

اثرات داروی والپروات سدیم بر رشد ستون مهره‌های جنین موش

فرهاد گلشن ایرانپور M.Sc.*، دکتر مجتبی رضازاده Ph.D.*، دکتر احمد حسینی Ph.D.*

* دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه علوم تشریح

* دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریح

‡ آدرس مکاتبه: تهران، صندوق پستی ۱۱۱-۱۴۱۱۵، دانشگاه تربیت مدرس، گروه علوم تشریح

چکیده

*** هدف:** بررسی تأثیر اسیدوالپروئیک بر ستون مهره‌های جنین موش.
*** مواد و روشها:** سه دوز متوالی ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم والپروات سدیم به ترتیب در ساعات ۶، ۱۲ و ۱۸ به هشت موش در روز ۹ بارداری به صورت داخل صفاقی تزریق شد. ۷ موش بارداری نیز به عنوان شاهد، تنها آب مقطر استریل دریافت کردند. در روز ۱۸ بارداری جنینهای هر دو دسته موش بارداری برداشته شدند. پس از کندن پوست و بیرون آوردن امعاء و احشاء، جنینها با روش رنگ آمیزی آلزارین رد و آلسین یلو شفاف گردیدند.
*** یافته‌ها:** با بررسی ستون مهره‌های جنینهای شاهد و آزمایش، ناهنجاریهای زیر شامل: تغییر شکل تنه مهره، چند تکه شدن غضروف تنه مهره، چسبیدگی تنه مهره به مهره‌های دیگر، تغییر در تعداد مراکز استخوانسازی تنه مهره، تغییر در تعداد مراکز استخوانسازی طرفی، چسبیدن مراکز استخوانسازی طرفی و Spina Bifida Occulta یا بازبودن خلفی ستون مهره‌ها به صورت مخفی در گروه آزمایش مشاهده گردید.
*** نتیجه‌گیری:** استفاده از والپروات سدیم در زمان بارداری موش می‌تواند سبب القای انواع مختلفی از ناهنجاریهای ستون مهره‌ها از جمله Spina Bifida Occulta در جنین شود.

*** کل واژگان:** والپروات سدیم، اسپینابیفیدیا، ناهنجاریهای ستون مهره‌ای، جنین موش

کلیدواژه‌ها

والپروات سدیم، اسپینابیفیدیا، ناهنجاریهای ستون مهره‌ای، جنین موش



مقدمه

اسیدوالپروئیک^۱ یکی از داروهای ضد صرع است که از سال ۱۹۷۶ در اروپا و ۱۹۷۸ در آمریکا اجازه مصرف پیدا کرد (۱) و بعد از آن به طور وسیع در طول دو دهه اخیر در درمان صرع مورد استفاده قرار گرفت. این دارو نسبت به ضد تشنجهای دیگر موجود در بازار دارای مزایای چشمگیری است و بیشتر به شکل نمک سدیم یعنی والپروات سدیم^۲ مصرف می شود. این دارو دارای طیف وسیعی از فعالیت است و به طور گسترده برای کنترل حملات صرعی استفاده می شود (۳، ۲).

در دهه هشتاد میلادی تعداد قابل توجهی از گزارشات بالینی و تحقیقاتی، اسیدوالپروئیک را با افزایش احتمالی ناهنجاریهای جنینی مربوط دانسته است. محققین با بررسی سوابق بیماران پی بردند که این دارو یک تراتوژن انسانی است و سبب اختلالات لوله عصبی به خصوص Spina Bifida Aperta می گردد (۴-۸). همزمان با این بررسیها در حیوانات هم اختلالات دیگر لوله عصبی از قبیل اگزینفالی^۳ در هنگام استفاده از اسیدوالپروئیک در دوزهای بالا در موش بارداری مشاهده گردید (۹، ۱۰).

Diliberti در سال ۱۹۸۴ سندرم جنینی والپروات را به صورت دیس مورفوژنز^۴ ناچیز صورت، هیپوسپادیاس^۵ در تعداد زیادی از نوزادان، استرابیسموس^۶، کاهش میزان تولد و عقب افتادگی سیکوموتور^۷ تشریح کرد. قابل ذکر است که با وجود مطالعات باد شده، مکانیسم القای ناهنجاری توسط اسید والپروئیک هنوز ناشناخته باقی مانده است. عوامل احتمالی افزایش ناهنجاریهای جنینی شامل مداخله دارو در متابولیسم چربی و فولیت جنینی و تغییر نسبتاً زیاد در pH جنین هستند (۹).

