

بررسی سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین- د، کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز در کودکان مبتلا به صرع تحت درمان با داروهای ضد تشنج

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۳/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۵/۳۰

چکیده

زرین کیهانی دوست^۱، حشمت مویری^۲،
ناهید خسروشاهی^۳، رسول ملاطفی^{۴*}

۱- گروه اعصاب کودکان، بیمارستان امام خمینی
(ره)

۲- گروه غدد کودکان، بیمارستان امام خمینی (ره)

۳- گروه اعصاب کودکان، بیمارستان بهرامی

۴- گروه کودکان، بیمارستان بهرامی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

زمینه و هدف: صرع از بیماری‌های شایع اعصاب اطفال است. داروهای ضد تشنج متعددی برای جلوگیری از صرع در اطفال استفاده می‌شود، مصرف این داروها ممکن است عوارضی از جمله اختلال متابولیسم استخوان و ویتامین D داشته باشد. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر داروهای ضد تشنج بر متابولیسم ویتامین D در کودکان مبتلا به صرع می‌باشد. **روش بررسی:** مطالعه به روش آینده‌نگر و به صورت مقطعی انجام شد. در یک دوره یک ماهه، ۸۹ کودک مبتلا به صرع مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی و بهرامی، که حداقل شش ماه مصرف داروی ضد تشنج داشته‌اند و فاقد بیماری‌های زمینه‌ای بودند وارد مطالعه شدند. کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز سرم و ۲۵- هیدروکسی ویتامین D اندازه‌گیری شدند. اطلاعات مربوط به سن، جنس، نوع دارو، پلی یا مونوتراپی، مقاومت به درمان و مصرف پروویلاکتیک ویتامین D از پرونده بیماران استخراج شد. **یافته‌ها:** تعداد ۴۹ پسر و ۴۰ دختر وارد مطالعه شدند، متوسط سن بیماران $7/8 \pm 2/1$ سال بود، میانگین مدت تحت درمان نیز $2/3 \pm 0/4$ سال بود. ۷۰ نفر تحت مونوتراپی و ۱۹ نفر تحت پلی‌تراپی بودند. سطح کلسیم و فسفات سرم بیماران در حد نرمال بود. آلکالن فسفاتاز حدود ۴۳٪ بیماران افزایش دو برابری و بیشتر را نشان می‌داد. ۴۲٪ بیماران ما دچار کمبود ویتامین D بودند. ۳۲٪ بیماران ما تحت درمان پروویلاکتیک با ویتامین D به میزان ۴۰۰-۲۰۰ واحد در روز بودند، میانگین ویتامین D این بیماران $23/7 \pm 6/1 \text{ ng/ml}$ بود که در مقایسه با سایر بیماران $13/2 \pm 2/0 \text{ ng/ml}$ تفاوت معنی‌دار ($p=0/04$) بود. **نتیجه‌گیری:** اندازه‌گیری دوره‌ای سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D در کودکان مبتلا به صرع تحت درمان با داروهای ضد تشنج توصیه می‌شود. همچنین با توجه به تفاوت چشمگیر و معنی‌دار، مصرف پروویلاکتیک ویتامین D در بیماران تحت درمان داروهای ضد تشنج قابل پیشنهاد و بررسی است.

کلمات کلیدی: ویتامین D، داروهای ضد تشنج، متابولیسم استخوان، کودکان صرعی.

* نویسنده مسئول: تهران، نظام‌آباد، خیابان سیلان،
بیمارستان فوق تخصصی کودکان بهرامی

تلفن: ۰۲۱-۷۳۰۱۳۰۰۰

email: rmolatefi@yahoo.com

مقدمه

متناقض‌اند. مکانیسم اصلی این تاثیر نامشخص است و فرضیه‌های مختلفی در مورد چگونگی این تاثیر وجود دارد. گزارشات و نتایج برخی بررسی‌ها، مصرف پروویلاکتیک ویتامین D را در این بیماران توصیه کرده‌اند ولی اتفاق نظر در مورد آن وجود ندارد.^{۳-۵} با توجه به شیوع بالای صرع در کودکان و اهمیت متابولیسم ویتامین D در رشد و نمو کودکان نسبت به انجام این طرح احساس نیاز شد. درمانگاه اعصاب کودکان بیمارستان امام خمینی تهران و بیمارستان بهرامی به عنوان مراکز ارجاعی، مورد مراجعه بسیاری از بیماران صرعی از نقاط مختلف شهرستان تهران و بسیاری از شهرستان‌های اطراف می‌باشند و

