Archive of SID

پژوهشی

مجله علمی - پژوهش دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره پانزدهم، شماره ۴۸، مهر و آبان، ۱۳۸۴ (۱۷- ۱۱)

اثرات تراتوژنیک گاباپنتین بر تکامل لوله عصبی واسکلتی جنین‌های موش سوری

محمد افشار (Ph.D.)* **محمدجعفر گلعلی پور**(Ph.D) ** **محمد حسن پور**(M.D.)***

چکیده

سابقه و هدف : گاباپنتین یک داروی ضد صرع از نسل جدید است که جهت درمان صرع های ناقص و عمومی ثانویه معرفی گردید.از این دارو جهت تسکین دردهای عصبی کانسر و دیابت و پیشگیری از میگرن نیز استفاده می گردد.در مورد نقش این دارو در ایجاد نقایص جسمی در تکامل جنین(اثرات تراتوژنیک)، اطلاعات زیادی در دست نیست و تنها گزارش‌هایی دال بر اختلالاتی مثل تاخیر در استخوان‌سازی و تجمع ادرار در کلیه و حالب(هیدرونفروز و هیدرواورتر) در حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد. این مطالعه به منظور تعیین ناهنجاری‌های ماکروسکوپی ایجاد شده توسط داروی گاباپنتین درصورت استفاده مستمر آن در زمان لانه گزینی و اندام‌سازی جنین طراحی گردید.

مواد و روش‌ها :. از ۳۰ سرموش سفید کوچک آزمایشگاهی با نژاد Balb/c که درسنین ۲/۵ ماهه ودارای وزن تقریبی ۲±۳۰ گرم بودند، استفاده شد. شرایط نگهداری و تغذیه حیوانات استاندارد بود. جهت جفت گیری از تعداد ۳ سرموش ماده به همراه یک سرموش نر به مدت یک شب در داخل قفس استفاده شد. رویت پلاک واژنی درصبح روز بعد، به‌عنوان زمان صفر حاملگی (GD_0) تلقی شد. موش‌ها در سه گروه ۱۰ تایی، شامل دو گروه تجربی (I , II) و یک گروه شاهد دسته بندی شدند دو گروه تجربی به ترتیب مقادیر (20 mg/Kg/day) 1400 mg /day و (26 mg/Kg/day) 1800 mg /day را به مدت ۱۰ روز پی در پی، به‌صورت داخل صفاقی در یافت نمودند. در گروه شاهد، از سرم فیزیولوژی به همان حجم داروهای تزریق شده استفاده گردید. موش ها در روز ۱۸ حاملگی تشریح شده و جنین‌هایشان توسط میکروسکوپ استریو مورد بررسی قرار گرفت. اندازه‌گیری وزن توسط ترازوی حساس دیژیتال با دقت ۰/۰۱ انجام شد. اطلاعات با استفاده از آزمون‌های آماری Anova و X^2 , Tukey به کمک نرم افزار Spss آنالیز گردید.

یافته‌ها : در هر دو گروه تجربی I و II اختلالات مشابهی به صورت ناهنجاری‌هایی در سیستم اسکلتی و لوله عصبی بروز نمود.میزان اختلالات اسکلتی بیش از نقایص لوله عصبی بود و عمدتاً به صورت اختلال شکل و جابجایی در اندام‌ها بود و از نظر آماری در مقایسه با گروه شاهد معنی داربود($P<0.05$).نقایص لوله عصبی عمدتاً به صورت اسپینابیفیدا سیستیکا بود. در گروه تجربی II میزان بروز، شدت ناهنجاری‌ها و جذب جنینی نسبت به گروه تجربی I افزایش داشت.

استنتاج : این مطالعه نشان داد اگر از داروی گاباپنتین به صورت مداوم در طی مراحل لانه‌گزینی و اندام‌سازی استفاده شود می تواند سبب ناهنجاری‌های مادرزادی به مراتب شدیدتری از اختلالات گزارش شده قبلی گردد.