به حال ضرورت درمان صرع در ۴/۰ درصد از زنان باردار توسط اسیدوالپروئیک و مطالعات کمی اندکی که در زمینه اثرات این دارو بر روی شکل گیری و ایجاد ناهنجاری در ستون فقرات جنین وجود دارد ما را بر آن داشت که با استفاده از روش شفاف کردن و رنگ آمیزی آلزارین رد^۸ و آلسین بلو^۹، اثرات تراتوژنیک اسیدوالپروئیک را بر روی ستون فقرات جنین موش بیش از پیش بررسی کنیم.

مواد و روشها

موشهای بالغ نر و ماده Swiss White به مدت دو هفته جدا از یکدیگر نگهداری شدند. حرارت در طول مدت نگهداری حدود ۲۲-۲۰ درجه سانتی گراد بود و موشهای نر و ماده ۱۲ ساعت در روشنایی و ۱۲ ساعت در تاریکی قرار داشتند. در مرحله جفت گیری، موشهای نر و ماده به مدت ۳ ساعت و به صورت یک به یک در قفس نگهداری شدند. با انجام عمل جفت گیری و در روز بعد با تشخیص پلاک واژینال، زمان جفت گیری به عنوان ساعت صفر روز صفر بارداری در نظر گرفته شد. سپس ۲۰۰ میلی گرم والپروات سدیم (تهیه شده از شرکت Sigma) در ۱۰ میلی لیتر آب مقطر استریل حل شد. وزن مادر

اندازه گیری شد و بر اساس ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، محلول ساخته شده از طریق داخل صفاقی به مادر تزریق گردید. این کار در روز نهم بارداری (روزی که هیچ گونه علائم استخوان سازی در هیچ یک از استخوانهای بدن موش وجود ندارد) و با تزریق سه دوز متوالی از محلول سدیم والپروات انجام گرفت. فواصل تزریق دارو ۶ ساعت و در ساعتی ۶، ۱۲ و ۱۸ انجام پذیرفت. لازم به تذکر است که تعدادی از موشهای باردار نیز به عنوان شاهد، تنها مورد تزریق آب مقطر استریل قرار گرفتند. در روز ۱۸ بارداری موشهای باردار متعلق به گروههای شاهد و آزمایش با ایجاد در رفتگی در ناحیه گردن^{۱۰} کشته شدند و جنینهای آنها خارج گردیدند.

به طور کلی ۷ موش باردار برای نمونه های شاهد در نظر گرفته شد. در طی برداشتن جنینها از این مادران، ۶۴ جنین زنده و ۷ جنین جذب شده بدست آمد. از ۶۴ جنین زنده، ۲۰ جنین به وسیله رنگ آمیزی آلزارین رد و آلسین بلو شفاف شدند. در این روش خاص رنگ آمیزی امعاء و احشاء جنینها خارج شده و نمونهها کاملاً شفاف می گردند. با استفاده از این روش تنها غضروفها و استخوانها رنگ می گیرند. بدین ترتیب که غضروفها به رنگ آبی و استخوانها به رنگ قرمز درمی آیند (۱۱). جهت بررسی اثرات دارو، از ۸ موش باردار به عنوان گروه آزمایش استفاده شد. از این ۸ موش باردار مورد تزریق، ۶۲ جنین زنده، ۱۷ جنین جذب شده و ۱۰ جنین مرده به دست آمد. از ۶۲ جنین به دست آمده، ۲۸ جنین به وسیله رنگ آمیزی آلزارین رد و آلسین بلو شفاف شدند. برای بررسی جنینها از استریومیکروسکوپ (Olympus) استفاده شد.

* بررسی آماری

خصوصیات مختلف ستون مهرهها در تمامی جنینهای رنگ آمیزی شده در نظر گرفته شد. در مورد پارامترهایی که فراوانی آنها در نمونه های شاهد صفر باشد تستهای آماری بی معنی است. تنها خصوصیتی که در آن از تستهای آماری استفاده شد، فاصله بین قوسهای خلفی مهره بود. نرمال بودن مقادیر فواصل قوسهای خلفی در دو گروه شاهد و آزمایش از طریق تست Kolmogorov-Smirnov بررسی شد. در مورد مهرههایی که مقادیر فواصل قوسهای خلفی، نرمال بود از آزمون t (Student t-test) و در مهرههایی که مقادیر نرمال نبودند، از آزمون Mann-Withney استفاده گردید.

