

## تأثیر تراوترینیک لاموتریژین بر روی ستون مهره ها، دنده و جناغ جنین موش

فروزان رحمانی\*

\*مربی گروه تشریح- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

تاریخ دریافت: ۱۴/۶/۱۷ - تاریخ تأییدیه: ۱۴/۹/۲۶

### چکیده:

زمینه و هدف:

روش بررسی:

( )  
mg/kg ( )

SPSS

(p< / )

(p< / )

یافته ها:

نتیجه گیری:

### مقدمه:

از آن با تعداد کمی بیمار شروع شده است و امروزه استفاده از آن رو به افزایش است (۲). از لاموتریژین علاوه بر درمان صرع در درمان بیماری های دو قطبی، میگرن با اورا، سندروم تریژمینال و غیره استفاده می شود (۳). لاموتریژین از گروه داروهای فیل تراپزین با فرمول مولکولی  $C_6H_7N_5$  می باشد و از طریق دستگاه گوارش جذب می شود (۵،۴). تحقیقات نشان داده است که این دارو به

اپی لپسی (Epilepsy) یا صرع یکی از اختلالات عصبی مزمن است که علامت مشخصه آن تشنج های راجعه حمله های پیش بینی نشده و بیهوشی و حرکات غیر ارادی می باشد (۱). داروهای ضد صرع مختلفی برای درمان بیماران مبتلا به این بیماری استفاده می شود. لاموتریژین (Lamotrigine=LTG) یکی از جدیدترین این داروها می باشد که حدوداً از سال ۱۹۹۲ استفاده

و دنده و جناغ سینه در دسترس نمی باشد و ضمناً در بیشتر پژوهش های موجود دارو به صورت خوراکی مصرف شده است این تحقیق با هدف بررسی عوارض ترانوتژنیک دارو به صورت آزمایشگاهی و با روش تزریق داخل صفاقی بر روی اسکلت محوری جنین موش سوری انجام شده است. تا گامی مؤثر در جهت شناسایی این دارو و پیشگیری از عوارض آن در مادران باردار و جنین آنها گردد.

### روش بررسی:

این مطالعه از نوع تجربی می باشد. جهت انجام تحقیق تعداد ۱۵۰ سر موش سوری (n-mary) پس از خریداری از انستیتو پاستور اجازه داده شد که با محیط جدید تطابق یابند. در این مدت در شرایط ثابت ۱۲ ساعت روشنایی و تاریکی و  $21 \pm 1$  درجه سانتیگراد نگهداری شدند. سپس جهت جفت گیری در هنگام عصر هر ۳ الی ۴ سر موش ماده با یک عدد نر در یک قفس قرار داده شد و هنگام صبح موش ها از نظر ایجاد پلاک واژینال بررسی شده و در صورت مشاهده پلاک واژینال از بقیه جدا شده و جهت دقیق بودن زمان حاملگی موشهای نر و ماده مجدداً از هم جدا می شدند. تاریخ مشاهده پلاک واژینال از نظر زمان حاملگی روز صفر در نظر گرفته می شد.

پودر خالص لاموتریزین از شرکت دارویی باختر بیوشیمی ایران تهیه شد. لاموتریزین خالص به صورت پودر شیری رنگ است که در آب نامحلول می باشد و یکی از بهترین حلال های این دارو اتانول می باشد (۱۴). لذا جهت انجام تزریق داخل صفاقی از اتانول (Merck) ۲۰ درصد که حجم آن توسط آب مقطر به ۱cc رسیده بود استفاده شد. از آنجائی که خود اتانول دارای تأثیرات ترانوتژنیک بوده و می توانست نتایج آزمایش را مخدوش کند گروه کنترلی

راحتی از جفت عبور کرده (۸،۷،۶) و همچنین در شیر مادران نیز ترشح می شود (۹،۷،۶). در مادرانی که لاموتریزین در طی بارداری استفاده کرده اند میزان LTG پلاسماى بند ناف مشابه خون مادر بوده است و میزان آن در پلاسماى خون نوزاد ۷۵ درصد پلاسماى بند ناف و در شیر مادر نیز ۳۰ درصد پلاسماى خون مادر می باشد (۶).

