

چکیده

مقدمه

توپیرامات یکی از داروهای ضد صرع است که مصرف آن در طی بارداری باعث ایجاد ناهنجاریهای اسکلتی و فکی_صورتی می شود. هدف از این تحقیق بررسی نقش اسید فولیک در کاهش ناهنجاریهای حاصل از مصرف داروی توپیرامات بود.

روش کار

در این مطالعه، ۷۲ سر موش ماده باردار نژاد Balb/C به شش گروه تجربی و دو گروه کنترل تقسیم شدند. گروههای تجربی ۱، ۲ و ۳ داروی توپیرامات را به میزان ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز، گروههای تجربی ۴، ۵ و ۶ داروی توپیرامات را به همان میزان به همراه ۳ میلی گرم بر کیلوگرم اسید فولیک در روز، گروه کنترل منفی نرمال سالیین و کنترل مثبت اسید فولیک دریافت کردند. تجویزها به صورت گاوژ از روز ششم تا روز پانزدهم دوره بارداری صورت گرفت. گاوژ اسید فولیک از ده روز قبل از جفتگیری آغاز و تا پانزدهم بارداری ادامه یافت. در روز هجدهم بارداری جنینها از رحم خارج و مورد مشاهده ماکروسکوپی قرار گرفتند. پس از توزین و اندازه گیری طول بدن، جنینهای ناهنجر توسط آلیزارین رد و آلسین بلو، رنگ آمیزی شدند.

یافتهها

میانگین وزن بدن و طول سری دمی جنینها در گروههای تجربی ۱، ۲ و ۳ نسبت به گروههای کنترل به صورت معنی داری کاهش یافته بود ($P < 0.05$). ناهنجاریهای جمجمه ای صورتی

نقش اسید فولیک در کاهش
ناهنجاری های فکی- صورتی ناشی از
مصرف داروی توپیرامات در
جنین های موش سوری نژاد Balb/C

- لاله رفیقدوست^۱
- جینا خیاط زاده*^۲
- کاوه تبریزیان^۳
- امیر اشکان مهجور^۴
- اکرم ابوترابی^۵

۱. کارشناسی ارشد گروه بیولوژی، گرایش سلولی- تکوین، دانشگاه آزاد جهرم، جهرم، ایران
۲. استادیار گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران
۳. استادیار فارماکولوژی و سم شناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران
۴. استادیار گروه دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی کازرون، کازرون، ایران
۵. دانشجوی دکترا سم شناسی دانشگاه شهید بهشتی تهران، ایران

نتایج نشان داد که مصرف داروی توپیرامات در دوران بارداری سبب القای برخی ناهنجاریهای جنینی می گردد و مصرف اسید فولیک تا حدود زیادی از ناهنجاریهای ایجاد شده توسط داروی توپیرامات جلوگیری بعمل می آورد.

کلید واژه‌ها

توپیرامات ، ناهنجاریهای جنینی، اسید فولیک

Role of Folic acid on the reduction of topiramate- induced craniofacial deformities in Balb/c mic fetuses

- Rafighdoost¹ L
- Khaiatzadeh^{2*} J
- Tabrizin K³
- mahjoor⁴ A A
- Abootorabi⁵

Abstract

Introduction

Topiramate is an anti-epilepsy drug and its Consumption during pregnancy may induce skeletal and craniofacial malformations. The aim of this study was to evaluate the protective effect of folic acid on the reduction of topiramate- induced anomalies in Balb/c mice.

Materials and method

In this study, 72 Balb/c timed-pregnant mice were divided into 6 experimental and 2 control groups. Experimental groups I,II and III received daily oral gavages of topiramate (50,100 and 200 mg/kg, respectively) and experimental groups IV, V and VI received similar doses of topiramate with 3 mg/kg/day folic acid supplement by gavage route. Control negative and positive groups received normal saline and folic acid, respectively. Oral gavages were done during GD6-GD15. Gavage of folic acid

عمدتاً بصورت هیپوپلازی فک پایین و دهان باز در گروههای تجربی ۳،۲،۱ مشاهده شد . کاهش معنی دار این ناهنجاریها در جنینهای گروه های تجربی ۴،۵ و ۶ با مصرف توأم اسید فولیک مشاهده شد.

نتیجه گیری

was done from 10 days before pregnancy to day 15th of pregnancy. Dams underwent Cesarean section on GD18 and were investigated by microscopic tools, and after determination of weight and crown-rump length, external examination was done and fetuses were stained with Alizarin red S and Alcian blue staining.

Results

The mean weight and crown-rump length of the fetuses in three experimental groups I, II and III were significantly reduced compared with control groups ($P < 0.05$). Orofacial deformities such as mandibular hypoplasia and open mouth were detected in experimental groups I, II and III. A significant decrease was seen in the incidence of these deformities in fetuses of groups IV, V and VI that received folic acid-topiramate co-administrations.

Conclusion

Findings of this study showed that using topiramate during pregnancy may induce fetus malformations and consumption of folic acid can reduce topiramate- induced birth defects.

