



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان

## دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ دکترای تخصصی بیماری های کودکان

عنوان :

بررسی سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د در بیماران  
صرعی تحت درمان با لوتیراستام به صورت منوتراپی  
درمقایسه با جمعیت عمومی کودکان و در بیماران صرعی  
تحت درمان بصورت منوتراپی فنوباربیتال در  
بیمارستان آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند  
۹۷

استاد راهنما:

دکتر فرزانه معزی

اساتید مشاور:

دکتر بهرام یارعلی

دکتر نیما معتمد

دانشجو:

دکتر آرمان شفقت اردبیلی

کد پایان نامه: A-11-135-8

سال: 1398

سورة الاحقاف

حمد بی حد و شمای بی حد پادشاهی را که وجود هر موجودی نتیجه جود اوست آن خداوندی که از بدیع فطرت و  
صنایع حکمت به قلم کرم نقوش نفوس را بر صحیفه عدم رقم فرمود و آب حیات معرفت را در ظلمات  
خلیقت بشریت تعیه کرد قلندر و نشان تشنه طلب را اسکندر و ار به قدم صدق سلوک راه ظلمات صفات  
بشری میسر گردانید و به عنایت بی علت خضر صفقان سوخته جگر آتش محبت را به سرچشمه ی آب  
حیات معرفت رسانید و درود بسیار و آفرین بی شمار بر ارواح مقدس صد و بیست و اند هزار نقطه ی نبوت  
و عنصر قوت باد که سالکن تحقیقت و مقتدایان ممالک شریعت بودند خصوصاً بر سرور انبیا و قافلہ  
سالار اولیا محمد مصطفی صلوات الله علیه و آله وسلم

تقدیم به

خدایی که آفرید

جهان را، انسان را، عقل را، علم را، معرفت را، عشق را

و به کسانی که عشقشان را در وجودم دمید.

گاهی بیاییم و احوالشان را پرسیم

پدر و مادر مهربانم که هر لحظه وجودم را از چشمه سارپراز عشق

چشمانشان سیراب میکنند

همسرم و خانواده محترمشان و فرزند عزیزم که همیشه همراه و

یاری گر لحظات سخت زندگی ام بوده اند.

اساتید محترم و بزرگواری که در پیمودن این مسیر سخت و

پرفراز و نشیب همچون چراغی روشنایی بخش راهمان بودند.

و در نهایت تقدیم به همه کودکان و خانواده هایی که با

صبوریشان باعث شدند طب کودکان را بر بالین آنها بیاموزم.

## چکیده

مقدمه: صرع (Epilepsy) یک اختلال مغزی است همراه با تشنج میباید و اطلاعات EEG و بالینی نشانگر یک استعداد دائمی جهت عود است و از نظر اپیدمیولوژیک صرع زمانی که دو بار یا بیشتر در طی زمان بیش از 24 ساعت اتفاق بیفتد تعریف می شود و تقریباً 4 تا 10 درصد کودکان حداقل یک تشنج را در طی 16 سال اول زندگی تجربه می کنند. اپی لپسی (صرع) یک اختلال مزمن است یا گروهی از اختلالات مزمن را در بر می گیرد که در آن تشنج ها به صورت unprovoked and unpredicted عود می کنند. از آنجایی که شیوع اختلالات تشنجی و صرع در رده سنی کودکان بیشتر از بزرگسالان میباید، داروهای ضد تشنج نیز در این گروه سنی بیشتر مورد استفاده قرار میگیرند. در شرایط جغرافیایی استان زنجان با وضعیت تغذیه ای موجود و با توجه به این که مکمل ویتامین D در دو سال اول زندگی به همه کودکان داده میشود هنوز هم ریکتر و هیپوکالسمی و عوارض آنها یکی از مشکلات بهداشتی و درمانی میباید.

روش بررسی: در این مطالعه مورد شاهی تعداد 40 کودک مبتلا به صرع و تحت درمان با لوتیراستام به صورت مونوتراپی (گروه مورد) و تعداد 40 کودک سالم (گروه شاهد 1) و تعداد 40 کودک صرعی تحت درمان با داروی فنوباربیتال بصورت مونوتراپی (گروه شاهد 2) مراجعه کننده به بیمارستان آیت الله موسوی زنجان که بین خرداد 1397 تا اسفند 1397 به صورت رندوم وارد مطالعه شدند. پس از اخذ رضایت کتبی از والدین بیماران، با استفاده از پرسش نامه اطلاعات عمومی ثبت شد. افراد مد نظر به سه گروه یک گروه مورد و دو گروه شاهد تقسیم شدند و جهت ارزیابی وضعیت ویتامین D، نمونه های خون وریدی (ml5) برای تمام افراد گرفته و سرم ها با سانتریفیوژ جداسازی شدند. سرم ها تا زمان ارزیابی در فریزر -70 درجه سانتی گراد ذخیره شدند. غلظت 25 هیدروکسی ویتامین D به روش الیزا اندازه گیری شد و مقادیر کمتر از 20 نانوگرم بر میلی لیتر به عنوان افراد کمبود ویتامین D و مقادیر بیشتر مساوی 20 و کمتر از 30 نانوگرم بر میلی لیتر به عنوان افراد ناکافی و مقادیر بیشتر مساوی 30 نانوگرم بر میلی لیتر به عنوان افراد کافی تقسیم بندی شد.