یافتهها

همان طرز که قبلاً نیز اشاره گردید، در این مطالعه برای بررسی آثار والپروات سدیم از دوز ۲۰۰ mg/kg دارو استفاده شد. در بررسی ستون مهره جنینها به فاکتورهای متعددی توجه شد که عبارت از شکل

- | | |
|---------------------|--------------------------|
| 1. Valproic Acid | 6. Strabismus |
| 2. Sodium valproate | 7. Psychomotor |
| 3. Exencephaly | 8. Alizarine red |
| 4. Dismorphogenesis | 9. Alcian blue |
| 5. Hypospadias | 10. Cervical dislocation |

* چسبندگی تنه مهره به تنه مهره‌های دیگر

پارامتر دیگری که مورد توجه قرار گرفت، چسبندگی تنه مهره به مهره‌های دیگر بود که برای هر مهره به‌طور جداگانه در نظر گرفته شد. میزان این ناهنجاری در گروه شاهد صفر بود ولی در گروه آزمایش در همه مهره‌ها تعدادی وجود داشت (جدول ۱). همان‌طور که در جدول نمایان است، میزان این ناهنجاری در مهره یازدهم و دوازدهم سینه‌ای از همه بیشتر و در مهره دوم ساکروم از همه کمتر است.

* تغییر مرکز استخوانی در تنه مهره

در نمونه‌های شاهد تنها یک مرکز استخوانسازی در تنه هر مهره دیده می‌شود ولی در نمونه‌های آزمایش در بیشتر مهره‌ها تعداد مراکز استخوانسازی در تعدادی از نمونه‌ها تغییر (به‌صورت افزایش یا کاهش) یافته بودند. همان‌طور که در جدول ۱ دیده می‌شود، بیشترین تغییر در مهره یازدهم و دوازدهم سینه‌ای و کمترین تغییر مربوط به مهره پنجم کمری است که برابر صفر می‌باشد؛ بدین ترتیب که در هیچ جنبی در مهره پنجم کمری تغییر در مرکز استخوانسازی مشاهده نگردید.

تنه مهره، تغییر مدل غضروفی تنه مهره، چسبندگی تنه مهره به تنه مهره‌های دیگر، تغییر مرکز استخوانی در تنه مهره، تغییر مراکز استخوانی طرفی در مهره، چسبیدن مراکز استخوانی طرفی (جدول ۱) و بالاخره فاصله بین قوسهای خلفی (جدول ۲) بودند.

در مطالعه ستون مهره‌ها، مهره‌های T₉-S₂ (که بیشترین احتمال اسپینالیفیدا را دارند) در نظر گرفته شدند و اطلاعات به‌طور جداگانه برای هر مهره بدست آمد و با مهره‌های دیگر مقایسه شد. همان‌طور که در قسمت مواد و روشها اشاره شد، در مورد پارامترهایی که فراوانی آنها در نمونه‌های شاهد صفر باشد، تستهای آماری بی‌معنی است و به اجبار تستهای آماری تنها برای فاصله بین قوسهای خلفی استفاده شد. هر مهره از سه قسمت غضروفی ساخته می‌شود که شامل تنه و دو قوس طرفی است. البته هر کدام از این قسمتها بعداً مراکز استخوانسازی پیدا می‌کنند و این مراکز رشد می‌کنند تا تمامی قسمت‌های استخوانی به یکدیگر متصل گردند.

* شکل تنه مهره

در جنبیهای دو گروه شاهد و آزمایش شکل مهره از نظر طبیعی و

جدول ۱: میزان تغییرات بوجود آمده در ستون مهره‌های گروه آزمایش

مهره	تغییر شکل تنه	مدل غضروفی تنه مهره به صورت قطعه شده	چسبندگی تنه مهره به تنه مهره‌های دیگر	تغییر مراکز استخوانی تنه	تغییر مراکز استخوانی طرفی		چسبیدن مراکز استخوانی طرفی	
					R	L	R	L
T ₉	۲۲	۲	۵	۲	۰	۰	۲	۴
T ₁₀	۲۳	۲	۹	۲	۲	۴	۶	۶
T ₁₁	۲۳	۶	۱۰	۴	۵	۶	۹	۸
T ₁₂	۲۳	۵	۱۰	۴	۲	۳	۸	۷
L ₁	۲۴	۲	۸	۲	۱	۲	۷	۶
L ₂	۲۳	۳	۶	۲	۲	۲	۷	۴
L ₃	۲۲	۱	۸	۱	۰	۰	۴	۱
L ₄	۲۲	۳	۵	۲	۱	۲	۲	۰
L ₅	۲۱	۴	۶	۰	۰	۲	۰	۰
S ₁	۱۶	۰	۴	۱	۰	۰	۰	۰
S ₂	۱۵	-	۲	۱	۰	۰	۰	۰

