

اثرات تراوتوژن لاموتریژین بر جنین موش

فروزان رحمانی (M.Sc.)^۱، معصومه دلارام (M.Sc.)^۲، نسرين فروزنده (M.Sc.)^۳.

- ۱- مربی، گروه تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهرکرد، شهرکرد، ایران.
- ۲- مربی، گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهرکرد، شهرکرد، ایران.
- ۳- مربی، گروه روانپرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

چکیده

مقدمه: یکی از مهمترین عوارض مصرف داروهای ضد صرع در دوران بارداری افزایش ناهنجاری‌های جنینی در نوزادان می‌باشد. جنین‌هایی که در معرض استفاده از این داروها قرار می‌گیرند ریسک ابتلا به ناهنجاری در آنها ۱۰-۷٪ می‌باشد در حالی که این نسبت در کل جامعه ۴-۲٪ است. لاموتریژین یکی از جدیدترین داروهای ضد صرع است که نسبت به داروهای ضد صرع قدیمی‌تر بر روی عوارض تراوتوژنیک آن مطالعه کمتری انجام شده اغلب موارد این دارو را بدون عوارض تراوتوژنیک گزارش کرده‌اند. اخیراً مواردی از ناهنجاری‌زایی این دارو در انسان گزارش شده است ولی گزارشها کم و متناقض بوده و الگوی خاصی از نوع ناهنجاریها ارائه نشده است. لذا این تحقیق با هدف تعیین اثرات تراوتوژنیک دارو در جنین موش انجام شده است.

روش بررسی: برای انجام کار موش‌های سوری حامله به چهار گروه تقسیم شدند. گروه اول (کنترل ۱) هیچ ماده‌ای دریافت نکردند گروه دوم (کنترل ۲) حلال اتانول به صورت داخل صفاقی دریافت کردند گروه سوم (مورد ۱) 20mg/kg در سه دوز به روش داخل صفاقی دریافت کردند گروه چهارم (مورد ۲) 70mg/kg لاموتریژین در سه دوز به روش داخل صفاقی دریافت کردند. شروع تزریق برای هر سه گروه ۹ تا ۱۸ حاملگی بود. در روز ۱۸ جنینها از رحم مادر خارج شده پس از اندازه‌گیری قد و وزن؛ جنینها از نظر وجود ناهنجاریها (ناهنجاری‌های ستون مهره‌ها؛ ناهنجاری‌های اندام و ناهنجاری‌های جمجمه) بررسی شده و مشاهدات ثبت گردید. ناهنجاری‌های موجود در چهار گروه بررسی و به کمک نرم افزار SPSS مقایسه شدند.

نتایج: نتایج در گروهی که $20-70\text{mg/kg}$ دارو دریافت کرده بودند کاهش قد و وزن و افزایش انواع ناهنجاری نسبت به گروه‌های کنترل ۱ و ۲ مشاهده گردید که با افزایش دوز و تزریق 70mg/kg دارو این نسبت نیز افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: با توجه به داده‌ها می‌توان لاموتریژین را به عنوان یک ریسک فاکتور در بروز این ناهنجاری در جنین موش دانست. عده‌ای از محققین کاهش غلظت سرمی فولات و اسید آمینه متیونین را در بروز این ناهنجاریها مؤثر می‌دانند.

کلید واژگان: لاموتریژین، موش، جنین، تراوتوژنیک، صرع، بارداری، داروی ضد صرع، اسید فولیک.

مسئول مکاتبه: فروزان رحمانی، گروه تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهرکرد، رحمتیه، شهرکرد، ایران.

