

Epilepsi Hastalarında Karbamazepin ve Valproik Asit Kullanımının Tiroid Hormon Fonksiyonları Üzerine Etkisi

The effects of carbamazepin and valproic acid treatment on thyroid hormone functions in epilepsy patients

Beyza Deniz Bayar*, **Dilek Ataklı***, **Mustafa Ülker****, **Burcu Yüksel***, **Aysun Soysal***, **Baki Arpacı***

* Prof.Dr.Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği

** Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Özet

Amaç: Epilepsi hastalarında kullanılan antiepileptik ilaçlar hormonların metabolizmalarını ve fonksiyonlarını etkileyerek bunların kan düzeylerini değiştirebilirler. Birçok antiepileptik ilacın tiroid fonksiyonları üzerinde etkileri olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada epilepsi pratiğinde sık kullanılan karbamazepin(KBZ) ve valproik asitin(VPA) tiroid fonksiyonları üzerindeki etkilerinin araştırılması planlanmıştır. **Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada hastanemiz epilepsi polikliniğinde izlenen hastalar arasından rastgele seçilen 15-50 yaş arası, primer jeneralize ve kriptojenik parsiyel nöbetleri olan, fizik/ nörolojik muayeneleri ve görüntüleme bulguları normal, en az 6 aydır karbamazepin(KBZ) veya valproik asit(VPA) monoterapisi kullanan 61 epilepsi hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubunda KBZ ve VPA kullanımının tiroid fonksiyonları üzerine etkisini araştırdık. **Bulgular:** Çalışmamızda KBZ kullanan hastalarda ortalama fT4 ve TT3 düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı ölçüde düşük, VPA kullanan hastalarda ortalama fT3 ve TT4 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek düzeyde bulunmuştur. **Sonuç:** Sonuçlar göz önüne alındığında KBZ ve VPA kullanan hastalarda oluşabilecek tiroid disfonksiyonu olasılığı nedeniyle tiroid hormon düzeylerinin düzenli olarak takip edilmesi ve tiroide yönelik incelemelerin yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

Summary

Purpose: Antiepileptic drugs may change the metabolism and the blood levels of hormones. Several reports have shown that antiepileptic drugs may alter thyroid hormone levels. In this study we have planned to investigate the effect of VPA and CBZ monotherapy on thyroid gland function. **Material and method:** In this study we have investigated the effect of VPA or CBZ monotherapy on thyroid gland function in 61 epilepsy patients who were randomly selected from a group routinely followed in outpatient clinic and all the patients have been using the drug at least for 6 months. Patients and control group age limits were between 15-50. All patients had primary generalised or cyrptogenic partial type seizures. Neurologic and systemic examinations were all normal, as well as neuroimaging studies. **Results:** In our study, in CBZ monotherapy group we have found the fT4 and TT3 hormone levels significantly low in comparison to control group and; in VPA monotherapy group the fT3 and TT4 hormone levels were significantly high. **Conclusion:** Due to the possible relationship between thyroid dysfunction and CBZ and/or VPA monotherapy, we advise to check routinely the thyroid hormone levels and thyroid gland functions in epilepsy patients .

Anahtar kelimeler: Karbamazepin, valproik asit, tiroid hormonları, epilepsi

Key words: Carbamazepine, valproic acid, thyroid hormones, epilepsy

Yayın kabul tarihi: 01.12.2008

Giriş ve Amaç

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin değişik nedenlerle artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hipereksitabilite) kaynaklanan epizodik serebral disfonksiyondur. Epilepsi nöbeti gri maddedeki artmış, hızlı elektriksel boşalmalardan köken alır ve klinikte belli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duygu, hareket ve algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bir bozukluk gözlenir.¹ Epilepsi sık rastlanan ve sonuçları insan hayatı ve yaşam kalitesini etkileyen önemli nörolojik hastalıklardan biridir. Epilepsi prevalansı 5-10/1000 olarak bildirilmektedir.²