R=Right, L=Left

* تغییر مراکز استخوانی طرفی در مهره

تعداد مراکز استخوانسازی در قوسهای طرفی هر مهره در نمونه‌های شاهد در هر طرف یک عدد بود و هرگونه تغییر در آن (افزایش یا کاهش) به‌عنوان یک فاکتور در نظر گرفته شد. با محاسبه تعداد هر کدام، در نمونه‌های شاهد تغییری مشاهده نگردید، درحالی‌که نمونه‌های آزمایش تغییر در این مقدار را نشان می‌دادند (جدول ۱). همان‌طور که مشاهده می‌شود، این تغییر در مهره یازدهم سینه‌ای از همه مهره‌ها بیشتر بوده و در مهره‌های نهم سینه‌ای، سوم کمری، اول و دوم ساکروم اصلاً وجود ندارد. همچنین میزان این تغییر در طرف چپ مساوی یا بیش از طرف راست است.

یا غیرطبیعی بودن ارزیابی شد. در گروه شاهد تنه غیرطبیعی مشاهده نشد ولی در گروه آزمایش در مورد هر مهره، تعداد مهره‌های طبیعی و غیرطبیعی شمارش شد (جدول ۱). بدین ترتیب همه مهره‌ها در جنبیهای گروه آزمایش مواردی از شکل غیرطبیعی را دارند و این مقادیر در اولین مهره کمری، بیش از همه و در مهره ساکروم دوم از همه کمتر بود.

* مدل غضروفی تنه مهره

تنه مهره‌های گروه شاهد همگی از یک تکه غضروفی تشکیل شده بودند ولی در گروه آزمایش در مواردی غضروف تنه مهره چند تکه شده بودند. با توجه به جدول ۱، بیشترین تغییر در مهره یازدهم سینه‌ای مشاهده شد و در مهره‌های اول و دوم ساکروم موردی وجود نداشت.



بررسی شد. در نتیجه، به جز مهره‌های نهم سینه‌ای و دوم ساکرال مقادیر بدست آمده در مهره‌های دیگر دارای توزیع نرمال بودند (جدول ۲). جهت معین کردن وجود اختلاف معنی‌دار بین میانگین مقادیر بدست آمده فواصل قوسهای خلفی در مهره‌هایی که توزیع نرمال بود از t -Test استفاده شد. در مورد مهره‌های نهم سینه‌ای و دوم ساکرال از بدین ترتیب میانگین فواصل قوسهای خلفی در تمامی مهره‌های مورد

*** چسبیدن مراکز استخوانی طرفی**
چسبیدن مراکز استخوانی طرفی در هر مهره در گروه شاهد به هیچ وجه مشاهده نگردید، درحالی‌که در گروه آزمایش همه مهره‌ها جز مهره پنجم کمری، اول و دوم ساکرال درجاتی از این ناهنجاری را داشتند. این ناهنجاری در مهره یازدهم سینه‌ای بیش از بقیه بود. به جز مهره نهم سینه‌ای در بقیه مهره‌ها ناهنجاری در طرف راست بیش از طرف چپ بود (جدول ۱).

