

## بررسی اثر تجویز اسید والپریک در دوران حاملگی بر القاء نقص Syringomyelia در جنین موشهای بزرگ آزمایشگاهی

دکتر محمدرضا نیکروش\*، دکتر مهدی جلالی\*

### چکیده:

اسید والپریک (والپرات سدیم) بعنوان یک داروی ضد صرع و ضد تشنج شناخته می شود، اثرات تراتوژنیک آن بر روی نورو اپیتلیوم لوله عصبی موضوعی است که از مدتها قبل مورد توجه قرار گرفته است. علاوه بر این شواهدی در مورد بروز نقایص اسکلت محوری (ستون مهره ها) و نقایص اندامهای حرکتی نیز در بعضی از پژوهشها ارائه گردیده است. بنابراین با توجه به اینکه تجویز اسید والپریک در اوایل دوران بارداری ممکن است تکامل لوله عصبی و بافت های مجاور آن را در جنین تحت تاثیر قرار دهد، در این مطالعه سعی گردیده است تغییرات تکاملی لوله عصبی ونوتوکورد در جنینهایی که مادرانشان تحت تاثیر این دارو قرار گرفته اند مورد بررسی قرار گیرد.

برای این منظور رت هایی از نژاد ویستار به عنوان گروه تجربی در نظر گرفته شد و در روز ۹ حاملگی در دو نوبت صبح و شب (به فاصله ۱۲ ساعت) از طریق Animal feeding مورد تجویز مقدار ۶۰۰ mg/kg اسید والپریک قرار گرفتند، در گروه دیگری از رت های حامله به عنوان گروه کنترل، مشابه این عمل با تجویز ۰/۳ میلی لیتر سرم فیزیولوژی صورت پذیرفت. سپس در روز ۲۰ حاملگی، جنینها جمع آوری شده و پس از بررسی ناهنجاری های ظاهری مورد آماده سازی بافتی و مطالعه میکروسکوپی قرار گرفتند.

در بررسی نتایج بدست آمده مشخص گردید که علاوه بر نقایص مادر زادی مشخصی (از قبیل نقایص اسکلت محوری و اسپینا بیفیدا) که تاکنون در مورد تاثیر اسید والپریک گزارش گردیده است، ناهنجاری نادر و بی سابقه ای تحت عنوان Syringomyelia به چشم خورد که به ایجاد حفره های غیر طبیعی وسیعی در ماده عصبی نخاع ناحیه گردنی و سینه ای منجر شده و همچنین تمایز نوتوکورد نیز در این سطوح با اختلال مواجه گردیده بود. کیست هایی که در مناطق یاد شده پدید آمده بودند به واسطه لایه های متراکمی از سلولهای گلیال احاطه گردیده بود. علاوه بر این، نوعی آتروفی ماده خاکستری و ماده سفید در مجاورت این کیست ها به چشم می خورد که بافت عصبی نخاع را در این مناطق دستخوش تغییر نموده بود.

یافته های حاصل را چنانچه به انسان تعمیم دهیم می توان چنین نتیجه گرفت که بین تجویز اسید والپریک به مادران حامله و خطر پیدایش نقایص شدید تکاملی نظیر آنچه که به عنوان نقص نادر Syringomyelia در این مطالعه دیده شد رابطه ای قوی وجود دارد.

کلید واژه ها: اسید والپریک/ تراتوژن ها/ ناهنجاریها/ سیرنگومیلی/ موش

### مقدمه:

میلومنگوسل و اسپینا بیفیدا مجموعه ای از نقایص هستند که به واسطه تکامل غیر طبیعی لوله عصبی بروز می نمایند. آمار منتشر شده در این زمینه نشان می دهد

ناهنجاریهای سیستم عصبی مرکزی از قبیل آنانسفالی، اگزانسفالی، آنسفالوسل، منگوسل،

\* دانشیار گروه آناتومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

اسپینا بیفیدا همراه می شود و در عین حال زمینه بروز تومورهای ثانویه نخاع را نیز فراهم می نماید (۲۴)، چنین تاثیری دور از ذهن نیست. این احتمال نیز مردود دانسته نشده است که پیدایش بعضی از تومورهای نخاعی از قبیل Ependymoma، Pilocytic astrocytoma و Hemangioblastoma اغلب دارای منشاء تراتوژنیک هستند و این در حالی است که اینگونه تومورها نیز به سهم خود میتوانند به پیدایش Syringomyelia منجر شوند (۲۶-۲۴). در این حالت حفرات ایجاد شده در ماده عصبی نخاع ممکن است بخش کیستیک این تومورها باشد زیرا اینگونه تومورها اساساً میل به ایجاد کیست از خود نشان میدهند. در هر صورت زمینه پیدایش ناهنجاریهای لوله عصبی هر چه که باشد در این میان نقش تراتوژنها را نمیتوان نادیده گرفت. به عبارت دیگر باید اذعان داشت که تراتوژنهایی از قبیل اسید والپروئیک که بصورت انتخابی بر تکامل جنینی تاثیر می گذارند میتوانند به بروز نقایص تکاملی سیستم عصبی منجر شوند و ناهنجاریهای متفاوتی از جمله Syringomyelia را که تا کنون در رابطه با این تراتوژن گزارش نگردیده است به دنبال داشته باشند.

