Archive of SID

مطالعه نقش اسید فولیک در کاهش ناهنجاری‌های تکوینی ناشی از فنی توئین و فنوباربیتال در جنین‌های موش

صغري بهمن‌پور (Ph.D.)* منوچهر عدالت جو (M.Sc.)*
طاهره طلائي (Ph.D.)* الهام علي آبادي (Ph.D.)*

چکیده

سابقه و هدف : صرع یک بیماری مزمن عصبی است که حدود یک در صد مردم جهان به آن مبتلا می باشند. اثر تراتوژ نیسیته داروهای ضد صرع، مو ضوعی مهم و در عین حال مورد شک و تردید می باشد. از آن‌جا که میلیون‌ها نفر از این دارو استفاده می نمایند، تاثیر ناهنجاری‌زای آن حتی با احتمال نا چیز می تواند خطرساز باشد. در این تحقیق، ضمن مطالعه اثر تراتوژنیسیته دو داروی فنی توئین و فنوباربیتال، اثر آنتی تراتوژنیک فولیک اسید بررسی شد.

مواد و روش ها : جهت این تحقیق ۸۱ موش سوری ماده به طور تصادفی انتخاب شد. سپس هر دو موش ماده با یک موش نر به مدت یک شب، مجاور شدند. موش‌های واجد پلاک واژنی به عنوان حامله محسوب گشته و به ٦ گروه تقسیم شدند. گروه اول به عنوان کنترل در نظر گرفته شد و فقط آب مقطر (حلال دارو) به آن‌ها تزریق گردید، به گروه دوم تا ششم به ترتیب فنی توئین (45 mg/kg)، فنو باربیتال (30mg /kg)، اسید فولیک (15µg/kg)، فنی توئین واسید فولیک، فنو باربیتال واسید فولیک، تزریق و یا به طریق گاواژ خورانده شد. با توجه به اثرات مسمومیت‌زایی در جنین و القاء سقط، تعداد زیادی از جنین‌ها از بین رفته و در انتها فقط ٤٣ موش حامله باقی ماند. روز ۱۹ حاملگی، رحم موش‌ها باز و جنین‌ها خارج گردید. ناهنجاری‌های مادرزادی ماکروسکوپی (gross) نظیر شکاف کام، اگزانسفالی و اسپینابیفیدا و گانگرن دم مورد بررسی قرارگر فت.

یافته ها : نتایج نشان داد که بیش‌ترین میزان ناهنجاری در گروه فنی توئین و به میزان۲۸/۶ درصد بود و در گروه فنو باربیتال ۱۹ درصد بوده است. نتایج همچنین نشان دادکه میزان ناهنجاری‌ها در اثر مصرف توأم فولیک اسید با داروهای مذکور کاهش می یابد؛ به طوری که در اثر مصرف توأم فنی توئین و اسید فولیک به میزان ۱۰/۷ درصد و فنوباربیتال و اسید فولیک به میزان ۳/۸ درصد تقلیل می‌یابد.

استنتاج : یافته‌های این تحقیق ضمن تایید اثرات تراتوژنیک فنی توئین و فنوباربیتال نشان داد که تجویز اسید فولیک می‌تواند با کاهش این اثر، میزان ناهنجاری مادرزادی را تقلیل دهد.

واژه هاي كليدي : فنی‌توئین، اسید فولیک، جنین ناقص‌الخلقه- علت شناسی، ناهنجاریها- علت شناسی، فنی ئوئین در بارداری

* گروه علوم تشریحی- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شیراز ✉ شیراز - خیابان زند- دانشکده پزشکی- گروه علوم تشریحی-کد پستی ۷۱۳۴۴

تاریخ دریافت: ۸۲/٤/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۲/٦/۱٦ تاریخ تصویب: ۸۲/۱۰/۱۰

www.SID.ir

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-29]

