

Karbamazepin veya Fenobarbital Kullanan Hastalarda Subklinik Hipotiroidi

SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN PATIENTS USING PHENOBARBITAL OR CARBAMASEPINE

Günseli BOZDOĞAN*, Ülkü TIRAŞ**, Zeynep ŞIKLAR***, M.Orhun ÇAMURDAN****, Yıldız DALLAR***

* Uz.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji İmmunoloji BD,
** Uz.Dr., S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Klinikleri,
*** Doç.Dr., S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Klinikleri,
**** Uz.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji BD, ANKARA

Özet

Amaç: Komplike febril konvulsiyon veya epilepsi nedeniyle fenobarbital ile tedavi edilen (21 hasta), karbamazepin ile tedavi edilen (8 hasta) ve kontrol grubundaki hastalarda subklinik hipotiroidi sıklığı ve tirotropin releasing hormon (TRH) uyarı testi yapmanın gerekliliğini araştırmak amacı ile, TRH uyarı testi yapıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya serum tiroid hormon ve bazal tiroid stimulating hormon (TSH) düzeyleri normal olan hastalar dahil edildi. TRH uyarı testinde bazal TSH düzeyi için kan alındıktan sonra intravenöz TRH sonrası 20, 40 ve 60. dakikalarda TSH düzeyi ölçüldü. Tüm ölçümlerde TSH düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmakla beraber fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Pik serum TSH düzeyi 21 mIU/ml ve üzeri olan hastalar subklinik hipotiroidi olarak değerlendirildiğinde, subklinik hipotiroidi oranı hasta grubunda %17.2 ve kontrol grubunda %11.1 olarak tespit edildi ($p>0.05$). Hasta grubunda fazla olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Karbamazepin ve fenobarbital kullanan hastalarda subklinik hipotiroidi görülme sıklığının normal popülasyon ile aynı olduğu, subklinik hipotiroidi açısından TRH uyarı testi ile monitorizasyonuna gerek olmadığı, tiroid fonksiyon testleri ile izlemin yeterli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Subklinik hipotiroidi, Fenobarbital, Karbamazepin

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004, 13:139-144

Summary

Objective: In order to find out the incidence of subclinical hypothyroidism and the usefulness of thyrotropin releasing hormone (TRH) stimulus test in patients of either complicated febrile convulsion or epilepsy, those treated with phenobarbital (21 patients) and carbamazepine (8 patients) were tested by the stimulus test together with the control group.

Material and Methods: Patients who had normal serum thyroid hormone and basal serum thyroid stimulating hormone levels were included in the study. The stimulus test was performed with TRH after the basal blood was uptaken from the patients, and serum TSH levels were measured at the 20, 40, and 60th minutes. TSH levels were higher in all measurements at the patient group, the difference was not significant. ($p>0.05$). As patients with peak serum TSH levels of 21 mIU/ml were considered to have subclinical hypothyroidism, subclinical hypothyroidism incidence was 17.2% at the patient group and 11.1% at the control group. Although it was higher at the patient group, the difference was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: It is concluded that subclinical hypothyroidism incidence is the same in patients using phenobarbital or carbamazepine compared with normal population, and thus monitoring with the TRH stimulation test is not necessary at this patients.

Key Words: Subclinical hypothyroidism, Phenobarbital, Carbamazepine

Subklinik hipotiroidi, hipotiroidinin hafif şiddetteki formudur. Normal serum tiroksin (T₄) ve triiodotironin (T₃) ile birlikte yüksek TSH düzeyi veya intravenöz TRH uygulamasına abartılı TSH cevabı ile tanımlanır ve hipotiroidiye ait belirgin semptomların yokluğu ile karakterizedir (1).

Subklinik hipotiroidili hastalarda hipotiroidi klinik olarak belirgin bir hal almadan yıllarca asemptomatik olarak devam edebilir (1). Ancak subklinik hipotiroidinin bu benign doğasına rağmen, laboratuvar olarak orta derecede tiroid hormon eksikliği gösteren vakalarda

her yıl %5 oranında belirgin hipotiroidi gelişmektedir (2).