واژه های کلیدی : گاباپنتین، تراتوژن ،ناهنجاری‌های اسکلتی، نقایص لوله عصبی.

* استادیار بافت و جنین شناسی، فوق دکترای در زمینه تکنیک های هیستوشیمیایی و میکروسکوپ الکترونی - گروه علوم تشریحی - دانشگاه علوم پزشکی بیرجند * بیرجند: خیابان معلم - دانشکده پزشکی
** دانشیار گروه علوم تشریحی –دانشگاه علوم پزشکی گرگان *** مربی گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

E تاریخ دریافت : ۸۳/۶/۱۰ تاریخ انجام اصلاحات: ۸۳/۸/۱۳ تاریخ تصویب: ۸۳/۹/۲۵

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

Email: APSHAR_ md@ yahoo.com

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

مقدمه

گاباپنتین (Gabapentin) به فرمول($C_9H_{17}NO_2$)با نام تجاری neurontin یکی از داروهای ضد صرع نسل جدید است که در سال ۱۹۹۴ توسط شرکت Park-Davis به عنوان یک داروی کمکی جهت درمان صرع های ناقص و عمومی ثانویه معرفی گردید(۱). بعدها از این دارو به صورت تک‌درمانی در درمان صرع(۳،۲) و همینطور جهت تسکین بسیاری از دردهای عصبی(۵،٤) و میگرن(۶) نیز استفاده گردید. عدم متابولیزه شدن این دارو در بدن، دفع کلیوی سریع، فقدان تداخلات دارویی و تحمل‌پذیری خوب آن، باعث کاربرد وسیع‌تر گابا پنتین گردید(۷).

در رابطه با اثرات تراتوژنیک مصرف این دارو در زمان بارداری به روی جنین نیز اطلاعات زیادی در دست نیست. وزن مولکولی کم این دارو و عدم توانایی اتصال آن با پروتئین های پلاسما، احتمال عبور این دارو را از سد جنینی قوت می‌بخشد(۸). اگر چه اولین مطالعات بررسی حیوانات آزمایشگاهی هیچ گونه اثرات تراتوژنیکی را گزارش نکرده است(۱۰)، پاره‌ای از مطالعات انجام شده به روی حیوانات آزمایشگاهی که از مقادیر ۱۰۰۰-۳۰۰۰ mg/kg/day به صورت خوراکی در زمان اندام‌سازی استفاده کرده بودند، تنها تاخیر در استخوان‌سازی جمجمه، ستون مهره ها و اندام‌های فوقانی و تحتانی را گزارش نموده اند(۱۰). مطالعاتی نیز وجود دارد که نشان می دهد مصرف این دارو در زمان بارداری می‌تواند باعث ایجاد هیدرونفروز و هیدرواورتر در جنین موش گردد(۱۰). علی رغم بروز ناهنجاری‌های فوق، درهنگام مقایسه باگروه‌شاهد،مصرف‌داروی‌گا با پنتین درزمان‌اندام‌سازی‌فقط‌از نظر افزایش ناهنجاری‌های هیدرواورتر و هیدرونفروز معنی‌دار بود. با توجه به وجود گزارش‌های محدود در مورد ایجاد شکاف در مغز قدامی(Holoprosencephaly) نوزادان مادرانی که از این دارو در حین بارداری خود مصرف کرده بودند(۱۱)، به نظر می‌رسد که می‌بایست مطالعات تکمیلی دیگری با زمان و مقادیر مختلف در رابطه با این دارو صورت پذیرد. لذا این مطالعه بااستفاده از مقادیر درمانی رایج در انسان ۷۰ کیلوگرمی 1400 mg /day و 1800 mg /day، در دوره طولانی‌تر لانه‌گزینی و اندام‌سازی به روی موش‌های Balb/c صورت گرفت.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی، از ۳۰ سرموش سفید کوچک آزمایشگاهی با نژاد Balb/c که درسنین ۲/۵ ماهه و دارای وزن تقریبی ۲± ۳۰ گرم بودند، استفاده شد. شرایط نگهداری حیوانات در دمای ۲۳ تا ۲۵ درجه، رطوبت ۵۰ درصد و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و تغذ یه با غذای استاندارد بود. جهت جفت گیری از تعداد ۳ سرموش ماده به همراه یک موش نر به مدت یک شب در داخل قفس استفاده شد. رویت پلاک واژنی در صبح روز بعد به‌عنوان زمان صفر حاملگی (GD_0) تلقی گردید. موش‌های ماده با پلاک واژنی در سه گروه ۱۰ تایی، شامل گروه تجربی I، گروه II و یک گروه شاهد دسته‌بندی شدند. گروه تجربی I وII به ترتیب مقادیر 1400 mg /day(20mg/kg/day) و 1800 mg /day(26mg/kg/day) را به مدت ۱۰ روز پی در پی، به‌صورت داخل صفاقی دریافت نمودند. مقادیر این مطالعه براساس گزارش موردی(۱۰) و مطالعات مقدماتی تعیین گردید که مقادیر ۱۴۰۰mg و۱۸۰۰mg را برای یک فرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی به صورت روزانه پیشنهاد می نماید.داروی استفاده شده پودر کپسول ۱۰۰ میلی گرمی ساخت کارخانه Pharma Science INC مونترال کانادا بود. رقیق‌سازی با استفاده ازسرم فیزیولوژی صورت گرفت. در گروه شاهد، به‌جای

