



## بررسی تأثیر سدیم والپروات بر وزن، شاخص توده بدنی، اسید اوریک، ویتامین D3، انسولین خون و لیپیدهای سرم در کودکان

فرزاد سینا: استادیار، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ صرع، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

محمد وفاپی شاهی: استادیار، فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان، مرکز تحقیقات رشد و تکامل، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (\* نویسنده مسئول)

vafaeshahi.m@iums.ac.ir

فهیمة سهیلی پور: دانشیار، فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، مرکز تحقیقات جراحی های کم تهاجمی، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، بیمارستان حضرت علی اصغر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

پریسا محقق: دانشیار، فوق تخصص نوزادان، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

آینا ریاحی: متخصص کودکان، مرکز تحقیقات کم تهاجمی چاقی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

نفیسه سادات برقی: دستیار تخصصی کودکان، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

عاطفه طالبی: متخصص آمار، مرکز تحقیقات کولورکتال، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

چاقی،

سدیم والپروات،

کودکان،

صرع

**زمینه و هدف:** با توجه به شیوع بالای صرع و استفاده از والپروات سدیم به عنوان داروی ضد صرع که به طور گسترده در این بیماران تجویز می‌شود، شناخت دقیق عوارض جانبی آن و تأثیرات آن بر سطح لیپیدهای سرم، آنزیم‌های کبد، اسید اوریک و آزمایشات عملکرد تیروئید، به خصوص در مواردی که نیاز به درمان طولانی مدت دارند ضروری به نظر می‌رسد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیرات والپروات سدیم بر وزن، شاخص توده بدن (BMI)، ویتامین D3، انسولین خون، سطح اسید اوریک و لیپیدهای سرم در کودکان مبتلا به صرع تازه تشخیص داده شده بود.

**روش کار:** این مطالعه آینده نگر بر روی ۳۰ کودک ۳ تا ۸ ساله انجام شد که از صرع تازه تشخیص داده شده رنج می‌بردند و والپروات سدیم را به عنوان مونوتراپی دریافت می‌کردند. داده‌ها شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس، قد، وزن و دور کمر و اندازه مفصل ران) و همچنین مشخصات بالینی مانند آنزیم‌های کبدی، سطح لیپیدهای سرم است. آزمایش تیروئید، قند خون ناشتا، سطح اسید اوریک و سطح انسولین خون کودکان قبل و شش ماه پس از مصرف سدیم والپروات، مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین وزن کودکان قبل و شش ماه پس از شروع درمان با والپروات سدیم به ترتیب  $21/13 \pm 3/93$  و  $18/54 \pm 2/99$  (کیلوگرم) بود. این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $P = 0/005$ ). همچنین، میانگین وزن با Z score در کودکان قبل و بعد از مصرف والپروات سدیم به ترتیب  $-2/293$  و  $-2/497$  بود که از نظر آماری نیز معنی دار بود. علاوه بر افزایش وزن، بعد از مصرف والپروات دور شکم و باسن نیز افزایش قابل توجهی مشاهده شد، در حالی که افزایش میانگین BMI قبل و بعد از تجویز والپروات از نظر آماری معنی دار نبود ( $P = 0/114$ ). همچنین، والپروات سدیم به طور قابل توجهی سطح ALT را افزایش داد ( $P = 0/046$ ). این در حالی است که والپروات سدیم هیچ تأثیری بر سایر آزمایش‌های عملکرد کبد (AST)، هورمون‌های تیروئید (T4, TSH)، قند خون ناشتا (FBS)، سطح اسید اوریک، OH Vit- ۲۵ و D3 و سطح انسولین خون کودکان نداشت ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌های مطالعه، والپروات سدیم داروی مناسبی برای کودکان ۳ تا ۸ سال است اما مصرف این دارو احتمال چاقی را در کودکان افزایش می‌دهد. با توجه به افزایش قابل توجه آنزیم ALT در این مطالعه، توصیه می‌شود آنزیم‌های کبد قبل، یک و شش ماه پس از شروع درمان بررسی شوند زیرا می‌تواند از عوارض جانبی دائمی برگشت ناپذیر این دارو جلوگیری کند.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** دانشگاه علوم پزشکی ایران

شیوه استناد به این مقاله:

Sina F, Vafaee-Shahi M, Soheilipour F, Mohagheghi P, Riahi A, Borghei N, et al. Study the effect of sodium valproate on weight, body mass index, uric acid, vitamin D3, blood insulin and serum lipid profile in children. Razi J Med Sci. 2021;28(5):49-59.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 3.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.

Original Article

## Study the effect of sodium valproate on weight, body mass index, uric acid, vitamin D3, blood insulin and serum lipid profile in children

**Farzad Sina:** Assistant Professor of Neurology, Epilepsy Fellowship, Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Mohammad Vafae-Shahi:** Assistant Professor of Pediatric Neurology, Pediatric Growth and Development Research center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\* Corresponding author) vafaeeshahi.m@iums.ac.ir

**Fahimeh Soheilipour:** Associate Professor of Pediatric Endocrinology, Minimally Invasive Surgery Research Center, Department of Pediatric Endocrinology, Aliasghar Children Hospital, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Parisa Mohagheghi:** Associate Professor of Neonatology, Rasool Akram Complex Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Aina Riahi:** Pediatrician, Minimally Invasive Surgery Research Center, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran

**Nafise-Sadat Borghei:** Pediatric Resident, Rasool Akram Complex Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Atefeh Talebi:** Biostatistician, Colorectal Research Center, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran

### Abstract

**Background & Aims:** According to the high prevalence of epilepsy and the using of sodium valproate as an antiepileptic drug widely given in these patients, accurate recognition of its side effects and its effects on serum lipids profile, liver enzymes, uric acid level, and thyroid function tests, especially in cases that need long-term treatment seems essential. Sodium valproate is a broad-spectrum drug that has been frequently prescribed as a first-line anticonvulsant since 1970. Similar to other anticonvulsant drugs, sodium valproate comes with some side effects, including transient and harmless outcomes such as weight gain, transient drowsiness, hair loss, hand and arm tremors at rest and activity, reversible thrombocytopenia, and moderate (about 3 times) increase in gamma-glutamyl transferase, as well as harmful complications such as hepatotoxicity, encephalopathy, coagulation disorders, pancreatitis, and bone marrow suppression. Also, sodium valproate interacts with other drugs such as phenobarbital, phenytoin (PHT), carbamazepine, lamotrigine, felbamate, rifampin, ethosuximide, and primidone. It generally confers suitable therapeutic properties, and whether it is used or prohibited or its modification due to negative side effects should be decided individually for each patient. Obesity or an increase in adipose tissue is defined using the body mass index (BMI), where the body weight (kg) is divided by the square of the body height (m). In a child over 2, obesity is defined as a BMI at or above the 95th percentile, and a BMI at the 85th to 95th percentile means that the person is overweight. On the other hand, serum concentrations of specific lipids and lipoproteins in young adults are serious risk factors for the development of cardiovascular disease during life. Several data showed that increased total cholesterol, elevated triglyceride (TG) and LDL-C, and decreased HDL-C levels, cause cardiovascular disease. Therefore, the assessment of variations in serum lipid profile levels following the consumption of anticonvulsants may help select the safest drug to prevent cardiovascular complications in patients. As we know, the complications of sodium valproate may be higher in children than adult. The aim of this study was to evaluate the effects of sodium valproate on weight, body mass index (BMI), vitamin D3, blood insulin, uric acid level, and serum lipids profile in children with newly diagnosed epilepsy.