میزان بروز تجمعی صرع (Epilepsy) در طول زندگی ۳٪ است.^۱ دوره کودکی و نوجوانی یک دوره حیاتی از نظر مینرالزاسیون استخوان‌ها است. بیماران مبتلا به صرع ممکن است به دلیل اختلال تغذیه‌ای، کاهش فعالیت فیزیکی و در معرض آفتاب قرار گرفتن، بیماری زمینه‌ای (متابولیک و ...) یا به دلیل مصرف برخی داروهای ضد تشنج دچار اختلال متابولیسم ویتامین D شوند.^۲ بررسی‌ها و مطالعاتی که در مورد بروز اختلال متابولیسم ویتامین D به دلیل مصرف داروهای ضد تشنج، انجام شده است متنوع، متفاوت و بعضاً

جدول-۱: فراوانی مقادیر آلکالین فسفاتاز و ۲۵-هیدروکسی ویتامین-د

درصد	فراوانی		
۱۴/۹	۱۳	نرمال	آلکالین فسفاتاز
۴۰/۴	۳۶	۱-۲ برابر نرمال	
۳۱/۲	۲۸	۲-۳ برابر نرمال	
۱۱/۴	۱۰	نرمال <۳	
۴۱/۷	۳۸	<۱۰ng/ml	کلسی دیول
۳۳/۳	۳۰	۱۰-۲۰ng/ml	
۱۰/۸	۹	۲۰-۳۰ng/ml	
۱۴/۱	۱۲	>۳۰ng/ml	

جدول-۲: مقادیر میانگین ویتامین-د بر اساس مصرف مکمل و سایر متغیرها

متغیر	تعداد موارد	مصرف مکمل ویتامین D (ng/ml)	
		نداشته	داشته
بیمارستان	۳۴	۱۴/۴±۲/۸	۲۴/۱±۶/۸
بهرامی	۵۵	۱۳/۲±۲/۶	۲۱/۳±۶/۵
نوع دارو	۳۳	۱۵/۳±۷/۱	۲۵/۱±۸
سدیم			
فنوباربیتال	۱۲	۸/۹±۴/۶	۱۸/۳±۵/۷
کاربامازپین	۹	۱۳/۴±۸/۶	-
پریمیدون	۱۲	۹/۸±۴/۹	۲۰/۸±۶
لاموتریزین	۴	۴/۷±۵/۱	-
پلی تراپی	۱۹	۱۴/۴±۶	۲۴/۶±۹/۲
مجموع	۸۹	۱۳/۲±۲	۲۳/۷±۶/۱

بیماران، ۱۴ مورد، به عنوان بیماران کنترل ضعیف (Poor control) بررسی شدند. که در این بیماران علی‌رغم مصرف داروهای ضد تشنج مختلف، کنترل مناسب حملات تشنج حاصل نشده است. ۲۹ بیمار، تحت درمان پروفیلاکتیک با ویتامین D بودند. که با میزان ۴۰۰-۲۰۰ واحد بین‌المللی در روز درمان می‌شدند. (۳۲٪ بیماران). در هیچ‌یک از بیماران مورد بررسی ما علائم واضح ریکتز وجود نداشت. کلسیم و فسفات سرم کلیه بیماران در حد طبیعی بود. ۴۳٪ بیماران دچار افزایش آلکالین فسفاتاز به میزان دو برابر و بیشتر شده‌اند (جدول ۱). ۴۲٪ بیماران، ویتامین D به میزان کمتر از ۱۰ng/ml داشتند و نیازمند درمان بودند (کمبود ویتامین D (Deficient)). علاوه بر آن ۳۳٪ بیماران نیز ویتامین D در حد ۲۰ng/ml - ۱۰ داشتند که توجه جدی

از این رو برای تحقیق انتخاب شد. در این مطالعه وضعیت متابولیسم ویتامین D از طریق اندازه‌گیری کلسیم تام و فسفات سرم و آلکالین فسفاتاز و ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در کودکان مبتلا به صرع که حداقل شش ماه تحت درمان با داروهای ضد تشنج بودند، بررسی شد.

