



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الصيدلة

قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية

دراسة انتشار التأثيرات الضائرة للأدوية المضادة للصرع

على الكثافة المعدنية للعظام عند مرضى الصرع

Prevalence of Adverse Effects

of Antiepileptic Drugs on Bone Mineral Density

in Epileptic Patients

أطروحة قُدمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في

الصيدلة السريرية وصيدلة المشافي

إعداد: علا محمد سامر البغدادي

مشاركة

م.د ياسر صالح

إشراف

أ.م.د لمى يوسف

(2016/1437)

قائمة المحتويات

5.....	List of Tables	قائمة الجداول
6.....	List of Figures	قائمة الأشكال
8.....	List of Abbreviations	قائمة الاختصارات
10.....		تمهيد حول علاقة الصرع بصحة العظام
12.....	Epilepsy	1- الصرع
12.....	1-1	تعريف
12.....	2-1	الوبائيات
12.....	1-2-1	الانتشار
13.....	2-2-1	الوقوع/الحدوث
13.....	3-1	السبببات
14.....	4-1	الفيزيولوجيا المرضية للصرع
15.....	5-1	تصنيف نوب الصرع
18.....	6-1	تشخيص الصرع
19.....	7-1	علاج الصرع
19.....	1-7-1	المبادئ الأساسية للعلاج
21.....	2-7-1	الأدوية المضادة للصرع
23.....	3-7-1	تصنيف الأدوية المضادة للصرع
24.....	Bone	2- العظم
24.....	1-2	مقدمة
24.....	2-2	أنماط العظم
26.....	3-2	تركيب العظم
26.....	1-3-2	المحتوى المعدني
26.....	2-3-2	المطرس العضوي
28.....	4-2	صياغة العظم وإعادة صياغته
30.....	5-2	المنظّمات الموضوعية لإعادة صياغة العظم
33.....	6-2	المنظّمات الجهازية لإعادة صياغة العظم
35.....	1-6-2	الهرمون الدرقي (PTH)
36.....	2-6-2	الكالسيتريول 1,25(OH) ₂ D
37.....	3-6-2	الكالسيتونين
37.....	4-6-2	الهرمونات الجنسية
38.....	5-6-2	هرمون النمو (GH)
38.....	6-6-2	هرمون الدرقية

38.....	7-6-2 الكورتيزول
38.....	7-2 الفيزيولوجيا المرضية لإعادة صياغة العظم
40.....	3- تخلخل العظام Osteoporosis
40.....	1-3 التعريف والوبائيات
42.....	2-3 الفيزيولوجيا المرضية
42.....	3-3 تصنيف تخلخل العظام
44.....	4-3 عوامل الاختطار المؤهبة للإصابة بتخلخل العظام
46.....	5-3 تشخيص تخلخل العظام
47.....	1-5-3 دواعي قياس BMD لتشخيص تخلخل العظام:
48.....	6-3 معالجة تخلخل العظام
48.....	1-6-3 المعالجات غير الدوائية
48.....	2-6-3 المعالجات الدوائية
49.....	4- الصرع وصحة العظام Epilepsy and Bone Health
49.....	1-4 مقدمة
50.....	2-4 تأثير الأدوية المضادة للصرع على صحة العظام
51.....	1-2-4 تأثير الأدوية القديمة (التقليدية) المضادة للصرع على العظام
52.....	2-2-4 تأثير الأدوية الحديثة المضادة للصرع على العظام
53.....	3-4 الفالبروات Valproate (VPA)
53.....	1-3-4 لمحة عن الفالبروات
55.....	2-3-4 تأثير الفالبروات على صحة العظام
56.....	4-4 اللاموتريجين Lamotrigine (LTG)
56.....	1-4-4 لمحة عن اللاموتريجين
58.....	2-4-4 تأثير اللاموتريجين على صحة العظام
58.....	5-4 الدلائل الإرشادية للوقاية من خسارة العظم المحدثة بالأدوية المضادة للصرع
59.....	1-5-4 الفحص الجموعي/المسح
59.....	2-5-4 الوقاية
60.....	3-5-4 العلاج
62.....	5- أهداف البحث Aims of Study
63.....	6- المواد والطرائق
63.....	1-6 تصميم الدراسة
63.....	2-6 مجموعة مرضى الصرع
64.....	3-6 مجموعة الأصحاء (المجموعة الشاهدة)
64.....	4-6 قياس الكثافة المعدنية للعظم BMD

65	5-6 المقاييس الكيمائية الحيوية
67	6-6 الاختبارات الإحصائية المطبقة
68	7- النتائج Results
68	1-7 خصائص أفراد جمهورتي الدراسة
68	1-1-7 مجموعة مرضى الصرع
69	2-1-7 مجموعة الأصحاء
72	2-7 نتائج قياسات الكثافة المعدنية للعظام
73	1-2-7 نسب انتشار انخفاض الكثافة العظمية في عينة البحث
76	2-2-7 قياسات الكثافة العظمية لمرضى الصرع المعالجين باللاموتريجين بالمقارنة مع الأصحاء
78	3-2-7 قياسات الكثافة العظمية لمرضى الصرع المعالجين بالفالبروات بالمقارنة مع الأصحاء
82	3-7 نتائج المقاييس المخبرية
82	1-3-7 فيتامين D
87	2-3-7 بقية المقاييس المخبرية
88	4-7 علاقات الارتباط البيئية للمتغيرات المدروسة
91	5-7 تأثير عوامل الاختطار المختلفة على الكثافة المعدنية للعظام لدى مرضى الصرع المعالجين بـ VPA
92	1-5-7 تأثير مدة تناول الفالبروات
93	2-5-7 تأثير الجنس
93	3-5-7 تأثير BMI
93	4-5-7 تأثير مستويات فيتامين D
95	5-5-7 تأثير العمر
95	6-5-7 تأثير عوامل الاختطار الأخرى على الكثافة المعدنية للعظام لدى المرضى المعالجين بـ VPA
97	7-5-7 تأثير تضايف عوامل الاختطار على قيم BMD و Z-score في مجموعة المرضى المعالجين بـ VPA
98	6-7 الكسور لدى مرضى الصرع في الدراسة
100	7-7 واقع الممارسات السريرية للوقاية من الاضطرابات العظمية لدى مرضى الصرع في الدراسة
100	8- المناقشة وتفسير النتائج Discussion
102	1-8 مجموعة مرضى الصرع المعالجة باللاموتريجين
104	2-8 مجموعة مرضى الصرع المعالجة بالفالبروات
106	3-8 الآلية المقترحة لتأثير VPA على صحة العظام
109	4-8 مستويات فيتامين D لدى المجموعات المدروسة
111	5-8 الكسور لدى مرضى الصرع في الدراسة
111	6-8 الالتزام بالدلائل الإرشادية للوقاية من خسارة العظم المحدثه بالأدوية المضادة للصرع وعلاجها
112	9- الاستنتاجات Conclusions

