

بررسی میزان شیوع هیپوتیروئیدی در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج مراجعه کننده به

بیمارستان شهید مدنی خرم آباد در نیم سال دوم 1387

نادره طائی¹، مهدی بیرجندی²، رضا مخبر³

1- استادیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
2- مربی، گروه آمار، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
3- پزشک عمومی

یافته / دوره دوازدهم / شماره 2 / تابستان 89 / مسلسل 44

چکیده

دریافت مقاله: 89/2/11، پذیرش مقاله: 89/2/23

مقدمه: هیپوتیروئیدی از جمله مشکلاتی است که در دوره شیرخوارگی و کودکی می تواند باعث اختلال شدید در رشد و تکامل آنان گردد. از عواملی که می تواند هیپوتیروئیدی را در کودکان ایجاد کند افزایش متابولیسم کبدی T4 و T3 است که به دنبال افزایش فعالیت آنزیم های میکروزومال کبدی و مصرف داروهای ضد تشنج مثل فنوباریتال، کاربامازپین، سدیم والپرات و فنی توئین دیده می شود. هدف از این مطالعه بررسی میزان شیوع هیپوتیروئیدی در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان شهید مدنی خرم آباد در نیم سال دوم 1387 می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه نمونه از میان کودکانی تهیه گردید که تحت درمان با داروهای ضد تشنج بودند. معیارهای پذیرش نمونه مانند سن بین 3 ماه تا 13 سال، مصرف داروهای ضد تشنج حداقل به مدت دو ماه، داشتن یک EEG غیر نرمال بوده و در نیم سال دوم 1387 به درمانگاه بیمارستان شهید مدنی خرم آباد مراجعه کرده باشند. اجزای جمع آوری اطلاعات شامل پرسشنامه حاوی اطلاعات شخصی بیمار مانند سن، جنس، نوع داروی مصرفی، مدت زمان مصرف دارو بودند. پس از جمع آوری اطلاعات آزمایشهای T4، TSH و T3RU برای بیماران انجام گرفت و تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: در بازه زمانی 3 تا 13 سال 38 کودک مبتلا به صرع که داروهای ضد تشنج مصرف می کردند بررسی گردیدند، 4 بیمار (10/5 درصد) هیپوتیروئید بودند که 2 بیمار (5/25 درصد) به هیپوتیروئیدی کلینیکال و 2 بیمار (5/25 درصد) به هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال مبتلا بودند. از 4 کودک بیمار 2 بیمار دختر و 2 بیمار پسر بودند. میانگین سنی $2 \pm 6/5$ سال با میانگین 6/5 سال بود.

بحث و نتیجه گیری: میزان شیوع هیپوتیروئیدی در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان شهید مدنی خرم آباد در نیم سال دوم 1387، 10/5 درصد بود. هم چنین بین سن و جنس بیماران تحت درمان با داروهای ضد تشنج و ابتلاء به هیپوتیروئیدی ارتباط معنی داری وجود نداشت. بین مدت مصرف داروهای ضد تشنج و ابتلاء به هیپوتیروئیدی در این کودکان تفاوت معنی داری بود.

واژه های کلیدی: هیپوتیروئیدی، داروی ضد تشنج، کودکان، صرع

آدرس مکاتبه: خرم آباد، بیمارستان شهید مدنی

پست الکترونیک: taee_n47@yahoo.com

مقدمه

تشنج یک تغییر ناگهانی در فعالیت حرکتی و یا رفتاری با زمانی محدود می باشد که از فعالیت الکتریکی غیر طبیعی مغز ناشی می شود. انواع تشنج ها در گروه سنی کودکان شایع هستند و تقریباً در 10 درصد کودکان اتفاق می افتند. از داروهایی که برای درمان تشنج استفاده می شود می توان فنوباریتال، کاربامازپین، فنی توئین و سدیم والپرات را نام برد که به طور گسترده در درمان انواع مختلف تشنج مورد استفاده قرار می گیرند درمان با این دسته از داروها هورمون های تیروئیدی را تحت تاثیر قرار دهد (1).

