

# بررسی عملکرد تیروئید در بیماران صرعی مصرف کننده سدیم والپروات یا کاربامازپین مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۰

ابراهیم کوچکی<sup>۱\*</sup>، رضا دانشور کاخکی<sup>۱</sup>، سید علیرضا مروجی<sup>۲</sup>، مریم فرهی<sup>۳</sup>

## خلاصه:

سابقه و هدف: درمان با داروهای ضد صرع باعث تأثیر بر عملکرد اندوکراین می‌شود و در این میان داروهای فنوباریتال و کاربامازپین و سدیم والپروات اهمیت دارند. مطالعه حاضر برای ارزیابی اثرات کاربامازپین یا سدیم والپروات بر روی تست‌های عملکرد تیروئیدی طراحی شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-مقطعی ۵۰ بیمار که از مهرماه ۱۳۸۹ تا شهریور ۱۳۹۰ به بیمارستان شهید بهشتی کاشان مراجعه کرده بودند به دو گروه دریافت کننده کاربامازپین و دریافت کننده سدیم والپروات تقسیم شدند. افرادی که سابقه بیماری تیروئیدی/کبدی کلیوی/حاملگی و یا مصرف سایر داروها نظیر لووتیروکسین و قرص‌های ضد بارداری و کورتون داشتند و نیز بیماران تشنجی که داروی ضد تشنج مصرف می‌کردند، از مطالعه حذف شدند. از افراد مورد مطالعه ۵ میلی‌لیتر خون ناشتا گرفته شد و شاخص‌های تیروئیدی  $T_3$ ,  $T_4$ , FT<sub>3</sub>, TSH, T<sub>3</sub>R Uptake در بدو ورود و نیز ۲ ماه پس از درمان اندازه‌گیری شدند.

نتایج: برای ۲۲ بیمار کاربامازپین و برای ۲۸ نفر دیگر سدیم والپروات تجویز شد. ۴۴ بیمار تشنج تونیک-کلونیک و ۶ نفر تشنج پارشیال داشتند. میانگین سطح سرمی  $T_3$  در گروه کاربامازپین تغییری نداشت. سطح  $T_4$  کاهش یافت، سطوح TSH و FT<sub>4</sub> افزایش یافت و سطح  $T_3$ RU بدون تغییر بود. و این تفاوت‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در گروه مصرف کننده سدیم والپروات سطح  $T_3$  افزایش داشت که از لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $P=0/038$ ).

نتیجه‌گیری: در مجموع می‌توان گفت مصرف سدیم والپروات باعث افزایش در میانگین سطح سرمی  $T_3$  افراد می‌شود.

واژگان کلیدی: هورمون‌های تیروئید، صرع، داروهای ضد صرع

دو ماه‌نامه علمی-پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۳، صفحات ۸۵-۹۰

## مقدمه

درمان با داروهای ضد صرع دارای عوارض متعددی است که شامل اثر بر عملکرد اندوکراین (مثل تیروئید) و اثر بر روی مغز استخوان می‌باشد. خیلی از داروها می‌توانند سطوح  $T_3$  و  $T_4$  را تغییر دهند و در میان آنها داروهای ضد تشنج نظیر فنوباریتال، کاربامازپین و سدیم والپروات اهمیت دارند. این داروها باعث القای سیستم آنزیمی میکروزومال کبدی می‌شوند و بر متابولیسم هورمون‌های تیروئیدی موثر می‌باشند [۱]. در مطالعات متعدد نتایج مختلف در رابطه با اثرات داروهای ضد صرع روی عملکرد هورمون‌های تیروئیدی گزارش شده است [۲-۴].