انجام تحقیقات بر روی ناهنجاری های ناشی از مصرف لاموتریزین بسیار محدود است. در مورد انسان اطلاعات بسیار کمی از نظر میزان مصرف دارو و نوع ناهنجاری در دسترس می باشد. در مطالعه ای که اخیراً بر روی انسان صورت گرفته است میزان بروز ناهنجاری ۲/۹ درصد بوده اما الگوی خاصی در بروز نوع ناهنجاری ارائه نشده است (۱۰). تحقیقات آزمایشگاهی نیز در این مورد محدود است. در بیشتر تحقیقات انجام شده که این دارو به صورت خوراکی مصرف شده گزارشی از موارد ترانوتژنیک ارائه نگردیده است (۱۲،۱۱،۹).

در پژوهشی که بر روی موش و رات انجام شده، ناهنجاری دیده نشده اما افزایش تولد زودرس و مرگ جنینی مشاهده گردیده است (۱۱). با تزریق ۷۵-۲۵ mg/kg لاموتریزین داخل صفاقی نتایجی بر خلاف پژوهش های قبلی بدست آمده است در این تحقیق در همه گروه هایی که بیشتر از ۲۵ mg/kg دارو دریافت کرده بودند کاهش وزن و قد، تولد نوزاد نارس و با افزایش دوز دارو ناهنجاری های کرانیوفاسیال از قبیل کام شکری و اگزوسفالی مشاهده گردید (۱۳).

از آنجائی که تحقیقات در مورد عوارض ترانوتژنیک داروی لاموتریزین بسیار کم و با طیف محدود انجام شده و گزارشی از نظر ناهنجاری زایى دارو بر روی اسکلت محوری از جمله ستون مهره ها

(Merck) قرار گرفتند این روش رنگ آمیزی مخصوص رنگ آمیزی اختصاصی استخوانها و مفاصل می باشد. ابتدا جنین ها در محلول رنگ آمیزی قرار داده شدند، سپس با قرار دادن جنین ها در محلول پتاس بافت نرم شفاف شد و استخوان ها به رنگ قرمز و غضروف ها به رنگ آبی نمایان گردید.

بعد از رنگ آمیزی موارد ناهنجاری ستون مهره ها شامل: اسپاینایفیدا (Spina bifida) و اسکولیوزیس (Scoliosis) (عواملی چون عدم تشکیل نیمی از یک مهره یا جوش خوردن غیر قرینه دو یا چند مهره به دنبال هم باعث به وجود آمدن این عارضه می شود که کلاً تحت عنوان ناهنجاری اسکولیوز بررسی گردید) (۱۵) و ناهنجاری های دنده (چسبندگی دنده و دنده اضافی) و ناهنجاری جناغ (Sternum) و زائده زایفوئید (Xiphoid process) (دو تکه بودن استرنوم و زایفوئید) در هر چهار گروه بوسیله استریو میکروسکوپ بررسی و مقایسه شدند. شاخص های مربوط با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون مجذور کای بررسی گردید. در مورد متغیرهای اسپاینایفیدا و ناهنجاری های استرنوم و زائده زایفوئید به دلیل معتبر نبودن آزمون مجذور کای دو مجبور به ادغام گروههای مورد بررسی شدیم به این ترتیب که گروههای کنترل و شم و گروههای دریافت کننده لاموتریزین در هم ادغام گردیدند. سطح معنی داری آزمون  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته ها:

در گروههای ۲، ۳ و ۴ ناهنجاری اسکولیوز مشاهده گردید. که با اضافه کردن لاموتریزین و افزایش دوز آن بروز ناهنجاری های ستون مهره ها افزایش یافته است ( $p < 0/001$ ). همچنین ناهنجاری

تحت عنوان گروه شم در نظر گرفته شد و ماده حلال به آنان تزریق گردید.

بر اساس مطالعات انجام شده لاموتریزین با دوز بیشتر از ۲۵ mg/kg تراوزن می باشد (۱۳). ضمناً استفاده از دوز بیشتر از ۷۵ mg/kg باعث مرگ موشها شده است. لذا دوز انتخابی ماده لاموتریزین ۲۵-۷۵ mg/kg بود. سپس گروههای مورد مطالعه به چهار گروه تقسیم شدند: گروه ۱ (گروه کنترل): این گروه هیچگونه ماده ای دریافت نکردند. تعداد جنین بدست آمده ۳۲ سر بود.

