

# Antiepileptik Kullanan Çocukların Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

## EVALUATION OF THYROID FUNCTIONS IN CHILDREN RECEIVING ANTIEPILEPTICS

Dr.Ülkü TIRAŞ\*, Dr.Ömer ERDEVE\*\*, Dr.Benan Berrin ERTÜRK\*\*\*, Dr.Yıldız DALLAR\*\*\*

\* Uz., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği,

\*\* Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği,

\*\*\* Uz., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimi,

\*\*\*\* Doç., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Epilepsi ile hormonal sistem arasındaki ilişkinin tanımlanabilmesi, bu hastalığı daha iyi anlaşılması için gereklidir. Bu çalışma ile antiepileptik tedavi alan hasta grubu, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak, kullanılan ilaçların çocuk yaş grubunda tiroid fonksiyonları, karaciğer enzimleri ve lipid profili üzerine etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Antiepileptik tedavi alan 81 hasta kontrollü bir çalışma ile tiroid fonksiyonları, karaciğer enzimleri ve lipid profili açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Tedavi ve kontrol gruplarında TSH, T<sub>3</sub>, ve T<sub>4</sub> değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). ST<sub>3</sub> değerleri değerlendirildiğinde sadece karbamazepin kullanan hastalarda (3±1 pg/dl) elde edilen sonuç kontrol grubuna (4±1pg/dl) göre anlamlı olarak düşüktü (p<0,05). ST<sub>4</sub> ise tedavi grubunda ortalama 1,4±0,4 ng/dl iken kontrol grubunda 1,6±0,3 ng/dl idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05)

**Sonuç:** Karbamazepin veya fenobarbital tedavisi alanların klinik hipotiroidi bulguları göstermeseler bile özellikle ST<sub>4</sub> ve ST<sub>3</sub> düzeyleri yönünden sık takip altına alınmalarını önermekteyiz. Fenitoin kullanan hastalar için ise daha geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antiepileptik ilaç, Epilepsi, Fenobarbital, Karbamazepin, Tiroid hormonları

T Klin Pediatri 2003, 12:25-29

### Summary

**Aim:** Description of relationship between epilepsy and hormonal system is necessary for a better understand of this disease. In this study, it was aimed to detect the effect of used antiepileptics on thyroid functions, liver enzymes and lipid profile by comparison of antiepileptic receiving patients to healthy group.

**Material and Method:** 81 antiepileptic receiving patients were evaluated for thyroid functions, liver enzymes and lipid profiles by a controlled study.

**Results:** There was no statistically difference for TSH, T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> levels between treatment and control groups (p>0,05). When ST<sub>3</sub> levels were evaluated, only result got in carbamazepine group (3±1 pg/dl) was statistically lower than control group (4±1pg/dl) result. ST<sub>4</sub> level was 1,4±0,4 ng/dl in treatment group whereas it was 1,6±0,3 ng/dl in control group and this difference was statistically significant (p<0,05).

**Conclusion:** We suggest to follow patients receiving carbamazepine and phenobarbital treatment frequently especially for ST<sub>4</sub> ve ST<sub>3</sub> levels even though they don't show hypothyroidism signs clinically . There is need of larger series for phenytoin receiving patients.

**Key Words:** Antiepileptic drugs, Epilepsy, Phenobarbital, Carbamazepine, Thyroid hormones

T Klin J Pediatr 2003, 12:25-29

Hormonlar beyin uyarılabilirliğini etkilerler, ancak diğer yandan hem epileptik nöbetler hem de antiepileptik ilaçlar hormon sekresyonunu ve metabolizmasını değiştirebilirler. Değişik hormonların nöbetssel reaktiviteyi uyaran veya azaltan özellikleri deneysel çalışmalarla açığa kavuşturulmuştur. Progesteron, testosteron, adrenokortikotropin ve deoksikortikosteron nöbet eşliğinin artmasından sorumlu iken, östradiol,

kortizol ve tiroid hormonları düşüşe neden olurlar. Epileptik nöbetler sonrası ise bir 'hormonal fırtına' oluşur ve bu en az iki saat (prolaktin için 24 saat) sürer (1).

Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların hormonlar üzerine etkisine bakıldığında; bu ilaçların hipotalamus-hipofiz fonksiyonunu direkt veya nörotransmitter yolu ile dolaylı olarak etkileyebildikleri görülebilir (1-3). Bazı antiepileptik ilaçlar,

hepatik mikrozomal enzimlerin uyarılmasıyla hormon metabolizmasını arttırmaları ve dolayısıyla hormon serum konsantrasyonunu azaltırlar. Bu ilaçlar ayrıca; globulin sentezini arttırarak, hormonların bağlanması arttırır ve serumdaki aktif fraksiyon konsantrasyonunu azaltabilirler (1).

