

بررسی تاثیر تجویز دوزهای بالای ویتامین D₃ خوراکی بر سطح فسفاتاز قلیایی، کلسیم، فسفر و ویتامین D₃ سرم کودکان بالای ۳ سال تحت درمان با فنوباریتال

دکتر سیدعلی نقی کاظمی^۱، دکتر مهرداد بردبار حقیقی ثابت^۲، دکتر حمیدرضا امیرمقدمی^۳، دکتر نورالدین موسوی نسب^۴

نویسنده مسئول: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک san_kazemi@yahoo.com

دریافت: ۸۸/۷/۱۸ پذیرش: ۸۹/۲/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: استفاده مزمن از داروهای ضد صرع ممکن است استخوان و متابولیسم آنرا به علت کمبود ویتامین D₃ تحت تاثیر قرار دهد. در این مطالعه تاثیر دوزهای بالای ویتامین D₃ خوراکی بر روی متابولیسم استخوان بررسی گردید.

روش بررسی: تعداد ۵۶ کودک بالای ۳ سال مبتلا به صرع که حداقل ۶ ماه داروی ضد صرع مصرف کرده‌اند، وارد مطالعه شده، سطح سرمی فسفاتاز قلیایی، کلسیم، فسفر و ویتامین D₃ آن‌ها سنجیده شد. سپس به یک گروه یک قرص و به دو گروه دیگر به ترتیب دو و سه قرص ۵۰ هزار واحدی ویتامین D₃ خوراکی تجویز شد. سطح سرمی پارامترهای فوق دو ماه پس از تجویز ویتامین D₃ خوراکی، مجدداً سنجیده، با مقادیر قبلی مقایسه گردید.

یافته‌ها: بعد از تجویز ویتامین D₃ کاهش ALP ($P < 0/001$)، افزایش Ca ($P < 0/01$) و افزایش سطح Vit D₃ سرم ($P < 0/001$) قابل ملاحظه بود. بیشترین میزان افزایش سطح Vit D₃ سرم در گروهی دیده شد که سه قرص ویتامین D₃ دریافت کرده بودند ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: کاهش سطح سرمی ویتامین D₃ به دنبال مصرف طولانی مدت داروهای ضد صرع و افزایش آن به دنبال مصرف مکمل‌های ویتامین D₃، بیانگر آن است که می‌توان از این روش برای پیشگیری از عوارض زیان‌آور اسکلتی این داروها بهره برد.

واژگان کلیدی: صرع، فنوباریتال، ویتامین D₃

مقدمه

هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال است (۱). در درمان این بیماری داروهای گوناگونی مورد استفاده قرار می‌گیرند. استفاده مزمن از این داروها استخوان و متابولیسم معدنی آنرا تحت تاثیر

اپی‌لپسی یا صرع یک بیماری مزمن است که با حملات مکرر تشنج در غیاب یک بیماری متابولیک یا تب رخ می‌دهد. میزان بروز جهانی این بیماری بین ۱۱ تا ۱۳۱ مورد به ازای

۲- متخصص کودکان، بیمارستان امام حسن مجتبی، فومن

۴- دکترای تخصصی آمار حیاتی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۱- متخصص کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

این نکته که فنوباریتال شایع‌ترین داروی ضد صرع مصرفی در بین کودکان می‌باشد، این مطالعه با هدف بررسی تاثیر تجویز دوز بالای ویتامین D₃ خوراکی بر روی سطح فسفاتاز قلیایی، کلسیم، فسفر و ویتامین D₃ سرم کودکان بالای ۳ سال تحت درمان با فنوباریتال پایه ریزی گردید.

