

مطالعه برخی اثرات ترانوژنیک داروی گاباپنتین بر جنین موش نژاد NMRI

عبدالحسین شیروی Ph.D.*

- دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، گروه زیست شناسی، دامغان، ایران
* پست الکترونیک نویسنده مسئول: shiravi738@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۸/۲۱

چکیده

هدف: این مطالعه با هدف تعیین ناهنجاری های ماکروسکوپی ایجاد شده توسط داروی گاباپنتین در زمان لانه گزینی و اندام سازی جنین طراحی گردید.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی از ۴۰ موش ماده نژاد NMRI استفاده شد. موش های ماده باردار در ۴ گروه ۱۰ تایی، شامل سه گروه تجربی (I, II, III) و یک گروه شاهد (دریافت کننده سرم فیزیولوژی) دسته بندی شدند. سه گروه تجربی به ترتیب مقادیر ۱۵، ۳۰ و ۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز از داروی گاباپنتین را از روز شش و نیم (GD6/5) لغایت روز چهارده و نیم (GD14/5) دوره بارداری به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت نمودند. موش ها در روز ۱۸/۵ حاملگی تشریح شده و جنین های آنها از نظر ناهنجاری های ماکروسکوپی توسط استریومیکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفت. وزن و قد جنین ها بر اساس طول سری-دمی اندازه گیری و ثبت گردید. اطلاعات با استفاده از آزمون T-test، Tukey و ANOVA به کمک نرم افزار SPSS آنالیز گردید.

نتایج: در هر سه گروه تجربی (I, II, III) میانگین وزن و طول سری-دمی در سه گروه تجربی به صورت معنی داری در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافته بود ($P < 0.001$). همچنین افزایش معنی دار در میزان بروز ناهنجاری هایی مانند جذب جنینی، خونریزی در اندام های مختلف و تیروئید فولیکولار در مقایسه با شاهد مشاهده شد.

نتیجه گیری: داروی گاباپنتین در موش در طی مراحل ارگانوژنز سبب جذب جنین، کاهش وزن و طول سری-دمی رویان می شود. همچنین ناهنجاری هایی مانند هموراژی و تیروئید فولیکولار را نیز در دوره جنینی القا می نماید.

واژگان کلیدی: تیروئید فولیکولار، گاباپنتین، موش، ناهنجاری زایی، هموراژی

مقدمه

صرع (Epilepsy) یکی از اختلالات عصبی مزمن است که علامت مشخصه آن تشنج‌های راجعه، حمله‌های پیش‌بینی نشده و بیهوشی و حرکات غیرارادی می‌باشد (۱). گاباپنتین (Gabapentin) یا 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 به‌عنوان یک داروی کمکی جهت درمان صرع‌های ناقص و عمومی ثانویه معرفی گردید (۲). همچنین نشان داده شده است که این دارو اثرات مفیدی روی دردهای نوروپاتی، نوروپاتی دیابتی و نورالژی پست هرپتیک دارد (۳، ۴، ۵ و ۶). بعدها از این دارو به صورت تک درمانی در درمان صرع (۷ و ۸) و همینطور جهت تسکین بسیاری از دردهای عصبی (۹ و ۱۰) و میگرن (۱۱) نیز استفاده گردید. عدم متابولیته شدن این دارو در بدن، دفع کلیوی سریع، فقدان تداخلات دارویی و تحمل‌پذیری خوب آن، باعث کاربرد وسیع‌تر گاباپنتین گردید (۱۲ و ۱۳).

