

اثر داروهای ضد تشنج بر روی تستهای عملکرد تیروئید

دکتر سیامک شیوا، فوق تخصص غدد کودکان استاد یار دانشگاه علوم پزشکی تبریز
 دکتر محمود رضا اشرفی، فوق تخصص اعصاب کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
 دکتر فریدون مصطفوی، فوق تخصص غدد کودکان دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
 دکتر فرزانه عباسی*، دستیار فوق تخصصی غدد کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
 دکتر علی ربانی، فوق تخصص غدد استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران
 دکتر رضا شعبانیان، دستیار تخصصی کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

هورمونهای تیروئید نقش اساسی در رشد و تکامل دارند. عوامل متعددی از جمله داروهای ضد تشنج بر روی هورمونهای تیروئید تاثیر گذار هستند. داروهای ضد تشنج بدلیل شیوع بالای اختلالات تشنجی در کودکان بطور شایع در این گروه سنی مورد استفاده قرار می‌گیرند. به منظور ارزیابی دقیق تستهای تیروئید در این کودکان دانستن اثرات داروهای ضد تشنج بر روی این تستها ضروری است. در این مطالعه تستهای تیروئید ۵۵ کودک دریافت کننده داروهای ضد تشنج با میانگین سنی ۸/۸۸ سال با تستهای تیروئید گروه کنترل که از نظر سنی و جنسی با گروه بیماران متناسب و شامل ۴۲ کودک نرمال بدون دریافت دارو بودند، مقایسه گردید. در ۱۹ مورد از بیماران محور هیپوتالاموس-هیپوفیز با تست TRH ارزیابی شد. سطح سرمی T4 بیماران بطور قابل توجهی نسبت به گروه کنترل پایین تر بود ($p=0/005$). میزان سرمی T3، TSH، T3RU و FT4I بین دو گروه تفاوت قابل توجهی نداشتند و همه بیماران از نظر بالینی یوتیروئید بودند. عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز نرمال بود. یافته های این مطالعه نشان می دهد در بیمارانیکه داروی ضد تشنج دریافت می کنند سطح سرمی T4 پایین تر می باشد با اینحال از نظر بالینی یوتیروئید هستند. به عبارت دیگر سطح سرمی TSH در این بیماران بهتر از T4 عملکرد واقعی تیروئید را نشان می دهد.

*مسئول مقاله، آدرس:
 تهران، خیابان دکتر قریب،
 مرکز طبی کودکان.
 E-mail: fabbasi@tums.ac.ir

واژه‌های کلیدی: تست عملکرد تیروئید، داروهای ضد تشنج، تشنج، TSH، هورمون

تیروئید

تعداد زیادی از داروها ممکن است غلظت سرمی T4 و T3 را تغییر دهند که در این میان داروهای ضد تشنج از جایگاه ویژه‌ای برخوردار هستند و اگر این تغییرات تشخیص داده نشوند منجر به اشتباه در تفسیر نتایج تستهای تیروئیدی خواهند شد. این داروها القاء کننده-های قوی آنزیم‌های میکروزومال کبدی هستند که می توانند سبب افزایش متابولیسم هورمونهای تیروئیدی شوند [۲-۴].

مقدمه

اختلال عملکرد تیروئید در دوره شیرخواری و کودکی باعث تأخیر در رشد و تکامل می‌شود و عواقب بالینی این اختلال به سن بیمار بستگی دارد. به دلیل نقش اساسی تیروکسین در رشد و تکامل، تستهای عملکرد تیروئید از تستهای رایج در کودکان است [۱].

داروئی مصرف نمی‌کردند و جهت کنترل رشد به درمانگاه غدد این مرکز طی مدت ذکر شده مراجعه کرده بودند و از نظر سنی و جنسی با گروه بیماران همخوانی داشتند. معیار ورود به مطالعه مصرف منظم یک یا چند داروی ضد تشنج حداقل در طی سه ماه اخیر و معیارهای حذف از مطالعه، مصرف نامنظم دارو، داشتن بیماری زمینه ای شامل بیماری کبدی، کلیوی و اندوکراین، مصرف داروی مؤثر بر عملکرد کبد و تیروئید غیر از داروهای مورد مطالعه بودند. در ساعت ۸ صبح به طور ناشتا اندازه‌گیری T_4 ، T_3 ، TSH ، T_3RU و FT_4I بعمل آمد، ۱۹ بیمار T_4 نسبتاً پایین تری داشتند که در مورد آنان تست تحریکی TRH انجام گردید و اندازه‌گیری TSH بازال، بیست و شصت دقیقه بعد از تزریق وریدی $7\mu g/kg$ TRH انجام گردید. در مورد گروه شاهد نیز در ساعت ۸ صبح به طور ناشتا تستهای کامل تیروئیدی بعمل آمد.