Uzun süre antikonvülzan ilaç kullanımının kan tiroid hormon düzeylerini etkilediği iyi bilinmektedir (3-6). Antikonvülzan ilaç kullanan hastalarda serum total T₄, serbest T₄ ve T₃ düzeylerindeki azalmaya rağmen çoğunda serum TSH düzeyi normal olup, hastaların klinik olarak ötiroid olduğu, az bir kısmında da TSH anormalliklerinin varlığı gösterilmiştir (4-9). Bu nedenle antikonvülzan kullanan hastalarda tiroid fonksiyonlarının uzun dönem takip edilmesi önerilmektedir (4,5,10).

Bu çalışmanın amacı, komplike febril konvülsiyon veya epilepsi nedeniyle fenobarbital ya da karbamazepin kullanan hastalarda subklinik hipotiroidi gelişme riskini belirlemek ve antiepileptik kullanan hastalarda subklinik hipotiroidi tanımlamasında TRH uyarı testinin gerekliliğini ve kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde epilepsi veya komplike febril konvülsiyon nedeniyle antiepileptik kullanmakta olan 389 hastadan çalışma kriterlerine uyan 29'unda subklinik hipotiroidi görülme sıklığı araştırıldı. Hastalar çalışmaya dahil edilirken; Antiepileptik olarak fenobarbital veya karbamazepin'den sadece birini kullanıyor olması, serum serbest T₃, T₄ ve bazal TSH değerinin normal sınırlarda olması [Normal referans aralığı olarak serbest T₃ için 1.8-6.0 pg/ml, serbest T₄ için 0.8-2.3 ng/dl, TSH için 0.3-5.5 mIU/ml alındı (11)], özellikle karaciğer ve böbrek hastalığı olmak üzere sistemik hastalık tanısı almamış olması ve epilepsi-komplike febril konvülsiyon dışında mental motor retardasyon, serebral palsi gibi ek nörolojik sorunu olmaması kriterleri esas alındı.

Hastaların 21'i 5 mg/kg/gün dozunda fenobarbital (Grup 1), 8'i 20 mg/kg/gün dozunda karbamazepin (Grup 2) kullanıyordu. Fenobarbital kullananların 10'u erkek (%47.6), 11'i kız (%52.4), karbamazepin kullananların 4'ü erkek (%50.0), 4'ü kız (%50.0) olmak üzere toplam hastaların 17'si erkek (%44.7), 21'i kız (%55.3) idi. Hastaların yaşları 1.7-16.0 (ortalama 6.1 ± 3.6) yıl,

fenobarbital grubunda 1.7-9.0 (ortalama 4.6 ± 2.1) yıl, karbamazepin grubunda 5.0-16.0 (ortalama 10.1 ± 3.8) yıl arasında değişiyordu. İlaç kullanma süreleri tüm hastalar, grup 1 ve grup 2 için sırasıyla; 3-113 (29.1 ± 22.8) ay, 3-66 (24.6 ± 18.1) ay, 16-113 (41.0 ± 30.4) aydı.

Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyetleri hasta grubu ile uyumlu, boy kısalığı düşünülerek pediatrik endokrinoloji polikliniğine başvuran, herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, sağlıklı, tiroid fonksiyon testleri normal olan olgulardan oluşmaktaydı. TRH uyarı testini kabul eden 9 çocuk çalışmaya alındı. Kontrol grubundaki çocukların yaşları 0.7-13.0 (7.5 ± 4.4) yıl arasında olup, 3'ü erkek (%33.3) 6'sı kızdı (%66.7).

Hasta grupları ve kontrol grubundaki çocuklarda sistemik fizik muayene yapıldı, boy ve ağırlık persentilleri, tam kan sayımı ve serum biyokimya parametreleri (glukoz, üre, kreatinin, SGOT, SGPT ve alkalin fosfataz) değerlendirildi. Hastalarda serum karbamazepin ve fenobarbital düzeyleri ölçüldü.

Serum T₃, T₄ ve TSH düzeyleri Kemiluminesans immünoassay yöntemiyle karbamazepin ve fenobarbital düzeyleri homojen enzim immünoassay yöntemiyle ölçüldü.