این داروها القاء کننده های قوی آنزیم های میکروزومال کبدی هستند که می توانند سبب افزایش متابولیسم هورمون های تیروئیدی شوند. مصرف داروهای ضد تشنج در کودکان باعث کاهش سطح سرمی T4 در آنها می شود و اگر این تغییرات تشخیص داده نشوند منجر به اشتباه در تفسیر تست های تیروئیدی خواهند شد. به چنین داروهای یاد شده ممکن است فرد را به سمت هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال و کلینیکال ببرند (2و3).

کار غده تیروئید سنتز هورمونهای T3 و T4 می باشد. غده تیروئید توسط TSH¹ که از هیپوفیز قدامی ترشح می شود، تنظیم می گردد. اختلال عملکرد تیروئید در دوره شیرخوارگی و کودکی باعث تاخیر در رشد و تکامل می شود. عواقب بالینی این اختلال به سن بیمار بستگی دارد به طوری که بعد از سه سالگی کم کاری تیروئید منجر به اختلال رشد و تاخیر در بلوغ سیستم اسکلتی می شود، اما اثرات ماندگاری روی تکامل عصبی ندارد. زیرا قسمت عمده تکامل مغز که وابسته به تیروکسین می باشد تا سه سالگی کامل می شود (4 و 5).

در مطالعه ای که در سال 2007 توسط کاستروگاگو و همکارانش انجام گرفت غلظت مقادیر سرمی هورمونهای تیروکسین آزاد، تری یدوتیرونین آزاد و TSH در 20 کودک که

کاربامازپین دریافت می کردند و 32 کودک که اسید والپروئیک دریافت می کردند اندازه گیری شد. بیماران در طول درمان مزمین تغییرات آشکاری را در هورمون های تیروئیدی نشان داده بودند. به خصوص کودکانی که با کاربامازپین و اسید والپروئیک درمان شده بودند که درجات متغیری از هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال را داشتند (6).

وروتی و همکارانش در ایتالیا نیز عقیده دارند که داروهای آنتی اپی لپتیک با اثرات متنوع و مضر که ارگان های متعدد و اندوکراین و عملکردهای متابولیک را درگیری می کنند ارتباط دارند. به طوری که هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال و تغییراتی در مقادیر سرمی هورمون های تیروئید در اثر این داروها به طور متعدد گزارش شده است. به نظر می رسد که به طور خاص فنی توئین، اسید والپروئیک و کاربامازپین در این تغییرات دخیل باشند (7).

در مطالعه دیگری که در سال 2007 انجام گرفت بررسی اثرات کاربامازپین اکسکاربامازپین و اسید والپروئیک روی عملکرد و اندازه تیروئید در کودکان اپی لپتیک نشان داده شد. در این مطالعه 53 کودک اپی لپتیک با سنین 3-17 سال، با اکسکاربامازپین (n=10)، کاربامازپین (n=12) یا اسید والپروئیک (n=31) تحت درمان قرار گرفتند این بیماران برای حداقل یک سال از نظر هورمون های تیروئیدی، مقادیر TSH، پاسخ به TRH² و اندازه تیروئید مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتیجه ای که از این مطالعه به دست آمد این بود که عملکرد تیروئید می بایست در کودکانی که اکسکاربامازپین، کاربامازپین و اسید والپروئیک دریافت می کنند به صورت دوره ای مورد ارزیابی قرار گیرد. کودکانی که اسید والپروئیک مصرف می کنند در خطر بالاتری نسبت به درمان با اکسکاربامازپین و کاربامازپین قرار دارند (8 و 9).

کاربامازپین با افزایش فعالیت های آنزیم های میکروزومال کبدی خصوصاً CYP3A4³، کلیرانس T4 و به مقدار کمتر

1-Thyroid Stimulation Hormone

2-Thyroid releasing Hormone

3-Liver microsomal Enzyme

T3 را افزایش می دهد که این اثر در افراد نرمال به تنهایی باعث تغییر در T4 و T3 سرم نمی شود. با این حال کاربامازپین اثرات مهاری سنترال نیز دارد (10 و 11).

فنی توئین نیز مانند کاربامازپین با افزایش فعالیت آنزیم های میکروزومال کبدی خصوصاً CYP3A4 کلیرانس T4 و به مقدار کمتر T3 را افزایش می دهد و همانند کاربامازپین اثرات مهاری سنترال داشته و در باند به پروتئین با تیروکسین رقابت می کند (12 و 13). کاهش سطح سرمی هورمون های تیروئیدی در مصرف کنندگان فنی توئین گزارش شده است. در بیمارانی که فنی توئین و کاربامازپین را با هم مصرف می کنند سطح سرمی T4 حدود 25 درصد افت می کند. سطح سرمی T3 به مقدار کمتر L سطح سرمی TSH نرمال باقی می ماند (14).

