

مطالعه اثر محافظتی ملاتونین در پیشگیری از آسیب‌های تراتوژونیک

داروی لاموتریزین در مخچه نوزادان موش سوری

سیدسجاد حجازی^{۱*}، سینا عندلیب^۲، علیرضا نورآذر^۳

چکیده

هدف از این مطالعه، بررسی اثر محافظتی ملاتونین در پیشگیری از آسیب‌های تراتوژونیک داروی لاموتریزین در مخچه نوزادان موش سوری بود. موش‌های ماده سوری بعد از جفت‌گیری و مشاهده پلاک واژنی به طور تصادفی در ۵ گروه شاهد، تیمار و تیمار توام قرار گرفته، لاموتریزین و ملاتونین در روزهای ۱۱ و ۱۰، ۹ از آبستنی به طور گاوژ تجویز شدند. نمونه‌ها با رنگ آمیزی عمومی H&E و اختصاصی تانل Tunnel صورت پذیرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌های بدست آمده از نتایج از روش آماری ANOVA و توکی صورت گرفت. در نتایج حاصل از مطالعات میکروسکوپی، شاهد تغییرات بافتی از جمله عدم تکمیل پرزهای مخچه، عدم تشکیل کامل ۳ لایه قشر مخچه، حضور ضایعات نکروزی و پرخونی و حتی وقوع آپوپتوز در گروه‌های تحت مداخله‌ای با لاموتریزین بودند. براساس نتایج به دست آمده، داروی ملاتونین به عنوان آنتی اکسیدان در مقابل رادیکال‌های آزاد ایجاد شده در اثر تجویز لاموتریزین اثر محافظتی دارد. وضعیت تراکم تعداد سلول‌های پورکنز گروه‌های مداخله‌ای در مقایسه با گروه کنترل، شاهد تراکم کم و بروز آپوپتوز بود. این در حالی است که اثر توام ملاتونین در گروه‌های مداخله‌ای اثر محافظتی بر بروز آپوپتوز نداشت. بطور کلی تجویز لاموتریزین، باعث کاهش پارامترهای رشد جنینی و همچنین باعث کاهش پارامترهای کمی بافت مخچه می‌شود. تجویز ملاتونین از شروع دوره آبستنی به میزان قابل توجهی، بر پارامترهای رشد جنینی اثر دارد ولی نقش حفاظتی معنی‌داری در بافت مخچه ندارد.

واژگان کلیدی: تراتوژن، لاموتریزین، ملاتونین، موش سوری
تاریخ دریافت: ۹۲/۹/۱۱ تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۰/۳۰

افزایش می‌باشد. (۱،۲ و ۹). در مطالعاتی که انجام گرفته این دارو از سد خونی جفت عبور می‌کند و بدین صورت باعث تاثیر بر جنین و بروز ناهنجاری می‌شود (۵). داروی لاموتریزین در دوران حاملگی باعث کاهش محتوای پروتئینی کل جنین شده که بدنبال آن کاهش قد و وزن را به همراه دارد (۶). ملاتونین به عنوان مهم ترین ترشح غده اپی فیز، آنتی اکسیدانی بسیار مؤثر و خنثی کننده رادیکال‌های آزاد است. ملاتونین دارای خاصیت آنتی اکسیدانی است، چرا که می تواند فعالیت و یا بروز ژن های آنزیم های آنتی اکسیدان مانند: سوپر اکسید دیسموتاز، گلوتاتیون ردوکتاز و گلوتاتیون پر اکسیداز را تحریک کند. ملاتونین می تواند سمیت و عوارض جانبی داروها را کاهش دهد (۳).

با توجه به اینکه مطالعات موجود در مورد تاثیرات تراتوژنی داروی لاموتریزین بر روی جنین و نوزاد بدنیا آمده ثابت شده است (۹ و ۱۰) در این تحقیق سعی شد که با استفاده از تجویز داروی آنتی اکسیدان ملاتونین در تکامل مخچه نوزادان بدنیا آمده تحت درمان با لاموتریزین، مورد مطالعه قرار گیرد.

