

## تأثیر مصرف داروی فنوباریتال در دوران حاملگی بر تکامل لوله عصبی و اسکلتی

### در موش

دکتر محمد افشار\* - دکتر محمد جعفر گلعلی پور\*\* - دکتر پیمان مالکی نژاد\*\*\* - هنگامه کلالی\*\*\*\*

\*استادیار بافت و جنین شناسی، فوق دکتری در زمینه تکنیکهای هیستوشیمیایی و میکروسکوپ الکترونی

\*\*دانشیار گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان

\*\*\*دکترای عمومی

\*\*\*\*کارشناس بیولوژی

#### چکیده

مقدمه: فنوباریتال از داروهای آرام‌بخشی است که در درمان صرع استفاده می‌شود. اداره کل نظارت بر مواد غذایی و دارویی آمریکا این دارو را از نظر مصرف در دوران حاملگی، در گروه D دسته بندی کرده است. مادران بارداری که تحت شرایط خاص از این دارو استفاده می‌کنند، احتمال بروز ناهنجاریهایی از قبیل هیپوپلازی ناخن‌ها و بند آخراکتستان دست‌ها و پاها، بدشکلی‌هایی در جمجمه و صورت و ناهنجاری‌های قلبی در نوزادان آنها وجود دارد. گزارش‌های پراکنده‌ای نیز دال بر وقوع ناهنجاری‌های شدیدتری مثل سندرم جنینی هیدانتوین و داون نیز بر اثر این دارو وجود دارد.

هدف: این مطالعه به منظور تعیین طیف ناهنجاری‌های داروی فنوباریتال صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: ۳۰ سر موش ماده بالغ نژاد Balb/c ۲/۵ ماهه با وزن تقریبی ۲۸ تا ۳۲ گرم انتخاب و در شرایط استاندارد اتاق حیوانات نگهداری شدند. جهت جفت‌گیری از تعداد ۳ موش ماده به همراه یک موش نر به مدت یک شب در داخل قفس نگهداری شده و رؤیت پلاک واژنی در روز بعد بعنوان زمان صفر حاملگی تلقی شد. موش‌ها به سه گروه تجربی I با دوز دریافتی ۱/۳ mg/kg، تجربی II با دوز دریافتی ۲/۶ mg/kg از آمپول فنوباریتال و گروه شاهد دریافت کننده سرم فیزیولوژی، تقسیم شدند. تزریق از روز اول بارداری به مدت ۱۰ روز متوالی، به صورت داخل صفاقی انجام شد. موش‌ها در روز ۱۸ حاملگی تشریح شده، جنین‌ها جمع‌آوری و با سرم فیزیولوژی شستشو داده شدند و به وسیله میکروسکوپ تحقیقاتی استریو مدل OLYMPUS SZX JAPAN مورد بررسی ماکروسکوپی قرار گرفتند. اطلاعات با استفاده از آزمون ANOVA و  $\chi^2$  توسط نرم افزار Spss-10 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: بیشترین میزان ناهنجاری‌ها در گروه تجربی دوم (دوز ۲/۶ mg/kg) دیده شد. در سیستم اسکلتی جنین‌ها، ناهنجاری‌هایی به صورت عدم چرخش مناسب، کوتاهی اندام، جابجایی در محل اندام و در سیستم عصبی به صورت آنفالوسل دیده شد. در گروه تجربی اول (دوز ۱/۳ mg/kg) نیز همین شکل از نقایص اما با شدت کمتر و مواردی از اگزسفال و اسپینایفیدا دیده شد.

نتیجه‌گیری: این تحقیق نشان داد که اگر از داروی فنوباریتال در اوایل بارداری به طور مستمر استفاده شود می‌تواند ناهنجاری‌های شدیدتری ایجاد کند.