در مطالعه‌ای که توسط Thomas و همکاران در هند به انجام رسید، سطح هورمون‌های تیروئید در ۴۳ بیمار مصروع با گروه کنترل مقایسه شده بود؛ آنها گزارش دادند که  $FT_3$ ,  $T_3$ ,  $T_4$  بیماران به‌طور قابل توجهی پایین‌تر و سطح TSH و  $FT_4$  به میزان قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود. به‌علاوه، این مطالعه نشان داد که سطح هورمون‌های تیروئید در بیماران مصروع تحت درمان با کاربامازپین یا دی فنیل هیدانتوئین و با گسترش کم‌تر بین بیماران تحت درمان با سدیم والپروات و فنوباریتال پایین‌تر بود. پس AEDS می‌توانند کاتابولیسم محیطی  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $FT_3$  را توسط آنزیم‌های القایی افزایش دهند [۵]. چندین مطالعه دیگر عملکرد تیروئید را در بیماران اپی‌لپتیک بررسی کرده‌اند و پیشنهاد کردند که تغییری که به‌طور مستقیم وابسته به خود صرع باشد وجود ندارد، اما اینکه بعضی تغییرات در تست‌های عملکرد تیروئید مرتبط با بعضی از AEDS باشد محتمل است. به‌رحال، این تغییرات آزمایشگاهی ممکن است قابل توجه نباشد. در مطالعه‌ای که توسط Isojarvi و همکاران انجام شد، ۹۰ مرد مصروع تحت درمان با کاربامازپین، سدیم والپروات یا OXC و ۲۵ مرد به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. آنها نشان دادند که در مردانی که

<sup>۱</sup> استادیار، گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات تروما، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۳</sup> دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

## \* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، بیمارستان شهید بهشتی، بخش نورولوژی

تلفن: ۰۹۱۳ ۳۶۱۰۹۴۳ دورنویس: ۰۳۶۱ ۵۵۵۰۰۲۶

پست الکترونیک: koochaki@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۲/۴ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۲/۳/۱۷

متضاد و ناچیز گزارش شده است. میزان TSH در افراد بالا در مواردی هم طبیعی گزارش شده بود. هم‌چنین، دیده شد که سدیم والپروات روی چندین فاکتور مسیر آنابولیک مثل IGF-1 مؤثر است که ممکن است روی هورمون‌های تیروئید تاثیر داشته باشد [۹]. هم‌چنین، بیان شده است که اختلال عملکرد تیروئید در مصرف‌کنندگان کاربامازپین، OXC، سدیم والپروات دیده می‌شود که سدیم والپروات در مقایسه با کاربامازپین در ریسک بالاتری است (به‌جز مقادیر TSH) و پارامترهای پیشگویانه برای هیپوتیروئیدی به مطالعات بیشتری نیاز دارد. سطح FT<sub>4</sub> و TT<sub>4</sub> در افراد تحت درمان کاربامازپین کمتر از افراد تحت درمان با سدیم والپروات بود. سطح T<sub>3</sub> در گروه تحت درمان با کاربامازپین در مقایسه با سدیم والپروات کمتر بود و سطح TSH در همه گروه‌ها مشترک بود [۱۰]. با توجه به مطالعات فوق و اثرات متفاوت کاربامازپین و سدیم والپروات بر سطوح FT<sub>3</sub>، FT<sub>4</sub> و TSH بر آن سدیم تا مطالعه‌ای بر روی بیماران مصروع مراجعه‌کننده به کلینیک نورولوژی شهرستان کاشان انجام شود تا براساس آن شیوع این اختلالات در بیماران مصرف‌کننده کاربامازپین و سدیم والپروات را تعیین کنیم و لزوم انجام آزمایشات معمول در بیماران بررسی شود.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌روش توصیفی مقطعی انجام شد. افرادی که به‌عنوان مورد تشنج برای اولین بار شناخته می‌شدند (مورد جدید) و یا مورد قبلی تشنج بوده‌اند، ولی دارو مصرف نکرده بودند، وارد مطالعه شدند و افرادی که سابقه بیماری تیروئیدی/کبدی/کلیوی/-حاملگی و یا مصرف سایر داروها نظیر لووتیروکسین، قرص‌های ضد بارداری و کورتون داشتند و نیز بیماران تشنجی که داروی ضد تشنج مصرف می‌کردند از مطالعه حذف شدند. کلیه بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک نورولوژی بیمارستان شهید بهشتی کاشان از مهر ۱۳۸۹ تا شهریور ۱۳۹۰ که دچار تشنج شده تحت درمان با کاربامازپین یا سدیم والپروات قرارگرفتند (۵۰ نفر). در شروع درمان و ۲ ماه بعد از درمان شاخص‌های تیروئیدی -T<sub>3</sub> (0.846-2.02 ng/ml)، T<sub>4</sub> (5.1-12.5 micg/dl)، FT<sub>4</sub> (0.932-1.71 ng/dl)، TSH (0.42-5.2 MicIU/ml)، T<sub>3</sub>RU (08-1.3TBI) اندازه‌گیری شد؛ به‌طوری‌که ۵ میلی لیتر خون ناشتا اخذ شده و مقادیر هورمون‌های مذکور به‌روش الکتروکمی‌لومینسانس با دستگاه الکسیس (Roche آلمان) اندازه‌گیری شد. هم‌چنین، بیماران از لحاظ علائم هیپو- و هیپرتیروئیدی مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات با نرم‌افزار SPSS تحت آنالیز آماری قرار گرفت. برای مقایسه سطح شاخص‌های تیروئیدی در