Archive of SID

مقدمه

مادران در طی دوران بارداری در معرض مواد تراتوژن زیادی قرار می‌گیرند. این ترکیبات می‌تواند مواد شیمیایی و یا ترکیبات دارویی باشد که جهت بهبود بیماری‌های عادی و یا مزمن مصرف شده و متعاقباً می‌تواند اثرات سوء بر روی جنین داشته باشد. مادران مبتلا به بیماری صرع از جمله مادرانی می‌باشند، که مجبور به مصرف دایم دارو جهت کنترل بیماری می‌باشند(۱). زیرا قطع داروهای مذکور باعث افزایش دفعات حملات و تشنج شدید تر در بیماران می‌گردد(۲). Sulivan و همکارانش ضمن مطالعه اثرات تراتوژنیسیته بعضی از داروهای ضد صرع بر روی موش، میزان متفاوتی از شیوع ناهنجاری‌های مادرزادی را گزارش کرده‌اند(۳). بعضی از محققین به تفاوت در بروز تراتوژنیسیته در موجودات مختلف اشاره نموده اند. بر اساس این مطالعات اختلاف در سیستم آنزیمی کبدی موجود در جانوران می‌تواند درچگونگی جذب و مقدار غلظت ترکیبات مذکور، نیز مؤثر باشد. Harbinson و همکارانش ضمن مطالعاتی به تفاوت‌های حساسیتی در رابطه با تراتوژنیسیته فنی توئین در موش صحرایی و موش آزمایشگاهی اشاره نموده و مرگ داخل رحمی و کاهش رشد جنین را گزارش نموده‌اند(٤).

مطالعاتی که در انسان انجام گرفته است، اغلب به صورت آینده نگر و یا گذشته نگر بوده و با توجه به محدودیت های تحقیقاتی در انسان اطلاعات خاصی را در بر نداشته است. Samren در تحقیقی آماری که از کشورهای اروپایی جمع آوری شده بود، ناهنجاری‌های مادرزادی ناشی از مصرف والپروات و کلونازپام را گزارش نموده است(٦،٥).

اسید فولیک از جمله ترکیباتی است که جهت کاهش ناهنجاری‌های لوله عصبی به زنان باردار تجویز می‌گردد و این دارو همواره به عنوان یکی از داروهای آنتی ترا توژنیک مطرح می باشد(۱). تحقیقات متعدد نشان می‌دهد که مقدار فولات در سرم زنان مصرف کننده داروهای ضد صرع به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد(۷). بررسی این‌که آیا اسید فولیک می تواند به عنوان یک عامل در کاهش تراتوژنیسیته داروهای ضد صرع دخالت داشته باشد یا خیر نیز از اهداف دیگر این تحقیق می باشد. جهت بررسی این موضوع اسید فولیک توأم با داروی ضد صرع مورد مطالعه به موش تجویز گردید.

تأثیر توکسیسیته و ناهنجاری‌زایی بالقوه داروهای مذکور مساله‌ای مهم و در عین حال مورد شک و تردید می‌باشد. ازآن‌جایی‌که تعداد افرادمصرف‌کننده داروهای فوق بسیار زیاد می‌باشد، اگر درصد کمی از بیماران، فرزندانی‌با ناهنجاری‌های مادرزادی داشته‌باشند، می‌توان خطر فوق را جدی تلقی نموده و آن‌را مورد بررسی قرار داد(۱). براساس مطالعاتی که تاکنون انجام گرفته است، چندین تئوری در مورد چگونگی تاثیر داروهای ضد صرع مطرح می‌باشد. بعضی معتقدند که داروهای ضد صرع دارای‌خاصیت‌تراتوژنی‌می‌باشند(۲). مطالعاتی‌دیگر نیز ارثی بودن بیماری را مطرح و توارث را به عنوان عامل ناهنجاری‌زا موثر می‌دانند(۸). بعضی نیز مصرف داروهای ضد صرع، همراه با سابقه بیماری مادری را به عنوان عامل ناهنجاری‌های ژنتیکی مطرح می‌نمایند(۹).