جدول ۲: اندازه‌گیری فاصله بین قوسهای خلفی در گروههای آزمایش و شاهد

مهره	گروه	تعداد	میانگین (M)	اختلاف دو میانگین (M)	انحراف معیار	آزمون معنی‌داری نرمالیتی	تست مورد استفاده	آزمون سطح معنی‌داری
T9	آزمایش	28	242/000	225/5000	146/7888	+/508	M-W	*
	شاهد	20	16/5000		34/1282	+/001		
T10	آزمایش	28	320/5714	272/3714	164/8971	+/228	t-Test	*
	شاهد	20	46/2000		46/7509	+/294		
T11	آزمایش	28	303/8571	298/2571	207/9534	+/886	t-Test	*
	شاهد	20	105/6000		57/7421	+/895		
T12	آزمایش	28	466/7142	220/4142	225/2280	+/952	t-Test	*
	شاهد	20	146/3000		52/5450	+/515		
L1	آزمایش	28	486/3571	205/9571	231/0728	+/602	t-Test	*
	شاهد	20	180/3000		51/7671	+/250		
L2	آزمایش	28	487/1429	208/9429	268/0909	+/642	t-Test	*
	شاهد	20	178/2000		49/9122	+/747		
L3	آزمایش	28	432/9286	258/0286	221/6282	+/698	t-Test	*
	شاهد	20	174/9000		28/7514	+/275		
L4	آزمایش	28	290/5000	229/8	204/6009	+/582	t-Test	*
	شاهد	20	150/7000		28/6197	+/494		
L5	آزمایش	28	227/6429	222/0429	189/0928	+/756	t-Test	*
	شاهد	20	105/6000		47/1207	+/325		
S1	آزمایش	28	221/0000	177/1	146/6055	+/772	t-Test	*
	شاهد	20	52/9000		25/3120	+/122		
S2	آزمایش	28	179/9286	146/9286	125/8882	+/794	M-W	*
	شاهد	20	22/0000		12/3525	+/017		

* P<0.0001

مطالعه در گروههای شاهد و آزمایش دارای اختلاف معنی‌دار بودند (جدول ۲).

علاوه بر این میانگین فواصل قوسهای خلفی در مهره‌های مختلف حالت یک منحنی سینوسی را چه در گروه شاهد و چه در گروه آزمایش نشان دادند. بدین معنی که افزایش تدریجی فاصله از مهره نهم سینه‌ای تا مهره دوم کمری و سپس کاهش تدریجی آن تا مهره دوم

*** فاصله بین قوسهای خلفی**

اندازه‌گیری فاصله بین قوسها در خلف به وسیله عدسی مدرج و استفاده از استریومیکروسکوپ (Olympus) انجام گرفت. پس از آن با محاسبه بزرگنمایی میکروسکوپ، فاصله واقعی بین قوسهای خلفی بر حسب میکرون محاسبه شد. نرمال بودن توزیع مقادیر بدست آمده در دو گروه شاهد و آزمایش از طریق تست Kolmogorov-Smirnov



وجود شکاف در بین فوسهای خلفی بسیار وجود Spina Bifida Occulta است.

بحث

اسیدوالپروئیک دارای خصوصیات ضد تشنج در مدل‌های مختلف صرع است (۱۲). بررسی محققین نشان داده شده است که این دارو در صورت مصرف در زمان بارداری احتمال وقوع ناهنجاریهای جنینی را افزایش می‌دهد. با بررسیهای بیشتر و پی‌گیری سوابق بیماران پی برده شد که این دارو سبب اختلالات لوله عصبی به خصوص Spina Bifida Aperta می‌شود (۹-۵).

از آنجایی که تعدادی از زنان باردار به علت تشنجهای شدید ناگزیر از مصرف دارو حتی در طول دوران بارداری هستند، بررسی اثرهای استفاده از دارو بر جنین و به خصوص سیستم اسکلتی آن حائز اهمیت است. چون دارو سبب القای Spina Bifida در انسان شده است، ما در بررسی خود به احتمال اثر دارو بر ستون مهره‌های جنین موش توجه نمودیم. همان‌طور که اشاره شد در این بررسی با تزریق والپروات سدیم به صورت سه دوز متوالی و در روز ۹ بارداری در نژاد موش Swiss White پارامترهای مذکور را بررسی نمودیم. در مورد این پارامترها گزارشی وجود نداشت.

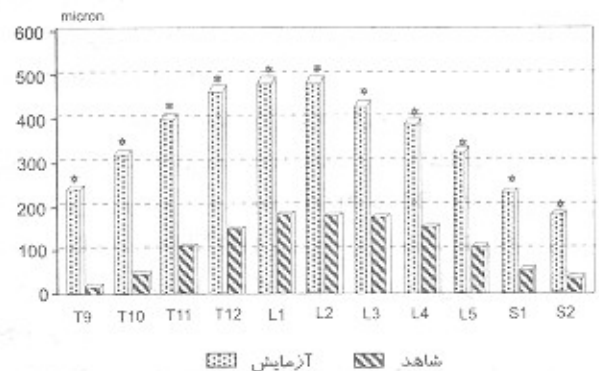
در بررسی شکل تنه مهره‌ها در گروه آزمایش تغییر شکل مهره تقریباً در همه مهره‌ها مشاهده گردید و بیشترین تغییر شکل در مهره‌های انتهایی سینه‌ای و بالایی کمری دیده شد. در اینجا اثر انتخابی سدیم والپروات بر این قسمت‌ها مشاهده می‌شود. با توجه به میزان افزایش تعداد قطعات غضروفی تنه مهره، در گروه آزمایش به جز مهره‌های اول و دوم خاجی، بقیه مهره‌ها میزانی از این ناهنجاری را داشتند. میزان این ناهنجاری دارای یک افزایش ناگهانی در مهره یازدهم سینه‌ای است، سپس تا مهره سوم کمری کاهش و دوباره در ۴ و ۵ یک افزایش را نمایان می‌سازد. به‌رحال این ناهنجاری در مهره‌های T₁₁ و T₁₂ بیشترین مقدار را نشان می‌دهد و کمترین مقادیر آن، مربوط به مهره‌های اول و دوم خاجی است.