مطالعه ای مشابه نیز در ایران در دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال 1383 انجام گرفت که در این مطالعه اثرات داروهای ضد تشنج بر روی تست های عملکرد تیروئید بررسی شد. نتایج این بررسی نشان داد سطح سرمی T4 در بیمارانی که داروی ضد تشنج بجز منوتراپی با والپرات می گیرند کاهش می یابد (15).

هدف از این مطالعه بررسی میزان شیوع هیپوتیروئیدی در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج مراجعه کننده به بیمارستان شهید مدنی خرم آباد در نیم سال دوم 1387 می باشد.

مواد و روش ها

در این مطالعه مقطعی جامعه مورد مطالعه کودکان مبتلا به صرع بودند که تحت درمان با داروهای ضد تشنج مثل فنوباریتال، فنی توئین، سدیم والپرات و کاربامازپین قرار داشته به بیمارستان شهید مدنی خرم آباد مراجعه کرده بودند. از آنجایی که کودکان فوق در مقطع زمانی نیم سال دوم 1387 مورد مطالعه قرار گرفتند، پس سرشماری انجام شد. معیار های پذیرش نمونه در این مطالعه موارد زیر بودند: 1- کودکان بالای سه ماه و زیر 13 سال. 2- یک غیر طبیعی حتماً داشته باشند.

3- داروهای فنوباریتال یا فنی توئین یا کاربامازپین یا والپرات سدیم مصرف کرده باشند. 4- داروهای ضد تشنج را حداقل دو ماه مصرف کرده باشند. 5- بیماری هیپوتیروئیدی را به طور مادرزادی و یا اکتسابی از قبل نداشته باشند که با توجه به علائم بالینی و آزمایشات قبلی شناسایی می شدند. 6- مصرف منظم دارو داشته باشد. 7- مصرف داروهای موثر بر عملکرد کبد و تیروئید غیر از داروهای مورد مطالعه را نداشته باشد.

حداقل زمان مصرف داروی ضد تشنج دو ماه بوده و حداکثر زمان مصرف نامحدود بود. اجزای جمع آوری اطلاعات شامل پرسشنامه که حاوی سؤالی در زمینه مشخصات فردی. مانند سن، جنس، نوع داروی مصرفی، مدت زمان مصرف دارو، دوز دارو بوده است. سپس در بیمارانی آزمایش T4، TSH و T3RU انجام گردید. انتخاب نمونه از گروه بیمارانی که داروهای ضد تشنج مصرف می کردند انجام شد. پس از تکمیل پرسشنامه بیمارانی مذکور به آزمایشگاه ارجاع داده شدند تا هورمون های تیروئیدی آنها اندازه گیری شوند. پس از اندازه گیری T4، TSH و T3RU جمع آوری اطلاعات انجام شد و تعیین میزان شیوع هیپوتیروئیدی در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج بر حسب سن، جنسیت، نوع دارو، مدت زمان مصرف دارو و دوز مصرف دارو صورت گرفت. داده ها با نرم افزار آماری SPSS آنالیز شد. نتایج در قالب جداول مناسب گزارش شدند. هم چنین در صورت لزوم شاخص های مرکزی و پراکندگی محاسبه شدند. قبل از انجام آزمایشهای T4، T3RU و TSH رضایت نامه کتبی از والدین بیمارانی گرفته شد.

یافته ها

در این دوره زمانی از میان 38 کودک مبتلا به صرع که داروی ضد تشنج استفاده می کردند 4 بیمار (10/5 درصد) هیپوتیروئید بودند. از میان کودکان مورد بررسی 2 بیمار (5/25 درصد) به هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال یعنی T4 نرمال و

TSH افزایش یافته بدون علائم بالینی و 2 بیمار (5/25 درصد) به هیپوتیروئیدی کلینیکال (T4 کاهش و TSH افزایش یافته همراه با علائم بالینی) مبتلا بودند. در نهایت شیوع هیپوتیروئیدی در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان شهید مدنی خرم آباد در نیم سال دوم 1387، 10/5 درصد بود. از 4 بیمار (10/5 درصد) مبتلا به هیپوتیروئیدی 2 بیمار دختر و 2 بیمار پسر بودند که با توجه به $P=0/99$ بین جنس و ابتلاء به هیپوتیروئیدی ارتباط معنی داری وجود نداشت (جدول 1).