در رابطه با اثرات تراوتونیک مصرف این دارو در زمان بارداری اطلاعات زیادی در دست نیست. وزن مولکولی کم این دارو و عدم توانایی اتصال آن با پروتئین‌های پلاسما، احتمال عبور این دارو را از سد خونی-جفتی قوت می‌بخشد (۱۳ و ۱۴). اگر چه اولین مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی هیچ‌گونه اثرات تراوتونیک را گزارش نکرده است (۱۵)، پاره‌ای از مطالعات انجام شده روی حیوانات آزمایشگاهی که مقادیر ۱۰۰۰ تا ۳۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به صورت خوراکی در زمان اندام‌سازی استفاده کرده بودند، تنها تاخیر در استخوان‌سازی جمجمه، ستون مهره‌ها و اندام‌های فوقانی و تحتانی را گزارش نموده‌اند (۱۵). تحقیقات نشان می‌دهد مصرف این دارو در زمان بارداری می‌تواند باعث ایجاد هیدرونفروز و هیدرواورتر در جنین موش گردد (۱۵). علی‌رغم بروز ناهنجاری‌های فوق، در هنگام مقایسه با گروه شاهد، مصرف داروی گاباپنتین در زمان اندام‌سازی فقط از 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، به نظر می‌رسد که می‌بایست مطالعات تکمیلی دیگری با زمان و مقادیر مختلف در رابطه با این دارو صورت پذیرد (۱۵). در رابطه با اثرات تراوتونیک مصرف این دارو در زمان بارداری اطلاعات زیادی در دست نیست لذا ضروری

به نظر می‌رسد تا مطالعات بیشتری بر روی اثرات ناهنجاری این ماده صورت پذیرد. در این مطالعه با استفاده از کاربرد مقادیر ۱۵، ۳۰ و ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در دوره طولانی‌تر، لانه‌گزینی و اندام‌سازی در موش‌های NMRI را مورد بررسی قرار می‌دهد.

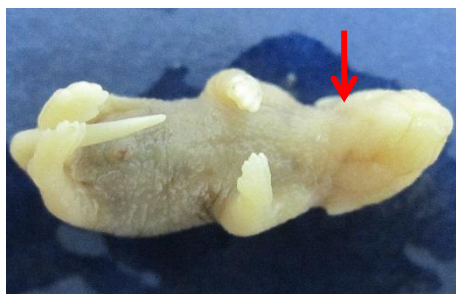
مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، از ۴۰ سر موش ماده نژاد NMRI با سن ۲/۵ ماهه و دارای وزن تقریبی 2 ± 30 گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط آزمایشگاهی کنترل شده و در اتاق حیوانات در دمای ۲۳ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ تا ۵۵ درصد و تناوب روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. در مدت نگهداری، حیوانات از غذای خشک استاندارد و آب شرب شهری استفاده نمودند. دو سر موش ماده به‌همراه یک موش نر به مدت یک شب در داخل قفس جهت جفت‌گیری قرار داده شدند. رویت پلاک واژنی در صبح روز بعد به‌عنوان زمان صفر حاملگی (GD0) تلقی گردید. موش‌های ماده با پلاک واژنی در ۴ گروه ۱۰ تایی، شامل گروه تجربی I، گروه تجربی II، گروه تجربی III و یک گروه شاهد دسته‌بندی شدند. گروه تجربی I، II و III به ترتیب مقادیر ۱۵، ۳۰ و ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز از داروی گاباپنتین را با حجم تزریق ۰/۲ میلی‌لیتر از روز شش و نیم دوره بارداری (GD6.5) لغایت روز چهارده و نیم (GD14.5) به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند. داروی استفاده شده پودر کپسول ۴۰۰ میلی‌گرمی ساخت کارخانه Park-Davis آلمان بود. رقیق‌سازی با استفاده از سرم فیزیولوژی صورت گرفت. در گروه شاهد، به‌جای دارو از سرم فیزیولوژی به‌همان حجم داروهای تزریق شده استفاده شد. موش‌ها در روز ۱۸/۵ حاملگی تشریح شده، جنین‌ها پس از پاره کردن کیسه آمیون آزاد و با سرم فیزیولوژی شست و شو داده شده و توسط میکروسکوپ تحقیقاتی استریو مدل Nikon C-LEDS مورد بررسی ماکروسکوپی قرار گرفتند. اندازه‌گیری وزن جنین‌ها توسط ترازوی حساس دیجیتال مدل AND GF-400 با دقت ۰/۰۰۱ انجام شد. قد جنین‌ها بر اساس طول سری-دمی (Crown Rump) با استفاده از کولیس دیجیتال با دقت ۰/۰۱ اندازه‌گیری و ثبت گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برای مقایسه تعداد جنین‌ها، میانگین وزن و قد جنین‌های گروه‌های مورد آزمایش از آزمون Tukey, T-test و ANOVA استفاده شد.