کاربامازپین یا OXC می‌گرفتند به‌ترتیب ۴۵ و ۲۴ درصد غلظت T<sub>4</sub> و FT<sub>4</sub> پایین‌تر از محدوده طبیعی بود. و سطح T<sub>3</sub> و TSH در مردانی که سدیم والپروات می‌گرفتند، طبیعی بود [۶]. مطالعه دیگری روی بچه‌های با اولین اپیزود صرع انجام شد؛ در بیماران تحت درمان با کاربامازپین به‌طور قابل ملاحظه‌ای سطح T<sub>4</sub> و FT<sub>4</sub> در مقایسه با گروه کنترل پایین‌تر بود، اما سطح T<sub>3</sub> و TSH در پاسخ به تست TRH طبیعی بود. در بیماران تحت درمان با سدیم والپروات، تست‌های تیروئیدی طبیعی بود و بنابراین نتیجه گیری به‌عمل آمد که تغییرات هورمون‌های تیروئید مرتبط با هیپوتیروئیدی کلینیکی یا ساب کلینیکی نیست [۷]. مطالعه دیگری روی ۳۵ بیمار تحت درمان با PHT و کاربامازپین انجام شد؛ غلظت T<sub>3</sub>، FT<sub>3</sub>، FT<sub>4</sub>، T<sub>4</sub> پایین‌تر از گروه کنترل (۱۹ بیمار) بود. و متوسط TSH به‌طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه کنترل بالاتر بود. ولی در پاسخ به TRH به‌طور قابل توجه بالاتر نبود و کمی افزایش داشت. مطالعات متابولیک مختلف در این بیماران علائم هیپوتیروئیدی بالینی را نشان نداد [۸]. اثرات قابل برگشت هورمون‌های تیروئید در زنان و مردان مصروع تحت درمان با کاربامازپین و سدیم والپروات بررسی شده است؛ در زنان تحت درمان با سدیم والپروات بعد از قطع دارو سطح FT<sub>3</sub> به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت. درمان با سدیم والپروات در زنان مصروع سطح FT<sub>3</sub> را بالاتر برد، اما در مردان و زنان تحت درمان با کاربامازپین غلظت FT<sub>4</sub> و T<sub>4</sub> را کاهش داده بود و TSH طبیعی بود. این تغییرات با جایگزینی کاربامازپین با OXC طی ۶ ماه طبیعی شد. هم‌چنین، دیده شد که سدیم والپروات اثرات متابولیک و اندوکراین در دختران و زنان مبتلا به صرع دارد. پس از قطع کردن کاربامازپین افزایش سطح FT<sub>4</sub> در مردان دیده شد و کاهش هورمون‌ها بعد از درمان با کاربامازپین گزارش گردید. هیچ‌یک از بیماران تحت درمان با کاربامازپین تغییری در سطح TSH نداشتند این مطالعه گزارش داد که تغییرات با قطع درمان قابل برگشت هستند، حتی در کسانی که یک سال تحت درمان بوده‌اند [۹]. در این مطالعه دیده شد که در کسانی که اختلال تیروئیدی از قبل نداشتند درمان با کاربامازپین اثر کلینیکی قابل توجهی روی هورمون‌ها ندارد ولی در کسانی که هیپوتیروئیدی داشتند شروع درمان با کاربامازپین هیپوتیروئیدی را به‌حد ساب کلینیکال رسانده یا آن را تشدید می‌کند. به‌علاوه، دیده شد که حتی هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال القاء شده با کاربامازپین هم ممکن است نتایج دراز مدت کلینیکی به همراه داشته باشد؛ مثل اثرات منفی روی عملکرد بطن چپ و مرگ ناگهانی و بزرگی غده‌ی تیروئید ثانویه به کاهش سطح هورمون‌ها. در این مطالعه اثرات سدیم والپروات روی افراد