در کودکانی که دچار هیپوتیروئیدی بودند میانگین مدت مصرف $29 \pm 43/5$ ماه و میانه آن 40 ماه بود. بین میانه مدت مصرف کودکان مبتلا و غیر مبتلا به هیپوتیروئیدی و تحت درمان با داروهای ضد تشنج تفاوت معناداری وجود داشت ($P < 0/03$) (جدول 2).

از 4 بیمار (10/5 درصد) مبتلا به هیپوتیروئیدی 1 بیمار فقط فنوباریتال، 2 بیمار فنوباریتال و کاربامازپین و 1 بیمار فنوباریتال، سدیم والپرات و فنی توئین مصرف کرده بودند (جدول 3).

جدول شماره 1- جدول توافقی ابتلاء به هیپوتیروئیدی بر حسب جنس در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج مراجعه کننده به درمانگاه

بیمارستان شهید مدنی خرم آباد در نیم سال دوم 1387

جنس هیپوتیروئیدی	دختر	پسر	جمع
دارد	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)
ندارد	18 (52/9%)	16 (47/1%)	34 (100%)
جمع	20 (52/6%)	18 (47/4%)	38 (100%)

$$C^2 = 0/012 \text{ و } P = 0/99$$

جدول شماره 2- مقایسه سن و مدت مصرف داروی ضد تشنج در کودکان صرعی مبتلا و غیر مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت درمان با داروهای ضد

تشنج مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان شهید مدنی خرم آباد در نیم سال دوم 1387

P-Value	دامنه	میانه	میانگین \pm انحراف معیار	فراوانی	هیپوتیروئیدی	مدت مصرف
0/03	12-82	40	$43/5 \pm 29$	4	دارد	
	3-120	9/5	$19/1 \pm 24$	34	ندارد	
	3-120	10	$21/6 \pm 25/3$	38	جمع	
0/28	4-9	6/5	$6/5 \pm 2$	4	دارد	سن
	0/8-16	4/7	$5/3 \pm 3/3$	34	ندارد	
	0/8-16	5	$5/4 \pm 3/2$	38	جمع	

جدول شماره 3- توزیع فراوانی شیوع هیپوتیروئیدی در کودکان صرعی تحت درمان با داروهای ضد تشنج مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان

شهید مدنی خرم آباد در نیم سال دوم 1387 بر حسب نوع داروی مصرفی

نوع داروی مصرفی	فنوباریتال	کاربامازپین	فنوباریتال و کاربامازپین	فنوباریتال و سدیم والپرات	سدیم والپرات و فنی توئین	جمع
هیپوتیروئیدی	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
دارد	1	25%	0	0%	1	25%
ندارد	29	85/3%	1	2/9%	0	0%
جمع	30	78/9%	3	7/9%	1	2/6%

استفاده از چند داروی آنتی اپی لپتیک روی میزان شیوع هیپوتیروئیدی تاثیر داشته، مطالعه مذکور هم خوانی دارد. در مطالعه دیگری که در سال 2007 توسط کاستروگاگو و همکارانش انجام گرفت نیز درجات متغیری از هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال گزارش شد (6) در مقایسه با مطالعه ما که از 38 بیمار، 2 بیمار (5/25 درصد) مبتلا به هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال داشتیم مطابقت دارد.

مطالعه ای که در سال 2008 توسط وروتی و همکارانش در ایتالیا انجام گرفت نیز هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال را گزارش کردند (7) که با مطالعه ما مطابق است.

مطالعه دیگری که توسط هیرفانوگلو در ترکیه در سال 2007 انجام گرفت و بررسی اثرات کاربامازپین، اکسکاربامازپین و سدیم والپرات روی عملکرد تیروئید کودکان را ارزیابی کرد. کاهش مقادیر T4, T3 و افزایش مقادیر TSH را گزارش کرد که البته منجر به ایجاد هیپوتیروئیدی چه به صورت کلینیکال و یا ساب کلینیکال نشده بود (8 و 9).

