Original Article

The evaluation of thyroid function tests in children treated with Sodium valproate or phenobarbital

Sharif MR[1], Tabatabaei F[2], Madani M[3*], Aalinezhad M[3]

1- Trauma Research Center, Shahid-Beheshti Hospital, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
2- Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I. R. Iran.
3- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received August 19, 2013; Accepted January 11, 2014

Abstract:

Background: Due to the high prevalence of epilepsy, antiepileptic drugs are widely prescribed for the epileptic patients. One of the major side effects of these drugs is their negative effect on thyroid function. The aim of this study was to examine the effects of sodium valproate and phenobarbital on thyroid function in children.

Materials and Methods: This case-control study was conducted on children with the first epileptic experience or those epileptic children who had not received any medication. The participants were allocated into three groups: the sodium valproate (31 cases), phenobarbital (22 cases), and control (60 cases) groups. Serum level of TSH and T4 before the treatment and 1 and 3 months later were measured and analyzed.

Results: Mean age of the children (60 male and 53 female cases) was 3.83±2.01 years. No difference was found among the three groups regarding the age and sex. In the valproate group, the level of TSH was increased only within 3 months after the treatment, while no change was detected in T4. There was no detected change for the thyroid hormones in the phenobarbital group as well.

Conclusion: Phenobarbital had no effect on thyroid tests, while sodium valproate appeared to increase the TSH in the epileptic patients. Therefore, further studies are recommended in this regard with the consideration of the relevant clinical signs.

Keywords: Thyroid hormones, Epilepsy, Antiepileptic drugs, Sodium valproate, Phenobarbital

* **Corresponding Author.**
Email: madani.mahla@yahoo.com
Tel: 0098 913 999 2077
Fax: 0098 31 5554 8900

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences August, 2014; Vol. 18, No 3, Pages 275-280

Please cite this article as: Sharif MR, Tabatabaei F, Madani M, Aalinezhad M. The evaluation of thyroid function tests in children treated with Sodium valproate or phenobarbital. ***Feyz*** 2014; 18(3): 275-80.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-18]

بررسی تست‌های تیروئید در کودکان مصرف کننده سدیم والپروات یا فنوباربیتال

محمدرضا شریف [۱]، فاطمه طباطبایی [۲]، مهلا مدنی [*۳]، مرضیه عالی نژاد [۴]

خلاصه:

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بالای بیماری صرع، داروهای ضد تشنج به‌طور وسیع در این بیماران استفاده می‌شود. یکی از عوارض مهم این داروها تاثیر بر عملکرد تیروئید می‌باشد. مطالعه حاضر به‌منظور ارزیابی اثرات سدیم والپروات و فنوباربیتال بر روی تست‌های تیروئیدی کودکان انجام شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به‌روش مورد- شاهدی در کودکانی که به‌عنوان مورد تشنج برای اولین بار مراجعه نموده و یا مورد قبلی تشنج بوده ولی تاکنون دارو مصرف نکرده بودند، انجام شد. ۳۱ نفر در گروه درمان با والپروات سدیم، ۲۲ نفر در گروه فنوباربیتال و ۶۰ نفر در گروه کنترل قرار داشتند. سطح سرمی TSH و T4 پیش از درمان، ۱ و ۳ ماه بعد اندازه‌گیری شد و تحت آنالیز قرار گرفت.

نتایج: میانگین سنی کودکان مورد بررسی ۳/۸۳±۲/۰۱ سال بود. تعداد ۶۰ پسر و ۵۳ دختر مورد بررسی قرار گرفتند. هر سه گروه مطالعه از نظر سن و جنس با یکدیگر اختلاف نداشتند. در گروه والپروات تنها بعد از ۳ ماه میزان TSH افزایش داشت و تغییری در T4 مشاهده نشد. در گروه فنوباربیتال تغییری در هورمون‌های تیروئیدی مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: در مجموع می‌توان گفت فنوباربیتال تاثیری در تست‌های تیروئید نداشت و والپروات سدیم باعث افزایش TSH گردید. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات بیش‌تر در این زمینه انجام شود و از نظر علائم بالینی نیز بیماران بررسی شوند.