Keywords

Topiramate, Birth defects, Folic acid

* Department of biology, Faculty of science, Mashhad branch, Islamic Azad university, Mashhad, Iran
E mail: j.khayatzadeh@mshdiau.ac.ir

نقایص مادرزادی می تواند ناشی از عوامل ارثی و عوامل محیطی باشد که یکی از مهمترین عوامل محیطی، استفاده از بعضی داروها در دوران بارداری است (۱). از جمله داروهایی که از نظر تراتولوژی مورد توجه قرار گرفته اند داروهای ضد صرع می باشند، زیرا اغلب ترکیبات مؤثر این داروها احتمال بروز ناهنجاری جنینی را افزایش می دهند (۲).

توپیرامات دارویی است که در طیف وسیعی از بیماری های اعصاب و روان مانند درمان تشنجات پارشیال، تشنجات تونیک-کلونیک، انواع سندرم های صرعی، پیشگیری از حملات میگرن و درمان اختلالات عصبی و افسردگی مصرف می شود (۳و۴). توپیرامات یک داروی سولفات با ساختار مونوساکاریدی مشتق از دی-فروکتوز است که از نظر ساختاری از سایر داروهای ضد صرع متفاوت می باشد. این دارو در حلال های قلیایی قابل حل می باشد و به راحتی از جفت عبور می کند و با توجه به اینکه توپیرامات یکی از داروهای مهم در درمان صرع است، مادران باردار مبتلا به صرع مجبور به استفاده از این دارو می باشند (۳ و ۵ و ۶).

ناهنجاریهای حاصل از مصرف توپیرامات در طی بارداری شامل: شکاف لب و کام، نقص عضو در جنین، سنگ کلیه در انسان می باشد. علاوه بر این ایجاد انواعی از ناهنجاری های اسکلتی مثل بدشکلی ستون مهره ها و کوچکی انگشتان در جنین موش ها در اثر مصرف توپیرامات گزارش شده است (۷و۸).

تحقیقات اخیر روی داروهای ضد صرع نشان می دهد که مصرف این داروها منجر به افزایش غلظت هموسیستئین در پلاسما می شود (۹). هاپیرهموسیستئینما در زمان بارداری باعث بروز عوارضی مثل سقط های مکرر، تأخیر رشد داخلی رحمی، نقایص لوله عصبی ناهنجاری های اسکلتی و قلبی و یا حتی مرگ جنین می شود

(۱۰و۱۱). همچنین مصرف هموسیستئین توسط موش های ماده میزان لانه گزینی را کاهش می دهد (۱۲). به طور طبیعی هموسیستئین بعد از تولید تجزیه می شود و در مسیر تجزیه نیازمند اسیدفولیک به عنوان کوفاکتور است (۱۱). میزان هموسیستئین در برخی شرایط مثل کمبود ویتامین ها، نقایص ژنتیکی آنزیم های مسیر متابولیسم متیونین، برخی بیماری ها مثل نارسایی کلیوی و مصرف برخی از داروها مانند داروهای ضد صرع افزایش می یابد (۱۳-۱۵).

نقش اسیدفولیک در کاهش برخی ناهنجاری های مادرزادی نظیر لوله عصبی، ناهنجاری های قلبی، عروقی، شکاف لب و کام و تأخیر رشد داخل رحمی تا حدودی اثبات شده است (۱۶و۱۷).

با توجه به مطالب ذکر شده این مطالعه به منظور تعیین اثر حفاظتی اسیدفولیک در کاهش ناهنجاری های حاصل از مصرف داروی توپیرامات روی جنین موش های سوری نژاد Balb/C انجام شد.

روش پژوهش

این مطالعه تجربی روی ۷۲ سرموش ماده بالغ نژاد Balb/C با وزن ۳۰-۲۵ گرم و سن تقریبی ۲ ماهه صورت گرفت. کلیه موش ها پس از تهیه به اتاق حیوانات دانشکده داروسازی زابل منتقل شدند.

قبل از شروع کار، موش ها به مدت ۲ هفته در شرایط آزمایشگاهی تحت کنترل دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته با رطوبت نسبی ۵۰ تا ۵۵ درصد، تهویه مناسب و تغذیه با غذای خشک است ندارد و آب شرب شهری نگهداری شدند، برای انجام جفت گیری تعداد ۲ سر موش ماده به همراه یک سرموش نر به مدت یک شب در داخل قفس های مخصوص از جنس PVC قرار داده شد، صبح روز بعد موش ها جهت مشاهده پلاک واژنی رویت

شدند. هریک از موش های دارای پلاک واژنی به عنوان موفقیت در جفت گیری جدا شدند و زمان صفر بارداری (GD0) برای آنها در نظر گرفته شد.

با توجه به اینکه در آزمایشهای سم شناسی تعداد هر گروه موش مورد مطالعه بین ۹ تا ۱۰ عدد می باشد، تعداد ۷۲ سر موش باردار به ۸ گروه ۹ تایی (۶گروه تجربی، ۱گروه کنترل مثبت و ۱ گروه کنترل منفی) به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه تجربی ۱ (TOP 50): دریافت کننده داروی توپیرامات با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز.

گروه تجربی ۲ (TOP 100): دریافت کننده داروی توپیرامات با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز.

گروه تجربی ۳ (TOP 200): دریافت کننده داروی توپیرامات با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز.

گروه تجربی ۴ (TOP 50): دریافت کننده داروی توپیرامات با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز و اسید فولیک با دوز ۳ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز.