گروه ۲ (گروه شم): شامل موش هایی بودند که از روز نهم حاملگی اتانول با درجه خلوص ۲۰ درصد که توسط آب مقطر حجم آن به ۱cc رسیده بود به طریق داخل صفاقی دریافت کردند. تعداد جنین بدست آمده ۳۱ سر بود.

گروه ۳ (گروه مورد ۱): شامل موش هایی بودند که از روز نهم حاملگی ۲۵ mg/kg لاموتریزین به طریقه داخل صفاقی سه بار در روز هر ۸ ساعت یکبار دریافت کردند. تعداد جنین بدست آمده ۳۶ سر بود.

گروه ۴ (گروه مورد ۲): گروهی می باشند که از روز نهم حاملگی لاموتریزین به میزان ۷۵ mg/kg به طریق داخل صفاقی سه بار در روز هر ۸ ساعت یکبار دریافت کردند تعداد جنین بدست آمده ۱۸ سر بود.

تزریق از روز نهم تا هجدهم حاملگی که مصادف با زمان ارگازنز جنین موش می باشد، انجام شد. در روز هیجدهم بارداری کلیه موشها بیهوش و سپس از طریق Cervical dislocation کشته شده سپس با شکافتن جدار قدامی شکم جنین ها از لوله رحمی تخلیه شده و بعد از برداشتن پرده های جنینی، جنین های بدست آمده از چهار گروه تحت رنگ آمیزی با آلزارین رد و آلسین بلو (Alizarin red – Alcian blue)

**جدول شماره ۱:** تعداد و درصد ناهنجاری های اسکلتی مشاهده شده در جنین های بدست آمده از چهار گروه مورد بررسی و نتایج حاصل از آزمون کای دو

P Value	دریافت کننده حلال و		دریافت کننده حلال و		کنترل شم**		کنترل *		گروهها	متغیر
	لاموتریزین ۷۵ mg/kg		لاموتریزین ۲۵ mg/kg		درصد		درصد			
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
p<۰/۰۰۱	۳۸/۹	۷	۳۶/۱	۱۳	۶/۵	۲	۰	۰	اسکلیوزیس	
p<۰/۰۰۵	۳۳/۳	۶	۳۰/۶	۱۱	۱۶/۱	۵	۰	۰	چسبندگی دنده	
p<۰/۰۰۵	۳۳/۳	۶	۳۰/۶	۱۱	۱۲/۹	۴	۰	۰	دنده اضافی	
	۱۰۰	۱۸	۱۰۰	۳۶	۱۰۰	۳۱	۱۰۰	۳۲	حجم نمونه در گروهها	

\*گروهی که هیچ ماده ای دریافت نکرد. \*\*گروهی که ماده حلال الکل ۲۰٪ دریافت کرد.

### بحث:

مطالعه نتایج این تحقیق بیانگر تأثیر داروی لاموتریزین در بروز ناهنجاری های مورد مطالعه می باشد که با افزایش دو دارو میزان این ناهنجاری نیز افزایش می یابد. مطالعه حاضر نشان داد که در بین چهار گروه در مورد ناهنجاری ستون مهره ها در سطح اطمینان ۹۵ درصد تفاوت معنی دار وجود دارد. هر چند ناهنجاری اسکلیوزیس در گروه دریافت کننده حلال

دنده مانند چسبندگی دنده و دنده اضافی در سه گروه ۲، ۳ و ۴ مشاهده گردید ولی بروز این نوع ناهنجاری ها در گروه ۳ و ۴ که دریافت کننده دارو هستند افزایش داشته است (p<۰/۰۰۵) (جدول شماره ۱). ناهنجاری اسپاینایفیدا، استرونوم و زائده زایفوئید در گروههای کنترل و گروه شم وجود نداشت ولی با افزودن ماده لاموتریزین این ناهنجاری ها بروز کرد (p<۰/۰۰۱) (جدول شماره ۲).