در مطالعه ما کاهش مقادیر T4 و افزایش مقادیر TSH را در دریافت کنندگان داروهای ضد تشنج داشتیم ولی از این نظر که در 4 بیمار (10/5 درصد) منجر به هیپوتیروئیدی شده است با مطالعه فوق هم خوانی ندارد.

در مطالعه ای که توسط دکتر شیوا و همکارانش در سال 1383 در دانشگاه علوم پزشکی تهران بر روی کودکان مبتلا به هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال بود که حدود 25 درصد جمعیت مورد مطالعه را تشکیل می دادند. هم چنین از دیگر عوامل خطر هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال درمان همزمان با چند داروی آنتی اپی لپتیک و دوره درمان طولانی مدت بیان شده است (3). در مقایسه با مطالعه حاضر که شیوع هیپوتیروئیدی را 10/5 درصد گزارش کرده و طول مدت مصرف دارو و همزمانی

در 4 بیمار (10/5 درصد) که دچار هیپوتیروئید بودند میانگین سنی $2 \pm 6/5$ سال با میانه 6/5 سال بود. با توجه به $P=0/28$ بین میانه سنی بیماران صرعی مبتلا و غیر مبتلا به هیپوتیروئیدی و تحت درمان با داروهای ضد تشنج اختلاف معنی داری دیده نشد (جدول 2).

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه ای که بر روی کودکان مبتلا به صرع بود و تحت درمان با داروهای ضد تشنج مراجعه کننده به بیمارستان شهید مدنی خرم آباد در نیم سال دوم 1387 انجام گرفت شیوع هیپوتیروئیدی 10/5 درصد محاسبه گردید.

بررسی ها نشان می دهند که شیوع هیپوتیروئیدی در این کودکان با مدت مصرف داروهای ضد تشنج ارتباط دارد. با توجه به داده ها هر چقدر مدت زمان مصرف داروهای ضد تشنج بیشتر باشد، کودک تحت درمان شانس بیشتری برای ابتلاء به هیپوتیروئیدی دارد. در این مطالعه ارتباط سنجی بین سن و شیوع هیپوتیروئیدی در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج انجام شد که رابطه معنی داری بین این دو وجود نداشت. هم چنین بین جنس و شیوع هیپوتیروئیدی در این کودکان ارتباطی به دست نیامد.

در مطالعه ای که در سال 2007 در امریکا جهت تعیین عوامل خطر هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال در طول درمان با سدیم والپرات بر روی 143 بیمار انجام شد، 36 نفر مبتلا به هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال بودند که حدود 25 درصد جمعیت مورد مطالعه را تشکیل می دادند. هم چنین از دیگر عوامل خطر هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال درمان همزمان با چند داروی آنتی اپی لپتیک و دوره درمان طولانی مدت بیان شده است (3).

در مقایسه با مطالعه حاضر که شیوع هیپوتیروئیدی را 10/5 درصد گزارش کرده و طول مدت مصرف دارو و همزمانی

ما تغییرات مقادیر T4 و TSH در حدی بوده که باعث ایجاد هیپوتیروئیدی در 4 بیمار (10/5 درصد) شده، مطابقت ندارد. این تفاوت در نتایج بعضی از مطالعات با مطالعه ما که کاهش T4 و افزایش TSH در حدی نبوده که به سمت هیپوتیروئیدی رود وجود داشت. این تفاوت نشان دهنده این است که شرایط اقلیمی، تغذیه ای، فرهنگی، اقتصادی و ژنتیکی مردم خرم آباد می توانند عواملی تاثیرگذار روی نتایج این مطالعه باشند به طوری که باعث افزایش بیشتر فعالیت آنزیم های میکروزومال کبدی در واکنش به مصرف داروهای ضد تشنج باشد. اما مورد دیگری که ممکن است روی این نتایج تاثیرگذار باشد محدودیت ها و مشکلاتی بود که در این مطالعه وجود داشت. از جمله محدودیت ها و مشکلات عدم شناسایی بیمارانی بود که قبل از شروع مصرف داروهای ضد تشنج به صورت ساب کلینیکال هیپوتیروئید بودند این عدم شناسایی باعث می شد تا وارد مطالعه شوند و با مصرف داروهای ضد تشنج متابولیسم کبدی شان افزایش بیشتری یافته و در نتیجه به سمت هیپوتیروئیدی کلینیکال بروند و یا اینکه از قبل دچار هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال بوده و مصرف داروهای ضد تشنج تاثیری بر روی عملکرد تیروئید نگذاشته است.