پست الکترونیکی: forahmani@yahoo.com

زمینه و هدف

نقایص زمان تولد، ناهنجاری‌های مادرزادی و آنومالی‌های مادرزادی اصطلاحات مشابهی هستند که جهت توصیف اختلالات ساختمانی، رفتاری، عملکردی و متابولیکی موجود در زمان تولد بکار برده می‌شوند. علمی که این اختلالات را مطالعه می‌کند تراتولوژی^۱ نامیده می‌شود. نقائص مادرزادی می‌تواند 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 گرفته‌اند داروهای ضدصرع (AEDs)^۲ می‌باشند؛ زیرا اغلب ترکیبات موثر این داروها احتمال بروز ناهنجاری‌های جنینی را افزایش می‌دهند. براساس تحقیقات موجود ۱۰-۷٪ از جنین‌هایی که مادرانشان در معرض داروهای ضد صرع قرار گرفته‌اند دچار ناهنجاری جنینی می‌شوند (۲). در حالی که این رقم در کل جامعه ۴-۲٪ است (۳).

به طور کلی داروهای ضد صرع از نظر خطر استفاده در دوران بارداری به دو گروه تقسیم می‌شوند. گروه اول داروهای قدیمی‌تر می‌باشند که تحقیقات گسترده‌ای در این زمینه بر روی آنها انجام گرفته است. گروه دوم داروهای جدیدتری می‌باشند که معمولاً از نظر ناهنجاری‌زایی^۳ اطلاعات کم و ناقصی از آنها در دست می‌باشد (۴). لاموتریژین (LTG) یکی از جدیدترین آنها می‌باشد که از سال ۱۹۹۲ استفاده از آن در تعداد بسیار کمی از بیماران شروع گردید (۵). این دارو یکی از داروهای مؤثر در درمان صرع و بعضی از بیماری‌های روانی بوده و استفاده از آن در حال افزایش می‌باشد (۶-۷). لاموتریژین از گروه داروهای فنیل ترایزین با فرمول مولکولی C6H7N5 است. این دارو از طریق دستگاه گوارش به راحتی جذب می‌شود. (۹،۱۰)

تحقیقات نشان داده است که این دارو به راحتی از جفت عبور می‌کند (۱۱،۱۲) و همچنین در شیر مادر ترشح می‌شود (۱۱،۱۳،۱۴). براساس یافته‌ها Ohman و همکاران میزان لاموتریژین پلاسماي بند ناف جنین در مادرانی که در طی دوران بارداری از لاموتریژین استفاده می‌کرده‌اند مشابه خون مادر بود. در این تحقیق، میزان لاموتریژین خون نوزاد متولد شده را ۷۲ ساعت پس از زایمان اندازه‌گیری و میزان این دارو در خون نوزاد ۷۵٪ پلاسماي بند ناف بود (۱۱). آنها در تحقیقات خود دریافتند که این دارو در شیر مادر نیز وجود دارد و میزان آن ۳۰٪ پلاسماي خون مادر است (۱۳).

در مورد عوارض تراتوژن این دارو تحقیقات آزمایشگاهی محدود است و اغلب گزارشات، این دارو را بدون عوارض تراتوژنیک اعلام کرده‌اند (۱۵،۱۶). در تحقیقی که توسط Iqbal و همکاران انجام شد با مصرف خوراکی این دارو در موش و رت ناهنجاری دیده نشد؛ اما افزایش تولد زودرس و مرگ جنینی مشاهده گردید (۱۵). در همین سال تحقیقی مشابه توسط Bastaki و همکاران انجام گرفت و در این تحقیق دوزهای ۲۵-۳۰۰ mg/kg لاموتریژین از روز نهم حاملگی به موش‌های حامله نژاد TO تزریق شد و به نتایجی برخلاف پژوهش‌های قبلی دست یافتند. به غیر از گروهی که ۲۵ mg/kg دارو دریافت کرده بودند در بقیه گروهها شروع انقباضات کلونیک، کاهش وزن، تولد نوزاد نارس و با افزایش دوز دارو، ناهنجاری‌های کرانیوفاسیال مانند کام شکری، اگزانسفالی^۴ و غیره مشاهده گردید اما در آن پژوهش گزارشی از نظر بروز ناهنجاری در ستون مهره‌ها و اندامها ارائه نگردیده است (۲).