روش بررسی

در یک مطالعه آینده‌نگر و مقطعی، در مقطع زمانی یک ماهه (اسفندماه ۸۸)، کلیه کودکان مبتلا به صرع تحت درمان با داروهای ضد تشنج برای بیش از شش ماه، مراجعه‌کننده به درمانگاه اعصاب کودکان یا بستری در بخش بیمارستان امام‌خمینی تهران یا بیمارستان بهرامی، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران فاقد علائم بیماری‌های زمینه‌ای متابولیک شناخته شده، فلج مغزی، اختلال حرکتی یا اختلال تغذیه‌ای خاص بودند. داروهای مورد بررسی شامل فنوباربیتال، فنی‌توئین، سدیم والپروات، پریمیدون، لاموتریزین و کاربامازپین بودند (داروها به صورت نام علمی تجویز شده و از داروهای موجود در ایران استفاده شده است). والدین کلیه بیماران در مورد طرح توجیه شدند و از آن‌ها رضایت گرفته شد. تعداد ۸۹ بیمار با مشخصات ذکر شده در بازه زمانی یک ماهه مورد بررسی قرار گرفتند و آزمایشات مربوطه انجام گردید. کلسیم فسفر و آلکالین فسفاتاز سرم با روش‌های بیوشیمیایی مورد آنالیز قرار گرفتند و ۲۵-هیدروکسی ویتامین-د به روش کمولومینسنس (Chemiluminescence) (توسط کیت Liaison وارد شده توسط شرکت آریافن) اندازه‌گیری شد. اطلاعات مربوط به سن، جنس، نوع دارو، پلی یا مونوتراپی، مقاومت به درمان و مصرف پروفیلاکتیک ویتامین D از پرونده بیماران استخراج شد. اطلاعات و داده‌ها از طریق روش‌های آماری Student's t-test و χ^2 و نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱ مورد آنالیز قرار گرفتند.

یافته‌ها

در مجموع ۸۹ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. ۴۹ مورد مذکر و ۴۰ مورد مؤنث. حداقل سن بیماران ۱/۵ سال و حداکثر آن ۱۷ سال و مدت ابتلا به بیماری، از حداقل شش ماه تا ۱۶ سال بود. مدت مصرف داروهای مختلف از حدود شش ماه تا ۹ سال و میانگین مدت مصرف حدود ۲/۳ سال بود. ۸۰٪ این بیماران تحت درمان مونوتراپی و ۲۰٪ تحت درمان پلی‌تراپی با داروهای ضد تشنج بودند. از مجموع

لازم دارند (ویتامین D ناکافی (Insufficient)) (جدول ۱). بررسی‌ها از نظر ارتباط سطح ویتامین D با گروه‌های سنی، جنسی، نوع دارو مدت درمان، پلی‌تراپی یا مونوتراپی و مقاومت به درمان، نتایج و ارتباطات معنی‌دار و مشخصی نداشت. مقادیر آلکانل فسفاتاز سرم بیماران با مقادیر ویتامین D سرم از نظر وجود ارتباط، مورد بررسی و آنالیز قرار گرفت و با توجه به $p < 0.04$ ارتباط معنی‌داری بین این دو وجود نداشت. میزان سطح سرمی ویتامین D در دو گروه مصرف‌کنندگان مکمل ویتامین D و بقیه بیماران، مقایسه شد که در گروه اول میانگین آن 23.7 و در بقیه 13.2 ng/ml بود و تفاوت معنی‌داری بین سطح ویتامین D دو گروه و شیوع هیپوویتامینوز D در دو گروه وجود داشت ($p = 0.04$) (جدول ۲). اکثریت بیماران بیمارستان امام‌خیمینی (۷۳٪) با نظر پزشک معالج تحت درمان پیشگیرانه با مکمل ویتامین D بودند. در حالی که در بیماران بیمارستان بهرامی این چنین نبود. مقادیر ویتامین D بیماران بر اساس مصرف مکمل در دو بیمارستان با هم مقایسه شد. بر اساس آنالیز آماری انجام شده تفاوت‌های معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲).

بحث

بعد از اثبات بروز ریکتز در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج، تحقیقات مختلفی در مورد علت بروز آن انجام گرفته است. بیماران مبتلا به صرع ممکن است به دلیل اختلال تغذیه‌ای، کاهش فعالیت فیزیکی و در معرض آفتاب قرار گرفتن، بیماری زمینه‌ای (متابولیک یا...) یا به دلیل مصرف برخی داروهای ضد تشنج دچار اختلال متابولیسم استخوانی شوند. فرضیه‌هایی وجود دارد که برخی از داروهای ضد تشنج می‌توانند با تأثیر روی سیستم P450 کبدی یا ایجاد اختلال در ۲۵- هیدروکسیلاسیون کبدی باعث اختلال در متابولیسم ویتامین D شوند. همچنین مطرح شده است که برخی داروهای ضد تشنج ممکن است با اثر روی سلول‌های استخوانی (استئوبلاست و استئوکلاست) در متابولیسم و چرخه مواد معدنی استخوان تأثیر بگذارند.^{۶، ۷} برخی از گزارشات، از ارتباط اختلال متابولیسم ویتامین D و هیپوکلسمی با مقاومت به درمان، در بعضی بیماران دچار تشنج مقاوم به درمان، یاد کرده‌اند.^۷ برخی از مقالات، توصیه کرده‌اند که در این بیماران به صورت دوره‌ای، وضعیت متابولیسم استخوانی بررسی شود.^۸ برخی از مقالات نیز با توجه به