گروه تجربی ۵ (TOP 100): دریافت کننده داروی توپیرامات با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز و اسید فولیک با دوز ۳ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز.

گروه تجربی ۶ (TOP 200): دریافت کننده داروی توپیرامات با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز و اسید فولیک با دوز ۳ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز.

گروه کنترل منفی: دریافت کننده نرمال سالین. گروه کنترل مثبت: دریافت کننده اسید فولیک.

دوزهای انتخاب شده برای داروی توپیرامات و اسید فولیک مشابه با دوزهای تجویزی به صورت بالینی بود، بر اساس مطالعات انجام شده توسط barbera

و rodriguez در سال ۲۰۰۲ دوز اسید فولیک تعیین گردید (۱۸،۵).

تجویز دارو به صورت گاوژ در ساعت ۰ و از روز ششم (GD6) لغایت روز پانزدهم (GD15) دوره بارداری صورت گرفت. مصرف اسید فولیک به صورت گاوژ از ۱۰ روز قبل از جفت گیری آغاز شد و پس از آن از روز صفر (GD0) لغایت پانزدهم (GD15) بارداری ادامه یافت. در همه مراحل پژوهش از جمله نگهداری حیوان، انجام تیمار و کشتن حیوان مجربان به رعایت اصول اخلاقی متعهد بودند.

پودر خالص داروی توپیرامات از شرکت داروسازی آریا (تهران / ایران) تهیه شده و آب مقطر به عنوان حلال مورد استفاده قرار گرفت. پودر اسید فولیک از شرکت داروسازی روز دارو (تهران / ایران) تهیه و از آب مقطر به عنوان حلال ویتامین استفاده شد.

موش های باردار در روز هجدهم بارداری (GD18) با کلروفرم بیهوش شدند و عمل سزارین انجام و جنین ها از داخل شاخ های رحمی خارج شدند. جنین ها پس از خارج شدن از رحم به صورت جدا گانه توسط ترازوی دیجیتالی وزن شدند.

جنین ها از نظر زنده یا مرده بودن و نیز جذب جنینی مورد بررسی قرار گرفتند. طول سری - دمی هر جنین با استفاده از کولیس دیجیتالی (Mitutuyo 500-196) اندازه گیری شد. سپس جنین ها مورد مشاهده ماکروسکوپی قرار گرفتند و ناهنجاری های مورفولوژیک و ناهنجاری های خارجی ظاهری و محدودیت رشد آنها توسط استریومیکروسکوپ تحقیقاتی بررسی شد. سپس بوسیله رنگ آمیزی مضاعف آلسین بلو-آ لیزارین رد ناهنجاری های اسکلتی مورد بررسی قرار گرفت (19). و عکسبرداری از این ناهنجاری ها بعد از رنگ آمیزی توسط استریومیکروسکوپ مجهز به دوربین انجام شد.

داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16 و آزمون های آماری کای اسکوئر، توکی و ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفت.

یافته‌ها

وزن بدن و تغذیه در موش‌های باردار:

همه موش های باردار تا پایان روز هجدهم بارداری زنده بودند و هیچ موش مرده ای در ارتباط با گاوژ در بین آنها دیده نشد. تفاوت معنی داری در ارتباط با وزن خالص بدن موش های مادر در هیچ یک از گروه های تجربی و کنترل در طول تحقیق مشاهده نشد.

متغیرهای تولید مثلی:

متغیر جذب جنینی: (شمارش جنینهای جذب شده) جنین هایی که در مراحل تکامل اولیه باقی مانده اند و رشد آنها صورت نگرفته است، ممکن است به تعداد کم همراه با جنینهای دیگر بوده و یا تمام رحم جذبی باشد.

روش اندازه گیری: بعد از باز شدن رحم تعداد جنین های جذب شده در هر شاخه رحمی شمرده می شوند. یافته‌های تحقیق براساس برش سزارینی در روز هجدهم بارداری جدول ۱ نشان داده شده است. در گروه تجربی ۱ (۱۱ درصد) و در گروه تجربی ۲ (۲۱ درصد) و در گروه تجربی ۳ (۴۶ درصد) تجویز توپیرامات سبب بروز بازجذب جنینی شده و این موضوع به لحاظ آماری (χ^2 - Fisher) نسبت به گروههای کنترل که فاقد جذب جنینی بودند؛ معنی دار بود ($P < 0.05$). همچنین با افزایش دوز داروی توپیرامات میزان جذب جنینی نیز به ترتیب در گروههای تجربی ۲، ۱ و ۳ افزایش یافته است. از طرفی میزان جذب جنینی در گروههای تجربی ۴ (۸ درصد)، گروه تجربی ۵ (۲۸ درصد) و گروه تجربی ۶ (۳۶ درصد) که توپیرامات و اسید فولیک را همزمان مصرف نموده بودند؛ در مقایسه با گروههای تجربی ۱ و ۲ و تفاوت آماری معنی داری نداشت.