نتایج: 120 کودک با سنین بین 5 تا 10 سال وارد شدند که 40 کودک سالم بودند و در گروه شاهد، 40 کودک تحت درمان با لوتیراستام در گروه کنترل و 40 کودک در گروه فنوباربیتال به عنوان گروه شاهد 2 قرار گرفتند. تعداد دختران و پسران شرکت داده شده در مطالعه تقریباً برابر بوده است. متوسط سن شرکت کنندگان  $7.56 \pm 1.82$  سال، میانگین طول مدت درمان  $20.85 \pm 5.23$  هفته و متوسط سطح ویتامین D  $27.42 \pm 10.46$  نانوگرم در دسی لیتر بود. میانگین سن در سه گروه تفاوت معناداری نداشت همچنین در متوسط طول درمان دارویی در دو گروه تفاوت معناداری یافت نشد. اما در متوسط سطح ویتامین D هر سه گروه به صورت دو به دو تفاوت معنادار داشتند. سطح ویتامین D در هر دو گروه تحت درمان نسبت به گروه شاهد به صورت معناداری کاهش داشته است که در مقایسه دو گروه تحت درمان، فنوباربیتال کاهش معناداری نسبت به لوتیراستام داشته است.

نتیجه گیری و پیشنهادات: با توجه به نتایج مطالعه ما هر دو داروی فنوباربیتال و لوتیراستام میتوانند موجب کاهش سطح ویتامین D در بیماران صرعی شوند لذا پیشنهاد میشود در کودکانی که تحت درمان با این دو دارو میباشند به طور منظم سطح ویتامین D در طول درمان سنجیده شود. همچنین با توجه به اینکه لوتیراستام کمتر از فنوباربیتال موجب کاهش ویتامین D میشود لذا در بیماران صرعی که مشکلات کمبود ویتامین D، مشکلات استخوان و ... را دارند توصیه میشود لوتیراستام داروی انتخابی برای درمان باشد.

## فهرست مطالب

| صفحه اول                     | عنوان                          |
|------------------------------|--------------------------------|
| 1                            | فصل اول                        |
| 2                            | 1-2-تعریف واژه ها              |
| 3                            | 1-3- اهداف مطالعه              |
| 3                            | 1-3-1- هدف کلی طرح             |
| 3                            | 1-3-2- اهداف جزئی طرح          |
| 3                            | 1-3-3- اهداف کاربردی طرح       |
| 4                            | 1-4- فرضیات                    |
| 4                            | 1-5- محدودیت و مشکلات طرح:     |
| 5                            | فصل دوم                        |
| 6                            | 2-1- بیان مسئله                |
| 8                            | 2-2- کارهای مشابه ایران و جهان |
| Error! Bookmark not defined. | فصل سوم : نوع پژوهش            |
| Error! Bookmark not defined. | 3-1- نوع پژوهش                 |
| Error! Bookmark not defined. | 3-2- جامعه پژوهش               |
| Error! Bookmark not defined. | 3-3- متغیر ها                  |
| Error! Bookmark not defined. | 3-4- حجم و روش انتخاب نمونه    |
| Error! Bookmark not defined. | 3-5- ابزار جمع آوری اطلاعات    |
| Error! Bookmark not defined. | 3-6- روش اجرای پژوهش           |
| Error! Bookmark not defined. | 3-7- شرایط نمونه               |
| Error! Bookmark not defined. | 3-7-1- معیارهای ورود           |
| Error! Bookmark not defined. | 3-7-2- معیارهای خروج           |
| Error! Bookmark not defined. | 3-8- روش تجزیه و تحلیل داده ها |
| Error! Bookmark not defined. | 3-9- ملاحظات اخلاقی            |
| Error! Bookmark not defined. | فصل چهارم                      |
| Error! Bookmark not defined. | 4-1- نتایج                     |