مواد و روش کار

تحقیق از نوع تجربی مداخله ای بود. در این تحقیق از ۹۶ سر موش سوری ماده و ۲۴ موش سوری نر بالغ با محدوده وزنی 30 ± 5 گرم خریداری شده از موسسه پاستور استفاده شد. قفس‌ها در محیطی با شرایط کنترل شده با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت محیطی 2 ± 38 درصد، شدت نور در مرکز اتاق 300 لوکس و دوره‌های متوالی ۱۲ ساعته در تاریکی

مقدمه

یکی از مهمترین عوامل ایجاد کننده ناهنجاری‌های مادرزادی استفاده از برخی داروها در دوران بارداری است. از جمله داروهایی که از نظر تراتولوژی مورد توجه قرار گرفته‌اند داروهای ضد صرع (AEDs) می‌باشند. داروی لاموتریزین امروزه یکی از داروهای متداول در درمان صرع و برخی از بیماری‌های روانی محسوب شده و استفاده از آن در حال

۱- دانشکده آزاد اسلامی، واحد تبریز، گروه علوم تشریحی دامپزشکی، تبریز، ایران. Sajjad.hejazi@yahoo.com

۲- گروه فرماکولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران

۳- دانشکده آزاد اسلامی، واحد تبریز، گروه علوم پایه دامپزشکی، تبریز، ایران

آبستنی تعداد نوزادان بدنیا آمده و میزان مرگ و میر و زایمان زودرس در گروه‌های مختلف ثبت شد. بعد از وزن گیری نوزادان توسط ترازوی دیجیتالی با حساسیت ۰/۰۱ میلی‌گرم، طول نوزادان از فرق سر تا انتهای نشیمنگاهی (CRL) با استفاده از کولیس با دقت ۰/۱ mm اندازه گیری و ثبت شد. در ادامه نوزادان در محلول پایدار کننده فرمالین ۱۰٪ جهت تهیه مقاطع بافت شناسی قرار داده شد. در این تحقیق نمونه‌ها با استفاده از رنگ آمیزی‌های عمومی (H&E) جهت بررسی تغییرات ساختار بافتی مخچه و رنگ آمیزی اختصاصی (Tunnel) جهت بررسی القای آپوپتوز و عدم وقوع آن در گروه‌های مداخله مورد بررسی قرار گرفت. آنالیز آماری: میانگین و انحراف استاندارد طول قد و وزن نوزادان، طول سر، عرض سر، وزن مغز، حجم مغز، اپاندیم، بطن‌های جانبی، ضخامت لایه خاکستری مخچه در گروه‌های مختلف با استفاده از روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه ANOVA و توکی توسط نرم افزار آماری SPSS 10 مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج

- نتایج حاصل از مطالعات ماکروسکوپی

در مطالعه ماکروسکوپی نوزادانی که مادران آنها تحت تاثیر داروی لاموتریزین با دوز پایین ۵۰ mg/kg و دوز بالا ۱۰۰ mg/kg قرار گرفته بودند نسبت به گروه شاهد، تغییراتی مشاهده شد که شامل موارد زیر بود:

- اثر لاموتریزین بر طول (CRL) و وزن نوزاد، قدامی - خلفی سر و طول قطر عرضی سر در جدول ۱ آمده است.

- اثر توام لاموتریزین و ملاتونین بر وزن نوزاد، طول قدامی - خلفی نوزاد، طول قدامی - خلفی سر نوزاد و طول قطر عرضی سر نوزاد در جدول ۱ آمده است. نتایج مربوط به مقایسه میانگین حجم مغز، بطن‌های جانبی و اپاندیم در نوزادان موش سوری در گروه‌های مختلف در جدول ۲ آمده است.

