

# Valproik Asit ve Karbamazepin Monoterapisi Alan Epileptik Hastalarda Tiroid Fonksiyon Testlerinin Araştırılması

## Thyroid Function Tests in Epileptic Patients Receiving Monotherapy with Valproic Acid or Carbamazepine

Nihat Uluer\* Ahmet Rıza Uras\*\* Aysun Çoşkun\*  
Hale Aral\* Güvenç Güvenen\*

\*SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, Klinik Biyokimya Bölümü, İstanbul

\*\*SSK Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi, Klinik Biyokimya Bölümü, İstanbul

### ÖZET

Antiepileptik ilaçların uzun dönem etkilerini araştırmak amacıyla en az bir yıldır antikonvülzan monoterapisi alan epilepsi tanılı 126 hastada (valproik asit alan n=64, karbamazepin alan n=62) serum total ve serbest tiroid hormonları araştırıldı. Kontrol grubu (n=21) benzer yaş grubundan olan sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

T<sub>3</sub> hormon seviyeleri, valproik asit grubunda karbamazepin ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Değerler sırasıyla 1.81±1.72, 1.21±1.26, 1.31±0.24 ng/ml, p<0.05). FT<sub>3</sub> seviyelerinde de her iki monoterapi grubu arasında anlamlı fark görüldü (Değerler valproik asit grubunda 3.31±1.00, karbamazepin grubunda 3.83±1.01 pg/ml, p<0.05).

Valproik asit grubunda ilaç düzeyi ile serum TSH seviyeleri arasında zayıf derecede pozitif ilişki (r= 0.27), karbamazepin grubunda ise ilaç alım süresi ile serum TSH seviyeleri arasında zayıf derecede negatif ilişki (r= 0.29) saptandı.

Antiepileptik ilaçların endokrin etkilerinin çok yönlü olması nedeniyle, bu etkilerin derecesini saptamak adına bu tip hastalarda tedavi öncesi ve devamında tiroid hormon ölçümlerinin yapılması ilave bilgiler sağlayacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Valproat, karbamazepin, antiepileptikler, triiyodotironin (T<sub>3</sub>), tiroksin (T<sub>4</sub>), tiroid stimulan hormon (TSH)

### ABSTRACT

Serum total and free thyroid hormone concentrations were investigated in 126 patients with epilepsy taking anticonvulsants monotherapy (taking valproate: n=64, taking carbamazepine n=62) at least for one year to assess the long-term effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone levels. Control group (n=21) was selected from healthy individuals who had the same age range.

Results indicated that mean T<sub>3</sub> levels in valproate group were significantly higher than both carbamazepine and control groups (values were 1.81±1.72, 1.21±0.26, 1.32±0.24 ng/ml respectively p<0.05). There was also a significant difference in terms of FT<sub>3</sub> levels between two monotherapy groups (values were 3.33±1.00 in valproate group; 3.83±1.01 pg/ml in carbamazepine group respectively p<0.05).

There was a weak positive correlation between serum TSH and valproate levels and a weak negative correlation between serum TSH and drug intake duration of carbamazepine therapy.

Since antiepileptic drugs may have diverse endocrine effects, in order to know the degree of these alterations, thyroid hormone measurements will provide additional informations before starting and monitoring therapeutic regimens on these patients.

**Key Words:** Valproate, carbamazepine, antiepileptics, triiodothyronine (T<sub>3</sub>), thyroxine (T<sub>4</sub>), thyroid-stimulating hormone (TSH)

## GİRİŞ

"Epilepsi" değişik nedenlerle beyinde nöronal hücrelerin anormal elektriksel boşalımıyla ortaya çıkan, epizodik serebral disfonksiyonudur. Endokrin sistem ile epilepsi ve anti-epileptik ilaçlar arasındaki ilişkiler oldukça karmaşık düzeydedir (1,2). Epilepsi hormon dengesini etkileyebilir ve hormonların nöbet aktivitesi üzerine etkileri olabilir. Bunun da ötesinde antiepileptik ilaçlar dolaşan hormon konsantrasyonlarını değiştirerek hipotalamo-hipofizer aksta fonksiyon değişikliklerine neden olabilirler (3). Epilepsi ile birlikte gelişen endokrin değişikliklerin epilepsiye sekonder değil, kullanılan antiepileptik ilaçlara bağlı olduğu düşünülmektedir (4, 5-11). Genel olarak karaciğer mikrozomal enzim sistemini aktive eden fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital gibi ilaçlara "indükleyici antiepileptik ilaçlar" denilmektedir (12). Yine sık kullanılan bir antiepileptik ilaç olan valproik asidin ise karaciğer mikrozomal enzim sistemini indüklediği bilinmektedir (13). Çalışmamızda en az bir yıldır valproik asit veya karbamazepin alan epileptik hastalarda söz konusu ilaçların FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH kapsamında tiroid fonksiyonuna etkisinin araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Nöroloji Polikliniği'nde epilepsi tanısıyla izlenen ve en az 1 yıldır antiepileptik ilaç kullanan 126 hasta katıldı. Kontrol grubu hasta-