واژگان کلیدی: هورمون‌های تیرویید، تشنج، داروهای ضدتشنج، سدیم والپروات، فنوباربیتال

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۳۹۳، صفحات ۲۸۰-۲۷۵

مقدمه

اختلالات تشنجی جزو بیماری‌های شایع در گروه سنی اطفال بوده و داروهای ضد تشنج نیز به‌طور شایع در طب کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱]. درمان با داروهای ضد صرع دارای عوارض متعددی است که شامل اثر بر عملکرد کبد، غدد درون ریز (مثل تیروئید) و مغز استخوان می‌باشد [۳،۲]. این داروها القاء کننده‌های قوی آنزیم‌های میکروزومال کبدی هستند که می‌توانند سبب افزایش متابولیسم هورمون‌های تیروئیدی شوند [۴]. در مطالعات متعدد نتایج مختلفی در رابطه با اثرات داروهای ضد صرع روی عملکرد هورمون‌های تیروئیدی گزارش شده است [۵-۷]. داروهای ضد تشنج نظیر سدیم والپروات از پرکاربردترین داروها در درمان تشنج می‌باشد [۳].

در برخی مطالعات که روی کودکان مصرف کننده‌ی سدیم والپروات انجام شده است، تغییری در تست‌های تیروئیدی گزارش نشده است [۹،۸]، ولی در یک مطالعه‌ی دیگر داروی مذکور دارای اثرات اندوکرین بوده است [۶]. در کل سدیم والپروات داروی مناسبی برای سن کودکی و نوجوانی است، ولی باید اثرات اندوکرین آن مورد بررسی قرار گیرد [۱۰]؛ چرا که هنوز در مورد تاثیر والپروات روی تیروئید اختلاف نظر وجود دارد [۱۱]. در مورد فنوباربیتال هم این تاثیر متفاوت گزارش شده است [۱۳،۱۲]. در یک مطالعه این دارو در مقایسه با دیگر داروهای ضد تشنج، اثر چندانی روی هورمون‌های تیروئیدی نداشته است [۱۴]، ولی در یک مطالعه‌ی دیگر باعث کاهش T3 و T4 و افزایش TSH شده است [۱۵]. با توجه به مصرف بالای این دو دارو در درمان تشنج کودکان، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی عملکرد تیروئید در کودکان مصرف‌کننده سدیم والپروات یا فنوباربیتال انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش مورد شاهدی روی کودکان ۱ تا ۱۵ ساله مراجعه‌کننده به کلینیک‌های اعصاب و اطفال استان اصفهان در سال ۱۳۹۰ انجام شد. این کودکان برای اولین بار تشنج کرده (مورد جدید) و یا مورد قبلی تشنج بوده که تاکنون دارو مصرف نکرده بودند و بر اساس تشخیص پزشک معالج نیاز به درمان با

[۱] دانشیار، مرکز تحقیقات تروما، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[۲] استادیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

[۳] دانشجوی کارشناس ارشد پرستاری داخلی جراحی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[۴] دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

*** نشانی نویسنده مسئول:**

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی

تلفن: ۰۹۱۳ ۹۹۹۲۰۷۷ **دورنویس:** ۰۳۱ ۵۵۵۴۸۹۰۰

پست الکترونیک: madani.mahla@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۵/۲۸ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۲/۱۰/۲۱

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-18]