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

دارو ازسرم فیزیولوژی به همان حجم داروهای تزریق شده استفاده گردید. موش ها در روز ۱۸ حاملگی تشریح شده، جنین‌ها پس از پاره کردن کیسه آمنیون آزاد وبا سرم فیزیولوژی شست و شو داده شده و مورد بررسی ماکروسکوپی توسط میکروسکوپ تحقیقاتی استریو مدل OLYMPUS SZX JAPAN قرار گرفت، اندازه گیری وزن جنین ها توسط ترازوی حساس دیژیتال مدل Sartarius PT 210 German با دقت ۰/۰۱ انجام شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری Spss مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برای مقایسه تعداد جنین‌های زنده و میانگین وزن جنین‌های سالم گروه‌های مورد آزمایش از آزمون Tukey ANOVA استفاده شد.

یافته‌ها

تعداد جنین‌های زنده، جذب جنینی، جنین‌های زنده و وزن جنین ها در گروه تجربی I، گروه تجربی II وگروه شاهد در جدول شماره ۱ ارائه شده است. تفاوت معنی‌داری در میانگین تعداد جنین‌های زنده در بین گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت، ولی افزایش معنی‌داری در جذب جنینی بین گروه‌های تجربی I و II با گروه کنترول وجود داشت($P <۰/۰۵$) . اختلاف معنی‌داری بین میانگین وزن جنین‌های سالم گروه‌های تجربی I و II نسبت‌به‌گروه شاهدوجود داشت($P ۰/۰۵$) ولی اختلاف میانگین وزنی در بین گروه‌های تجربی I و II از نقطه نظر آماری معنی‌دار نبود.

جدول شماره ۱ : اثرات تزریق دو مقدار مختلف گاباپنتین بروی تعداد و وزن جنین موش‌های Balb/C در مقایسه باگروه شاهد

گروه‌ها	مقدار تزریقی (mg/kg/day)	تعداد حیوان	می‌انگین جنین‌های زنده ± انحراف معیار	میانگین جنینهای جذبی ± انحراف معیار	میانگین وزن (g) جنینها ± انحراف معیار
تجربی I	۱۴۰۰	۱۰	۱۳±۲/۱۶	۰/۲±۰/۶۹ *	۰/۷۷۳±۰/۰۶ **
تجربی II	۱۸۰۰	۱۰	۱۱/۲±۳/۶۱	۱/۲±۱/۵۴ *	۰/۷۷۹±۰/۰۸ **
کنترل	۰	۱۰	۱۳/۳±۲	۰	۰/۸۲۴±۰/۱۱

*، ** اختلاف موجود در مقایسه با گروه شاهد از نظر آماری معنی دار بود($P<0.05$).