در تحقیق دیگری توسط Marchi و همکاران روی مغز جنین رت کاهش وزن جنین، افزایش حجم بطن‌های

1- Teratology
2- Antiepileptic Drugs
3- Teratogenic

4- Exencephaly

شد و صبح روز بعد موشها از نظر ایجاد پلاک واژینال بررسی شدند و در صورت مشاهده پلاک واژینال از بقیه جدا گردیدند. جهت دقیق بودن زمان بارداری، موشهای نر و ماده مجدداً از هم جدا و تاریخ مشاهده پلاک واژینال از نظر زمان حاملگی روز صفر در نظر گرفته شد.

پودر خالص لاموتریژین (Hetero Drugs Limited, India) از شرکت دارویی باختر بیوشیمی تهیه شد. لاموتریژین خالص به صورت پودر شیری رنگ و نامحلول در آب می‌باشد. یکی از بهترین حلال‌های این دارو اتانول است (۲۰). لذا جهت انجام تحقیق و انجام تزریق داخل صفاقی از اتانول (Merck, Germany) ۲۰٪ که حجم آن توسط آب مقطر به ۱ ml رسیده بود استفاده شد. از آنجائیکه خود اتانول دارای تاثیرات تراژوژنیک می‌باشد و می‌تواند نتایج آزمایش را مخدوش کند، لذا گروه کنترلی تحت عنوان گروه شاهد ۲ در نظر گرفته شد و فقط به این گروه ماده حلال تزریق گردید. سپس سه دسته از ناهنجاری‌های ستون مهره‌ها (اسکلایوز^۱ و کیفوز^۲)، ناهنجاری اندامها (آملیا^۳ و میکرومیلیا^۴) و ناهنجاری جمجمه (آنانسفالی^۵ و اگزانسفالی^۶) در نظر گرفته شد و میزان بروز این عوارض در بین جنین‌های حاصل از چهار گروه مقایسه گردید.

براساس مطالعه Bastaki لاموتریژین با دوز بیشتر از ۲۵ mg/kg تراژوژن می‌باشد (۲). در ضمن استفاده از دوز بیشتر از ۷۵ mg/kg باعث مرگ موشها می‌شود؛ لذا جهت انجام این تحقیق از دوز انتخابی ۲۵-۷۵ mg/kg استفاده شد.

در این تحقیق گروه‌های مورد مطالعه به چهار گروه تقسیم شدند:

- 1- Scoliosis
- 2- Kyphosis
- 3- Amelia
- 4- Micromelia
- 5- Anencephaly
- 6- Exencephaly

مغزی و افزایش تراکم لایه ساب کورتیکال مغز جنین مشاهده شد (۱۷).

در مورد عوارض ناهنجاری‌زایی این دارو بر انسان تحقیق جامعی صورت نگرفته و در بیشتر گزارشات موجود، این دارو به همراه داروهای مورد استفاده قرار گرفته است؛ به طوری که عوارض جنینی مشاهده شده را نمی‌توان فقط به لاموتریژین نسبت داد (۱۸). طبق آخرین مطالعات انجام شده توسط Cunnigton و همکاران در سال ۲۰۰۵، از ۴۱۴ مورد خانم‌های استفاده کننده از این دارو در دوران بارداری ۲/۹٪ نوزادان آنها دارای ناهنجاری‌های جنینی عمده بودند؛ اما در این تحقیق الگوی خاصی از نوع ناهنجاریها ارائه نشده است (۱۹).