**جدول شماره ۲:** تعداد و درصد ناهنجاری های اسپاینایفیدا و استرونوم و زائده زایفوئید مشاهده شده در جنین های بدست آمده از گروه کنترل و شم و گروه دریافت کننده دارو

گروهها	کنترل و شم		دریافت کننده لاموتریزین ۲۵ و ۷۵ mg/kg		متغیر
	تعداد		تعداد		
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
اسپاینایفیدا	۰	۰	۱۶	۲۹/۶	
ناهنجاری استرونوم و زائده زایفوئید	۰	۰	۱۲	۲۲/۲	
حجم نمونه در گروهها	۶۳	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	

کنترل: گروهی که هیچ ماده ای دریافت نکرد. شم: گروهی که ماده حلال الکل ۲۰٪ دریافت کرد. ناهنجاریهای فوق در گروههای دریافت کننده دارو به نسبت گروه کنترل و شم معنی دار بود (p<۰/۰۰۱).

(گروه شم) دیده شد اما میزان این ناهنجاری در گروه ۳ و مخصوصاً گروه ۴ بیشتر بود اگر چه مطالعات کلینیکی بر روی انسان و تحقیقات انجام گرفته بر روی حیوانات نشان داده است که مصرف الکل می تواند باعث بروز ناهنجاری بر روی ستون مهره ها از جمله اسکولیوزیس شود (۱۶) اما یافته های این مطالعه نشان داد که با افزودن لاموتریزین به حلال و افزایش دوز آن میزان بروز این عارضه افزایش یافته است. لذا می توان گفت که داروی لاموتریزین می تواند باعث بروز ناهنجاری اسکولیوزیس در ستون مهره های جنین موش سوری گردد.

در این مطالعه ناهنجاری دنده اضافی و چسبندگی دنده در گروه های ۲ و ۳ و ۴ وجود داشت ولی درصد بروز آنها در گروه های ۳ و ۴ بیشتر بود. لذا می توان گفت لاموتریزین می تواند باعث بروز ناهنجاری دنده ها در جنین موش شود و درصد بروز این ناهنجاری وابسته به دوز مصرفی است. در پژوهش های مشابه در زمینه ارتباط مصرف لاموتریزین و بروز ناهنجاری های دنده گزارشی یافت نشد.

همچنین نتایج این مطالعه نشان داد بروز اسپاینایفیدا با تزریق داروی لاموتریزین در گروه های ۳ و ۴ مشاهده شد. از جمله تأثیرات تراژونیک داروهای ضد صرع اسپاینایفیدا می باشد و NTD (Neural Tube Defect) باعث به وجود آمدن این ضایعه می شود. یکی از دلایل مهم NTD می تواند کاهش غلظت اسید فولیک سرم خون باشد (۱۷). اسید فولیک یا فولات یک کوآنزیم مهم است که برای تکامل گلبول های قرمز و سفید و بهبود عملکرد سیستم عصبی مرکزی لازم می باشد. کاهش غلظت فولات به هر دلیلی می تواند باعث بروز ناهنجاری از جمله NTD گردد (۱۸). در نوزادانی که در زمان جنینی در معرض داروهای ضد صرع بوده اند و هیچ فولاتی دریافت نکرده اند میزان ناهنجاری ۱۵ درصد بوده

در حالی که در نوزادانی با شرایط مشابه که فولات دریافت کرده بودند هیچگونه ناهنجاری مشاهده نشده است (۱۹). بر طبق تحقیقات قبلی و اطلاعات موجود لاموتریزین باعث کاهش فولات سرم خون جنین می شود (۲، ۲۰، ۲۱). لذا می توان گفت ممکن است کاهش غلظت فولات سرم خون جنین موش به دنبال مصرف لاموتریزین عامل مهمی در به وجود آمدن عارضه اسپاینایفیدا باشد. در مورد تأثیر این دارو در بروز اسکولیوز و اسپاینایفیدا در پژوهش های قبلی گزارشی ارائه نشده است.

یافته های ما نشان داد در گروه اول که دارویی دریافت نکرده بودند ناهنجاری استرونوم و زائده زایفوئید مشاهده نشد ولی دز گروه های ۳ و ۴ ناهنجاری مشاهده گردید. بنابراین می توان گفت که عامل لاموتریزین در گروه های ۳ و ۴ باعث بوجود آمدن ناهنجاری بر روی استرونوم و زایفوئید بوده است.