113	Suggestions and Recommendations	المقترحات والتوصيات	-10
114		الملخص	-11
115	Abstract		-12
116	References	المراجع	-13
126	Appendices	الملحقات	-14

قائمة الجداول List of Tables

- الجدول 1. استطببات الأدوية المضادة للصرع الأشيع استخداماً وآليات تأثيرها 22
- الجدول 2. تصنيف AEDs بحسب تأثيرها على إنزيمات السييتوكروم الكبدية P450 23
- الجدول 3. بروتينات مطرس العظم 27
- الجدول 4. الهرمونات الجهازية المنظمة للعظام..... 34
- الجدول 5. الأدوية المرتبطة بإحداث تخلخل عظام ثانوي..... 45
- الجدول 6. معايير صحة العظام بحسب WHO 47
- الجدول 7. توصيف خصائص أفراد الدراسة 71
- الجدول 8. توصيف خصائص أفراد مجموعتي مرضى الصرع الفرعيتين (الفالبروات واللاموتريجين)..... 72
- الجدول 9 . قياسات الكثافة العظمية لأفراد الدراسة..... 73
- الجدول 10 . قياسات الكثافة العظمية لمجموعي مرضى الصرع المعالجين بـ LTG والأصحاء 76
- الجدول 11 . قياسات الكثافة العظمية لمجموعي مرضى الصرع المعالجين بـ VPA والأصحاء 78
- الجدول 12. انتشار انخفاض الكثافة العظمية في مجموعتي مرضى الصرع الفرعيتين ومجموعة الأصحاء 81
- الجدول 13. قياسات المعالم المخبرية لأفراد الدراسة..... 83
- الجدول 14. نسب انتشار الحالات المرضية المدروسة لدى مجموعات الدراسة 87
- الجدول 15. قيم معامل الارتباط بيرسون بين كافة المعالم المدروسة لكل من مجموعة الأصحاء ومجموعي مرضى الصرع..... 89
- الجدول 16. علاقات ارتباط مدة تناول VPA مع المتغيرات المخبرية والشعاعية في مجموعة المرضى المعالجين بـ VPA..... 92
- الجدول 17. انتشار انخفاض الكثافة العظمية في مجموعة المرضى المعالجين بـ VPA وفقاً لبعض عوامل الاختطار..... 96
- الجدول 18. الكسور التي تعرّض لها مرضى الصرع 99

قائمة الأشكال List of Figures

- الشكل 1. مقطع نصفى جبهى طولانى للجزء العلوى من عظم الفخذ 25
- الشكل 2. عمليتا صياغة العظم وإعادة صياغته 30
- الشكل 3. تطور طلائع الناقضات إلى ناقضات عظم وظيفية 31
- الشكل 4. ترابط عمليتي ارتشاف العظم وتشكله 32
- الشكل 5. تنظيم مستويات الكالسيوم في سوائل الجسم 34
- الشكل 6. آلية عمل PTH في إعادة الكالسيوم إلى مستواه الطبيعى في حال انخفاضه 35
- الشكل 7. استقلاب فيتامين D إلى شكله الفاعل 37
- الشكل 8. صورة مجهرية لعظم إسفنجى طبيعى مقابل عظم مصاب بالتخلخل 40
- الشكل 9. العوامل المقاومة لاختطار الكسور 45
- الشكل 10. الصيغة الكيميائية للفالبروات 53
- الشكل 11. الصيغة الكيميائية للاموتريجين 56
- الشكل 12. مخطط انسيابي لمجريات انتقاء جمهرة مرضى الدراسة 69
- الشكل 13. مقارنة انتشار انخفاض الكثافة العظمية ($Z\text{-score} \leq -2$) في منطقة الفقرات القطنية (A) وعنق الفخذ (B) بين الأصحاء وكامل مرضى الصرع 74
- الشكل 14. مقارنة قيم الـ BMD بين منطقتي الفقرات القطنية وعنق الفخذ في مجموعة الأصحاء (A) ومجموعة مرضى الصرع (B) 75
- الشكل 15. مقارنة انتشار انخفاض الكثافة العظمية ($Z\text{-score} \leq -2$) في منطقة الفقرات القطنية (A) وعنق الفخذ (B) بين الأصحاء والمعالجين بـ LTG 77
- الشكل 16. مقارنة انتشار انخفاض الكثافة العظمية ($Z\text{-score} \leq -2$) في منطقة الفقرات القطنية (A) وعنق الفخذ (B) بين الأصحاء والمعالجين بـ VPA 79
- الشكل 17. مقارنة متوسطات BMD في منطقتي الفقرات القطنية وعنق الفخذ لدى الذكور (على اليمين) والإناث (على اليسار) في مجموعتي VPA (A و C) والأصحاء (B و D) 80
- الشكل 18. مقارنة انتشار انخفاض الكثافة العظمية بين الذكور والإناث في منطقتي الفقرات القطنية (على اليمين) وعنق الفخذ (على اليسار) وذلك في مجموعة VPA (A و D) ومجموعة LTG (B و E) ومجموعة الأصحاء (C و F) 82
- الشكل 19. النسب المئوية لانتشار عوز فيتامين D ونقصه لدى مجموعات الدراسة 84
- الشكل 20. مقارنة مستويات فيتامين D بين الذكور والإناث في مجموعة VPA ومجموعة LTG ومجموعة الأصحاء 85