Bu nedenle epilepsi ile hormonal sistem arasındaki ilişkinin tanımlanabilmesi, bu hastalığı daha iyi anlamak için gereklidir. Bu çalışma ile antiepileptik tedavi alan hasta grubu, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak, kullanılan ilaçların çocuk yaş grubunda tiroid fonksiyonları, karaciğer enzimleri ve lipid profili üzerine etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metod

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde takip edilmekte olan antiepileptik tedavi alan 81 hasta kontrollü bir çalışma ile tiroid fonksiyonları, karaciğer enzimleri ve lipid profili açısından değerlendirildi.

Tedavi grubunun ilaç kullanım süreleri 1-54 (15±15) ay arasında değişiyordu. Hastaların 57'si (%70) fenobarbital (FB), 21'i (%26) karbamazepin (KBZ) ve 3'ü (%4) fenitoin kullanmaktaydı. Hastaların tümü monoterapi ile takip ediliyordu (4). Kontrol grubu ise herhangi bir ciddi yakınması yada kronik hastalığı olmayan 19 sağlıklı çocuktan oluşmaktaydı. Tüm olguların; aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), kolesterol, trigliserid (TG), çok düşük yoğunluklu lipid (VLDL), düşük yoğunluklu lipid (LDL), ağır yoğunluklu lipid (HDL), tiroid fonksiyon testleri (tirotropik hormon (TSH), total tiroksin (T<sub>4</sub>), total triiodotironin (T<sub>3</sub>), serbest triiodotironin (ST<sub>3</sub>) ve serbest tiroksin (ST<sub>4</sub>)) düzeyleri ölçüldü (3,5-8). Tiroid fonksiyon testleri için hastalardan sabah ilaçlarını aldıktan iki saat sonra vönöz kan alındı ve TSH irma yöntemi, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub> radioimmunoassay RIA yöntemi ile çalışıldı. Karaciğer enzimleri Valtek reaktivi, TG Bio Merieux PAP500 reaktivi, lipidler Bio Merieux kolesterol fosfolipid reaktivi ile enzimatik metodla çalışıldı.

İstatistiksel analiz SPSS 11.0 (statistical package for social sciences) programı yardımı ile

ki-kare, one-way Tukey testleri kullanılarak yapıldı. Değişkenler arası ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi uygulandı.

### Sonuçlar

Tedavi grubunda yer alan 81 hastanın 45'i (%56) erkek, 36'sı (%44) kızdı. Hastaların yaşları 1-17 (6,2±4,2) yıl arasında değişmekteydi. Ortalama ilaç kullanım süresi 15 (1-54) ay idi. Hastaların 57'si (%70) FB, 21'i (%26) KBZ ve üçü (%4) fenitoin kullanıyordu. İlaç kullanma süreleri sırasıyla FB için 15±13 ay, KBZ için 15±12 ay ve fenitoin için ise 35±16 ay idi. Kontrol grubunu oluşturan 19 sağlam çocuğun sekizi (%42) erkek, 11'i (%58) kızdı ve yaşları 1-15 (5,8±2,5) yıl arasında değişiyordu. Çalışmaya dahil edilen grupların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tedavi ve kontrol gruplarının karaciğer enzimleri ve lipid profil değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05).

Gruplar tiroid fonksiyonları açısından değerlendirildiklerinde, her iki grubunda TSH ortalaması 2±1 uIU/ml idi (p>0,05). Antiepileptik kullanan hastaların T<sub>3</sub> (168±35 ng/dl), T<sub>4</sub> (6±4 µg/dl) değer-

**Tablo 1.** Tedavi ve kontrol gruplarının özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Özellik-Laboratuvar	Tedavi grubu	Kontrol grubu	p değeri
Yaş (yıl)	6,2 ±4,2	5,8 ± 2,5	p>0,05
Cinsiyet (% K/E)	44 /56	58/42	p>0,05
TSH (uIU/ml)	2 ± 1	2 ± 1	p>0,05
TT <sub>3</sub> (ng/dl)	168 ± 36	170 ± 39	p>0,05
TT <sub>4</sub> (µg/dl)	6,3 ± 4	4 ± 4	p>0,05
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	4 ± 1	4 ± 1	p>0,05
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	1,4 ± 0,4	1,6 ± 0,3	p<0,05
Kolesterol (mg/dl)	153 ± 25	148 ± 25	p>0,05
Trigliserid mg/dl)	116 ± 93	119 ± 63	p>0,05
HDL (mg/dl)	44 ± 16	44 ± 12	p>0,05
LDL (mg/dl)	104 ± 64	97 ± 32	p>0,05
VLDL (mg/dl)	18 ± 11	20 ± 11	p>0,05
AST (U/L)	28 ± 11	26 ± 7	p>0,05
ALD (U/L)	21 ± 8	20 ± 6	p>0,05