از آنجائیکه تحقیقات در مورد عوارض ناهنجاری‌زایی داروی لاموتریژین بسیار کم بوده و با طیف محدود انجام شده‌اند و گزارشی از نظر ناهنجاری‌زایی دارو بر ستون مهره‌ها و اندامها در دسترس نیست و ضمناً در بیشتر پژوهش‌های انجام شده دارو به صورت خوراکی مصرف شده است این تحقیق با هدف بررسی عوارض ناهنجاری‌زایی دارو به صورت آزمایشگاهی و با روش تزریق داخل صفاقی بر روی جنین موش انجام شد تا گامی در جهت شناسایی بیشتر این دارو و ارائه توصیه‌های لازم به منظور پیشگیری از عوارض احتمالی آن در مادران باردار و جنین آنها باشد.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع تجربی روی تعداد ۱۵۰ سر موش (انسیتو پاستور ایران) انجام گرفت. پس از انتقال موشها به حیوانخانه دانشکده پزشکی شهرکرد اجازه داده شد که با محیط جدید تطابق یابند. در این مدت در شرایط ثابت ۱۲ ساعت روشنایی و تاریکی و $21 \pm 1^\circ C$ نگهداری شدند. سپس جهت جفت‌گیری در هنگام عصر هر ۳ الی ۴ سر موش ماده با یک عدد نر در یک قفس قرار داده

آزمون‌های کروسکال-والیس مورد مقایسه قرار گرفت و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج انجام تحقیق بر روی چهار گروه در جداول ۱ و ۲ ثبت شده است. در جدول ۱ میان‌وزن و قد جنینها در چهار گروه مشاهده می‌گردد و به دلیل توزیع غیرنرمال داده‌ها برای مقایسه وزن و قد گروه‌های مورد مطالعه از آزمون Kruskal Wallis جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد. براساس یافته‌های این جداول تزریق الکل باعث کاهش قد و وزن جنینها در گروه ۲ نسبت به گروه ۱ شده و با افزودن لاموتریژین و افزایش دوز آن وزن و قد به صورت معنی‌دار کاهش یافته است ($p < 0/001$). در جدول ۱ میزان بروز ناهنجاریها در بین چهار گروه ثبت و مقایسه شده است. براساس یافته‌های این جدول در گروه‌های ۳ و ۴ با افزایش دوز لاموتریژین میزان بروز ناهنجاری نیز افزایش یافته است ($p < 0/05$). قابل ذکر است با تزریق 75 mg/kg دارو، پس از حدود ۵ دقیقه، در موش مادر انقباضات میوکلوئیک شروع می‌شد که ۲-۳ ساعت ادامه یافته و میزان مرگ و میر مادر و سقط جنین نیز افزایش می‌یافت.

بحث

درمان دارویی صرع در دوران حاملگی همیشه با

گروه ۱ (گروه شاهد Non_treatment): این گروه هیچگونه ماده‌ای دریافت نکردند (۳۲ سر).

گروه ۲ (گروه شاهد ۲): شامل موش‌هایی که از روز نهم حاملگی اتانول با درجه خلوص ۲۰٪ به حجم 1 ml از طریق داخل صفاقی دریافت کردند (۳۱ سر).

گروه ۳ (گروه مورد ۱): شامل موش‌هایی که از روز نهم حاملگی 25 mg/kg لاموتریژین محلول در اتانول از طریق داخل صفاقی سه بار در روز هر ۸ ساعت یکبار دریافت کردند (۳۶ سر).

گروه ۴ (گروه مورد ۲): گروهی که از روز نهم حاملگی سه دوز لاموتریژین به میزان 75 mg/kg در اتانول از طریق داخل صفاقی سه بار در روز هر ۸ ساعت یکبار دریافت کردند (۱۸ سر).

در روز هجدهم بارداری کلیه موشها بیهوش و سپس از طریق جابجائی مهره‌های گردنی^۱ کشته و بعد از آن با شکافتن جدار قدامی شکم، جنینها از لوله رحمی تخلیه شدند و پس از برداشت پرده‌های جنینی تک‌تک جنینها از نظر مورفولوژی ظاهری و وجود ناهنجاری در اندامها، ستون مهره‌ها و مجسمه بررسی گردیدند.

وزن جنینها با دقت $0/01 \text{ g}$ با کمک ترازوی دیجیتال (Sartorius) اندازه‌گیری شد.

قد جنینها براساس طول از فرق سر تا انتهای نشیمنگاه (CRL)^۲ با استفاده از کولیس با دقت $0/1 \text{ mm}$ اندازه‌گیری و ثبت گردید.