- الشكل 21. مقارنة قيم التراكيز المصلية لفيتامين D (A) ومتوسط BMD في منطقة عنق الفخذ (B) بين المجموعات الفرعية الثلاث لجمهرة مرضى الصرع مصنفين حسب مدة تعرضهم لأشعة الشمس يومياً..... 86
- الشكل 22. علاقة الارتباط بين PTH وفيتامين D في مجموعة الأصحاء (A) ومجموعة VPA (B) 90
- الشكل 23. علاقة الارتباط بين الكالسيوم وفيتامين D (A) وبين الكالسيوم وPTH (B) في مجموعة المرضى المعالجين بـ VPA 91
- الشكل 24. مقارنة قيم التراكيز المصلية لفيتامين D ومتوسط BMD في منطقة عنق الفخذ بين المجموعات الفرعية الثلاث لجمهرة مرضى الصرع المعالجين بـ VPA مصنفين حسب مدة تعرضهم لأشعة الشمس يومياً 94
- الشكل 25. تأثير تضايف عوامل الاختطار على متوسط قيم BMD (A) و Z-score (B) في مناطق القياس الثلاث لدى المرضى المعالجين بـ VPA 98

قائمة الاختصارات List of Abbreviations

25 هيدروكسي فيتامين D	25 hydroxy vitamin D	25OHD
الأدوية المضادة للصرع	Anti-epileptic drugs	AEDs
الفسفاتاز القلوية	Alkaline phosphatase	ALP
الكثافة المعدنية للعظام	Bone mineral density	BMD
منسب كتلة الجسم	Body mass index	BMI
البروتينات المخلفة العظمية	Bone morphogenic proteins	BMPs
التصوير المقطعي المحوسب	Computerized tomography	CT
الأشعة السينية مضاعفة الطاقة	Dual energy X-ray absorptiometry	DXA
مقايصة مناعية بالمعان الكيمياء الكهربية	Electrochemiluminescence immunoassay	ECLIA
مخطط كهربية الدماغ	Electroencephalogram	EEG
أدوية مضادة للصرع مُحرضة لإنزيمات السيتوكروم	Enzyme inducing antiepileptic drug	EI-AEDs
الأدوية المحرضة للإنزيمات	Enzyme-inducing drugs	EIs
عامل نمو الأرومة الليفية	Fibroblast growth factor	FGF
الغاما أمينو حمض البوتيريك	Gamma Amino Butyric Acid	GABA
إنزيم ناقلة الغاما-غلوتاميل	Gamma-glutamyl transferase	GGT
هرمون النمو	Growth Factor	GH
العامل المنبه لمستعمرات البلاعم والمحبيات	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	GM-CSF
النوب المقوية الرمعية	Generalized tonic clonic seizures	GTC
الهيدروكسي أباتيت	Hydroxy apatite	HA
المعالجة الهرمونية المعاوضة	Hormone Replacement Therapy	HRT
عامل النمو الشبيه بالأنسولين	Insulin-Like Growth Factor	IGF-1
الإنترلوكينات	Interleukins	IL
الرابطة العالمية المناهضة للصرع	The International League Against Epilepsy	ILAE
الجمعية الدولية لقياس الكثافة السريري	The International Society for Clinical Densitometry	ISCD
اللاموتريجين	Lamotrigine	LTG
العامل المنبه لمستعمرات	Macrophage colony-	M-CSF

البلاعم	stimulating factor	
الوكالة التنظيمية للأدوية ومنتجات الرعاية الصحية البريطانية	the UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	MHRA
التصوير بالرنين المغناطيسي	Magnetic resonance imaging	MRI
أدوية مضادة للصرع غير مُحَرَّضَة لإنزيمات السيٹوكروم	Non-enzyme inducing antiepileptic drugs	NEI-AEDs
الأوستيوبروتيجرين	Osteoprotegerin	OPG
عامل النمو المشتق من الصفائح	Platelet-derived growth factor	PDGF
الزيجان الإنتيابي مزيل الاستقطاب	Paroxysmal depolarization shift	PDS
الهرمون الدرقي	Parathyroid Hormone	PTH
المفعّل المستقبلّي للعامل النووي	Receptor	RANK
لجين المفعّل المستقبلّي للعامل النووي	RANK ligand	RANKL
الاختطار النسبي	Relative risk	RR
الانحراف المعياري	Standard deviation	SD
المحوّرات الانتقائيّة لمستقبلات الإستروجين	Selective Estrogen Receptor Modulators	SERMs
الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية	Sex hormone-binding globulin	SHBG
الموت المفاجئ غير المتوقع لدى مرضى الصرع	Unexpected death in epilepsy	SUDEP
عامل النمو الاستحالي	Transforming growth factor- β	TGF- β
عامل النخر الورمي	Tumor necrosis factor	TNF
ناقلة غلوكورونوسيلترانسفيراز فسفات البيوردين	UDP-glucuronosyltransferase	UGT
الفالبروات	Valproate	VPA
منظمة الصحة العالمية	World health organization	WHO