Epilepsi veya epileptik nöbetler sinir yolları üzerinden hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek hormon düzeylerinde değişikliklere yol açabilirler. Özellikle limbik sistemden kaynaklanan deşarjlar direkt olarak hipotalamus ve hipofiz hormonlarının salgılanmasında değişimlere neden olabilir.^{3,4,5,6} Yapılan çalışmalarda jeneralize tonik-klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerden sonra prolaktin başta olmak üzere seks hormon düzeylerinde artış veya azalma gösterilmiştir.^{7,8}

Kullanılan antiepileptik ilaçlar da hormonların metabolizmalarını ve fonksiyonlarını etkileyerek bunların kan düzeylerini değiştirebilirler. Birçok antiepileptik ilacın tiroid fonksiyonları üzerinde etkileri olduğu bildirilmektedir.

Bu çalışmada epilepsi pratiğinde sık kullanılan karbamazepin(KBZ) ve valproik asitin(VPA) tiroid fonksiyonları üzerindeki etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

Materyal ve Metod

Hastanemiz epilepsi polikliniğinde izlenen hastalar arasından rastgele seçilen 15-50 yaş arası, primer jeneralize ve kriptojenik parsiyel epilepsi tanısı almış ve epilepsi dışında başka bir hastalığı olmayan, antiepileptik dışında başka ilaç kullanımı olmayan, fizik/nörolojik muayeneleri ve kranial MRI görüntülemeleri normal olan, en az 6 aydır KBZ veya VPA monoterapisi kullanan hastalar dahil edildi. Epilepsi hasta grubu 61, kontrol grubu 30 sağlıklı ve gönüllü kişiden oluşuyordu. KBZ kullanan 30 hastanın 14'ü kadın, 16'sı erkek ve VPA kullanan 31 hastanın 16'sı kadın 15'i erkek, kontrol grubunun 16'sı kadın 14'ü erkek idi.

Hastaların yaş, cinsiyet, nöbet tipi, antiepileptik ilacın kan düzeyi, TSH ve tiroid hormon düzeyleri değerlendirildi. KBZ

ve VPA kullanan hastaların tiroid değerleri hem kontrol grubu ile ve hem de kendi aralarında karşılaştırıldı. Antiepileptik ilaç terapötik kan düzeyi VPA için 50-100 ng/mL ve KBZ için 4-10 ng/mL olarak kabul edildi. Hormon düzeyleri total-T3 (TT3) için 0.60-1.65 ng/mL, total-T4 (TT4) için 4-10ng/mL, serbest-T3 (fT3) için 2-5 pg/mL, serbest-T4 (fT4) için 0.7-1.7 ng/dL ve TSH için 0.25-5 uIU/mL olarak kabul edildi. T3, T4, fT3, fT4 ve TSH tetkiklerine Tosoh Bioscience firmasının AIA- 1800 ST cihazıyla chemiluminescent immunoassay metoduyla Laison hormon analizatöründe ; VPA ve KBZ kan düzeyleri Boehringer Mannheim firmasının Hitachi 912 oto analizatöründe bakılmıştır.

Çalışmanın İstatistik Yöntemi

Veriler SPSS 11.0 ile değerlendirilmiştir: İki bağımsız ortalama arasındaki farkın karşılaştırılması için "student t testi (bağımsız iki ortalama arasındaki fark testi)" ve İkinden fazla grup ortalamalarının karşılaştırılması için "tek yönlü varyans analizi -ANOVA" testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testinden yararlanılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı p değerine bakılarak yorumlanmıştır. Buna göre p değeri 0.05'ten küçük olan karşılaştırmalar "anlamlı", p değeri 0.001'den küçük olan karşılaştırmalar "çok anlamlı" olarak kabul edilmiştir. P değeri 0.05'ten büyük olanlar istatistiksel olarak anlamsızdır.