نگهداری شد (۷). آب و غذای مناسب (کنسانتره) به اندازه کافی در دسترس حیوانات گذاشته شد. جهت جفت گیری در هنگام عصر هر ۳ موش ماده با یک موش نر در یک قفس قرار داده شد و صبح روز بعد موشها از نظر ایجاد پلاک واژینال بررسی شده و در صورت مشاهده پلاک واژینال از بقیه جدا شدند. تاریخ مشاهده پلاک واژینال از نظر حاملگی روز صفر در نظر گرفته شد. پودر خالص لاموتریزین (India Hetero Drugs limited) از شرکت دارویی باختر بیو شیمی تهیه شد. لاموتریزین خالص به صورت پودر شیری رنگ و نامحلول در آب بوده و یکی از بهترین حلال‌های این دارو اتانول می باشد (۹). لذا جهت انجام تحقیق و انجام تزریق داخل صفاق از اتانول (Merck Germany) ۲۰٪ که حجم آن توسط آب مقطر به ۱ ml ارسیده بود، استفاده شد در این تحقیق از ملاتونین (sigma, USA) با دوز ۱۰ mg/kg به طور داخل صفاقی استفاده شد (۱). جهت حلالیت ملاتونین مطابق Atessahim از اتانول ۱٪ استفاده شد. داروها در روزهای اورگانوژنز دوره آبستنی (روزهای ۱۱ و ۱۰ و ۹) تزریق شدند (۵). در این تحقیق گروه‌ها در قالب ۱ گروه شاهد و ۴ گروه آزمایشی شامل ۱۲ سر موش در هر گروه بود. گروه یک (گروه شاهد): این گروه تنها محلول سالین نرمال را در روزهای ۱۱ و ۱۰ و ۹ از آبستنی دریافت کرد. گروه دوم (گروه مداخله ای یک): شامل موشهای آبستنی بود که در روزهای ۱۱ و ۱۰ و ۹ از آبستنی ۵۰ mg/kg لاموتریزین (۲) به طور گاوژ دریافت کردند. گروه سوم (گروه مداخله ای دو): شامل موش‌هایی بود که در روزهای ۱۱ و ۱۰ و ۹ از آبستنی ۵۰ mg/kg لاموتریزین و ۱۰ mg/kg ملاتونین (۲و۱) از طریق گاوژ دریافت کردند. گروه چهارم (گروه مداخله ای سه): شامل موشهایی بودند که در روزهای ۱۱ و ۱۰ و ۹ از آبستنی ۱۰۰ mg/kg لاموتریزین به طور گاوژ دریافت کردند. گروه پنجم (گروه مداخله ای چهارم) شامل موشهایی بود که در روزهای ۱۱ و ۱۰ و ۹ از آبستنی ۱۰۰ mg/kg لاموتریزین و ۱۰ mg/kg ملاتونین به طور گاوژ دریافت کردند. در پایان دوره

جدول ۱- مقایسه میانگین (g) وزن، طول نوزاد (mm) طول سر (mm) و عرض سر (mm) در نوزادان موش سوری

متغیرها	گروه کنترل	گروه مداخله‌ای اول	گروه مداخله‌ای دوم	گروه مداخله‌ای سوم	گروه مداخله‌ای چهارم
وزن	۱/۷۴±۰/۳ ^a	۱/۱۶±۰/۵ ^{ab}	۱/۳±۰/۲ ^b	۰/۹±۰/۸ ^{ab}	۱/۱۵±۰/۳ ^b
طول نوزاد	۲۸/۲±۰/۳ ^a	۲۱/۳۵±۱/۷۵ ^{ab}	۲۳/۲±۰/۲ ^b	۱۹±۰/۳ ^{ab}	۲۱/۱±۰/۳ ^b
طول سر	۱۰/۳±۰/۹ ^a	۰/۷±۰/۶ ^{ab}	۰/۸±۰/۲ ^b	۰/۶۵±۰/۳ ^{ab}	۰/۸±۰/۳ ^b
عرض سر	۵/۳±۰/۱ ^a	۳/۵±۰/۲ ^{ab}	۳/۸±۰/۹ ^b	۲/۸±۰/۹ ^{ab}	۳/۴±۰/۲ ^b

حروف غیر مشابه در هر ستون افقی دال بر اختلاف معنی دار است (P< 0/05), Mean±SD

جدول ۲- مقایسه میانگین حجم مغز، بطن‌های جانبی و اپاندیم در نوزادان موش سوری

متغیرها	گروه کنترل	گروه مداخله‌ای اول	گروه مداخله‌ای دوم	گروه مداخله‌ای سوم	گروه مداخله‌ای چهارم
حجم مغز	۰/۱۴±۰/۳ ^a	۰/۱۲±۰/۹ ^{ab}	۰/۱۳±۰/۸ ^b	۰/۱۱±۰/۸ ^{ab}	۰/۱۲±۰/۵ ^b
بطن‌های جانبی	۸۸±۱/۵۳ ^a	۸۰±۰/۴۴ ^{ab}	۸۲±۰/۳۲ ^b	۷۵±۰/۹۱ ^{ab}	۷۸±۰/۸۲ ^b
اپاندیم	۳۰۵/۵±۰/۷۴۵ ^a	۲۸۵±۰/۸۲۲ ^{ab}	۲۹۵±۰/۹۲۱ ^b	۲۷۰±۰/۲۳۱ ^{ab}	۲۸۰±۰/۳۵۷ ^b

حروف غیر مشابه در هر ستون افقی دال بر اختلاف معنی دار است (P< 0/05), Mean±SD

نتایج حاصل از مطالعات میکروسکوپی در مطالعه میکروسکوپی نوزادانی که مادران آنها تحت تاثیر داروی لاموتریزین با دوز پایین ۵۰ mg/kg و دوز بالا ۱۰۰ mg/kg قرار گرفته بودند نسبت به گروه شاهد، تغییراتی مشاهده شد.