Error! Bookmark not defined..... فصل پنجم

Error! Bookmark not defined..... 5-1- بحث

Error! Bookmark not defined..... 5-2- نتیجه گیری

Error! Bookmark not defined..... منابع



# فصل اول

❖ مقدمه

❖ تعریف واژه ها

❖ هدف کلی

❖ اهداف جزئی

❖ فرضیات

❖ محدودیت و مشکلات

## 1-1 مقدمه

صرع (Epilepsy) یک اختلال مغزی است که حملات تشنج به طور مکرر رخ میدهد. تشخیص بالینی صرع از نظر اپیدمیولوژیک زمانی است که تشنج دو بار یا بیشتر در طی زمان بیش از 24 ساعت اتفاق بیفتد. تقریباً 4 تا 10 درصد کودکان حداقل یک تشنج را در طی 16 سال اول زندگی تجربه می کنند. اپی لپسی (صرع) یک اختلال مزمن است یا گروهی از اختلالات مزمن را در بر می گیرد که در آن تشنج ها به صورت unprovoked and unpredicted عود می کنند. از آنجایی که شیوع اختلالات تشنجی و صرع در رده سنی کودکان بیشتر از بزرگسالان میباشد، داروهای ضد تشنج نیز در این گروه سنی بیشتر مورد استفاده قرار میگیرند. در شرایط جغرافیایی استان زنجان با وضعیت تغذیه ای موجود و با توجه به این که مکمل ویتامین D در دو سال اول زندگی به همه کودکان داده میشود هنوز هم ریکتز و هیپوکلسمی و عوارض آنها یکی از مشکلات بهداشتی و درمانی میباشد. با توجه به مصرف بالای داروهای ضد صرع در کودکان و آگاهی از نوع تاثیر این داروها بر محور ویتامین D ؛ این مطالعه با هدف بررسی سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران تحت درمان با لوتیراستام به صورت منوترایی (به عنوان گروه مورد مطالعه) درمقایسه با جمعیت عمومی کودکان (شاهد) و در بیماران صرعی تحت درمان بصورت منوترایی فنوباربتال (شاهد) در بیمارستان آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷ انجام خواهد شد. (لازم به ذکر است که منوترایی با داروی آنتی اپیلتیک لوتیراستام در رشته کودکان طبق مشاوره با فوق تخصص نورولوژی اطفال به وفور انجام می شود).

با توجه به اینکه داروی لوتیراستام به عنوان داروی ضد صرع محافظت کننده از استخوان پیشنهاد شده، مطالعات متعددی به جهت اثبات این ادعا انجام گرفته است. Serin HM و همکارانش در مطالعه ای در سال 2015 ، در مطالعه تفاوت معنا داری در خصوص تراکم استخوان پس از 2 سال در مورد دریافت کنندگان داروی لوتیراستام و دو گروه دیگر که داروی کاربامازپین و سدیم والپروات نیافتند (24). لذا در این مطالعه سعی در اثبات این موضوع خواهیم داشت.

## 1-2-تعریف واژه ها

**فنوباربتال** : با اثر بر نورونها تحریک پذیری آنها را کاهش می دهد. باربیتوراتها با اتصال به گیرنده GABA و افزایش فعالیت گابا بر گیرنده ها همانند بنزودیازپینها موجب تسهیل ورود یون کلر می شوند. باربیتوراتها بر گیرنده AMPA نیز اثرات مهاری دارند.

لوتیراستام : این دارو به پروتئین SV2A متصل می‌شود که یک گلیکوپروتئین و زیکولی سیناپسی است و مجاری کلسیمی پیش‌سیناپسی را مهار می‌کند و بدین ترتیب، برون‌رانی پیام‌رسان‌های شیمیایی اعصاب کاهش می‌یابد.

### **1-3- اهداف مطالعه**

#### **1-3-1- هدف کلی طرح**

تعیین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران تحت درمان با لوتیراستام به صورت منوتراپی درمقایسه با (1) جمعیت عمومی کودکان و (2) بیماران صرعی تحت درمان با فنوباربیتال بصورت منوتراپی در بیمارستان آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷

#### **1-3-2- اهداف جزئی طرح**

1. تعیین میانگین سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در بیماران تحت درمان با لوتیراستام در بیمارستان آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷
2. تعیین میانگین سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در جمعیت عمومی کودکان در بین مراجعه کننده به آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷
3. تعیین کمبود سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در بیماران تحت درمان با لوتیراستام در بیمارستان آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷
4. تعیین کمبود سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در جمعیت عمومی کودکان در بین مراجعه کننده به آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷
5. مقایسه میانگین سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در بین بیماران تحت درمان با لوتیراستام و جمعیت عمومی کودکان و بیماران تحت درمان با فنوباربیتال بصورت منوتراپی در بین مراجعه کننده به آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷
6. تعیین میانگین سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در بیماران تحت درمان با فنوباربیتال در بیمارستان آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷
7. تعیین کمبود سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در بیماران تحت درمان با فنوباربیتال در بیمارستان آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷

#### **1-3-3- اهداف کاربردی طرح**

با استفاده از نتایج طرح میتوان از بروز کمبود ویتامین D و متعاقب آن استئوپنی و استئوپروز و پوکی استخوان در آینده را در بیماران صرعی تحت درمان جلوگیری کرد.

#### 4-1- فرضیات

1. میانگین سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در بیماران تحت درمان با لوتیراستام در بیمارستان آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷ چقدر است؟
2. میانگین سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در جمعیت عمومی کودکان در بین مراجعه کننده به آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷ چقدر است؟
3. کمبود سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در بیماران تحت درمان با لوتیراستام در بیمارستان آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷ چقدر است؟
4. کمبود سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در جمعیت عمومی کودکان در بین مراجعه کننده به آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷ چقدر است؟
5. میانگین سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در بین بیماران تحت درمان با لوتیراستام (داروی غیر القاء کننده آنزیمی) از جمعیت عمومی کودکان و بیماران صرعی تحت درمان با فنوباربیتال (داروی القاء کننده آنزیمی) در بین مراجعه کننده به آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷ بیشتر است.
6. میانگین سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در بیماران تحت درمان با فنوباربیتال در بیمارستان آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷ چقدر است؟
7. تعیین کمبود سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در بیماران تحت درمان با فنوباربیتال در بیمارستان آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷ چقدر است؟

#### 5-1- محدودیت و مشکلات طرح:

عدم همکاری بیماران طرح که با ارائه توضیحات حل شد.