مجموع بررسی‌ها و یافته‌ها مصرف پیشگیرانه ویتامین D در این بیماران را توصیه کرده‌اند.^۹ ما در تحقیق خود به صورت مقطعی و آینده‌نگر، بیماران را از نظر وضعیت متابولیسم ویتامین D بررسی کردیم. بیماران مورد نظر، فاقد بیماری‌های زمینه‌ای تأثیرگذار دیگر بودند. در مجموع شیوع بالا و قابل توجهی از هیپوویتامینوز D در بیماران ما مشاهده شد. (۴۲٪). این در حالی است که هیچ یک از بیماران ما علائم واضح ریکتز را نداشتند. آلکانل فسفاتاز سرم بیماران ما نیز بدون ارتباط معنی‌دار با سطح ویتامین D سرم افزایش یافته بود. بالاتر بودن معنی‌دار سطح ویتامین D و شیوع کمتر هیپوویتامینوز D در میان مصرف‌کنندگان پروفیلکتیک مکمل، می‌تواند نشان از کارایی نسبی این روش داشته باشد. سطح ویتامین D در گروه‌های سنی، جنسی، نوع دارو مدت درمان، پلی‌تراپی یا مونوتراپی و مقاومت به درمان، تفاوت‌های معنی‌دار و مشخصی نداشت. جهت بررسی احتمال تفاوت سطح ویتامین D بین بیماران دو بیمارستان، مقادیر آن در دو گروه مصرف‌کنندگان و غیر مصرف‌کنندگان مکمل در میان بیماران دو بیمارستان مقایسه و آنالیز شد که تفاوت‌های مختصر موجود از نظر آماری معنی‌دار نبود. با توجه به مقالات و بررسی‌های انجام شده در مورد تأثیرات داروهای ضد تشنج بر روی متابولیسم ویتامین D و کلسیم و افزایش بروز ریکتز در میان این بیماران و از طرفی اهمیت این مسئله در کودکان سنین رشد و نمو تصمیم به انجام یک مطالعه بر روی بیماران گرفته شد. در این بررسی مقطعی و آینده‌نگر که در بیمارستان امام‌خیمینی (ره) و بیمارستان بهرامی به عنوان مراکز ارجاعی بیماری‌های اعصاب کودکان انجام شد، میزان شیوع هیپوویتامینوز D و اختلال متابولیسم ویتامین D بررسی شد و در گروه‌های مختلف سنی جنسی دارویی و بر اساس طول مدت درمان مقایسه گردید. همچنین با توجه به درمان پروفیلکتیک با ویتامین D در برخی بیماران (با نظر پزشک معالج) وضعیت این بیماران با بقیه مقایسه گردید. علی‌رغم نبود علائم ریکتز در بیماران و مقادیر نرمال کلسیم و فسفات سرم، شیوع بسیار بالایی از هیپوویتامینوز D رویت گردید و تفاوت معنی‌داری در بیماران تحت درمان پروفیلکتیک مشاهده شد. با توجه به سطوح پایین ویتامین D در میان بیماران و از طرفی اهمیت و نقش متابولیسم این ویتامین در رشد و نمو و سلامت کودکان، توصیه می‌شود در کودکان صرعی تحت درمان ضد تشنج، به صورت دوره‌ای وضعیت متابولیسم استخوان و ویتامین D بررسی

میان مصرف‌کنندگان پروفیلاکتیک مکمل، شاید بتوان تجویز پیشگیرانه این ویتامین را برای کودکان صرعی تحت درمان توصیه کرد. *سیاسگزارى*: آقای دکتر عبداللهی مسئول محترم آزمایشگاه بیمارستان ولی عصر و همکاران، خانم جواهری، سرپرستار محترم درمانگاه اورژانس بیمارستان بهرامی و همکاران، خانم رحیم‌آبادی، سرپرستار محترم بخش اطفال بیمارستان امام خمینی و همکاران.