ناهنجاری‌های اسکلتی و عصبی مشاهده شده در گروه تجربی Iاز تعداد کل ۱۳۰ جنین مربوط به گروه تجربی اول ۸ جنین (۶/۱۵درصد) دارای ناهنجاری‌های مختلف اسکلتی و نقایص لوله عصبی (NTDs) بودند (جدول شماره ۲). ناهنجاری‌های اسکلتی(۴/۶۱درصد) نسبت به نقایص لوله عصبی(۱/۵۴درصد) شیوع بیش‌تری داشت. این ناهنجاری‌ها به صورت آزمون کای دو استفاده شد. ضریب اطمینان مطالعه ($P <۰/۰۵$) تعیین گردید.

جدول شماره ۲: بروز ناهنجاری‌های اسکلتی و نقایص لوله عصبی ایجاد شده در جنین موش‌های Balb/C تحت تاثیر داروی گاباپنتین درصد (%) بروز ناهنجاری‌ها در هرگروه آزمایش

متغیر	گروه تجربی I	گروه تجربی II	کنترل –آب مقطر
جنین‌های ناهنجار	*۶/۱۵	**۱۰/۹	۰
ناهنجاری‌های اسکلتی	*۴/۶۱	**۸/۱۸	۰

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

نقایص لوله عصبی	۱/۵۴	۲/۷۲	۰

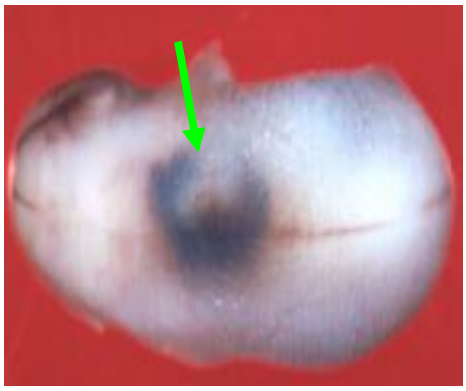
*، **، *، ** اختلاف موجود در مقایسه با گروه شاهد از نظر آماری معنی‌دار بود ($p<0.05$).

اختلال شکل و جابجایی در اندام‌های فوقانی و تحتانی بود(تصویر شماره ۱).جنین های فوق از نظر اندازه بسیار کوچک‌تر و سفیدتر از جنین های سالم بودند. نقایص لوله عصبی به صورت اسپینا بیفیدا سیستیکا در ناحیه سینه‌ای ستون مهره ها دیده شد(تصویر شماره ۲).

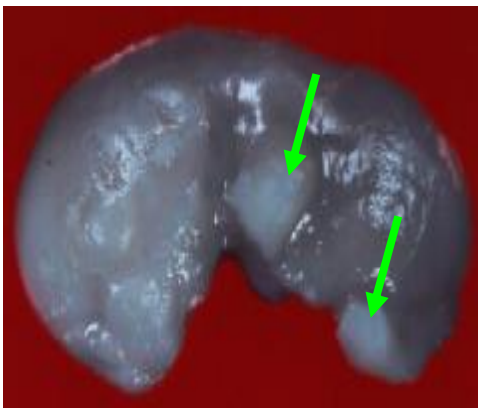
ناهنجاری‌های اسکلتی و عصبی مشاهده شده در گروه تجربی II