فنوباربیتال یا والپروات داشتند. از والدین آن‌ها رضایت نامه‌ی کتبی مبنی بر شرکت در انجام مطالعه گرفته شد و به آن‌ها اطمینان داده شد که عدم شرکت در مطالعه در ارائه‌ی خدمات به ایشان وقفه‌ای ایجاد نمی‌کند. کودکانی که سابقه بیماری تیروئیدی، مصرف سایر داروها نظیر لووتیروکسین و کورتون داشتند و نیز بیماران تشنجی که از قبل داروی ضد تشنج مصرف می‌کردند، از مطالعه حذف شدند. از این کودکان ۲۲ نفر تحت درمان با فنوباربیتال و ۳۱ نفر سدیم والپروات قرار گرفتند. تعداد ۶۰ کودک نیز که سالم بوده و بر اساس سن و جنس با گروه درمان یکسان سازی شدند، در گروه کنترل قرار گرفتند که روش نمونه‌گیری غیر احتمالی آسان بوده است. در شروع مطالعه، ۱ و ۳ ماه بعد کلیه‌ی کودکان از نظر علائم بالینی کم‌کاری و پرکاری تیروئید بررسی شده و شاخص‌های تیروئید اندازه‌گیری گردید؛ بدین‌صورت که ۵ میلی لیتر خون ناشتا از آن‌ها گرفته شده و تست‌های تیروئیدی به روش الکتروکمیلومینسانس با دستگاه الکسیس از شرکت Roche آلمان اندازه گیری شد. بعد از ثبت نمودن و جمع‌آوری اطلاعات، با نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ آنالیز آماری انجام گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های آماری t زوجی، t مستقل، آنالیز واریانس یک طرفه و مجذور کای استفاده شد.

نتایج

این مطالعه بر روی ۱۱۳ نفر انجام شد که تعداد ۳۱ نفر در گروه درمان با والپروات سدیم، ۲۲ نفر در گروه درمان با فنوباربیتال و ۶۰ نفر در گروه کنترل قرار داشتند. تعداد ۶۰ پسر و ۵۳ دختر مورد بررسی قرار گرفتند. سه گروه در آزمون آماری مجذور کای از نظر جنسیت اختلاف معنی‌دار نداشتند (P=۰/۹). میانگین سنی کودکان مورد بررسی ۲/۰۱±۳/۸۳ سال بود. کمترین سن ۱ و بالاترین آن ۱۴ سال بود. بین میانگین سنی گروه‌های مورد بررسی در آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (P=۰/۴). در معاینات به‌عمل آمده در شروع مطالعه، ۱ و ۳ ماه پس از تجویز دارو هیچ یک از کودکان علائمی از پرکاری و کم‌کاری تیروئید نداشتند. میزان TSH اولیه در کودکان مورد مطالعه ۰/۷۶±۴۸/۲ mu/L بود. بین میزان TSH اولیه در گروه‌های مورد بررسی در آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (P=۰/۱). میزان T4 اولیه در کودکان مورد مطالعه ۱/۷۱±۱۱/۹۲ mcg/dl بود. بین میزان T4 اولیه در آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه در گروه‌های مورد بررسی اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (P=۰/۱). میزان تست‌های تیروئیدی در شروع مطالعه، ۱ و ۳ ماه بعد از آن بر حسب آزمون t زوجی در جدول شماره‌ی ۱ آورده شده است و همان‌گونه که در این جدول مشخص است در گروه کنترل میزان هورمون‌های تیروئید ۱ و ۳ ماه بعد از شروع مطالعه تغییر معنی‌داری نسبت به ابتدا نداشته است.

جدول شماره‌ی ۱- میزان هورمون‌های تیروئید در شروع مطالعه، ۱ و ۳ ماه بعد در کودکان مورد مطالعه

گروه‌ها	هورمون‌های تیروئیدی	قبل از درمان	۱ ماه بعد از درمان	P نسبت به قبل از درمان	۳ ماه بعد از درمان	P نسبت به قبل از درمان
والپروات	T4	۱/۶۸±۱۲/۰۵	۲/۰۶±۱۱/۶۵	۰/۲	۲/۳۱±۱۱/۱۵	۰/۰۶
	TSH	۰/۷۵±۲/۴۵	۰/۷۸±۲/۵۱	۰/۰۹	۰/۸۱±۲/۵۶	۰/۰۱
فنوباربیتال	T4	۱/۷۹±۱۱/۹۵	۱/۹۶±۱۱/۵۹	۰/۵	۲/۴۵±۱۱/۲۹	۰/۳
	TSH	۰/۹۱±۲/۹۴	۰/۹۰±۲/۶۴	۰/۳	۰/۸۶±۲/۵۳	۰/۱
کنترل	T4	۱/۷۲±۱۱/۸۴	۱/۹۲±۱۱/۹۷	۰/۷	۲/۱۱±۱۲/۱۳	۰/۴
	TSH	۰/۷۰±۲/۳۴	۰/۶۳±۲/۳۲	۰/۰۷	۰/۶۲±۲/۳۶	۰/۶