دو گروه در دو ماه بعد از شروع درمان با لحاظ کردن مقادیر اولیه آنها از آزمون ANCOVA استفاده شد.

**نتایج**

این مطالعه بر روی ۵۰ نفر انجام شد که شامل ۳۳ نفر مرد (۶۶ درصد) و ۱۷ نفر زن بودند (۳۴ درصد). دو گروه از نظر جنسیت اختلاف معنی دار نداشتند ( $P=0/136$ ) (جدول شماره ۱). از کل بیماران فقط ۱ نفر داروی دیگری (ترامادول) غیر از داروی ضد تشنج مصرف می کرد. در ضمن افراد حاضر در مطالعه بیماری دیگری نداشتند. از این میان ۲۲ نفر کاربامازپین و ۲۸ نفر سدیم والپروات مصرف می کردند. اندکس های تیروئیدی -  $T_3$ ,  $T_4$  - درمان با کاربامازپین یا سدیم والپروات اندازه گیری شدند (جدول شماره ۲) که از نظر سطح اندکس  $T_3$  در بین افرادی که سدیم والپروات مصرف می کردند، اختلاف معنادار وجود داشت ( $P=0/038$ ). جدول شماره ۳ توزیع فراوانی انواع تشنج را در دو گروه تحت درمان نشان می دهد. ۴۴ نفر از کل این بیماران (۸۸ درصد) تشنج تونیک-کلونیک و ۶ نفر (۱۲ درصد) تشنج پارشیال داشتند. آزمون آماری از نظر مقایسه سطح  $T_3$  در بدو ورود و دو ماه بعد از درمان اختلاف معنی داری را در دو گروه نشان نداد. ( $R^2=0/039$  و  $P=0/220$ ). هم چنین، مقایسه دو گروه از نظر

سطح  $T_4$  در بدو ورود و دو ماه پس از درمان انجام شد که اختلاف معنی داری نداشت ( $P=0/372$  و  $R^2=0/178$ ). مقایسه دو گروه از نظر سطح TSH در بدو ورود و دو ماه بعد از درمان نیز صورت گرفت که اختلاف معنی داری نداشت ( $P=0/854$ ) و همین طور مقایسه دو گروه از نظر سطح  $FT_4$  در بدو ورود و دو ماه پس از درمان اختلاف معنی داری نداشت ( $P=0/666$  و  $R^2=0/886$ ). به علاوه، مقایسه دو گروه از نظر سطح  $T_3RU$  در بدو ورود و دو ماه بعد از درمان اختلاف معنی داری نداشت ( $P=0/666$  و  $R^2=0/846$ ). در یک بیمار مرد ۲۶ ساله و یک بیمار زن ۲۱ ساله با تشنج تونیک کلونیک تحت درمان با سدیم والپروات و یک بیمار زن با تشنج تونیک کلونیک تحت درمان با کاربامازپین هیپوتیرئیدی ساب کلینیکال مشاهده شد (میزان TSH از محدوده طبیعی بالاتر بود، ولی سایر شاخص های تیروئیدی و علائم بالینی طبیعی بودند).