روش بررسی

این مطالعه یک مطالعه‌ی تجربی (Experimental) است. جامعه‌ی مورد مطالعه ۵۶ کودک مبتلا به صرع دارای معیارهای ورود به مطالعه بزرگ‌تر از ۳ سال که حداقل از ۶ ماه قبل به صورت منظم تحت درمان با فنوباریتال با دوز مجاز ۵ تا ۳ میلی‌گرم در کیلوگرم به صورت روزانه بوده‌اند، می‌باشد. نمونه‌های مورد نیاز برای انجام مطالعه پس از توجیه و اخذ رضایت کتبی والدین به روش نمونه‌گیری غیر احتمالی از نوع تصادفی یا آسان از بین کودکان مبتلا به صرع که به درمانگاه اطفال بیمارستان ولیعصر زنجان مراجعه کردند، انتخاب و بیماران با سوابق دریافت ویتامین D₃ و یا سایر مشتقات ویتامین D در طی شش ماه گذشته، مصرف داروهای موثر بر روی سطح سرمی کلسیم (دیورتیک‌ها، کورتیکواستروئیدها، داروهای سرکوب‌کننده‌ی ایمنی، NSAID ها، داروهای مورد استفاده در آسم، بنزودیازپین‌ها و غیره) مبتلا به بیماری خاص ایجاد کننده ریکتز و اختلال شدید در رشد (FTT شدید)، از مطالعه خارج شدند. پس از انتخاب هر یک از نمونه‌ها اقدام به اخذ شرح حال از بیماران و ثبت مشخصات دموگرافیک آن‌ها در پرسشنامه‌های مربوطه گردید. سپس، نمونه‌های انتخابی به صورت تصادفی ساده (Simple Random Sampling) در قالب سه گروه مختلف تقسیم‌بندی شدند. در شروع طرح تمام نمونه‌های مورد مطالعه در هر سه گروه جهت بررسی سطح سرمی آلکالین فسفاتاز، کلسیم، فسفر و ویتامین D₃، به یک آزمایشگاه واحد ارجاع شدند. نمونه‌ها در آزمایشگاه دو

قرار می‌دهند (۲-۴). میزان شکستگی‌های ناشی از استئومالاسی ایجاد شده توسط داروهای ضد صرع در مصرف‌کنندگان این گروه از داروها در حدود شش برابر بیمارانی است که از این داروها استفاده نمی‌کنند (۵)، البته در برخی از مطالعات اثرات زیان آور داروهای ضد صرع بر روی متابولیسم استخوان اثبات نشده است (۶-۸). شدت علائم بالینی در مصرف‌کنندگان داروهای ضد صرع به فاکتورهای متعددی از جمله میزان دریافت ویتامین D، مواجهه با نور خورشید، فعالیت فیزیکی، ابتلا به سایر بیماری‌های دخیل در متابولیسم ویتامین D، نوع داروی مصرفی، دوز دارو، مدت زمان مصرف دارو و استفاده همزمان از چند دارو وابسته است (۸). برخی از این داروها از طریق افزایش متابولیسم ویتامین D منجر به کمبود این ویتامین می‌شوند (۱ و ۴) و برخی دیگر با تاثیر مستقیم بر روی سلول‌های استخوان و افزایش جذب و سوخت و ساز در آن‌ها موجب تغییرات در استخوان می‌شوند (۹ و ۳، ۲). شایع‌ترین تغییرات مرتبط با مصرف داروهای ضد صرع عبارت از هیپوکلسمی، هیپو فسفاتمی، افزایش سطح الکالین فسفاتاز، کاهش سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D₃ و افزایش سطح سرمی هورمون پاراتیروئید می‌باشد (۴ و ۱، ۳). کمبود ویتامین D در بیماران مصرف‌کننده‌ی داروهای ضد صرع با پاسخ فسفاتاز قلیایی به تجویز ویتامین D سنجیده می‌شود (۱۰). اگر چه داروهای مختلفی مانند مکمل‌های کلسیم و ویتامین D، بیس فسفاتات‌ها، کلسی‌تونین برای پیشگیری و درمان بیماران در معرض از دست دادن استخوان در دسترس می‌باشد (۱۱)، اما متأسفانه تعداد مطالعات صورت گرفته در زمینه‌ی میزان اثر بخشی و نیز دوز موثر این داروها، به‌ویژه در بین کودکان مصرف‌کننده‌ی داروهای ضد صرع محدود می‌باشد. از این رو با توجه به شیوع نسبتاً بالای اختلالات تشنجی در بین کودکان و اثرات زیان آور ناشی از مصرف داروهای ضد صرع بر روی متابولیسم استخوان و با یادآوری

گردآوری شده، وارد رایانه شده، با استفاده از نرم افزارهای آماری و با توجه به اهداف طرح مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این طرح مسایل اخلاقی زیر ملاحظه گردید. از والدین کلیه بیماران برای شرکت در مطالعه پس از توجیه، رضایت کتبی گرفته شد. پرسشنامه‌ها بدون ذکر نام بیماران تکمیل گردید. کلیه هزینه‌های مربوط به سنجش آزمایش‌ها و تجویز قرص ویتامین D₃ خوراکی توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان تأمین گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه بیماران به سه دسته تقسیم شدند. ۲۰ نفر در دسته اول (۳۶ درصد) که یک قرص ویتامین D خوراکی دریافت کردند. ۱۸ نفر در دسته دوم و ۱۸ نفر در دسته سوم به ترتیب دو و سه قرص ویتامین گرفتند. میزان دریافت ویتامین D در گروه پسران و دختران یکسان بود (جدول ۱).

