

Behdokht Jamshidnezhad¹,
Mehrdad Shariati^{2*}

1. M.Sc in Cell and
Developmental Biology,
Department of Biology,
Kazerun Branch, Islamic Azad
University, Kazerun, Iran
2. Associate Professor,
Department of Biology,
Kazerun Branch, Islamic
Azad University, Kazerun,
Iran

Effect of Primidone on Pituitary-Thyroid Axis and Thyroid Tissue Changes in Newborn Male Rats from Mothers

Received:31 Jan. 2017; Accepted:28 Feb. 2018

Abstract

Background: Thyroid is an important organ with special function in metabolism of drugs. Primidone is a drugs for treatment of some patients including epilepsy. The present study was conducted to evaluate the effect Primidone on thyroid hormones function including T3,T4 and TSH and histological changes of thyroid newborn male rats.

Material and Methods: In this experimental study, 40 newborn male rats wistar strain divided into 5 group of 8 .The newborns were taken from pregnant mothers divided to the control group, the sham group and three experimental groups that received 20, 40 and 60 mg/kg b.w. primidone in the pregnancy period for 21 days orally. In 25 days after parturition, the newborns weighted and T3,T4 and TSH hormone assay. The newborns thyroid tissue evaluated by H&E histological staining methods.

Results: Body weight and thyroid weight in different experimental groups show did not significant difference compared to the control group. Concentration of TSH and T3 hormones in different experimental groups show did not significant difference compared to the control group. Also, serum level of T4 hormone in experimental groups 2,3 show a significant decrease compared to the control group. In tissue tissue samples with increasing doses of the drug was observed more necrosis.

Conclusion: Primidone has destructive effects on Thyroid gland.

Keywords: Primidone, T3, T4, TSH, Newborn Male Rat

***Corresponding Author:**
Department of Biology, Kazerun
Branch, Islamic Azad University,
Kazerun, Iran

Tel: 0917-3133221
E-mail: mehrdadshariati@hotmail.com

تأثیر پریمیدون بر محور هیپوفیز - تیروئید و تغییرات بافتی تیروئید در نوزادان موش صحرایی نر متولد شده از مادران

تاریخ دریافت مقاله: ۹۵/۱۱/۱۲؛ تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۲/۹

چکیده

زمینه و هدف: تیروئید یک اندام با عملکرد اختصاصی در متابولیسم داروهاست. پریمیدون دارویی برای درمان برخی بیماری‌ها از جمله صرع می‌باشد. مطالعه اخیر به بررسی اثر پریمیدون بر عملکرد هورمون‌های تیروئیدی شامل T3، T4 و TSH و تغییرات بافتی تیروئید نوزاد موش نر پرداخته است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر نوزاد موش صحرایی نر از نژاد ویستار به ۵ گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل، گروه شاهد و گروه‌های تجربی ۳ و ۲، ۱، که مقادیر ۲۰، ۴۰، ۶۰ میلی گرم بر کیلو گرم داروی پریمیدین در دوره بارداری دریافت کرده بودند، تقسیم شدند. بعد از پایان دوره ۲۵ روزه نوزادی تمام گروه‌ها وزن کشی و سنجش هورمون‌های تیروئیدی انجام شد. بافت تیروئید نوزادان با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین بررسی شد.

یافته‌ها: وزن نوزادان و وزن تیروئید در گروه‌های تجربی مختلف نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌دار نشان نداد. غلظت هورمون‌های T3 و TSH در گروه‌های تجربی مختلف نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌دار نشان نداد. همچنین غلظت هورمون T4 در گروه‌های تجربی ۳ و ۲ نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان داد. در نمونه‌های بافتی با افزایش مقدار دارو نکروز بیشتری مشاهده شد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: احتمالاً داروی پریمیدون دارای اثرات مخربی بر غده تیروئید می‌باشد.