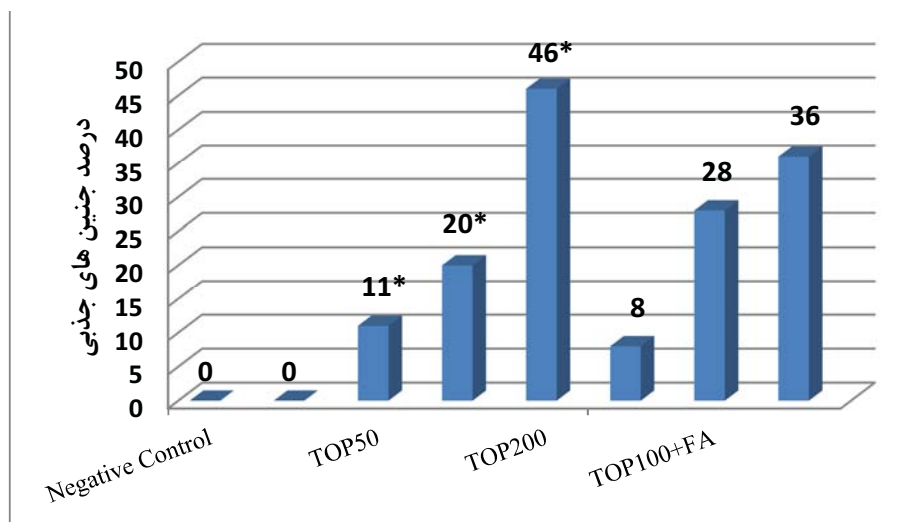
جدول (۱): یافته‌های تحقیق بر اساس برش سزارینی در روز هجدهم بارداری

متغیرها	موش باردار	کل جنین ها	جنین زنده	جذب جنینی	وزن جنین	اندازه سری دمی
مقیاس	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	انحراف معیار \pm میانگین (g)	انحراف معیار \pm میانگین (mm)
کنترل	نرمال سالیین	۹	۱۱۲	۰	۱/۰۲ \pm ۰/۶۵	۲۰/۶۲ \pm ۰/۵۲
	اسید فولیک	۹	۱۱۶	۰	۱/۰۴ \pm ۰/۰۶۱	۲۱/۰۷ \pm ۰/۳۴
گروه های تجربی	TOP50	۹	۹۶	۱۲ (٪۱۱)*	۰/۸۳ \pm ۰/۰۶۱*	۱۶/۹۱ \pm ۰/۳۶*
	TOP100	۹	۸۶	۲۱ (٪۲۰)*	۰/۷۸ \pm ۰/۰۷۳*	۱۵/۸۸ \pm ۰/۵۵*
	TOP200	۹	۵۵	۴۷ (٪۴۶)*	۰/۷ \pm ۰/۰۸*	۱۵/۶۱ \pm ۰/۲۶*
	TOP50 + FA	۹	۱۱۵	۸ (٪۰/۸)	۰/۸۴ \pm ۰/۰۷	۱۷/۱۲ \pm ۰/۵۰
	TOP100 + FA	۹	۱۰۵	۳۰ (٪۲۸)	۰/۷۲ \pm ۰/۱۲	۱۶/۳۲ \pm ۰/۷۲
TOP200 + FA	۹	۱۱۱	۷۰	۴۱ (٪۳۶)	۰/۶۵ \pm ۰/۰۴۰	۱۵/۷۴ \pm ۰/۴۶

نتایج بصورت Mean + SD گزارش شده است.

وزن جنین: $P < 0.01$ تفاوت معنی دار گروههای ۲، ۳ و نسبت به گروههای کنترل.

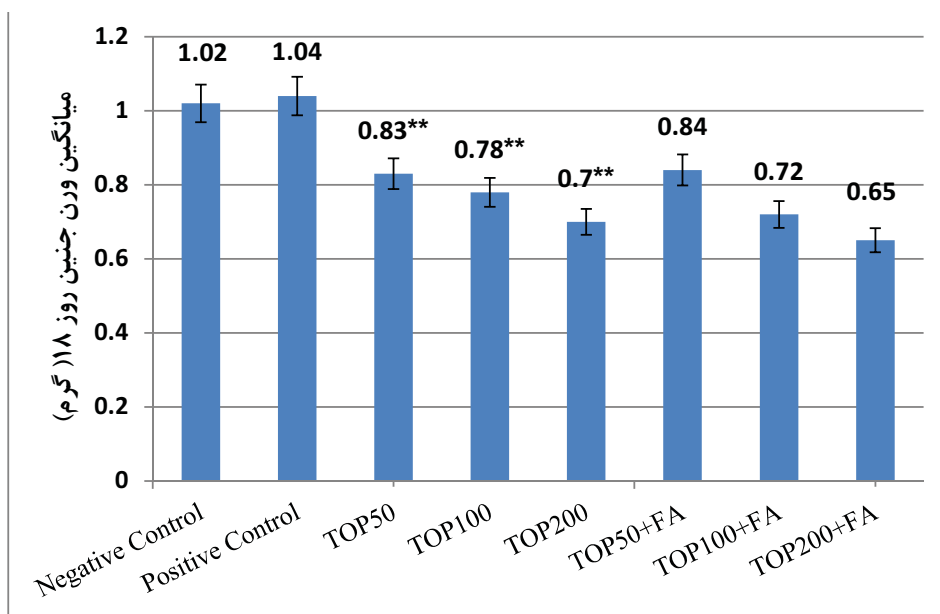
جذب جنینی: $P < 0.05$ تفاوت معنی دار گروههای ۲، ۳ و نسبت به گروههای کنترل اندازه طول سری - دمی: $P < 0.05$ تفاوت معنی دار گروههای ۲، ۳ و نسبت به گروههای کنترل



۳ (0.08 ± 0.07 گرم) به صورت معنی داری ($P < 0.01$) در مقایسه با گروههای کنترل منفی (0.65 ± 0.02 گرم) و کنترل مثبت (0.06 ± 0.04 گرم) دارای کاهش بود. از طرفی بین میانگین وزن بدن جنین ها در گروه تجربی ۴، گروه تجربی ۵ و گروه تجربی ۶ در مقایسه با گروههای تجربی ۱ و ۲ تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت (جدول ۱).