نتایج

همچنین از تعداد کل ۱۱۱ جنین مربوط به گروه تجربی I در ۵ جنین (۴/۵ درصد)، از تعداد کل ۱۰۰ جنین مربوط به گروه تجربی II در ۵ جنین (۵ درصد) و از تعداد کل ۹۹ جنین مربوط به گروه تجربی III در ۶ جنین (۶/۰۶ درصد) تیروئید فولیکولار (follicular thyroid) مشاهده گردید (شکل ۲). در ۱۲۱ جنین مربوط به گروه شاهد هیچ گونه از ناهنجاری های فوق دیده نشد.



شکل ۲: جنین تجربی II (دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم گاباپنتین) که دارای تیروئید فولیکولار در گردن (فلش) می باشد.



شکل ۳: جنین تجربی I (دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم گاباپنتین) (موش سمت راست) در مقایسه با گروه شاهد (موش سمت چپ) از نظر طول سری - دمی.

یافته های تحقیق بر اساس برش سزارینی در روز هجده و نیم بارداری (GD18.5) در جدول یک نشان داده شده است. در گروه های تجربی تزریق درون صفاقی گاباپنتین سبب بروز باز جذب جنینی شده و این موضوع به لحاظ آماری در گروه های تجربی I، II و III نسبت به گروه شاهد معنی دار بود (جدول ۱). میانگین وزن بدن جنین ها در هر سه گروه تجربی I (۱/۲۷±۰/۲۲ گرم)، گروه تجربی II (۱/۱۷±۰/۲۵ گرم) و گروه تجربی III (۱/۱۵±۰/۲۶ گرم) به صورت معنی داری ($P < 0.001$) در مقایسه با گروه کنترل (۱/۴۳±۰/۱۷ گرم) کاهش یافته بود. طول سری - دمی جنین ها نیز در گروه های تجربی II و III نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری ($P < 0.001$) داشت (جدول ۱ و شکل ۳).

در گروه تجربی I ۱۴ جنین (۱۲/۶۱ درصد)، در گروه تجربی II ۱۸ جنین (۱۸ درصد) و در گروه تجربی III ۱۷ جنین (۱۷/۱۷ درصد) دارای خونریزی های موضعی در نواحی مختلف بدن از جمله دست ها، پاها، گردن، ستون فقرات و دم بودند (شکل ۱).



شکل ۴: جنین تجربی III (دوز ۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم گاباپنتین) که دارای خونریزی در ناحیه دم (فلش) می باشد.

جدول شماره ۱: یافته های تحقیق بر اساس برش سزارینی در روز هجده و نیم بارداری

متغیرها	شاهد	گاباپنتین (۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم)	گاباپنتین (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم)	گاباپنتین (۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم)
موش باردار	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰
جنین ها	۱۲۱	۱۱۱	۱۰۰	۹۹
باز جذب جنین ها	۰	۵ (۴/۳۱) *	۸ (۷/۴) **	۵ (۴/۸) *
وزن جنین ها (گرم)	۱/۴۳±۰/۱۷	۱/۲۷±۰/۲۲***	۱/۱۷±۰/۲۵***	۱/۱۵±۰/۲۶***
اندازه سری دمی (میلی متر)	۲۴/۰۲±۲/۱۳	۲۳/۶±۱/۹۴	۲۱/۶۷±۳/۴۵***	۲۱/۴±۲/۶۷***
جنین های دارای خونریزی	۰	۱۴ (۱۲/۶۱) ***	۱۸ (۱۸/۰۰) ***	۱۷ (۱۷/۱۷) ***
جنین های با تیروئید فولیکولار	۰	۵ (۴/۵) *	۵ (۵/۰۰) *	۶ (۶/۰۶) *