علی‌رغم مطالعات متعدد، مسأله تراتوژنیسیته داروهای ضد صرع هنوز به عنوان یک معضل در جامعهٔ پزشکی زنان و مامایی مطرح می‌باشد(۱). تحقیق مذکور نیز بر اساس مطالعات قبلی و با توجه به تئوری اول یعنی تراتوژن بودن داروهای ضد صرع طراحی شده است(۷ تا ۹). همان‌طور که اشاره شد بررسی تاثیر اسید فولیک در کاهش ناهنجاری‌های مذکور نیز از دیگر اهداف این تحقیق بوده است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-29]

www.SID.ir

Archive of SID

مواد و روش ها

در این تحقیق از موش سوری نژاد Bulb C با سن حدود۳ ماه استفاده گردید. جهت تنظیم شرایط محیطی، ابتدا موش‌ها در شرایط مناسب سیکل نوری (۱۲ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی)، دما و غذا نگهداری شدند. سپس به ازاء دو موش ماده، یک موش نر در قفس قرار داده شد و صبح روز بعد با مشاهده پلاک واژنی، روز اول حاملگی مشخص گردید. سپس موش‌های حامله به ٦ گروه تقسیم شدند، گروه اول به عنوان کنترل در نظر گرفته شد و معادل دوز داروهای مورد استفاده به آن‌ها آب مقطرتزریق گردید. گروه دوم فقط داروی فنی توئین (45 mg/kg)، گروه سوم فنوباربیتال (30mg/kg)، گروه چهارم اسید فولیک(15µg/kg)، گروه پنجم فنی توئین و اسید فولیک و گروه ششم فنوباربیتال و اسید فولیک دریافت نمودند. نظر به این که اسید فولیک به صورت خوراکی تجویز می‌شود، این دارو به وسیله گاواژ خورانده شد. تزریقات نیز به‌صورت درون صفاقی (Intraperitoneal) بود.باتوجه به اثرات مسمومیت‌زایی در جنین و سقط تعداد زیادی از جنین‌ها در انتها فقط ٤٣ موش حامله جهت تحقیق، موجود بود.

زمان گرفتن دارو در فاصله روزهای ششم تا سیزدهم حاملگی (روش دوز چندگانه) یعنی از شروع لانه گزینی تا زمان ارگانوژنز در ساعت ۸ بامداد هر روز ادامه داشت.

موش‌ها در روز نوزدهم حاملگی بی‌هوش و پس از باز کردن شکم، جنین‌های موجود در شاخ رحمی خارج گردید. سپس جنین‌ها در سرم فیزیولوژیکی شستشو داده شد و جنین های ناهنجار ابتدا از نظر ظاهری ضمن قرار گرفتن در سرم فیزیولوژیک بررسی گردید. نظر به این‌که بررسی این ناهنجاری‌ها نیاز به مطالعهٔ دقیق تری داشت، از میکروسکوپ استریو Zeiss مدل MC-80 با بزرگ‌نمایی ٤٠،٦٠و١٠٠ استفاده گردید. جنین ها در زیرمیکروسکوپ جهت وضعیت اندام‌ها و ستون فقرات، جمجمه و غیره بررسی شدند. پس از بررسی مقدماتی و یادداشت ناهنجاری‌های محرز آناتومیکی، نمونه‌ها در داخل محلول فیکساتیو جهت ثبوت بافتی قرار گرفت. همچنین میزان حاملگی (Pregnancy rate) درگروه‌های مختلف بررسی شد. به این صورت که حیواناتی که پلاک واژنی نشان دادند به عنوان مواردی که آمیزش داشتند، تلقی شده و وقوع یا عدم وقوع حاملگی در آن‌ها ثبت شد. مقایسه آماری میزان حاملگی و نیز میزان ناهنجاری‌های مادرزادی در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون Chi-squar و ANOVA انجام گردید.

یافته ها

نتایج نشان داد که تجویز داروهای فنی توئین و فنوباربیتال در روزهای ۷ تا ۱۳ حاملگی به موش‌های سوری باعث یک سری ناهنجاری‌های جنینی می شود. در بین گروه‌های تجربی دریافت کننده فنی توئین که به صورت دوز چند گانه تجویز شده بود، ناهنجاری‌های مختلف از جمله شکاف کام، اسپینابیفیدا، کانگرن دم و اگزانسفالی مشاهده گردید (جدول شماره ۱).