بهمن منظور این مطالعه با هدف تعیین اثر تجویز اسید والپروئیک در دوران حاملگی بر القاء نقص Syringomyelia در جنین موشهای بزرگ آزمایشگاهی انجام گرفت.

### روش کار:

برای این مطالعه از ۱۲ رت باکره نژاد ویستار استفاده شد که پس از آمیزش و تعیین روز صفر حاملگی بطور تصادفی به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند. با توجه به اینکه حدوداً روز نهم جنینی در رت به عنوان زمان بحرانی تکامل لوله عصبی محسوب می شود (۲۷)، رت های گروه تجربی در روز ۹ حاملگی در دو نوبت صبح و شب (به فاصله ۱۲ ساعت)، در هر نوبت مقدار ۶۰۰ mg/kg اسید والپروئیک (ساخت شرکت داروسازی Labaz فرانسه) به صورت Animal feeding دریافت نمودند و این عمل در نمونه های کنترل با تجویز ۰/۳ میلی لیتر سرم فیزیولوژی در ساعت های مقرر انجام پذیرفت (۲۷). سپس به منظور بررسی ناهنجاریهای پدید آمده در اسکلت محوری (ستون مهره ها) و همچنین نقایص احتمالی لوله عصبی، رتهای حامله در روز ۲۰ حاملگی، تحت بیهوشی عمیق سزارین شده و پس از شکافتن شاخه های رحم،

که این گونه نقایص بخش عمده ای از ناهنجاریهای جنینی را به خود اختصاص می دهند و در اغلب موارد به مرگ جنینها منتهی می شوند (۴-۱). از سوی دیگر اگر چه علل پیدایش نقایص لوله عصبی موضوعی است که تا کنون به درستی مشخص نشده است اما بسیاری از محققین بر این عقیده اند که بسیاری از عوامل می توانند بر تکامل لوله عصبی تاثیر بگذارند که از آنجمله می توان به تاثیر تراتوژن ها اشاره نمود (۵،۶). در این رابطه مواد شیمیایی مختلف و بسیاری از داروها از این قاعده مستثنی نیستند. از میان این ترکیبات به اثرات ناهنجاری زایی اسید والپروئیک به عنوان یک داروی ضد تشنج و ضد صرع اشاره گردیده و بر اساس گزارشات موجود اثرات تراتوژنیک آن در انسان به اثبات رسیده است (۹-۷). گزارشات کلینیکی بر این موضوع دلالت دارد که تجویز این دارو در اوایل حاملگی می تواند به نقایص اسکلتی، ناهنجاریهای قلبی عروقی، ادراری تناسلی، کرانیوفاسیال، شکل گیری غیر طبیعی اندامهای حرکتی و اسپینا بیفیدا منجر شود که نقایص لوله عصبی ۱ تا ۲ درصد این ناهنجاریها را به خود اختصاص می دهد (۱۵-۱۰). در چنین شرایطی بسته نشدن لوله عصبی در بخش میانی یا نواحی نوروپور قدامی یا خلفی به بروز پدیده های تکامل غیر طبیعی در مغز و نخاع منجر می شود و نقایصی از قبیل آنچه که گفته شد در سیستم عصبی مرکزی بروز می نماید. در این رابطه گزارش شده است که ناهنجاریهای لوله عصبی در نوزادانی که مادران آنها در اوایل حاملگی اسید والپروئیک دریافت نموده اند نسبت به افراد معمولی ۲۰ برابر بیشتر است (۱۶). اثرات تجویز اسید والپروئیک به عنوان یک تراتوژن مؤثر بر روی حیوانات نیز چه بصورت In vivo و چه به شکل In vitro نیز در ارتباط با پیدایش نقایص سیستم عصبی به اثبات رسیده است (۱۹-۱۷). در این رابطه مشخص شده است که این دارو می تواند به نقایصی از قبیل میکروسفالی و باز ماندن لوله عصبی در ناحیه سر یا در طول کانال نخاعی منجر شود (۲۲-۲۰).

Syringomyelia نیز بعنوان یک ضایعه کیستیک نخاعی یکی از نقایص نادر لوله عصبی با منشاء ناشناخته است که تاثیر تراتوژنها بر بروز آن مردود دانسته نشده است (۲۳). در این رابطه اگرچه گزارش مستندی در ارتباط با تاثیر اسید والپروئیک بر پیدایش آن در انسان در دست نیست اما به اعتبار اینکه این نقص تکاملی در بسیاری از موارد با

تکامل مهره ها صورت نگرفته و قوس بعضی از مهره ها تشکیل نگردیده (اسپینا بیفیدا) و ماده عصبی نخاع فقط بوسیله لایه ای از پوست پوشیده شده است (تصویر b-۱).