Subklinik hipotiroidi tanısı konurken TRH uyarı testinde abartılı TSH cevabı olması kriteri esas alındı. TRH uyarı testinde bazal TSH düzeyi için kan alındıktan sonra iv olarak 5-7 µgr/kg TRH verilerek 20, 40, 60. dakikalardaki kan örneklerinden TSH düzeyi bakıldı. Pik TSH düzeyi 21 mIU/ml' nin üzerinde olan değerler abartılı TSH yanıtı kabul edilerek subklinik hipotiroidi tanısı kondu (12). TRH uyarı testi yapılan hiçbir vakada teste bağlı yan etki gözlenmedi.

İstatistiksel analizlerde SPSS istatistik programında Kruskal-Wallis ve Ki-Kare testleri kullanıldı.

Sonuçlar

Fenobarbital (grup 1) ve karbamazepin (grup 2) kullanan hastalarla kontrol grupları yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak benzer özellikler gösteriyordu (p>0.05). Serum T₃ ve T₄

düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında normal sınırlarda ve istatistiksel olarak benzer idi ($p>0.05$). Grup 1 ve Grup 2 hastalar arasında ilaç kullanma süreleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).

Bazal ve TRH uyarı testinde elde edilen ortalama TSH değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Tüm değerler için hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarında TRH uyarı testi-ne TSH cevabı en yüksek değerine 20. dakikada ulaştı. Hasta gruplarının ortalaması kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

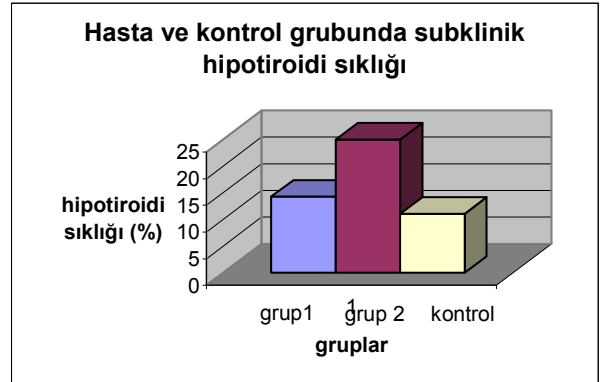
Yirminci dakikada ölçülen TSH değerleri esas alındığında 29 hastanın beşinde (%17.2) subklinik hipotiroidi gözlenirken, kontrol grubundaki dokuz vakanın birinde saptandı (%11.1). Hasta grubunda subklinik hipotiroidi sıklığı kontrol grubunun yaklaşık 1.5 katı olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hastalar gruplara ayrılarak incelendiğinde ise fenobarbital kullanan 21 hastanın üçünde (%14.3), karbamazepin kullanan sekiz hastanın ikisinde (%25) subklinik hipotiroidi saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, karbamazepin kullananlarda sıklık kontrol grubunun iki katından daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Şekil 1). Subklinik hipotiroidi tespit edilenlerde ilaç kullanma süresi: 3-36 ay, ortalama: 18.00 ± 16.84 ay; tespit edilmeyenlerde bu süre 5-113 ay, ortalama: 31.42 ± 23.49 ay olarak bulundu.

Tartışma

Endokrin sistem ile epilepsi ve antiepileptik ilaçlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır (13-16). Endokrin sistemin karmaşıklığı, bu sisteme müdahale ile ortaya çıkacak sonuçların değerlendirilmesindeki zorluklar, çocukluk çağı gibi hormonal dinamiklerin henüz tamamlanmadığı bir hasta popülasyonu üzerinde neden sonuç ilişkisini ortaya koyabilmenin her zaman mümkün olmayışı, ve bunlarla birlikte etik faktörler neticesinde, çocukluk çağında antiepileptik ilaç kullanımının tiroid fonksiyonları üzerindeki etkileri konusundaki bilgiler yetersiz kalmaktadır (8,9).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında TSH değerleri (mIU/ml)

	Grup 1	Grup 2	Kontrol Grubu
Bazal TSH	2.1 ± 0.9	1.9 ± 1.5	1.6 ± 1.3
20.dk TSH	14.6 ± 7.5	15.2 ± 6.5	11.0 ± 7.5
40.dk TSH	12.8 ± 8.2	13.4 ± 5.8	9.8 ± 7.3
60.dk TSH	10.0 ± 6.9	9.9 ± 4.5	8.0 ± 5.5



Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarında subklinik hipotiroidi sıklığı.