این دو حالت از عواملی بود که روی مطالعه تاثیر می گذاشت و می توانست نتایج مطالعه را تحت تاثیر قرار دهد. نتایجی را که از این مطالعه به دست آمد می توان به صورت زیر خلاصه کرد:

1. داروهای ضد تشنج باعث افزایش متابولیسم هورمون های تیروئیدی به واسطه القاء آنزیم های قوی میکروزومال کبدی می شوند و مقادیر T4 و TSH را تحت تاثیر قرار می دهند که در مواردی به سمت هیپوتیروئیدی نیز پیشرفت می کند.
2. طول مدت زمان مصرف داروهای ضد تشنج از عوامل خطری می باشد که افزایش آن می تواند در هیپوتیروئید شدن بیمار تاثیر گذار باشد.
3. بالا بودن درصد شیوع هیپوتیروئیدی در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج در خرم آباد می تواند مطرح کننده تاثیر عواملی مثل شرایط اقلیمی، فرهنگی، اقتصادی، اجتماعی و ژنتیکی روی عارضه این داروها باشد.
4. سن و جنس بیماران روی میزان شیوع هیپوتیروئیدی بی تاثیر است.

References

1. Robert H, Hasla A. The nervous system .In: Behrman, Kliegaman, jenson editors. Nelson text book of pediatrics. 18th edition, Saunders, 2007; (27):2457-2476.
2. Larkin JG, Macphee GJ, Beastall GH. Thyroid hormone concentration in epileptic patients. Euro J clinical Pharmacol. 1989; 36: 2-13.
3. Mikatti MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi AC, Banna D, Najjar DS. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. J pediatr. 2007; 151(2): 178-81.
4. Robert H, Hasla A. Disorders of the thyroid gland. In: Behrman, Kliegaman, jenson, editors. Nelson text book of pediatrics. 18th edition . Saunders, 2007; pp:2316-2326.
5. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L editors . Disorders of thyroid gland .In: Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. London. 2005; 320(13):2104-2120.
6. Castro- Gago M, Novo-Rodriguez MI, Gomez-Lado C, Rodriguez- Garcia J. Evaluation of subclinical hypothyroidism in children treated with antiepileptic drugs. Pediatrics Neurology . 2007; 37(6): 426-30.
7. Verrotti A, Scardapane A, Manco R, Chiarelli F. Antiepileptic drugs and thyroid function. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism .2008; 21(5): 401-8.
8. Hirfunoglu T, Serdaroglu A, Camurdan O, Canusu A. Thyroid function and volume in epileptic children using carbamazepine, oxcarbazepine and valproate. Pediatrics International .2007; 49(6): 822-6.
9. Cansu A, Serdaroglu A, Camurdan O. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbamazepine and valproate. Epilepsia. 2006; 47(11): 1855-9.
10. Coregroyl A, Holmes C editors. Carbamazepine adverse effects in antiepileptic drugs. 5th edition. London. 2002; 21(8):249-252.
11. Bango D, Sachder J, Kabad UM. Effects of carbamazepine on the hypothalamic-pituitary- thyroid axis. Endocr Pract. 1999; 5(5): 239-244.
12. Smith PJ, Surks MI. Multiple effects of 5, 5'-diphenyldykantion on the thyroid hormone system. Endocr Rev. 2006; 5: 514.
13. Joseph A, Burn N editors. Phenytoin and other hydanytions adverse effects , In: levy antiepileptic drugs. 5th edition, London, 2002; 16(5):607-612.
14. Glouser H, Graves L editors. Phenytoin and fosphenytoin in elainewyllie the treatment of epilepsy. In: Wyllie Treatment epilepsy Principles and Practice , 5th edition , Philadelphia, 2001; 25(5): 860- 863.
15. Shiva S, Ashrafi M, Mostafavi F, Abbasi F, Rabbani A, Shafian R. Effects of Anticonvulsant drugs on thyroid function tests. Iranian Journal of Pediatrics. 2003; 132:101-106. (In Persian)