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی بیماران در دو گروه به تفکیک جنس

جنس	مرد	زن	جمع
گروه	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
کاربامازپین	۱۷ (۷۷/۳)	۵ (۲۲/۷)	۲۲
سدیم والپروات	۱۱۶ (۵۷/۱)	۱۲ (۴۲/۹)	۲۸
جمع	۳۳	۱۷	۵۰

جدول شماره ۲- شاخص های مرکزی و پراکندگی هرمون های تیروئید افراد مورد بررسی بر حسب نوع داروی مصرفی

گروه های درمانی	شاخص های تیروئیدی	بدو درمان		دو ماه بعد از درمان	
		حد اقل	حد اکثر	حد اقل	حد اکثر
کاربامازپین n=۲۲	$T_3$	۰/۸۵	۲/۰۲	۰/۷۵	۲/۴۰
	$T_4$	۵/۲	۱۲/۱۸	۵/۱۵	۱۰/۱۰
	TSH	۰/۸۵	۵/۱۲	۰/۹۶	۶/۸۰
	$FT_4$	۰/۹۴	۱/۱۰	۰/۹۹	۱/۶۰
سدیم والپروات n=۲۸	$T_3RU$	۰/۸۵	۱/۱۰	۰/۸۲	۱/۱۲
	$T_3$	۱/۰۱	۱/۸۷	۱/۰۱	۸/۶۸
	$T_4$	۵/۱۵	۱۰/۹۵	۱/۹۴	۱۰/۶۱
	TSH	۰/۹۱	۵/۱۵	۱/۱۰	۷/۵۵
	$FT_4$	۱/۱۱	۱/۷۰	۱/۱۰	۱/۷۰
	$T_3RU$	۰/۸۹	۱/۲۶	۰/۹۰	۰/۸۱

( $P=0/136$ )

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی بیماران مورد بررسی بر حسب نوع دارو و نوع تشنج

نوع تشنج	گروه		
	کاربامازپین	سدیم والپروات	جمع
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
Partial	۵ (۲۲/۷)	۱ (۳/۷)	۶ (۱۲)
Generalize	۱۷ (۷۷/۳)	۲۷ (۹۶/۳)	۴۴ (۸۸)
جمع	۲۲ (۱۰۰)	۲۸ (۱۰۰)	۵۰ (۱۰۰)

## بحث

سطح  $FT_4$  دیده شد و نیز کاهش  $rT_3$  گزارش شد که با مطالعه ما هماهنگ بود، اما سطح  $FT_4$ ،  $T_3$  و TSH طبیعی بود که در مطالعه ما افزایش داشت [۱۳]. در مطالعه‌ی دیگری که روی ۳۵ بیمار تحت درمان با PHT و کاربامازپین انجام شد، غلظت  $rT_3$ ،  $FT_3$ ،  $FT_4$ ،  $T_4$  پایین‌تر از گروه کنترل بود. اگرچه متوسط TSH به‌طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه کنترل بالاتر بود، ولی در پاسخ به TRH به‌طور قابل توجه بالاتر نبود و کمی افزایش داشت. به-علاوه، مطالعات متابولیک مختلف در این بیماران علائم هیپوتیروئیدی کلینیکال را نشان نداد [۸] که کاملاً مشابه با نتایج این مطالعه بود. مطالعه‌ی دیگری در سال ۲۰۰۹ اثرات قابل برگشت هورمون‌های تیروئید را در زنان و مردان مصروع تحت درمان با کاربامازپین و سدیم والپروات بررسی کرد. در زنان تحت درمان با سدیم والپروات سطح  $FT_3$  به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته بود. درمان با سدیم والپروات در زنان سطح  $FT_3$  را بالاتر برده بود، اما در مردان و زنان تحت درمان با کاربامازپین غلظت  $FT_4$  و  $T_4$  را کاهش داده بود و TSH طبیعی بود. این تغییرات با جایگزینی کاربامازپین با OXC طی ۶ ماه طبیعی شد. همچنین، دیده شد که سدیم والپروات اثرات متابولیک و اندوکراین در دختران و زنان مصروع دارد [۹]. همچنین، در مطالعه مذکور اثرات سدیم والپروات روی افراد متضاد و ناچیز گزارش شده است که بر خلاف مطالعه ما بود چون در مطالعه ما در گروه دریافت‌کننده سدیم والپروات تغییرات  $T_3$  معنی‌دار گزارش گردید و میزان TSH در افراد بالا در مواردی هم طبیعی گزارش شده بود. هم-چنین، دیده شد که سدیم والپروات روی چندین فاکتور مسیر آنابولیک مثل IGF-1 مؤثر است که امکان دارد روی هورمون‌های تیروئید تاثیر داشته باشد [۹]. مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۰۷ در ترکیه به انجام رسید که نتایج زیر را اعلام کرده است؛ سطح  $TT_4$  و  $FT_4$  در افراد تحت درمان کاربامازپین کمتر از افراد تحت درمان با سدیم والپروات بود. سطح  $TT_3$  در گروه تحت درمان با کاربامازپین در مقایسه با سدیم والپروات کمتر بود. سطح TSH در همه گروه‌ها یکسان بود. یک مورد از گروه تحت درمان با OXC (۱۰ درصد)، یک مورد از گروه تحت درمان با کاربامازپین (۸/۳ درصد) و ۶ مورد از گروه تحت درمان با سدیم والپروات (۱۹/۳ درصد) هیپوتیروئیدی را گزارش دادند [۱۰] که با نتایج حاصل از این مطالعه مطابقت داشت.