قسمت شدند یک نمونه جهت اندازه‌گیری Vit D₃ در ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد فریز شد و از قسمت دوم نمونه جهت اندازه‌گیری فسفاتاز قلیایی، کلسیم و فسفر در ۲۴ ساعت اول استفاده گردید. کلسیم با روش آرسناز، فسفر با متد U.V, ALP با متد فتومتریک (ParsAzmun Co.,Iran) اندازه‌گیری شدند. سطح Vit D₃ با متد الکتروکمیلمینسانس (Elecsys2010,RocheCo.,Germany) مورد سنجش قرار گرفت و میزان کمتر از ۲۰ نانو گرم در میلی‌لیتر به‌عنوان کمبود ویتامین D₃ تلقی گردید. پس از این مرحله، بیماران گروه اول، دوم و سوم به ترتیب یک، دو و سه قرص ۵۰ هزار واحدی ویتامین D₃ را به صورت خوراکی دریافت کردند. دو ماه پس از تجویز ویتامین D₃ مجدداً سطح سرمی فسفاتاز قلیایی، کلسیم، فسفر و ویتامین D₃ تمامی بیماران هر سه گروه در همان آزمایشگاه قبلی با همان روش‌ها و کیت‌ها اندازه‌گیری شد. نتایج این آزمایشات به همراه سایر اطلاعات

جدول ۱: مقایسه‌ی میزان مصرف ویتامین D₃ خوراکی در دختران و پسران در گروه‌های مختلف

جمع	میزان مصرف ویتامین D ₃			جنس	دختر
	سه قرص	دو قرص	یک قرص		
۲۷ (۰/۴۸/۲)	۸ (۰/۴۴/۴)	۸ (۰/۴۴/۴)	۱۱ (۰/۵۵)		
۲۹ (۰/۵۱/۸)	۱۰ (۰/۵۵/۶)	۱۰ (۰/۵۵/۶)	۹ (۰/۴۵)		پسر
۵۶ (۰/۱۰۰)	۱۸ (۰/۱۰۰)	۱۸ (۰/۱۰۰)	۲۰ (۰/۱۰۰)		جمع کل
	۰/۷۵۱			P- value	

سوم ۴۵/۵ ماه بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۳۷۸). مدت زمانی که بیماران در معرض تابش مستقیم آفتاب قرار گرفته بودند، در سه گروه مختلف، تفاوت

مدت زمان مصرف داروی فنوباریتال از ۶ ماه تا ۱۳۲ ماه متفاوت بود. (میانگین کلی ۳۹/۷ ماه با انحراف معیار ۳۵/۸). در گروه اول ۳۰/۸ ماه، در گروه دوم ۴۴/۳ ماه و در گروه

اما این بهبودی قابل توجه نبود. متوسط افزایش سطح سرمی ویتامین D₃ پس از مصرف خوراکی آن بین دو جنس تفاوتی نداشت. همچنین متوسط افزایش سطح سرمی ویتامین D₃ در بیمارانی که بیش از ۲۴ ماه فنوباریتال مصرف کرده‌اند با کسانی که کمتر از ۲۴ ماه از این دارو استفاده کرده‌اند، تفاوتی آماری نشان نداد. چنین تاثیری در مورد P و Ca و آلکالن فسفاتاز هم مشاهده شد. ولی کسانی که بیش از ۲۴ ماه فنوباریتال مصرف کرده‌اند، سطح اولیه‌ی پایین‌تری از Vit D₃ را قبل از مصرف ویتامین D خوراکی نشان دادند، به‌طوری که ۲۰ نفر از ۵۶ نفر در آغاز مطالعه ویتامین D₃ سرمی کمتر از ۲۰ نانو گرم در میلی‌گرم داشتند.