در گروه والپروات میزان TSH یک ماه پس از درمان نسبت به شروع درمان در آزمون t زوجی تفاوت معنی‌داری نداشت و نسبت به گروه کنترل نیز در آزمون آماری t مستقل این میزان دارای تفاوت معنی‌داری نبود، ولی این هورمون ۳ ماه پس از درمان دارای افزایش معنی‌داری نسبت به شروع درمان و هم‌چنین نسبت به گروه کنترل بود. میزان T4 نیز ۱ ماه و ۳ ماه پس از درمان نسبت به شروع درمان و هم‌چنین نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت (جداول شماره ۱ و ۲). در گروه فنوباربیتال میزان T4 و TSH ۱ و ۳ ماه پس از درمان در مقایسه با شروع درمان در آزمون آماری t زوجی و هم‌چنین گروه کنترل در آزمون آماری t مستقل اختلاف معنی‌داری نداشت (جداول شماره ۱ و ۳).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-18]

جدول شماره‌ی ۲- میزان تست‌های تیروئیدی در گروه سدیم والپروات در مقایسه با گروه کنترل در شروع درمان، ۱ و ۳ ماه بعد

تست‌های تیروئیدی		سدیم والپروات	کنترل	P
T4	بدو درمان	۱۲/۰۵±۱/۶۸	۱۱/۸۴±۱/۷۲	۰/۵
	یک ماه بعد از درمان	۱۱/۶۵±۲/۰۶	۱۱/۹۷±۱/۹۲	۰/۴
	۳ ماه بعد از درمان	۱۱/۱۵±۲/۳۱	۱۱/۸۴±۱/۹۹	۰/۱
TSH	بدو درمان	۲/۴۷±۰/۷۵	۲/۳۸±۰/۷۰	۰/۵
	یک ماه بعد از درمان	۲/۵۱±۰/۷۸	۲/۳۲±۰/۶۳	۰/۲
	۳ ماه بعد از درمان	۲/۵۶±۰/۸۱	۲/۱۷±۰/۷۵	۰/۰۳

جدول شماره‌ی ۳- میزان تست‌های تیروئیدی در گروه فنوباربیتال در مقایسه با گروه کنترل در شروع درمان، ۱ و ۳ ماه بعد

تست های تیروئیدی		فنوباربیتال	کنترل	P
T4	بدو درمان	۱۱/۹۵±۱/۷۹	۱۱/۸۴±۱/۷۲	۰/۸
	یک ماه بعد از درمان	۱۱/۵۹±۱/۹۶	۱۱/۹۷±۱/۹۲	۰/۴
	۳ ماه بعد از درمان	۱۱/۲۹±۲/۴۵	۱۱/۸۴±۱/۹۹	۰/۳
TSH	بدو درمان	۲/۷۴±۰/۹۱	۲/۳۸±۰/۷۰	۰/۰۶
	یک ماه بعد از درمان	۲/۶۴±۰/۹۰	۲/۳۲±۰/۶۳	۰/۰۷
	۳ ماه بعد از درمان	۲/۵۳±۰/۸۶	۲/۱۷±۰/۷۵	۰/۰۶