تغییرات قابل توجهی نسبت به گروه‌های لاموتریزین دیده نشد (نگاره ۱، ۲، ۳، ۴). تراکم تعداد سلول‌های پورکنز در گروه‌های تحت تاثیر با لاموتریزین به طرز محسوسی قابل مشاهده بود (نگاره ۵).

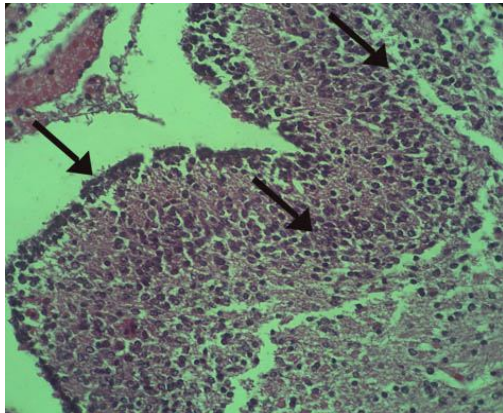
در مشاهدات انجام شده از ساختار بطن چهارم پیرامون مخچه

گروه کنترل، بافت شبکه کوروئیدی به طور کامل گسترش یافته بود و سلول‌های پوششی کوروئیدی وضعیت نرمال داشت. در گروه لاموتریزین دوز پایین و دوز بالا ساختار شبکه کوروئیدی بطن چهارم پر خون دیده شد و سلول‌های پوششی کوروئیدی به دلیل تظاهرات نکروتیک، یکپارچگی خود را از دست داده و بافت کوروئیدی از هم گسیخته دیده شد. واریزه‌های نکروتیک همراه نشت فیبرین بدنال آسیب مویرگهای شبکه کوروئیدی در فضای بطن چهارم به وضوح قابل رویت بود. در گروه‌هایی که ملاتونین بطور تواما با

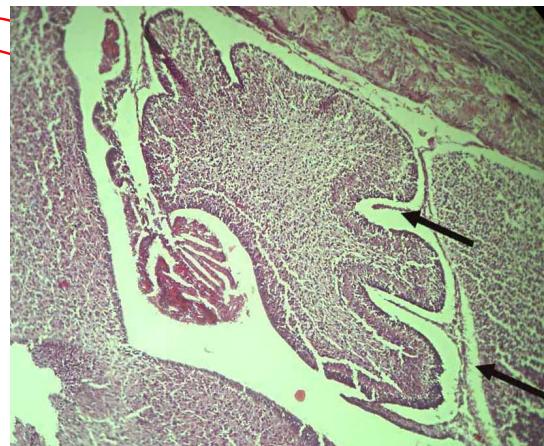
براساس مشاهدات میکروسکوپی از رشد اولیه مخچه در نوزادان گروه کنترل، سه لایه سلولی قشر مخچه قابل رؤیت و تفکیک از همدیگر بودند. مخچه به فرم اولیه برگی شکل بود و گسترش نرم شامه پیرامون مخچه دیده شد. در گروه لاموتریزین دوز پایین و دوز بالا، لایه‌های سلولی مولکولر، پورکنز و گرانولر در مقایسه با گروه کنترل از نظم بافتی برخوردار نبوده و بهم ریخته بنظر رسید. بطوریکه مخچه فاقد فرم برگی شکل بوده و چین‌های اولیه را نداشته و به شکل کاملاً ابتدائی دیده شد. در گروه‌هایی که ملاتونین بطور تواما استفاده شده بود

لاموتریزین استفاده شده بود تغییرات قابل توجهی نسبت به گروه‌های لاموتریزین دیده نشد و با وضعیت گروه نرمال اختلاف داشت (نگاره ۵).