nemizde çalışan böbrek, karaciğer, endokrin hastalığı olmayan, tiroid ve karaciğer fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmayanlardan oluşturuldu. Kontrol grubunda 8 kadın (%38), 13 erkek (%62); Valproat alan grupta 21 kadın (%33), 43 erkek (%67); Karbamazepin alan grupta 31 kadın (%50), 31 erkek (%50) bulunmaktaydı. Hasta grubunun özgeçmiş ve soygeçmişleri sorgulandı. Anamnezde hastanın nöbetlerinin seyri, ilaç dozları, ilacını düzenli kullanıp kullanmadığı, hipotiroidi / hipertiroidi semptomları olup olmadığı sorgulandı. Valproik asit monoterapi alan grubun (II. grup) ilaç kullanım süresi 1-17 yıl (5.11±4.23) olarak belirlendi. Karbamazepin monoterapi alan grubun (III. grup) ilaç kullanım süresinin 1-26 yıl (ort. 8.80±6.53) olduğu öğrenildi. Epilepsi dışında belirli bir hastalıkları olmayan hastalar çalışmaya alındı. Bunun yanı sıra kadın hastalarda gebelik, emzirme ya da kontraseptif kullanımı anamnezi yoktu.

Hastalar polikliniğe ilaç aldıktan 12 saat geçtikten sonra (ve 12 saat açlıkla) başvurduklarında, 10'ar cc kan örneği jelli tüpe alındı, 2500 g 20 dakika süreyle santrifuj edilerek serumu ayrıldı, 2 saat içinde analiz edilmeleri sağlandı.

Hormonlar kemilüminesans yöntemle, ACS-180 otoanalizöründe çalışıldı (bu sistemde tiroid hormonlarına ait referans aralıkları şu şekildedir: FT<sub>3</sub>: 1.8-4.2 pg/ml; FT<sub>4</sub>: 0,80-1,9 ng/dl; T<sub>3</sub>: 0.60-1.81 ng/ml; T<sub>4</sub>: 1,9-13,3 µg/dl; TSH: 0.35-5.50 µIU/ml).

ilaç düzeyleri ise kemilüminesans yöntemle, Immulite 2000 otoanalizöründe çalışıldı (terapotik ilaç düzeyleri şu şekildedir: Valproik asit: 50-100 µg/ml; Karbamazepin: 4-10 µg/ml).

**İstatistiksel Analiz:** Veriler SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Karşılaştırmalarda ANOVA, Student's t, pearson korelasyon analizi ve ki-kare analizi kullanıldı.  $P < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu ( $p > 0.05$ ,  $p > 0.05$ ).

Karbamazepin grubunda FT<sub>3</sub> ortalaması valproat grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Gruplar arasında FT<sub>4</sub> ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Valproat grubunda T<sub>3</sub> ortalaması karbamazepin ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Gruplar arasında T<sub>4</sub> ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Gruplar arasında TSH ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p > 0.05$ ). Bulgular Tablo I'de toplu olarak verilmiştir.

Valproat grubunda ilaç düzeyi ile TSH arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardı ( $r = 0.27$ ). İlaç süresi ile FT<sub>3</sub>, T<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>, TSH arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo II).

Karbamazepin grubunda ilaç süresi ile TSH arasında zayıf derecede negatif korelasyon

**Tablo II.** Valproat alanlarda test parametreleri ile ilaç düzey ve süreleri korelasyonu.

Parametreler	İlaç düzeyi	İlaç süresi
FT <sub>3</sub>	-.033	.083
FT <sub>4</sub>	.106	-.086
T <sub>3</sub>	.094	-.021
T <sub>4</sub>	.049	-.005
TSH	.271	.139

vardı ( $r = -0.29$ ). İlaç düzeyi ile FT<sub>3</sub>, T<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>, TSH arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo III).