از تعداد کل ۱۱۰ جنین گروه تجربی دوم، ۱۲ جنین (۹/ ۱۰ درصد) دارای ناهنجاری‌های اسکلتی و نقایص لوله عصبی بودند(جدول شماره ۲). در این گروه میزان ناهنجاری های اسکلتی (۸/۱۸ درصد) از میزان نقایص لوله عصبی (۲/۷۲درصد) بیش‌تر بود. ناهنجاری‌های اسکلتی با این مقدار، شدیدتر از گروه تجربی اول بود؛ به طوری‌که علاوه بر جابجایی اندام، جنین‌های با تغییرات اسکلتی و تکاملی شدید در این گروه دیده می‌شد(تصویر شماره ۳). جنین‌های فوق از نظر اندازه بسیار کوچک‌تر و سفیدتر از جنین‌های سالم بودند. نقایص لوله عصبی در این گروه نیز، به صورت اسپینا بیفیداسیستیکا در ناحیه سینه‌ای ستون مهره‌ها دیده شد. در۱۲۸ جنین مربوط به گروه شاهد هیچ‌گونه از ناهنجاری‌های فوق دیده نشد. از نقطه نظر آماری تنها اختلاف موجود در بین ناهنجاری‌های اسکلتی ایجاد شده در بین دو گروه تجربی I و II با گروه شاهد از نقطه نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۵)، اما نقایص لوله عصبی ایجاد شده در بین گروه‌های تجربی و شاهد از نقطه نظر آماری معنی‌دار نبود.

تصویر شماره ۱: جنین تجربی۱(مقدار ۱۴۰۰ mg/kg/day گاباپنتین)که داری اختلال در شکل ومحل اندام های فوقانی(فلش آبی) و تحتانی (فلش سبز) می باشد.



تصویرشماره ۲:جنین تجربی۱(دوز ۱۴۰۰ mg/kg/day گاباپنتین)که دارای اسپینا بیفیدا سیستیکادر ناحیه مهره‌های توراسیک(فلش) می‌باشد.



تصویر شماره۳:- جنین تجربیII(مقدار ۱۸۰۰ mg/kg/day گاباپنتین) که دارای اختلال در شکل و محل اندام‌ها (فلش ها) می‌باشد.

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

بحث

مطالعه فوق نشان داد که مصرف داروی گاباپنتین به طور مستمر در طی مراحل لانه گزینی و اوایل اندام‌سازی سبب ناهنجاری‌های شدید اسکلتی و نقایص لوله عصبی درجنین موش سوری شد.

نتایج این مطالعه با مطالعه انجام شده قبلی توسط Petrere(۱۹۹٤) برروی‌حیوانات‌آزمایشگاهی‌که دلالت بربی‌خطر بودن این دارو دارد، متفاوت است(۹).

مطالعه دیگردرسال ۱۹۹۵ بر روی حیوانات آزمایشگاهی، به صورت خوراکی در زمان اندام‌سازی، اثرات تراتوژنیکی به صورت تاخیر در استخوان‌سازی استخوان‌های جمجمه، ستون مهره‌ها و اندام‌های فوقانی و تحتانی را در جنین های در معرض دارو قرار گرفته، گزارش نموده اند(۱۰). همین تحقیق هیدرونفروز و هیدرو اورتر را نیز به عنوان یکی دیگر از آثار تراتوژنیک این دارو در زمان اندام‌سازی بیان نمود.

بروزناهنجاری‌درجنین‌ها،رامی‌توان‌به‌دوگروه عمده‌ناهنجاری‌های‌اسکلتی‌ونقایص‌لوله‌عصبی‌تقسیم‌نمود.