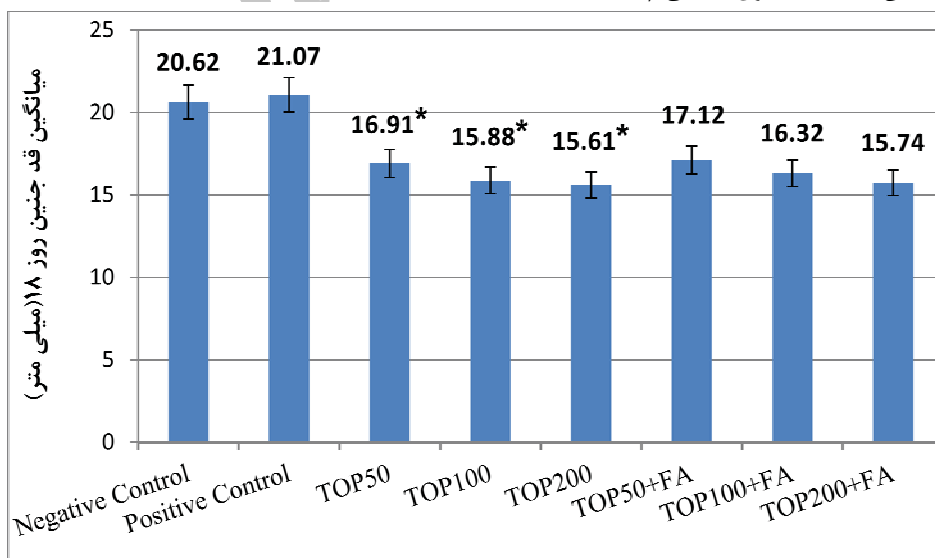
نمودار ۱- مقایسه درصد جنین های جنینی بین گروههای کنترل و تجربی $P < 0.05$ تفاوت معنی دار گروه های تجربی ۱، ۲ و ۳ نسبت به گروههای کنترل

آزمونهای آماری بکار رفته (ANOVA و Tukey) نشان داد که میانگین وزن بدن جنین ها در گروه تجربی ۱ (0.83 ± 0.06 گرم)، گروه تجربی ۲ (0.78 ± 0.03 گرم) و گروه تجربی



میلی-متر) و کنترل مثبت ($21/07 \pm 0/34$)
 میلی متر) کاهش معنی دار داشت ($P < 0/05$) ،
 ولی بین میانگین طول سری دمی جنین های
 زنده در گروههای تجربی ۴ ($17/12 \pm 0/5$) میلی
 متر) ، گروه تجربی ۵ ($16/32 \pm 0/72$) میلی متر
 (و گروه ۶ ($15/74 \pm 0/46$) میلی متر) نسبت به
 تجربی ۱ و ۲ و ۳ اختلاف معنی داری وجود نداشت
 (جدول ۱) .

نمودار ۲-مقایسه میانگین وزن جنین در
 گروههای تجربی و کنترل
 $P < 0/01$ ** تفاوت معنی دار گروه های
 تجربی ۱، ۲ و ۳ نسبت به گروههای کنترل
 آزمونهای آماری بکار رفته (ANOVA و
 Tukey) نشان داد که میانگین طول سری دمی
 جنین های زنده گروه تجربی ۱ ($0/36 \pm$
 $16/91$ میلی متر)، گروه تجربی ۲ ($0/55 \pm$
 $15/88$ میلی متر) و گروه تجربی ۳ ($0/26 \pm$
 $15/61$ میلی متر) نسبت به میانگین طول سر
 دمی جنین های کنترل منفی ($20/62 \pm 0/52$)



نمودار ۳- مقایسه میانگین قد جنینها در گروههای کنترل و تجربی
 $P < 0.05$ * تفاوت معنی دار گروه های تجربی ۱، ۲ و ۳ نسبت به گروههای کنترل

ناهنجاری جنینی :
 تجویز توپیرامات در دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ میلی گرم برکیلو گرم وزن بدن در روز در گروههای تجربی (۱ و ۲) باعث ایجاد انواعی از ناهنجاریها در برخی از جنین ها گردید .