تصویر 1a: برش عرضی مربوط به یک جنین کنترل که قوس مهره در آن به صورت کامل مشاهده می شود.



تصویر 1b: برش عرضی مربوط به یک نمونه تجربی با ضایعه اسپینا بیفیدا که اثری از لامینا ها و تشکیل قوس مهره ای دیده نمی شود (پیکانهای نشانه) و ماده عصبی نخاع فقط بواسطه لایه نازکی از پوست با محیط فاصله دارد. علاوه بر این، بقیه ضامم مهره نیز نسبت به نمونه کنترل با تاخیر در تکامل مواجه است.

بررسی برشهای که در جهت ساژیتال انجام گرفته بود نیز مشخص نمود که در مقاطع نخاعی بعضی از نمونه های

جنین های موجود در آنها خارج شده و برای معاینات بعدی به داخل شیشه های کد گذاری شده محتوی فیکساتور (فرمالین ۱۰٪) منتقل شدند. به منظور مطالعات بافت شناسی ساختمانهای محوری جنینها، از آنها بلوکهای پارافینی تهیه شد. سپس از نمونه های مورد نظر برشهایی از پارامدین تا مدین در جهت ساژیتال و همچنین برشهای ترانسورس تهیه گردید و با استفاده از هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شدند تا وضعیت شکل گیری لوله عصبی و مهره ها مورد مطالعه میکروسکوپی قرار گیرد. در آخرین مرحله با استفاده از میکروسکوپ دوربین دار از برشهای حاوی نمونه های غیر متعارف عکس برداری به عمل آمد.

### نتایج:

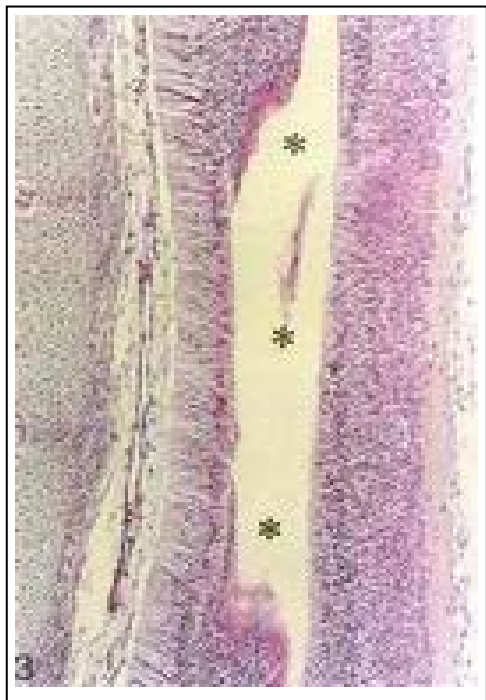
الف - مشاهدات میکروسکوپی: بررسی مربوط به تعداد جنین ها حکایت از این داشت که تعداد جنین ها در گروه تجربی نسبت به کنترل به شکل چشمگیری کاهش نشان می دهد (۴۸ جنین تجربی در مقابل ۶۱ جنین کنترل) که در مقایسه آماری اختلاف آنها کاملاً معنی دار بود ( $p < 0.001$ ) (جدول ۱).

جدول ۱: نتایج ناهنجاری های حاصل از دو نوبت تجویز ۶۰۰mg/kg اسید والپروئیک در گروه تجربی و مقایسه آن با گروه کنترل (در مقایسه هریک از ناهنجاریها تفاوت بین گروهی عبارت از  $p < 0.001$  و در مقایسه تعداد جنینها نسبت به همدیگر،  $p < 0.001$  است).

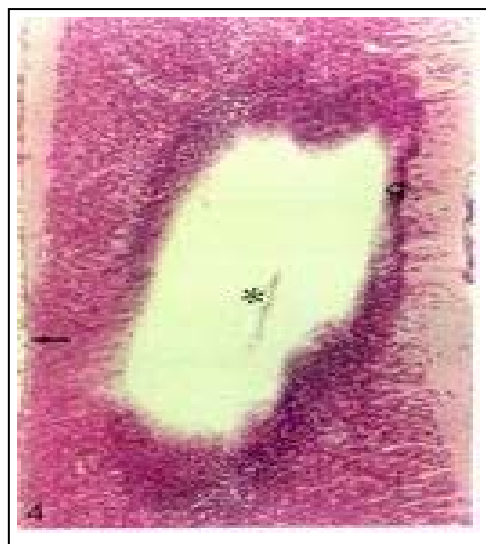
گروه	تعداد مادران	تعداد جنینها	اسپینا بیفیدا(٪)	تاخیر در تمایز نوتوکور(٪)	Syringomyelia (٪)
کنترل	۶	۶۱	۰	۰	۰
تجربی	۶	۴۸	۹/۸	۱۲/۶	۶/۲

مطالعه ظاهری مربوط به ستون مهره ها و همچنین برشهای بدست آمده از نمونه هایی که دچار نقص اسکلت محوری بودند نیز بیانگر این موضوع است که ۹/۸٪ جنینهای تجربی دارای درجات متفاوتی از نقایص تکامل مهره ای و اسپینا بیفیدا بودند در حالیکه (مطابق نتایج مندرج در جدول ۱) در نمونه های کنترل شواهدی از اینگونه نقایص مشاهده نگردید (در مقایسه بین گروهی  $p < 0.0001$ ).