(* نمایانگر $P < 0.05$ ، ** نمایانگر $P < 0.01$ ، *** نمایانگر $P < 0.001$)

از نقطه نظر آماری اختلاف موجود در رابطه با خونریزی های موضعی در بین سه گروه تجربی I، II و III با گروه شاهد معنی دار بود ($P < 0.001$). همچنین تیروئید فولیکولار مشاهده شده در بین گروه های تجربی I، II و III با گروه شاهد نیز معنی دار بود ($P < 0.05$).

بحث

درمان دارویی صرع در دوران بارداری همیشه با عوارض فراوانی همراه بوده و در چنین مادرانی جنین بیشتر در معرض بروز ناهنجاری‌های مختلف می‌باشد (۱۶ و ۱۷). یکی از جدیدترین داروهایی که امروزه در درمان صرع استفاده می‌شود گاباپنتین می‌باشد (۲). با توجه به اینکه مطالعات موجود در مورد اثرات تراوتون این دارو محدود است و همچنین استفاده از این دارو در تسکین بسیاری از دردهای عصبی (۹ و ۱۰) و میگرن (۱۱) استفاده می‌گردد، لذا در این تحقیق سعی به آن شد که در مدل آزمایشگاهی تاثیرات ناهنجاری‌زایی داروی گاباپنتین بر روی جنین موش بررسی گردد.

بررسی مشخصات ظاهری و مشاهده ناهنجاری در جنین موش‌های دریافت کننده گاباپنتین نشان دهنده تغییراتی در روند رشد، تکامل و مورفونژ این جنین‌ها بود (جدول ۱). مطالعه جدول یک نشان می‌دهد که در بین سه گروه تجربی I، II و III نسبت به گروه شاهد بین پارامتر وزن، در بین دو گروه تجربی II و III بین پارامتر طول سری-دمی در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌داری ($P < 0.001$) وجود دارد. کاهش قد و وزن می‌تواند به علل مختلفی باشد. بر اساس نظر برخی از محققین استفاده از داروهای ضد صرع در دوران بارداری، باعث کاهش محتوای پروتئینی کل جنین و به دنبال آن کاهش قد و وزن جنین می‌شود (۱۸). آنچه مسلم است مصرف گاباپنتین در دوران بارداری را می‌توان به‌عنوان یک فاکتور خطر برای تکامل و رشد جنین دانست که مصرف آن می‌تواند باعث کاهش قد و وزن جنین شود.

وزن مولکولی کم این دارو و عدم توانایی اتصال آن با پروتئین‌های پلاسما، احتمال عبور این دارو را از سد خونی-جفتی قوت می‌بخشد (۱۳ و ۱۴). در مطالعه‌ای که روی اثر سمی بنزودیازپام به‌عنوان یک داروی ضد اضطراب در طول دوره بارداری صورت گرفت، نشان داده شد که این دارو احتمالاً با اثر روی سلول‌های سیتوتروفوبلاست جفتی و تخریب آن می‌تواند به‌راحتی از موانع جفتی عبور کرده و به راحتی با پروتئین‌های پلاسمای خون جنینی واکنش بسیار قوی‌تر و محکم‌تری نسبت به مادر دهد و این امر می‌تواند منجر به تجمع بیش از اندازه آن در بافت‌های مختلف و آسیب به جفت و جنین شود (۱۹). با توجه به همسویی نتایج حاضر با یافته‌های فوق، احتمالاً گاباپنتین نیز با مکانیسمی مشابه این مواد تراوتونیک، بر سازمان‌یافتگی بافتی