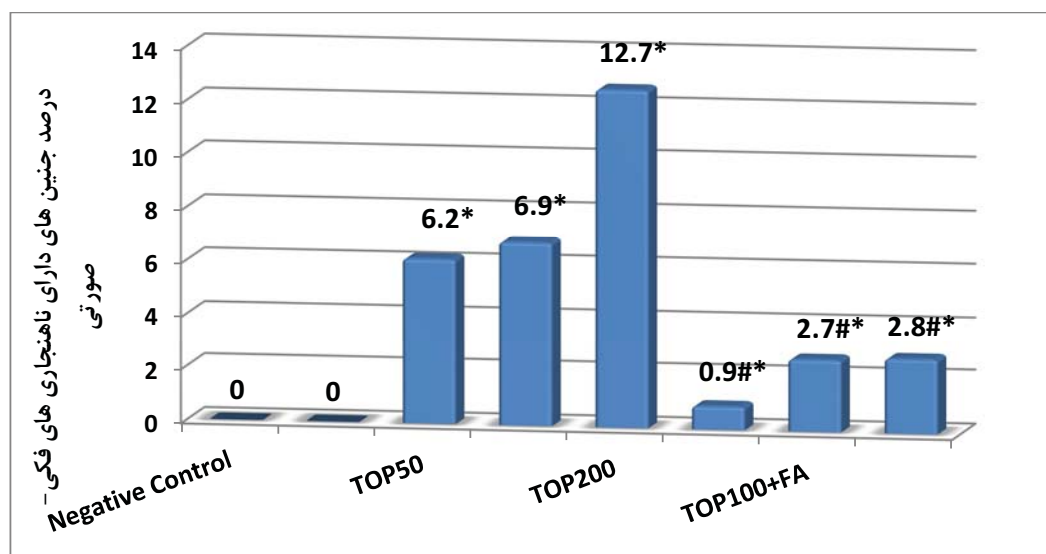
جدول (۲): ناهنجاری مشاهده شده و درصد فراوانی آن در جنین

متغیر	موش های باردار	جنین های بررسی شده	ناهنجاریهای فکی - صورتی
مقیاس	تعداد	تعداد	تعداد (درصد)
گروه های کنترل	۹	۱۱۲	۰
	۹	۱۱۶	۰
گروه های تجربی	۹	۹۶	۶ (۶/۲٪)*
	۹	۸۶	۶ (۶/۹٪)*
	۹	۵۵	۷ (۱۲/۷٪)*
	۹	۱۰۷	۱ (۰/۹٪)*#
	۹	۷۵	۲ (۲/۷٪)*#
	۹	۷۰	۲ (۲/۸٪)*#

$P < 0.05$ * تفاوت معنی دار گروه های تجربی ۱، ۲ و ۳ نسبت به گروههای کنترل ($P < 0.05$)*#
 تفاوت معنی دار گروه های تجربی ۱، ۲ و ۳ نسبت به گروه های تجربی ۴، ۵ و ۶
 توپیرامات: TOP
 اسید فولیک: FA

درمقایسه با گروههای کنترل که فاقد این ناهنجاری بودند از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$). همچنین در گروه تجربی ۳ با افزایش دوز توپیرامات میزان بروز ناهنجاری نسبت به گروههای ۱ و ۲ افزایش یافته بود. میزان بروز این ناهنجاری در گروه تجربی ۴ (۰/۹ درصد) نسبت به گروه تجربی ۱، در گروه تجربی ۵ (۲/۷ درصد) نسبت به گروه تجربی ۲ و گروه تجربی ۶ (۲/۸ درصد) نسبت به گروه تجربی ۳ اختلافات آماری معنی داری داشت (Fisher - χ^2).

اختلال در صورت به طور عمده به صورت کوچکی فک پایین و باز بودن دهان دیده شد. اختلاف بین میزان بروز این ناهنجاری در هر سه گروه تجربی ۱ (۶/۲ درصد)، گروه تجربی ۲ (۶/۹ درصد) و گروه تجربی ۳ (۱۲/۷ درصد)



دارکه توپیرامات را با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در دو دوره زمانی (۴ و ۱۲ هفته) دریافت کرده بودند، افزایش جذب جنینی مشاهده شد (۸). در همین مطالعه بر روی جنین های رت نشان داده شد که مصرف ۱۲ هفته ای توپیرامات با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز در مادران باردار باعث کاهش وزن جنین و کاهش نسبی وزن تخمدان می شود. در مطالعه ما مشخص گردید که مصرف اسید فولیک در قبل و حین بارداری در موشهای گروه های تجربی ۴،۵ و ۶ نتوانسته است اثری بر بهبود شاخص های رشدی جنین و همچنین کاهش جذب جنینی داشته باشد.

این نکته که مصرف اسید فولیک به عنوان یک ویتامین مکمل تا حدود زیادی از اختلالاتی مثل تأخیر رشدی در مادران باردار سالم جلوگیری می کند مورد قبول بسیاری از محققین می باشد (۲۲-۲۰، ۱۷).

از طرفی مطالعاتی وجود دارد که نشان می دهد سطح سرمی اسید فولیک در مادران باردار دچار صرع نسبت به افراد سالم پایین تر از حد معمول است (۲۳). تا آنجا که ما می دانیم مطالعه مستقیمی مبنی بر این که مصرف اسید فولیک در زمان بارداری می تواند از اختلالات تأخیر رشدی ناشی از مصرف توپیرامات در زنان باردار

نمودار ۴- درصد جنین های دارای ناهنجاری های صورتی در گروه های کنترل و تجربی

$P < 0/05$ * تفاوت معنی دار گروه های

تجربی ۱، ۲ و ۳ نسبت به گروه های کنترل ($P < 0/05$)*# تفاوت معنی دار گروه های

تجربی ۱، ۲ و ۳ نسبت به گروه های تجربی ۴، ۵ و ۶

بحث و نتیجه گیری

شاخص های رشد و جذب جنینی:

این مطالعه نشان داد که مصرف داروی توپیرامات در دوران بارداری سبب القای ناهنجاری های جنینی می گردد و از طرفی مصرف اسید فولیک قبل و در حین بارداری تا حدودی از ناهنجاری های ایجاد شده توسط توپیرامات جلوگیری می نماید. در این تحقیق مشخص گردید که مصرف توپیرامات با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم در روز در دوران ارگانوژنز باعث کاهش معنی دار قد و وزن جنین و افزایش جذب جنینی در مقایسه با گروه کنترل می گردد.