بحث

مقایسه‌ی تغییرات ایجاد شده در میانگین پارامترهای آزمایشگاهی (سطح آلکالن فسفاتاز، سطح کلسیم، سطح فسفات و سطح ویتامین D₃ سرم) قبل و بعد از تجویز ویتامین D₃ نشان می‌دهد که تجویز این ویتامین به‌طور معناداری توانسته است این پارامترها را اصلاح نماید (جدول ۲).

چندانی نداشت (P= ۰/۵). میزان مصرف ماهی (P= ۰/۹۸۵)، میزان مصرف شیر (P= ۰/۲۸۳)، میزان مصرف ماست (P= ۰/۳۸) و میزان مصرف تخم مرغ (P= ۰/۷۸۶) هم در این سه گروه تقریباً یکسان بود. پس از تجویز ویتامین D₃ سطح فسفاتاز قلیایی به‌طور متوسط در ۳ گروه ۶۶/۷۷ واحد در لیتر کاهش (P= ۰/۰۰۱) و سطح کلسیم ۰/۱۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش نشان داد (P= ۰/۰۱). سطح سرمی فسفات اگرچه کاهش ۰/۱۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر را نشان داد، اما این کاهش، اختلاف معناداری با سطح سرمی آن قبل از تجویز ویتامین D₃ نداشت (P= ۰/۲۱۵). در گروهی از بیماران که یک قرص ویتامین D₃ خوراکی گرفته بودند، سطح آلکالن فسفاتاز با میانگین ۹۸/۶ واحد کاهش (P<۰/۰۰۰۱)، سطح کلسیم ۰/۱۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش (P= ۰/۱۱۶) سطح فسفات ۰/۱۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (P= ۰/۰۸) و سطح ویتامین D₃ سرم با ۵/۲۲ واحد افزایش (P<۰/۰۰۰۱) تفاوت قابل توجهی نسبت به قبل از مداخله نشان داد. در گروه دوم و سوم (دریافت کنندگان دو و سه قرص خوراکی) این تفاوت فقط در سطح سرمی ویتامین D₃ مشاهده شد (P<۰/۰۰۰۱) و در سطح ALP، Ca و P اگرچه بهبودی حاصل شده بود،

جدول ۲: مقایسه‌ی تغییرات ایجاد شده در میانگین پارامترهای آزمایشگاهی قبل و بعد از دادن ویتامین D₃ خوراکی

P- value	اختلاف	بعد از مداخله	قبل از مداخله		
۰/۰۰۱	*-۶۶/۷۷ (-۱۴۷)	۶۶۵/۱۳ (-۲۶۳/۳)	۷۳۱/۸ (-۳۱۲/۶)	ALP	پارامتر آزمایشگاهی
۰/۰۱	**+۰/۱۸ (-۰/۵۲)	۹/۷۲ (-۰/۴۴)	۹/۵۴ (-۰/۵۶)	Ca	
۰/۲۲	-۰/۱۶ (-۰/۹۶)	۴/۷۷ (-۰/۷)	۴/۹۳ (-۰/۹۳)	P	
۰</۰۰۰۱	+۹/۹ (-۸/۸۶)	۳۴/۷ (-۱۱/۲)	۲۴/۸ (-۹/۶)	Vit-D3	

*(-): کاهش **(+): افزایش

جدول ۳: مقایسه‌ی اختلاف در مقادیر متوسط آزمایشگاهی اولیه قبل از تجویز ویتامین D₃ خوراکی بر حسب طول مدت مصرف فنوباریتال

P- value	متوسط مقادیر آزمایشگاهی	تعداد	مدت زمان مصرف فنوباریتال	پارامتر آزمایشگاهی
۰/۳۷	۶۹۸/۵۲	۳۱	≤ ۲۴ ماه	ALP
	۷۷۳/۲۸	۲۵	> ۲۴ ماه	
۰/۱۱	۹/۶۵	۳۱	≤ ۲۴ ماه	Ca
	۹/۴	۲۵	> ۲۴ ماه	
۰/۱۵	۵	۳۱	≤ ۲۴ ماه	P
	۴/۷	۲۵	> ۲۴ ماه	
۰/۰۱	۲۷/۵	۳۱	≤ ۲۴ ماه	Vit-D ₃
	۲۱/۳	۲۵	> ۲۴ ماه	