کلمات کلیدی: پریمیدون T3, TSH, T4 نوزاد نر موش صحرایی

به‌دخت جمشید نژاد، مهرداد شریعتی^{۲*}

^۱ کارشناسی ارشد زیست‌شناسی سلولی تکوینی، گروه بیولوژی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
^۲ دانشیار، گروه بیولوژی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

* نویسنده مسئول:

گروه بیولوژی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

۰۹۱۷-۳۱۳۳۲۲۱

E-mail: mehrdadshariati @ hotmail.com

مقدمه

پریمیدون در سال ۱۹۵۴ برای اولین بار به عنوان یکی از داروهای ضد صرع معرفی شد و مورد استفاده مبتلایان به صرع قرار گرفت.^۱ در بچه‌هایی با حملات اولیه صرع این دارو به آنها تجویز شد. پریمیدون دارویی با فرمول $C_{12}H_{14}N_2O_2$ و وزن مولکولی ۲۵۲-۲۱۸ می‌باشد. اشکال دارویی به صورت قرص‌های ۵۰، ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی گرم در بازار موجود است.^۲ با توجه به اهمیت رشد در کودکان بررسی اثرات جانبی پریمیدون مهم می‌باشد که این اثرات شامل خواب آلودگی، عدم تعادل، تهوع، اختلالات بینایی، افسردگی، تحریک پذیری، بیقراری در سالمندان، هیجانان و فعالیت زیاد و آنمی مگالوبلاستیک می‌باشد.^۳

مادرانی که در دوران حاملگی از این دارو استفاده می‌کنند استعداد بیشتری برای تولد بچه‌های ناقص الخلقه دارند. آنومالی‌های ناشی از این دارو مانند سندرم فنی توئین است. مصرف طولانی مدت پریمیدون قدرت باروری را کاهش می‌دهد و در بچه‌های در حال رشد که سیستم اسکلتی شان در حال تشکیل است پریمیدون به تدریج با اثر گذاری بر روی مراکز استخوان ساز باعث ایجاد نرمی استخوان می‌شود.^۴ از طرفی مصرف پریمیدون به تدریج با کاهش ترشح اپی نفرین و سروتونین باعث ایجاد افسردگی می‌شود. تجمع پریمیدون در کبد باعث سیروز کبدی می‌شود و اختلال در فعالیت آنزیم‌های کبدی پدید می‌آورد.^۵ مصرف پریمیدون در حاملگی باعث ایجاد اختلالاتی در طناب عصبی، سیستم قلبی عروقی، شکاف دهانی، آسیب‌های مسیر اداری در جنین می‌شود و حتی مصرف ویتامین‌های مکمل از این عوارض پیشگیری نمی‌کند. مادرانی که از پریمیدون استفاده می‌کنند به خاطر توزیع پریمیدون در شیرشان باعث می‌گردد که نوزادان با مصرف شیر مادر اختلال در انعقاد خون که مشابه کمبود ویتامین K است نشان دهند.^{۶،۷}

مطالعات نشان می‌دهد غده تیروئید یکی از مهمترین غدد اندوکراین بدن محسوب می‌شود و در تنظیم میزان کلی متابولیسم بدن از جمله اساسی ترین جزء آن یعنی مصرف اکسیژن، در رشد و نمو دستگاه عصبی در دوران جنینی و عملکرد بسیاری از اندام‌های بدن از جمله قلب و عروق، سیستم تولیدمثل و سیستم گوارش نقش دارد.^۸ هر گونه اختلال در عملکرد این غده باعث ایجاد

اختلال در عملکرد سایر اندام‌های مختلف بدن می‌شود.^{۹،۱۰} در تحقیق حاضر تلاش بر آن بوده که اثرات جانبی داروی پریمیدون بر غلظت هورمون‌های T3، T4 و TSH و همچنین تغییرات بافتی تیروئید در نوزادان نر موش صحرایی در مدت ۲۲ روز مورد بررسی قرار گیرند تا نتایج حاصل از این پژوهش بتواند مورد استفاده مراکز درمانی و اندوکرینی قرار گیرد و در زمینه مصرف بهینه از این دارو پیش بینی‌های لازم انجام شود.