**Tablo 2.** Serbest T<sub>4</sub> (ng/dl) değerlerinin kullanılan ilaç ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması (p<0,05)

İlaç/kontrol grupları	Ortalama değer	Alt-üst değerler
Fenobarbital	1± 0,4	0,7-3,6
Karbamazepin	1± 0,3	0,6-1,6
Fenitoin	1± 0,3	1,1-1,6
Kontrol	1,6± 0,3	0,6-2

leri ile kontrol grubu değerleri (sırasıyla 170±39 ng/dl ve 4±4 µg/dl ) aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p<0,05).

Tedavi ve kontrol gruplarında ST<sub>3</sub> değerleri benzer olarak her ikisinde de 4±1pg/ml idi (p>0,05). ST<sub>3</sub> değerleri değerlendirildiğinde sadece KBZ kullanan hastalarda (3±1 pg/ml) elde edilen sonuç kontrol grubuna (4±1pmol/L) göre anlamlı olarak düşüktü (p<0,05).

ST<sub>4</sub> ise tedavi grubunda ortalama 1,4±0,4 ng/dl iken kontrol grubunda 1,6±0,3 ng/dl idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05). ST<sub>4</sub> değerleri FB alanlarda 1±0,4 ng/dl, KBZ alanlarda 1±0,3 ng/dl, fenitoin alanlarda 1±0,3 ng/dl olarak tespit edildi (p<0,05); KBZ veya fenitoin alanlarda ST<sub>4</sub> değeri FB kullananlara göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu. FB kullananlarda ST<sub>4</sub> değeri diğer antiepileptiklere nazaran daha yüksek olmasına rağmen, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü (p<0,05) (Tablo 2).

İlaç kullanma süresinin tiroid fonksiyonları olan etkileri araştırıldığında kullanım süresinin uzaması ile tiroid hormonlarında düşüş arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05).

### Tartışma

Antiepileptik ilaçlar ile tiroid hormon konsantrasyonu, karaciğer fonksiyonları ve kolesterol-lipoprotein metabolizmalarının etkileşimlerinin net olarak ortaya çıkarılması ile epilepsi kavramının daha iyi anlaşılmasının sağlanacağı düşünülmektedir (1,5,6). Bu nedenle farklı antiepileptik ilaçlar ile yapılmış çalışmalar rapor edilmiş ve ilişki açıklanmaya çalışılmıştır.

Bu çalışma ile antiepileptik alan 81 çocuk hasta ile kontrol grubu arasında AST, ALT, ALP ve lipid profili açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05). Bramswig<sup>5</sup> ve ark. KBZ'nin kolesterol konsantrasyonunu etkilediğini ancak lipoprotein metabolizmasında gerçekleştirdiği değişiklikler hakkında çok az bilgiye sahip olduğunu bildirmiştir. Yapmış oldukları çalışma sonucunda ise KBZ'in Apo-B içeren lipoproteinleri artırdığını ve orta yoğunlukta lipoprotein (IDL) artışı ile ST<sub>4</sub> düşüklüğü arasında belirgin korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir. Gieger (9) ve ark. sağlıklı köpeklerle yaptıkları araştırmalarında 27 haftalık FB tedavisi sonrası karaciğer enzimlerinde ve kolesterol konsantrasyonunda belirgin yükselme olduğunu ancak ilaç kesildikten 3-5 hafta sonra değerlerin normal düzeylere gerilediğini rapor etmişlerdir. Bazı araştırmacılar FB'in karaciğerde ilaç metabolize edici enzim sistemini uyardığını ve bu etkisinin T<sub>4</sub> ile ST<sub>4</sub> serum konsantrasyonlarının azalmasının sebebi olabileceğini öne sürmüşlerdir (10). Yine KBZ ile yapılan çalışmalarda hepatik mikrozomal enzim induksiyonu sonucu tiroid hormonlarının hepatik plazma klirensini arttırdığı ileri sürülmüştür (11).