اکثر مطالعات انجام شده نیز نتایج این مطالعه را تأیید می نمایند. در مطالعه khouri و همکارانش در سال ۲۰۰۵ بر روی رت های بار

جلوگیری نماید، وجود ندارد لذا در این زمینه مطالعات دقیق تری باید صورت پذیرد.

به طور کلی استفاده از داروهای ضد صرع در دوران بارداری، باعث کاهش محتوای پروتئینی کل جنین و به دنبال آن کاهش قد و وزن جنین می‌شود (۲۴).

تحقیقات نشان داده که داروی توپیرامات به راحتی از جفت عبور می‌کند و از آنجایی که جفت یک ارگان اصلی تشکیل دهنده تبادلات خونی می‌باشد (۲۵)، این طور به نظر می‌رسد که این دارو در طول بارداری از این طریق باعث کاهش قد و وزن جنین می‌گردد.

ناهنجاری های مجموعه ای صورتی:

در تحقیق حاضر، هیپوپلازی فک پایین و دهان باز را در جنین هایی که در معرض توپیرامات بودند مشاهده کردیم. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اسید فولیک در هر سه دوز توپیرامات باعث کاهش ناهنجاری های فک تحتانی شد و کاهش معنی داری در بروز این ناهنجاری ایجاد کرد.

در مطالعه Mishra و همکارانش در سال ۲۰۰۸ بر روی رت های باردار با استفاده از دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ داروی توپیرامات، تغییر شکل لب ها مشاهده شد (۲۵). همچنین در مطالعه Ornoy و همکارانش نیز بیان شده که در موش دوزی از توپیرامات باعث ناهنجاریهایی شده که اصلی ترین آنها ناهنجاریهای فکی-صورتی می باشد (۲۶).

مطالعات بسیاری مصرف مکمل های ویتامینی دارای اسید فولیک را دلیل کاهش خطر ناهنجاری های فکی صورتی عنوان کردند (۳۰-۲۷).

Spiegelstei و همکارانش در سال ۲۰۰۴ مشاهده کردند آن دسته از موش هایی که بدلیل نقایص ژنتیکی رسپتور اسید فولیک دچار کمبود اسید فولیک می شوند با مواردی از ناهنجاریهای ماندیبول مثل هیپوپلازی فک تحتانی و یا فقدان

فک تحتانی و نیز شکافهای لب و کام مواجه خواهند شد (۳۱).

مکانیسم عمل توپیرامات احتمالاً بلوک کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ می باشد. همچنین به نظر می رسد، توپیرامات اثرات مهارى GABA را تقویت نماید. توپیرامات این اثرات را از طریق اتصال به مکانی متفاوت از بنزودیازپین ها و باربیتورات ها، اعمال می نماید. توپیرامات همچنین اثرات تحریکی کائینات بر گیرنده های گلوتامات را مهار می کند. اثرات متعدد توپیرامات، احتمالاً ناشی از اثرات اولیه آن بر کینازهایی است که فسفوریلاسیون کانالهای یونی وابسته به ولتاژ یا وابسته به لیگاند را تغییر می دهند (۳۲).

با توجه به تحقیقات انجام شده فرضیه های دیگری در مورد بروز ناهنجاری به دنبال مصرف دارو های ضد صرع مطرح می شود. رادیکال های آزاد تولید شده بوسیله داروهای ضد صرع دارای اثرات سمی برای سلول های فرد مصرف کننده و جنین می باشند، به علاوه وجود اختلال ژنتیکی در هیدرولیز این متابولیت ها ناهنجاری این مواد را افزایش می دهد (۳۳). لذا مصرف توپیرامات در دوران بارداری و همزمان با دوران ارگانوژنز ممکن است دارای پتانسیل ناهنجاری زایی بوده و باعث اختلال در رشد و تکامل جنین شود.

این مطالعه نشان داد که مصرف توپیرامات در دوران بارداری باعث ایجاد یکسری از ناهنجاری های جنینی می گردد و مصرف اسید فولیک در قبل و حین بارداری از برخی ناهنجاریهای جنینی ناشی از مصرف توپیرامات جلوگیری می نماید، ولی این ماده را نمی توان به عنوان یک عامل قطعی حفاظتی تلقی نمود و باید به دنبال عوامل حفاظتی دیگری بود.

تشکر و قدردانی

در این مطالعه از زحمات همکاران محترم مجتمع آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی زابل خانم

این پژوهش ما را یاری نمودند تشکر می نماییم.