در این سه گروه تقریباً یکسان بود. بنابراین به آسانی می‌توان نقش این عوامل مخدوش‌کننده را از مطالعه حذف نمود. دکتر اشرفی و همکارانش در سال ۱۳۸۴ در مطالعه‌ای آینده‌نگر در درمانگاه اعصاب مرکز طبی کودکان تهران ۱۱۹ بیمار مبتلا به صرع بین ۴ تا ۱۵ ساله را با گروه شاهد تحت بررسی اثر داروهای ضد تشنج بر متابولیسم استخوان قرار دادند. نتایج به‌دست آمده نشان‌گر اثرات زیان‌آور داروهای ضد تشنج بر متابولیسم استخوان بود و در بین پارامترها بیشترین اختلال در گروه بیمار در سطح سرمی آلکالن فسفاتاز (۲۳/۵ درصد افزایش) و سپس در PTH (۱۸/۵ درصد افزایش) دیده شد. از پیشنهادات این مطالعه اندازه‌گیری سطح ویتامین D₃ در مطالعات بعدی بود (۱۲). در بررسی ما نیز بعد از درمان، بیشترین میزان کاهش در آلکالن فسفاتاز دیده شد. در مطالعه‌ای دیگر دکتر سیامک شیوا و همکاران در دانشگاه علوم پزشکی تبریز از تیر ماه ۱۳۸۴ تا خرداد ۱۳۸۵ تعداد ۶۰ کودک و نوجوان صرعی را با ۳۰ نفر به عنوان گروه

در این بررسی بیشترین میزان کاهش در آلکالن فسفاتاز در گروه اول (۹۸/۶ واحد در لیتر) و کمترین میزان کاهش در گروه سوم (۵۸ واحد در لیتر) مشاهده گردید که این تفاوت معنی‌دار نبود (P=۰/۴۵) ولی علت این امر برای ما روشن نیست. در مورد فسفات هم همین نکته صادق بود (P=۰/۶۹). در مورد سطح سرمی ویتامین D₃ بیشترین تأثیر در گروه سوم مشاهده شد و این اختلاف با گروه‌های دیگر از نظر آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۱). از آنجایی که در این مطالعه بیشترین میزان کاهش در آلکالن فسفاتاز در گروه اول دیده شد، لذا می‌شود گفت که تجویز یک قرص ویتامین D₃ خوراکی برای اصلاح کمبود ویتامین D₃ کافی است. مقایسه‌ی مدت زمانی که بیماران در معرض تابش مستقیم آفتاب قرار گرفته بودند، نشان داد این مدت در سه گروه مختلف، تفاوت چندانی نداشت (P= ۰/۵). میزان مصرف ماهی (P=۰/۹۸۵)، میزان مصرف شیر (P= ۰/۲۸۳)، میزان مصرف ماست (P= ۰/۳۸) و میزان مصرف تخم مرغ (P=۰/۷۸۶)، هم

25OHD بین ۴۰۰ IU تا ۴۰۰۰ IU در روز متغیر بود (۱۴). در مطالعه‌ی پدرا هم یک ماه پس از تجویز ۱۲۰۰۰۰ واحد ویتامین D سطح 25OH D₃ بیماران به طور معناداری نسبت به گروه شاهد افزایش یافت (۱۸).

نتیجه‌گیری

کمبود ویتامین D در ایران شایع است (۱۹). هدف این مطالعه بررسی کمبود این ویتامین نبود، چه این کمبود از قبل بوده یا بعداً ایجاد شده است. از این بررسی می‌توان چنین نتیجه گرفت که برای آن‌که در سطح سرمی فسفاتاز قلیایی، کلسیم و فسفات بهبودی ایجاد شود، تجویز یک قرص ویتامین D₃ با تجویز دو یا سه قرص از آن، تفاوتی ندارد. کاهش سطح سرمی ویتامین D₃ به دنبال مصرف طولانی مدت داروهای ضد صرع و افزایش آن به دنبال مصرف مکمل‌های ویتامین D، بیان‌گر آن است که می‌توان از این روش برای پیشگیری از عوارض زیان‌آور اسکلتی این داروها بهره برد. دوز پیشنهادی در این مطالعه دادن یک قرص ویتامین D₃ ۵۰۰۰ واحدی است. همچنین پیشنهاد می‌شود که ویتامین D₃ مکمل به بیماران دریافت‌کننده‌ی داروهای آنتی‌اپی‌لپتیک (بدون توجه به وضعیت تغذیه‌ای، جنسیت بیمار، میزان دریافت اشعه‌ی آفتاب و یا طول مدت مصرف دارو) تجویز گردد و یا حداقل سطح سرمی ویتامین D₃ و ALP بیماران دریافت‌کننده‌ی این داروها به صورت دوره‌ای تعیین و سپس در مورد تجویز مکمل اقدام گردد. بهتر است که در مطالعه‌ی شاهددار، تأثیر داروهای مختلف ضد صرع با هم مقایسه شوند. در این مطالعه امکان استفاده از گروه شاهد میسر نشد. از دیگر محدودیت‌های انجام پروژه محدودیت زمانی طرح بود، توصیه می‌شود چنین مطالعاتی در مقیاس بزرگ‌تر و مدت زمان طولانی‌تر انجام شود.