تمهيد حول علاقة الصرع بصحة العظام

تبيّن الإحصائيات الطبية أنّ مرضى الصرع أكثر عرضة للكسور بضعفين إلى ستة أضعافٍ مقارنةً بأقرانهم الأصحاء المماثلين لهم جنساً وعمراً، وأن نوب الصرع هي مصدر الكسور في نسبة تقارب الـ 40% من الحالات. تؤدي بعض أنواع النوب إلى تطبيق إجهاد على العظام، إضافةً إلى تأثير السقوط والحوادث التي قد تقع أثناء النوب خاصةً أثناء قيادة المرضى للمركبات أو عند تواجدهم في أماكن مرتفعة أو خطيرة، نظراً لضعف ارتكاسات الحماية لديهم أثناء النوبة. تشمل الأسباب الأخرى لزيادة معدلات الكسور زيادة احتمالية وجود أمراض عصبية مرافقة للصرع كالشلل الدماغى، والتأثيرات العصبية غير المرغوبة للأدوية المضادة للصرع (AEDs) anti-epileptic drugs مثل الرّنج والنّعاس والدّوار والرّعاش وضعف التنسيق. كما تعدّ الاضطرابات النفسية أحد اختلاطات مرض الصرع وخاصةً المستعصي منه على العلاج، وهذا ما قد يفسّر إهمال المريض لغذائه وابتعاده عن النشاط الرياضي وتجنّبه التعرض للشمس مما يسهم في تردي صحة العظم.

كما ربطت العديد من الدراسات بين الـ AEDs وأدواء العظم الاستقلابية؛ إذ يعاني مرضى الصرع المعالجون بـ AEDs من اختطارٍ متزايدٍ لحدوث قلة العظم وتخلخل العظم ونقص جودة العظم وزيادة احتمال حصول الكسور عند السقوط.

وبناءً على ما سبق، فقد صمّمت هذه الدراسة بهدف تقييم انتشار التأثيرات العظمية غير المرغوبة لدوائين من مضادات الصرع شائعي الوصف في عيادات العصبية في سورية (الفالبروات واللاموتريجين) واللذين لم تتوصّل الدراسات التي تناولت تأثيرهما على صحة العظام إلى نتائج حاسمة حتى الآن، وذلك في عينة من مرضى الصرع المراجعين لعدد من العيادات العصبية الخاصة. إضافةً إلى تحري واقع الممارسات السريرية الحالية في تدبير الاضطرابات العظمية لدى مرضى الصرع وقائياً وعلاجياً ومدى انسجامها مع التوصيات الحديثة.

المقدّمة النظرية

1- الصرع Epilepsy

1-1 تعريف

يُعرّف الصرع epilepsy بناءً على ما أقرته الرابطة العالمية المناهضة للصرع The International League Against Epilepsy (ILAE) (1) بأنه اضطراب في الدماغ يتظاهر بقابلية مستمرة لحدوث نوب صرعية وبعواقب بيولوجية عصبية ومعرفية وسيكولوجية واجتماعية.

ويُنظر إلى نوبة الصرع epileptic seizure على أنها تظاهر لأعراض و/أو علامات عابرة بسبب فعالية عصبونية شاذة متزامنة/متواقة synchronous أو مفرطة في الدماغ.

2-1 الوبائيات

1-2-1 الانتشار Prevalence

يعدّ الصرع أحد أكثر الاضطرابات الدماغية الخطرة شيوعاً، إذ يُقدّر وجود ما يقارب 50 مليون مصاباً بالصرع في أنحاء العالم، وما يفوق الـ 700 ألف مصابٍ في الوطن العربي (2,3). غير أن تقدير الانتشار في الوطن العربي قد يفتقر إلى الدقة نظراً لقلة الدراسات المجراة، ولجوء بعض المصابين إلى المقاربات الروحية بدلاً من التماس الرعاية الصحية لاعتقادهم أن سبب الصرع هو مسّ شيطاني، إضافةً إلى الحرج الاجتماعي الذي يعانيه مرضى الصرع وصولاً إلى ما يعرف بمصطلح "الوصمة stigma" الأمر الذي يمكن أن يصل إلى حدّ الإنكار والتسترّ على الإصابة خاصة لدى الإناث لتأثير ذلك على مستقبلهنّ الاجتماعي (3).

ورغم عدم وجود شروط عمرية أو جنسية أو عرقية أو جغرافية أو اجتماعية تحكم انتشار الصرع إلا أنّ نسب الانتشار (مقاسة بمتوسط عدد الإصابات لكل 1000 شخص) تختلف باختلاف المناطق في العالم، وتشير التقديرات إلى أنّ نسب الانتشار تتراوح بين 7.99 في البلدان المتقدمة developed countries و9.5 في البلدان النامية developing countries (4). ونظراً لكون سورية إحدى دول منطقة الشرق الأوسط، فإنّ انتشار الصرع فيها بحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية world health organization (WHO) قد يصل إلى 9.4. وبناءً على الاختلافات في توزيع السكان عالمياً، يُعتقد أنّ الغالبية العظمى (80%) من مرضى الصرع ينتشرون في البلدان النامية (2).

2-2-1 Incidence الوقوع/الحدوث

تُسجَل 70-40 حالة صرع جديدة لكل 100000 شخص كل عام في البلدان المتقدمة، في حين تتضاعف هذه النسبة في البلدان النامية (2). تحدث 50% من الحالات على الأقل خلال مرحلة الطفولة والمراهقة، ويزداد الوقوع أيضاً لدى المسنين (2-4).

يُصاب شخص من بين كل ثلاثة أشخاص بنوبةٍ تاليةٍ لنوبةٍ أولى غير مبررة خلال الخمس سنوات التالية لها (4)، مع العلم أن 10% من الأشخاص حول العالم قد يعانون من نوبة واحدة غير مبررة خلال مراحل حياتهم المختلفة (2).