نتایج حاصل با استفاده از نرم افزار SPSS و

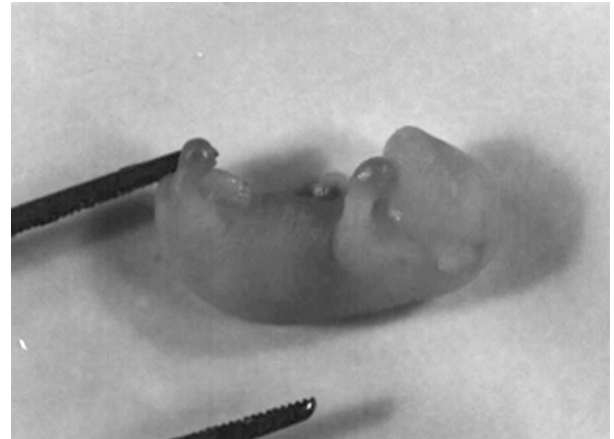
جدول ۱- مقایسه وزن و قد و میزان ناهنجاریها در جنین موش‌های مورد مطالعه در گروه‌های مختلف

P-value	میزان ناهنجاریها	P-value	میان‌قد (mm)	P-value	میان‌وزن (g)	تعداد نمونه	تعداد نمونه‌ها و متغیرها
							گروهها
<0/000	٪۰۰	0/000	۲/۶۱۵	0/000	۱/۲۸	۳۲	شاهد ۱
	٪۱۶/۱		۲/۰۴		۰/۹۹	۳۱	شاهد ۲
	٪۵۰		۲		۰/۸۶۵	۳۶	مورد ۱
	٪۵۲/۸		۱/۷۹۵		۰/۸۴	۱۸	مورد ۲

1- Cervical Dislocation
2- Crown-Rump Length



شکل ۲- بروز کیفوز و عدم تشکیل اندام فوقانی سمت راست در جنین دریافت کننده لاموتریژین با دوز 70 mg/kg



شکل ۱- ناهنجاری در تشکیل انتهای اندامها در جنین دریافت کننده لاموتریژین با دوز 20 mg/kg

آزمایشگاهی تأثیرات ناهنجاری زایی داروی لاموتریژین بر روی جنین موش بررسی گردد.

بررسی مشخصات ظاهری و مشاهده ناهنجاری در جنین موش‌های دریافت کننده لاموتریژین نشان دهنده تغییراتی در روند رشد و تکامل و مورفوژنز این جنینها می‌باشد (جدول ۱).

مطالعه جدول ۱ نشان می‌دهد که در بین چهار گروه بین پارامترهای قد و وزن در سطح اطمینان ۹۵٪ تفاوت معنی‌داری وجود دارد. در گروه دوم که دریافت کننده الکل به عنوان حلال لاموتریژین بودند نسبت به گروه اول کاهش قد و وزن مشاهده می‌شود. مطالعات کلینیکی بر روی انسان (۲۵،۲۶) و تحقیقات روی حیوانات (۲۷،۲۸) نشان داده است که مصرف الکل در دوران بارداری موجب کاهش رشد و اختلال در تکامل جنین می‌شود اما براساس نتایج این مطالعه با افزودن لاموتریژین و افزایش دوز دارو قد و وزن جنینها کاهش محسوس داشته است (جدول ۱) که تحقیقات قبلی نیز این مطلب را تأکید می‌کند (۲۰،۱۵،۲۹). Bastaki و padmanabhan نیز در تحقیقات خود به نتایج مشابهی دست یافتند اما دلیل خاصی برای این مطلب بیان نکرده‌اند (۲۰،۲۹).

کاهش قد و وزن می‌تواند به علل مختلفی باشد به نظر برخی از محققین به‌طور کلی استفاده از داروهای ضد

عوارض فراوانی همراه بوده و در جنین مادرانی جنین بیشتر در معرض بروز ناهنجاری‌های مختلف می‌باشند (۲،۳).