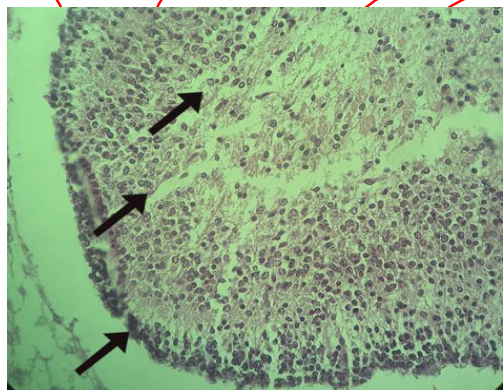
وقوع آپوپتوز در سلول‌های نوروگلیای ماده سفید مغز از دیگر مشاهدات گروه‌های مداخله‌ای در مقایسه با گروه کنترل بود. آپوپتوز با افزایش ائوزینوفیلی سیتوپلاسم، متراکم شدن و قطعه قطعه شدن کروماتین هسته و در نهایت تشکیل اجسام آپوپتوزی قابل رویت بود. در گروه مداخله‌ای توام ملاتونین و لاموتریزین وقوع آپوپتوز دیده نشد (نگاره ۷).



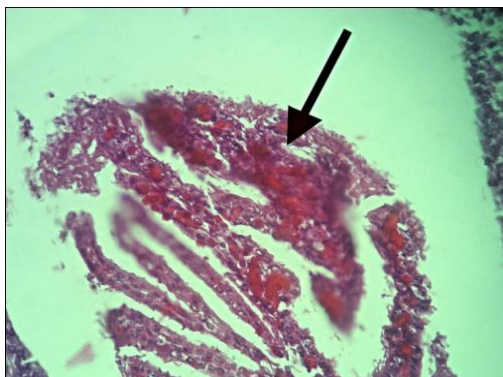
نگاره ۳- نمای میکروسکوپی از تکامل سه لایه مولکولر، پورکنژ و گرانولر بخش قشر بافت مخچه از گروه شاهد (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی * ۴۰۰)



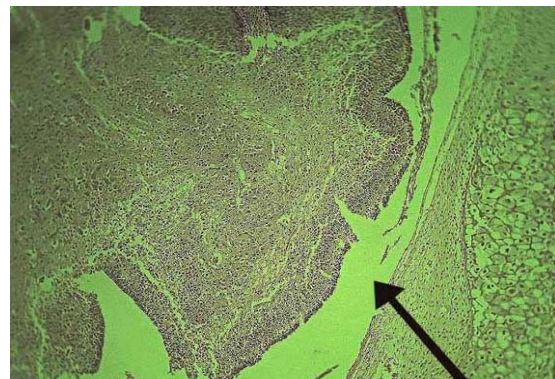
نگاره ۱- نمای میکروسکوپی از تکامل چین و شکنج بخش قشر بافت مخچه و وضعیت نرمال پرده منژ از گروه کنترل (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی * ۱۰۰)



نگاره ۴- نمای میکروسکوپی از پراکندگی کم، سه لایه مولیکولر، پورکنژ و گرانولر بخش قشر بافت مخچه از گروه توام ملاتونین + لاموتریزین (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی * ۴۰۰)



نگاره ۵- نمای میکروسکوپی از شبکه کورونیدی بطن چهارم مغز از گروه لاموتریزین، پرخونی و تظاهرات نکروتیک (فلش سیاه) (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی * ۶۰۰)

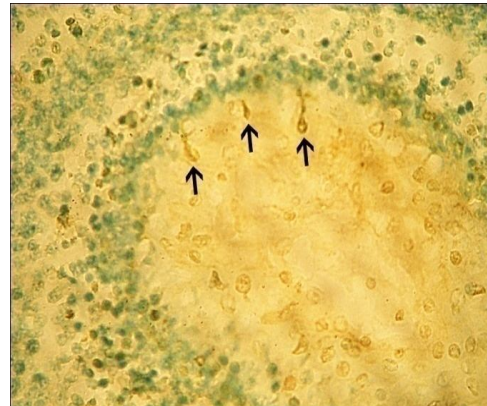


نگاره ۲- نمای میکروسکوپی از تکامل ناقص چین و شکنج بخش قشر بافت مخچه و وضعیت بهم ریخته پرده منژ از گروه مداخله‌ای لاموتریزین (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی * ۱۰۰)