Bu çalışmada 21'i fenobarbital, 8'i karbamazepin kullanan toplam 29 hastada subklinik hipotiroidi görülme sıklığının kontrol grubundan farklı olmadığı görüldü. Elde edilen bu verinin geçerliliğinin ve antiepileptik kullanan tüm hastalara uygulanabilirliğinin ortaya konabilmesi için, bu sonucu doğuran faktörlerin irdelenmesi gereklidir:

Epilepsinin ilaçlardan bağımsız olarak tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisi dikkate alınması gereken en önemli noktalardan biri olarak görünmektedir (4). Karbamazepin ve fenobarbital kullanan hastalarda serum tiroid hormon düzeylerinin azaldığını ancak TSH düzeyinin değişmediğini gösteren pek çok çalışma vardır (7-10,17-19). Larkin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, uzun süredir antikonvülzan kullanan bir grup hastayı, tedavisiz epileptik hastalarla ve sağlıklı bireylerle karşılaştırmışlar ve yukarıda sözü edilen etkinin

epilepsinin kendi etkisi olmayıp, karbamazepine bağlı olduğunu göstermişlerdir (20). Yüksel ve arkadaşlarının çalışmaları da benzer sonuçlara ulaşmıştır (19,21).

Antiepileptik ilaçların tiroid fonksiyonları üzerindeki etkilerini belirleyen faktörlerden bir tanesi de ilacın kullanım süresi ve dozudur. Bu çalışmada yer alan hastalarda kullanılan karbamazepin dozu 20 mg/kg/gün ve fenobarbital dozu ise 5 mg/kg/gün idi ve her iki ilacın da serum düzeyleri terapötik sınırlardaydı. Russel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada karbamazepin doz ve kan düzeyinin TRH ve TSH cevabı ile ilişkisi olmadığını göstermişlerdir (22). Yüksel ve arkadaşları 12 ay ve 16 ay karbamazepin kullanan hastalarda tiroid fonksiyonlarının 2 ay kullananlara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (21). Gaskill ve arkadaşlarının fenobarbital kullanan epileptik köpeklerde yaptıkları çalışmada da, 3.hafta ve 6.ayda serum T₄ düzeylerinin başlangıca göre belirgin olarak düşük, hatta 6.ay ve 12.ayda vakaların %32'sinin T₄ düzeylerinin normalin altında olduğu saptanmıştır (3). Çalışmamızda hastalar ilaç kullanım süresi açısından çok geniş dağılım eğrisi gösteriyordu (3-113 ay). İlaç kullanım süresi ile subklinik hipotiroidi görülme sıklığı arasında doğrusal bir bağlantı olmadığı gibi, subklinik hipotiroidi tespit edilen ve edilmeyen hastalar arasında ilaç kullanma süresi açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. Dikkati çeken nokta, subklinik hipotiroidi vakalarının ilaç kullanma sürelerinin en fazla 36 ay olması, daha uzun süre ilaç kullananların hiçbirinde subklinik hipotiroidi tespit edilmemesiydi. Bu durum, belli bir zamandan sonra hastalarda kompensasyon mekanizmalarının devreye girmesiyle tiroid fonksiyonlarındaki bozulmanın kompanze edilmesi şeklinde açıklanabilir. Literatürde yer alan çalışmalarda da riskli dönem olarak kabul edilebilecek bir zaman dilimi gösterilmektedir (7-10,17). Ancak yaş ve kullanım süresi açısından daha geniş ve homojen bir çalışma grubu oluşturulduğunda aradaki farkların ortaya çıkabileceği hatırlanmalıdır.

Antiepileptik kullanımının tiroid fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu otörler tarafından ortak görüş olarak benimsenmiştir ve yapılan ça-