مواد و روش‌ها

حیوانات

حیوانات مورد استفاده در این تحقیق ۴۰ سر نوزاد موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۹۰ گرم و سن ۲۲ روز بود که قبلاً مادران آنها از خانه پرورش حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تهیه و در طی دوره بارداری داروی پریمیدون به آنها تجویز شده بود و بعد از تولد نوزادان، نرهای آنها جدا کرده و در همان مرکز نگهداری شدند. درجه حرارت محیط 22 ± 2 درجه سانتی گراد در طول شبانه روز ثابت و طی دوره نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی قرار داشتند. قفس‌های نگهداری حیوانات از جنس پلی کربنات در ابعاد $15 \times 25 \times 40$ سانتی متر با سقفی مشبک از جنس استیل بود. کف قفس‌ها توسط خاک اره مفروش شده بود و خاک اره‌های موجود در کف قفس‌ها هر دو روز توسط آب و مواد ضد عفونی شستشو می‌شدند. آب موش‌ها از آب لوله کشی شهری و غذای مادران آنها از غذای فشرده موش ساخت شرکت سهامی خوراک دام هورمون‌های تیروئیدی از شرکت کاوشیار ایران خریداری گردیدند و داروی پریمیدون از شرکت دارویی دارو پخش تهیه گردید.

تیمار حیوانات

در این مطالعه تجربی ۴۰ سر نوزاد موش صحرایی نر از نژاد ویستار به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند و هر کدام در قفس‌های جداگانه و در یک شرایط نگهداری شدند. گروه کنترل شامل ۸ سر نوزاد موش صحرایی نر از مادرانی که در دوره بارداری در شرایط عادی بدون دریافت دارو نگهداری شدند. گروه شاهد شامل ۸ سر

میکرون بریده شد و در مرحله رنگ آمیزی از رنگ همتوکسیلین-اوتوزین استفاده گردید. تمام مطالعات بافتی زیر نظر پاتولوژیست صورت گرفت.

آنالیز آماری

نتایج حاصل از این مطالعه با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد آنالیز و تحلیل قرار گرفت. نتایج گروه‌های تجربی و کنترل به صورت میانگین \pm خطای استاندارد بیان شد و با استفاده از آزمون ANOVA و تست T-Test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند و مرز استنتاج آماری $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

یافته‌های این مطالعه نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل و شاهد وجود ندارد. میانگین غلظت سرمی هورمون T4 در گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف دارو (۴۰، ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی‌داری نشان داد ($p < 0/05$) و میانگین غلظت سرمی هورمون‌های T3, TSH در گروه‌های تجربی دریافت کننده مقادیر مختلف دارو نسبت به گروه کنترل و شاهد اختلاف معنی‌داری نشان نداد. میانگین وزن تیروئید و وزن بدن در گروه‌های تجربی دریافت کننده مقادیر مختلف دارو نسبت به گروه کنترل و شاهد در سطح $p < 0/05$ معنی‌دار نبودند (جدول ۱ و ۲).

نوزاد موش صحرایی نر از مادرانی که در دوره بارداری روزانه حلال مصرفی دارو (۲ میلی لیتر آب مقطر) دریافت کردند. گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ که هر کدام دارای ۸ سر نوزاد موش صحرایی نر از مادرانی که در دوره بارداری روزانه به ترتیب ۲۰، ۴۰ و ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم داروی پریمیدون دریافت کرده بودند. تجویز دارو به صورت گاواژ و به مدت ۲۲ روز به مادران موش‌ها انجام شد^{۱۱}. بعد از تولد و پایان دوره ۲۵ روزه نمونه خونی از از قلب همه گروه‌های نوزادان تهیه شد. نمونه‌های خونی در دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و سرم آن جدا و تا زمان سنجش هورمون‌ها در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگه داری شدند. سرم‌ها برای سنجش هورمون‌ها به آزمایشگاه منتقل و از روش رادیوایمونواسی (RIA) استفاده گردید و همچنین از کیت‌های مخصوص اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئیدی ساخت شرکت کاوشیار ایران استفاده گردید.