کلید واژه‌ها: آبستنی / عامل ایجاد نقص جنین / فنوباریتال / ناهنجاری‌ها

#### مقدمه

فنوباریتال دارویی از گروه باریتورات‌ها است که به علت اثرات ضد تشنجی و تسکین‌دهنده آن کاربرد وسیعی در درمان بسیاری از بیماری‌های عصبی از جمله صرع دارد. بعد از به بازار آمدن این دارو در سال ۱۹۱۲، گزارشات متعددی منتشر شد که نشان می‌داد مادران بارداری که در طی دوران حاملگی خود از این دارو به تنهایی یا همراه

مصرف کرده بود(۶)، برهمن اساس مطالعه‌ای به صورت تجربی به روی موش‌های سفید آزمایشگاهی به منظور تعیین دامنه ناهنجاری‌های ایجاد شده توسط این دارو طراحی نمودیم.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، از ۳۰ سرموش ماده و بالغ سفید کوچک آزمایشگاهی با نژاد Balb/c با سن ۲/۵ ماه و وزن تقریبی ۲۸ تا ۳۲ گرم استفاده شده است. شرایط نگهداری حیوانات در دمای ۲۳ تا ۲۵ درجه، رطوبت ۵۰ درصد و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و تغذیه با غذای استاندارد بود. جهت جفت‌گیری از ۳ موش 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 تلقی شد. موش‌ها در سه گروه ۱۰ تایی، شامل دو گروه تجربی (I و II) و یک گروه کنترل دسته بندی شدند دو گروه تجربی I و II به ترتیب دوزهای ۱/۳ mg/kg و ۲/۶ mg/kg فنوباریتال را به مدت ۱۰ روز متوالی از روز اول حاملگی، به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند.

دوز و زمان استفاده از این دارو مطابق با اطلاعات کسب شده از مطالعه قبلی برای موش‌های آزمایشگاهی تعیین گردید.

داروی استفاده شده آمپول فنوباریتال ۲۰۰ mg/cc ساخت کارخانه شیمی داروی ایران بود. رقیق سازی با استفاده از سرم فیزیولوژی صورت گرفت. در گروه کنترل، به‌جای دارو از سرم فیزیولوژی به همان حجم داروهای تزریق شده استفاده گردید. موش‌های مورد مطالعه در روز ۱۸ حاملگی پس از بیهوشی از طریق بازکردن جدار شکم و رحم و پاره کردن کیسه آمنیون جنین‌ها خارج و با سرم

با سایر داروهای ضد تشنج استفاده می‌کنند، ۲ تا ۳ برابر بیشتر از افراد عادی، در معرض خطر تولد نوزاد ناهنجار قرار دارند(۱). مطالعات بیشتر دامنه‌ای از ناهنجاری‌ها برای این دارو مشخص نمود که عبارت بودند از: هیپوپلازی و گاهی اوقات آپلازی ناخن‌ها و بند آخر انگشتان دست و پاها، دفرمیتی در صورت و جمجمه، ناهنجاری‌های قلبی، میکروسفالی، عقب ماندگی ذهنی(۲) و (۳).

با وجود احتمال ایجاد ناهنجاری‌های فوق توسط فنوباریتال به دلیل اینکه تشنج در دوران بارداری برای مادر و جنین بسیار خطرناک می‌باشد و ممکن است صدمات شدیدتری به روی جنین داشته باشد، این دارو توسط اداره کل نظارت بر مواد غذایی و دارو آمریکا (FDA) جزء داروهای گروه D قرار گرفته است به این معنا که علی‌رغم اینکه نشانه‌های مثبتی از خطر این دارو برای جنین انسان وجود دارد، معذالک در شرایط خاص، می‌توان از آن در زمان حاملگی استفاده کرد.