شاهد انتخاب کردند. در این پژوهش تفاوت قابل توجهی بین دو گروه از نظر سطح سرمی ویتامین D₃ و کلسیم و آلکالین فسفاتاز مشاهده شد. در ۱۰ درصد، سطح سرمی ویتامین D₃ کمتر از حد نرمال بود، که با مطالعه‌ی ما همخوانی دارد. ولی بین طول مدت مصرف دارو و سطح سرمی ویتامین D₃ رابطه‌ی معکوس مشاهده گردید که این یافته با مطالعه‌ی ما همخوانی ندارد (۱۳) (جدول ۳).

نتایج مطالعه‌ی ما نشان می‌دهد بین مصرف یک قرص ویتامین D₃ ۵۰۰۰ هزار واحدی با مصرف دو قرص از آن، برای تاثیر مثبت روی سطح سرمی Vit D₃، تفاوت آماری وجود نداشت. ولی اگر سه قرص ویتامین D₃ مصرف شود، سطح سرمی Vit D₃ افزایش قابل توجهی خواهد داشت (P < ۰/۰۰۰۱). دوز ویتامین D مکمل مورد نیاز، در مطالعه‌ی کولینز در ایرلند به طور متوسط ۲۴۰۰ واحد در روز بود (۱۴). در مطالعه‌ی ما نیز بیشترین افزایش سطح سرمی ویتامین D₃ در گروه سوم مشاهده گردید، که دوز مورد نیاز مکمل در این مطالعه هم تقریباً همین مقدار در روز بود (۱۵۰ هزار واحد در دو ماه یا ۲۵۰۰ واحد در روز). همان دوز ۴۰۰۰ واحد در روز را پیشنهاد می‌کند (۱۵). این در حالی است که در مطالعه‌ی T Jellsen حتی دوز ۴۰۰۰ واحد در روز هم بر پارامترهای بیوشیمیایی مرتبط با متابولیسم استخوان در این بیماران تأثیری نداشته است (۱۶). نتایج مطالعه‌ی هوکا و همکارانش که بر روی ۹ بیمار مبتلا به صرع صورت گرفت، نشان داد که تجویز ویتامین D₂ با دوز ۲۰۰۰ واحد در روز با افزایش سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی کله‌کلسیفرول و ۲۴ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D همراه بود (۱۷). در یک مطالعه آینده‌نگر که در کشور ایرلند به منظور تعیین دوز ویتامین D₃ مورد نیاز برای حفظ سطح سرمی طبیعی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D (25OHD) بیماران مبتلا به صرع صورت گرفت، ۳۲ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که دوز ویتامین D₃ مورد نیاز برای دستیابی به سطح طبیعی

تقدیر و تشکر

مقاله‌ی حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت محترم

پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان بود. نگارندگان
بدینوسیله، مراتب تشکر خود را اعلام می‌دارند.