آزمایش‌های بافت‌شناسی

پس از کالبدگشایی حیوانات تیروئید آنها برداشته شد. در مرحله تثبیت بافتها در فرمالین با فرخشی ۱۰ درصد تثبیت گردیدند. مرحله آگیری به کمک الکل با غلظت‌های متفاوت (از کم به زیاد) صورت گرفت. مرحله شفاف سازی با قرار دادن بافت‌ها در دو ظرف حاوی زایلین صورت گرفت. در مرحله جایگزینی بافتها در سه ظرف حاوی پارافین مذاب (۶۵ درجه سانتی‌گراد) هر کدام یک ساعت قرار داده شدند. در مرحله قالب گیری از قطعات سالو کهارت استفاده شد. در مرحله مقطع گیری مقاطع بافتی به ضخامت ۴-۵

جدول ۱: تأثیر پریمیدون بر میانگین غلظت سرمی هورمون‌های تیروئیدی حیوانات مورد آزمایش

گروه‌ها	T3 (pg/ml)	T4 (ng/ml)	TSH (miu/ml)
کنترل	۷۳۲/۱ \pm ۷/۰۶	۱۴/۷۶ \pm ۰/۱۱	۴/۸۹ \pm ۰/۱۷
شاهد	۷۴۲/۷ \pm ۱۱/۵۲	۱۴/۴۴ \pm ۰/۱۲	۴/۴۹ \pm ۰/۱۴
تجربی ۱ (mg/kg20)	۷۵۷/۷ \pm ۱۱/۴۱	۱۴/۴۹ \pm ۰/۲۲	۴/۵۶ \pm ۰/۱۶
تجربی ۲ (mg/kg40)	۷۲۹/۷ \pm ۶/۴۴	۱۲/۹۰ \pm ۰/۲۱۳۴	۴/۹۰ \pm ۰/۲۰
تجربی ۳ (mg/kg60)	۷۱۴/۸ \pm ۷/۵۵	۱۰/۹۷ \pm ۰/۳۷	۵/۲۷ \pm ۰/۲۰

علامت نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $p < 0/05$ با گروه کنترل است.

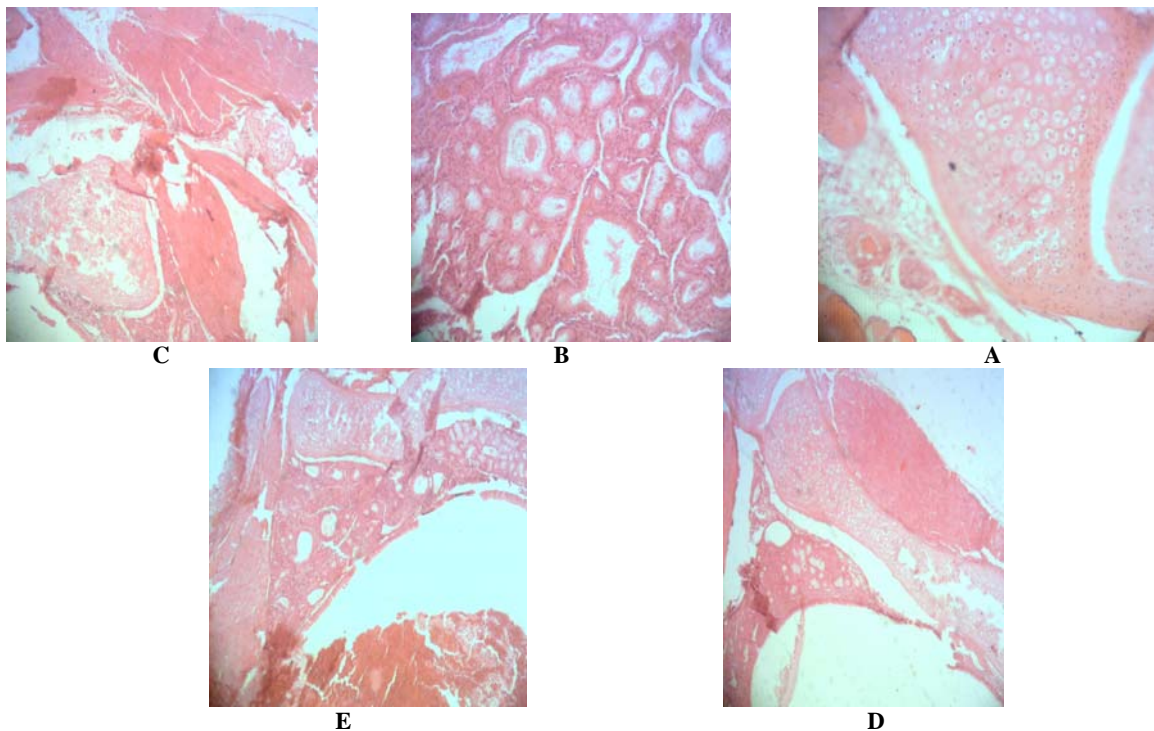
جدول ۲: تأثیر پرمیدون بر تغییرات وزن بدن و تیروئید