یکی از جدیدترین داروهایی که امروزه در درمان صرع استفاده می‌شود لاموتریژین می‌باشد (۶). براساس تحقیقات انجام شده این دارو به راحتی از جفت عبور کرده و در شیر مادر نیز ترشح می‌شود (۱۴-۱۲). این دارو جزء داروهای گروه C بوده و FDA^۱ استفاده آن را محدود به درمان بعضی از انواع صرع کرده است و (۲۱)؛ اما به دلیل اینکه این دارو در درمان دیگر بیماری‌های مزمن عصبی از جمله بیماری‌های دو قطبی^۲، میگرن همراه با اورا^۳، سندروم تریژمینال و غیره نیز مؤثر است استفاده از آن رو به افزایش است (۲۲،۲۳).

با توجه به اینکه مطالعات موجود در مورد تأثیرات تراژون این دارو محدود است و دیگر اینکه در بیشتر پژوهش‌های قبلی لاموتریژین به صورت خوراکی تجویز شده (۲۴) و همچنین استفاده از این دارو در درمان بسیاری از بیماری‌های عصبی در حال افزایش است، لذا در این تحقیق سعی بر آن شد که در مدل

1- Food & Drug Administration
2- Bipolar
3- Aura

صرع در دوران بارداری، باعث کاهش محتوای پروتئینی کل جنین و به دنبال آن کاهش قد و وزن جنین می شود (۳۰). آنچه مسلم است مصرف لاموتریژین را در دوران بارداری می توان به عنوان یک فاکتور خطر برای تکامل و رشد جنین دانست که مصرف آن در این دوره می تواند باعث کاهش قد و وزن جنین شود.

ناهنجاری های قابل مشاهده در تحقیق حاضر شامل ناهنجاری ستون مهره ها (اسکلوز، کیفوز)؛ ناهنجاری اندامها (آملیا و میکروملیا) و ناهنجاری های مجمله (آنانسفال و اگزانسفال) بودند. براساس نتایج جدول ۱ در گروه ۲ نسبت به گروه ۱ افزایش انواع ناهنجاری های جنینی وجود دارد اما با افزودن لاموتریژین و افزایش دوز آن در گروه های ۳ و ۴ به صورت معنی داری میزان بروز انواع ناهنجاریها افزایش یافته است.

مطالعات گذشته نشان داده است که مصرف خوراکی لاموتریژین در موش و رت در دوزهای ۱/۲ برابر دوز مصرفی در انسان (500 mg/kg) با ناهنجاری همراه نیست. ولی تولد زودرس و کاهش وزن جنینی مشاهده می شود (۲۴،۱۵). اما در مطالعاتی که توسط Bastaki (۲۰۰۱) و padmanabhan (۲۰۰۳) انجام گرفت تزریق داخل صفاقی این دارو در دوزهای بالاتر از 75 mg/kg باعث بروز ناهنجاری کرانیوفاسیال از قبیل کام شکری؛ اگزانسفالی و همچنین ناهنجاری قسمت انتهایی نخاع^۱ گردید (۲،۲۹).

لاموتریژین به راحتی از جفت عبور می کند و بدین صورت می تواند باعث تأثیر بر جنین و بروز ناهنجاری شود (۱۱). اما مکانیسم اثر این دارو در بروز ناهنجاریها دقیقاً مشخص نیست. برخی معتقدند که این دارو باعث کاهش فولات جنینی شده و کاهش اسید فولیک را به عنوان یک عامل اصلی در بروز ناهنجاری در انسان و حیوان مطرح می کنند (۱۴،۲۹). Nulman معتقد است که در اثر مصرف روزانه 5 mg

