

## **Thyroid function in epileptic patients treated with either carbamazepine or sodium valproate in Kashan Shahid-Beheshti hospital during 2010-2011**

Koochaki E<sup>1\*</sup>, Daneshvar-Kakhaki R<sup>1</sup>, Moravveji SA<sup>2</sup>, Farahi M<sup>3</sup>

1- Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Trauma Research Center, Shahid-Beheshti Hospital, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

3- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received April 24, 2012; Accepted October 5, 2013

### **Abstract:**

**Background:** Treatment with antiepileptic drugs such as phenobarbital (PB), carbamazepine (CBZ) and sodium valproate (VPA) has a lot of complications and may affect the endocrine function. The aim of this study was to evaluate the effects of CBZ and VPA on thyroid function tests.

**Materials and Methods:** This descriptive cross-sectional study was conducted on 50 patients referred to Kashan Shahid-Beheshti hospital during 2010-2011. The patients were randomly divided into two treatment groups with CBZ (n=22) and VPA (n=28). Patients with thyroid, hepatic and renal disorders, pregnant and those who had taken levothyroxine and oral contraceptives were excluded from the study. Fasting blood samples were taken from all patients and T3, T4, FT4, TSH and rT3 uptake were measured before and after 2 months of treatment.

**Results:** Forty-four cases had tonic-clonic and 6 cases partial seizure. In the CBZ group, there was no change in the mean values of T3 and rT3; T4 level was decreased and TSH and FT4 levels were increased, but the differences were not statically significant. Moreover, T3 level was significantly increased in the VPA group ( $P=0.038$ ).

**Conclusion:** According to the results of the study, the mean T3 level was significantly increased in the VPA group.

**Keywords:** Thyroid hormone, Epilepsy, Antiepileptic drugs

\* Corresponding Author.

Email: koochaki@kaums.ac.ir

Tel: 0098 913 361 0943

Fax: 0098 361 555 0026

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences April, 2014; Vol. 18, No 1, Pages 85-90

Please cite this article as: Koochaki E, Daneshvar-Kakhaki R, Moravveji SA, Farahi M. Thyroid function in epileptic patients treated with either carbamazepine or sodium valproate in Kashan Shahid-Beheshti hospital during 2010-2011. *Feyz* 2014; 18(1): 85-90.

# بررسی عملکرد تیروئید در بیماران صرعی مصرف کننده سدیم والپروات یا کاربامازپین

مراجعةه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۰

ابراهیم کوچکی<sup>\*</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 تاثیر بر عملکرد اندوکرین 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 میلی لیتر خون ناشتا گرفته شد و شاخص‌های تیروئیدی  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_3R$  Uptake در بدبو وروود 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  $FT_4$  افزایش یافت و سطح  $T_3RU$  بدون تغییر بود. و این تفاوت‌ها از لحاظ آماری معنی دار نبود. در گروه مصرف کننده سدیم والپروات سطح  $T_3$  افزایش داشت که از لحاظ آماری معنی دار 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 ضدصرع

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

در مطالعه‌ای که توسط Thomas و همکاران در هند به انجام رسید، سطح هورمون‌های تیروئید در ۴۳ بیمار مصروف با گروه کنترل مقایسه شده بود؛ آنها گزارش دادند که  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $FT_3$ ,  $FT_4$  بیماران به‌طور قابل توجهی پایین‌تر و سطح  $TSH$  و  $FT_4$  به میزان قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود. به علاوه، این مطالعه نشان داد که سطح هورمون‌های تیروئید در بیماران مصروف تحت درمان با کاربامازپین یا دی‌فنیل هیدانتوئین و با گسترش کمتر بین بیماران تحت درمان با سدیم والپروات و فنوباریتال پایین‌تر بود. پس AEDS می‌تواند کاتابولیسم محیطی  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $FT_3$  را توسط آنزیم‌های القایی افزایش دهد [۵]. چندین مطالعه دیگر عملکرد تیروئید را در بیماران اپی‌لپتیک بررسی کرده‌اند و پیشنهاد کردن 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. به‌حال، این تغییرات آزمایشگاهی ممکن است قابل توجه نباشد. در مطالعه‌ای که توسط Isojarvi و همکاران انجام شد، ۹۰ مرد مصروف تحت درمان با کاربامازپین سدیم والپروات یا OXC و ۲۵ مرد به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. آنها نشان دادند که در مردانی که

## مقدمه

درمان با داروهای ضد صرع دارای عوارض متعددی است که شامل اثر بر عملکرد اندوکرین (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 آنژیمی 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].