## نتیجه‌گیری

مصرف داروهای ضد صرع برای مدت دو ماه روی سطح سرمی شاخص‌های تیروئیدی تاثیرات سبب کلینیکال دارد. از این-

این بررسی نشان داد که پس از دو ماه درمان، در گروه مصرف‌کننده کاربامازپین سطح  $T_3$  تغییری نداشت، سطح  $T_4$  کاهش یافته بود، سطح TSH افزایش داشت،  $FT_4$  مختصری افزایش یافته بود و سطح  $T_3RU$  بدون تغییر بود. و این تفاوت‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در گروه مصرف‌کننده سدیم والپروات سطح  $T_3$  افزایش داشت که از لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $P=0/038$ ). سطح  $T_4$  کاهش یافته بود و سطح TSH افزایش داشت. سطح  $FT_4$  و  $T_3RU$  نیز تغییری نداشت. Cansu و همکاران ۵۵ کودک مصروع را مورد ارزیابی قرار دادند که با سدیم والپروات و کاربامازپین تحت درمان قرار گرفتند. در گروه کاربامازپین سطوح  $FT_4$ ،  $FT_3$ ،  $T_4$ ،  $T_3$  به‌طور معنی‌داری کاهش یافت و در گروه سدیم والپروات سطوح پلاسمایی این هورمون‌ها تغییری نداشت. ولی سطح پلاسمایی TSH شش ماه بعد از درمان به‌طور معنی‌داری بالاتر بود [۴]. در مطالعه ما فقط سطح  $T_4$  در گروه کاربامازپین کاهش داشت و در گروه سدیم والپروات فقط سطح  $T_3$  به‌طور معنی‌داری افزایش داشت. Vainionpaa و همکاران سطوح پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی را در ۴۱ کودک دریافت‌کننده کاربامازپین و ۱۹ کودک دریافت‌کننده سدیم والپروات و ۵۴ کودک در گروه کنترل بررسی کردند که در گروه کاربامازپین سطح  $T_4$ ،  $T_3$  کاهش قابل ملاحظه داشت، ولی سطح TSH طبیعی بود. در گروه سدیم والپروات سطح  $T_4$ ،  $T_3$  طبیعی بود و سطح TSH افزایش داشت [۱۱] که فقط در گروه والپروات افزایش TSH با مطالعه ما مطابقت دارد و در گروه کاربامازپین در مطالعه ما کاهش  $T_4$  و افزایش TSH مشاهده شد. Hegedus و همکاران نیز ۲۸ بیمار دریافت‌کننده کاربامازپین را با گروه کنترل مقایسه کردند و میانگین سطح پلاسمایی  $T_4$ ،  $T_3$  در مطالعه آنها کاهش داشت [۱۲]. در یک مطالعه‌ی دیگر نیز بر خلاف مطالعه ما گزارش شده است که سطح  $FT_3$ ،  $T_3$ ،  $T_4$  به‌طور قابل توجهی پایین‌تر و سطح TSH و  $FT_4$  به‌میزان قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود [۵]. در یک مطالعه‌ی دیگر ۹۰ مرد مصروع تحت درمان با کاربامازپین، سدیم والپروات یا OXC مورد مطالعه قرار گرفتند و مشخص گردید در مردانی که کاربامازپین یا OXC می‌گرفتند به‌ترتیب ۴۵ و ۲۴ درصد غلظت  $T_4$  پایین‌تر از محدوده طبیعی بود که با مطالعه حاضر هماهنگی داشت، ولی  $FT_4$  پایین‌تر از حد طبیعی بود که بر خلاف این مطالعه بود. همچنین، سطح  $T_3$  و TSH در مردانی که سدیم والپروات می‌گرفتند، طبیعی بود [۶]. در مطالعه‌ی دیگری که توسط Gomez و همکاران روی ۹۶ بیمار انجام شد، در ۲۵ بیمار کاهش سطح  $T_4$  و در ۱۴ بیمار کاهش