**Methods:** This prospective study was performed on 30 children between 3 and 8 years of age who admitted to the pediatric ward of Rasool-e-Akram Hospital in Tehran during 2018-2019, suffered from newly diagnosed epilepsy and received sodium valproate as

### Keywords

Obesity,  
Sodium Valproate,  
Children,  
Epilepsy

Received: 29/04/2021

Published: 29/07/2021

monotherapy to control of seizures. In this study, patients had no metabolic disease or underlying chromosomal condition, obesity, failure to thrive (FTT), or congenital anomalies were included in the study. All patients with, underlying conditions such as chronic hepatic, heart, renal, and metabolic diseases, diabetes, chromosomal disease, obesity, FTT, congenital anomalies, progressive neurological disease, gastrointestinal diseases, coagulation disorders and developmental delay were excluded from the study.

Data include demographic information (age, sex, height, weight and waist and hip circumference of children), as well as clinical characteristics such as liver enzymes (ALT, AST, ALK-P), serum lipids level (TG, TC, HDL-C, LDL-C), thyroid tests (TSH, T4), fasting blood sugar (FBS), Uric Acid level, 25 OH Vitamin D3 (Vit-D3) and blood insulin level of children before and six months after the consumption of sodium valproate, were examined

**Results:** The mean weight of children before and six months after the start of sodium valproate treatment was  $18.54 \pm 2.99$  and  $21.13 \pm 3.93$  (kg), respectively. This difference was statistically significant ( $P=0.005$ ). Also, the mean weight Z-score of children before and after taking sodium valproate was respectively  $-2.497$  and  $-2.293$ , that was statistically significant too. In addition to weight gain, there was also a significant increase in the abdominal and hip circumference of children after taking valproate, whereas the increase in mean BMI before and after valproate administration was not statistically significant ( $P=0.114$ ). Mean values of weight, body mass index, and circumference of the abdomen and hips of children before and after taking sodium valproate were compared individually in girls and boys. However, mean weight gain, as well as the increase in the waist and hip circumference, had no relationship with gender ( $P > 0.05$ ). Paraclinical features such as hepatic enzymes (ALT, AST, ALK-P), lipids profile (TG, TC, HDL-C, LDL-C), thyroid tests (TSH, T4), fasting blood sugar (FBS), the concentration of uric acid, 25 OH Vitamin D3, and the content of blood insulin level before and after consuming sodium valproate were measured individually in boys and girls. Also, sodium valproate significantly increased ALT level ( $P=0.046$ ). This is while sodium valproate had no effect on other liver function markers (AST), thyroid hormones (TSH, T4), fasting blood sugar (FBS), uric acid level, 25 OH Vit-D3, and the children's blood insulin levels ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** This study was carried out in 2018 on 30 children aged 3 to 8 years who were admitted in the pediatric ward of Rasool-e- Akram Hospital with newly diagnosed epilepsy and were treated with sodium valproate to control their seizures. In this study, factors including gender, age, weight, height, and size of waist and hip, as well as hepatic enzymes (AST, ALT), and the results of laboratory testing of lipid profiles, uric acid level, thyroid hormones, vitamin D3 level, and fasting blood sugar were recorded before and 6 months after consuming sodium valproate for each patient. According to the findings of this study, it can be said that sodium valproate is a good and safe drug for children between 3 and 8 years of age, but it should be noted that taking this drug increases the chance of obesity in children. Weight gain following the consumption of sodium valproate was observed in all children in this study. The main side effect of this drug is weight gain. In addition to weight gain, a significant increase was observed in the size of the abdomen and hips of children after taking this drug. Due to the normal serum level of insulin, uric acid and lipids, it seems that the role of sodium valproate in children weight gain is more result of increased appetite than metabolic and hormonal changes.

Also, the result of significant increase in ALT enzyme level, in this study, recommended that liver enzymes should be checked before, one and six months after starting treatment as it can prevent the irreversible permanent side effects of this drug.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** Iran University of Medical Sciences

#### Cite this article as:

Sina F, Vafae-Shahi M, Soheilipour F, Mohagheghi P, Riahi A, Borghei N, et al. Study the effect of sodium valproate on weight, body mass index, uric acid, vitamin D3, blood insulin and serum lipid profile in children.

Razi J Med Sci. 2021;28(5):49-59.

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

## مقدمه

سدیم والپروات دارویی با طیف وسیع است که از سال ۱۹۷۰ اغلب به عنوان داروی ضد تشنج خط اول تجویز می‌شود (۱،۲). اشکال متعدد سدیم والپروات با اتصال به پروتئین‌های پلاسما تا حد زیادی جذب خوبی را نشان می‌دهد. نیمه عمر والپروات سدیم حدود ۸-۱۹ ساعت است و به سرعت در بدن متابولیزه می‌شود (۳). مشابه سایر داروهای ضد تشنج، والپروات سدیم دارای برخی عوارض جانبی است، از جمله عوارض گذرا و بی‌ضرر مانند افزایش وزن، خواب‌آلودگی گذرا، ریزش مو، لرزش دست و بازو در حالت استراحت و فعالیت، ترومبوسیتوپنی برگشت پذیر و افزایش متوسط (حدود ۳ برابر) در گاما-گلوتامیل ترانسفراز و همچنین عوارض خطرناک مانند سمیت کبدی، انسفالوپاتی، اختلالات انعقادی، پانکراتیت و سرکوب مغز استخوان (۴). والپروات سدیم با داروهایی مانند فنوباربیتال، فنی توئین، کاربامازپین، لاموتریژین، فلبامات، ریفامپین، اتوسوکسامید و پرمیدون تداخل می‌کند. این به طور کلی ویژگی‌های درمانی مناسبی را به همراه دارد و در صورت استفاده یا ممنوع بودن یا اصلاح آن به دلیل عوارض جانبی منفی، باید به طور جداگانه برای هر بیمار تصمیم‌گیری شود (۳). چاقی یا افزایش بافت چربی با استفاده از شاخص توده بدن (BMI) تعریف می‌شود، جایی که وزن بدن (کیلوگرم) به مربع قد (متر) تقسیم می‌شود. در کودک بالای ۲ سال، چاقی به صورت BMI روی صدک ۹۵ یا بالاتر تعریف می‌شود و BMI بین صدک ۸۵ تا ۹۵ به معنای اضافه وزن فرد است (۵،۶). افزایش وزن نتیجه شناخته شده درمان با والپروات سدیم است که در ۴۰٪ کودکان یافت می‌شود (۷) و همچنین شایع‌ترین دلیل عدم مصرف والپروات در بیماران است (۸). ۳۸٪ از بیماران تحت درمان با والپروات سدیم بیش از ۱۰٪ افزایش وزن را تجربه کرده‌اند که ۸٪ بیشتر از بیماران تحت درمان با لاموتریژین بود (۹). علاوه بر این، به نظر می‌رسد افزایش وزن بدنبال مصرف والپروات سدیم با افزایش اشتها در ارتباط است و علت آن متابولیک نیست (۱۰).