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

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

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

\*<sup>۴</sup> نشانی نویسنده مسئول؛

کاشان، بیمارستان شهید بهشتی، بخش نورولوژی

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۵۰۰۲۶ دورانویس؛ ۰۹۱۳ ۳۶۱ ۰۹۳

پست الکترونیک: koochaki@kaums.ac.ir

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

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 آتابولیک مثل IGF-1 مؤثر است که ممکن است روی هورمون‌های تیروئید تاثیر داشته باشد [۹]. هم‌چنین، بیان شده است که اختلال عملکرد تیروئید در مصرف کنندگان کاربامازپین، OXC، سدیم والپروات دیده می‌شود که سدیم والپروات در مقایسه با کاربامازپین در ریسک بالاتری است (به جز مقادیر TSH) و پارامترهای پیشگویانه برای هیپوتیروئیدی به مطالعات بیشتری نیاز دارد. سطح  $T_4$  و  $TT_4$  در افراد تحت درمان کاربامازپین کمتر از افراد تحت درمان با سدیم والپروات بود. سطح  $T_3$  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  $FT_3$  و  $FT_4$  بر آن شدیم تا مطالعه‌ای بر روی بیماران مصروف مراجعت کننده به کلینیک نورولوژی شهرستان کاشان انجام شود تا براساس آن شیوع این اختلالات در بیماران مصرف کننده کاربامازپین و سدیم والپروات را تعیین کنیم و لزوم انجام آزمایشات معمول در بیماران بررسی شود.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش توصیفی مقطعی انجام شد. افرادی که به عنوان 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 لوتوتیروکسین، قرص‌های ضد بارداری و کورتون داشتند و نیز بیماران تشنجی که داروی ضد تشنج مصرف می‌کردند از مطالعه حذف شدند. کلیه بیماران مراجعت کننده به کلینیک نورولوژی بیمارستان شهید بهشتی کاشان از مهر ۱۳۸۹ تا شهریور ۱۳۹۰ که دچار تشنج شده تحت درمان با کاربامازپین یا سدیم والپروات قرار گرفتند (۵۰ نفر). در شروع درمان و ۲ ماه بعد از درمان شاخص‌های تیروئیدی  $-T_3$  درمان (0.846-2.02 ng/ml),  $T_4$  (5.1-12.5 micg/dl),  $FT_4$  (0.932-1.71 ng/dl), TSH (0.42-5.2 MiCIU/ml),  $T_3RU$  (08-1.3TBI) اندازه‌گیری شد؛ به طوری که ۵ میلی لیتر خون ناشتا اخذ شده و مقادیر هورمون‌های مذکور به روش 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 به ترتیب ۴۵ و ۲۴ درصد غلظت  $T_4$  و  $FT_4$  پایین‌تر از محدوده طبیعی بود. و سطح  $T_3$  و TSH در مردانی که سدیم والپروات می‌گرفتند، طبیعی بود [۶]. مطالعه دیگری روی بجهه‌های با اولین اپیزود صرع انجام شد؛ در بیماران تحت درمان با کاربامازپین به طور قابل ملاحظه‌ای سطح  $T_4$  و TSH در مقایسه با گروه کنترل پایین‌تر بود، اما سطح  $T_3$  و  $FT_4$  در پاسخ به تست TRH طبیعی بود. در بیماران تحت درمان با سدیم والپروات، تست‌های تیروئیدی طبیعی بود و بنابراین نتیجه گیری به عمل 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؛  $T_3$ ,  $FT_3$ ,  $T_4$ ,  $FT_4$  پایین‌تر از گروه کنترل (۱۹ بیمار) بود. و متوسط TSH به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه کنترل بالاتر بود. ولی در پاسخ به TRH به طور 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 مصروف تغیر درمان با کاربامازپین و سدیم والپروات بررسی شده است؛ در زنان تحت درمان با سدیم والپروات بعد از قطع دارو سطح  $FT_3$  به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت. درمان با سدیم والپروات در زنان مصروف سطح  $FT_3$  را بالاتر برد، 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 اندوکرین در دختران و زنان مبتلا به صرع دارد. پس از قطع کردن کاربامازپین افزایش سطح  $FT_4$  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 به حد ساب کلینیکال رسانده یا آن را تشديد می‌کند. به علاوه، 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 چب و مرگ ناگهانی و بزرگی غده‌ی تیروئید ثانویه به کاهش سطح هورمون‌ها. در این مطالعه اثرات سدیم والپروات روی افراد