اسید فولیک در سه ماهه اول بارداری همراه با داروهای ضد صرع از جمله لاموتریژین اثرات ناهنجاری زایی آنها به طرز چشمگیری کاهش می یابد (۳۱) که اثبات این فرضیه احتیاج به مطالعه دقیق تری دارد. Bastaki در تحقیقات خود به کاهش سطح سرمی اسید آمینه متیونین^۲ در موش های تحت درمان با لاموتریژین پی برد (۲). این اسید آمینه یکی از اسید آمینه های ضروری بوده و کاهش سطح سرمی آن منجر به بروز ناهنجاری در جنین می شود (۳۲). Mark با توجه به تحقیقات انجام شده فرضیه های دیگری را در مورد بروز ناهنجاری به دنبال مصرف داروهای ضد صرع مطرح می کند. وی معتقد است رادیکال های آزاد تولید شده به وسیله داروهای ضد صرع دارای اثرات سمی برای سلول های فرد مصرف کننده و جنین می باشند؛ بعلاوه وجود اختلال ژنتیکی در هیدرولیز این متابولیتها ناهنجاری زایی این مواد را افزایش می دهد (۴).

نهایتاً آنچه از پژوهش حاضر می توان نتیجه گرفت این است که مصرف لاموتریژین در دوران بارداری و همزمان با دوران (ارگانژنز) اندام زائی ممکن است دارای پتانسیل ناهنجاری زایی بوده و باعث اختلال در رشد و تکامل جنین شود لذا جهت بررسی بیشتر اثرات دارو و یافتن مکانیسم اثر آن لازم است تحقیقات بیشتری انجام (۳۳) و این دارو به ویژه در خانم های باردار با احتیاط و دقت بیشتری مصرف شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهرکرد تأمین اعتبار گردیده است که بدینوسیله نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از آن معاونت محترم اعلام می دارند. همچنین از جناب آقای غلامرضا مبینی کارشناس آزمایشگاه که نهایت همکاری را داشتند

2- Methionine

1- Caudal malformation

لاموتریژین در انجام این طرح ما را یاری کردند نیز
قدردانی می‌شود.

تشکر می‌شود. از مسئولین محترم شرکت دارویی
باختر بیوشیمی به ویژه جناب آقای برارش و سرکار
خانم دکتر کوچکخانی که با در اختیار گذاشتن ماده