گروه‌ها	وزن بدن (g)	وزن تیروئید (g)
کنترل	۹۰/۲۰±۱۲/۸۸	۰/۰۸±۰/۰۰۲
شاهد	۱۰۸/۸۸±۸/۰۹	۰/۰۸±۰/۰۰۵
تجربی ۱ (mg/kg20)	۱۰۵±۱۰/۲۰	۰/۰۸±۰/۰۰۷
تجربی ۲ (mg/kg40)	۹۶/۸۸±۶/۲۱	۰/۱۰±۰/۰۰۸
تجربی ۳ (mg/kg60)	۹۸/۲۵±۴/۹۰	۰/۰۸±۰/۰۰۳

نتایج حاصل از مطالعات بافت شناسی

به منظور بررسی اثر پرمیدون بر روی بافت تیروئید، پس از رنگ آمیزی با رنگ همانوکسیلین-ائوزین، تغییرات آسیب شناسی مورد ارزیابی قرار گرفت. در گروه کنترل (شکل ۱-A) و گروه شاهد (شکل ۱-B) شکل، قطر و فولیکول‌های بافت تیروئید فاقد آسیب و سلول‌ها کاملا سالم و طبیعی بودند. در گروه تجربی حداقل فولیکول‌ها و کلونید درون تیروئید در

مقایسه با گروه کنترل بدون تغییر و در گروه تجربی متوسط در مقایسه با گروه کنترل دچار مقدار بیشتر آسیب و کاهش گردیده است (شکل ۱ C و D). در گروه تجربی حداکثر در مقایسه با گروه کنترل، میزان بهم خوردن آرایش سلولی، کاهش کلونیدهای درون تیروئید به طور قابل ملاحظه ای نسبت به دو گروه قبل افزایش یافته بود (شکل ۱-E).



شکل ۱: فتومیکروگراف مقاطع عرضی بافت تیروئید در گروه‌های مختلف بزرگنمایی ۱۰ و رنگ آمیزی E&H. A- گروه کنترل: فولیکول‌ها و سلول‌های ظاهری طبیعی و سالم دارد. B- گروه شاهد: فولیکول‌ها و سلول‌های ظاهری طبیعی و سالم دارد. شکل C- گروه تجربی ۱: در این گروه تغییر خاصی از نظر بافتی نسبت به گروه کنترل دیده نمی‌شود و بافت تیروئید کاملا سالم و فاقد آسیب سلولی به نظر می‌رسد. D- گروه تجربی ۲: در این گروه بهم خوردن آرایش سلولی، کاهش فولیکول و کلونیدهای درون تیروئید مشاهده شد. E- گروه تجربی ۳: در این گروه بهم خوردن آرایش سلولی، کاهش فولیکول مشاهده شد.