**Tablo III.** Karbamazepin alanlarda test parametreleri ile ilaç düzey ve süreleri korelasyonu.

Karbamazepin Grubu	İlaç düzeyi	İlaç süresi
FT <sub>3</sub>	-.033	-.030
FT <sub>4</sub>	.139	.213
T <sub>3</sub>	-.113	-.012
T <sub>4</sub>	-.115	.107
TSH	.045	-.293

## TARTIŞMA

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda; Valproik asitin serum tiroid hormon düzeylerine etkisi tam açıklanamamıştır (14-18). Tiroid hormonlarına etkisi değişkendir, hormonların düzeyini düşürebilir (15,19), değiştirmeyebilir (14, 20), veya artırabilir (17,18) Isojarvin'in bir çalışmasında VPA monoterapisindeki erkek hastalarda (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) TSH düzeylerinde yükseklik rapor edilmiştir (17). Fakat diğer çalışmalarda TSH düzey

**Tablo I.** Antiepileptik ilaç alan hastalar ile kontrol grubunun yaş ve FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH (ort ± SD) değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Yaş (yıl)	FT <sub>3</sub> (pg/ml)	FT <sub>4</sub> (ng/dl)	T <sub>3</sub> (ng/ml)	T <sub>4</sub> (mg/dl)	TSH (mIU/ml)
I. grup (n=21)	26-55 34.96±7.78	2.60-5.17 3.51±0.58	0.81-1.49 1.16±0.21	0.9-1.75 1.32±0.24	4.2-9.8 6.79±1.42	0.56-5.5 2.27±1.49
II. grup (n=64)	15-70 31.45±13.66	1.00-5.46 3.33±1.00	0.73-1.61 1.30±1.16	0.7-10.0 1.81±1.72	0.63-14.0 7.30±2.48	0.09-7.59 2.47±1.56
III. grup (n=62)	15-70 32.78±14.55	1.64-7.24 3.83±1.01	0.78-1.47 1.16±1.19	0.65-1.87 1.21±0.26	4.8-10.4 6.61±1.22	0.35-5.85 2.04±1.33
p (I - II)	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05
p (I - III)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
p (II - III)	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

leri çoğunlukla normaldir (14-16,18,21). VPA'ın tiroid hormonları üzerindeki etkisinin, ilacı n karaciğerde mikrozomal enzimleri indüklem e etkisinden çok, enzimatik inhibitör etkisinden dolayı olabileceği, VPA'ya bağlı tiroid hormonlarının arttığı rapor edilmiştir (22). Ayrıca bir diğer çalışmada VPA tedavisinin TSH düzeylerini arttırabileceği bunun nedenlerinin de VPA'ın GABA minerjik özelliğinden kaynaklandığı vurgulanmıştır (23). Çünkü GABA somatostatatin salınımının inhibitörüdür ve somatostatatin TSH sekresyonunu inhibe eder. Valproat aynı zamanda yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanarak T<sub>4</sub>'ün bağlandığı yerden ayrılmasına neden olur.

64 kişilik VPA monoterapisi alan grubumuzda FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>, TSH düzeylerinin ortalamalarının normal sınırlar içerisinde olduğu, kontrol grubu ve karbamazepin grubu ile arasında anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlendi. Bu sonuçlar VPA monoterapisinin tiroid hormonlarını değiştirmedeği sonucuna varan literatürlerle uyumluydu (14-16,20,24,25). Ortalama T<sub>3</sub> düzeyi referans aralığın üst sınırında olup kontrol grubu ve karbamazepin grubunun ortalama T<sub>3</sub> düzeyi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (p<0.05) Ericsson ve ark. (18)'nin çalışması bulgumuzu desteklemektedir

Karbamazepin ile ilgili çalışmaların sonucunda bu ilacın serum tiroid hormon düzeylerini azaltıcı etkileri rapor edilmiştir (5,15-17,19,26-32). CBZ'nin tiroid hormonları üzerindeki etki mekanizması değişik şekildedir. CBZ karaciğerdeki tiroid hormonlarını katabolize eden mikrozomal enzim sistemini indükler (12,22,33). Bunun sonucunda T<sub>4</sub>'ün, T<sub>3</sub>'e dönüşümü artar (5). Karbamazepinin hepatic plazma klirensini hızlandırarak, tiroid bezindeki iyot uptake ve hormon sentezi üzerinde doğrudan inhibitör etkilerinin olabileceği de rapor edilmiştir (18). CBZ'lerle ilgili çalışmaların çoğunluğu retrospektif olup, iki tane prospektif çalışma yapılmıştır (5,15). Bu iki çalışmada da yeni tanı konulmuş epilepsi hastalarına CBZ tedavisi başlanmış ve tedavinin en erken 1. ile 2. ayından sonra T<sub>4</sub> ve FT<sub>4</sub> değerlerinde anlamlı azalma gözlemlenmiştir.