ب- مشاهدات میکروسکوپی: بررسی مقاطع میکروسکوپی مربوط به نمونه های تجربی نشان داد که در بعضی از آنان

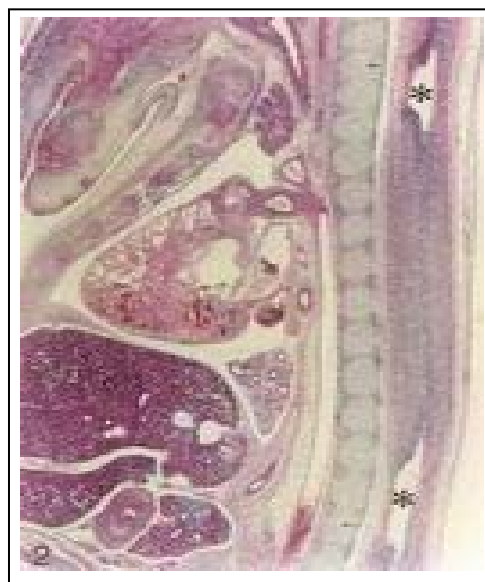


تصویر ۳: کیست نخاعی ناحیهٔ سینه ای (ستاره ها) مربوط به تصویر شمارهٔ ۲ با درشتنمایی بیشتر که گسترش کیست آن را به داخل مادهٔ خاکستری و همچنین مادهٔ سفید نخاع نشان می دهد. در این تصویر همانگونه که مشاهده می شود بخش قابل توجهی از مادهٔ عصبی در این ناحیه از دست رفته است.



تصویر ۴: نمونهٔ یک کیست نخاعی مربوط به ناهنجاری Syringomyelia که علاوه بر از دست رفتن بخش عمده ای از مادهٔ خاکستری در این ناحیه، مادهٔ سفید نیز (پیکانهای نشانه) از میان رفته است. علاوه بر این سلولهای احاطه کنندهٔ کیست بصورت طبقات سلولی چند لایهٔ متراکم آن را از بقیهٔ بافت نخاع مجزا نموده و به آن حالت کیستیک داده اند. همانگونه که در تصویر دیده می شود، ضخامت این طبقات در بخش سری و دمی نسبت به بخش پشتی و شکمی کیست به مراتب افزایش بیشتری نشان می دهد.

تجربی حفرات اتساع یافته ای وجود دارد که بعضی از آنها فقط در سگمانهای نخاع گردنی و برخی دیگر هم در نخاع گردنی و هم در نخاع توراسیک بصورت کیست های جداگانه ای یافت می شوند (تصاویر ۲ تا ۵). در این حالت در بعضی از نمونه ها، بخش هایی از مادهٔ خاکستری و سفید نخاع در مجاورت کیست ها از بین رفته و جدار کیست بوسیلهٔ لایه های چند گانهٔ سلولی متراکمی احاطه گردیده است. پیشروی این کیستها علاوه بر اینکه که در دو جهت سری و دمی گسترش یافته است به سمت مادهٔ سفید بخش شکمی نخاع نیز متمایل شده تا آنجا که مادهٔ سفید را در این نواحی تحت تاثیر قرار داده است (تصاویر ۴ و ۵). در این برش ها همچنین مشخص گردید که با ایجاد کیست و کاسته شدن از مادهٔ عصبی، قطر نخاع در این مناطق کاهش یافته و بر وسعت فضای ساب آراکنوئید افزوده شده است (تصویر ۲). علاوه بر این، با مطالعهٔ ستون مهره ها مشخص شد که در شکل گیری جسم مهره هایی که در محاذات کیست های نخاعی قرار دارند نوعی تاخیر در تکامل وجود دارد بگونه ای که در اینگونه مناطق هنوز بقایای نوتوکورد در بخش مرکزی جسم مهره ها باقیمانده و تکامل آن ها را با اشکال مواجه نموده است.



تصویر ۲: قطع ساژیتال میانی مربوط به یک نمونهٔ تجربی مبتلا به Syringomyelia که دو کیست نخاعی جداگانه در نخاع ناحیهٔ گردنی و پشتی (ستاره ها) مشخص شده است. همانگونه که در تصویر پیداست بقایای نوتوکورد همسطح این کیست ها (پیکانهای نشانه) به وضوح دیده می شود و شکل گیری جسم مهره ها و دیسک های بین مهره ای در این نقاط دچار اختلال گردیده است.

از کانال مرکزی در مادهٔ عصبی نخاع شروع به ظاهر شدن می کنند و حد اقل در بدو پیدایش ارتباطی با کانال مرکزی ندارند (۳۵،۳۶).

