T, Ikegaya Y, Koyama R. Microglia after seizures and in epilepsy. *Cells* 2018;7(4):26. PubMed