علیرغم دانستن ارتباط بین افزایش وزن و درمان با والپروات سدیم، مکانیسم‌های بیماری‌زایی این اثر سوهنوز کشف نشده است. مطالعات متعدد گزارش

کرده‌اند که داروهای ضد صرع مانند فنی توئین، فنوباربیتال و کاربامازپین غلظت سرمی HDL-C را افزایش می‌دهند، در حالی که برخی دیگر این تأثیرات را تأیید نمی‌کنند. علاوه بر این، برخی از محققان گزارش کرده‌اند که اسید والپروئیک و سایر داروهای ضد صرع جدید مانند لاموتریژین و لووتیراستام بر پروفایل‌های لیپیدی سرم تأثیر نمی‌گذارند (۱۱). برخی از مطالعات اخیر نشان داده است که درمان با والپروات سدیم با افزایش غلظت انسولین سرم و تغییرات غلظت تری‌گلیسیرید (TG) و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) همراه است. وروتی و همکاران نشان دادند که شیوع سندرم متابولیک در کودکان و نوجوانان که پس از درمان با والپروات سدیم وزن خود را افزایش داده‌اند، مشابه افراد سالم دارای اضافه وزن است (۱۲،۱۳). با این حال، مطالعه دیگری گزارش داد که بیماران چاق مبتلا به صرع تحت درمان با والپروات سدیم در معرض خطر بیشتری برای سندرم متابولیک نسبت به گروه کنترل هستند (۱۳). غلظت سرمی لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خاص در بزرگسالان جوان از عوامل جدی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی در طول زندگی است. چندین داده نشان داد که افزایش کلسترول تام، افزایش تری‌گلیسیرید (TG) و LDL-C و کاهش HDL-C باعث بیماری قلبی عروقی می‌شود. بنابراین، ارزیابی تغییرات سطح پروفایل چربی سرم به دنبال مصرف داروهای ضد تشنج ممکن است به انتخاب مطمئن‌ترین دارو برای جلوگیری از عوارض قلبی عروقی کمک کند (۱۴). با دانستن اینکه ممکن است عوارض والپروات سدیم در کودکان بیشتر از بزرگسالان باشد و به دلیل اهمیت شناسایی این نتایج برای مقابله با آنها، این مطالعه آینده‌نگر برای بررسی تأثیر والپروات سدیم بر وزن، BMI، سطح لیپیدهای سرم، غلظت سرمی انسولین، اسید اوریک و آزمایش تیروئید در کودکان تحت درمان در بیمارستان حضرت رسول اکرم تهران، ایران تنظیم شد.

## روش کار

**معیارهای ورود:** تمام کودکان بین ۳ تا ۸ سال مبتلا به صرع تازه تشخیص داده شده که کاندید دریافت والپروات سدیم بودند و هیچ بیماری متابولیکی یا

بیماری کروموزومی زمینه‌ای، چاقی، FTT یا ناهنجاری‌های مادرزادی نداشتند.

**معیارهای خروج:** معیارهای خروج شامل بیماری‌های زمینه‌ای مانند بیماری مزمن کبدی، قلبی، کلیوی و متابولیک، دیابت، بیماری کروموزومی، چاقی، FTT، ناهنجاری‌های مادرزادی، بیماری عصبی پیشرونده، بیماری‌های دستگاه گوارش، اختلالات انعقادی و تأخیر رشد است.

**روش اجرا:** این یک مطالعه آینده نگر بود که در آن، به دنبال هماهنگی با گروه اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران، کودکان بین ۳ تا ۸ سال در طی سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۱۹ به دلیل صرع در بخش اطفال بیمارستان رسول-اکرم تهران پذیرفته شدند. این بیماران با تشخیص صرع تشخیص داده شده که کاندیدای درمان والپروات سدیم بودند مورد بررسی قرار گرفتند. در همه بیماران، والپروات سدیم با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم شروع شد و طی دو هفته به ۲۰ میلی‌گرم افزایش یافت و سطح سرمی این دارو پس از یک ماه مصرف که ۵۰-۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر بود بررسی شد. مشخصات دموگرافیک (سن و جنسیت)، ویژگی‌های بدنی (قد، وزن، و دور کمر و باسن) و همچنین مشخصات بالینی مانند آنزیم‌های کبد (ALT، AST، ALK-P)، مشخصات لیپیدها (TG، TC، HDL-C، LDL-C)، آزمایش تیروئید (TSH، T4)، قند خون ناشتا (FBS)، غلظت اسید اوریک، ۲۵ OH ویتامین (Vit-D3) و سطح انسولین خون در ۳۰ کودک ۳ تا ۸ ساله (به طور متوسط  $1/64 \pm 4/9$ ) که به علت صرع تازه تشخیص داده شده با والپروات سدیم تحت درمان قرار گرفتند، قبل و بعد از ۶ ماه درمان ارزیابی شدند. از ۳۰ کودک، ۱۲ کودک (۴۰٪) دختر و ۱۸ نفر (۶۰٪) پسر بودند، با میانگین سنی به ترتیب  $1/41 \pm 5$  و  $4/8 \pm 1/91$  سال. بین دختران و پسران تفاوت معنی داری وجود نداشت ( $P = 0/88$ ).

بررسی قرار گرفتند. قد ایستاده بر حسب متر با قدسنج و وزن با ترازوی شرکت سه کا بر حسب کیلوگرم اندازه‌گیری شد تمام بررسی‌های بیماران در یک ساعت مشخص و توسط یک نفر انجام شد.

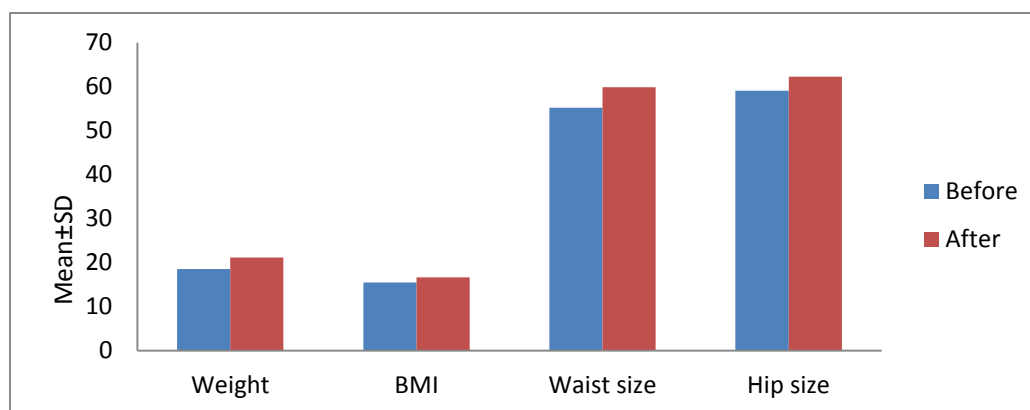
**تحلیل داده‌ها:** داده‌ها در SPSS، IBM، Statistics v22.0 با استفاده از آمار توصیفی، جداول فرکانس و شاخص‌های پراکندگی مانند میانگین و انحراف معیار (SD) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. رابطه بین