بر اساس نظریات دیگری فقط در ۴۲٪ موارد، پیدایش Syringomyelia مربوط به رشد اکتویپیک تونسیل‌های مخچه است، در حدود ۲۸٪ بدنبال تروماهای سیستم عصبی، حدود ۱۵٪ همراه با نئوپلاسم های سیستم عصبی مرکزی و در حدود ۱۵٪ باقیمانده با منشاء ناشناخته تقسیم بندی گردیده است (۲۳،۲۶). در این راستا عوامل دیگری نیز در بروز اینگونه کیست ها دخیل دانسته شده اند که از آن جمله می توان به فاکتورهای نوروزنیک اشاره نمود (۳۷).

به هر حال در بررسی تکامل طبیعی نخاع نمی توان منکر این واقعیت شد که تشکیل لوله عصبی و تکامل آن به مغز و نخاع و ایجاد ارتباطات عصبی با سایر نقاط بدن یکی از موارد بسیار پیچیده دوران تکامل جنینی است. در جریان این فرایندها، القاء لوله عصبی و تداوم تمایزات آن توسط بافتهای مجاور انجام می پذیرد (۳۱-۲۸) و خود نیز متقابلاً بر روی این بافتهای اثرات تکاملی مؤثر و تعیین کننده ای دارد (۴۳،۴۲). از جمله این بافتهای می توان از مزانشیم تشکیل دهنده اسکروتوم و زائیده نوتوکورد نام برد که هریک از آنان در طی مراحل اولیه دوران جنینی (Embryonic period) با لوله عصبی در حال تکامل میان کنشهای متفاوتی دارند (۴۵،۴۴،۴۱). همچنین این مسئله را نیز باید در نظر داشت که الگوی تکامل لولهٔ عصبی و سومایتهادر مهره داران بوسیلهٔ سیگنالهایی کنترل می شود که در بخش شکمی، صفحهٔ عصبی (Floor plate) و نوتوکورد و در بخش پشتی، اکتودرم سطحی و صفحهٔ سقفی (Roof plate) منشاء آن هستند (۵۰-۴۶). از طرف دیگر سیگنال های طرفی داخلی اولیه بوسیلهٔ ژنهایی کنترل می شوند که مسئول تمایز نورونهای حرکتی و انواع تیپهای سلولی بخش و نترال لولهٔ عصبی به حساب می آیند (۵۱). سیگنالهای پشتی لولهٔ عصبی نیز می توانند به بیان ژنهایی منجر شوند که تشکیلات ستیغ عصبی و ظهور تیپ های نورونی بخش پشتی لولهٔ عصبی را رهبری می کند (۵۲).

علی رغم همهٔ پژوهش های انجام شده، در رابطه با سیگنالهای پشتی و شکمی و نقش آنها در اوایل شکل گیری و مورفوژنز لولهٔ عصبی هنوز دامنهٔ مطالعات انجام شده در این زمینه اندک است و بسیاری از پرسشها در رابطه با تکامل طبیعی و غیر طبیعی مناطق مختلف حسی



تصویر ۵: نمای یک کیست مربوط به یک نمونهٔ تجربی که بخش عمدهٔ مادهٔ خاکستری در این منطقه از میان رفته است. در بخشی از دیوارهٔ کیست (در جهت پیکانهای کوتاه)، تودهٔ سلولی متراکم و در عین حال با مرز بندی نامشخص در مادهٔ سفید پیشروی نموده تا آنجا که مادهٔ سفید را در این ناحیه از میان برده است. در سمت مقابل اگرچه مادهٔ سفید از میان نرفته است اما مهاجرت سلولهای پراکندهٔ فراوانی با ماهیت غیرعصبی در ضخامت مادهٔ سفید دیده می شود (پیکانهای نازک) که اکثراً بصورت ستونهای موازی قرار گرفته اند. در این تصویر و تصاویر قبلی مربوط به این ضایعه چنانچه به قطر نخاع توجه شود مشخص است که به شکل قابل ملاحظه ای در این نقاط از قطر آن کاسته شده است.

#### بحث:

ناهنجاری Syringomyelia که از آن به Syringohydromyelia نیز یاد شده است عبارت از نوعی نقص تکاملی سیستم عصبی است که به صورت حفره های کیستیک در بعضی از مناطق نخاع بروز می کند. این ضایعه در بسیاری از موارد ممکن است با ضایعات و تومورهای دیگری در نخاع همراه گردد (۱۵). در این رابطه تئوریهایی ارائه گردیده است که چگونه فتق هایی به شکل کیست می تواند در مادهٔ عصبی بروز نماید و منجر به این نقص نخاعی گردد (۳۱-۲۸). یک تئوری رایج در این مورد آن است که رشد غیر طبیعی و نامتعارف تونسیل های مخچه می تواند بر روی سوراخ های لوشکا فشار وارد آورد و مانع جریان طبیعی CSF به فضای ساب آراکنوئید گردد. در این حالت افزایش فشار CSF در کانال مرکزی نخاع که تحت تاثیر خاصیت هیدرودینامیکی این مایع به وقوع می پیوندد می تواند به ایجاد کیستهای نخاعی منجر گردد (۳۴-۳۲). اما ابهامی که در این خصوص وجود دارد آن است که بر اساس بعضی از یافته ها، کیستهای پدید آمده که پر از مایعی شبیه به مایع مغزی نخاعی است بصورت کیسه هایی منفک