منابع

- 1- بهادری مسلم، شکور عباس. نقایص زمان تولد. رویان شناسی پزشکی لانگمن. تجدید نظر هشتم. انتشارات چهر، ۱۳۸۰، صفحات: ۱۲۷-۱۲۸
- 2- Bastaki S.A.M., Padmanabhan R., Abdulrazzaq Y.M., Chandranth S.I., Shafiulla M. Studies on the teratogenic effect of lamotrigine in mouse fetuse. Frontier in fetal health (a Global perspective). Volume 3, Number 11/12, 2001,295 2001;3(11-12):295.
- 3- Beghi E., Annegers J.F., Pergnancy registries in epilepsy. *Epilepsia*.2001;42(11):1422-5.
- 4- Mark S., Yerby M.S., Kaplan P., Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleveland clinic Journal of Medicine*.2004;71(2suppl): 25-37.
- 5- Richens A. Safety of Lamotrigine. *Epilepsia*.1994;35 (Suppl 5):37-40.
- 6- Curry W.J., Kulllling D.L. Newer Anticonvulsant drugs; gabapentin, lamotrigine, febamate, tiagbin, fosphenytoin. *Am Fam Physician*.1998;57:513-520.
- 7- Young L.T., Robb J.C., Patelis- Siotis I., et al. Acute treatment of bipolar depression with gabapentine. *Biol Psychiatry*.1997;42:851-53.
- 8- Kusumakar V., Yathman Ln. Lamotrigine Treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*.1997; 154:1171-2.
- 9- Mather G.G., Levy R.H. Anticonvulsant. Levy R.H., Thummel K.E., Tager W.F., Hanster P.D., Eichelbaum M. *Metabolic Drug interactions*, Philadelphia:Lippicott Williams & Wilkiins Company Kluwer.2000;218-219.
- 10- James O., Mc Nammara. Druge effective in the therapy of the epilepsy. Hardman J., Limbird Lee E., Goodman & Gillmans the pharmacological basis of therapeutic. 10th Edition Mc Grow hill Company.2001;539-540.
- 11- Ohman I., Vitols S., Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation.*Epilepsia*.2000;41(6):709-13.
- 12- Rambeck B., Kurlemann G., Stodieck S.R., May T. W., Jurgens U. Concentrations of Lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her new born child. *Eur J Clin pharmacol*.1997;51(6):481-4.
- 13- Tomson T., Ohman I., Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and Latction: a case report. *Epilepsia*.1997;38 (9):1039-40.
- 14- Leppik I.E., Antiepileptic drugs in development: prospects for the near future. *Epilepsia*.1994;35(suppl 4): 29-40.
- 15- Iqbal M.M., Ryan W.G., Effect of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, Neonates,and Nursing Infants. *Sourthern Medical journal*.2001;94(3):304-22.
- 16- Loieuseau P., New medical treatment of epilepsy. *Presse- Med*.1996;23;25(10):481-3.
- 17- Marchi N.S., Azouble R., Tognola W.A. Teratogenice effects of lomotrigine on rat fetal brain: amorphometric study. *Arq Neuropsiquiatr*.2001;59(2-B):362-4.
- 18- Morrell M.J. The new antiepileptic drugs and woman: efficacy, reproductive health, pregnancy and fetal outcome. *Epilepsia*.1996;37(suppl 6):34-44.
- 19- Cunnigton M., Tennis P. Lamotrigine and a risk of malformation in pregnancy. *Neurology online*.2005;64: 955-960.
- 20- Fazio A., Artesi C., Russo M., Trio R., Oterio G., Pisani F. A liquid chromatographic assay using a high-speed column for the determination of lamotrigine a new antiepileptic drugin human plasma. *Ther Drug Monti*. 1992;14(6): 509-12
- 21- Devinsky O., Vazquez B., Luciano D. New antiepileptic drugs for children: felbamate, gabapentin, lamotrigine, and vigabatrin : *J Child Neural*.1994;9(Suppl 1 S):33-45.
- 22- Canavero S., Bonicalzi V. Drug therapy of trigeminal neuralgia.2006;6(3):429-40.
- 23- Lampl C., Katsarava Z., Diener H.C., Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2005;76(12):1730-2.
- 24- Nahlik L. Lamotrigine (lamictal) when monoteraphy just isn't enough. The university of Chicago Hospital. 1996;137:5-6.

- reproductive toxicologic effects of lamotrigine in mice. *Birth Defects Res Part B Dev Repord Toxicol.*2003;68 (5):428-38.
- 30- Nau H. Pharmacokinetics of valproic acid and its metabolites in pregnant patient. In: Janz D (ed). *Epilepsy, pregnancy and the child: from Raven press.* New York: USA,131-44,1981.
- 31- Nulman I., Laslo D., Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs.*1999;57:535-544.
- 32- Minns R.A. Folic acid and neural tube defects. *Spinal cord*1998;34:460-465.
- 33- Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neural.*2005 ;4(11):781-6
- 25- Haddad J., Messer J. Feta lalcohol syndrom. Report of three sibilings. *Neuropediatrics.*1994;25:109-11.
- 26- Jacobson J.L., Jacobson S.W. Sokol R.J. Mmmartier S.S., at al. Teratogenice effect of alcohol on infant development. *Alcohol Clin Exp Res.*1993;17:174-83.
- 27- Gage J.J.C., Sulik K.K. Pathogenesis of athanol-induced hydronrphrosis and hydroureter as demonstrated following in vivo expousre of mouse embryo. *Teratology.*1991;44:299-312.
- 28- Maurceri H.J., Lee W.H., Coneay S. Effects of ethanol on insuline-like growth factor-II relase from fetal organssss. *Alcohol Clin Exp Res.*1994;18:35-41.
- 29- Padmanabhan R., Abdulrazzaq Y.M., Bastaki S.M., Shafiulla M., Chandra S.I. Experimental studies on