References

1. Bahadori M, Shakoor A. Langman embryology. Chehreh; 2001: 127-128
2. Bastaki SAM, Padmanabhan R, Abdulrazzaq YM, Chandranth SI, Shafiulla M. Studies on the teratogenic effect of lamotrigine in mouse fetuse. Frontier infetal health (a Global perspective) 2001; 3(11-12): 295
3. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. USA.Mc Grow Hill medical 2009;374-379.
4. Otoom S, Daoud AS. New antiepileptic drugs: a clinical overview. Neurosciences 2004; 9(3): 150-157.
5. Arnone D. Review of the use of topiramate for treatment of psychiatric disorders. Journal Annals of General psychiatry 2005; 4:5-10
6. Mark S, Yerby MS, Kaplan P, Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. Cleveland clinic Journal Medicine 2004;71(2):25-37.
7. Palmieri C, Canger R. Teratogenic potential of the newer antiepileptic drugs and how should this influence prescribing. CNS Drugs 2002;16:755-764.
8. Khouri N A. Reproductive toxic effects of topamax ingestion in female sprague-dawley rats. Neuroendocrinology Letters 2005; 26(6): 843-846.
9. Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, Ozdamar O, Coker I, Topbas M. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. Seizure 2006 Mar; 15(2):79-85.
10. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinura due to cystathionine -synthase deficiency. American. Journal Hum Genet 1985;31(1): 1-31.
11. Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy-review of our present understanding and therapeutic implications. Eur. Journal Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;93(2):157-165.
12. Watanabe M, Osada J, Aratani Y, Kluckman K, Reddick R, Malinow MR, et al. Mice deficient in cystathionine beta-synthase: animal models for mild and severe homocyst(e)inemia. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92(5):1585-1589.
13. Herrmann W, Herrmann M, Obeid R. Hyperhomocysteinaemia: a critical review of old and new aspects. Curr Drug Metab 2007 ;8(1):17-31.
14. Liang R, Yu WD, Du JB, Yang LJ, Yang JJ, Xu J, et al. Cystathionine synthase participates in murine oocyte maturation mediated by homocysteine. Reproductive Toxicology 2007; 24(1): 89-96.
15. Levasseur R. Bone tissue and hyperhomocysteinemia. Joint Bone Spine 2009 May; 76(3):234-240.
16. Schubert J, Schmidt R, Syska E. B group vitamins and cleft lip and cleft palate. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2002; 31(4): 410-413.
17. Sram RJ, Binkova B, Lnenickova Z, Solansky I, Dejmek J. The impact of plasma folate levels of mothers and newborns on intrauterine growth retardation and birth weight. Mutation Research /Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 2005; 591(1-2): 302-10.
18. Barbera JPM, Rodriguez TA, Greene NDE, Weninger WJ, Simeone A, Copp AJ. Folic acid prevents exencephaly in Cited2 deficient mice. Human Molecular Genetics 2002; 11(3): 283-293.
19. Inouye M. Differential staining of cartilage and bone in fetal mouse

- skeleton by Alcian blue and Alizarin red S. *Cong Anom* 1976; 16: 171-173.
20. Biale Y, Lewenthal H. Effect of folic acid supplementation on congenital malformations due to anticonvulsive drugs. *Eur. Journal Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984 ;18(4):211-216.
 21. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology* 2001 Jul 24;57(2):321-324.
 22. Armstrong RC, Monie IW. Congenital eye defects on rats following maternal folic-acid deficiency during pregnancy. *Journal Embryol Exp Morphol* 1966 ;16(3):531-542.
 23. Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E. Mechanism of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology* 1992; 42 (5): 32-42.
 24. Nau H. Pharmacokinetics of valproic acid and its metabolites in pregnant patient. *Epi- lepsy, pregnancy and the child: from Raven press* 1981; 131-144.
 25. Mishera A, Singh M. Topiramate induced histopathological changes in placenta of rats. *Indian journal of Experimental Biology* 2008; 46: 715-719.
 26. Ornoy A. The outcome of pregnancy following topiramate treatment: A study on 52 pregnancies. *Reprod Toxicol* 2008;25:388-389.
 27. Hall J, Solehdin F. Folic acid for the prevention of congenital anomalies. *Eur. Journal Pediatr* 1998 ;157(6):445-450.
 28. Wong WY, Eskes TK, Kuijpers-Jagtman AM, Spauwen PH, Steegers EA, Thomas CM, et al. Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocysteinemia. *Teratology* 1999;60(5):253-257.
 29. Itikala PR, Watkins ML, Mulinare J, Moore CA, Liu Y. Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology* 2001; 63(2):79-86.
 30. Weingartner J, Maile S, Proff P, Reicheneder C, Bienengraber V, Fanghänel J, et al. Secondary palatal closure in rats in association with relative maternofetal levels of folic acid, vitamin B12, and homocysteine. *Ann Anat* 2007;189(3):229-33.
 31. Spiegelstein O, Cabrera RM, Bozinov D, Wlodarczyk B, Finnell RH. Folate-Regulated Changes in Gene Expression in the Anterior Neural Tube of Folate Binding Protein-1 (Folbp1)-Deficient Murine Embryos. *Neurochemical Research* 2004; 29(6):1105-1112.
 32. Harbison RD, Beker BA. Diphenylhydantoin teratogenicity in rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972;22:193-200.
 33. Mishera A, Singh M. Topiramate induced histopathological changes in placenta of rats. *Journal of Experimental Biology* 2008; 46: 715-719