با گذشت ایام، گزارش‌های موردی دیگری نیز منتشر گردید که دلالت بر تولد نوزادانی با ناهنجاری‌های بسیار شدیدتر از طیف ناهنجاری‌های معمول مشاهده شده توسط فنوباریتال را داشت. تولد نوزادانی با سندرم جنینی هیدانتوئین و سندرم داون و تاناتفوریک دوارفیسیم در مادرانی که در دوره بارداری خود به میزان نسبتاً زیادی از این دارو مصرف کرده بودند نمونه‌هایی از این گزارش‌ها بود(۴و۵). این موضوع باعث گردید که طیف ناهنجاری‌های ایجاد شده توسط این دارو در هاله‌ای از ابهام قرار گیرد و مطالعات بیشتری به منظور روشن شدن این موضوع صورت پذیرد. با توجه به اینکه ما نیز شاهد یک مورد تولد نوزادی با علائم سندرم جنینی هیدانتوئین در مادری بودیم که در زمان بارداری خود فنوباریتال

فیزیولوژی شستشوداده شده و مورد بررسی میکروسکوپی توسط میکروسکوپ تحقیقاتی استریو مدل OLYMPUS SZX JAPAN قرار گرفتند، وزن گیری توسط ترازوی حساس دیزیتال مدل Sartarius PT 210 German انجام شد.

### نتایج

جنین های مورد آزمایش

تعداد جنین های زنده، جذب جنینی، جنین های زنده و وزن جنین ها در هر گروه در جدول شماره ۱ ارائه شده است. تفاوت معنی داری در جذب جنینی بین گروه های تجربی I و II با گروه کنترل دیده نشد، ولی کاهش معنی داری در میانگین وزنی گروه های تجربی I و II نسبت به گروه کنترل وجود داشت ( $P < 0/05$ ). اختلاف میانگین وزنی در بین گروه های تجربی I و II از نقطه نظر آماری معنی دار نبود.

طیف ناهنجاری های مشاهده شده در گروه تجربی I

از تعداد کل ۱۱۲ جنین مربوط به گروه تجربی I که دوز  $1/3 \text{ mg/kg}$  از داروی فنوباریتال را دریافت کرده بودند، ۵۰ جنین ( $44/4\%$  درصد) دارای ناهنجاری های مختلف ثبت شده در جدول شماره ۲ بودند. بیشترین نوع ناهنجاری ها (۱۶ درصد) مربوط به اختلال در تکامل اندام ها بود. اشکال ناهنجاری های مشاهده شده در اندام شامل دفرمیتی و کوتاهی اندام، عدم چرخش مناسب دست ها و پاها، افزایش فاصله بین انگشتان دست ها و پاها، هیپوپلازی انگشتان و مواردی از پلی داکتیلی بود (تصویر ۱).  $13/3\%$  درصد از جنین ها مواردی از ناهنجاری در جمجمه به صورت دفرمیتی کالواریا، هیپوپلازی فک پایین و تورم یک طرفه و یا دو طرفه فک بالا داشتند.  $7/1\%$  درصد از جنین ها دچار نقایص لوله

اطلاعات با استفاده از آزمون های ANOVA، TUKEY و  $\chi^2$  توسط نرم افزار Spss-10 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی داری آزمون  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

عصبی به صورت اگزوسفالی و اسپینایفیدا بودند (تصاویر ۲ و ۳). انحناء غیر طبیعی در ستون مهره ها بصورت Scoliosis در حدود ۸ درصد از جنین ها وجود داشت. وجود عقب افتادگی رشدی (جثه کوچک) در  $7/1\%$  درصد از جنین ها دیده شد.

طیف ناهنجاری های مشاهده شده در گروه تجربی II

از تعداد کل ۱۲۸ جنین گروه تجربی دوم ( $2/6 \text{ mg/kg}$ )، ۵۶ جنین ( $51/2\%$  درصد) دارای ناهنجاری های مختلفی بودند (جدول ۲). در این گروه نیز بیشترین ناهنجاری ها (۳۰ درصد) متعلق به ناهنجاری های موجود در اندام و شامل تمام اختلالات مشاهده شده در گروه تجربی I بود.  $20/3\%$  درصد از جنین ها دارای دفرمیتی در جمجمه و صورت بودند و هیپوپلازی فک پایین بیش از همه دفرمیت های موجود در جمجمه و صورت بود. نقایص لوله عصبی به صورت انسفالوسل در  $4/6\%$  درصد از جنین ها دیده شد (تصویر ۴) و در  $6/2\%$  درصد از جنین ها انحناء در ستون مهره ها به صورت Scoliosis وجود داشت.  $11/7\%$  درصد از جنین ها دارای عقب افتادگی رشدی (جثه کوچک)، با وزن تقریبی در حدود  $0/5$  گرم بودند. مقایسه بین میزان ناهنجاری ها در دو گروه تجربی نشان داد که ارتباط معنی داری بین افزایش و کاهش ناهنجاری های موجود در دو گروه تجربی فوق وجود نداشت.