در پایان مطالعه پس از جمع‌آوری اطلاعات، متغیرهای اصلی T_4 ، T_3 ، TSH ، T_3RU و FT_4I با در نظر گرفتن متغیرهای زمینه‌ای سن، جنس، دوز مصرف روزانه دارو و طول مدت مصرف با تست‌های آماری χ^2 و T -Test Independent samples در گروه شده و $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. از نرم افزار SPSS 10 جهت آنالیز داده‌ها استفاده گردید.

یافته‌ها

بیماران مورد مطالعه در محدوده سنی ۱/۲ تا ۷ سال (متوسط $2/88 \pm 3/90$) قرار داشتند که شامل ۳۲ پسر و ۲۳ دختر بودند. گروه شاهد در محدوده سنی ۰/۸ تا ۱۴ سال (متوسط $7/30 \pm 4/58$) قرار داشتند و شامل ۲۳ پسر و ۱۹ دختر بودند.

از کل ۵۵ بیمار دریافت‌کننده داروی ضد تشنج، ۴۱ بیمار ($74/5\%$) فقط یک داروی ضد تشنجی مصرف می‌کردند و مابقی تحت درمان با بیش از یک دارو بودند. جدول ۱ فراوانی هر گروه، دوز مصرفی و مدت درمان با داروهای ضد تشنج را نشان می‌دهد.

فنوباریتال از جمله داروهائی است که با افزایش فعالیت آنزیمهای میکروزومال کبدی باعث افزایش متابولیسم T_3 و T_4 می‌شود. فنی‌توئین و کاربامازپین اثرات پیچیده‌تری دارند، آنها همانند فنوباریتال T_4 و T_3 را کاهش داده می‌توانند در بیماران تحت درمان با تیروکسین باعث اختلال در درمان هیپوتیروئیدی شوند. فنی‌توئین و کاربامازپین در کسانی که بیماری تیروئید ندارند غلظت T_4 توتال و آزاد سرم را ۲۰ تا ۴۰ درصد و غلظت T_3 توتال و آزاد را به میزان کمتر کاهش می‌دهند. در بیشتر این بیماران غلظت سرمی TSH نرمال است و یوتیروئید هستند و میزان متابولیسم بازال آنها نرمال است. هیپوتیروئیدی گذرا در معدودی از بیماران دارای حساسیت به فنی‌توئین گزارش شده است [۵، ۹-۱۹].

سدیم والپروات از جمله داروهای ضد تشنجی می‌باشد که باعث تحریک آنزیمهای کبدی نمی‌شود و مصرف آن به تنهایی تأثیری در پایین آوردن T_4 توتال و آزاد سرم ندارد [۱۱]. البته در یک مطالعه نشان داده شد که مصرف این دارو با کاربامازپین باعث تشدید اثرات آن در پایین آوردن T_4 آزاد و توتال سرم می‌شود [۱۰].

اختلالات تشنجی جزو بیماریهای شایع در گروه سنی اطفال بوده و در ۳ تا ۵ درصد کودکان رخ می‌دهند، لذا داروهای ضد تشنج نیز بطور شایع در طب کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۱، ۱۲]. بروز خام سالانه صرع نیز از ۴۳ تا ۱۵۲ در صد هزار کودک متغیر و بیشترین میزان بروز آن در سال اول زندگی می‌باشد [۱۳، ۱۴].

با توجه به بروز بالای تشنج در سالهای اول عمر و در نتیجه میزان بالای مصرف داروهای ضد تشنج در کودکان در این مطالعه به ارزیابی تستهای تیروئیدی در دریافت‌کنندگان داروهای ضد تشنج پرداخته شده است.

مواد و روشها

در این مطالعه که از نوع مورد-شاهد (case-control) می‌باشد ۵۵ کودک تحت درمان با داروی ضد تشنج مورد بررسی قرار گرفتند که طی ماههای مهر ۸۲ لغایت اردیبهشت ۸۳ به مرکز طبی کودکان مراجعه کرده بودند. گروه شاهد نیز شامل ۴۲ کودک سالم بود که