3-1 Etiology السببيات

يصنّف الصرع بشكل عام من حيث السببيات إلى نمطين: أولهما الصرع الأولي (مجهول السبب idiopathic) وهو النمط الأكثر شيوعاً، حيث يُعزى له 6 من أصل كل 10 حالات مشخصة بالصرع، وغالباً ما يكون للوراثة دور مؤهب للإصابة به، ولا يكون هذا النمط مصحوباً بتغيرات بنيوية واضحة في الدماغ (2،5). وثانيهما الصرع المسبب بحدوث أذية دماغية ويسمى عندها الصرع الثانوي (أو الأعراضية symptomatic)، ومن مسببات الصرع الثانوي نذكر:

- رضح الرأس head trauma
- السكتة/النشبة stroke (النزفية، والإقفارية)
- الأورام الدماغية
- الشذوذات الوعائية في الدماغ
- الحمى والعدوى infection (مثل التهاب السحايا، التهاب الدماغ، خراج الدماغ)
- التأهب الوراثي (بيلة الفينيل كيتون، التصلب الحدبي tuberous sclerosis)
- نقص أو عوز الأكسجين anoxia
- أذيات الولادة (نقص الأكسجين الدماغية، الرضح أثناء الولادة، حوادث تنافر دم الأم مع دم الجنين، النزوف)
- فرط التهوية

- اضطرابات استقلابية مؤهبة لحدوث النوب نذكر منها الحماض، الاضطرابات الأيونية كانهخفاض كالسيوم الدم وانخفاض غلوكوز الدم، الانسحاب من الكحول أو الباربيتورات، التجفاف، الانسمام بالماء، التسمم بالزئبق أو الرصاص أو أحادي أكسيد الكربون.
- اضطرابات خارج قحفية قد ترتبط بإحداث النوب مثل بعض الأدوية القلبية والتنفسية والكبدية و الكلوية، والسكري، وارتفاع الضغط (6,7).

ويختلف انتشار المسببات السابقة بحسب الفئة العمرية، حيث تنتج النوب عند الرضع غالباً بسبب أذيات الولادة والعيوب الخلقية والرضح والعدوى، وتنتشر لدى الأطفال حالات الصرع مجهول السبب والنوب المسببة بحمى fever-related. ويلاحظ عند البالغين انتشار النوب المسببة بأفات دماغية كالرضح والأورام والنوب المسببة باضطرابات استقلابية. وأخيراً تُعدّ الاضطرابات الدماغية الوعائية سبباً شائعاً للنوب لدى فئة المسنين (5-7).

يمكن أن يُعزى ارتفاع معدلات الوقوع في كثيرٍ من البلدان النامية إلى عدم وصول الرعاية الصحية إلى المستوى المطلوب، إذ يمكن إنقاص معدلات الوقوع لدى الأطفال مثلاً عن طريق زيادة الاهتمام بالرعاية التوليدية والسيطرة على العدوى (4). في المقابل نجد تناقصاً لوقوع حالات الصرع بين الأطفال في البلدان المتقدمة وزيادتها لدى المسنين، ويعزى ذلك إلى زيادة نسبة المعمرين وبالتالي زيادة اختطار الاضطرابات الدماغية الوعائية المرافقة (4).

4-1 الفيزيولوجيا المرضية للصرع Pathophysiology

على الرغم من اختلاف آليات الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمات الصرع إلا أنها تشترك ببعض الخواص؛ حيث يحدث زوال استقطاب عفوي لمجموعة من العصبونات بسبب اختلال التوازن بين الاستثارة والتثبيط لصالح البدء المفاجئ للاستثارة، وقد ينتشر ذلك إلى عصبونات قريبة أو بعيدة أو يشمل كامل الدماغ (7).

يعتمد النشاط العصبي الطبيعي على أسلوب لا متزامن/لا متواقت nonsynchronized بحيث تُستثار مجموعات من العصبونات وتُثبط بالتالي أثناء انتقال المعلومات عبر المناطق الدماغية المختلفة. تحدث النوب عندما تستثار العصبونات بشكل متزامن/متواقت (في وقتٍ واحد) (5).

تعتمد استثارية الخلايا العصبية على حركة الأيونات عبر قنوات غشائية خاصة معتمدة على الفولطاج $voltage-dependent$ أو مبنية باللجين $ligand-gated$. تُشكل القنوات المبنية بالفولطاج زمرةً من القنوات الأيونية التي تخضع لتغيرات معتمدة على الفولطاج ومؤديةً إلى تبدلات في حالتها من وضعية الفتح إلى الإغلاق وبالعكس، كقنوات Na^+ و k^+ و Ca^{2+} (8).

أما القنوات المبنية باللجين (المستقبلات) فهي معقدات جزيئية $molecular\ complexes$ يمكن لها أن تصبح نفوذةً لبعض الأيونات في حال ارتباط اللجين المناسب مع موقع الارتباط النوعي له على المستقبل، وتختلف هذه القنوات عن بعضها من حيث ألفتها للجائن ونفوذيتها الأيونية الانتقائية (8).

يؤثر تيار الأيونات المارّ عبر تلك القنوات بشكل ملحوظ على كمون الغشاء وعلى استثارية الخلية، ولذا يساهم اضطراب وظيفتها بإحداث النوب (8).

تبدأ النوبة بظاهرة تسمى الزيحان الإنتيابي مزيل الاستقطاب $paroxysmal\ depolarization\ shift$ (PDS)، تنتج عن التيار المزيل للاستقطاب المتولد عند المشابك الاستثنائية والاندفاق التالي للصوديوم والكالسيوم عبر القنوات المبنية بالفولطاج (5).

بدايةً تقوم أيونات Ca^{2+} الداخلة إلى الخلية بفتح جميع قنوات الكاتيون اللانوعية مما يؤدي إلى زوال استقطاب شديد والذي يتوقف لدى فتح قنوات Cl^- و k^+ المفعلة بـ Ca^{2+} . تحدث النوبة في حال إثارة عددٍ كافٍ من العصبونات (9,10).