در جنین‌های گروه تجربی I اختلالات مشاهده شده عمدتآ شامل عدم چرخش اندام‌ها،کوتاهی اندام فوقانی وتحتانی، عدم تشکیل انگشتان دست‌ها و پاها بود(تصویر شماره ۱).به‌علاوه جنین‌های فوق از نظر جثه نسبت به جنین‌های هم شکم خود کوچک‌تر، سفید رنگ‌تر و کم وزن تر بودند. مشابه همین ناهنجاری‌ها در گروه تجربی دوم دیده شد، اما شدت این ناهنجاری‌ها بسیار شدیدتر از گروه اول بود؛ به‌طوری‌که گاهی حتی تشخیص بخش‌های مختلف جنین را غیر ممکن می نمود. این مسأله نشان می‌دهد که داروی گاباپنتین اگر در زمان طولانی‌تری (لانه گزینی و اوایل اندام‌سازی) مصرف گردد، می تواند سبب‌اختلالات بسیار شدیدتری‌ازتاخیردر استخوان‌سازی گزارش‌شده(۴) در مطالعات قبلی گردد.

طیف دوم ناهنجاری‌ها شامل نقایص لوله عصبی بود که عمدتاً به صورت اسپینابیفیدا در ناحیه مهره‌های سینه‌ای در هر دو گروه تجربی اول و بروز نمود. ظهور نقایص عصبی در هر دو گروه تجربی اول و دوم این نکته را مطرح می نماید که داروی گاباپنتین نیز مانند تعدادی دیگر از داروهای نسل قدیم مثل والپروئیک اسید و کاربامازپین(۱۴-۱۲) توانایی تولید نقایص لوله عصبی را دارد، هر چند که میزان این ناهنجاری‌ها نسبت به سایر داروهای نسل قدیم کم‌تربود و در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار نبود.

مکانیزم ویا مکانیزم‌های احتمالی اثرات تراتوژنیک گابا پنتین چندان مشخص نمی‌باشد. ولی با توجه به این‌که اکثر داروهای ضد صرع نسل قدیم (والپروئیک اسید، فنی‌توئین، فنوباربیتال) از طریق مکانیزم‌های احتمالی زیر اثرات تراتوژنیک خود را اعمال می‌نمایند، نظریه‌های زیر را می توان در رابطه با داروی گاباپنتین مطرح نمود:

۱ - تغییر در متابولیسم اسید فولیک و کاهش سطح اسید فولیک(۱۵).

۲ - تغییر در غلظت رتینول و مشتقات آن، مخصوصا ۱۳ سیس رتینوئیک اسید، که ترکیبات بسیار مهمی در جهت و تکامل ساختار بخش‌های مختلف بدن (مورفوژنز) هستند(۱۶).

۳ -ایجاد آپوپتوزیس، مخصوصاً در بن سلول‌های لوله‌عصبی(۱۷).

۴ - تولید رادیکال‌های آزاد از قبیل Epoxide در طی مراحل متابولیزه شدن دارو.

۵ - تغییر در غلظت نوروترانسمیتر گاما آمینو بوتیریک اسید(GABA)(۱۹).

با توجه به این‌که ساختمان گاباپنتین شباهت زیادی به نوروترانسمیتر GABA دارد و در واقع گاباپنتین یک آنالوگ گابا می‌باشد، محتمل تر به نظر می‌رسد که گاباپنتین از طریق تغییر در غلظت و یا دخالت در متابولیسم GABA اثرات تراتوژنیکی خود را مخصوصآ در زمینه ایجاد نقایص لوله عصبی اعمال نماید. پاره‌ای از تحقیقات نیز نشان می‌دهند که

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

والپروئیک اسید نیز که از داروهای ضدصرع نسل قدیم می‌باشد، می‌تواند از طریق افزایش سطح غلظتی GABA و یا از طریق افزایش فعالیت گیرنده‌های GABA موجب ایجاد نقایص لوله عصبی گردد(۲۰). با توجه به نتایج مطالعه اخیر پیشنهاد می‌گردد مطالعات وسیع‌تری با روش‌های مختلف استفاده ازداروی گاباپنتین، جهت تعیین اثرات و مکانیزم‌های این دارو در هنگام لانه‌گزینی و اندام‌سازی انجام گردد.