مقایسه گروه کنترل با گروه دریافت کننده فنی توئین نشان داد که تفاوت درصد ایجاد ناهنجاری در گروه فنی توئین نسبت به گروه کنترل، معنی‌دار می‌باشد ($p<0/0001$). در گروه فنوباربیتال به ترتیب شکاف کام (٧/٦ درصد)، بیش‌ترین و اسپینا بیفیدا (٢/٥ درصد)، کم‌ترین فراوانی را داشت. شیوع این نا هنجاری‌ها نیز از نظر آماری در مقایسه با گروه کنترل، معنی‌دار بود ($p<0/0001$). درصد وقوع ناهنجاری در گروه دریافت کننده فنی توئین (٢٨/٦ درصد) و در مقایسه با گروه فنوباربیتال (١٩ درصد) نیز بسیار بیش‌تر بود (جدول شماره ۱).

www.SID.ir

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-29]

Archive of SID

جدول شماره ۱ : مقایسه میزان ناهنجاری در گروه‌های مختلف تحت تأثیر داروهای ضد صرع باکنترل در جنین موش سوری

گروه	کل جنین	اگزانسفالی	اسپینا بیفیدا	شکاف کام	گانگرن دم	سایر ناهنجاری‌ها	مجموع ناهنجاری
		تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
کنترل	۱۰۰	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)
فنی توئین	۵۶	۱(۱/۸)	۵ (۷/۱)	۶ (۱۰/۷)	۲(۳/۶)	*۲(۳/۶)	۱۶(۲۸/۶)
فنو باربیتال	۷۹	۳(۳/۸)	۲ (۲/۵)	۶(۱۰/۷)	۳(۵/۱)	**۱(۱/۳)	۱۵(۱۹)
فنی توئین+ اسیدفولیک	۵۶	۰(۰)	۲ (۳/۶)	۳(۵/۳)	۱(۱/۸)	۰(۰)	۶(۱۰/۷)
فنوباربیتال+ اسیدفولیک	۵۲	۰(۰)	۱ (۱/۹)	۱(۱/۹)	۰(۰)	۰(۰)	۲(۳/۸)
اسید فولیک	۵۹	۰(۰)	۲(۳/٤)	۰(۰)	۱ (۱/۷)	***۱ (۱۷)	٤ (٦/۸)

*- یک جنین مبتلا به ناهنجاری فتق ناف (امفالوسل) و دیگری مبتلا به همی پلژی و اسکولیوز بود.

**- این جنین علاوه بر گانگرن دم دچار تغییر شکل و گانگرن در ناحیه پای چپ نیز بود.

***- جنین نابالغ و بدقواره

مقایسه گروه دریافت‌کننده فنی‌توئین(۲۸/٦ درصد) و گروه فنی توئین و اسیدفولیک (۱۰/۷ درصد) نشان داد که درصد وقوع ناهنجاری در گروه اخیر به طور معنی‌داری کاهش یافته است(p=۰/۰۱) و همچنین تفاوت ایجاد ناهنجاری در گروه دریافت کننده فنوباربیتال (۱۹ درصد) و گروه فنوباربیتال و اسید فولیک (۳/۸ درصد) نیز معنی دار بود(p=۰/۰۱). بدین ترتیب تجویز اسید فولیک به صورت درمان ترکیبی با داروهای فنی توئین و فنوباربیتال به موش‌های حامله درصد ابتلاء به ناهنجاری‌ها را در جنین کاهش می‌دهد. آنالیز آماری نشان می داد بین گروه کنترل و گروه تؤام فنی تونین و اسید فولیک درصد نا هنجاری معنی دار(p<۰/۰۱) بوده، درحالی‌که وقوع ناهنجاری در گروه دریافت کننده فنوباربیتال و گروه فنوباربیتال و اسید فولیک معنی دار نبوده است(p< ۰/۱۱).