بحث

در تحقیق حاضر تأثیر، اثر داروی پریمیدون بر تغییرات بافت شناسی و غلظت هورمون‌های TSH، T4، T3 مورد بررسی قرار گرفت. پریمیدون در مقادیر متوسط و حداکثر، غلظت هورمون T4 را به صورت معنی داری کاهش داد. مطالعات نشان می‌دهد داروی پریمیدون بر روی هورمون T4 در کودکان مبتلا به صرع در طول درمان کوتاه مدت هیچ اثری بر روی تست مربوط به عملکرد تیروئید ندارد^{۱۲} با این وجود بررسی‌های بعدی نشان داد که پریمیدون می‌تواند موجب کم کاری تیروئید بدون نشانه بالینی گردد و در نهایت منجر به کاهش تیروکسین گردد. این امر نشان می‌دهد که واکنش میان داروهای ضد صرع با ساختار شیمیایی و متابولیسم هورمون تیروئیدی متفاوت می‌باشد. یکی از مراحل سنتز هورمون‌های تیروئیدی سنتز ریشه‌های تیروزیل است که در ابتدا به صورت اجزایی از یک ملکول پروتئینی بزرگ به نام تیروگلوبولین ساخته می‌شود. تیروگلوبولین پروتئین پیش ساز هورمون‌های تیروئیدی و شکل ذخیره‌ای آنها در فضای میان فولیکولی می‌باشد.^{۱۳} این ذخیره همراه با ذخیره پلاسمایی قادر است نیاز بدن به هورمون‌های تیروئیدی را برای مدت چند هفته تامین کند.^{۱۴} همچنین پریمیدون از طریق تغییر در عملکرد T4 می‌تواند باعث کاهش در غلظت هورمون تیروکسین (T4) شود. منبع T4 تنها غده تیروئید است اما در مورد T3 اینگونه نیست و تنها یک چهارم میزان اندازه‌گیری شده مربوط به غده تیروئید بوده و سه چهارم آن از تبدیل محیطی T4 حاصل می‌شود.^{۱۵} با توجه به اینکه پریمیدون و فنوباریتال از یک خانواده هستند احتمالاً مکانیسم عمل تقریباً یکسانی دارند احتمالاً فنوباریتال هم می‌تواند همین اثرات را بر T4 اعمال کند و منجر به کاهش هورمون تیروکسین در طولانی مدت گردد.^{۱۶}

با توجه به اثرات داروهای ضد صرع از جمله پریمیدون، فنوباریتال و کاربامازپین روی سیستم اعصاب مرکزی، برخی مطالعات به آزمون این فرضیه پرداخته‌اند که این داروها با اثرات مرکزی و تأثیر بر روی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید باعث کاهش سطح سرمی T4 می‌شوند. به غیر از مطالعات معدودی که اختلال مرکزی را عامل کاهش T4 سرم در این بیماران

دانسته‌اند اغلب این بررسی‌ها اختلالی را در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید نشان نداده‌اند^{۱۷}. همچنین اثر این داروها از جمله پریمیدون در پایین آوردن T4 سرم در سنین پایین تر بارزتر می‌باشد اما جنسیت بیماران در میزان کاهش این هورمون تأثیر قابل توجهی ندارد^{۱۸}. در تحقیق حاضر میزان هورمون T3 در گروه تجربی دریافت کننده مقدار حداقل افزایش چشمگیری را نشان داد که این افزایش معنی دار نبود احتمالاً پریمیدون از طریق تأثیر بر غده تیروئید و واکنش دیدیناسیون تبدیل T4 به T3 را افزایش می‌دهد و باعث افزایش این هورمون شده است. مطالعات نشان می‌دهد هورمون T3 از تبدیل محیطی هورمون T4 توسط آنزیم deiodinase ایجاد می‌گردد و حدود ۸۰ درصد این عمل در کبد انجام می‌شود. بنابراین از اثرات مخرب بر هپاتوسیت‌های کبدی جلوگیری کرده و از تولید بیش از حد H2O2 و ایجاد سمیت H2O2 جلوگیری می‌کند.^{۱۹} مطالعات در یک بررسی روی تأثیر داروهای ضد صرع بر عملکرد هورمون T3 نشان داد که دی فیل هیدانتوئین، بر روی T3 معکوس، هیچ اثری نداشت.^{۲۰} همچنین در مورد اثرات داروی پریمیدون بر روی T3 سرم نتایج مطالعات مختلف متفاوت بوده است اما به طور کلی در بیشتر مطالعات سطح سرمی این هورمون در بیماران با گروه کنترل تفاوت چندانی نداشته است. بنابراین با توجه به نتایج بدست آمده و تحقیقات سایر محققان می‌توان این معنی دار نبودن و بی تأثیر بودن داروی پریمیدون بر عملکرد هورمون T3 را توجیه کرد.^{۲۱} نتایج بدست آمده نشان داد پریمیدون با مقادیر مختلف غلظت هورمون TSH را به صورت معنی داری تغییر نمی‌دهد. مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد تغییر هموستازی هورمون تیروئید بوسیله پریمیدون، فنی توئین و کاربامازپین در انسان‌ها روی می‌دهد. با این وجود، با افزایش هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH) مرتبط نیست و اهمیت بالینی تغییر مقادیر سرم هورمون‌های تیروئیدی با این داروهای ضد صرع، نامشخص باقی مانده است.^{۲۲} با در نظر گرفتن داروهای ضد صرع که سبب تغییر هموستازی هورمون TSH می‌شوند، این احتمال وجود دارد که مکانیسم القای یوریدین دی فسفات گلوکوکورونوسی ترانسفرازها (UGT) دخالت داشته یا حداقل دارای دخالت کمی در این تغییر باشد.