میزان T4 و TSH در پسرها ۱ ماه و ۳ ماه پس از درمان نسبت به شروع مطالعه در هر دو گروه درمان طبق آزمون آماری t زوجی دارای تفاوت معنی‌دار نبود. ولی در دخترها میزان T4 در گروه والپروات ۳ ماه پس از درمان کاهش معنی‌داری نسبت به شروع درمان داشت ($P<۰/۰۱$). و میزان TSH در ۱ ماه ($P<۰/۰۴$) و ۳ ماه ($P<۰/۰۰۳$) بعد از درمان نیز به‌طور معنی‌داری افزایش داشت. در گروه فنوباربیتال این اختلافات معنی‌دار نبود.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر سطح TSH سرم بعد از ۳ ماه درمان با والپروات افزایش داشت، ولی ۱ ماه بعد از درمان تفاوت معنی‌داری نداشت. در مطالعه‌ی Sahu و همکاران نیز که روی کودکان مصرف کننده‌ی والپروات انجام شده است، ابتلا به هیپوتیروئیدی با طول درمان رابطه داشته است [۱۱]. در بسیاری از مطالعات سدیم والپروات باعث بالا رفتن TSH شده [۱۷،۱۶] و در مقایسه با دیگر داروهای ضد تشنج این دارو ریسک بالاتری برای بالا بردن سطح TSH داشته است [۲۰-۱۸،۱۴،۶] و به نظر Kim و همکاران سطح والپروات خون و دوز روزانه آن با سطح TSH در ارتباط است [۲۱]. یکی از دلایل مطرح شده در خصوص افزایش TSH به‌دنبال مصرف والپروات، کاهش سطح عناصر کمیاب سرم مانند سلنیوم، مس و روی می‌باشد [۲۳،۲۲،۱۶] که باعث کاهش سنتز هورمون‌های تیروئیدی و در نتیجه افزایش TSH می‌گردد [۲۴]. البته در برخی از مطالعات دیگر نتایج متفاوت بوده است. برای مثال در یک مطالعه مصرف والپروات روی TSH تاثیری نداشته [۲۵]، در مطالعه‌ی دیگر این اثر روی افراد به‌صورت متضاد گزارش شده است [۲۶] و در مطالعه‌ی Verrotti و همکاران که روی بیماران تحت درمان با والپروات انجام شده است، تست‌های تیروئیدی نرمال بوده است [۲۷]. شاید یکی از دلایل نتایج متناقض در این مطالعات استفاده از روش‌های متفاوت در ارزیابی تست‌های تیروئیدی در کودکان مبتلا به تشنج باشد. زمان انجام تست تیروئید بعد از تجویز دارو، وجود و یا عدم گروه کنترل و نحوه‌ی انتخاب آن، سن کودکان مورد مطالعه و دوز داروی مصرفی از عواملی هستند که می‌تواند در نتیجه‌ی مطالعه تاثیرگذار باشد. در مطالعه‌ی حاضر برای افزایش دقت، تست‌های تیروئیدی در دو نوبت (۱ و ۳ ماه بعد از تجویز دارو) انجام شده و گروه کنترل نیز تعیین گردید ولی در خصوص دوز داروی تجویزی بررسی صورت نگرفت. در مطالعه‌ی ما سطح T4 در گروه درمان با سدیم والپروات به‌صورت کلی تغییری نداشت ولی در دخترها پس از ۳ ماه کمتر شده بود. در برخی مطالعات مشابه مقدار T4 در این بیماران کاهش پیدا کرده بود [۱۷،۱۶] و در برخی دیگر مصرف والپروات به‌تنهایی تاثیری روی T4 نداشته است [۲۷،۱۹،۹،۶]. در مطالعه‌ی Guzevavi و همکاران که روی پسران سن بلوغ و قبل از آن انجام شده بود، مشخص گردید تغییرات هورمونی در پسرهایی که این دارو را مصرف می‌کردند اتفاق می‌افتد [۲۸] که با نتایج مطالعه‌ی ما هم‌خوانی ندارد. در مطالعه‌ی Lossius و همکاران نیز مشخص شد مصرف والپروات در دختران و زنان مصروع دارای اثرات متابولیک و اندوکرین می‌باشد [۲۶] که با نتایج ما مطابقت دارد. در مطالعه‌ی ما مشخص شد که داروی

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-18]