Bulgular

KBZ alan hastaların ortalama yaşı (30,3±11,7). VPA alan hastaların ortalama yaşı (25,23±8,7). Kontrol grubunun ortalama yaşı (26,9±8,6 yıl) idi. Yaş ortalaması bakımından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). KBZ kullanan hastaların (n=30), %46,7'si (n=14) kadın ve %53,3'ü (n=16). erkek, VPA kullanan (n=31) hastaların %51,6'sı (n=16) kadın, %48,4'ü (n=15). erkek ve kontrol grubunun %53,3'ü (n=16) kadın, %46,7'si (n=14) erkekten oluşmaktaydı. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. KBZ alan hastaların %83,3'ünde (n=25) ilaç kan düzeyi terapötik sınırlarda, %6,7'sinde (n=2) ilaç kan düzeyi düşük ve %10'nunda (n=3) ilaç kan düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. VPA alan hastaların ise %67,7'sinde (n=21) ilaç kan düzeyi terapötik sınırlarda, %22,6'sında (n=7) ilaç kan düzeyi düşük ve %9,7'sinde (n=3) ilaç kan düzeyi yüksek olarak saptanmıştır.

Tablo 1.

	KBZ	VPA	Kontrol	p
Yaş(A0±SS)	30.3 ±11.7	25.2 ±8.7	26.9 ±8.6	p>0.05
Cinsiyet(K/E)	14/16	16/15	16/14	P>0.05
Süre(ay)	132.8 ±107.8	106.9 ±107.1		P>0.05
Nöbet tipi				
JTKN	24	27		
Basit pars	2	1		
Komp pars	4	1		
Absans	(-)	2		

KBZ kullanan hastalarda ortalama fT4(0.85±0.17) düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Fakat her iki grupta da ortalama fT4 kan düzeyi normal sınırlardadır. KBZ kullanan hastalarda ortalama TT3 düzeyi(1.12±0.15) kontrol grubunda(1.25±0.18) göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Her iki grupta da kan ortalama TT3 düzeyleri normal sınırlardadır. KBZ kullanan hastaların ortalama fT3(2.71±0.34), TT4(6.19±0.83) ve TSH(2.21±2.04) düzeyleri arasında kontrol grubuna göre(2.75±0.58, 6.54±1.32, 2.22±1.14) istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir

(p>0,05). VPA kullanan hastalarda ortalama fT3 düzeyi(3.08±0.40), kontrol grubuna göre(2.75±0.58) daha yüksek bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Her iki grupta da kan ortalama fT3 düzeyi normal sınırlardadır. VPA kullanan hastalarda ortalama TT4 düzeyi(7.50±1.69) kontrol grubuna göre(6.54±1.32) daha yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Her iki grupta da kan ortalama TT4 düzeyi normal sınırlardadır.

fT4;

KBZ alan hastaların %80'ninde (n=24) fT4 düzeyi normal, %20'sinde (n=6) fT4 düzeyi düşük bulundu, hiçbir hastada fT4 düzeyi yüksek değildi. VPA alan hastaların %87'sinde (n=27) fT4 düzeyi normal, %6,5'inde (n=2) fT4 düzeyi düşük ve %6,5'inde (n=2) fT4 düzeyi yüksek saptanmıştır. Ortalama fT4 değerleri VPA alan hastalarda KBZ kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).

fT3;

KBZ alan hastaların %96,7'sinde (n=29) fT3 düzeyi normal, %3,3'ünde (n=1) fT3 düzeyi düşük bulundu, hiçbir hastada

fT3 düzeyi yüksek bulunmadı. VPA alan hastaların %100'ünde (n=31) fT3 düzeyi normal saptanmıştır. Her iki grup arasında fT3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

TT4;

KBZ alan hastaların %100'ünde (n=30) TT4 düzeyi normal bulunmuş, hiçbir hastada düşük veya yüksek bulunmamıştır. VPA alan hastaların %90,3'ünde (n=28) TT4 düzeyi normal, %3,2'sinde (n=1) TT4 düzeyi düşük ve %6,5'inde (n=2) TT4 düzeyi yüksek saptanmıştır. Ortalama TT4 değerleri VPA alan hastalarda KBZ kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. (p<0,001).

TT3;

KBZ alan hastaların %100'ünde (n=30) TT3 düzeyi normal bulunmuş, hiçbir hastada düşük veya yüksek saptanmamıştır. VPA alan hastaların %87'sinde (n=27) TT3 düzeyi normal, %6,5'inde (n=2) TT3 düzeyi düşük ve %6,5'inde (n=2) TT3 düzeyi yüksek saptanmıştır. Ortalama TT3 değerleri VPA alan hastalarda KBZ kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p<0,005).