حداکثر بر فعالیت محور هیپوفیز-تیروئید تأثیر می‌گذارد و باعث کاهش هورمون T4 می‌شود. همچنین با توجه به معنی‌دار نبودن هورمون‌های T3، TSH، مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است. احتمال می‌رود پس از کاهش T4 در زمان کوتاه آزمایش، آرایش سلولی بهم ریخته شده و کلونیدهای درون تیروئید آسیب دیده است.

نتیجه گیری کلی

احتمالا داروی پریمیدون با مقادیر استفاده شده دارای اثرات مخربی بر تکوین غده تیروئید نوزادان موش صحرائی نرم‌تولد شده از مادران می‌باشد، هر چند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

تشکر و قدر دانی

از زحمات مسئولین و کارکنان دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، آزمایشگاه تشخیص طبی دکتر قوامی شیراز و سرکار خانم مهندس بیتا اعلائی به جهت مساعدت در انجام آنالیز آماری و رسم نمودارهای کامپیوتری تشکر و قدردانی می‌شود.

ترشح TSH به طور عمده توسط TRH آزاد شده از هیپوتالاموس کنترل می‌شود و هورمون‌های تیروئیدی ساخت TSH را در سطح هیپوفیز مهار می‌کنند.^{۲۱} همچنین مصرف داروی پریمیدون به تدریج با کاهش ترشح سروتونین باعث افزایش ترشح TSH می‌شود و عمل تحریک مسیر سروتونریک بر روی ترشح TSH گزارش شده است.^{۲۳}

احتمالا داروی پریمیدون بر هیستومورفولوژی غده تیروئید یعنی قطر، شکل فولیکول‌های بافت تیروئید، کلونیدهای درون تیروئید و آرایش سلولی در این دوره زمانی و مقادیر مورد استفاده تأثیر گذار است. سلول‌های فولیکولی طرحی برای سنتز و ترشح هورمون‌های تیروئیدی هستند هورمون T3 قرم فعال بیولوژیکی محسوب می‌شود و اکثرا توسط واکنش دیدیناز از T4 در بافت‌های خارج تیروئیدی نظیر کبد ایجاد می‌شود. هورمون تیروکسین تنها در سلول‌های تیروئیدی سنتز می‌شود. تغییرات در سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی نشان دهنده اختلال در عملکرد این غده محسوب می‌شود. همچنین تیروئید تنها اندامی است که هورمون تیروکسین را سنتز می‌کند بنابراین تغییر در غلظت سرمی این هورمون نشان دهنده اختلال در عملکرد تیروئید محسوب می‌شود.^{۲۳} بر اساس نتایج حاصله پریمیدون در مقادیر متوسط و