فنوباربیتال باعث ایجاد تغییر در میزان هورمون‌های تیروئیدی نمی‌شود. در مطالعه‌ی Aygun و همکاران نیز که اثر داروهای ضد تشنج روی هورمون‌های تیروئید در کودکان بررسی شده است، فنوباربیتال در مقایسه با سایر داروها اثر چندانی نداشته است [۱۴]. در مطالعه‌ی Li و همکاران که اثر فنوباربیتال بر روی موش‌های ماده را بررسی کرده است، T3 و T4 به‌طور معنی‌داری کاهش و TSH افزایش پیدا کرده و باعث هیپوتیروئیدی گردیده است [۱۵]. در مطالعه‌ی طالبیان و همکاران نیز مصرف این دارو باعث کاهش T3 و T4 شده بود [۲۹]. هم‌چنین در دو مطالعه‌ی انجام شده روی مدل‌های حیوانی، تاثیر فنوباربیتال متفاوت گزارش شده است [۱۳،۱۲]. در مورد اثر فنوباربیتال در تست‌های تیروئیدی این‌گونه مطرح شده است که این دارو می‌تواند محور تیروئید- هیپوفیز- هیپوتالاموس را تحت تاثیر قرار دهد [۲۹]. مطالعه‌ی Li و همکاران نیز که در موش‌های صحرایی انجام شده بود نشان داد که فنوباربیتال سطح T3 و T4 را در سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز- تیروئید کاهش داده و باعث افزایش سطح TSH می‌گردد [۱۵]. در مطالعه‌ی ما در مورد وضعیت هورمون‌های تیروئید پس از قطع داروهای ضد تشنج تحقیقی انجام نشد. در مطالعه‌ی Castro-Gago و همکاران این هورمون‌ها ۳ ماه پس از پایان درمان به حالت عادی بازگشته و تغییرات هورمونی ناشی از داروهای ضد تشنج بعد از قطع دارو از بین رفته بود [۲۴]؛ از این‌رو برخی از محققین پیشنهاد نموده‌اند که بررسی تست‌های تیروئیدی در یک دوره‌ی بلند مدت‌تر مثلا ۲۴ ماهه انجام گیرد [۲۰]. هم‌چنین، در مطالعه‌ی ما رابطه‌ی بین دوز مصرفی و تغییرات تست‌های تیروئیدی مورد ارزیابی قرار نگرفت که مطالعات بعدی در این زمینه می‌تواند راه گشا باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت مصرف فنوباربیتال تاثیری روی میزان هورمون‌های تیروئیدی کودکان و نوجوانان نداشت. اگرچه، سدیم والپروات داروی مناسبی برای سن کودکی و نوجوانی است ولی باید اثرات اندوکرین آن مورد بررسی قرار گرفته و توصیه می‌شود این کودکان از لحاظ بالینی نیز بررسی گردند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی عزیزانی که ما را در انجام این پژوهش یاری نموده‌اند، تقدیر و تشکر به‌عمل می‌آید.

References:

[1] Mikati MA. Seizures in childhood. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme JW III, Behrman RE (eds). Nelson Text Book of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 2013-39.

[2] Zeng Q, Wu Y, Zhan Y, Tang L, Zhou Y, Yin J, et al. Leukemoid reaction secondary to hypersensitivity syndrome to phenobarbital: a case report. ***Int J Clin Exp Pathol*** 2013; 6(1): 100-4.

[3] Pack A. Effect of Treatment on Endocrine Function inpatients with Epilepsy. ***Curr Treat Options Neurol*** 2005; 7(4): 273-490.

[4] Baulac M, Cramer JA, Mattson RH. Phenobarbital and other barbiturates: adverse effects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E (eds). Antiepileptic Drugs. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 528-40.

[5] Enurasis R. Michael C, Michael A. Oski's Essential Pediatrics. 12th ed. Washington Lippincott Williams &Wilkins; 2004. p. 487-90.

[6] Cansu A, Serdaroglu A, Camurdan O, Hirfanoglu T, Bideci A, Gucuyener K. The evalution of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in chidren with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. ***Epilepsia*** 2006; 47(11): 1855-9.

[7] Jouk I, Isojarvi T, Turkka J, Arto J, Kotila M, Rättyä J, et al. Thyroid functionin in men takiny carbamazepine, oxcarbazepine, or valpeoate for epilepsy. ***Epilepsia*** 2001; 42(7): 930-4.

[8] Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä 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.

[9] Leśkiewicz M, Budziszewska B, Lasoń W. Endocrine effects of antiepileptic drugs. ***Przegl Lek*** 2008; 65(11): 795-8.

[10] De Vries L, Karasik A, Landau Z, Phillip M, Kiviti S, Goldberg-Stern H. Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. ***Epilepsia*** 2007; 48(3): 470-7.