## فصل دوم

❖ بیان مسئله

❖ کارهای مشابه ایران و جهان

## 1-2- بیان مسئله

اپی لپسی (صرع) یک اختلال مزمن است یا گروهی از اختلالات مزمن را در بر می گیرد که در آن تشنج ها به صورت unprovoked and unpredicted عود می کنند. (1) در مطالعات اپیدمیولوژیک در ایالات متحده آمریکا مشخص شد که مبتلایان به صرع حدود 2 میلیون نفر می باشند و پیش بینی می شود که حدود 44 مورد در هر 100000 نفر در سال مبتلا به صرع تشخیص داده می شوند ؛ که بیش از دو سوم صرع ها مربوط به دوران کودکی می باشد. (2)

استفاده از داروهای ضد صرع از مهمترین جنبه های درمان است. در حدود 70% از تمام بیماران مبتلا به صرع، تشنج کاملاً یا تقریباً با دارو کنترل شده و در حدود 20 تا 25%، تعداد و شدت حملات به میزان قابل توجهی کاهش می یابد. فنی توئین، کاربامازپین، سدیم والپروات از داروهای ضد صرع هستند و در درمان تشنج ژنرالیزه و پارشیال موثر می باشند (3)

از آنجایی که شیوع اختلالات تشنجی و صرع در رده سنی کودکان بیشتر از بزرگسالان می باشد، داروهای ضد تشنج نیز در این گروه سنی بیشتر مورد استفاده قرار میگیرند. این داروها به ویژه فنی توئین، فنوباربیتال و کاربامازپین محرکهای قوی برای آنزیم های میکروزومال کبدی بوده و از این طریق ممکن است روی متابولیسم بسیاری از مواد آگزوژن و اندوژن (از جمله ویتامین D) تاثیر گذار باشند (4)

در مطالعات بیماران عقب مانده ذهنی سطح سرمی کلسیم و 25OHD3 در مصرف کنندگان کاربامازپین نسبت به گروه بدون درمان به طور قابل توجهی پایین و سطح سرمی آکالین فسفاتاز به طور چشمگیری بالا بود که با مصرف مکمل ویتامین D در کودکان دریافت کننده کاربامازپین تفاوتها از بین رفت (5) همچنین سطح سرمی کلسیم و ویتامین D در بیماران مونث دریافت کننده فنوباربیتال و فنی توئین پایین تر بوده است که با مصرف دوزهای بیشتر از دوزهای فیزیولوژیک ویتامین D این کمبود برطرف میشود. (6) Collins و همکارانش نیز نشان دادند که بیماران تحت درمان با داروهای ضد تشنج روزانه به 400-4000 واحد ویتامین D نیاز دارند (7)

بیشتر مطالعات انجام شده در این زمینه بر روی بزرگسالان بوده که به بررسی وضعیت کلسیم و ویتامین D و نیز نرمی استخوان در این بیماران پرداخته اند. این بررسی ها اغلب نتایج مشابهی داشته اند و بیانگر پایین بودن کلسیم و ویتامین D و نیز افزایش میزان نرمی استخوان در این گروه بیماران بوده اند (8-11). مطالعات معدودی نیز این نتایج را تایید نکرده اند. به طور مثال در مطالعه Fogelman و همکارانش در افراد بزرگسال صرعی که بطور متوسط 15 سال سابقه دریافت داروی ضد صرع را داشتند

اگرچه معدودی تغییرات بیوشیمیایی مشاهده شد ولی هیچ موردی از نرمی استخوان وجود نداشت.  
(12)

داروی لوتیراستام جذب گوارشی سریع و کاملی دارد ولی قابلیت اتصال به پروتیین آن اندک است. به طور نسبی توسط هیدرولیز آنزیمی متابولیزه می‌گردد ولی مستقل از سیستم سیتوکروم P450 میباشد. دارو و متابولیت‌های آن از طریق ادرار دفع شده و نیمه عمر حدود 6-8 ساعت دارد. با سایر داروهای ضد حمله صرع تداخلی ندارد. همچنین این دارو بر فارماکوکینتیک داروهای دیگر مانند داروهای ضدباروری، دیگوکسین و وارفارین تاثیری ندارد. از این دارو به عنوان داروی کمکی و در مواردی بصورت درمان تک دارویی مستقل در کنترل صرع پارشیال و ژنرالیزه استفاده میشود. مکانیسم دقیق دارو هنوز ناشناخته است. عوارض دارویی بسیار اندک بوده و نیاز به انجام آزمایشات کنترل ندارد (13) در مطالعه ای که Jeyakamur و همکارانش انجام دادند به این نتیجه رسیدند که در نتیجه کاهش کلسیم و فسفر و افزایش آلکالین فسفاتاز لوتیراستام بر سلامت استخوان ها در بیماران مبتلا به صرع تاثیر آشکار دارد (14).