سپاسگزاری

از زحمات سرکار خانم لطفی که در این پژوهش هماهنگی‌های لازم در جهت استفاده از لوازم مورد نیاز و حیوانات آزمایشگاهی را به عمل آوردند، تقدیر و تشکر می‌شود.

فهرست منابع

1. The US Gabapentin Study Group No.5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. ***Neurology***. 1993; 43:2292-2298.
2. Bergey GK, Morris HH, Rosenfeld W, Gabapentin monotherapy, I: an 8-day, double-blind,dose-controlled, multicenter study in hospitalized patients with refractory complex partial or secondarily generalized seizures. ***Neurology***. 1997; 49:739-745.
3. Beydun A, Fischer J, Labar DR,. Gabapentin monotherapy, II: a 26-week, double-blind, dose-controlled, multicenter study of conversion from polytherapy in outpatients with refractory complex partial or secondarily generalized seizures. ***Neurology***. 1997; 49:746-752.
4. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. ***J AMA.*** 1998; 280: 1831-183.
5. Michael Rowbotham, Norman Harden, Brett Stacey, Paula Bernstein, Leslie Magnus-Miller, and for the Gabapentin Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Randomized Controlled Trial .***JAMA***. 1998; 280: 1837-1842.
6. Spira and Beran. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: A randomized, placebo-controlled study ***Neurology*** 2003; 61:1753-1759.
7. William O. Tatum, Rupert Galvez, Selim Benbadis, Enrique Carrazana. New Antiepileptic Drugs. ***Arch Fam Med***. 00;9:1135-1141.
8. Gerald G. Briggs, Rogerk Freeman, sumner J. Yaffi. D***rug in Pragnancy and Lactation:*** A reference guide to fetal and neonatal risk. 5th Ed.USA. Lippincott Williams & Wilkins. 1998; 477-478.
9. Petrere JA, Anderson JA, Developmental toxicity studies in mice, rats and rabbits

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

with anticonvulsant gabapentin. ***Fundam APPL.Toxical.*** 1994; (4): 585-9.

10. Davis p. Product information. ***Neurontin***. http//hom. tampabay.rr. com/ lymecfs/ list4.htm. 1977; 1-19.
11. Rosa F. Holoprosencephaly and antiepileptic exposures. ***Teratology***.1995; 51:230.
12. Nau H, Hauck RS, Ehlers K. Valproic acid-induced neural tube defects in mouse and human: aspects of chirality, alternative drug development, pharmacokinetics and possible mechanisms. ***Pharmacol Toxicol***. 1991; Nov 69(5):310-21.
13. Jones kl, Larco RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy.***N Engl J Med.*** 1989; 320(25):1661-66.
14. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effects of carbamazepine: a meta- analysis of 1255 exposures. ***Reproductive toxicology***. 2002; 16:9-17.
15. Dansky Lv, Rosenblatt Ds, Anderson E. " Mechanisms of Teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy". **Neurology**. 1992; Apr 42(4 suppl 3): 32-42.
16. Nau H, Tzimas G, Modry M. "Antiepileptic Drugs Alter Endogenous Retinoid Concentration: A Possible Mechanism of Teratogenesis of anticonvulsant Therapy". ***Life Science***. 995; 57(1):53-60.
17. Nau H, Tzimas G, Modry M. etal. "Antiepileptic Drugs Alter Endogenous Retinoid Concentration: A Possible Mechanism of Teratogenesis of anticonvulsant Therapy". ***Life Science.*** 995; 57(1):53-60.
18. pippenger CE. Pharmacology of neural tube defects. ***Epilepsia***. 2003; 44 supple 3: 24-32.
19. Wayne Briner. The effect of GABA receptor ligands in experimental spina bifida occulta. ***BMC Pharmacology***. 2001; 1:2.
20. Laegreid L, Kyllerman M, Hedner T, Hagberg B, Viggedahl G: Benzodiazepine amplification of valproate teratogenic effects in children of mothers with absence epilepsy.***Neuropediatric*** 1993;24:88-92.

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com