بگذارند (۱۰) و از این راه صدمات جبران ناپذیری بر تکامل نخاع وارد نماید که ناهنجاریهایی از قبیل اسپینا بیفیدا و Syringomyelia می تواند بخشی از پیامد های آن باشد. علاوه بر این تاثیر گذاری که احتمالا از طریق ایجاد اختلال در سیگنالهای تکاملی، مهاجرت سلولهای مزانشیمی و نحوه تراکم آنها در اطراف نوتوکورد به وقوع می پیوندد ممکن است تمایزات بعدی را نیز در جهت شکل گیری پیش ساز مهره ها با اشکال مواجه نماید تا آنجا که نقص در تشکیل اجزای ساختمانی مهره ها و ناهنجاریهای اسکلت محوری را نیز بدنبال داشته باشد.

#### منابع:

1. Myrianthopoulos NC. Concepts, definitions and classification of congenital and developmental malformations of the central nervous system and related structures. Handbook of clinical neurology. Vol. 30. Congenital malformations of the brain and Skull, Part I. Amsterdam 1977; 1: 1-13.
2. Gardner WJ. Embryologic origin of spinal malformations. Acta Radiol Diagnosc 1966; 5:1013-1023.
3. Marin PM. Morphogenesis of experimental encephalocele (cranioschisis occulta). J Neurol Sci 1980; 46: 83-90.
4. Campbell LR, Dayton DH, Sohal GH. Neural tube defects; a review of human and animal studies on the etiology of neural tube defects. Teratology 1986; 34: 171- 187.
5. Holmes LS, Driscoll SG, Atkins L. Etiologic heterogeneity of neural tube defects. N Engl J Med 1976; 294: 365-369.
6. Padget DH. Neuroschisis and human embryonic development new evidence on anencephaly, spina bifida and diverse mammalian defects. J Neuropath Exp Neurol 1970;29:192-216.
7. Turner S, Sucheston ME, Philipp RM, Paulson RB. Teratogenic effects on the neuroepithelium of the CD-1 mouse embryo exposed in utero to sodium valproate. Teratology 1990; 41:421-442.
8. Lindhout D, Omtzigt JG, Cornel MC. Spectrum of neural tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. Neurology 1992; 42:

و حرکتی لوله عصبی بی پاسخ مانده است. در عین حال بعضی از محققین کوشیده اند تا با استفاده از بعضی از پستانداران کوچک موتاسیون یافته از قبیل موش Loop-tail (که ناهنجاریهای شدیدی را در تکامل نخاع از خود نشان می دهد) روند تکامل طبیعی و غیر طبیعی لوله عصبی را مقایسه نمایند (۵۳). با تعمیم چنین یافته هایی به اثر گذاری بعضی از تراتوژن های تاثیر گذار بر تکامل لوله عصبی، شاید بتوان تاحدودی مکانیسم اثرگذاری ترکیباتی از قبیل اسید والپروئیک را که ژنوم موجود زنده در حال شکل گیری را تهدید می کنند و مورفوژنز لوله عصبی را به مخاطره می اندازند مورد بحث و تفسیر قرار داد. پیدایش Syringomyelia که در رابطه با تاثیر گذاری این دارو در این پژوهش به ثبوت رسید بگونه ای ثابت می کند که اسید والپروئیک به عنوان یک داروی تراتوژن و مداخله گر قادر است به ایجاد وقایعی منجر شود که بخش هایی از تکامل لوله عصبی را با اشکال مواجه نماید.

در گزارش های مربوط به چگونگی شکل گیری نخاع از سوی بسیاری از محققین به این موضوع اشاره شده است که چگونه در اوایل دوران مورفوژنز و تشکیل لوله عصبی، نوتوکورد در تماس نزدیک با نوروایپلیوم عمل می کند (۳۸،۳۹،۴۴). در پژوهش های قبلی که در زمینه تکامل طبیعی لوله عصبی و نقش میانکنش های مربوط به این جنبه از تکامل جنینی صورت گرفت به این موضوع اشاره گردید که ارتباط مولکولی نوتوکورد و نوروایپلیوم پیش ساز نخاع به چه شکلی آشکار می گردد و از چه مکانیسمهایی تبعیت می کند (۵۴-۵۶). این ارتباط که در مرحله القاء اولیه اکتودرم و القاء نوروایپلیوم برای تمایزات بعدی صورت می پذیرد توسط بسیاری از پژوهشگران دیگر نیز مورد تأیید قرار گرفته است (۴۳،۵۷،۵۸). امروزه این موضوع به عنوان یک اصل، پذیرفته شده است که لوله عصبی نیز به سهم خود بر روی سلولهای مزودرمی اثر متقابل می گذارد و این تأثیر در زمینه شکل گیری مزانشیم اسکروتوم از سومایت و مهاجرت آنها به سوی نوتوکورد صورت می گیرد (۴۲،۵۹،۶۰). به اعتبار نتایج حاصل از این پژوهش که نقص موضعی نخاع توانسته است روند تمایز نوتوکورد را نیز در این سطوح تحت تاثیر قرار دهد، قبول این نکته منطقی به نظر می رسد که اسید والپروئیک به عنوان یک تراتوژن می تواند بر نوروایپلیوم جنینی که منشأ تمایزات نورونی لوله عصبی محسوب می شود تاثیر