یافته‌های مربوط به‌میزان حاملگی(Pregnancy rate) در گروه‌های مختلف در جدول شماره ۲ آورده شد. در موش‌های دریافت کننده فنی‌توئین میزان حاملگی ۳۱/٦ درصد، در گروه فنوباربیتال ۵۲/۹ درصد و در گروه کنترل ٦۲/۵ درصد بوده است. اختلاف میزان حاملگی بین گروه اول در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بوده است (P<۰/۰۵). بقیه گروه‌ها اختلاف معنی‌داری را با گروه کنترل نشان ندادند.

جدول شماره ۲ : مقایسه میزان باروری و مرگ و میر جنین در گروه‌های موش سوری تحت تاثیر فنی توئین و فنوباربیتال به تنهایی و همراه با اسید فولیک

گروه	تعداد پلاک واژنی	تعداد موش حامله	تعداد جنین‌های زنده	جنین‌های مرده و جذبی	میانگین تعداد جنین در هرموش
		تعداد(درصد)		تعداد(درصد)	
کنترل	۱٦	۱۰ (٦۲/۵)	۱۰۰	٦ (۵/٦)	۱۰/۱
فنی توئین	۱۹	* ٦ (۳۱/٦)	۵٦	۵ (۸/۲)	۹/۳
فنو باربیتال	۱۷	۹ (۵۲/۹)	۷۹	٤ (٤/۸)	۸/۸
اسید فولیک	۱٤۰	٦ (٦۰)	۵۹	۳ (٤/۸)	۹/۸
فنی‌توئین+ اسیدفولیک	۷	٦ (۸۵/۷)	۵٦	٤ (٦/۷)	۹/۳
فنوباربیتال+ اسیدفولیک	۱۲	٦ (۵۰)	۵۲	۳ (۵/٤)	۸/۷

* معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل P<۰/۰۵

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-29]

Archive of SID

بحث

نتایج نشان داد که دو داروی فنی توئین و فنوباربیتال دارای اثرات تراتوژنیسیته می‌باشند. داروهای ضد صرع با ویژگی‌های مشترک از جمله جذب خونی و انتقال در پلاسما می‌توانند به راحتی از خون عبور نموده و در نهایت توسط مکانیسم کبدی دفع گردند(۱). فنی‌توئین و فنوباربیتال با عبور از جفت و با ورود به بدن جنین دارای سطح پلاسمایی برابر با بدن مادر می‌گردتد و در نتیجه می‌توانند از طریق خون و مایعات بدن در ماتریکس خارج سلولی نیز منتشرگردند. با توجه به نقش ماتریکس خارج سلولی در تکامل جنین، ممکن است این داروها از این طریق بر تکامل جنین از جمله القای سلولی، مهاجرت و تکثیر سلولی اثر گذاشته و حتی افزایش آن‌ها در سطح پلاسما می تواند باعث نقایص جنینی گردد(۱۰).

فنی‌توئین و فنوباربیتال درطبقه‌بندی F.D.A (انجمن غذا و دارو)، جزء گروه D قرار دارند که مصرف آن توسط زنان باردار بامحدودیت‌هایی همراه است(۱۱). در تحقیق‌حاضر نقش‌مخرب این داروها واثرات تراتوژنیک آن‌ها در ایجاد ناهنجاری‌های جنینی نظیر شکاف کام، اسپینابیفیدا، گانگرن دم و اگز انسفالی تایید گردید.

MC Auley در مطالعه ای مروری ضمن بررسی فارماکوسینتیک داروهای ضد صرع به مراقبت های قبل از بارداری اشاره نموده است(۱۲). وی معتقد است قبل از اقدام به بارداری در زنان بیمار باید یک بررسی کلی درباره دوز دارو و عوامل تعدیل کننده آن صورت گیرد و در رابطه با تداخل داروهای آنزیمی و یا فولیک اسید، جهت کنترل داروها نیز تصمیمات لازم اتخاذ گردد. در این تحقیق، ناهنجاری‌های اسکلتی نظیر اگزانسفالی و اسپینا بیفیدا و شکاف کام مشاهده گردید. درحالی‌که در برخی مطالعات به‌صورت مخروطی شدن و هیپوپلازی بندانگشتان گزارش شده بود(۱۳). Holmes و همکارانش نیز ناهنجاری‌های عمده(Major)، تأخیر رشد جنینی و هیپوپلازی صورت را در فرزندان متولد شده از مادران مبتلا به صرع که دارو مصرف می‌نمودند در مقایسه با مادران مصروعی که دارو دریافت ننموده بودند، مشاهده کردند(۱٤).