در مورد چسبندگی تنه مهره‌ها به یکدیگر، تمامی مهره‌ها در گروه آزمایش تا اندازه‌ای به مهره‌های دیگر چسبندگی داشته‌اند. بیشترین چسبندگی در T₁₁ و T₁₀ دیده می‌شود. در حد فاصل مهره‌های T₉ تا T₂ یک حالت تقریباً منظم از افزایش و کاهش وجود دارد. بدین صورت که از T₉ تا T₁₁ افزایش از T₁₁ تا T₂ یک کاهش را نشان می‌دهد. کمترین میزان چسبندگی در مهره‌های S₁ و S₂ دیده می‌شود. بنابراین می‌توان گفت که در اینجا نیز اسید والپروئیک کمترین اثر را بر مهره‌های S₁ و S₂ به جا گذاشته است.

با بررسی تغییر در تعداد مراکز استخوانسازي در تنه، این ناهنجاری در مهره‌های T₁₁ و T₁₂ بیشترین میزان و در حد فاصل ۳ تا S₂ (به جز مهره ۴) کمترین اطلاعات را نشان داده است.

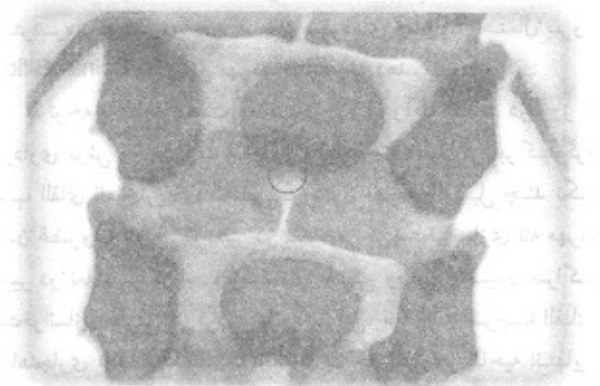
علاوه بر موارد مذکور بیشترین میزان تغییر در تعداد مراکز استخوانسازي طرفی مربوط به مهره‌های T₁₀، T₁₁ و T₁₂ در هر دو

خاجی مشاهده شد ولی در گروه آزمایش میانگین فواصل اختلافهای بسیار چشمگیری با گروه شاهد داشتند (نمودار ۱).

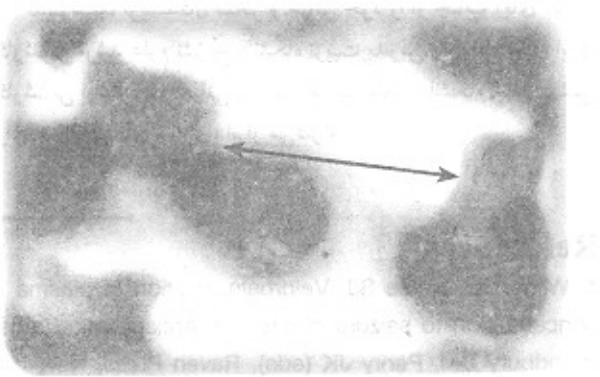


نمودار ۱: مقایسه میانگین فاصله بین فوسهای خلفی در مهره‌های T₉ تا S₂ • P<0.0001

همان‌طور که اشاره شد میانگین فواصل فوسهای خلفی در تمامی مهره‌ها و در هر دو گروه شاهد و آزمایش اختلاف معنی‌دار داشتند، این بدان مفهوم است که در گروه آزمایش فوسهای خلفی دارای فواصل بیشتری نسبت به گروه شاهد است (شکل ۱ و ۲).