در شرایط جغرافیائی استان زنجان با وضعیت تغذیه ای موجود و با توجه به این که مکمل ویتامین D در دو سال اول زندگی به همه کودکان داده میشود هنوز هم ریکتز و هیپوکلسمی و عوارض آنها یکی از مشکلات بهداشتی و درمانی میباشد. با توجه به مصرف بالای داروهای ضد صرع در کودکان ، آگاهی از نوع تاثیر این داروها بر محور ویتامین D و دانستن کم و کیف این تاثیرات کمک خواهد کرد تا بتوانیم با اقدامات لازم از بروز بیشتر ریکتز و هیپوکلسمی در این کودکان پیشگیری نمائیم. بدین لحاظ این مطالعه با هدف بررسی سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران تحت درمان با لوتیراستام به عنوان داروی غیر القا کننده آنزیمی به صورت منوتراپی در مقایسه با جمعیت عمومی کودکان (گروه شاهد 1) و کودکان صرعی تحت درمان با فنوباربیتال به عنوان دارویی القا کننده آنزیمی (گروه شاهد 2) در بیمارستان آیت اله موسوی زنجان از خرداد ۹۷ تا اسفند ۹۷ انجام خواهد شد. (لازم به ذکر است که منوتراپی با داروی آنتی اپیلتیک لوتیراستام در رشته کودکان طبق مشاوره با فوق تخصص نورولوژی اطفال به وفور انجام می شود).

با توجه به اینکه داروی لوتیراستام به عنوان داروی ضد صرع محافظت کننده از استخوان پیشنهاد شده، مطالعات متعددی به جهت اثبات این ادعا انجام گرفته است. Serin HM و همکارانش در مطالعه ای در سال 2015 ، در مطالعه تفاوت معنا داری در خصوص تراکم استخوان پس از 2 سال در مورد دریافت کنندگان داروی لوتیراستام و دو گروه دیگر که داروی کاربامازپین و سدیم والپروات نیافتند (24). لذا در این مطالعه سعی در اثبات این موضوع خواهیم داشت.

## 2-2- کارهای مشابه ایران و جهان

1. در مطالعه ای که Dae Kim Loo و همکارانش در سال 2013 در کره جنوبی انجام دادند ؛ به بررسی تغییرات متابولیسم استخوان و تراکم معدنی استخوان در بیماران مبتلا به صرع تحت درمان با لوتیراستام پرداختند. در این مطالعه، شصت و یک بیمار مبتلا به صرع 24 زن و 37 مرد و میانگین سنی ( $13.3 \pm 13.1$  سال) وارد این مطالعه شدند. کلسیم، فسفات، آلکالین فسفاتاز استخوان، هورمون پاراتیروئید، استنوکالسین، 1- (IGF) C-telopeptide، ویتامین D و تراکم استخوان با روش DEXA، قبل و بعد از درمان با لوتیراستام به مدت  $14.16 \pm 3.36$  ماه اندازه گیری شد. T score در ستون فقرات کمری (L1-L4) به طور معنی داری در بیماران تحت درمان با لوتیراستام افزایش می یابد ( $P=0.0401$ ). میزان متوسط دوزهای لوتیراستام به هیچ وجه ارتباط معنی داری با تراکم مواد معدنی استخوان و متابولیسم استخوان نداشت. آنها به این نتیجه رسیدند که مونوتراپی لوتیراستام ممکن است هیچ تاثیر مضر روی قدرت استخوانی و متابولیسم بدن برای یک سال نداشته باشد (15)
2. در مطالعه ای که Jeyakamur و همکارانش در سال 2014 در هندوستان انجام دادند ؛ به بررسی مارکر های استخوانی یعنی کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز در بیماران مبتلا به صرع تازه تشخیص داده شده تحت درمان با لوتیراستام پرداختند. 60 بیمار مبتلا به صرع تحت درمان لوتیراستام وارد این مطالعه شد. کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز در این بیماران قبل درمان و 6 ماه بعد درمان اندازه گیری و مقایسه شد. بعد از 6 ماه درمان با لوتیراستام کلسیم و فسفر سرم به طور معنی داری کاهش یافت (مقدار  $p < 0.01$  و در عین حال آلکالین فسفاتاز به طور قابل توجهی افزایش یافت ( $p \text{ value} < 0.01$ )) ؛ این نتایج نشان می دهد که درمان با لوتیراستام سبب کاهش تراکم مواد معدنی استخوان می شود. آنها به این نتیجه رسیدند که لوتیراستام با کاهش کلسیم و فسفر و افزایش آلکالین فسفاتاز بر سلامت استخوان ها در بیماران مبتلا به صرع تاثیر آشکار دارد (14).
3. در مطالعه ای که کیهانی دوست و همکارانش در سال 2010 در ایران انجام دادند ؛ به بررسی تاثیر داروهای ضدتشنج بر متابولیسم ویتامین D در کودکان مبتلا به صرع پرداختند. این مطالعه به روش آینده نگر و به صورت مقطعی انجام شد. در یک دوره یک ماهه، 89 کودک مبتلا به صرع که حداقل شش ماه مصرف داروی ضدتشنج داشته اند و فاقد بیماری های زمینه ای بودند وارد مطالعه شدند. کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز سرم و 25- هیدوکسی ویتامین D اندازه گیری شدند. اطلاعات مربوط به سن، جنس، نوع دارو، پلی یا مونوتراپی، مقاومت به درمان و مصرف پروفیلاکتیک ویتامین D از پرونده بیماران استخراج شد. تعداد 49 پسر و 40 دختر وارد مطالعه شدند، متوسط سن بیماران