متغیرها با استفاده از آزمون‌های مجذور کای ( $\chi^2$ ) و آزمون دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از آزمون t برای مقایسه میانگین دو متغیر کمی طبیعی و مستقل و از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف برای مقایسه متغیرهای غیر طبیعی استفاده شد. از آزمون غیر پارامتریک مان ویتنی برای مقایسه میانگین در دو گروه مستقل و آزمون غیر پارامتری Kruskal-Wallis برای مقایسه میانگین در بیش از سه گروه مستقل استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های آماری، یعنی آزمون Wilcoxon، آزمون ضریب همبستگی پیرسون و آزمون ضریب همبستگی Spearman استفاده شد. در همه موارد، سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه؛ اطلاعات دموگرافیک (مانند سن و جنسیت)، ویژگی‌های بدنی (وزن، قد، BMI، و دور کمر و باسن)، و همچنین خصوصیات پاراکلینیکی مانند آنزیم‌های کبدی (ALT، AST، ALK-P)، مشخصات لیپیدها (TG، TC، HDL-C، LDL-C)، آزمایشات تیروئید (TSH، T4)، قند خون ناشتا (FBS)، غلظت اسید اوریک، ۲۵ OH ویتامین (Vit-D3) و سطح انسولین خون در ۳۰ کودک ۳ تا ۸ ساله (به طور متوسط  $1/64 \pm 4/9$ ) که به علت صرع تازه تشخیص داده شده با والپروات سدیم تحت درمان قرار گرفتند، قبل و بعد از ۶ ماه درمان ارزیابی شدند. از ۳۰ کودک، ۱۲ کودک (۴۰٪) دختر و ۱۸ نفر (۶۰٪) پسر بودند، با میانگین سنی به ترتیب  $1/41 \pm 5$  و  $4/8 \pm 1/91$  سال. بین دختران و پسران تفاوت معنی داری وجود نداشت ( $P = 0/88$ ).

ارزیابی وزن (Kg و Z)، BMI (کیلوگرم بر متر مربع)، دور شکم و مفصل ران (سانتی متر) در کودکان قبل و ۶ ماه پس از مصرف والپروات سدیم نشان داد که میانگین وزن کودکان قبل و بعد از مصرف والپروات به ترتیب  $2/99 \pm 18/54$  و  $3/93 \pm 21/13$  بود که از نظر آماری معنی دار بود ( $P = 0/005$ ). همچنین، میانگین وزن نمره Z در کودکان قبل و بعد از مصرف والپروات سدیم به ترتیب  $2/293$  و  $2/497$  - بود که از نظر آماری نیز معنی دار بود. میانگین BMI کودکان قبل و



نمودار ۱- میانگین متغیرهای وزن، شاخص توده بدنی، اندازه دور شکم و باسن کودکان قبل و بعد از مصرف سدیم والپروات

جدول ۱- میانگین وزن، شاخص توده بدنی، اندازه دور شکم و باسن کودکان قبل و بعد از مصرف سدیم والپروات

متغیرها	قبل از مصرف سدیم والپروات		بعد از مصرف سدیم والپروات		P-value
	range	mean±SD	range	mean±SD	
وزن	۱۳/۶-۲۴	۲۱/۱۳±۳/۹۳	۱۵-۲۷/۷	۲۱/۱۳±۳/۹۳	*.۰/۰۰۵
شاخص توده بدنی	۱۳/۱-۱۸/۵	۱۶/۶۶±۲/۷۲	۱۵-۲۴	۱۶/۶۶±۲/۷۲	.۰/۱۱۴
دور کمر	۴۶-۹۷	۵۹/۹±۱۵/۲۹	۴۸-۹۹	۵۹/۹±۱۵/۲۹	*.۰/۰۰۵
دور باسن	۵۱-۷۰	۶۲/۳±۷/۶۳	۵۳-۷۸	۶۲/۳±۷/۶۳	*.۰/۰۰۸

\*P<0.05

بعد از مصرف والپروات به ترتیب  $۱۵/۴۸ \pm ۱/۹۷$  و  $۵۷/۷ \pm ۶۰$  سپس به دنبال مصرف والپروات سدیم، میانگین وزن، شاخص توده بدنی و دور شکم و مفصل ران در دختران و پسران به ترتیب  $۲/۱۹ \pm ۲۰/۹۵$  و  $۴/۹۹ \pm ۲۱/۲۵$ ،  $۱/۳۲ \pm ۱۶/۰۴$  و  $۳/۴۲ \pm ۱۷/۰۸$ ،  $۵۵/۲۹ \pm ۵۵$  و  $۱۹/۱۶ \pm ۶۳/۱۶$ ،  $۶۱ \pm ۳/۳۶$  و  $۶۳/۱۶ \pm ۹/۷۸$ . این اختلاف معنی داری بین دختران و پسران نشان نداد ( $P < ۰/۰۵$ ). جدول ۲ مقادیر متوسط وزن، شاخص توده بدنی و دور شکم و کمر کودکان را قبل و بعد از مصرف والپروات سدیم بر اساس جنسیت ارائه می دهد.

ویژگی‌های پاراکلینیکی مانند آنزیم‌های کبدی (ALT، AST، ALK-P)، مشخصات لیپیدها (TG، TC، HDL-C، LDL.C)، آزمایش تیروئید (T4، TSH)، قند خون ناشتا (FBS)، غلظت اسید اوریک، ۲۵ OH ویتامین D3 و سطح انسولین خون قبل و بعد از مصرف سدیم والپروات بررسی شد. جدول ۳ مقادیر متوسط متغیرهای پاراکلینیکی کودکان را قبل و بعد از مصرف والپروات سدیم ارائه می دهد. میانگین مقدار آنزیم

بعد از مصرف والپروات به ترتیب  $۱۵/۴۸ \pm ۱/۹۷$  و  $۲/۷۲ \pm ۱۶/۶۶$  بود که اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد ( $P = ۰/۱۱۴$ ). میانگین اندازه شکم در کودکان به ترتیب قبل از مصرف و والپروات سدیم به ترتیب  $۱۵/۲۹ \pm ۱۵/۲۹$  و  $۵۹/۹ \pm ۱۵/۲۹$  بود که از نظر آماری معنی دار است ( $P = ۰/۰۰۵$ ). میانگین دور مفصل ران در کودکان پس از مصرف والپروات سدیم به طور قابل توجهی از  $۶/۱۰ \pm ۵۹/۱$  به  $۶۲/۳ \pm ۷/۶۳$  افزایش یافت ( $P = ۰/۰۰۸$ ) (نمودار ۱). جدول ۱ مقادیر میانگین وزن (کیلوگرم)، BMI و دور شکم و پهلو را در کودکان قبل و بعد از مصرف والپروات سدیم نشان می دهد.