Tiroid hormon değerleri ele alındığında antiepileptik alan hastalarımız ile kontrol grubu arasında ST<sub>4</sub> değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik (p<0,05). Kullanılan her ilacın tiroid değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FB'in parametrelerden ST<sub>4</sub> düzeyini düşürdüğünü saptadık (p<0,05). KBZ kullananlar ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem ST<sub>3</sub> hemde ST<sub>4</sub> düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik (p<0,05). Literatürde antiepileptik kullanımının tiroid hormonları üzerine farklı etkileşimlerini bildiren yayınlar mevcuttur.

Tanaka (12) ve ark. antiepileptik kullanan 287 çocuk ile yaptıkları çalışmada KBZ tedavisini üç yıl kullanan hastalarda T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeylerinde düşüş saptamışlar ve bu nedenle üç yıllık kullanım süresinden sonra KBZ kullananların tiroid fonksiyon testlerinin takiplerini önermişlerdir. Bizim çalışmada KBZ kullanan hastalarda T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeylerinde anlamlı fark tespit edilmemesi kullanma süresinin (15±12 ay) yetersiz olması nedeni ile olabilir.

Isojarvi (6) ve ark. KBZ kullanan hastaların %45'inde T<sub>4</sub> ve ST<sub>4</sub> konsantrasyonlarının düşük olduğunu ancak bu düşük değerlerin karaciğer enzim indüksiyonu veya immünolojik mekanizma aktivasyonuna bağlı olmadığını ve KBZ'nin tiroid fonksiyonlarının hipotalamik regülasyonunu etkileyebileceğini bildirmişlerdir. Verrotti (7) ve ark. KBZ gibi tolere edilebilen bir antiepileptiğin T<sub>4</sub> ve ST<sub>4</sub> düzeylerini belirgin olarak düşürdüğünü ancak T<sub>3</sub> ve ST<sub>3</sub> düzeyleri ile kontrol grubunun benzer olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmalarında KBZ alan hastalara TRH uyarı testi yaptıklarında; bu ilacı kullananların subklinik hipotiroidi için risk grubu olduklarını bildirmişlerdir.

Yüksel (3) ve ark. yeni epilepsi tanısı almış (tedavi başlanmamış) 16 hasta ile 13 KBZ tedavisi alan hastayı, 13 sağlıklı çocukla karşılaştırdıklarında; tedavi almayan epilepsi hastaları ile kontrol grubunda endokrin parametrelerde farklılık tespit etmemişlerdir. İki ve 12 aylık periodlar sonrasında ise KBZ tedavisi alan grupta T<sub>4</sub>, ST<sub>4</sub> ve ST<sub>3</sub> düzeylerini düşük olarak kaydetmişlerdir. Başka bir çalışmada Yüksel (13) ve ark. KBZ, FB ve valproat tedavileri ile takipte olan 49 epileptik çocukta tiroid hormon ve pituitar fonksiyonları değerlendirdiklerinde valproat monoterapisi hariç tüm tedavi rejimlerinin T<sub>4</sub>, ST<sub>4</sub> ve ST<sub>3</sub> düzeylerini düşürdüklerini bildirmişlerdir. KBZ ve valproatın birlikte kullanıldığında en düşük tiroid hormon konsantrasyonu elde edilmiş ve bu nedenle antiepileptik kullanan çocukların klinik hipotiroidizm bulguları gözlenmese bile sık olarak takip edilmelerini önermişlerdir. Eiris-Punal (14) ve ark. ise 141 epileptik çocuk ile 148 sağlıklı çocuğu karşılaştırdıkları çalışmaları sonucunda KBZ ve valproatın subklinik hipotiroidiyi indüklediğini ve bu ilaçları kullanan çocukların TSH ile takibinin bir ihtiyaç olduğunu öne sürmüşlerdir.