- 111–118.
9. Briner W, Lieske R. Arnold-Chiari-like malformation associated with a valproate model of spina bifida in the rat. *Teratology* 1995; 52: 306–311.
  10. Koch S, Jager RE, Rating D, Helge H. Possible teratogenic effect of valproate during pregnancy. *J Pediatr* 1983; 103: 1007.
  11. Lindhout D, Schmidt D. In utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet* 1986; 1:1392–1393.
  12. Nau H, Hendrickx A G. Valproic acid teratogenesis. *ISI Atlas Sci Pharmacol* 1987; 1: 52–56.
  13. Nau H, Rating D, Koch S, Hauser I, Helge H. Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk, and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 768–777.
  14. Omtzigt JG, Los FJ, Grobde DE, Pijpers L, Jahoda MG. The risk of spina bifida aperta after first trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992; 42: 119–125.
  15. Omtzigt JG, Nau H, Los FJ, Pijpers L, Lindhout D. The disposition of valproate and its metabolites in the late first trimester and early second trimester of pregnancy in maternal serum, urine, and amniotic fluid: effect of dose comedication and the presence of spina bifida. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 381–388.
  16. Bjerkedal T, Czeizel AA, Goujard J, Kallen B. Valproic acid and spina bifida. *Lancet* 1982; 2: 1096.
  17. Bruckner A, Lee YJ, O'Shea KS, Henneberry R C., Teratogenic effects of valproic acid and diphenylhydantoin on mouse embryos in culture. *Teratology* 1983; 27: 29–42.
  18. Copp A J, Brook, Estibeiro P. Cockroft, The embryonic development of mammalian neural tube defects. *Prog Neurobiol* 1990; 35: 363–403.
  19. Kao J, Brown NA, Schmid BP, Goulding WH. Teratogenicity of valproic acid: In vivo and in vitro investigations. *Teratog Carcinog Mutagen* 1981; 1: 367–376.
  20. Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP. Teratogen update: Valproic acid, *Teratology* 1987; 35: 465–473.
  21. Dawson DA. Joint action of t- retinoic and valproic acids on *Xenopus* embryo development. *Teratog Carcinog Mutagen* 1991;11: 317–325.
  22. Oberemm A, Kirschbaum F. Valproic acid induced abnormal development of the central nervous system of three species of amphibians: Implications for neural tube defects and alternative experimental systems. *Teratog Carcinog Mutagen* 1992;12: 251–262.
  23. Kao J, Brown NA, Schmid B, Goulding EH, Fabro S. Teratogenicity of valproic acid: in vivo and in vitro investigations. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 1981; 1: 367–382.
  24. Ball MJ, Dayan AD. Pathogenesis of syringomyelia. *Lancet* 1972;2: 799–801
  25. Sherman JL, Barkovich AJ, Citrin CM. The MR appearance of Syringomyelia: New Observations. *A J N R* 1986;7: 985–995.
  26. Lee BCP, Zimmerman RD, Manning JJ, Deck MDF. MR Imaging of Syringomyelia and Hydromyelia. *A J N R* 1985; 6: 221–228.
  27. Ceylan S, Duru S, Ceylan S. Valproic acid sodium-induced spina bifida occulta in the rat. *Neurosurg Rev* 2001; 24: 31–34.
  28. Gardner W. The cause of syringomyelia and its surgical treatment. *Cleve Clin Quart* 1958, 25: 4–8.
  29. Gardner W. Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: Its relationship to myelocoele. *J Neurol Neurosurg* 1965; 28: 247–259.
  30. Oaks W. Chiari malformations and syringohydromyelia. in: *Principles of neurosurgery*. New York: Mosby, 1994; 1: 2–8.
  31. Oldfield E, Muraszko K, Shawker T, Patronas N. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils: Implications for diagnosis and treatment. *J Neurosurg* 1994;80: 3–15.
  32. Heiss J, Patronas N, DeVroom H. Elucidating the pathophysiology of syringomyelia. *J Neurosurg* 1999; 91:

- 553–562.
33. Iskandar B, Hedlund G, Grabb P, Oakes W. The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression. *J Neurosurg* 1998; 89: 212–216.
  34. Osborne A, Winthrop S. Disorders of neural tube closure. in: *Diagnostic radiology*. New York: Mosby, 1994; 1: 15–24.
  35. Emery JL, Mackenzie N. Medullo-cervical dislocation deformity (chiari II deformity) related to neurospinal dysraphism(meningocele). *Brain* 1973; 96: 155-162
  36. Samuelson L, Eklof O. Scoliosis at first sign of a cystic spinal cord lesion. *Eru Spine J* 1995; 4: 284-290.
  37. Samuelson L, Eklof O. Scoliosis in myelomeningocele. *Acta Orthop Scand* 1988; 59(2): 122-127.
  38. Kessler D, Melton D. Vertebrate embryonic induction: mesodermal and neuronal patterning. *Science* 1994; 266: 596-604.
  39. Placzek M, Dodd J, Jessell T. The case for floor plate induction by the notochord. *Current opinion in neurobiology* 2000; 10: 15-22.
  40. Saraga-Babic M, Stefanowic V, Wartionara J, Lehtonen E. Spinal cord-notochordal relationship in normal human embryos and in human embryos with duple spinal cord. *Acta Neuropathol* 1993; 85(5): 509-514.
  41. Pons S, Marti E. Sonic hedgehog synergizes with the extracellular matrix protein vitronectin to induce spinal motor neuron differentiation. *Development* 2000; 127(2): 333-342.
  42. Bumcrist D, McMahon A. Somite differentiation: Sonic signals somites. *Curr Biol* 1995; 5(6): 612-614.
  43. Charrier J, Lapointe F, Douarin N, Tallet M. Anti-apoptotic role of sonic hedgehog protein at the early stages of neural system organogenesis. *Development* 2001; 128(20): 4011-4020.
  44. Marti E. Expression of chick BMP-1/Tolloid during patterning of the neural tube and somites. *Mech Dev* 2000; 91(1-2): 415-419.
  45. Hayes A, Benjamine M, Ralphs J. Extracellular matrix in development of the intervertebral disc. *Matrix Biol* 2001; 20(2): 107-121.
  46. Placzek M. The role of notochord and floor plate inductive interactions. *Curr Opin Genet Dev* 1995; 5: 499-506.
  47. Van Straaten HWM, Hekking JWM. Effect of the notochord on the differentiation of a floor plate area in the neural tube of the chick embryo. *Anat Embryol* 1988; 177: 317–324.
  48. Yamada T, Placzek M, Tanaka H, Dodd J, Jessell TM. Control of cell pattern in the developing nervous system: Polarizing activity of the floor plate and notochord. *Cell* 1991; 64: 635–647.
  49. Basler K, Edlund T, Jessell TM, Yamada T. Control of cell pattern in the neural tube: Regulation of cell differentiation by dorsalin-1, a novel TGF $\beta$  family member. *Cell* 1993; 73: 687–702.
  50. Dickinson ME, Selleck MAJ, McMahon AP, Bronner-Fraser M. Dorsalization of the neural tube by the non-neural ectoderm. *Development* 1995; 121: 2099–2106.
  51. Echelard Y, Epstein DJ, St-Jacques B, Shen L, Mohler J, McMahon JA, et al. Sonic hedgehog, a member of a family of putative signaling molecules, is implicated in the regulation of CNS polarity. *Cell* 1993; 75: 1417–1430.
  52. Liem KF, Tremml G, Roelink H, Jessell TM. Dorsal differentiation of neural plate cells induced by BMP-mediated signals from epidermal ectoderm. *Cell* 1995; 82: 969–979.
  53. Shum ASW, Copp AJ. Regional differences in morphogenesis of the neuroepithelium suggest multiple mechanisms of spinal neurulation in the mouse. *Anat Embryol* 1996; 194: 65-73.
  54. Nikravesh MR, Jalali M, Fazel A. Unique Carbohydrate Appearance of the floor plate during early neurolation. *Iran Biomed J* 2003; 7(3): 133-137.
  55. Nikravesh MR, Jalali M, Fazel A. Developmental changes of glycoconjugates in early mouse embryonic neuroepithelium, notochordal and surrounding mesenchymal interactions. *Yakhteh (Persian)* 2002;



- 15: 157-163.
56. Nikravesh MR, Fazel A, Jalali M. From mesenchyme to cartilage: Lectin histochemical studies of ventro-medial mesenchyme to the developing neural tube during embryonic period. *Iran J Basic Med Sci (Persian)* 2002; 5(2): 100-107.
57. Fam C, Tessier-Lavigne M. Patterning of mammalian somites by surface ectoderm and notochord: evidence for sclerotome induction by hedgehog homolog. *Cell* 1994;79(7): 1185-1186.
58. Bronner-fraser M, Fraser S. Differentiation of the vertebrate neural tube. *Curr Cell Biol* 1997; 9: 885-891.
59. Bagnall K, Sanders E. The binding pattern of peanut lectin associated with sclerotome migration and the formation of the vertebral axis in the chick embryo. *Anat Embryol* 1989; 180(5): 505-513.
60. Gotz W, Qundamatteo F. Glycoconjugate distribution in early human notochord and axial mesenchyme. *Acta Histochem* 2001; 103(1): 21-35.