TSH;

KBZ alan hastaların %93,3'ünde (n=28) TSH düzeyi normal, %6,7'sinde (n=2) TSH düzeyi yüksek bulunmuş, hiçbir hastada TSH düzeyi düşük bulunmamıştır. VPA alan hastaların %80,6'sında (n=25) TSH düzeyi normal, %6,5'inde (n=2) TSH düzeyi düşük, %12,9'unda (n=4) TSH düzeyi yüksek saptanmıştır. Her iki grup arasında ortalama TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 2.

	fT4*	fT3	TT4	TT3&	TSH
KBZ	0.85 ±0.17	2.71 ±0.34	6.19 ±0.83	1.12 ±0.15	2.21 ±2.04
Kontrol	1.15 ±0.15	2.75 ±0.58	6.54 ±1.32	1.25 ±0.18	2.22 ±1.14

*p<0.001, &p<0.05

Tablo 3.

	fT4	fT3*	TT4*	TT3	TSH
VPA	1.21 ±0.26	3.08 ±0.40	7.50 ±1.69	1.28 ±0.24	2.72 ±1.71
Kontrol	1.15 ±0.15	2.75 ±0.58	6.54 ±1.32	1.25 ±0.18	2.22 ±1.14

*p<0.05

Tablo 4.

	fT4*	fT3	TT4*	TT3&	TSH
VPA	1.21 ±0.26	3.08 ±0.40	7.50 ±1.69	1.28 ±0.24	2.72 ±1.71
KBZ	0.85 ±0.17	2.71 ±0.34	6.19 ±0.83	1.12 ±0.15	2.21 ±2.04

*P<0.001, &p<0.005

Tartışma

Epilepsi ve antiepileptiklerle endokrin sistem arasındaki ilişkiler oldukça karmaşıktır.⁹ Karşılıklı olarak epilepsinin kendisi hormon dengesini etkileyebilirken hormonlar da nöbet aktivitesi üzerine etkili olabilmektedir.^{10,11} Özellikle temporal lob epilepsili hastalarda hipotalamohipofizer aksın etkilenmesi sonucu endokrin bozukluklar ortaya çıkabilmektedir.¹² Ayrıca antiepileptik ilaçlar da dolaşan hormon konsantrasyonlarını değiştirerek hipotalamo-hipofizer aksta fonksiyon değişikliklerine sebep olabilirler.^{7,8} Bununla birlikte epilepsili hastalarda tiroid hormon değişikliğinin daha çok kullanılan antiepileptik ilaçlara bağlı olduğu düşünülmektedir.^{13,14} Antiepileptik ilaçların tiroid bezi üzerindeki toksik etkileri daha önce yapılan çeşitli bilimsel çalışmalarda bildirilmiştir.^{15,16,17,18} 1970'li yıllardan itibaren KBZ tedavisinin de epileptik hastalarda tiroid hormon dengesini etkileyebildiği, özellikle fT4 konsantrasyonlarını azalttığı; serum fT3 ve TSH düzeylerini ise değiştirmedeği bildirilmiştir.^{8,16,17,18,19,20,21,22,23} Bizim çalışmamızda da KBZ kullananlarda fT4 ve TT3 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuş; ancak fT3,TT4 ve TSH düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Ancak bu hastalarda tiroid hormon düzeylerinde düşüklüğe rağmen klinik olarak hipotiroidi tablosu gözlenmemiştir. KBZ'nin tiroid hormonları üzerindeki etkisi TRH-TSH aksını bloke etmesi ile ilişkili olabilir. KBZ enzim indükleyici etkisinin yanısıra hormon bağlayıcı protein düzeyini yükselterek fT3 ve fT4 düzeylerini azaltır. Bu hastalarda TSH düzeylerinin değişmemesinin nedenlerinden birinin T4 ve fT4'teki azalmayla birlikte normal T3 düzeylerinin TSH artışını engellemesi olabilir. TSH seviyesinin yaptığımız çalışmada normal düzeyde saptanmış olması da literatürle uyumludur.^{8,19,23,24,25,26,36}