جدول ۱- فراوانی داروهای ضد تشنج مصرفی و دوز و مدت مصرف هریک

نام دارو	تعداد مصرف کنندگان (%)	دوز مصرف روزانه $\frac{mg}{kg/d}$	طول مدت مصرف (سال)
کاربامازپین (CBZ)	۲۰ (۳۶/۴)	۱۵/۲۵±۴/۹۴	۱/۵۸±۱/۱۶
فنوباریتال (Pb)	۱ (۱/۸)	۵	۲
سدیم والپروات (VPA)	۱۱ (۲۰)	۱۳/۶۳±۲/۸۷	۱/۷۰±۰/۷۸
فنی توئین (PHT)	۱ (۱/۸)	۷	۰/۴
توپیرامات (TPM)	۱ (۱/۸)	۱۰	۱
لاموتریژین (LTG)	۱ (۱/۸)	۵	۰/۴
پریمیدون (PRM)	۶ (۱۰/۹)	۲۲/۱۶±۵/۸۴	۰/۹±۰/۳۵
CBZ+Pb	۷ (۱۲/۷)	-	-
VPA +CBZ	۳ (۵/۵)	-	-
VPA+PRM	۳ (۵/۵)	-	-
VPA+Pb+LTG	۱ (۱/۸)	-	-
کل	۵۵ (۱۰۰)	-	-

معنی داری نداشتند. هیچکدام از بیماران علائم بالینی هیپوتیروئیدی را نداشتند اما در ۸ مورد از گروه بیماران و ۷ مورد از گروه کنترل میزان TSH از محدودهٔ رفرنس (۰/۳-۳) بالاتر بود ولی هیچکدام بالاتر از پنج نبودند. نتایج تستهای تیروئیدی بیماران به تفکیک داروی دریافتی در جدول ۲ خلاصه شده است.

مقایسه تستهای تیروئیدی گروه بیماران با گروه کنترل نشان داد که سطح سرمی T₄ در گروه بیماران (۸/۱۳±۱/۳۷) نسبت به گروه کنترل (۱۲±۲/۰۹) بطور قابل توجهی پائین تر می باشد (p=0.005). میزان متوسط T₃ (۱۵۳/۰۷ ±۲۵/۳۶) و TSH و T₃RU (۳۱/۳۶±۱/۷۳) و FTI و (۲/۲۸±۰/۹۹) در مقایسه با گروه کنترل تفاوت (۲/۲۱±۰/۶۱)

جدول ۲- نتایج تستهای تیروئیدی در بیماران به تفکیک داروی دریافتی

نوع داروی مصرفی	تعداد	T ₄	T ₃	T ₃ RU	FT ₄ I	TSH
CBZ	۲۰	۷/۴۹±۲/۰۳	۱۵۹/۳۰±۲۵/۶۷	۳۱/۲۰±۱/۳۹	۲/۳۳±۰/۶۱	۲/۳۹±۱/۰۱
VPA	۱۱	۹/۱۷±۲/۰۹	۱۶۱/۲۷±۲۵/۸۰	۳۱/۱۸±۱/۷۷	۲/۸۱±۰/۶۱	۲/۱۶±۰/۹۳
PRM	۶	۶/۱۵±۰/۹۴	۱۲۵±۱۰/۴۸	۳۲/۶۶±۲/۸۷	۲±۰/۲۰	۲/۵۰±۰/۴۲
CBZ+Pb	۷	۶/۰۸±۱/۲۴	۱۴۶±۱۷/۷۱	۳۱/۲۸±۱/۴۹	۱/۸۸±۰/۳۴	۱/۳۱±۰/۴۹
CBZ +VPA	۳	۵/۹۰±۲/۱۹	۱۶۸±۹/۱۶	۳۱/۶۶±۲/۸۸	۱/۸۳±۰/۵۷	۳/۶۶±۱/۱۲
VPA+PRM	۳	۶/۲۰±۰/۷۲	۱۷۳/۳۳±۱۵/۷۲	۳۰/۳۳±۰/۵۷	۱/۸۶±۰/۲۰	۲/۳۳±۰/۲۵
PHT	۱	۴/۷۰	۱۵۰	۳۲	۱/۵	۲/۸
TPM	۱	۴/۷۰	۱۵۰	۳۲	۱/۸	۲/۱
LTG	۱	۵/۹۰	۹۸	۳۰	۱/۸	۲/۹
LTG+Pb+VPA	۱	۵/۵۰	۱۴۰	۳۰	۱/۶	۴/۱
Pb	۱	۴/۷	۱۲۵	۳۳	۱/۶	۰/۶

مقایسه با گروه کنترل چشم گیر بوده است. در مطالعه ما نیز اگرچه متوسط T3 بیماران در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود ولی این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود.

در تعدادی از مطالعات انجام شده در این زمینه TBG و آلبومین یا T3RU نیز بررسی شده اند. نتایج تقریباً همه این بررسیها نشان داده داروهای ضد تشنج تاثیر قابل توجهی روی TBG و آلبومین یا T3RU ندارند [۲۱]. در مطالعه ما نیز میزان T3RU بیماران مشابه گروه کنترل بود.