7.8±2.1 سال بود، میانگین مدت تحت درمان نیز 2.3±0.4 سال بود. 70 نفر تحت مونوتراپی و 19 نفر تحت پلی تراپی بودند. سطح کلسیم و فسفات سرم بیماران در حد نرمال بود. آلکالن فسفاتاز حدود 43% بیماران افزایش دو برابری و بیشتر را نشان می داد. 42% بیماران ما دچار کمبود ویتامین D بودند. 32% بیماران ما تحت درمان پروفیلاکتیک با ویتامین D به میزان 200-400 واحد در روز بودند، میانگین ویتامین D این بیماران 23.7±6.1ng/ml بود که در مقایسه با سایر بیماران 13.2±2.07ng/ml تفاوت معنی دار (p=0.04) بود. آنها به این نتیجه رسیدند که اندازه گیری دوره ای سطح 25-هیدروکسی ویتامین D در کودکان مبتلا به صرع تحت درمان با داروهای ضدتشنج مفید می باشد و همچنین با توجه به تفاوت چشمگیر و معنی دار، مصرف پروفیلاکتیک ویتامین D در بیماران تحت درمان داروهای ضدتشنج قابل پیشنهاد و بررسی است. (16)

4. در مطالعه ای که Duygu و همکارانش در سال 2016 در ترکیه انجام دادند؛ به بررسی تاثیر درمان Oxcarbazepine و Levetiracetam بر کلسیم، کلسیم یونیزه و سطح ویتامین 25 هیدروکسی ویتامین D در بیماران مبتلا به صرع پرداختند. 48 بیمار مبتلا به صرع تحت درمان با اکس کاربازپین یا لوتیراستام (به صورت مونوتراپی) و 42 نفر به عنوان گروه کنترل وارد این مطالعه شد. سطح کلسیم، ویتامین D، کلسیم یونیزه شده در بیماران تحت درمان با کننده اکس کاربازپین به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود. این میزان در بین بیماران تحت درمان با لوتیراستام و گروه کنترل به طور قابل توجهی تفاوت نداشت ولی اما بین دوز دارو روزانه و میزان کلسیم یونیزه شده در بیماران تحت درمان با لوتیراستام رابطه معنی داری منفی وجود داشت. آنها به این نتیجه رسیدند که در این مطالعه، داروهای ضد صرع، کلسیم، کلسیم یونیزه شده و میزان ویتامین D را تغییر دادند و منجر به از دست رفتن استخوان، کانی سازی غیر طبیعی و شکستگی شدند. این یافته ها نشان می دهد که سطح کلسیم، کلسیم یونیزه و ویتامین D-25-OH در بیماران مبتلا به صرع باید به طور مرتب چک شود. (17)

5. در مطالعه ای که Baek Jung و همکارانش در سال 2014 در کره جنوبی انجام دادند به بررسی سطح ویتامین D در کودکان و نوجوانان مبتلا صرع تحت درمان به داروهای ضد صرعی پرداختند. در این مطالعه 143 بیمار مبتلا به صرع (90 پسر، 53 دختر و 11.21 ± 49.4 سال) مورد بررسی قرار گرفتند که بیش از یک سال با تحت درمان یا دارو های ضد صرع بودند. بیمارانی که مولتی ویتامین قبل از آزمایش خون مصرف کرده اند و کسانی که محدودیت فعالیت بدنی داشتند از مطالعه حذف شدند. در بیماران مبتلا به عقب ماندگی ذهنی یا تاخیر رشدی در مقابل افراد با سطوح هوش نرمال سطح ویتامین D پایین تر بود (p = 0.03/0). سطح ویتامین D در بیمارانی که بیش از 2 سال در مقایسه با

افرادی که کمتر از 2 سال تحت درمان ضد صرع بودند ، پایین تر بود ( $p = 0.03$ ). میزان ویتامین D در بیمارانی که از کار بازبین مصرف می کردند در مقایسه با بیمارانی که والپروئیک اسید مصرف میکنند به طور معنی داری کمتر بود ( $p = 0.01$ ). بیش از دو سوم از بیماران با استئوپنی یا استئوپروز دچار کمبود یا نارسایی ویتامین D بودند. آنها به این نتیجه رسیدند که در بیمارانی که تحت درمان ضد صرع هستند ، سطح ویتامین D کمتر می باشد لذا این افراد در معرض بیشتر پوکی استخوان می باشند ؛ پس باید سطوح ویتامین D را مرتب چک کرد.(18)