Yapılan birçok çalışmada VPA'nın tiroid hormon düzeylerine etkisi tam açıklanamamıştır.^{8,19,24,25,26,27,28} VPA, tiroid hormon düzeylerini arttırabilir²⁹, azaltabilir²⁴ veya değiştirmeyebilir.^{8,19,23,24,30,31,32,33} GABA'nın somatostatin inhibitörü olduğu ve VPA'nın GABA mimerjik özelliğinden dolayı TSH seviyesini, hepatik mikrozomal enzim inhibitörü etkisinden dolayı da tiroid hormon düzeylerini arttırabileceği bildirilmiştir.^{34,35}

Çalışmamızda VPA kullanan hastalarda fT3 ve TT4 düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunup TT3, fT4 ve TSH düzeyleri farklı değildi. KBZ kullanan hastalarda fT4 ,TT3 ve TT4

düzeyleri VPA kullanan hastalara göre düşük bulunup fT3,TSH düzeyleri arasında fark yoktu.

Sonuç ve Yorum

Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında KBZ ve VPA kullanan hastalarda oluşabilecek tiroid disfonksiyonu olasılığı nedeniyle tiroid hormon düzeylerinin düzenli olarak takip edilmesi ve tiroide yönelik incelemelerin yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır. Tiroid patolojisi olan hastalarda KBZ yerine enzim indüksiyonu yapmayan bir antiepileptik tercih edilmesi ve hipotiroidisi olan hastalarda KBZ vermek gerektiğinde ekzojen tiroid hormonu verilmesi gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji Oğul E (ed). Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa-1996; 171-88.
2. Brodie M.J , French J.A . Management of epilepsy in adolescent and adults. The Lancet. July 22 , 2000 ; vol. 323-29.
3. Bauer J, Isojärvi J, Herzog A. G , Reuber M , Polson D . Reproductive dysfunction in women with epilepsy : recommendations for evaluation and management. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2002 ; 73: 121-5.
4. Herzog A.G . A hypothesis to integrate partial seizures of temporal lobe origin and reproductive endocrine disorders (Abstract). Epilepsy Research March- April 1989 ; 151-9.
5. Shih T. T , Flynn K. L ,Morrell M . Menarche in women with epilepsy (Abstract). Neurology 1999; 53 (1) : 542-48.
6. Zahn C. A , Morrell M. J , Collins S.D and Yerby M. S . Management issues for women with epilepsy, Neurology 1998 ; 51: 949-56.
7. Dana-Heari J , Oxley J , Richens A . Pituitary Responsiveness to gonadotrophin releasing and thyrotropin-releasing hormones in epileptic patients receiving carbamazepine or phenytoin. Clin. Endocrinol. 1984 ; 20:163-168.
8. Fiscsel H ,Knopfle Q . Effect of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. Epilepsia 1978 ; 19 : 323-35.
9. Timiras PS , Hill HF. Antiepileptic drugs, hormone and epilepsy. Antiepileptic drugs mechanisms of Action 1980 : 655-66.
10. Mattson BH , Cramer JA. Epilepsy , sex hormones and antiepileptic drugs. Epilepsia 1985 ; 26 : 40-51.
11. Sundaram MBM , Hill A ,Lowry N : Thyroxine-induced petit mal status epilepticus. Neurology 1985 ; 35 : 1792-3.