تحقیقات دیگر نیز نشان داده است که فنی توئین و فنو با ربیتال با غلظت بالا می تواند نفوذ پذیری غشاء نسبت به یون کلسیم را کاهش داده و با مهار روندهای وابسته به کلسیم،از جمله آزاد سازی واسطه‌های شیمیایی و هورمونی باعث مهار استیل کولین گردد. متعاقب این فرآیند با مهار جذب آمینو اسید ها می تواند بر پروتئین سازی نیز اثر گذاشته و در نتیجه بر ساختمان اعضاء نیز اثرتخریبی داشته باشد(۱). اثر مخرب مذکور نیز می‌تواند به صورت ناهنجاری‌های مشاهده شده در این تحقیق بروز نماید و با تداخل در عدم رشد سلولی و عدم اتصال زواید کامی و یا کاهش در تکثیر سلولی و مهار پروتئین سازی با عث اختلال در رشد و نقص در تکامل اندام‌ها گردد.

همان‌طور که از نتایج این تحقیق مشخص گردد، با افزایش اسید فولیک می‌توان درصد وقوع این ناهنجاری‌ها را کاهش داد، به طوری که درصد ناهنجاری‌های فنی توئین از ۲۸/٦ درصد در اثر مصرف توام اسیدفولیک به ۱۰/۷ درصد کاهش یافته است. اثر آنتی فولات داروهای ضد صرع به خصوص فنی‌توئین که از جمله عوارض ناهنجاری‌زای دیگر این‌تحقیق می‌باشد، نیز در راستای تحقیقات دیگران بوده است. کمبود فولات در اثر افزایش کاتابولیسم و یا دفع بیش از حد آن می تواند در ایجاد عوامل آنتی فولات داروهای ضد صرع مؤثرباشد(۱۳،۱٤،۱۵). اسید فولیک با اثر تحریکی در سنتز DNA در رشد و تمایز سلولی تأثیر داشته و مطالعات نشان داده است که تجویز توأم فولیک

www.SID.ir

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-29]

Archive of SID

اسید و فنی توئین می‌تواند باعث کاهش اثر تراتوژنیسیته این دارو گردد(۱۶،۱۷).

اختلالاتی نظیر اسپینابیفیدا و اگزانسفالی که مربوط به نقایص لوله عصبی می‌باشد نشان دهنده اختلال در چین خوردگی لوله عصبی اولیه و یا نقص در بسته‌شدن سوراخ عصبی (Neuropore) قدامی می‌باشد، که ممکن است درنتیجه اختلال در سنتر ماتریکس و یا DNA بوده و عدم تشکیل کالواریا را نیز به دنبال داشته باشد(۱۷). طبق مطالعات انجام شده، تجویز توأم اسید فولیک و فنی توئین باعث کاهش اثر تراتوژنیسیته این دارو گردیده است. اختلالات مذکور می تواند در اثر اشکال در مهاجرت سلولی، القاء و تمایز سلول هاو یا تغییر در ماتریکس خارج سلولی نیز باشد. این عوامل در نهایت باعث تشکیل اندام‌های ناهنجار و یا مرگ سلولی و سقط جنین می‌گردد(۱۹). تاثیرات فنی‌توئین و فنوباربیتال درافزایش مرگ سلولی و نیز سقط جنین می‌تواند توجیه کننده کاهش میزان حاملگی حیوانات دریافت کننده داروهای مذکور باشد.