[11] Sahu JK, Gulati S, Kabra M, Arya R, Sharma R, Gupta N, et al. Evaluation of subclinical hypothyroidism in ambulatory children with controlled epilepsy on valproate monotherapy. ***J Child Neurol*** 2012; 27(5): 594-7.

[12] Kato Y, Suzuki H, Ikushiro S, Yamada S, Degawa M. Decrease in serum thyroxine level by phenobarbital in rats is not necessarily dependent on increase in hepatic UDP-glucuronosyltransferase. ***Drug Metab Dispos*** 2005; 33(11): 1608-12.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-18]

[13] Kato Y, Suzuki H, Haraguchi K, Ikushiro S, Ito Y, Uchida S, et al. A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by phenobarbital in rodents. ***Toxicol Appl Pharmacol*** 2010; 249(3): 238-46.
[14] Aygün F, Ekici B, Aydinli N, Aydin BK, Baş F, Tatli B. Thyroid hormones in children on antiepileptic therapy. ***Int J Neurosci*** 2012; 122(2): 69-73.
[15] Li Y, Kumazawa T, Ishiguro T, Kawakami Y, Nishitani H, Tagawa Y, et al. Hypothyroidism caused by phenobarbital affects patterns of estrous cyclicity in rats. ***Congenit Anom (Kyoto)*** 2011; 51(2): 55-61.
[16] Doneray H, Kara IS, Karakoc A, Tan H, Orbak Z. Serum thyroid hormone profile and trace elements in children receiving valproic acid therapy: a longitudinal and controlled study. ***J Trace Elem Med Biol*** 2012; 26(4): 243-7.
[17] Attilakos A, Katsarou E, Prassouli A, Mastroyianni S, Voudris K, Fotinou A, et al. Thyroid function in children with epilepsy treated with sodium valproate monotherapy: a prospective study. ***Clin Neuropharmacol*** 2009; 32(1): 32-4.
[18] 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.
[19] Vainionpaa LK, Mikkonen K, Rattya J, Knip M, Pakarnen AJ, Myllyla VV, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. ***Epilepsia*** 2004: 45(3): 197-203.
[20] Aggarwal A, Rastogi N, Mittal H, Chillar N, Patil R. Thyroid hormone levels in children receiving carbamazepine or valproate. ***Pediatr Neurol*** 2011; 45(3): 159-62.
[21] Kim SH, Chung HR, Kim SH, Kim H, Lim BC, Chae JH, et al. Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy. ***Neuropediatrics*** 2012; 43(3): 135-9.
[22] Pizzulli A, Ranjbar A. Selenium deficiency and hypothyroidism: a new etiology in the differential diagnosis of hypothyroidism in children. ***Biol Trace Elem Res*** 2000; 77(3): 199–208.
[23] Kurekci AE, Alpay F, Tanindi S, Gokcay E, Ozcan O, Akin R, et al. Plasma trace element, plasma glutathione peroxidase, and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy. ***Epilepsia*** 1995; 36(6):600–4.
[24] Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Gómez-Lado C, Rodríguez-García J, Rodríguez-Segade S, Eirís-Puñal J. Evolution of subclinical hypothyroidism in children treated with antiepileptic drugs. ***Pediatr Neurol*** 2007; 37(6): 426-30.
[25] Isojärvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rättyä J, Myllylä VV. Thyroid function in men taking carbamazepine,oxcarbazepine, or valprorte for epilepsy. ***Epilepsia*** 2001; 42(7): 930-4.
[26] Lossius MI, Tauboll E, Mowinckel P, Gjerstad L. Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: a prospective randomized double-blind withdrawal study. ***Epilepsy Behav*** 2009; 16(1): 64–6.
[27] 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.
[28] Guzeva VI, Guzeva VV, Guzeva OV. Analysis of blood hormone levels in boys of prepubertal and pubertal age with epilepsy treated with different antiepileptic drugs. ***Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*** 2008; Suppl 3: 59-63.
[29] Talebian A, Eslamian MR, Shiasi K, Moravveji A, Khodayari M, Abedi A. Changing in thyroid function test in children underwent antiepileptic therapy. ***Iran J Child Neurol*** 2010; 4(1): 17-22.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-18]