با توجه به اثرات داروهای ضد تشنج روی سیستم اعصاب مرکزی، برخی مطالعات به آزمون این فرضیه پرداخته اند که داروهای ضد تشنج با اثرات مرکزی و تاثیر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید باعث کاهش سطح سرمی T4 می شوند. به غیر از مطالعات معدودی [۱۸] که اختلال مرکزی را عامل کاهش T4 سرم در این بیماران دانسته اند اغلب این بررسیها [۲۰،۱۱،۱۰] اختلالی را در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید نشان نداده اند. در مطالعه ما نیز تست TRH همه بیماران نرمال بود و اختلالی را در این محور نشان نداد.

به نظر می رسد اثر داروهای ضد تشنج در پایین آوردن T4 سرم در سنین پایین تر بارزتر می باشد اما جنسیت بیماران در میزان کاهش T4 تاثیر قابل توجهی ندارد. در مطالعات انجام شده اشاره ای به رابطه سن، جنس، مدت مصرف دارو و دوز مصرف روزانه با کاهش سطح سرمی هورمونها نشده است [۲۲،۲۰،۲۱،۱۵،۱۰].

نتیجه گیری

یافته های حاصل از این مطالعه نشان می دهند که مصرف داروهای ضد تشنج در کودکان باعث کاهش سطح سرمی T4 آنها می شود اما این کاهش در کودکان طبیعی ایجاد علائم بالینی هیپوتیروئیدی نمی نماید. همچنین مصرف داروهای ضد تشنج در کودکان تاثیر واضحی بر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز نمی گذارد.

در ۱۹ مورد که تست TRH انجام شد سطح بازال TSH به طور متوسط $1/14 \pm 2/53$ بود، در همه بیماران TSH سرم در دقیقه ۲۰ بعد از تزریق TRH افزایش یافت ($1/14 \pm 19/48$) و در دقیقه ۶۰ بعد از TRH نسبت به دقیقه ۲۰ افت داشت ($6/28 \pm 13/64$). بدین ترتیب در هیچکدام از بیمارانی که تست TRH در آنها انجام شد اختلالی در محور هیپوفیز-هیپوتالاموس مشاهده نگردید.

در بررسی رابطه سن با تغییرات سرمی T4 مشخص شد بیمارانی که سن بالاتری دارند سطح سرمی T4 نیز در آنها بالاست ($p=0.024$). اختلاف معنی داری از نظر سطح سرمی T4 بین دو گروه مذکر و مؤنث وجود نداشت ($p>0.05$). همچنین رابطه معنی داری بین طول مدت مصرف دارو با سطح سرمی T4 یافت نشد ($p>0.05$).

بحث

کاهش سطح سرمی T4 توتال و آزاد بدنبال مصرف داروهای ضد تشنج فنوباریتال، فنی توئین و کاربامازپین در بزرگسالان توسط مطالعات متعددی در سراسر جهان تایید شده است [۱۸،۱۵،۲]. در کودکان نیز مطالعاتی شده که نتایج مشابهی را داشته است [۱۷،۱۶،۱۰]. اما غیر از یک مورد هیپوتیروئیدی بدنبال مصرف کاربامازپین به همراه فنی توئین [۱۸] در بقیه موارد [۲۰،۱۸،۱۰] هیپوتیروئیدی در زمینه مصرف این داروها گزارش نشده است. تقریباً در همه این مطالعات میزان TSH سرم بیماران دریافت کننده دارو یا داروهای ضد تشنج در محدوده نرمال بوده و با گروه کنترل تفاوت چندانی نداشته است. یافته مطالعه ما نیز با یافته آن مطالعات مطابقت دارد. و همه بیماران ما از نظر بالینی و سطح سرمی TSH یوتیروئید بودند.

در مورد اثرات داروهای ضد تشنج بر روی T3 سرم نتایج مطالعات مختلف متفاوت بوده است. در بیشتر مطالعات [۱۸،۱۰] سطح سرمی T3 بیماران با گروه کنترل تفاوت چندانی نداشته است اما در برخی مطالعات [۱۵،۱۷] کاهش سطح سرمی T3 بیماران در

Effects of anticonvulsant drugs on thyroid function tests

S Shiva MD, Ass Prof, Tabriz University of Medical Sciences

MR, Ashrafi MD, Assoc Prof, Tehran University of Medical Sciences

F Mostafavi MD, Assoc Prof, Tehran University of Medical Sciences

F Abbasi MD, Pediatrician

A Rabbani MD, Prof, Tehran University of Medical Sciences

* Correspondence author,
Address: Children Medical
Center, Dr Gharib St,
Tehran, IR Iran.
E-mail: fabbasi@tums.ac.ir

Abstract

Thyroid hormones have critical role in growth and development. Many factors including anti-convulsant drugs affect thyroid hormones. Anti-convulsant drugs are used commonly in children due to high prevalence of seizure disorders in this age group. In order to evaluate thyroid function tests correctly in these children understanding of drug effects is necessary.