مقادیر میانگین وزن، شاخص توده بدنی و دور شکم و پهلو کودکان قبل و بعد از مصرف سدیم والپروات به طور جداگانه در دختران و پسران مقایسه شد. قبل از شروع سدیم والپروات، میانگین وزن، شاخص توده بدنی و دور شکم و مفصل ران در دختران و پسران به ترتیب  $۱۸/۴ \pm ۱/۱۲$  و  $۱۸/۶ \pm ۳/۹۱$ ،  $۱۸/۳ \pm ۱۴/۹$  و  $۲/۱۳$  و  $۱۵/۸۷ \pm ۳/۲۷$  و  $۴۹/۲۵ \pm ۱۹/۱۶$  و  $۵۹/۱۶$ ،  $۵۹/۱۶$  و  $۲/۱۰$

**جدول ۲-** وضعیت میانگین وزن، شاخص توده بدنی، اندازه دور شکم و باسن کودکان قبل و بعد از مصرف سدیم والپروات به تفکیک جنسیت

متغیرها	قبل از مصرف سدیم والپروات		بعد از مصرف سدیم والپروات		*P-value
	پسرها	دخترها	پسرها	دخترها	
وزن	۱۸/۶±۳/۹۱	۱۸/۴±۱/۱۲	۲۱/۲۵±۴/۹۹	۲۰/۹۵±۲/۱۹	۰/۸۳۱
شاخص توده بدنی	۱۵/۸۷±۲/۱۳	۱۴/۹±۱/۸۳	۱۷/۰۸±۳/۴۲	۱۶/۰۴±۱/۳۲	۰/۶۷۰
دور کمر	۵۹/۱۶±۱۹/۱۶	۴۹/۲۵±۳/۲۷	۶۳/۱۶±۱۹/۱۶	۵۵±۵/۲۹	۰/۶۶۹
دور باسن	۶۰±۷/۸۷	۵۷/۷±۲/۱۰	۶۳/۱۶±۹/۷۸	۶۱±۳/۳۶	۱

\*Mann-Whitney U test

**جدول ۳-** میانگین متغیرهای پاراکلینیکی کودکان قبل و بعد از مصرف سدیم والپروات

متغیرها	قبل از مصرف سدیم والپروات		بعد از مصرف سدیم والپروات		P-value
	range	mean±SD	range	mean±SD	
ALT	۱۰-۲۸	۲۰/۳±۷/۲۴	۱۲-۳۵	۱۲±۳/۴۶	*.۰/۰۴۶
AST	۲۰-۴۰	۳۰/۴±۷/۲۷	۱۸-۴۰	۱۸±۳/۴۷	۰/۸۳۸
ALK-P	۳۸۷-۶۸۲	۵۲۴/۸±۹۴/۹۱	۳۹۵-۶۷۷	۵۲۴/۸±۹۴/۹۱	۰/۹۵۹
TC	۱۱۰-۱۷۲	۱۴۰/۹±۲۹/۲۴	۱۰۷-۲۰۹	۱۴۰/۹±۲۹/۲۴	۰/۹۱۹
HDL	۳۲-۵۱	۳۹/۸±۶/۱۷	۳۳-۵۵	۳۹/۸±۶/۱۷	۰/۸۵۸
LDL	۴۰-۹۳	۸۲/۸±۱۹/۸۸	۵۹-۱۳۰	۸۲/۸±۱۹/۸۸	۰/۳۳۳
TG	۱۰۵/۲±۶۰/۱۱۳	۹۳/۱±۶۶/۵۳	۳۰-۲۶۲	۹۳/۱±۶۶/۵۳	۰/۳۸۶
TSH	۱/۹۶±۰/۹۶	۳/۲۵±۱/۹۹	۱/۵-۷/۹	۳/۲۵±۱/۹۹	۰/۱۰۳
FT4	۸/۱±۰/۷۱	۸/۴۹±۱/۸۶	۶-۱۱/۲	۸/۴۹±۱/۸۶	۰/۵۰۷
FBS	۹۲±۲۹/۹	۹۰/۷±۱۱/۳	۷۴-۱۱۲	۹۰/۷±۱۱/۳	۰/۵۷۵
Acid Uric	۴/۵±۱/۲	۴/۱۶±۰/۷۵	۲/۵-۵/۲	۴/۱۶±۰/۷۵	۰/۱۸۵
Vit-D3	۲۲/۹±۸/۰۷	۲۲/۴۳±۱۰/۲۷	۱۰/۷-۴۹	۲۲/۴۳±۱۰/۲۷	۰/۷۹۹
Insulin	۸/۵۳±۸/۴۱	۶/۳۷±۶/۶۴	۱/۴-۲۳/۷	۶/۳۷±۶/۶۴	۰/۵۰۸

پسران اندازه گیری شد. جدول ۴ مقادیر متوسط متغیرهای پاراکلینیکی کودکان را قبل و بعد از مصرف والپروات سدیم در دختران و پسران ارائه می دهد. بر اساس نتایج به دست آمده، تفاوت معنی داری بین میانگین داده های پاراکلینیکی در دختران و پسران، چه قبل و چه بعد از مصرف والپروات سدیم وجود ندارد ( $p < ۰/۰۵$ ).

برای بررسی ارتباط بین متغیرها از آزمون Spearman استفاده شد. نتایج مربوط به متغیرهای معنی دار که به یکدیگر مرتبط هستند در جدول ۵ آورده شده است. با توجه به نتایج، افزایش اندازه دور باسن کودکان مربوط به افزایش اندازه کمر آنها است، افزایش محتوای TSH مربوط به افزایش محتوای AST، افزایش محتوای FBS مربوط به افزایش غلظت HDL، افزایش محتوای TG مربوط به افزایش غلظت ویتامین D3 و افزایش غلظت LDL مربوط به غلظت کلسترول را افزایش دهید. با این

کبدی آلانین آمینوترانسفراز (ALT) پس از مصرف والپروات سدیم به طور معنی داری افزایش یافته است ( $P = ۰/۰۴$ ) به طوری که میانگین مقدار آن از  $۵/۶۹ \pm$  به  $۱۵/۶ \pm ۷/۲۴$  افزایش یافته است. سایر آنزیم های کبدی (AST، ALK-P)، سطح چربی خون (TC، TG، HDL-C، LDL-C)، آزمایشات تیروئید (T4، TSH)، قند خون ناشتا (FBS)، غلظت اسید اوریک،  $OH ۲۵$  ویتامین (Vit-D3) D3، و سطح انسولین خون در کودکان قبل و بعد از مصرف سدیم والپروات تغییر معنی داری نکرد ( $p < ۰/۰۵$ ).