6. در مطالعه ای که Ramelli و همکارانش در سال 2014 در سوئیس انجام دادند ؛ به بررسی وضعیت ویتامین D در کودکان و نوجوانان تحت درمان با داروهای ضد تشنج و گروه کنترل پرداختند. 58 کودک و نوجوان مبتلا به صرع و 29 نفر ساکن در جنوب سوئیس به عنوان گروه کنترل وارد این مطالعه شدند. افراد دارای پوست تیره، زنان با سبک پوشش کامل افراد با شاخص توده بدنی  $\geq 85$  درصد برای سن و جنس از مطالعه حذف شدند. غلظت 25 هیدروکسی ویتامین D سرم در بیماران مبتلا به صرع و کنترل یکسان مشاهده شد. درصد فراوانی 25 گرم هیدروکسی ویتامین D سرم ناکافی در بین بیماران مبتلا به صرع (55%) و افراد کنترل (34%) بود. سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در بیماران تحت درمان با داروهای ضد تشنج در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی داری کمتر بود. آنها به این نتیجه رسیدند که سطح ناکافی ویتامین D در بیمارانی که تحت درمان با داروهای ضد صرع می باشند بیشتر دیده می شود.(19)

7. در مطالعه ای که هاشمی پور و همکارانش در سال 2013 در ایران انجام دادند ؛ به بررسی و مقایسه تغییرات ویتامین D و مینرال های سرم در بیماران مصرف کننده دو گروه دارویی داروهای ضد تشنج القاء کننده و غیر القاء کننده آنزیمی پرداختند. در این مطالعه 22 بیمار تحت درمان با داروهای القاء کننده آنزیمی با 22 بیمار تحت درمان با داروهای غیر القاء کننده آنزیمی مقایسه شدند. بیماران دو گروه از نظر سن ،جنسیت و اندکس توده بدنی همانند سازی شدند.میزان کلسیم، فسفات، پاراتورمون و 25 هیدروکسی ویتامین D در دو گروه اندازه گیری شد. اندازه گیری کلسیم با روش کالریمتری و اندازه گیری پاراتورمون و ویتامین D با روش الیزا انجام شد. میانگین ویتامین D سرم در گروه القا کننده کم تر از گروه غیر القا کننده بود(به ترتیب  $9/12 \pm 3/8$  در مقابله  $2/24 \pm 8/14$  ) فراوانی کمبود ویتامین D در گروه داروهای القاء کننده 84 % و در گروه داروهای غیر القاء کننده 48 % بود ( $P=0.016$  ) میانگین کلسیم سرم در گروه داروهای القاء کننده به طور معنی دار کم تر از گروه غیر القاء کننده بود به ترتیب ( $2/2 \pm 7/8$ ) در مقابله ( $7/2 \pm 2/9$ ) ( $P=0.05$ ) هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در 4% گروه

داروهای القاء کننده و 24% گروه غیر القاء کننده وجود داشت ( $P=0.016$ ). آنها به این نتیجه رسیدند که در بیماران تحت درمان با داروهای القاء کننده آنزیمی کمبود ویتامین D شایع تر بوده اما فراوانی هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه کم تر است. (20)

8. در مطالعه ای که توسط Bakhat و همکاران در سال 2018 با هدف آیا والپروات (VPA) و levetiracetam (LEV) به عنوان یک مونوتراپی ممکن است با کمبود ویتامین D در کودکان مبتلا به صرع ارتباط داشته باشد، انجام دادند. آنها در مطالعه مقطعی علل صرع، نوع تشنج، سطح داروها، دوز و مدت زمان درمان AED و نتایج خونی شامل سطح سرمی ویتامین دی، کلسیم، فسفر و PTH در 90 بیمار مبتلا به صرع (31 کودک تحت درمان با LEV و 59 کودک تحت درمان با VPA) با گروه شاهد (افراد سالم 244 نفر) انجام شد. دسته بندی سطح سرمی ویتامین دی به این شکل بود: کمبود ( $>20$  نانوگرم در میلی لیتر) یا نرمال ( $<30$  نانوگرم در میلی لیتر) یا بینابینی (20-29 نانوگرم در میلی لیتر). دوز متوسط VPA به میزان  $7/7 \pm 20/4$  میلی گرم / کیلوگرم در روز بود و دوز متوسط LEV به میزان  $1/7 \pm 1/24$  میلی گرم / کیلوگرم در روز بود. میانگین مدت درمان با والپروات  $1.4 \pm 2.5$  سال بود و همچنین مدت متوسط درمان با LEV  $1.6 \pm 2.3$  سال بود. در گروه شاهد میانگین سطح سرمی ویتامین دی و کلسیم به طور معمول بالاتر بود و بین سطح سرمی ویتامین دی و VPA همبستگی منفی وجود داشت و درصد کمبود ویتامین D در گروه تحت درمان با LEV (35.5 درصد) و والپروات (24.1%) در مقایسه با گروه کنترل (14 درصد) به طور معناداری بالاتر بود. تجزیه و تحلیل های مختلف رگرسیون لجستیک نشان داد که مونوتراپی با والپروات (OR: 1.9, CI 95%: 1.1-3.8) و مونوتراپی با LEV (OR: 3.3, CI 95%: 1.5-7.5) با ریسک کمبود ویتامین D بالاتری همراه می باشد. بر همین اساس، فراوانی کمبود ویتامین D در کودکان مبتلا به صرع تحت درمان با LEV یا VPA بسیار رایج می باشد. بنابراین وضعیت کودکان تحت درمان با LEV و VPA باید به صورت منظم بررسی شود و مکمل های ویتامین D برای آنها تجویز شود (21).