جفت اثر مخرب داشته است و بدین صورت می‌تواند باعث تاثیر بر جنین و بروز ناهنجاری شود. اما مکانیسم اثر این دارو در بروز ناهنجاری‌ها دقیقاً مشخص نیست. برخی معتقدند که داروهای ضد صرع باعث کاهش فولات جنینی شده کاهش اسید فولیک را به‌عنوان یک عامل اصلی در بروز ناهنجاری در انسان و حیوان منجر می‌شود (۲۰ و ۲۱). Nulman و همکاران (۲۲) معتقدند که در اثر مصرف روزانه ۵ mg اسیدفولیک در سه ماهه اول بارداری همراه با داروی ضد صرع اثرات ناهنجاری‌زایی آنها به طرز چشمگیری کاهش می‌یابد که اثبات این فرضیه احتیاج به مطالعه دقیق‌تری دارد. بنابراین با توجه به اهمیت غیر قابل انکار اسیدفولیک بر پیشگیری از بروز بسیاری از ناهنجاری‌های دوران جنینی از جمله آنسفالو و اسپینایفیدا (۲۳ و ۲۴) نباید این نکته که شاید مصرف داروی گاباپنتین نیز در دوران بارداری احتمالاً می‌تواند از طریق کاهش اسید فولیک بدن، زمینه را برای ایجاد ناهنجاری‌ها مساعد نماید، از نظر دور داشت.

Bastaki و همکاران (۱۶) در تحقیقات خود به کاهش سطح سرمی اسیدآمینه متیونین در موش‌های تحت درمان با لاموتریژین پی بردند. این اسیدآمینه یکی از آمینواسیدهای ضروری بوده و کاهش سطح سرمی آن منجر به بروز ناهنجاری در جنین می‌شود (۲۵).

Mark و همکاران (۲۶) با توجه به تحقیقات انجام شده فرضیه‌های دیگری را در مورد بروز ناهنجاری به‌دنبال مصرف داروهای ضد صرع مطرح کرده‌اند. آن‌ها معتقد هستند که رادیکال‌های آزاد تولید شده به‌وسیله داروهای ضد صرع دارای اثرات سمی برای سلول‌های فرد مصرف کننده و جنین می‌باشد، به‌علاوه وجود اختلال ژنتیکی در هیدرولیز این متابولیت‌ها ناهنجاری‌زایی این مواد را افزایش می‌دهد.

مکانیسم یا مکانیسم‌های احتمالی اثرات تراوتونیک گاباپنتین چندان مشخص نمی‌باشد ولی با توجه به این که اکثر داروهای ضد صرع از طریق مکانیسم‌های احتمالی ذکر شده اثرات تراوتونیک خود را اعمال می‌نمایند، نظریه‌های فوق را می‌توان در رابطه با داروی گاباپنتین نیز مطرح نمود. نتایج نشان می‌دهد که مصرف اسید فولیک همراه با استفاده از داروهای ضد صرع به‌طور معنی‌داری می‌تواند از ناهنجاری‌های دوران جنینی از جمله ناهنجاری‌های اسکلتی مانند لب شکری، کام شکری، بد شکلی‌های اسکلتی و وزنی جنین جلوگیری نماید. این نتایج پیشنهاد می‌کند که میزان اثرات تراوتونیک داروهای ضد صرع با

دستگاه و لوازم آزمایشگاهی مورد نیاز در انجام این پروژه تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Pedly T.A. The epilepsies. In: Goldman L, Bennett JC. Cecil textbook of medicine. 21 eds. Philadelphia: WB Saunders Company. 2000; p 2151-63.
2. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia*. 1997; 38:859-88.
3. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet*. 2009; 374(9697):1252-61.
4. Hussain AM, Afshan G. Use of anticonvulsants drug for neuropathic painful conditions. *J Pak Med Assoc*. 2008; 58(12): 690-6.
5. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005; 352(13): 1324-34.
6. Back SK, Won SY, Hong SK, Na HS. Gabapentin relieves mechanical, warm and cold allodynia in a rat model of peripheral neuropathy. *Neurosci Lett*. 2004; 368(3): 341-4.
7. 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(3): 739-745.
8. 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.
9. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 280: 1831-183.
10. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, et al. Gabapentin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1998; 280: 1837-1842.
- 11 Spira PJ, Beran RG. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: A