در گروه کنترل هیچگونه ناهنجاری دیده نشد.

جدول ۱: اثرات تزریق دو دوز مختلف آمپول فنوباریتال بروی وزن جنین موشهای Balb/C در مقایسه با گروه کنترل

گروه‌ها	دوز تزریقی mg/kg	تعداد حیوان	تعداد جنین زنده	تعداد جنین جذبی	میانگین وزن (g) و انحراف معیار
I تجربی	۱/۳	۱۰	۱۱۲	۱	*۰/۹۴۶±۰/۲۳۴
II تجربی	۲/۶	۱۰	۱۲۸	۲	*۰/۷۹۱±۰/۳۲۳
کنترل	۰	۱۰	۱۰۸	۰	*۱/۱۸۰±۰/۱۶۱

\* با استفاده از آزمون آماری ANOVA معنی دار می باشد ( $P < 0.05$ )

جدول ۲: بروز کلی ناهنجاری های ایجاد شده در جنین موش های Balb/C مورد آزمایش تحت تاثیر دارو فنوباریتال

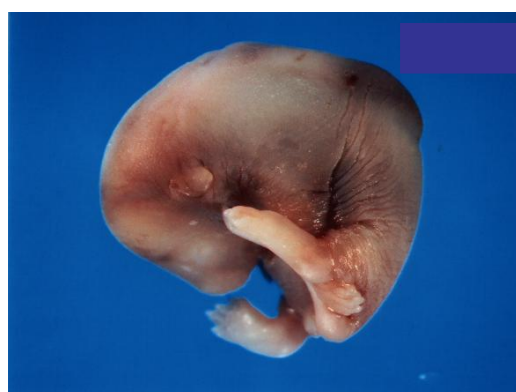
درصد بروز ناهنجاری ها در هر گروه آزمایش			
کنترل - Nacl	II گروه تجربی	I گروه تجربی	
۰	۵۱/۴	۴۴/۴	جنینهای ناهنجار
۰	۲۰/۳	۱۶	ناهنجاریهای اندام
۰	۴/۶	۷/۱	تقایص لوله عصبی
۰	۲۰/۳	۱۳/۳	ناهنجاریهای مجسمه و صورت
۰	۶/۲	۸	انحنای ستون مهره ها

اختلاف موجود در بین میزان بروز ناهنجاریها در بین دو گروه تجربی I و II



تصویر ۲: جنین تجربی ۱ (دوز ۱.۳ mg/kg فنوباریتال) که دارای جثه کوچک-اگزوسفالی (فلش بزرگ) و دفرمیتی در صورت (فلش کوچک) می باشد.

تصویر ۱: جنین تجربی ۱ (دوز ۱.۳ mg/kg فنوباریتال) که دارای اختلال در تشکیل اندام تحتانی (فلش) می باشد.



تصویر ۴: جنین تجربی ۲ (دوز ۲.۶ mg/kg فنوباریتال) که دارای آنسفالوسل (فلش) می باشد.

تصویر ۳: جنین تجربی ۱ (دوز ۱.۳ mg/kg فنوباریتال) که دارای اسپینایفیدا سیستیکا (فلش مشکی) و اختلال در اندامها (فلش سبز) می باشد.