ویژگی های پاراکلینیکی مانند آنزیم های کبدی (ALT، AST، ALK-P)، مشخصات لیپیدها (TG، TC، HDL-C، LDL-C)، آزمایشات تیروئید (TSH، T4)، قند خون ناشتا (FBS)، غلظت اسید اوریک،  $OH ۲۵$  ویتامین D3 و محتوای انسولین خون قبل و بعد از مصرف سدیم والپروات به طور جداگانه در دختران و

**جدول ۴- میانگین متغیرهای پاراکلینیکی کودکان قبل و بعد از مصرف سدیم والپروات به تفکیک جنسیت**

*P-value	بعد از مصرف سدیم والپروات		*P-value	قبل از مصرف سدیم والپروات		متغیرها
	دخترها	پسرها		دخترها	پسرها	
۰/۳۳۶	۱۷/۵±۵/۹۱	۲۲/۱۶±۷/۹۳	۰/۱۹۵	۱۲/۵±۳	۱۷/۶۶±۶/۳۴	ALT
۰/۴۵۴	۲۸/۲±۶/۳۹	۳۱/۸۳±۸/۰۳	۰/۴۵۴	۳۴±۵/۴	۲۸/۸±۸/۳۵	AST
۰/۵۲۲	۴۸۷±۹۲/۷۸	۵۵۰±۹۵/۶۲	۰/۳۳۶	۵۳۰/۵±۱۱۹	۵۲۹/۸±۹۷/۶	ALK-P
۰/۲۸۶	۱۲۸/۵±۱۴/۲۷	۱۴۹/۱۶±۳۴/۸۱	۰/۳۹۴	۱۳۱/۵±۲۹/۰۱	۱۴۴±۱۶/۶۳	TC
۰/۶۶۶	۳۸/۲۵±۴/۷۸	۴۰/۸۳±۷/۱۹	۰/۲۴۰	۴۴±۷/۷۸	۳۷/۶±۴/۴۵	HDL
۰/۲۸۶	۷۴/۵±۸/۸۱	۸۸/۳۳±۲۳/۹۳	۰/۶۷۰	۷۰±۲۰/۳۱	۷۵/۵±۱۵/۳	LDL
۰/۶۷۰	۸۲±۲۵/۹۷	۱۰۰/۵±۸۶/۰۱	۰/۵۲۲	۹۰/۵±۶۰/۲۲	۱۱۵±۶۳/۶	TG
۰/۳۹۲	۳/۴۲±۲/۹۹	۳/۱۳±۱/۳۰	۰/۰۵۵	۱/۲۶±۰/۶۷	۲/۴۳±۰/۸۵	TSH
۰/۲۴۰	۷/۶۵±۱/۶۲	۹/۰۵±۱/۹۲	۰/۲۸۱	۸/۴±۰/۸۲	۷/۸۶±۰/۶۱	FT4
۰/۴۵۳	۸۷/۲۵±۱۰/۶۲	۹۳±۱۲/۰۹	۰/۵۱۷	۹۲±۴۳/۳	۹۲±۲۱/۹	FBS
۰/۳۹۱	۳/۸±۰/۹۲	۴/۴±۰/۵۷	۰/۸۳۱	۴/۱۲±۱/۵۹	۴/۷۳±۰/۹۴	Acid Uric-
۰/۵۲۲	۲۷/۱۷±۱۵/۱	۱۹/۲±۴/۸۱	۰/۹۱۴	۲۳/۳±۱۱/۰۴	۲۲/۶±۶/۶۲	Vit-D3
۱	۵/۰۵±۳/۵۸	۷/۲۵±۸/۳۳	۱	۷/۴۷±۶/۶۸	۹/۲۳±۹/۹۴	Insulin

**جدول ۵- همبستگی بین متغیرهای تن سنجی و پاراکلینیکی در کودکان بعد از مصرف سدیم والپروات**

P-value	ضریب همبستگی (r)	متغیرها
۰/۰۰۴	۰/۸۱۲	دور کمر، دور باسن
۰/۰۱۲	۰/۷۵	TSH, AST
۰/۰۲۶	- ۰/۶۹۵	ALK-P, HDL
۰/۰۳۵	۰/۶۶۷	FBS, HDL
۰/۰۲۲	۰/۷۰۹	TG, Vit-D3
< ۰/۰۰۱	۰/۹۷۹	LDL, Chol

در همه کودکان (۱۰۰٪) است. میانگین وزن کودکان قبل و ۶ ماه پس از مصرف والپروات سدیم به ترتیب  $21/13 \pm 3/93$  و  $18/54 \pm 2/99$  بود که از نظر آماری معنی دار بود ( $P = 0/005$ ). همچنین، میانگین وزن نمره Z در کودکان قبل و بعد از مصرف والپروات سدیم به ترتیب  $-2/293$  و  $-2/497$  بود که از نظر آماری نیز معنی دار بود. بعد از مصرف والپروات سدیم، علاوه بر افزایش وزن، افزایش قابل توجهی در شکم و ران کودکان مشاهده شد، در حالی که افزایش میانگین BMI کودکان قبل و بعد از مصرف والپروات از نظر آماری معنی دار نبود ( $P = 0/114$ ). بین افزایش میانگین وزن و همچنین اندازه دور کمر و ران و جنس ارتباطی وجود نداشت ( $p < 0/05$ ). نتایج این مطالعه با نتایج چندین مطالعه مشابه مطابقت دارد. طبق مطالعات قبلی، افزایش وزن یک عارضه جانبی جدی در درمان با والپروات سدیم است که تقریباً در نیمی از

حال، یک رابطه معکوس بین دو متغیر آلكالین فسفاتاز (ALK-P) و HDL وجود دارد ( $R = -0/695$ )، به طوری که افزایش غلظت یک متغیر مربوط به کاهش غلظت دیگری است متغیر، و بالعکس.

### بحث و نتیجه گیری

این مطالعه در سال ۲۰۱۸ بر روی ۳۰ کودک ۳ تا ۸ ساله که در بخش اطفال بیمارستان رسول اکرم مبتلا به صرع تازه تشخیص داده شده و تحت درمان با والپروات سدیم قرار گرفتند، انجام شد. در این مطالعه، عواملی از جمله جنس، سن، وزن، قد و اندازه دور کمر و باسن و همچنین آنزیم‌های کبدی و نتایج آزمایشات آزمایشگاهی لیبیدها، اسید اوریک، هورمون‌های تیروئید، ویتامین D3 و FBS قبل و ۶ ماه پس از مصرف سدیم والپروات برای هر بیمار ثبت شد. نتایج نشان داد که افزایش وزن بدن با مصرف والپروات سدیم



نشان داده شده است که داروهای ضد تشنج با تأثیر بر روی آنزیم‌های میکروزومال کبد، غلظت سرمی لیپید را تغییر می‌دهند (۲۴). در یک مطالعه بر روی ۳۸ کودک (۲۰ زن و ۱۸ مرد) به طور متوسط  $3/9 \pm 8/6$  سال، نتایج آزمایشات لیپیدهای سرم و عملکرد کبد در آغاز و در ماه‌های دوم و ششم درمان با اسید والپروئیک مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که، سدیم والپروات چنین تاثیری نداشته است (۲۲). نویسندگان نتیجه گرفتند که با مقایسه نتایج این مطالعه با مطالعات قبلی، ناهمگنی واضحی در نتایج وجود دارد، اما به طور کلی، ارزیابی غلظت لیپیدهای سرم در همه افراد تحت درمان با داروهای ضد تشنج مانند والپروات سدیم توصیه نمی‌شود. با توجه به افزایش قابل توجه آنزیم ALT که در این مطالعه مشاهده می‌شود، توصیه می‌شود آزمایشات کبدی قبل و یک و شش ماه پس از شروع درمان بررسی شود زیرا می‌تواند از عوارض جانبی دائمی و قابل برگشت دارو جلوگیری کند.