Gaskill (2) ve ark. bir yıl süreyle FB kullanan epileptik hayvanlarla yaptıkları deneylerinde FB'nin ST<sub>4</sub> konsantrasyonunu azalttığını ancak hipotiroidinin klinik bulgularının ortaya çıkmadığını bildirmişlerdir. Ülkemizden Deda (8) ve ark. 35 epileptik hasta ile yaptıkları çalışmalarında FB alan grupta tiroid fonksiyonlarının normal olduğunu ancak fenitoin kullanan hastalarda tüm tiroid

düzeylerinde düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda yer alan üç fenitoin kullanan hastada bu sonuca ulaşılmadı ancak yorum yapmak için daha geniş bir seriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Antiepileptik ilaçların tiroid fonksiyonları üzerine etkilerini başka açılardan değerlendiren çalışmalarda mevcuttur; Chakova (15) ve ark. çocuklarda antiepileptik kullanımının tiroid bezi üzerindeki değişimlerini klinik, ultrasound ve radioimmünolojik incelemeler ışığında değerlendirdiklerinde hastaların %22,7'sinde tiroid hormon konsantrasyonunda düşüş, %13,6'sında tiroid hiperplazisi ve %18,2'sinde tiroid volüm değişiklikleri kaydetmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlarla politerapi alan hastaların daha büyük risk altında olduklarını bildirmişlerdir. Kimura (16) ve ark. ise antiepileptik ilaç tedavisinin T<sub>3</sub> değerini yükselttiğini ve bunun muhtemelen T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e çevriminde artışa bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Çalışmalarında enzim indüksiyonu ile tiroid hormon yıkımındaki artışın fizyolojik olarak bu dönüşümü dengelediği tezini savunmuşlardır.

Antiepileptik ilaçların yukarıda bahsedilen etkileri göz önüne alınarak bazı yazarlar bu ilaçların başlanacağı hastaların endokrin yan etkiler düşünülerek seçilmesini ve özellikle tedavi alan gruplarda tiroid fonksiyonlarının takip edilmelerini tavsiye etmişlerdir (12,17).

Literatür eşliğinde genel bir değerlendirilme yapıldığında; KBZ veya FB tedavisi alanların klinik hipotiroidi bulguları göstermeseler bile özellikle ST<sub>4</sub> ve ST<sub>3</sub> düzeyleri yönünden sık takip altına alınmalarını önermekteyiz. Fenitoin kullanan hasta sayımız az olması nedeniyle daha geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Motta E. Epilepsy and hormones. *Neurol Neurochir Pol* 2000; 33 Suppl 1:31-6.
2. Gaskill CL, Burton SA, Gelens HC, Ihle SL, Miller JB, Shaw DH, et al. Changes in serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs receiving phenobarbital for one year. *J Vet Pharmacol Ther* 2000; 23(4):243-9.
3. Yüksel A, Yalçın E, Cenani A. Influence of long-term carbamazepin treatment on thyroid function. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35(3):229-32.

4. Aysun S. Epilepsi tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15(6):529-52.
5. Bramswig S, Kerksiek A, Sudhop T, Luers C, Von Bergmann K, Berthold HK. Carbamazepine increases atherogenic lipoproteins:mechanism of action in male adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282(2):H704-16.
6. Isojarvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rattya J, Myllyla VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42(7):930-4.
7. Verotti 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.
8. Deda G, Akıncı A, Teziç T, Karagöl U. Effects of anti-convulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *Turk J Pediatr* 1992; 34(4):239-44.
9. Gieger TL, Hosgood G, Taboada J, Wolfsheimer KJ, Mueller PB. Thyroid function and hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration. *J Vet Intern Med* 2000; 14(3):277-81.
10. McDoral RL, Greenfel J Jr. Mechanism of action of new antiepileptic drugs. *Cur Op Neurol* 1997; 10:121-8.
11. Zhu SQ, Lin XM, Ruan XZ, Cai Z. Changes in hormone levels in epileptic patients. *Tongji Med Un* 1994; 14:19-23.
12. Tanaka K, Kodoma S, Yokoyama S, Komatsu H, Konishi H, Momota K, et al. Thyroid function in children with long term anticonvulsant treatment. *Pediatr Neurol* 1987; 13(2):90-4.
13. Yüksel A, Kartal A, Cenani A, Yalçın E. Serum thyroid hormones and pituitary response to thyrotropin-releasing hormone in epileptic children receiving anti-epileptic medication. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35(2):108-12.
14. 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.
15. Chakova L, Karakhanian E, Dimitrov H, Lutakova E. Effect of antiepileptic drugs on the thyroid gland in children with epilepsy (preliminary report). *Folia Med (Plovdiv)* 1998; 40(1):80-3.
16. Kimura M, Yoshino K, Suzuki N, Maeoka Y. Effect of antiepileptic drugs on thyroid function. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 49(4):227-9.
17. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllyla VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anti-convulsant treatment. *Arch Neurol* 1990; 47(6):670-6.

---

**Geliş Tarihi:** 05.07.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Ömer ERDEVE

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Pediatri Kliniği, ANKARA  
omererdeve@yahoo.com