5-1 تصنيف نوب الصرع

تقوم عصبونات الدماغ بالتحكم بالوظائف الحركية والحسية والتلقائية والنفسية لدى الإنسان وتشارك بعملية الإدراك الشعوري. تعكس التظاهرات السريرية للنوبة الوظائف التي تقوم بها العصبونات الشاذة (7).

يعتمد نمط النوب على موقع النشاط الدماغي الشاذ وطريقة انتشاره إلى الأجزاء المختلفة من الدماغ، ويتم تصنيفها بحسب معطيات سلوكية وفيزيولوجية كهربية (1,5). قد يصاب المريض بأكثر من نمط واحد من النوب (6).

I- النوب الجزئية partial seizures: تسبب هذه النوب أعراضاً بؤرية بسبب تأثيرها على منطقة موضوعية (6). وتُصنّف بحسب تأثيرها على الوعي وفيما إذا انتشرت عبر الطرق الحركية مسببة نوبة معممة إلى:

- النوب الجزئية البسيطة simple partial seizures: لا تسبب غالباً تغييراً في الوعي. قد تتظاهر على شكل أعراض حركية وحسية (مثلاً رؤية ومضات ضوئية، و/أو شمّ روائح، و/أو هلوسة سمعية، و/أو إحساسات ذوقية)، وأعراض مستقلة automatism (التعرق، والتوهج، واتساع حدقة العين، والإحساسات الشرسوفية الغريبة)، وأعراض نفسية (الغضب، والخوف). يستمر هذا النوع من النوب بضع ثوانٍ ويحصل بدون حوادث مؤهبة أو مسبقة (7،6).
- النوب الجزئية المركبة complex partial seizures: قد يحدث اضطراب في الوعي منذ البداية أو تبدأ مشابهةً للنوب الجزئية البسيطة ثم تُتبع باضطراب في الوعي مع سلوك مستقل أو بدون (7). تستمر هذه النوب 1-3 دقائق (6).
- النوب الجزئية مع تعميم ثانوي secondary generalized partial seizures: تبدأ هذه النوب أحادية الجانب في نصف كرة مخية واحدة ثم تنتشر لتصبح ثنائية الجانب، ويحدث اضطراب في الوعي وتظهر أعراض التعمم (7).

II- النوب المعممة generalized seizures: تبدأ بفاعلية سريعة تشمل القشرة المخية بأكملها، أي ثنائية الجانب ومتعددة البؤر، وليست جميع أنواعها اختلاجية (7،6). وتصنف إلى:

- نوب الغياب absence seizures: كانت تعرف سابقاً بالصرع الصغير petit mal. تُعدّ أكثر شيوعاً لدى الأطفال ولكنها قد تصيب البالغين أيضاً. تبدأ عادةً بتغييرٍ وجيزٍ في الوعي وانقطاع مفاجئ للحركة، وتُلاحظ بطرفٍ متكرر للعينين أو دورانها وخلوها من التعبير أو بحركات خفيفة للرأس وتدلي في الشفتين. يحتفظ المريض بوضعيته ويُتم ما كان يُنجزه قبل النوبة. مدة هذا النوع من النوب نموذجياً 1-10 ثوانٍ وإذا لم تعالج بالشكل المناسب قد تتكرر حتى 100 مرة في اليوم مما يؤثر سلباً على الأداء المدرسي. هي نوب غير اختلاجية ولكنها قد تترافق مع فعالية مقوية tonic أو رمعية clonic أو ونائية atonic (5-7).

- النوب العضلية الرمعية myoclonic seizures: عبارة عن نفضات مفاجئة في الجسم أو الأطراف ليس بالإمكان السيطرة عليها، قد تكون مفردة أو متعاقبة، وغالباً ما يبقى الوعي سليماً (7,6).
- النوب الرمعية clonic seizures: تتميز بحركات متكررة وثنائية الجانب ومتناظرة نسبياً (7).
- النوب المقوية tonic seizures: يحدث فيها ازدياد مستمر في توتر العضلات، غالباً ما يسبب انبساطاً أو انقباضاً في وضعية الجسم، وقد تترافق مع بكاء وصياح شديد (7).
- النوب الونائية atonic seizures: وتسمى نوب السقوط drop attack. تتميز بفقدان وجيز ومفاجئ لتوتر العضلات مع اختطار السقوط (7).
- النوب المقوية الرمعية generalized tonic clonic seizures (GTC): كانت تسمى سابقاً الصرع الكبير grand mal. تبدأ نموذجياً بصراخٍ عالٍ مُحَرَّضٌ بمرور سريع لهواء الرنتين عبر الحبال الصوتية، يليه فقدان وعي وسقوط على الأرض وتيبس في الجسم، وهو ما يعرف بالطور المقوي، ليأتي بعده الطور الرَّمعي ويتميز بتشنج العضلات ومن ثم ارتخائها عدة مرات. قد يرافق هذه النوب إلعابٌ مفرطٌ وتعرقٌ غزيرٌ وعضنٌ على اللسان وانفلاتٌ للمصرات وانقطاعٌ للنفس وازرقاقٌ تالٍ. عندما يستعيد المريض وعيه يكون مشوشاً ويتكلم بصعوبة، وقد يشتكى من نعاس وتعب وصداع وآلام عضلية، وقد يغرق في نوم عميق يلي النوبة (7,6).
- الحالة الصرعية status epilepticus: هي نوبات صرعية متتالية قد تحدث في جميع أنواع النوب. تُعدّ الحالة الصرعية المقوية الرمعية الأكثر تهديداً للحياة، حيث تترافق هذه الحالة الإسعافية مع ضائقة تنفسية تؤدي إلى نقص أو عوز في الأكسجين (6).

III- النوب غير المصنفة: وهي النوب التي لا تنطبق عليها سمات النوب السابقة (6).