از دیگر عوارض جانبی ضد تشنج می‌توان به تأثیر آن بر عملکرد غدد درون ریز (مانند تیروئید) اشاره کرد. بسیاری از داروها می‌توانند محتوای T3، T4 و TSH را تغییر دهند، از جمله داروهای ضد تشنج مانند فنوباربیتال، کاربامازپین و سدیم والپروات. این داروها سیستم آنزیمی میکروزومی کبدی را القا کرده و بر متابولیسم هورمون‌های تیروئید تأثیر می‌گذارند (۲۵). چندین مطالعه اثرات مختلف داروهای ضد صرع را بر عملکرد هورمون تیروئید گزارش کرده‌اند (۲۶-۲۷). در مطالعه‌ای توسط توماس و همکاران (۲۸) در هند، سطح هورمون تیروئید در ۴۳ بیمار صرعی با گروه کنترل مقایسه شد و گزارش شد که غلظت T3، T4 و FT3 به طور قابل توجهی پایین‌تر و غلظت TSH و FT4 به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل است. همچنین، نشان داد که غلظت هورمون تیروئید در بیماران مبتلا به صرع تحت درمان با کاربامازپین یا دیفنیل هیدانتوئین و شیوع کمتری در بیماران تحت درمان با والپروات سدیم و فنوباربیتال کمتر است. بنابراین، داروهای ضد تشنج می‌توانند کاتابولیسم محیطی FT3، T3، T4 را توسط آنزیم‌های القایی افزایش دهند. چندین مطالعه دیگر عملکرد تیروئید را در بیماران صرعی بررسی کرده‌اند و نشان داده‌اند که هیچ تغییری به طور مستقیم با خود

بیماران، چه کودکان و چه بزرگسالان اتفاق می‌افتد و با اختلالات متابولیک و غدد درون ریز در ارتباط است (۱۷، ۱۶، ۱۵، ۸). نصر اصفهانی و همکاران (۱۵)  $53/1\%$  افزایش وزن در کودکان و یاقینی و همکاران (۱۶)  $51/6\%$  افزایش وزن در کودکان تحت درمان با والپروات سدیم گزارش کردند. اگر و همکاران (۱۸) ۱۰۰ کودک صرعی تحت درمان با والپروات سدیم را در سال ۱۹۸۱ مورد مطالعه قرار دادند و دریافتند که بیشترین عارضه والپروات سدیم افزایش وزن است که در ۴۴ بیمار (۴۴٪) رخ می‌دهد. غفرانی و همکاران (۱۹)  $40\%$  افزایش وزن در کودکان پس از مصرف والپروات سدیم را گزارش کردند. مطالعه‌ای توسط نواک و همکاران (۲۰) بر روی ۵۵ کودک (۳۰ زن و ۲۵ مرد) نشان داد که افزایش وزن و شاخص توده بدن مستقیماً با وزن بیمار و BMI اولیه در ابتدای درمان ارتباط دارد اما با جنسیت و سن بیمار در آغاز درمان و مدت زمان مصرف دارو ارتباط ندارد.

طبق برخی از مطالعات قبلی، درمان با والپروات سدیم همچنین با افزایش غلظت سرمی انسولین (۱۷، ۲۱) و تغییر تری گلیسیرید (TG)، (HDL-C)، (LDL-C)، کلسترول (۱۴، ۲۲)، و همچنین تأثیر بر آزمایش‌های کبدی ALT، AST، ALK-P (۲۲، ۲۳) ارتباط دارد. بنابراین، نظارت بر غلظت سرمی لیپیدها و آزمایش‌های کبدی برای جلوگیری از عوارض کبدی و تنظیم دوز دارو، در طول درمان بسیار حیاتی است. در مطالعه ما، سطح انسولین و لیپیدهای سرم، کلسترول تام، TG، HDL و LDL کلسترول و همچنین آنزیم‌های کبدی ALT، AST و ALK-P بعد و قبل از مصرف والپروات سدیم مقایسه شد. نتایج نشان داد که مصرف والپروات سدیم فقط باعث افزایش آنزیم ALT می‌شود به طوری که مقدار اولیه این آنزیم در کودکان  $5/6 \pm 15/6$  بود و پس از مصرف والپروات سدیم  $2/7 \pm 20/3$  افزایش یافت که از نظر آماری معنادار بود ( $P = 0/046$ ). با این حال، والپروات سدیم بر سایر آنزیم‌های کبدی AST و ALK-P و همچنین لیپید سرم و وضعیت انسولین سرم تأثیر نمی‌گذارد ( $p < 0/05$ ). با توجه به یافته‌های ما، در افزایش ALT بین دختران و پسران تفاوت معنی داری وجود نداشت و در دختران و پسران افزایش مشاهده شد ( $p < 0/05$ ).

هورمونی است. سدیم والپروات داروی مناسبی برای کودکان بین ۳ تا ۸ سال است اما به طور کلی، مصرف این دارو احتمال چاقی را در کودکان دارای اضافه وزن به عنوان یکی از اصلی ترین عوارض جانبی افزایش می دهد. در کل، ارزیابی غلظت سرمی لیپیدها، هورمونهای تیروئید، FBS، انسولین سرم و اسید اوریک سرم در بیماران تحت درمان با والپروات سدیم توصیه نمی شود. با توجه به افزایش قابل توجه آنزیم ALT که در این مطالعه مشاهده می شود، توصیه می شود آزمایشات کبدی قبل و یک و شش ماه پس از شروع درمان بررسی شود زیرا می تواند از عوارض جانبی دائمی و قابل برگشت دارو جلوگیری کند.

**محدودیت های پژوهش:** تعدادی از بیماران با سدیم والپروات دچار عوارض گوارشی شدند. تعدادی برای بررسی قد و وزن نهایی مراجعه نکردند. تعدادی هم پزشک خود را عوض کردند.

**تأیید و رضایت اخلاقی:** رضایت نامه کتبی آگاهانه از والدین بیمار برای انتشار این مطالعه گرفته شده است. این مقاله ابتدا در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران طراحی و بررسی شد و با شناسه اخلاق IR.IUMS.FMD.REC.1397.203 تأیید شد.

**رضایت برای انتشار:** رضایت برای انتشار اطلاعات دقیق شخصی از والدین گرفته شده است.

### تقدیر و تشکر

مقاله تحقیق حاضر از "پایان نامه" دکتر نفیسه سادات برقی به عنوان یک پروژه تحقیقاتی (تأیید شده توسط کمیته اخلاق پزشکی) استخراج شده است. از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران تشکر می کنیم.