متابولیسم و میزان مصرف اسید فولیک در ارتباط است (۲۷) در مطالعه حاضر ناهنجاری دیگری که مشاهده شد، خونریزی‌های موضعی در دست‌ها، پاها، گردن، ستون مهره‌ها و دم جنین‌ها بود. در مورد خونریزی‌های زیر پوستی که در جنین‌های در معرض گاباپنتین صورت گرفته، مطالعات گسترده‌ای انجام نشده است. این که چه عاملی در این مساله دخالت دارد نیاز به بررسی دقیق‌تری دارد. Austin نشان داد که با تجویز اسید فولیک می‌توان خونریزی از لثه را مهار کرد که این تحقیق بیانگر نقش این ماده در پیشگیری از هموراژی است (۲۸). همچنین نتایج نشان می‌دهد که گاباپنتین می‌تواند منجر به افزایش فشار خون، باز شدگی عروقی و ادما گردد (۲۹) از ناهنجاری‌های مشاهده شده دیگر در این تحقیق تیروئید - فولیکولار می‌باشد. Pappoti و همکاران (۳۰) در تحقیقات خود عدم بیان ژن تیروگلوبولین را به‌عنوان عامل بروز تیروئید فولیکولار مطرح می‌کنند. در مورد علت بروز تیروئید فولیکولار در جنین‌هایی که در معرض داروهای ضدصرع از جمله گاباپنتین قرار گرفته‌اند مطالعه‌ای انجام نشده است و احتمال دارد گاباپنتین نیز با اثر در بیان این ژن سبب بروز تیروئید فولیکولار شود، که این مطلب نیاز به بررسی بیشتر و دقیق‌تری دارد. یکی دیگر از اثرات تراوتونیک ظاهر شده در نمونه‌های مورد مطالعه، جذب جنین بود. این مساله می‌تواند ناشی از اثرات توکسیسیته دارو باشد.

نتیجه گیری

مطالعه ما نشان داد که دوزهای ۱۵، ۳۰ و ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم گاباپنتین در طی ارگانوژنز نه تنها می‌تواند در موش سبب جذب جنین، کاهش وزن و طول سری-دمی رویان (تاثیر رشد داخل رحمی جنین) گردد، بلکه ناهنجاری‌هایی از جمله خونریزی و تیروئید فولیکولار را نیز سبب می‌شود. بر اساس بررسی‌های انجام شده شاید برای اولین بار گزارشی از اثر این دارو در ایجاد خونریزی گزارش شده باشد، لذا بررسی بیشتر اثرات این دارو و یافتن مکانیزم اثر آن لازمه تحقیقات بیشتری است و پیشنهاد می‌شود این دارو به‌ویژه در خانم‌های باردار با احتیاط و دقت بیشتری مصرف شود.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، به‌خاطر تامین فضا و