وهناك أيضاً ما يعرف بمتلازمات الصرع epilepsy syndromes وهي عبارة عن نوب صرعية وأعراض وعلامات تحدث معاً. يعتمد تصنيف هذه المتلازمات على نوع النوبة، ومخطط كهربية الدماغ EEG electroencephalogram، والعمر الذي بدأت عنده

النوبة وهدأت، والقصة المرضية، والمظاهر السريرية، والاستعداد الوراثي، وتفاقم الحالة نتيجة أدوية معينة أو استجابتها لأدوية محددة (8).

6-1 تشخيص الصرع

يقتضي تشخيص الصرع حدوث نوبةٍ واحدةٍ على الأقل مع وجود ما يثبت أن مُسبّب النوبة لا يزال موجوداً (6). أي أن وجود نوبةٍ وحيدة أو نوب متكررة لمحرّض يمكن تجنبه أو تصحيحه كما في حالة الانسحاب من الكحول قد لا يعني بالضرورة الإصابة بالصرع. يُعدّ التوصل إلى تشخيص دقيقٍ أمراً بالغ الأهمية، حيث يوجد العديد من الحالات العصبية وغير العصبية التي قد تُشخّص خطأً على أنها صرع نذكر منها: الغشي syncope، والشقيقة، والنوب غير الصرعية (النوب الكاذبة pseudoseizures)، وفرط التهوية، والاضطرابات الاستقلابية، والدوار (8).

ومن الصعوبات التي تعيق التوصل إلى تشخيص صحيح أيضاً غياب القصة المرضية الكاملة، حيث لا يوجد بديل يُغني عن القصة المرضية المأخوذة من المريض والشاهد الذي رأى الحادثة، والتي تتضمن ما حصل تماماً خلال النوبة ومدتها وكيفية وسرعة عودة المريض لطبيعته بعدها، والاستفسار عن وجود مؤهب لحدوث النوبة (كقلة النوم أو الكرب stress أو القلق أو المشاكل الدوائية) (8).

هناك عدة وسائل تساعد في دعم التشخيص منها:

- مخطط كهربية الدماغ EEG: على الرغم من قدرته على إعطاء توصيف دقيق لنوع النوبة ومكان الأذية البنيوية إلا أنه قد يؤدي في حالات كثيرة إلى تشخيص خاطئ للصرع، فالنوب الجزئية البسيطة مثلاً لا تترافق مع تغيرات واضحة في EEG، بينما تُظهر النوب الجزئية المركبة والمعقدة غالباً تغييرات تشخيصية. كما لا يمكن نفي وجود الصرع في حال كون الـ EEG طبيعياً. يُعدّ video EEG في حال توافره الأقرب لأن يكون المعيار الذهبي لتشخيص الصرع (8).

- التصوير المقطعي المحوسب (CT) computerized tomography والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) magnetic resonance imaging: وكلاهما يفيدان في التحري عن وجود أذية دماغية. وهنا أيضاً هنا فإنّ عدم ثبوت وجود أذية لا ينفي تشخيص الصرع (8).

- المقاييس الدموية: حيث أنها قد تُبيّن أسباباً مستبطنة لحدوث النوب مثل انخفاض غلوكوز الدم والاضطرابات الشاردية (كانخفاض صوديوم وكالسيوم الدم) (6).

7-1 علاج الصرع

يُتخذ قرار البدء بالمعالجة بعد الموازنة والمفاضلة بين المنافع والمخاطر وذلك لكل مريض على حدة. تعدّ المعالجة الدوائية الخط الأول في علاج الصرع، ويستجيب 70-80% من مرضى الصرع للعلاج في حال تلقّيهم للدواء المناسب، ومع ذلك قد يتطلب الأمر عند نسبة من المرضى علاجاً مزمنياً أو مستمراً مدى الحياة (2). وقد يتم اللجوء إلى التدخل الجراحي لإزالة الأذية البُوررية في حال كانت المعالجة الدوائية غير فعالة، أو لإزالة السبب المستبطن كالورم أو الخراج أو الأذية الوعائية (6).

1-7-1 المبادئ الأساسية للعلاج Main Principles of Treatment

يهدف علاج الصرع إلى تحقيق جملة من المحصلات العلاجية التي تتمحور حول تحسين نمط حياة المريض ما أمكن وفق عدة معايير نذكر منها:

- منع تكرار حدوث النوب مع الأخذ بعين الاعتبار عدم رفع جرعة الأدوية المضادة للصرع anti-epileptic drugs (AEDs) إلى درجة تظهر عندها التأثيرات الضائرة غير المحتملة. أو قد يصبح الهدف من العلاج هو إنقاص شدة النوب فقط وليس منع حدوثها كما هو الحال لدى مرضى النوب الحرونة refractory على العلاج، أو منع حدوث تعمم ثانوي لدى مرضى النوب الجزئية البسيطة (8).

- إنقاص معدل الوفيات mortality والمرضاة morbidity المتعلقة بالنوب: إذ تبيّن وجود ارتباط للنوب مع معدل وفيات متزايد بسبب النوب بحدّ ذاتها أو الحوادث التي قد تقع أثناء النوب أو بسبب حادثة الموت المفاجئ غير المتوقع لدى مرضى الصرع sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). وترتبط النوب بزيادة اختطار بعض الإصابات الجسدية كالحروق ورضوح الرأس والكسور (8).