شکل ۱: فاصله بین فوسهای خلفی (دایره) در ناحیه کمری جنین ۱۸ روزه گروه شاهد را نشان می‌دهد ALZ, Red and ALC, Blue x۶۵



شکل ۲: فاصله بین فوسهای خلفی (لشش موطنه) در ناحیه کمری جنین ۱۸ روزه گروه آزمایش را نشان می‌دهد ALZ, Red and ALC, Blue x۶۵

بین قوسهای خلفی است، به نام Spina Bifida Occulta شهرت دارد. بدین ترتیب می‌توان گفت که تجویز سدیم والپروآت با ایجاد این ناهنجاری ارتباط دارد.

اثرات تراتژون دارو بر ستون مهره‌ها می‌تواند با مشاهدات Seegmiller در سال ۱۹۹۱ مطابقت داشته باشد (۱۵). وی مشاهده کرد در جنین رات^۱ متعاقب استفاده از اسید والپروئیک، مزانشیم اطراف لوله عصبی که منشاء مهره‌ها است، نامنظم بوده و سلولهای با هسته پیگنوزه در آن وجود دارد. ایجاد Spina Bifida Aperta در موش براساس مطالعات Ehlers (۱۴) با دوز دارو رابطه مستقیم دارد و این ناهنجاری با دوزهای ۴۰۰، ۴۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ایجاد می‌شود.

با توجه به مقادیر اختلاف میانگین بین فاصله‌ها در گروه آزمایش به این نتیجه می‌رسیم که بیشترین اختلاف میانگین مربوط به ۱۲- تا T₁₂ است و این مطلب می‌تواند حاکی از اثر انتخابی والپروآت سدیم بر این قسمت از ستون مهره‌ها باشد. علاوه بر آن با توجه به مقادیر میانگین فاصله در گروه کنترل به این نتیجه می‌رسیم که در این گروه هم بیشترین میانگین فاصله تقریباً مربوط به همین مهره‌ها است و این نشانگر آن است که زمینه ذاتی بیشتر بودن فاصله در این مهره‌ها وجود دارد. پس می‌توان نتیجه گرفت که اثر انتخابی والپروآت سدیم و وجود زمینه ذاتی بیشتر بودن فاصله در حد فاصل مهره‌های ۱۲- تا T₁₂ احتمال بروز Spina Bifida را در این مهره‌ها افزایش می‌دهد.

با توجه به نتایج بدست آمده تجویز والپروآت سدیم در روز ۹ بارداری موش و به صورت سه دوز متوالی ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب القای ناهنجاریهای مختلفی در ستون مهره‌ها از قبیل چند تکه شدن غضروف تته مهره، تغییر در تعداد مراکز استخوانسازی تته مهره، تغییر در تعداد مراکز استخوانسازی طرفی و نیز چسبیدن مراکز استخوانسازی طرفی می‌گردد. علاوه بر این، می‌تواند موجب القای ناهنجاری Spina Bifida Occulta به خصوص در ناحیه انتهایی سینه‌ای و ابتدایی کمری شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله، نویسندگان تشکر و سپاس خود را از جناب آقای آبرون کارشناس ارشد علوم تشریح دانشگاه تربیت مدرس و جناب آقای ابری کارشناس ارشد آمار حیاتی و عضو هیئت علمی دانشگاه شهید بهشتی برای انجام کارهای آماری، ابراز می‌دارند.

طرف است. با توجه به مقادیر به دست آمده به نظر می‌رسد مقادیر نظم خاصی را دنبال نمی‌کنند و در فاصله مهره‌های ۳ تا S₂ (به جز مهره ۴) موردی از تعداد مرکز استخوانی در سمت راست وجود ندارد. ضمناً میزان تغییر در طرف چپ مساوی و یا بیش از طرف راست است. ظاهراً این ناهنجاری در طرف چپ بیشتر دیده می‌شود. برخلاف مورد قبل، چه در مورد طرف راست و چه در مورد طرف چپ، میزان چسبیدن مراکز طرفی استخوانسازی دارای نظم خاصی هستند. یعنی از مهره‌های T₉ تا T₁₁ افزایش میزان ناهنجاری و پس از آن تا مهره ۱۳ کاهش آن را به صفر داریم. همچنین جز در مهره T₉ در بقیه مهره‌ها مقادیر ناهنجار در سمت راست مساوی و یا بیش از طرف چپ است.