lışmaların hemen tümü bu görüşü desteklemektedir (4-10, 17-19,24). Dikkati çeken nokta, serum T₃, T₄ ve TSH düzeylerindeki farklılıkların hasta gruplarının seçiminde kriter olarak kullanılmamış olmasıdır. Diğer bir deyişle tiroid fonksiyonları normal olan hastalarla anormal olanlar aynı grup içinde değerlendirilmiş ve TRH uyarı testinin geçerliliği çoğu çalışmada bu açıdan heterojen olan hasta popülasyonunda tartışılmıştır (10,19,21). Çalışmamızın en önemli özelliklerinden birisi, tiroid fonksiyonları normal olan hastaların çalışmaya dahil edilip gizli subklinik hipotiroidi sıklığının araştırılmış olmasıdır. Antiepileptik ilaçların tiroid fonksiyonlarını bozduğu ortak görüş olduğuna göre, tiroid fonksiyonları normal olan hastalarda da gizli subklinik hipotiroidinin normal popülasyona göre daha sık olması beklenebilir. Ancak bu çalışmada gerek tüm hasta grubunda, gerekse hastalar karbamazepin ve fenobarbital kullananlar olarak ayrı ayrı incelendiğinde gizli subklinik hipotiroidi görülme sıklığının kontrol grubuna göre farklı olmadığı tespit edildi. Bunun birkaç nedeni olabilir:

1) Subklinik hipotiroidi tanısı normal serum T₃ ve T₄ düzeyleri ile artmış TSH düzeyi veya TRH uyarı testinde abartılı TSH yanıtı ile konur (24). Görüldüğü gibi subklinik hipotiroidi tanısı TSH cevabına bağlıdır.

Normalde hipofizer TSH salınımı TRH tarafından hipotalamik stimülasyon ve tiroid hormonları tarafından inhibisyon altındadır (9). Antiepileptik ilaç kullanımının serum TSH düzeyinde değişiklik yapmadan tiroid hormon düzeylerini azalttığı da bilinmektedir (6-8,10,18,20,21). Oysa antiepileptik kullanımı ile serum tiroid hormon düzeylerinde azalmayla birlikte TSH'nın artması beklenir. Bunun neden böyle olmadığı kesin olarak bilinmemekle beraber, karbamazepin ve fenobarbital kullanımının hipotalamohipofizer eksende blokaj yaptığı akla gelmektedir (8,22,25). Ayrıca karbamazepin kullanımının hipofizer düzeyde TSH salınımını baskıladığını bildiren çalışmalar da vardır (22). Dolayısıyla antiepileptik kullanımı ile baskılanmış hipofizer durum sonucunda; TRH uyarı testinde beklenen abartılı TSH cevabı gözlenemeyecek ve ancak normal yanıt görülebilecektir.

2) Hasta grubunda subklinik hipotiroidi görülme sıklığı kontrol grubunun 2 katı olduğu halde bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

Hastaların ilaçları düzenli kullanmıyor olabilecekleri ve beklenen etkinin bu nedenle gözlenemediği düşünülebilir. Ancak bütün hastalarda serum karbamazepin ve fenobarbital düzeylerin terapötik sınırlarda olması bu görüşü çürütmektedir.

Epilepsi, antiepileptik ilaçlar ve tiroid hormonları arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Karbamazepin ve fenobarbital karaciğer mikrozomal enzim induksiyonu yaparak; tiroid hormon klirensini artırmak yoluyla serum düzeylerini azaltmaktadır (17,24). Karbamazepin hipofizer düzeyde TSH'ı baskılar (22). Buna rağmen yapılan birçok çalışmada antikonvülzan kullanan hastalarda serum tiroid hormonları azaldığı halde serum TSH'ı normal olarak saptanmıştır (6-10). Bunun nedeni TRH salınımının kompenzuar olarak artarak baskılanmış TSH'yı normal düzeylerde tutması olabilir. Böyle karışık bir ortamda sadece TSH cevabına bakarak tanı koymak yanıltıcı olabilir. Üstelik TSH'nın baskılandığı kabul edilirse; normal TRH dozu (5-7 µg /kg) ile yapılan uyarı testinde negatif sonuç alınmıyor ve dozu artırmak gerekiyor olabilir.

Çalışmamızda TRH'na pik TSH cevabı bütün gruplarda 20. dakikada idi ve TRH'na TSH cevabı TSH'nın bütün noktalarında (20-40 ve 60. dakikalarda) grup I ve grup II'de grup III'e göre hafifçe daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgu daha önce yapılan çoğu çalışma ile uyumlu idi (8,19,21).

