

## Original Paper

# The protective role of folic acid on teratogenic effect of Carbamazepine in Balb/c mice

Afshar M (PhD)<sup>1</sup>, Moallem SA (PhD)\*<sup>2</sup>, Baharara J (PhD)<sup>3</sup>, Takjoo T (MSc)<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Associate Professor, Department of Anatomy, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

<sup>2</sup>Associate Professor, Pharmaceutical Research Center, Medical Toxicology Research Center, Department of Pharmacodynamics & Toxicology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad,

Iran. <sup>3</sup>Assistant Professor, Department of Biology, Mashhad Azad University, Mashhad, Iran.

<sup>4</sup>Developmental Biologist, Department of Biology, Mashhad Azad University, Mashhad, Iran.

---

## Abstract

**Background and Objective:** Carbamazepine (CBZ) is an antiepileptic drug that causes significant malformations such as neural tube defects (NTDs), cardiac, skeletal and craniofacial defects if it is consumed during pregnancy. The aim of this study was to evaluate the protective effect of folic acid on prevention of birth defect due to Carbamazepine in Balb/c mice.

**Materials and Methods:** In this experimental study, Sixty Balb/c timed-pregnant mice were divided into 4 experimental and 2 control groups. Two experimental groups received daily intraperitoneal injections of 30 mg/kg (group I) and 60 mg/kg/body weight (group II) of CBZ on gestational days (GD) 6 to 15. Two other experimental groups (group III and IV) received similar doses of CBZ with folic acid supplement (3 mg/kg/day) by gavage route for 10 days before pregnancy and 15 days after GD0 (gestational day 0). Two control groups received normal saline or Tween 20 (polysorbate 20). Dams underwent cesarean section on GD18 and embryos were collected. External examination was done and data concerning malformations, weight and crown-rump of fetuses were collected and analyzed by using SPSS-11.5 software and ANOVA and chi-square tests.

**Results:** The mean weight and crown-rump of the fetuses in both experimental groups I and II were significantly reduced. Also in both experimental groups I and II various malformations were detected such as open eyes, limb defects, scoliosis, facial deformity and NTDs. The mean weight and crown-rump of fetuses in the folic acid treated groups did not show any meaningful differences in comparison with fetuses in experimental groups I and II. Also, meaningful reductions in eye, vertebral, limb and facial defects were seen in fetuses of group III. In experimental group IV, reduction of vertebral and limb defects were observed.

**Conclusion:** This study showed that consumption of folic acid (3 mg/kg/body weight) before and during pregnancy can reduce birth defects due to CBZ in Balb/c mice fetus.

**Keywords:** Carbamazepine, Birth defects, Folic acid, Mice

---

\* Corresponding Author: Moallem SA (PhD), E-mail: moallem@mums.ac.ir

Received 3 Feb 2010

Revised 28 Jun 2010

Accepted 1 Aug 2010

## تحقیقی

### اثر حفاظتی اسید فولیک بر ناهنجاری‌های ناشی از کاربامازپین در جنین موش

دکتر محمد افشار<sup>۱</sup>، دکتر سید عادل معلم<sup>۲\*</sup>، دکتر جواد بهارآرا<sup>۱</sup>، تکتیم تکجو<sup>۴</sup>

۱- دانشیار گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۲- دانشیار مرکز تحقیقات علوم دارویی، مرکز تحقیقات سم‌شناسی پزشکی، گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۳- استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد. ۴- کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی تکوینی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد.

#### چکیده

**زمینه و هدف:** کاربامازپین یکی از داروهای ضدصرع است که مصرف آن در طی بارداری باعث ایجاد ناهنجاری‌هایی نظیر نقایص لوله عصبی و قلبی، ناهنجاری‌های اسکلتی و نقایص جمجمه‌ای - صورتی می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر حفاظتی اسید فولیک بر ناهنجاری‌های ناشی از کاربامازپین در جنین موش انجام گردید.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی ۶۰ سر موش ماده نژاد Balb/c به چهار گروه تجربی و دو گروه کنترل تقسیم شدند. گروه‌های تجربی ۱ و ۲ داروی کاربامازپین را به ترتیب به میزان ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز و به صورت تزریق درون صفاقی، گروه‌های تجربی ۳ و ۴ همین دوز از دارو را به صورت داخل صفاقی به همراه ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن اسید فولیک در روز به صورت گاوژ و گروه‌های کنترل ۱ و ۲ نرمال سالین و توپین ۲۰ در نرمال سالین را به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند. همه تزریق‌ها از روز ششم لغایت روز پانزدهم دوره بارداری و گاوژ ویتامین از ده روز قبل از جفت‌گیری آغاز و پس از آن از روز صفر لغایت روز پانزدهم بارداری صورت گرفت. در روز هجدهم بارداری جنین‌ها از رحم خارج شدند و پس از توزین و اندازه‌گیری مورد مشاهده ماکروسکوپی قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار آماری SPSS-11.5 و آزمون‌های کای اسکوتر و ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ مصرف کننده کاربامازپین علاوه بر کاهش وزن و قد ناهنجاری چشمی، اختلال در اندام‌ها، کوچکی فک پایین و باز بودن دهان، اختلال در ستون مهره‌ها عمدتاً به صورت اسکولیوزیس و نقایص لوله عصبی به شکل اگزینسفال می‌شده شد. مصرف اسید فولیک باعث کاهش ناهنجاری‌های چشمی، صورتی، اندام و ستون مهره‌ها در گروه تجربی ۳ و کاهش ناهنجاری‌های ستون مهره‌ها و اندام در گروه تجربی ۴ گردید. این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/05$ ). مصرف اسید فولیک در گروه‌های تجربی ۳ و ۴ تأثیری بر میانگین وزن بدن و طول سری دمی جنین‌ها نداشت.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که مصرف اسید فولیک به میزان ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، باعث کاهش ناهنجاری‌های جنینی ناشی از کاربامازپین در جنین‌های موش نژاد Balb/c می‌گردد.

**کلید واژه‌ها:** کاربامازپین، ناهنجاری‌های جنینی، اسید فولیک، موش

\* نویسنده مسئول: دکتر سید عادل معلم، پست الکترونیکی: moallem@mums.ac.ir

نشانی: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده داروسازی، صندوق پستی ۹۱۷۷۵-۱۳۶۵، تلفن: ۸۸۲۳۲۵۵ (۰۵۱۱)، نمابر: ۸۸۲۳۲۵۱

وصول مقاله: ۸۸/۱۱/۱۴، اصلاح نهایی: ۸۹/۴/۷، پذیرش مقاله: ۸۹/۵/۱۰