همان‌طور که ملاحظه می‌شود با جمع‌بندی اطلاعاتی که در مورد اختلالات به وجود آمده در ستون مهره‌ها بدست آوردیم، می‌توانیم چنین اظهارنظر نماییم که وقتی دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سدیم والپروآت در روز ۹ بارداری به کار رود، بیشترین اثر خود را بر مهره‌های انتهایی سینه‌ای (T₁₁ و T₁₂) و کمترین اثر خود را بر مهره‌های S₁ و S₂ اعمال می‌کند.

در انسان در ۲ تا ۱ درصد فرزندان زنان بارداری که اسیدوالپروئیک استفاده کرده‌اند، ناهنجاری Spina Bifida Aperta مشاهده شده است (۹). در حیوانات آزمایشگاهی ایجاد این ناهنجاری مشکل است و ناهنجاری انتخابی در موش، بیشتر اگزرنفالی است (۹). اسپینایفیدا آپرتا ناهنجاری مربوط به قسمت کودال لوله عصبی درحالی که اگزرنفالی ناهنجاری مربوط به قسمت کرانیال لوله عصبی است. Turner و همکارانش با استفاده از اسیدوالپروئیک در روز ۸ بارداری، موفق به ایجاد اگزرنفالی در موش گردیدند (۱۳). تزریق اسیدوالپروئیک به صورت سه روز متوالی و در روز ۹ با دوزهای ۴۰۰، ۴۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب ایجاد اسپینایفیدا آپرتا در موش CD-1 گردیده است (۱۴). در روزهای ۳۰۰ و ۳۵۰ هم اسپینایفیدا اوکولتا دیده شده است (۱۴). همان‌طور که گفته شد، ما در بررسی خود با تزریق ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سدیم والپروآت در روز ۹ و در نژاد Swiss White فاصله بین قوسهای خلفی را محاسبه نمودیم که این فاصله در گروه آزمایش با گروه شاهد اختلاف معنی‌دار داشت. با تعیین حد ماکزیم فاصله در هر مهره در گروه شاهد و مقایسه گروه آزمایش با این حد، می‌توان گفت که در مورد هر مهره در گروه آزمایش ۷۵ تا ۵۰ درصد، فاصله بیش از حد ماکزیم است و بدین ترتیب می‌توان حدود ۶۰ درصد ناهنجاری را در هر مهره پیش‌بینی کرد. این ناهنجاری که عبارت از بازبودن بیش از حد فاصله

References

1. Wilder BJ, Karas BJ: Valproate, relation of plasma concentration to seizure control. In: Antiepileptic drugs Woodbury DM, Penry JK (eds), Raven Press, New York, 1982, pp 591-599
2. Gugler R, Von Unruh GE: Clinical pharmacokinetics I. Rat

- of valproic acid. Clin Pharm 1980; 5: 67-73
3. Pinder RM, Brogden RN, Speight TM: Sodium Valproate-a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy drugs 1977; 13: 81-87
4. Robert E, Rosa F: Valproate and birth defects.

Lancet 1983; II: 1142-1150

5. Robert E, Guibaud P: Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. Lancet 1982; II: 937-942

6. Lindhout D, Meinardi H: Spina Bifida and in-utero exposure to valproate. Lancet 1984; II: 396-401

7. Lindbont D, Schmidt D: In-utero exposure to valproate and neural tube defects. Lancet 1987; I: 1392-1393

8. Jager-Roman E: Fetal growth, major malformation and minor anomalies in infants born to women receiving valporic acid. J Pediatr 1986; 108: 997-1004

9. Nau H: Pharmacokinetics of valproic acid and its metabolites in a pregnant patient. In Epilepsy, pregnancy and the child, Janz D (ed), Raven press, New York, 1981, pp 131-144

10. Kao J, Brown A, Schmid B: Teratogenicity of

valproic acid teratogen. Carc Mut 1981; 1: 367-382

11. Kimmel CA, Trammel C: A rapid procedure for routine double staining of cartilage and bone in fetal and adult animals. Stain Tech 1981; 56: 271-273

12. Chapman A, Keane PE: Mechanism of anticonvulsant action of valproate. Progress Neurobiol 1982; 19: 315-320

13. Turner S, Sucheston R, Dephilip M: Teratogenic effects of neuroepithelium of CD-1 mouse embryo exposed in utero to sodium valproate. Teratology 1990; 41: 241-422

14. Ehlers-K, Sturje H, Nau H: Spina bifida aperta induce by Valproic acid. Teratology 1992; 46: 117-130

15. Seegmiller R: Morphological differences elicited by two weak acids, retinoic and valproic in rat embryos grown in vitro. Teratology 1991; 43: 133-150