In this study, thyroid function tests of 55 anti convulsant drugs recipients with mean age of 8.88 ± 3.9 year are compared with tests of age and sex matched control group including 42 non drug recipient normal children. Hypothalamic-pituitary axis was assessed with TRH test in 19 patients.

Serum T4 level of patients were significantly lower than those of control group ($p=0.005$). Serum levels of TSH, T3, T3RU and FT4I had no significant difference between the two groups and all of the patients were clinically euthyroid. Hypothalamic-pituitary axis was intact in all of TRH tested patients.

In children receiving anticonvulsant drugs the serum TSH level is a good indicator of true thyroid function rather than T4 level.

Key Words: Anticonvulsant drugs, Thyroid Function Tests, Thyroid hormone, TSH, convulsion

REFERENCES:

1. Larkin JG, Macphee GJ, Beastall GH, et al: Thyroid hormone concentrations in epileptic patients. *Euro J Clin Pharmacol*. 1989;36:2-13.
2. Martin I. Surks, M.D, Sirvert R. Drugs and thyroid function. *NEJM* 1995;333:1688-94.
3. Wenzel KW. Pharmacological interference with invitro tests of thyroid function. *Metabolism*. 1981;30(7):717-32
4. Baulac, Cramer, Mattsom. Phenobarbital and other barbiturates adverse effects. In: *Levy Antiepileptic Drugs* 2002 Pp:534.
5. Isojarvi ZIT, Pakarinea AJ, Myllyla VV. Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol* 1989;46:1175.
6. Bango D, Sachder J, Kabad UM. Effects of carbamazepine on the hypothalamic –petuitary-thyroid axis. *Endocr Pract*. 1999;5:239.
7. Sorks MI, defesi CR. Normal serum free thyroxin hormone concentrations in patients treated with phenytoin or cabamazepine. A paradox resolved. *JAMA* 1996;275:1495.

8. Smith PJ, Surks MI. Multiple effects of 5- diphenyldykantoin on the thyroid hormone system. *Endocr Rev.* 1984;5:514.
9. Brun J. Phenytoin and other hydantoin's adverse effects. In: *Levy Anti epileptic Drugs 2002* Pp:607.
10. Verrotti A, Baciani F, Morresi S, et al: Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepin and valproic acid. *Pediatr Neurol.* 2001;25:43-46.
11. Robert H, Haslam A. The nervous system. In: Behrman ,Kliegman, Jenson. *Nelson Text book of Pediatrics.* 2000:1813-26.
12. Shinnar S, O'dell C. Treatment decision in childhood seizures. In: *Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy 2001* P:294.
13. Forsgren L: Epidemiology, incidence and prevalence . In: Sheila Wallace. *Epilepsy in Children.* 1996 Pp:289.
14. Hauser WA. Epidemiology of epilepsy in children. In: M.pellock J. Dodson WE, et al: *Pediatric epilepsy diagnosis and therapy.* 2001;81:845.
15. Yeo PP, Bates D, Howe JG, et al. Anticonvulsant and thyroid function. *Br Med J.* 1978;1:1581-3.
16. Deluca F, Arrigo T, Pandullo E, et al. Changes in thyroid function tests by 2 month carbamazepine treatment in L-thyroxin –substituted hypothyroid children. *Euro J Pediatr.* 1986;145:77-9.
17. Dunal E, Rio-Garma J, Rio-Garma D, et al. Long term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclimical hypothyroidism. *Epilepsia.* 1999;40 1x 1761.
18. Jouk I, Isojarvi T, Turkka J, et al. Thyroid functionin in men takiny carbamazepine, oxcarbazepine, or valpeoate for epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42(7):930-4.
19. Leena k, Paa V, Makkonen K, 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
20. Gaskill CL, Burton SA, Gelens H.J, et al. Changes in serum thyroxin and thyroid – stimulating hormone concentrations in epileptic dogs receiving Phenobarbital for one year. *J Vet Pharmacol Therap.* 2000;23:243-9.
21. Rootwelt K, Ganes T, Johannessen SI. Effect of carbamazepine , phenytoin and Phenobarbital on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humuns. *Scan Clin Lab Invest.* 1978;38:731-6.