مقایسه شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی با شماره ۸۸۵۱ و پایان‌نامه دانشجویی می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه و مشاوران واحد تحقیقات بالینی تشکر و قدردانی می‌شود.

رو، برای اجتناب از افزایش خطر هیپو/هیپرتیرویدی بررسی علائم و نشانه‌های اختلال تیروئید طی درمان بیماری صرع مورد نیاز است و در صورت لزوم باید تست‌های تیروئیدی درخواست شود. همچنین، پیشنهاد می‌شود جهت وصول نتایج دقیق‌تر بررسی‌های طولانی‌مدت (بیش از ۲ ماه) در مصرف‌کنندگان داروهای ضد صرع صورت گیرد و قبل از شروع درمان سطح شاخص‌های تیروئیدی بیماران اندازه‌گیری شده و با مقادیر آنها در پایان مطالعه

### References:

- [1] Pack A. Effects of Treatment on Endocrine Function in patients with Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7(4): 273-80.
- [2] Enurasis R, Mihael C, Michael A. Oski's Essential pediatrics. 12<sup>th</sup> ed. Washington Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 487-90.
- [3] Shahras S, Ghazani T. Iranpharma: a comprehensive Textbook of Drug information. 2<sup>th</sup> ed. Tehran: Teimourzadeh pub; 2002. p. 218,196.
- [4] Cansu A, Serdaroglu A, Camurdan O, Hirfanoglu T, Bideci A, Gucuyener K. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia* 2006; 47(11): 1855-9.
- [5] Thomas SV, Alexander A, Padmanabhan V, Sankara Sarma P. Neuropsychological impairment and altered thyroid hormone levels in epilepsy. *Natl Med J India* 1998; 11(2): 62-5.
- [6] Isojarvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rattya J, Myllyla VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbamazepine or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42(7): 930-4.
- [7] Verrotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E, Chiarelli F. Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(1): 81-6.
- [8] Tiihonen M, Liewendahl K, Waltimo O, Ojala M, Välimäki M. Thyroid status of patients receiving

- long-term anticonvulsant therapy assessed by peripheral parameters: a placebo-controlled thyroxine therapy trial. *Epilepsia* 1995; 36(11): 1118-25.
- [9] Morten I, Lossius E, Erik Tauboll, petter Mowinckel. Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: A prospective randomized double-blind withdrawal study. *Inc.* 2009; 64-8.
- [10] Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Camurdan O, Cansu A, Bideci A, Cinaz P, et al. Thyroid function and volume in epileptic children using carbamazepine, oxcarbazepine and Valproate. *Pediatr Int* 2007; 49(6): 822-6.
- [11] Vainionpaa LK, Mikkonen K, Rattya J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllyla VV, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia* 2004; 45(3): 197-203.
- [12] Hegedus L, Hansen JM, Luhdorf K, Perrild H, Feldtrasmussen U, Kampmann JP. Increased frequency of goiter in epileptic patients on long-term phenytoin or carbamazepine treatment. *Clin Endocrinol (oxf)* 1985; 23(4): 423-9.
- [13] Gómez JM, Cardesín R, Virgili N, Moreno I, Navarro MA, Montaña E. Thyroid function parameters and TSH in patients treated with anticonvulsant drugs. *An Med Interna* 1989; 6(5): 235-8.