References

- 1- Wallace SJ, Epilepsy in children. London: chapman & hall Medical; 1996.
- 2- Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, et al. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and desorption in patient on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 631-7.
- 3- Sato Y, Kondo I, Ishida S, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology.* 2001; 57: 445-9.
- 4- Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Dermirjian S, Sawaya R, El-Itajj, Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology.* 2002; 58: 1348-53.
- 5- Ecevit C, Aydogan A, Kavakli T, Altinoz S. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr neurol.* 2004; 31: 279-82.
- 6- Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH. Bone density and antiepileptic drugs: a case controlled study. *Seizure.* 1999; 8: 339-42.
- 7- Kafali G, Erselcan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. *Clin Pediatr.* 1999; 38: 93-8.
- 8- Filardis S, Guerreiro CAM, Magna LA, Marques Neto JF. Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. *Arg neuropsychiatr.* 2000; 58: 616-20 .
- 9- Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and post pubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia.* 2002; 43: 1488-92.
- 10- Davie MW, Embereson CE, Lawson DE, et al. Low plasma 25-hydroxyvitamin D and serum calcium levels in institutionalized epileptic subjects: associated risk factors , consequences and response to treatment with vitamin D. *Q J Med.* 1983; 52: 79-91.
- 11- Pack AM , Morrell MJ .Epilepsy and bone health in adults . *Epilepsy and behavior .*2004; 5: S24-S29.
- 12- Ashrefi MR, Dehdar F, Rabbani A, et al. Antiepileptic drugs effects on bone metabolism. *Iran J Pediatr.* 2005; 54: 347-52.
- 13- Shiva S, Barzegar M. Antiepileptic drugs effects on vitamin D status in epileptic children. *Iran J Pediatr.* 2008; 60: 167-72.
- 14- 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

phosphates in patients at risk of developing antiepileptic drug- induced osteomalacia. *Q J Med.* 1991; 78: 113-22.

15- Haan TJ, Halstead LR. Anticonvulsant drug-induced osteomalacia: alterations in mineral metabolism and response to vitamin D₃ administration. *Calcif Tissue Int.* 1979; 27: 13-8.

16- Tjellesen, Gotfredsen A, Christiansen C. Effect of vitamin D₂ and D₃ on bone- mineral content in carbamazepine-treated epileptic patient. *Acta neurol scand.* 1983; 68: 424-8.

17- Hoikka V, Savolainen K, Karjalainen P, Alhava EM, Sivenius J. Treatment of

osteomalacia in institutionalized epileptic patients on long – term anticonvulsant therapy. *Ann Clin Res.* 1982; 14: 72-5

18- Pedera JD, Canal ML, Carvajal J, et al. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. *Eur J Clin Invest.* 2000; 30: 895-9.

19- kazemi A, Sharifi F, Jafari N, Mousavinasab N. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *J Womens Health (Larchmt).* 2009; 18: 835-9.

The Effect of High Dose Vitamin D3 on the Level of Serum Alkaline Phosphatase, Calcium, Phosphor and Vitamin D₃ in Children Older than 3 Years Old Who Were Receiving Phenobarbital

Kazemi SAN¹, Bordbar M², Amirmoghaddami HR³, Mousavinasab N⁴

¹Metabolic Diseases Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

²Imam Hassan Mojtaba Hospital, Fuman, Iran

³Vali-e-asr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

⁴Dept. of Social Medicine, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Corresponding Author: Kazemi SAN, Metabolic Diseases Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

E-mail: san_kazemi@yahoo.com

Received: 10 Oct 2009 **Accepted:** 10 May 2010

Background and Objective: Chronic use of antiepileptic drugs may influence the bones and their mineral metabolism due to deficiency of vitamin D₃. In this study we investigated the effect of high dose vitamin D₃ on bones and their mineral metabolism.

Materials and Methods: Fifty six children older than 3 years old who were affected by epilepsy and had taken the antiepileptic drugs at least for 6 months were included in the study. Levels of alkaline phosphatase (ALP), calcium, phosphorus and vitamin D₃ was measured. The patients were divided into three groups; one group was provided with 1peril of 50000 units of vitamin D and the other two groups took 2 and 3 perils of vitamin D. Two months after prescription, serum level of the above parameters were measured and compared with the results before vitamin D prescription.

Results: After prescription of vitamin D₃, decrease of ALP ($p<0/001$), increase of calcium ($p=0/01$) and increase level of vitamin D₃ in serum ($p<0/001$) was observed. The highest increase in the serum level of vitamin D₃ was observed in the group which had received 3 perils of vitamin D ($p<0/0001$).

Conclusion: Decrease in the serum level of vitamin D₃ following long term use of antiepileptic drugs and its increase as a result of vitamin D supplementation suggests that this method of therapy can prevent the skeletal abnormalities due to side effects of these drugs.

Keywords: Epilepsy, Phenobarbital, Vitamin D₃