Bu çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda, fenobarbital ve karbamazepin kullanan hastalarda subklinik hipotiroidi görülme insidansının normal popülasyona göre farklı olmadığı; bu hastaların tiroid fonksiyon testleri ile izlenmesinin yeterli olduğu, subklinik hipotiroidi açısından TRH uyarı testi ile monitorizasyonuna gerek olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kabadi UM. "Subclinical hypothyroidism": natural course of the syndrome during a prolonged follow up study. *Ach Intern Med* 1993; 153:957-61.
2. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe Taş Kitabevi, 1998: 2: 1070-83.
3. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Incidence, prevention, and management. *Drug Saf* 1999; 21(6):489-501.
4. Gaskill CL, Burton SA, Gelens HC, Ihle SL, Miller JB, Shaw DH, Brimacombe MB, Cribb AE. Effects of phenobarbital treatment on serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs. *Am Vet Med Assoc* 1999; 215(4):489-502.
5. 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(12):1761-6.
6. 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):43-6.
7. Bentsen KD, Gram L and Veje A. Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with carbamazepine or valproate. *Acta Neurol Scand* 1983; 67:235.
8. Fichsel H, Knopfle G, Effect of antikonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *Epilepsia* 1978; 19:323-6.
9. Rousso I, Pharmakiotis A, Gatzola M, Karatza E, Sklavounou-Tsouroudsoglou S. Effects of phenobarbital, diphenylhydantoin and carbamazepine on thyroid function in epileptic children. *Acta Endocrinol* 1984; 285 (suppl): 48-9.
10. Connacher AA, Borsev DQ, Browning MCK, Davidson DLW and Jung RT. The effective evaluation of thyroid status in patients on phenytoin, carbamazepin or sodium valproate attending an epilepsy. *Clin Postgrad Med J* 1987; 63: 841-5.
11. Jonh F, Nicholson and Michael A. In: Behrman RE, Robert MR, Arvin AM, Nelson WE eds. *Laboratory Medicine and Reference Tables*. Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 2031-58.
12. Vonderschueren M. In: Ranke BM ed. *Thyroid Function Tests*. Functional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescents. J&J Verlag Mannheim, 1992: 37-60.
13. Isojarvi JIT. Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. *Epilepsia* 1990; 31(4):438-45.
14. Isojarvi JIT, Myllyla VV, Pakarinen AJ. Effects of carbamazepine on pituitary responsiveness to LHRH. TRH and metaclopramide in epileptic patients. *Epilepsia* 1983; 30(1):50-6.
15. Isojarvi JIT, Pakarinen AI, Myllyla VV. Thyroid Function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol* 1989; 46:1175-78.

16. London DR, Loizov LA, Butt VR, Rovei V. The effect of anticonvulsant drugs on hormonal responses in normal volunteers antiepileptic therapy. *Advan Drug Monit* 1980; 405-11.
 17. Strandjord RE, Aanderud S, Myking OL, Johannesen SI. Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1981; 63:111-21.
 18. 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.
 19. Yüksel A, Kartal A, Cenani A, Yalçın E. Serum thyroid hormones and pituitary response to thyrotropin releasing hormone in epileptic children. *Acta Ped Japan* 1993; 35:108-12.
 20. Larkin JG, Macphee GJA, Beatal GH. Thyroid hormone concentrations in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36:213-6.
 21. Yüksel A, Yalçın E, Cenani A. Influence of long term carbamazepine treatment on thyroid function. *Acta Ped Japan* 1993; 35:229-32.
 22. Russell TJ, Gold PW, Thomas WU, Robert MP. The effects of carbamazepine on the thyrotropin response to thyrotropin-Releasing hormone. *Psychiatr Res* 1984; 12: 161-6.
 23. Dallas JS, Foley TF. Hypothyroidism. In: Lifshitz F. *A Clinical Guide Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker, 1996: 391-9.
 24. Tıraş U, Ertürk B, Dallar Y, Tanyer G, Yorgancıoğlu R, Kılıç I. Epileptik çocuklarda antikonvülzan ilaçların tiroid fonksiyonları üzerine etkisi. XXII International Congress of Pediatrics and the 1st International Congress of Pediatric Nursing text book.
 25. Murialdo G et al. LH pulsatile secretion and pituitary response to GnRH and to TRH in male epileptic subjects on chronic phenobarbital treatment. *J Endocrinol Invest* 1986; 10:27-31.
-
- Geliş Tarihi:** 21.03.2003
- Yazışma Adresi:** Dr.Ülkü TIRAŞ
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Şef Yrd.
Cebeci, ANKARA