Her iki çalışmada da bu sonuç 1 yıldan uzun süredir CBZ alan hastaların sonuçlarıyla benzerlik göstermiştir. Bu iki prospektif ve diğer retrospektif çalışmaların tümünde, tiroid hormonlarındaki düşmeye rağmen hastaların kliniği ötiroid olarak kalmış ve ortalama TSH konsantrasyonlarında belirgin yükselme gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların kliniği ötiroid olup TSH konsantrasyonları normal değerler arasında bulundu.

Bunun yanı sıra Aanderud ve ark. (34) 1980 yılında yaptıkları bir çalışmada uzun süre CBZ ve CBZ+DPH alan iki hastada klinik ve laboratuvar olarak hipotiroidi bulguları saptadılar. İlaçların kesilmesinden sonra hastaların kliniği ötiroid hale geldi ve tiroid fonksiyon testleri normale döndü. Bu çalışmanın sonucunda, daha önceden tiroid patolojisi belirlenmiş olan hastalara CBZ ya da CBZ+DPH verilmemesinin gerektiği, antiepileptik tedavinin sadece tiroid hormonlarını değiştirme-yip, klinik olarak manifest hipotiroidizmin de ortaya çıkabileceği rapor edildi.

Literatürde karbamazepin alan hastaların T<sub>4</sub> ve FT<sub>4</sub> düzeylerinde anlamlı bir azalma saptandı (15-17,27-30). Bizim çalışmamızda ise ortalama T<sub>4</sub> ve FT<sub>4</sub> düzeylerinde kontrol grubu ve valproat alan grup ile kıyaslandığında anlamlı bir değişiklik saptanmadı

Karbamazepin alan hastalarda T<sub>3</sub> ve FT<sub>3</sub> düzeyleri çalışmaların bir kısmında değişmemiş (5,15,17,35) bir kısmında ise düşük bulundu (16,26-31). Bizim çalışmamızda da T<sub>3</sub> ve FT<sub>3</sub> düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı değişiklik saptanmadı.

Karbamazepin alan hastalarda TSH çoğunlukla normal bulundu (15,26,27,30-32). Bizim çalışmamızda da ortalama TSH düzeyleri normal sınırlarda olup kontrol grubu arasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı

Sonuç olarak; çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde hipotiroidi, hipertiroidi semptomları gözlemlenmemiş ve hepsinde klinik olarak ötiroid bulunmuşsa da;

- Karbamazepin kullanan hastalarda FT<sub>3</sub> değerinin 20 hastada yüksek, FT<sub>4</sub> değerinin 2 hastada yüksek olması,

- VPA kullanan hastalarda FT<sub>3</sub> değerinin 4 hastada düşük, 11 hastada yüksek olması T<sub>3</sub> değerinin 9 hastada yüksek, T<sub>4</sub> değerinin 2 hastada düşük, 2 hastada yüksek olması,
- Bunun yanı sıra literatürde antiepileptik tedaviyle 2 hastada klinik ve laboratuvar hipotroidizmin rapor edilmiş olması ve literatürde antiepileptik ilaçlarla tiroid hormon düzeyindeki değişikliklerin ortaya çıktığının gösterilmesi,