9. در مطالعه ای که توسط Parveen B و همکاران در سال 2018 با هدف درمان طولانی مدت داروهای ضد صرع (AED)، سلامت استخوان را به خطر می اندازد. اگرچه کمبود ویتامین D نیز می تواند در سلامت استخوان تاثیر گذار باشد ولی به تنهایی مسئول آن نمی باشد. مطالعات اخیر نشان داده اند که نقش مدولاسیون مهارکننده های مسیر wnt نظیر sclerostin and dickkopf-1 (DKK-1) را در پوکی استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئید نشان داده اند. در این مطالعه ما تاثیر داروهای

ضد التهابی AED را در مذولاسیون مهارکننده های Wnt را در زنان مبتلا به صرع بررسی کردیم. زنان بالای 20 تا 40 سال با تشخیص صرع و تحت درمان با داروهای AED (کاربامازپین، والپروات و levetiracetam) حداقل به مدت یک سال وارد مطالعه شدند. در زنان تحت درمان با AED (طول مدت متوسط درمان:  $49.59 \pm 37.929$  ماه) در مقایسه با گروه کنترل میزان اسکلوستین سرم و فعال کننده گیرنده لیگاند هسته ای B (RANKL) بالا بود و میزان سطح سرمی ویتامین دی و -DKK 1 پایین تر بود. اسکلوستین با RANKL همبستگی مثبت نشان داد، در حالی که DKK-1 چنین ارتباطی را نشان نداد. با این وجود، پس از تنظیم سن، مدت زمان درمان و میزان دوز روزانه، هیچ ارتباطی مشاهده نشد. اگر چه ارتباط بین مهارکننده های Wnt و RANKL نمی تواند به دست آید، AED ها سبب تغییراتی در سطوح سرمی مهارکننده های wnt در افراد مبتلا به صرع می شود و از این رو این داروها می توانند سلامت استخوان ها را از طریق اختلال در مکانیسم های سیگنالینگ wnt به خطر بیندازند (22).

10. در مطالعه ای که توسط Ahmad BS و همکاران در سال 2016 با هدف درمان با داروهای ضد صرعی (AED) با کاهش تراکم معدنی استخوان همراه است. با این حال، دوره زمانی برای این توسعه نامشخص است، انجام دادند. هدف آنها از این مطالعه ارزیابی تغییرات معدنی استخوان در سالهای اولیه درمان در بیماران مبتلا به صرع تازه تشخیص داده شده تحت درمان با AED در مقایسه با بیماران تحت درمان با nonAED بود. در 49 بیمار مبتلا به صرع تازه تشخیص داده شده تحت درمان با AED ها و در 53 نفر مبتلا به صرع تحت درمان با غیر AED در هر دو جنس، تراکم معدنی استخوان (BMD) و محتوای مواد معدنی استخوان با استفاده از جذب دوز انرژی اشعه ایکس در در سال اول درمان به عنوان مقدار پایه و حداقل 1 سال بعد اندازه گیری شد. تغییرات استخوانی بین 2 ارزیابی، با توجه به سن، قد و وزن، به عنوان نرخ سالانه تغییرات محاسبه شده است. تفاوت معنی داری بین میانگین BMD و میزان مواد معدنی استخوان بین دو گروه مشاهده نشد ( $P < 0/05$ ). با این حال، در بیماران تحت درمان با کاربامازپین ( $n = 11$ )، میزان سالانه افزایش کل ران (-2.1% در برابر 0.8%،  $p = 0.020$ ) و کاهش BMD گردن فمور (-2.1% در مقابل 0.6%،  $p = 0.032$ ) نسبت به nonusers داشتند و همچنین، میزان کاهش BMD گردن فمورال (-2.1%،  $p = 0.049$ ) در مقایسه با بیماران تحت درمان با والپروات (-0.1%،  $n = 13$ ) و بیماران تحت درمان با LEV (0.6% و  $n = 13$ ) بالاتر بود. در طول سالهای اولیه درمان AED برای صرع، هیچ گونه تفاوت در اندازه گیری پارامتر های استخوانی بین بیماران تحت درمان با AED و گروه های دیگر یافت نشد. با این