## بحث و نتیجه گیری

مطالعه فوق نشان داد که اگر از داروی فنوباریتال به صورت مداوم در طی مراحل لانه گزینی و ارگانوژنز استفاده گردد می‌تواند سبب القاء ناهنجاری‌های بسیار گسترده‌تری از طیف ناهنجاری‌های شناخته شده قبلی این دارو گردد. بنا بر این به نظر می‌رسد انتساب طیف مشخص و محدودی از ناهنجاری‌ها جهت این دارو زیاد قابل‌اعتماد نباشد (۷). با توجه به اینکه ناهنجاری‌های مربوط به سایر داروهای ضد صرع از قبیل فنی‌توئین (۸)، کاربامازپین و والپروئیک اسید (۹) نیز توسط گزارشاتی مبنی بر تولد نوزادانی با علائم سندرم جنینی هیدانتوئین‌ولی در اثر مصرف داروهای فنوباریتال و کاربامازپین (۱۰) زیر سؤال قرار می‌گیرد، عده‌ای از محققین ترجیح می‌دهند که از واژه Fetal Anticonvulsant Syndrome" برای تمامی نقایص مشاهده شده توسط داروهای ضد صرع استفاده نمایند (۱۱).

نتایج بدست آمده از مطالعه ما نیز وجود مرزبندی در بین طیف ناهنجاری‌های مشاهده شده برای فنوباریتال را نقض می‌نماید. مشاهده مواردی از نقایص لوله عصبی (NTDs) به صورت اگزینسفال، انسفالوسل و اسپینایفیدا در بین جنین‌های مورد آزمایش نشان می‌دهد که داروی فنوباریتال نیز مشابه با داروهای کاربامازپین و والپروئیک اسید توانایی ایجاد NTD را داراست و اگر از این دارو به صورت مداوم در طی مراحل لانه گزینی و ارگانوژنز استفاده گردد می‌تواند خطرات زیادی را برای جنین به دنبال داشته باشد.

وجود اختلالات مختلف از جمله افزایش فاصله در بین انگشتان دست و پاها، عدم چرخش مناسب در اندام، کوتاهی اندام و انگشتان دست‌ها و پاها که در جنین‌های مورد آزمایش مشاهده گردید و همین‌طور نقایص مشاهده

شده در صورت جنین‌های مورد آزمایش به صورت هیپوپلازی و دفرمیتی فک بالا و پائین از جمله اختلالات مشترک مشاهده شده توسط داروهای ضد صرع نسل قدیم از جمله فنی‌توئین، کاربامازپین و والپروئیک اسید می‌باشند.

از طرفی کاهش میانگین وزنی مشاهده شده در جنین‌های تجربی گروه I و II نسبت به گروه کنترل که در اثر عقب‌ماندگی رشدی (Growth Retardation) جنین‌ها مشاهده گردید، از جمله اختلالاتی است که برای اکثر داروهای ضد صرع دیگر نیز گزارش گردیده است. Holmes و همکارانش در سال ۲۰۰۱ مطالعه‌ای را بر روی ۲۲۳ نوزاد در معرض قرار گرفته توسط سه داروی فنوباریتال، فنی‌توئین و کاربامازپین انجام دادند (۱۲). در این مطالعه مشخص گردید که هر سه دارو علاوه بر القاء یکسری از ناهنجاری‌ها موجب کاهش رشد و تاخیر تکاملی می‌گردند. نسبت وجود عقب‌ماندگی رشدی توسط این سه دارو عبارت بودند از: ۲/۳ درصد برای فنی‌توئین، ۵/۳ درصد برای کاربامازپین، ۱/۶ درصد برای فنوباریتال. در مطالعه دیگری که توسط Tanaka و همکارانش در این رابطه صورت گرفت، نسبت عقب‌ماندگی رشدی برای نوزادان به صورت ۱۰/۳ درصد برای والپروئیک اسید، ۵ درصد برای فنی‌توئین، ۱ درصد برای کاربامازپین و ۶/۷ درصد برای فنوباریتال گزارش گردید (۱۳). در هر حال جدا از تفاوت موجود در نسبت‌های وقوع عقب‌افتادگی رشدی توسط این داروها، آنچه مسلم به نظر می‌رسد این است که تمام این داروهای ضد صرع توانایی تولید عقب‌افتادگی رشدی و تاخیر تکاملی را دارا هستند. وجود طیف نسبتاً مشترکی از ناهنجاری‌ها در آثار تراوتزینیک داروهای ضد صرع نسل قدیم باعث گردیده

۱- عدم مصرف داروی فنوباریتال در اوایل بارداری و لزوم احتیاط در مصرف این دارو در خانم‌های واقع در سنین بارداری.