ساختار مخچه‌ای در مدل‌های تجربی دوران آبستنی، التهاب جنینی، ایسکمی مغزی و مطالعات پیش از تولد، مورد بررسی قرار می‌گیرند. در این مطالعه نیز براساس مشاهدات انجام‌شده، توصیفات مداخله‌ای نشان داد که ساختار مخچه از دوران اورگانوژنز تا اواخر آبستنی به طور معنی‌داری مستعد آسیب‌های غیرقابل برگشت مخچه‌ای می‌باشد. بطوریکه این آسیب‌ها در دوران داخل رحمی یا زمان تولد ممکن است در روان و آسیب‌های دوران رشد بعد از تولد آشکار شوند. از جمله ترکیبات شیمیایی تراتوژن که تحقیقات زیادی پیرامون آن به انجام رسیده است داروهای ضدصرع است (۴).

براساس نتایج به دست آمده از مورفومتری پارامترهای رشد جنینی، اثر داروی لاموتریزین باعث کاهش معنی‌داری در وزن نوزادان گروه تیمار نسبت به گروه تیمار توام و گروه شاهد داشت و همچنین در بین دو گروه تیمار توام و شاهد اختلاف معنی‌داری دیده نشد. چنین به نظر می‌رسد که داروی ملاتونین اثر محافظتی در پارامتر وزن نوزاد تحت درمان با لاموتریزین است. اثر داروی لاموتریزین باعث کاهش معنی‌داری در طول درازا، طول سر و عرض سر نوزادان گروه تیمار نسبت به گروه‌های تیمار توام و شاهد داشت. درحالی‌که بین گروه‌های تیمار توام و شاهد اختلاف دیده نشد. چنین بنظر می‌رسد که

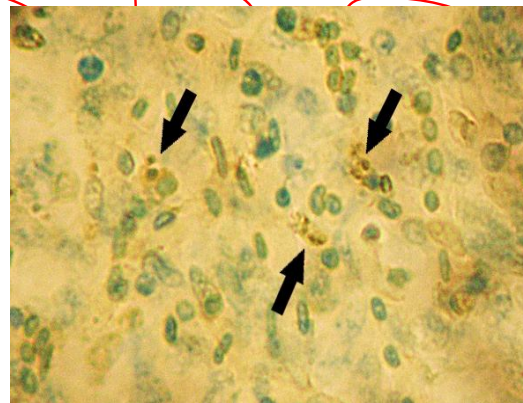
داروی ملاتونین اثر محافظتی بر طول درازای نوزادان تحت درمان با لاموتریزین دارد. داروی لاموتریزین باعث کاهش معنی‌داری در وزن و حجم مغز نوزادان بدنیا آمده در گروه تیمار نسبت به گروه‌های تیمار توام و شاهد شد. درحالی‌که بین گروه‌های تیمار توام و شاهد اختلاف معنی‌داری دیده نشد. چنین به نظر می‌رسد که داروی ملاتونین باعث افزایش وزن و حجم مغز نوزاد تحت درمان لاموتریزین می‌شود. بین گروه‌های تیمار توام و شاهد هم نیز اختلاف معنی‌داری دیده



نگاره ۶- نمای میکروسکوپی پراکندگی کم سلول‌های پورکنز قشر بافت مخچه

از گروه لاموتریزین (فلش سیاه)

رنگ آمیزی اختصاصی نائل، (درشت نمای ۴۰× TUNEL)



نگاره ۷- نمای میکروسکوپی از وقوع آپوپتوز در سلول‌های نوروگلیای بافت

مغز از گروه لاموتریزین (فلش سیاه) با رنگ آمیزی اختصاصی نائل، (درشت

نمایی ۱۶۰× TUNEL).

بحث

تحقیقات نشان می‌دهند که اکثر نوروها در اواسط دوره بارداری ساخته می‌شوند و بعد شروع به مهاجرت کرده و به مکانهای نهایی می‌رسند. از آنجا که رشد نورونی حتی در انسانها در طی مدت زمان قبل از تولد رخ می‌دهد، اما در مخچه حتی بعد از تولد هم ادامه می‌یابد. پس مخچه و محور مغزی - نخاعی، حساس‌ترین مهاجرت نورونها و تمایز سلولی به طور همزمان صورت می‌گیرند. اگرچه کار تمایز سلولی حتی در انسانها کاملاً تا مرحله بعد از تولد نیز ادامه پیدا می‌کند (۱۰). اغلب صدمات

تقدیر و سپاسگزاری

از حوزه معاونت پژوهش و فناوری کمال تشکر را داشته بطوریکه این مقاله از طرح تحقیقاتی که با بودجه پژوهشی و حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز به انجام رسیده است استخراج شده است.