göz önüne alındığında antiepileptik tedaviye başlarken ve başladıktan sonra tiroid fonksiyonlarının bilinmesi ve takip edilmesi epileptik hastaların tedavilerinin izleminde uygun bir yaklaşım olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Lühdorf K, Christiansen P, et al. The influence of phenytoin and Carbamazepine on endocrine function: Preliminary results. In: Penry JK, (ed). *Epilepsy*, 2.cilt, 1977; 209-13.
2. Lühdorf K. Endocrine function and antiepileptic treatment. *Acta Neurol Scand* 1983; Supp 94: 15-19.
3. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Effects of carbamazepine on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male patients epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1989; 30: 446-52.
4. Dana-Haeri J, Oxley J, Richens A. Pituitary Responsiveness to gonadotrophin-releasing and thyrotrophin-releasing hormones in epileptic patients receiving carbamazepine or phenytoin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984; 20: 163-68.
5. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol* 1989; 46:1175-78.
6. Isojarvi JI, Myllyla VV, Pakarinen AJ. Effects of carbamazepine on pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone, thyrotrophin-releasing hormone and metoclopramide in epileptic patients. *Epilepsia* 1989; 30: 50-56.
7. Mattson BH, Cramer JA. Epilepsy sex hormones and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1985; 26: 40-51.
8. Sundaram MBM, Hill A, Lowry N. Thyroxine-induced petitmal status epilepticus. *Neurology* 3. Cilt, 1985. p. 1792-93.
9. Timiras PS, Hill HF. Antiepileptic drugs hormone and epilepsy. *Antiepileptic drugs: Mechanisms of Action* 1980. p. 655-66.
10. Stockigt MD, Jim R, Assessment of thyroid function and disease. *Journal Article* 2001; 2: 163-68.
11. Surks MI, DeFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved *JAMA* 1996; 275: 1495-98.
12. Connell JM, Rapeport WG, Gordon S, Brodie MJ. Changes in circulating thyroid hormones during short-term hepatic enzyme induction with carbamazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 453-56.
13. Ertekin C. Epilepsi. *Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi*. İstanbul 1987. p. 507-56.
14. Liewendahl K, Majuri H, Helenius T. Thyroid function tests in patients on long-term treatment with various anti-convulsant drugs. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1978; 8: 185-91.
15. 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.
16. Fichsel H, Knopfle G. Effect of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *Epilepsia* 1978; 19: 323-36.
17. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllyla VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990; 47: 670-76.
18. Ericsson UB, Bjerre I, Forsgen M, Ivarsson SA. Thyroglobulin and thyroid hormones in patients on long-term treatment with phenytoin, carbamazepine and valproic acid. *Epilepsia* 1985; 26: 594-96.
19. Eiris-Punal J, Del Rio-Garma M, Del Rio-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodriguez I, Castro-Gago M. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia* 1999; 40: 1761-66.
20. Larkin JG, Macphee GJ, Beastall GH, Brodie MJ. Thyroid hormone concentrations in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 213-16.
21. Guyton Arthur C, M.D. *Textbook of Medical Physiology* 7. Edition Merk Yayıncılık, Çevirenler Prof. Dr. Nuran Gökhan, Prof. Dr. Hayrûnisa Çavuşoğlu, İstanbul 1986. p. 1293-1306.
22. Perruca E, Hedges A, Makki KA, Ruprah M, Wilson JF, Richens A. A comparative study of the relative enzyme inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 401-10.
23. Loscher W, Schmidt D. Increase of human plasma GABA by sodium valproate. *Epilepsia* 1980; 21: 611-15.
24. Isojarvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rattaya J, Myllyla W. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 930-34.

25. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G, Chiarelli F. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatr Neurol* 2001; 25 (1): 43-46.
26. Rootwelt K, Ganes T, Johannessen SI. Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand J Clin Lab Invest* 1978; 38: 731-36.
27. Erdinç O, Özdemir G, ve ark. Antiepileptik ilaçların tiroid fonksiyonları ve periferik sinirler üzerine etkileri. *Nöroloji Bülteni* 1995; 2(1): 8-13.
28. Hegedus L, Hansen JM, Luhdorff K, Perrild H, Feldt-Rasmussen U, Kampmann JP. Increased frequency of goitre in epileptic patients on long-term phenytoin or carbamazepine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985; 23: 423-29.
29. Isojarvi JI, Airaksinen KE, Repo M, Pakarinen AJ, Salmela P, Myllyla VV. Carbamazepine, serum thyroid hormones and myocardial function in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 710-12.
30. Verma NP, Haidukewych D. Differential but infrequent alterations of hepatic enzyme levels and thyroid hormone levels by anticonvulsant drugs. *Arch Neurol* 1994; 51: 381-84.
31. Yeo PP, Bates D, Howe JG, Ratcliffe WA, Schardt CW, Heath A, et al. Anticonvulsants and thyroid function. *Br Med J* 1978; 1: 1581-83.
32. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Thyroid function with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992; 33: 142-48.
33. Aanderud S, Aarbakke J, Sundsfjord J. Metabolism of thyroid hormones in isolated rat hepatocytes: studies on the influences of carbamazepine and phenytoin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 104: 479-84.
34. Aanderud S, Strandjord RE. Hypothyroidism induced by antiepileptic therapy. *Acta Neurol Scand* 1980; 61: 330-33.
35. Strandjord RE, Aanderud S, Myking OL, Johannessen SI. Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1981; 63: 111-21.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Hale Aral  
SSK İstanbul Eğitim Hastanesi  
Klinik Biyokimya Bölümü  
İstanbul  
Tel : 0.212. 588 44 00 / 1014 - 1355  
GSM: 0.532. 220 01 50  
e-posta: drhalearal@yahoo.com

---