گردد. با توجه به این‌که تفاوت معنی‌داری بین نوع داروی مورد مصرف وجود نداشت، تمام داروهای ضد تشنج مورد بررسی، شامل فنوباریتال، کاربامازپین، لاموتریزین، سدیم والپروات و پریمیدون مشمول این توجه و دقت می‌شوند. همچنین مقادیر پایین ویتامین D علی‌رغم نبود علائم واضح بالینی ریکتر ارزیابی دوره‌ای آزمایشگاهی را لازم می‌سازد. با توجه به بالاتر بودن معنی‌دار سطح ویتامین D در

References

1. Johnston MV. Seizures in childhood. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007. p. 2457
2. Samaniego EA, Sheth RD. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14(4):196-200.
3. Välimäki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, Tähtelä R, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, et al. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res* 1994;9(5):631-7.
4. Nicolaidou P, Georgouli H, Kotsalis H, Matsinos Y, Papadopoulou A, Fretzayas A, et al. Effects of anticonvulsant therapy on vitamin D status in children: prospective monitoring study. *J Child Neurol* 2006;21(3):205-9.
5. Sheth RD, Hermann BP. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol* 2007;37(4):250-4.
6. Zalman S Agus, Marc K Drezner. Metabolism of vitamin D. UpToDate 2009; version 17.3 (September 5, 2009).
7. Durmaz C, Tulgar Kinik S, Ozyürek E, Erol I, Canan O, Alehan F. Should we routinely perform blood tests in children with uncontrolled seizures? *J Child Neurol* 2006;21(10):896-8.
8. Ashrafi M, Khoshhal F, Rabani A, Salajegheh N, Mohammadian Nasab A, Shams S, et al. Study of antiepileptic drugs effects on bone metabolism. *Iran J Pediatr* 2005;15(4):347-52.
9. Collins N, Maher J, Cole M, Baker M, Callaghan N. A prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic drug-induced osteomalacia. *Q J Med* 1991;78(286):113-22.

The evaluation of 25-hydroxy vitamin D, calcium, phosphate and alkaline phosphatase levels in epileptic children under antiepileptic medication

Received: June 16, 2010 Accepted: August 21, 2010

Abstract

Zarrin Keyhani doost MD.¹
Heshmat Moayeri MD.²
Nahideh Khosroshahi MD.³
Rasool Molatefi MD.^{4*}

1- Department of Pediatric Neurology, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Pediatric Endocrinology, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Pediatric Neurology, Bahrami Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Pediatrics, Bahrami Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Background: Epilepsy is a common disease in the pediatric neurology. There are frequent anti-epileptic drugs which are used in management of epilepsy. Anti-epileptic drugs may have some complications on bone and vitamin-D metabolism. In this study we aimed to evaluate vitamin-D metabolism in epileptic children.

Methods: The study was a prospective and cross sectional one. A total 89 epileptic children who were taking anti-epileptic drugs for longer than six months with no underlying disorder in Imam Khomeini and Bahrami Hospitals in Tehran, Iran were enrolled in our study

Results: Forty nine boys and 40 girls were enrolled in this study; mean age of the patients was 7.8 ± 2.1 years. Mean duration of anti-epileptic drug therapy was 2.3 years ($SD=0.4$), 70 of patients were under monotherapy and 19 were under polytherapy. None of the patients had signs of rickets. Serum calcium and phosphor levels were within normal ranges. Serum alkaline phosphates levels were increased more than two times in 43%. 42% had vitamin-D deficiency (25-OH Vit D < 10 ng/ml) and another 33% had vitamin-D insufficiency (10 < 25-oh Vit D < 20 ng/ml). 29 patients (32%) were taking prophylactic supplemental Vit D (200-400 IU/day). There was significant difference between patients taking supplemental vitamin-D as prophylaxis and patients who did not ($p=0.04$). There was no significant difference in vitamin-D levels between patients according to age, gender or different drugs.

Conclusion: Periodic measurement of 25-hydroxy vitamin-D is recommended in epileptic children taking anti-epileptic drugs. Supplemental vitamin-D administration in such patients may be helpful.

Keywords: vitamin-D, anti-epileptic drugs, bone ,metabolism, epileptic, children.

*Corresponding author: Bahrami hospital, nezam abad, Tehran, Iran.
Tel: +98-21- 73013000
email: rmolatefi@yahoo.com