### References

- Gerstner T, Buesing D, Longin E, Bendl C, Wenzel D, Scheid B, et al. Valproic acid induced encephalopathy--19 new cases in Germany from 1994 to 2003--a side effect associated to VPA-therapy not only in young children. *Seizure*. 2006;15(6):443-8.
- Gerstner T, Bauer MO, Longin E, Bell N, Koenig SA. Reversible hepatotoxicity, pancreatitis, coagulation disorder and simultaneous bone marrow

صرع ارتباط ندارد، اما برخی از تغییرات در آزمایش عملکرد تیروئید ممکن است مربوط به برخی از داروهای ضد تشنج باشد. با این حال، تغییرات آزمایشگاهی ممکن است قابل توجه نباشد. در این مطالعه، سطح سرمی TSH و T4 آزاد در همه بیماران قبل و بعد از درمان برای ارزیابی اثرات والپروات سدیم بر روی هورمونهای تیروئید بررسی شد. میانگین سطح سرمی TSH و T4 آزاد پس از درمان افزایش یافت، اما این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود ( $p > 0.05$ ). طبق نتایج این مطالعه، به طور کلی، والپروات سدیم بر میزان هورمونهای تیروئید در کودکان تأثیر نمی گذارد. در یک مطالعه Attilakos و همکاران نشان دادند که والپروات سدیم هیچ تأثیری بر سطح اسید اوریک سرم در کودکان ندارد (۲۹). مطالعات زیادی در مورد تأثیر والپروات سدیم بر سطح اسید اوریک سرم در کودکان انجام نشده است. به نظر می رسد که این مطالعه دومین مطالعه است و نشان می دهد والپروات سدیم هیچ تأثیری بر میزان اسید اوریک سرم در کودکان ندارد.

در مطالعه ما، لیپیدهای سرم، آنزیمهای کبدی، هورمونهای تیروئید، قند خون ناشتا (FBS)، سطح اسید اوریک، ۲۵ OH ویتامین D3 (Vit-D3) و سطح انسولین خون قبل و ۶ ماه پس از درمان با سدیم اندازگی و تجزیه و تحلیل شد valproate برای ارزیابی اثرات یا عوارض جانبی این دارو در کودکان. با این حال، هیچ تغییر قابل توجهی در همه موارد ( $p < 0.05$ ). به جز آنزیم ALT مشاهده نشد. با توجه به سطح سرمی نرمال انسولین، اسید اوریک و لیپیدها، به نظر می رسد نقش والپروات سدیم در افزایش وزن کودکان بیشتر از افزایش تغییرات اشتها بیش از تغییرات متابولیکی و هورمونی است.

در این مطالعه افزایش وزن به دنبال مصرف والپروات سدیم در همه کودکان مشاهده شد. علاوه بر افزایش وزن، افزایش قابل توجهی در اندازه شکم و باسن کودکان پس از مصرف این دارو مشاهده شد. علاوه بر این، مصرف والپروات سدیم باعث افزایش قابل توجه آنزیم ALT می شود. با توجه به سطح سرمی نرمال انسولین، اسید اوریک و لیپیدها، به نظر می رسد نقش والپروات سدیم در افزایش وزن کودکان بیشتر از افزایش تغییرات اشتها بیش از تغییرات متابولیک و

- suppression with valproate in a 2-year-old girl. *Seizure*. 2007;16(6):554-6.
3. Katzung BG, Masters SB, AJ T. *Basic & Clinical Pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical. 2012.
  4. Zerjav S, Stowe R. Serious neurological complications of valproate therapy. *Psychopharmacology Newsletter*; 2007:1-5.
  5. Vorum H, Gram L, Honore B. Valproate and palmitate binding to serum albumin in valproate-treated patients. Relation to obesity. *Epilepsy Res*. 1993;16(1):55-64.
  6. Verrotti A, Scardapane A, Franzoni E, Manco R, Chiarelli F. Increased oxidative stress in epileptic children treated with valproic acid. *Epilepsy Res*. 2008;78(2-3):171-7.
  7. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci*. 1997;24(3):240-4.
  8. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev*. 2011;12(5):e32-43.
  9. Luef G, Abraham I, Trinkka E, Unterberger I, Hoppichler F, Bauer G, et al. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology*. 2001;57(3):565-6.
  10. Faught E, Limdi NA. Adverse and beneficial side effects of antiepileptic drugs. In: Ettinger AB, Devinsky O, editors. *Managing epilepsy and co-existing disorders*. Woburn: Butterworth-Heinemann;. 2002:447-64.
  11. Nakken KO. Adverse metabolic effects of antiepileptic drug treatment. In *Novel Treatment of Epilepsy*, 1st edition. Rijeka, Intech Europe. 2001:83-5.
  12. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia*. 2010;51(2):268-73.
  13. Fang J, Chen S, Tong N, Chen L, An D, Mu J, et al. Metabolic syndrome among Chinese obese patients with epilepsy on sodium valproate. *Seizure*. 2012;21(8):578-82.
  14. Yilmaz E, Dosan Y, Gurgoze MK, Gungor S. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment serum lipids in epileptic children. *Acta Neurol Bel*. 2001;101(4):217-20.
  15. Nasr Esfahani P, Nasiri J, Badihian S, Yaghini O. Short-Term Side Effects of Low Dose Valproate Monotherapy in Epileptic Children: A Prospective Study. *Iran J CHILD NEUROL*. 2019;13(2):37-46.
  16. Yaghini O, Nasiri J, Nasr Isfahani P. Study of sodium valproates side effects in 2 to 15-year-old children with epilepsy or migraine disorders. *J Isfahan Med School*. 2016;34: 707-711.
  17. Verrotti A, la Torre R, Trotta D, Mohn A, Chiarelli F. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Hormone Res*. 2009;71(3):125-31.
  18. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J (Clinical research ed)*. 1981;283(6291):577-81.
  19. Ghofrani M, Tonekaboni SH, Aminizadeh V, Javadzadeh M, Abadi F. Sodium Valproate and phenobarbital: weight complication of treatment in epileptic children. *Iran J Child Neurol*. 2008;2(2):15-8.
  20. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol*. 1999;14(8):490-5.
  21. Pylvanen V, Pakarinen A, Knip M, Isojarvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;8(3):643-8.
  22. Demircioglu S, Soylu A, Dirik E. Carbamazepine and valproic acid: effects on the serum lipids and liver functions in children. *Pediatr Neurol*. 2000;23(2):142-6.
  23. Rakitin A, Eglit T, Koks S, Lember M, Haldre S. Comparison of the metabolic syndrome risk in valproate-treated patients with epilepsy and the general population in Estonia. *PloS One*. 2014;9(7):e103856
  24. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010 Sep;8(3):254-67.
  25. Pack A. Effects of Treatment on Endocrine Function in Patients with Epilepsy. *Curr Treat Opt Neurol*. 2005;7(4):273-80.
  26. Isojarvi JI, Tauboll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs*. 2005;19(3):207-23.
  27. Leskiewicz M, Budziszewska B, Lason W. [Endocrine effects of antiepileptic drugs]. *Przegląd lekarski*. 2008;65(11):795-8.
  28. Thomas SV, Alexander A, Padmanabhan V, Sankara Sarma P. Neuropsychological impairment and altered thyroid hormone levels in epilepsy. *Natl Med J India*. 1998;11(2):62-5.
  29. Attilakos A, Voudris K, Garoufi A, Dimou S, Prassouli A, et al. Effect of sodium valproate monotherapy on serum uric acid concentrations in ambulatory epileptic children: A prospective long-term study. *Eur J Child Neurol*. 2006;10(5-6): 237-240.