بررسی مطالعات گذشته نشان داده است که با مصرف خوراکی لاموتریزین در موش و رات در دوزهای ۱/۲ برابر دوز مصرفی در انسان (۵۰۰ mg/kg) ناهنجاری دیده نشد (۱۱) در تزریق داخل صفاقی دوز ۲۵ mg/kg لاموتریزین اثر تراژونیک مشاهده نشده ولی با افزایش دوز دارو کاهش وزن و مرگ و میر مادر و ناهنجاری های کرانیو فاسیال و تأثیرات تراژونیک از قبیل اگزرنسفال و کام شکری مشاهده گردیده است (۱۳). همچنین Padmanabhan با تزریق داخل صفاقی لاموتریزین در موش نژاد TO نتایج مشابه داشته است (۲۰). بر طبق نظریات موجود هر کدام از داروهای ضد صرع دارای طیف های مختلفی از ناهنجاری زایی می باشند و محققین برای تراژون بودن این داروها دلایل مختلفی بیان نموده اند اما اغلب آنان مهمترین عامل را کاهش غلظت فولات جنینی می دانند (۱۷).

کاهش سطح سرمی اسید آمینه میتونین نیز در اثر تراژونی لاموتریزین گزارش شده است (۱۳). این

مختلف آنها مطالعات گسترده تری صورت گیرد.

### نتیجه گیری:

نتایج به دست آمده در این بررسی نشان داد که لاموتریزین احتمالاً یک ریسک فاکتور در بروز ناهنجاری های اسکلتی در جنین موش می باشد.

### تشکر و قدردانی:

بودجه این پروژه توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد تأمین گردید که بدینوسیله تشکر و قدر دانی خود را اعلام می دارم. همچنین از جناب آقای غلامرضا مبینی کارشناس آزمایشگاه و جناب آقای جعفر پور همینطور از مسئولین محترم شرکت دارویی باختر بیوشیمی مخصوصاً جناب آقای برازش و سرکار خانم دکتر کوچک خانی که با در اختیار گذاشتن ماده لاموتریزین در انجام این طرح مرا یاری کردند تشکر و قدردانی می نمایم.

اسید آمینه یکی از اسید آمینه های ضروری می باشد و پژوهش انجام شده نشان می دهد کاهش سطح سرمی این ماده منجر به بروز ناهنجاری از جمله NTD می شود و حتی در تحقیقی که بر روی انسان انجام شده مشاهده شده در مادرانی که جنینی با ضایعه NTD دارند سطح سرمی این ماده در پلاسمای خون و مایع آمنیوتیک کاهش محسوس داشته است (۲۲).

بطور کلی نتایج این تحقیق نشان می دهد که مصرف لاموتریزین در دوران بارداری و همزمان با دوران ارگانوژنز ممکن است دارای پتانسیل ناهنجاری زائی بر روی ستون مهره ها، دنده و جناغ جنین بوده و باعث اختلال در رشد و تکامل اسکلت جنین شود. لذا جهت بررسی بیشتر اثرات دارو و یافتن مکانیسم اثر آن لازم است تحقیقات بیشتری انجام شود و از آنجایی که مطالعات قبلی به کاهش فولات و متیونین به دنبال مصرف دارو اشاره دارد پیشنهاد می گردد در مورد تأثیرات پروفلاکتیک اسید فولیک و متیونین و دوزهای