سطح  $T_4$  در بدو ورود و دو ماه پس از درمان انجام شد که اختلاف معنی‌داری 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 معنی‌داری نداشت ( $P=0.854$  و  $R^2=0.342$ ). همین طور مقایسه دو گروه از نظر سطح  $FT_4$  در بدو ورود و دو ماه پس از درمان اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P=0.886$  و  $R^2=0.666$ ). به علاوه، مقایسه دو گروه از نظر سطح  $T_3RU$  در بدو ورود و دو ماه بعد از درمان اختلاف معنی‌داری 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 هیپوتیریئیدی ساب کلینیکال مشاهده شد (میزان TSH از محدوده طبیعی بالاتر بود، ولی سایر شاخص‌های تیروئیدی و علایم بالینی طبیعی بودند).

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

	زن	مرد	جنس
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	گروه
۲۲	(۲۲/۷)۵	(۷۷/۳)۱۷	کاربامازپین
۲۸	(۴۲/۹)۱۲	(۵۷/۱)۱۶	سدیم والپروات
۵۰	۱۷	۳۳	جمع

جدول شماره ۲- شاخص‌های مرکزی و پراکنده‌گی هرمون‌های تیروئید افراد مورد بررسی بر حسب نوع داروی مصرفی

گروه‌های درمانی	تیروئیدی	شاخص‌های			
		بدو درمان	دو ماه بعد از درمان	بدو درمان	دو ماه بعد از درمان
کاربامازپین <i>n=۲۲</i>	$T_3$	$\bar{X} \pm SD$	$1/4845 \pm 0/4010$	$2/20$	$0/85$
	$T_4$	$\bar{X} \pm SD$	$7/4941 \pm 1/1878$	$12/18$	$5/2$
	TSH	$\bar{X} \pm SD$	$3/1523 \pm 1/6327$	$5/12$	$0/85$
	$FT_4$	$\bar{X} \pm SD$	$4/9473 \pm 6/7714$	$1/10$	$0/94$
	$T_3RU$	$\bar{X} \pm SD$	$0/8426 \pm 0/3251$	$1/10$	$0/85$
	$T_3$	$\bar{X} \pm SD$	$1/9761 \pm 1/7980$	$1/87$	$1/10$
سدیم والپروات <i>n=۲۸</i>	$T_4$	$\bar{X} \pm SD$	$7/6436 \pm 2/9151$	$10/90$	$5/15$
	TSH	$\bar{X} \pm SD$	$3/1339 \pm 1/4051$	$5/15$	$0/91$
	$FT_4$	$\bar{X} \pm SD$	$2/3254 \pm 3/1176$	$1/70$	$1/11$
	$T_3RU$	$\bar{X} \pm SD$	$0/9450 \pm 0/2241$	$1/26$	$0/89$
	$T_3$	$\bar{X} \pm SD$	$0/9450 \pm 0/2241$	$1/26$	$0/89$

 $(P=0.136)$ 

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

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

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 معنی‌دار نداشتند ( $P=0.136$ ) (جدول شماره ۱). از کل بیماران فقط ۱ نفر داروی دیگری (ترامادول) غیر از داروی ضد تشنج مصرف می‌کرد. در ضمن افراد حاضر در مطالعه بیماری دیگری نداشتند. از این میان ۲۲ نفر کاربامازپین و ۲۸ نفر سدیم والپروات مصرف می‌کردند. انداختن اندکس‌های تیروئیدی -  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $TSH$  در این افراد در بدو ورود و نیز ۲ ماه پس از درمان با کاربامازپین یا سدیم والپروات انداره گیری شدند (جدول شماره ۲) که از نظر سطح اندکس  $T_3$  در بین افرادی که سدیم والپروات مصرف می‌کردند، اختلاف معنادار وجود داشت ( $P=0.039$ ). جدول شماره ۳ توزیع فراوانی انواع تشنج را در دو گروه تحت درمان نشان می‌دهد. 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 معنی‌داری را در دو گروه نشان نداد.  $(P=0.220)$ . همچنین، مقایسه دو گروه از نظر