- randomized, placebo-controlled study *Neurology* 2003; 61: 1753-1759.
12. Afshar.M, Golalipour.MJ, Hassanpour M. Teratogenic effect of gabapentin on the neural tube and skeletal system development in mice fetuses. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 1384: 15(48):11-17.
13. McLean MJ. Gabapentin.*Epilepsia*. 1995; 36(suppl 2): S73-86.
14. Gerald. G. Briggs, Rogerk Freeman, sumner J. Yaffi. *Drug in Pragnancy andLactation: A reference guide to fetal andneonatal risk*. 5th Ed.USA. LippincottWilliams & Wilkins; 1998; 477-478.
15. Afshar M, Golalipoor MJ, Tamizi A. Teratogenic effects of Gabapentin on neural tube and skeletal development in mice. *Reproductive Toxicology* . 07/2007; 24(1): 66–67.
16. Bastaki SA, Padmanabhan R, Abdolrazzaq YM, Chandranth SI, et al. studies on the teratogenic effect of lamotrigine in mouse fetuse. *Frontier in fetal health (a Global perpective)*. Volume 3, number 11/12, 2001, 295. 2001; 3(11-12):295.
17. Beghi E, Annegers JF. Pergnancy registries in epilepsy. *Epilepsia*. 2001: 42(11): 1422-5.
18. Rahmani F, Delaram M, Forouzandeh N. The teratogenic effects of Lamotrigine on mouse fetus. *J Reprod Inferti*. 2006; 7(1):45-52.
19. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv*. 2002 Jan; 53(1): 39-49.
20. Leppik IE. Antiepileptic drugs in development: prospects for the near future. *Epilepsia*. 1994; 35(suool 4): 29-40.
21. Padmanabhan R, Abdurazzaq YM, Bastaki SM, Shafiulla M, et al. Experimental studies on reproductive toxicologic effects of lamotrigine in mice. *Birth Defects Res Part B Dev Repord Toxicol*. 2003; 68(5): 428-38.
22. Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs*. 1999; 57: 535-544.
23. McDoland SD, Ferguson S, Tam L, Lougheed J, et al. Theprevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003; 25(2): 115-21.
24. Suzan L, Yang W, Gary M. Shaw Periconceptionl nutrient intakes and risks of neural tube defects in California. *Birth Defect Res Aclin Mol Teratol* . 2010 Agust ; 88(8): 670-678
25. Minns RA. Folic acid and neural tube defects. *Spinol cord*. 1998; 34: 460-465.
26. Mark S, Yerby Ms, Kaplan P, Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleveland clinic Journal of Medicine*. 2004; 71(2suppl): 25-37.
27. Biale Y, Lewenthal H .Effect of folic acid supplementation on congenital malformation due to anticonvulsive drugs. *European Journal of obstetrics &Gynecology and Reproductive Biology*. 1984; 18 (4): 211-216.
28. Austin H, Kutscher, Daniel E. Ziskin. Folic acid treatment of a case of prolonged acute gingival hemorrhage. *Oral surgery, Oral Medicine, Oral pathology*. 1950; 3(11) : 1400-1406.
29. Thomson/Micromedex. *Drug information for the health care professional* . Greenwood village.co. 2006; 1 :1561.
30. Papotti M, Negro F, Camey JA, et al. Mixed medullaryfollicularcarcinoma of the thyroid; A morphological, immunohistochemical and in situ hybridization analysisof 11 cases. *Virchows Arch*. 1997; 430: 397-405.

Study of Some Teratogenic Effects of Gabapentin Drug on *NMRI* Mice Embryo

Shiravi AH, Ph.D. *

Department of Biology. Islamic Azad University, Damghan Branch, Damghan, Iran

* Email corresponding author: shiravi738@yahoo.com

Received: 11 Nov. 2012

Accepted: 19 Feb. 2013

Abstract

Aim: The aim of study was designed to determine the created macroscopic abnormalities by Gabapentin during of implantation and organogenesis of fetus.

Material and methods: In this experimental study forty female mice (*NMRI* type) were used. Female pregnant mice were divided in four groups (each one 10) consist of three experimental groups (I, II, III) and one control (received normal saline). Three experimental groups received 15, 30 and 45 mg/kg/day of Gabapentin respectively by intraperitoneally (ip) injection from day 6.5 (GD_{6.5}) to day 14.5 (GD_{14.5}) of pregnancy. Animals were dissected in 18.5 day of pregnancy and their embryos were studied using stereomicroscope from the macroscopical abnormalities. Embryos weight and length were measured and recoded based on CR length. Data were analyzed by T-test, Tukey test and ANOVA using SPSS software.

Results: In all three experimental groups (I, II, III) was observed a significant reduction in comparison with control in body weight and CR length ($P < 0.001$). Also significant increasing was observed in abnormalities appearance such as fetal absorption, organs bleeding and follicular thyroid in comparison with control.

Conclusion: Gabapentin drug is caused fetal absorption, weight and CR length reduction in mice embryo during organogenesis. Also it induces some abnormalities such as hemorrhage and follicular thyroid in embryonic period.

Keywords: Follicular thyroid, Gabapentin, Mice, Teratogenic, Hemorrhage