### منابع:

1. Pedley TA. The epilepsies. In: Goldman L, Bennett JC. Cecil textbook of medicine. ۲۱<sup>st</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company. ۲۰۰۰; p ۶۳-۲۱۵۱.
2. Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsia*. ۱۹۹۴; ۳۵ Suppl ۵: ۴۰-۳۷.
3. Battino D. Lamotrigine. In: Hutchinson TA, Shahan DR (Eds). DRUGDEX® System. MICORMEDEX. Colorado: Greenwood Village. ۲۰۰۳; ۱۵۳.
4. Mather GG, Levy RH. Anticonvulsants. In: Levy RH, Thummel KE, Tager WF, Hanster PD, Eichelbaum M. Metabolic drug interactions. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Company. ۲۰۰۰; ۱۹-۲۱۸.
5. James O, McNamara. Druge effective in the therapy of the epilepsy. In: Hardman J, Limbird Lee E. Goodman & Gillman's the pharmacological basis of therapeutics. NewYork: McGraw Hill Company. ۱۰<sup>th</sup> ed. ۲۰۰۱; ۴۰-۵۳۹.
6. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate and during lactation. *Epilepsia*. ۲۰۰۰ Jun; ۴۱(۶): ۱۳-۷۰۹.
7. Rambeck B, Kurlemann G, Stodieck SR, May TW, Jurgens U. Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. *Eur J Clin Pharmacol*. ۱۹۹۷; ۵۱(۶): ۴۸۱-۴.
8. Tomson T, Ohman I, Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia* ۱۹۹۷ Sep; ۳۸(۹): ۴۰-۱۰۳۹.

۹. Leppik IE. Antiepileptic drugs in development: prospects for the near future. *Epilepsia*. ۱۹۹۴; ۳۵ Suppl ۴: s۲۹-۴۰.
۱۰. Cunnigton M, Tennis P. Lamotrigine and a risk of malformations in pregnancy. *Neurology*. ۲۰۰۵ Apr; ۶۴: ۹۵۵-۶۰.
۱۱. Iqbal M, Ryan WG. Effect of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates and nursing infants. *SouthMed J*, ۲۰۰۱ March; ۹۴(۳): ۳۰۴-۲۲.
۱۲. Loiseau P. New medical treatment of epilepsy. *Presse Med*. ۱۹۹۶ Mar; ۲۵(۱۰): ۴۸۱-۳.
۱۳. Bastaki SMA, Padmanabhan R, Abdulrazzaq YM, Chandranath SI, Shafiulla M. Studies on the teratogenic effects of lamotrigine in mouse fetuses. *Frontiers in fetal health (a Global perspective)*. ۲۰۰۱ Nov-Des; ۳(۱۱/۱۲): ۲۹۵.
۱۴. Holmes LB. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. ۲۰۰۱; ۳۴۴: ۱۱۳۲-۸.
۱۵. سادلر توماس. رویان شناسی پزشکی لاگمن. ترجمه: دکتر بهادری مسلم، دکتر شکور عباس. تهران: انتشارات مهر. ۱۳۸۰، ۱۹۵-۶.
۱۶. Mishra SR, Sahai A, Srivastava AK, Agrawal AK, Singh PJ, Mishra RK. Skeletal anomalies in fetal alcohol syndrome: a study on developing mice embryos. *J Anat Soc India*. ۲۰۰۳; ۵۲(۱): ۵۱-۴.
۱۷. Mark S, Yerby MD, Kaplan P, Teresa T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleveland Clinic J Med*. ۷۱ Suppl ۲. ۲۰۰۴ Feb; s۲۵-s۳۷.
۱۸. Dansky LV, Strickler SM, Andermann E, Miller MA, Seni MH, Spielberg SP. Pharmacogenetic susceptibility to phenytoin teratogenesis. In: Wolf P, Dam M, Janz D, Dreifuss FE, eds. *Advances in epileptology*. Vol ۱۶. New York: Raven Press. ۱۹۸۷; p: ۵۵۵-۹.
۱۹. Biale Y, Lewenthal H. Effect of folic acid supplementation on congenital malformations due to anticonvulsive drugs. *Eur J Obstet Gynecol Report Biol*. ۱۹۸۴; ۱۸: ۲۱۱-۱۶.
۲۰. Padmanabhan R, Abdulrazzaq YM, Bastaki SM, Shafiulla M, Chandr SI. Experimental studies on reproductive toxicologic effects of lamotrigine in mice. *Birth Defects Res Part B Dev Report Toxicol*. ۲۰۰۳ Oct; ۶۸(۵): ۴۲۸-۳۸.
۲۱. Drugs.com.[homepage on the Internet]. lamotrigine systemic. [Cited ۲۰۰۵/۰۱/۰۴] Available from: <http://www.drugs.com/cons/lamotrigine-systemic>.
۲۲. Minns RA. Folic acid and neural tube defects. *Spinal Cord*. ۱۹۹۶; ۳۴(۸): ۴۶۰-۵.