## بحث

سطح  $T_4$  دیده شد و نیز کاهش  $T_3$  گزارش شد که با مطالعه ما هماهنگ بود، اما سطح  $T_4$ ،  $T_3$  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  $T_3$ ،  $T_4$ ،  $FT_4$  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. به‌علاوه، مطالعات متابولیک مختلف در این بیماران علامت 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 مصروف 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  $T_4$  و  $FT_4$  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 اندوکرین در دختران و زنان مصروف دارد [۹]. هم‌چنین، در مطالعه‌ی مذکور اثرات سدیم والپروات روی افراد متضاد و ناچیز گزارش شده است که بر خلاف مطالعه‌ی ما بود چون در مطالعه‌ی 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. هم‌چنین، دیده شد که سدیم والپروات روی چندین فاکتور مسیر آتابولیک مثل IGF-1 مؤثر است که امکان دارد روی هورمون‌های تیروئید تاثیر داشته باشد [۹]. مطالعه‌ی 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 ( $8/۳$  درصد) و ۶ مورد از گروه تحت درمان با سدیم والپروات ( $19/۳$  درصد) هیپوتیروئیدی را گزارش دادند [۱۰] که با نتایج حاصل از این مطالعه مطابقت داشت.

## نتیجه‌گیری

صرف داروهای ضد صرع برای مدت دوماه روی سطح سرمی شاخص‌های تیروئیدی تاثیرات ساب کلینیکال دارد. از این-

این بررسی نشان داد که پس از دو ماه درمان، در گروه مصرف کننده 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 مصرف کننده 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 مصروف را مورد ارزیابی قرار دادند که با سدیم والپروات و کاربامازپین تحت درمان قرار گرفتند. در گروه کاربامازپین سطوح  $T_3$ ،  $T_4$ ،  $FT_3$ ،  $FT_4$  به‌طور معنی‌داری کاهش یافت و در گروه سدیم والپروات سطوح پلاسمایی  $TSH$  شش ماه بعد از درمان تغییری نداشت. ولی سطح پلاسمایی  $TSH$  در مطالعه‌ی 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 دریافت کننده کاربامازپین و ۱۹ کودک دریافت کننده سدیم والپروات و ۵۴ کودک در گروه کنترل بررسی کردند که در گروه کاربامازپین سطح  $T_3$ ،  $T_4$  کاهش قابل ملاحظه داشت، ولی سطح  $T_3$ ،  $T_4$   $TSH$  طبیعی بود. در گروه سدیم والپروات سطح  $T_3$  و سطح  $TSH$  افزایش داشت [۱۱] که فقط در گروه والپروات افزایش  $TSH$  با مطالعه‌ی مطابقت دارد و در گروه کاربامازپین در مطالعه‌ی ما کاهش  $T_4$  و افزایش  $TSH$  مشاهده شد. Hegedus و همکاران نیز ۲۸ بیمار دریافت کننده کاربامازپین را با گروه کنترل مقایسه کردند و میانگین سطح پلاسمایی  $T_3$ ،  $T_4$  در مطالعه‌ی آنها کاهش داشت [۱۲]. در یک مطالعه‌ی دیگر نیز بر خلاف مطالعه‌ی گزارش شده است که سطح  $FT_3$  به میزان قابل توجهی بالاتر از گروه پایین‌تر و سطح  $FT_4$  و  $TSH$  در یک مطالعه‌ی دیگر نیز بر خلاف مطالعه‌ی کنترل بود [۵]. در یک مطالعه‌ی دیگر نیز مرد مصروف تحت درمان با کاربامازپین، سدیم والپروات یا  $OXC$  مورد مطالعه قرار گرفتند و مشخص گردید در مردانی که کاربامازپین یا  $OXC$  می‌گرفتند به ترتیب 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 پایان نامه دانشجویی می‌باشد. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه و مشاوران واحد تحقیقات بالینی تشکر و قدردانی می‌شود.

رو، برای اجتناب از افزایش خطر هپپو/هپپر تیروئیدی بررسی علایم 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 مصرف کنندگان 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. Osaki'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, 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] Hırfanoglu T, Serdaroglu A, Camurdan O, Cansu A, Bideci A, Cinaz P, et al. Thyroid function and volume in epileptic children using carbamazepine, ocarbazepine and Valproate. *Pediatr Int* 2007; 49(6): 822-6.
- [11] Vainionpaa LK, Mikkonen K, Rattyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä 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.
- [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.