12. Stoffel-Wagner B ,Bauer J , Flugel D et al. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. *Epilepsia* 1998 ; 39 : 1164-173.
13. Isojärvi JIT , Pakarinen AJ , Myllyla VV : Effects of carbamazepine therapy on serum sex hormone levels in male patients with epilepsy. *Epilepsia* 1988 ; 29:781-86.
14. Isojärvi JIT , Pakarinen AJ ,Myllyla VV : Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol* 1989 ; 46 : 1175-8.
15. Isojärvi J.I.T , Pakarinen A. J , Myllyla V.V : Thyroid function with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992 ; 33 : 142-48.
16. Rousso I , Pharmakiotis A , Gatzola M ,Karatzo E , Tourkantonis A : Effects of phenobarbital , diphenylhydantoin and carbamazepine on thyroid function in epileptic children. *Acta Endocrinologia Suppl.* 1984 ; 265 : 48-9.
17. Strondjord R. E , Aanderud S , Myking O. L , Johannessen S. L : Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 1981 ; 63 : 111-21.
18. Deda G , Akıncı A , Teziç T , Karagöl U : Effects of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *The Turkish Journal Of Pediatrics* 1992; 34 : 239-44.
19. Liewendahl K , Majuri H , Helenius T : Thyroid function tests in patients on long term treatment with various anticonvulsant drugs. *Clin Endocrinol* 1978 ; 8: 185-91.
20. Oppenheimer JH , Fisher LV , Nelson KM , Jailer JW : Depression of the serum protein-bound iodine level by diphenylhydantoin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961 ; 21 : 252-262.
21. Rootwelt K , Ganes T , Johannessen S.I : Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbital on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand J Clin. Lab Invest* 1978 ; 38 : 731-6.
22. Haidukewych D , Rodin E. A : Chronic antiepileptic drug therapy : Classification by medication regimen and incidence of decreases in serum thyroxine and free thyroxine index. *Therapeutic Drug Monitoring* 1987 ; 9 : 392-8.
23. Larkin J. G , Macphee G. J. A , Beastall G. H , Brodie M. J : Thyroid hormone concentrations in epileptic patients. *Eur . J Clin. Pharmacol.* 1989 ; 36 : 213-16.
24. Bentsen KD ,Gram L , Veje A : Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with carbamazepine or valproate. A controlled study. *Acta Neurol Scand* 1983 ; 67: 235-41.
25. Isojärvi JIT, Pakarinen AJ , Ylipalosaari PJ , Myllyla VV : Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990 ; 47 : 670-676.
26. Isojärvi JIT , Turkka J ,Pakarinen AJ et al. Thyroid function in men taking carbamazepine ,oxcarbazepine or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001 ; 42 :930-4.
27. Ericsson U.B , Bjerme I , Forsgren M , Ivarsson S. A : Thyroglobulin and thyroid hormones in patients on long term treatment with phenytoin , carbamazepine and valproic acid. *Epilepsia* 1985 ; 26 : 594-6.
28. Eiris-Punal J, Del Rio-Garma M, Del Rio-Garma MC et al. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia* 1999 ; 40 : 1761-6.
29. Aanderud S , Stranjord RE. Hypothyroidism induced by antiepileptic therapy. *Acta Neurol Scand* 1980 ; 61 : 330-3.
30. Connacher AA , Borsev DQ ,Browning MCK ,Davidson DLW ,Jung RT. The effective evaluation of thyroid status in patients on phenytoin , carbamazepine or valproate attending an epilepsy clinic. *Postgrad Med J* 1987 ;63 : 841-5.
31. Zhu SQ , Liu XM , Ruan XZ , Cai Z. Changes of thyroid hormone levels in epileptic patients. *J Tongji Med Univ* 1994 ; 14 : 119-23.
32. Yüksel A , Katal A ,Cezani A , Yalcin E. Serum thyroid hormones and pituitary response to thyrotropin-releasing hormone in epileptic children receiving antiepileptic medication. *Acta Pediatr Jpn* 1993 ; 35 : 108-12.
33. Lüdorf K, Christiansen P , Hansen JM , Lund M. The influence of phenytoin and carbamazepine on endocrine function : preliminary results. In: Penry KI ,ed. *Epileps. The Eighth International Symposium.* New York Raven Pres , 1977 : 209-13.
34. Löscher W , Schmidt D. Increase of human plasma GABA by sodium valproate. *Epilepsia* 1980 ; 21 : 611-5.
35. Löscher W. Effect of inhibitors of GABA-transaminase on the synthesis, binding uptake and metabolism of GABA. *J Neurochem* 1980 ; 34 : 1603-8
36. Verna NP , Haidukewych D : Differential but infrequent alterations of hepatic enzyme levels and thyroid hormone levels by anticonvulsant drugs. *Arch Neurol* 1994 ; 51: 381-84.