۲- لزوم استفاده از داروهای ضد صرع نسل جدید از قبیل Gabapentin، Lamotrigine و felbamat که تاکنون اثرات تراتوژنیک مشخصی از آنها گزارش نشده است

۳- استفاده از مولتی ویتامین و فولات حتی المقدور یک ماه قبل از اقدام به حاملگی و در طول بارداری به میزان ۴mg/day.

۴- انجام سونوگرافی در هفته های ۱۶ و ۱۸ حاملگی و در صورت مشکوک شدن به ناهنجاری، اقدام به آمنیوسنتز. تشکر و قدردانی: لازم می‌دانیم که از زحمات سرکار خانم لطفی که در این پژوهش هماهنگی‌های لازم در جهت استفاده از لوازم مورد نیاز و حیوانات آزمایشگاهی رابه عمل آوردند، تشکر نماییم.

که اکثر محققان نظریه‌ای را بر مبنای مکانیزم یا مکانیزم‌های مشترک اعمال شده توسط این داروها را مطرح نمایند. بر اساس این فرضیه داروهای ضد صرع احتمالاً از طریق مکانیزم‌های مشترک زیر باعث القاء ناهنجاری‌های مختلف می‌گردند:

۱- تغییر در غلظت رتینول و مشتقات آن مخصوصاً ۱۳ سیس‌رتینوئیک‌اسید. تمام این ترکیبات در جهت مورفوژنز و تکامل بخش‌های مختلف بدن دخالت دارند (۱۴).

۲- پائین آوردن سطح اسید فولیک (۱۵).

۳- ایجاد Apoptosis مخصوصاً در بین سلول‌های عصبی (۱۶).

۴- تولید رادیکال‌های آزاد از قبیل Epoxide در طی مراحل متابولیز شدن داروهای ضد صرع (۱۷).

شناخت مکانیزم‌های فوق و جلوگیری از آنها، توجه اکثر محققان رابه خود جلب نموده است. اینکه فنوباریتال از طریق کدامیک از مکانیزم‌های فوق اثرات تراتوژنیک خود را بر روی جنین اعمال می‌نماید نیاز به مطالعات گسترده و دقیق‌تری دارد ولی توصیه‌های زیر را می‌توان در این رابطه اعمال نمود:

#### منابع

- Hill RM. Teratogenesis and Antiepileptic Drug. N Engl J Med 1973; 289:1089-90.
- Thakker JC, Kothari SS, Deshmukh CT, Deshpande PG, Dalwai WM, Joshi MK. Hypoplasia of Nails and Phalanges: a Teratogenic Manifestation of Phenobarbitone. Indian pediatr 1991; 28(1): 73-5.
- Kamath SA, Phadke V, Anand AJ, Patel RB, Deshpande DV. Epilepsy and Craniofacial Abnormalities. J Assoc Physicians India 1991; 39(2):277.
- Gerald G Briggs. Drug in Pregnancy and Lactation. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998: 843-848.
- Rafla NM, Meehan FP. Thanatophoric Dwarfism: Drugs and Antenatal Diagnosis, A Case Report. Eur J Obstet Gynecol Repord Biol 1990; 38(2):161-5.

- افشار، محمد: گزارش یک مورد نوزاد با علائم شبیه سندرم هیدانتوئین ناشی از مصرف قرص فنوباریتال در زمان حاملگی. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۱۳۸۰، سال هشتم شماره ۲۷، صص: ۷-۵۲۳.

- Ocho JG, Richew. Antiepileptic Drugs: An Overview. Access: [http://www.emedicone.com/neuro/topic\\_692.HTML](http://www.emedicone.com/neuro/topic_692.HTML). 2002.