براساس یافته‌های این تحقیق می‌توان گفت که با استفاده از اسید فولیک می‌توان خطر ایجاد ناهنجاری مادرزادی توسط داروهای ضد صرع فنی‌توئین و فنوباربیتال را کاهش داد.

فهرست منابع

1- Roger JP, Brian SM, Antiepileptic drugs in katzung, B, G. ed. ***Basic and clinical pharamacology.*** 7th edition Stanford: Appleton & lange, 1998: 386-408.

2- Hanson JW, Smith DW. The fetal hydantoin syndrome. ***J Pediatr*** 1976; 87(2): 285-290.

3- Sullivan FM, Melhatton PR. A comparison of the teratogenic activity of the antiepipleptic drugs carbamozepine, clonazepam,ethosuximide, phenobarbital, phenytoin and primidone in micetoxicol. ***Appl Pharmacol.*** 1977; 40: 365-378.

4- Harbison RD,Becker BA.Diphenylhydantoin teratogenicity in rats. ***Toxical Appl Pharmacol.*** 1972; 22: 193-200.

5- Mallow DW, Herrick MK. Gathman G. Fetal exposure to anticonvulsant drugs. ***Arch Pathol Lab Med.*** 1980; 104: 215-18.

6- Samren EB, Van duijn CM, Koch S, Hiilesma VK, Klepel H. Maternal use of antiepipletpci drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. ***Epilepsia.*** 1997; 38(9): 981-990.

7- Dansky LV, Rosenblatt DS. Andermann E. Mechanism of teratogenesis: folic acid and antiepipleptic therapy. ***Neurology.*** 1992, 42 (Suppl 5): 32-42.

8- Holmes LB, Harvey EA, Brown KS, Hayes AM, Khoshbin S. Anticonvulsant teratogenesis,A study design for newborn infants. ***Teratology.*** 1994; 49: 202-207.

9- Gaily E, Granstrom ML, Hiilesma V, Brady A. Minor anomalies in offspring of epipleptic mothers. ***J Pediatr*** 1988; 112: 520-529.

10- Mirkin BL.Diphenylhydantoin: Placental transport, fetal localization, neonatal

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-29]

www.SID.ir

Archive of SID

metabolism and possible teratogenic effects. ***J Pediatr.*** 1971; 78: 329-337.

11- Khodam R. ***Generic medicine of Iran.*** 2nd edition, Hayan pulisher, 1998: 551-3.

12- Mc Auley JW, Anderson GD. Treatment of epilepsy in women of reproductive age: pharmacokinetic considerations. ***Clin. Pharmacokinet*** 2002; 41(8): 559-79.

13- Bokhari A,Connolly S,Coull BA, Harvey EA, Holmes LB. Effects on toes from 0prenatal exposure to anticonvulsants. ***Teratology*** 2002; 66(3): 122-6.

14- Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM.The teratology of anticonvulsant drugs. ***N Engl J Med*** 2001; 344(15): 1132-8.

15- Buehler BA, Delimont D, Vanweas M, Finnel RH. Prenatal prediction of the fetal hydantoin syndrom. ***N ngl J Med*** 1990, 322: 1567-1572

16- Klipson FA. Subnormal serum folate and macrocytosis associated with anticonvulsant drug threpay. ***Blood*** 1964; 23: 68-83.

17- Kondo A, Kimura K, Isobe Y, Kamihira O, Matsuura O, Gotoh M, Okai I. Folic acid reduces risks of having fetus affected with neural tube defects: dietary folate and plasma folate concentration. ***Nippo Hinyokikai Gakkai Zasshi*** 2003; 94(5): 551-9.

18- Schardein JL, Dresner AJ, Hentz DL, Petrere A, Fitzgerald JE. The modifying effect in folic acid and the diphenylhydantoin induced teratogenicity in mice. ***Toxicol Appl Pharmacol.*** 1973; 24: 150-158.

19- Kaufman MH.The role of the embryology in teratology research, with particular references to the development of the neural tube and heart. ***J Reprod Fert*** 1981; 62: 607-623.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-29]

www.SID.ir