REFERENCES

- 1-Atęşahin, A., Sahna, E., Türk, G., Ceribaşı, A.O., Yilmaz, S., Yüce, A. (2006): Chemoprotective effect of melatonin against cisplatin-induced testicular toxicity in rats. *J. Pineal Res.* 41(1):21-7.
- 2-Bastaki, S.A.M., Padmanabhan, R., Abdulrazzaq, Y.M., Chandranth, S.I., Shafiul, M. (2001): Studies on the teratogenic effect of lamotrigine in mouse fetuse. *Fron. Infetal. Heal.* 3(11-12):295.
- 3-Carlson, B.M. (2004): Human embryology and developmental biology. 3rded., Mosby. 412-419.
- 4-Kemper, T.L., Bauman M. (1998): Neuropathology of infantile autism. *J. Neuropathol Exp Neurol.* 57:645-652.
- 5-Kern, J.K. (2003): Purkinje cell vulnerability and autism: a possible etiological connection. *Bra. Develop.* 25: 377-382.
- 6-Lewis-Johnes, D.I., Kerrigan, D.D. (1985): A modified johnsen's count for evaluation of spermatogenesis in the rat. *IRCS. Med. Sci.* 13: 510-11.
- 7-Mohanty, C., Shah, N., Dhungel, Sh., Das, B.K. (2011): Effect of lamotrigine on fetal rat brain. *Peo. J. Scien. Res.* 4(2): 5-7.
- 8-Necchi, D., Scherini, E. (2002): The malformation of the cerebellar fissura prima: A tool for studying histogenetic processes. *Cerebellum.* 1:137-142

شد. در مطالعه‌ای که توسط Necchi و همکاران (۲۰۰۲) بر وقوع ناهنجاری در روند تکامل بافتی مغز انجام شده بود، اینگونه بیان شده است که، مداخله داروهای ضدفعالیت میتوزی ویا اشعه X در نوزادان موش، اولین صدمات را در لایه نرم شامه پرده منژ ایجاد می نماید (۸). در مطالعه حاضر نیز براساس مشاهدات انجام شده صدمات ناشی از داروی لاموتریزین بر نوزادان گروه مداخله‌ای، شامل پرخونی لایه نرم شامه بود. مطالعاتی که توسط Kemper (۱۹۹۸) و Kern (۲۰۰۳) در زمینه نوروپاتولوژی انجام گردیده اشاره بر این نکته دارد که درصد بالایی از آسیب‌های ساختار پورکنژ مخچه در کاهش در تعداد و گاه در اندازه سلول‌های پورکنژ مخچه می‌باشد (۵ و ۴). در مطالعه حاضر نیز وضعیت تراکم سلول‌های پورکنژ گروه‌های مداخله‌ای در مقایسه با گروه کنترل بیان شد، که حاکی از اثر کاهش بر فعالیت میتوزی سلول پورکنژ داشته و در نتیجه شاهد تراکم کمی در این گروه‌ها بودیم. این در حالی است که اثر توام ملاتونین در گروه‌های مداخله‌ای اثر محافظتی بر بروز آپوپتوز نداشت. به طور خلاصه نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز لاموتریزین، باعث تغییر در پارامترهای رشد جنینی و همچنین پارامترهای کمی بافت مغز می شود. تجویز ملاتونین از شروع دوره آبستنی به میزان قابل توجهی، بر رشد پارامترهای کمی جنینی دارد ولی نقش حفاظتی معنی داری در بافت مخچه و صفات تغییرات پاتولوژیکی بافت مخچه ندارد. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که ملاتونین ممکن است نقش مفید و مهمی برای کاربردهای بالینی اختلالات کارکردی مغز به دنبال مصرف داروهای ضدصرع داشته باشد.

- 9-Nulman, I., Laslo D., Koren G. (1999): Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs*. 7:535-544.
- 10-Pat, L. (1998): Prenatal effects of drugs of abuse on brain development. *Drug Alcohol Dependence*. 51: 109-125.
- 11-Sadler, T.W. (2004): *Langman's Medical Embryology*. 9thed., Lippincott. 319-343.

JCP

JCP