References

- Wyeth Timeline. About Wyeth. Retrieved 2007; 11:11.
- Zesiewicz T. A, R. Elble E.D, Louis R. A, Hauser K.L, et al. Therapies for essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology". Neurology 2005; 64 (12): 2008.
- Y. Newman - Tancredi , D. Cussac , Y , Quentric , M. Touzard , L. Verrielle and N. Carpentier et al. , Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III. Agonist and antagonist properties at serotonin , 5-HT (1) and 5-HT(2) , receptor subtypes . J Pharmacol Exp Ther 2009 : 815 -822 .
- Henandez Diaz S , werler MM ,walker Am , Mitchell AA. Neural tube defect relation to use of folic acid and agonists during pregnancy .Slone Epidemiology unit. Boston university school of public health , Brookline , MA 02446 , USA .Shernan@bu 2009 ;153(10) :961-8 .
- Katano H, Fukushima T, Karasawa K, Sugiyama N, Ohkura A, Kamiya K. Primidone-induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with cerebral astrocytoma. J Clin Neurosci. 2002;9(1):79-81.
- Audi SH , Dawson CA , Iinehan JH , Krenz GS , Ahlf SB , Roerig DI , An interpreted of 14 c-urea and 14c-primidone extraction in isolated rabbit lungs. Annals of Biomedical Engineering 1996: 337-351.
- Esser KJ, kotlarek F, Habedand M, muhler U, muhler E. Chromosomal investigations in epileptic children during long-term therapy with phenytoin or primidone. 2009; 53(3):345-348 .
- Guyton and Hall. Text book of medical physiology. 2006. pp.1455-1470.
- Farhana Ahad and Shaiq A. Ganie Iodine, Iodine metabolism and Iodine deficiency disorders revisited. Indian J Endocrinol Metab. 2010; 14(1): 13-17.
- Beme Levy. Principles of physiology. Fourth Edition. 2005.pp. 663.
- Bentsen KD , Gram L, Veje A. Serum T3 and blood folic acid during monotherapy with primidone or Phenobarbital. Acta Neurol Scand 1998 ;67:235-241.

12. Fichsel H, Konpfle G. The effect of primidone treatment of thyroid hormones in epileptic children and adolescents(authors transl)].*Monatsschr Kinderheilkd.* 1977;125(8):791-6.
13. Cullen, M.J, Burger A.G, Ingbar, S.H. Effects of diphenylhydantoin on peripheral thyroid hormone economy and the conversion of T4. *Israel Journal of Medical Sciences* 1973; 8:1868.
14. Chin W, Schussler G.C. Decreased serum free thyroxine concentration in patients treated with diphenylhydantoin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 28:181-186.
15. Cavalieri R.R, Sung L.C, Becker C. E. Effects of primidone on thyroxine Kinetics in Graves disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1973; 37: 308-316.
16. Schroder JP, Hiede D, Bent C, Kaptein E. Effects of 5,5 diphenylhydantoin on the thyroid status in rats. *Eur J Endocrinol.* 1998;134(2):221-4.
17. Yoshida T, Tanaka M, Suzuki Y, Sohmiya M, Okamoto K. Antioxidant properties carbamazepine and primidone: inhibition of brain auto-oxidation protection of microglial cells in rats. *Neurosci Lett*;2009;330(1):1-4.
18. Isojarvi J.I.T, Pakarinen A.J, Myllyla V. Thyroid function in epileptic patients treated with primidone. 2007;1175:46-75.
19. Smith PJ, Surks MI. Multiple effects of carbamazepine, primidone and phenytoin on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008; 38:731-736.
20. Loscher W, Schmidt D. Increase of human plasma GABA by primidone. *Epilepsia* 2001;611:5-21.
21. Bentsen KD, Gram L, Veje A. Serum T3 and blood folic acid during monotherapy with primidone or Phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1998;67:235-241.
22. Fischsel H, Knopfle G. Effects of anti convulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *Epilepsia* 2009;19:323-8.
23. Liewendahl K, Majuri H , Helenius T. Thyroid function tests in patients on long- term treatment with primidone anti epileptic drugs. 2008;1399(8):185-8.