- Hanson JW, Buehler BA. Fetal Hydantoin Syndrome: Current Status. J Pediatr 1982; 101(5):816-8

- Rochester JA, Kirchner JT. Epilepsy in pregnancy. American Family physician 1997; 56(6): 1638-43.

- Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of Malformations in the Children of Women

Treated with Carbamazepine During Pregnancy. The New England Journal of Medicine 1989: 320 (25):1661-66.

11. Yerby MS, Leavitt A, Erickson B, McCormick KB, Loewenson RB, et al. Antiepilepsy Drugs and the Development of Congenital Anomalies. Neurology 1992: (suppl 5): 132-140.

12. Holmes BL, Harvey AE, Brent AC, et al. The Teratogenicity of Anticonvulsant Drugs. The New England Journal of Medicine 2001:344(15):1132-38.

13. Tanaka H, Takeda A, Izumi M. Effects of Antiepileptic Drugs on Delivery and Early Childhood Comparison Among Mono-therapies of Valproic Acid, Phenytoin, Carbamazepine and Phenobarbital. Rinsho Shinkeigaku 1991: 31(3):266-9.

14. Nau H, Tzimas G, Modry M, et al. Antiepileptic Drugs Alter Endogenous Retinoid Concentration: A Possible Mechanism Of Teratogenesis of Anticonvulsant Therapy. Life Science 1995: 57(1):53-60.

15. Dansky LV, Rosenblatt DS, Anderson E. Mechanisms of Teratogenesis: Folic Acid and Antiepileptic Therapy. Neurology 1992: 42(4 suppl 3): 32-42.

16. Bittigam Petra, Sifringer Marco, Ikonomidou Chrysanthy. Antiepileptic Drugs and Apoptosis in the Developing Brain. Annals of the New York Academy of Science 2003: 993:103-114.

17. Pippenger CE. Pharmacology of Neural Tube Defects. Epilepsia 2003: 44 (supple 3):24-32.

## Effect of Phenobarbital on Neural Tube and Skeletal Development in Rats During Pregnancy

Afshar M., Golali pour M.J., Maleki nejhada P., Kalali H.

### Abstract

**Introduction:** Phenobarbital is an anti-epileptic drug (AED). FDA has classified this drug as a D group and pregnant women who take this drug under appropriate conditions may have neonates with congenital malformations e.g. hypoplasia of finger or toe nails and digital phalanges, facial and skull deformities and cardiac malformations. Some of the case reports showed severe malformations for this drug such as fetal hydantoin and down syndromes.

**Objective:** This study was carried out to reveal the malformations spectrum of Phenobarbital malformations.

**Materials and Methods:** 30 Balb/c mature female rats, aged 2.5 months and weighted 28 to 30 gr were housed in environmentally controlled room. A group of 3-4 females were caged with a single male of proven fertility overnight. Finding of vaginal plug on the following morning was regarded as a gestational day (GD) 0. Rats were divided into experimental groups; ex. I=received 1.3 mg/kg and ex. II=received 2.6 mg/kg doses of Phenobarbital vial and one control group which received normal saline via intraperitoneally during the first consecutive 10 days of pregnancy. Rats were dissected in GD18 and embryos were collected and then washed with normal saline. Macroscopic observation was done by OLYMPUS SZX JAPAN stereomicroscope. Data were analysed by ANOVA and X2 tests by means of SPSS software.

**Results:** Most of the malformations were in the group II (dose 2.6 mg/kg). Embryos had extensive malformations in the skeletal and nervous system such as short limb, distortion and dislocation of the limbs, scoliosis, encephalocele.



The group I (Dose 1.3 mg/kg) also showed these malformations but with a lower severity and some cases of exencephaly and spina bifida.

**Conclusion:** This study revealed that Phenobarbital can induce new severe malformations if this drug is used continuously in the early stage of pregnancy.

**Key words:** Abnormalities/ Phenobarbital/ Pregnancy/ Teratogen