- تدبير الأمراض المرافقة للصرع: قد يترافق الصرع مع أمراض وعائية أو ورمية أو التهابية أو استقلابية قد تكون مسببة له أو ناجمة عنه، ويجب تدبيرها كجزء من خطة علاج المريض،

ومنها الاضطرابات النفسية حيث وجد أن انتشار القلق anxiety لدى مرضى الصرع أعلى مرتين مقارنةً مع الأشخاص غير المصابين بالصرع (11)، وأن نسبة انتشار الاكتئاب والأفكار الانتحارية لدى مرضى الصرع هي 17.4% و25% مقارنةً مع 10.7% و13.3% على الترتيب لدى أشخاص غير مصابين بالصرع. يعزى ذلك إلى التأثيرات الضائرة لكـ AEDs والتقييد الفيزيائي والنفسي الاجتماعي الذي تفرضه النوب (12)، ولايزال مرضى الصرع يعانون من وصمة العار الاجتماعية ومن التحيز والحكم المسبق عليهم أكثر من معاناتهم من مظاهر المرض نفسه حتى في البلدان المتقدمة (8).

- تجنب التأثيرات الضائرة والتأثرات الدوائية لكـ AEDs: من المثبت أن بعض المرضى يعانون من التأثيرات الضائرة للأدوية أكثر من معاناتهم من النوب نفسها. وكمثال على ذلك نذكر تأثير بعض الـ AEDs على استقلاب العظم وإنقاصها للكثافة العظمية وبالتالي زيادتها لاحتمال حدوث الكسور وما يترتب على ذلك من عواقب جسدية ونفسية. (سنفرد لصحة العظام وعلاقتها بمرض الصرع فصلين خاصين).

من الوسائل المتبعة لتجنب التأثيرات الضائرة والتأثرات الدوائية تعديل الجرعة وقياس تراكيز الدواء المصلية. ولا بدّ من تقديم النصح الكامل للمريض فيما يتعلق بحالته المرضية ودوائه وما قد يترتب على ذلك من إجراءات ضرورية كما في حال الزواج والإنجاب، وتجنب العوامل التي من الممكن أن تؤهب لحدوث النوب (8).

يجب مراعاة عدة نقاط أثناء المعالجة الدوائية لمريض الصرع والتي يمكن تلخيصها بما يلي:
يبدأ العلاج بوصف الدواء المُصنّف كخط علاجي أول تبعاً لنوع النوبة المشخصة وعمر المريض وجنسه ويعطى الدواء بدايةً بأقل جرعة فعالة ممكنة، ثم يتم زيادتها تدريجياً حتى التوصل إلى ضبط جيد للنوب أو بدء ظهور التأثيرات الضائرة.

في حال عدم السيطرة على النوب يجب إعادة تقييم التشخيص وإجراء المزيد من التحريات لمعرفة السبب المستبطن، وتغيير الدواء تدريجياً إلى دواء آخر من الخط العلاجي الأول اعتماداً على النوبة المشخصة وزيادة الجرعة وصولاً إلى التأثير المطلوب أو إلى حين بدء ظهور التأثيرات الضائرة. ويتم اللجوء إلى مشاركة الأدوية فقط عند الضرورة (8)، نظراً لتراقق

استعمال المعالجات متعددة الأدوية polypharmacy من الـ AEDs مع تأثيرات ضائرة وعلى الأخص لدى تناولها بجرعات عالية ولمدة طويلة (13).

هناك احتمالية لإيقاف العلاج بعد مرور مدة كافية خالية من النوب، مع الأخذ بعين الاعتبار احتمالية النكس relapse والاختطار الناجم عن ذلك، إضافةً إلى احترام رغبات المريض. يصل احتمال معاودة حدوث النوب خلال سنتين من إيقاف المعالجة إلى 30%، وتتأثر هذه النسبة بعدة عوامل اختطار منها التقدم بالعمر، والإصابة بالنوب الجزئية، والصرع الأعراضى، و الـ EEG غير الطبيعي، وطول أمد المرض، ونوع متلازمة الصرع. وهنا ينبغي على الطبيب المعالج أن يوازن بين فائدة إيقاف الدواء والخطورة الناجمة عن ذلك. يجب أن يتم إيقاف الدواء تدريجياً لأن الإيقاف المفاجئ قد يسبب نوب انسحاب وقد يصل إلى إحداث حالة صرعية (8).

2-7-1 الأدوية المضادة للصرع (AEDs) Anti-epileptic Drugs

تستهدف الأدوية المضادة للصرع هدفين رئيسيين على المستوى الجزيئي هما القنوات الميوبة بالفولطاج والقنوات الميوبة باللجين (5). ويلخص الجدول (1) أهم استطبابات الأدوية المضادة للصرع الأشيع استخداماً وآليات تأثيرها (5:108).

الجدول 1. استطببات الأدوية المضادة للصرع الأشيع استخداماً وآليات تأثيرها

اسم الدواء	الاستطباب الرئيسي	آلية التأثير
الفينيتوين Phenytoin	- النوب المعممة المقوية الرمعية - النوب الجزئية	حصر قنوات Na^+ و Ca^{2+} المبوبة بالفولطاج
الكرbamazيبين Carbamazepine	- النوب المعممة المقوية الرمعية - النوب الجزئية	حصر قنوات Na^+ و Ca^{2+} المبوبة بالفولطاج
الفينوباربيتال Phenobarbital	- النوب المعممة المقوية الرمعية - النوب الجزئية	- تقوية فعل الـ GABA - إنقاص تيارات الـ Ca^{2+} المعتمدة على الفولطاج
الفالبروات Valproate	- النوب المعممة المقوية الرمعية - نوب الغياب - النوب الرمعية العضلية - النوب الجزئية	- زيادة مستويات الـ GABA عن طريق زيادة تخليقه وإنقاص تقويضه - حصر قنوات Ca^{2+} من النوع T - زيادة تعطيل قنوات Na^+
اللاموتريجين Lamotrigine	- النوب المعممة المقوية الرمعية - النوب الجزئية	- إنقاص تحرر الغلوتامات - تثبيط تيارات الـ Ca^{2+} المعتمدة على الفولطاج - حصر قنوات Na^+ المبوبة بالفولطاج
التوبيرامات Topiramate	النوب المعممة المقوية الرمعية	- حصر قنوات Na^+ - تقوية فعل الـ GABA - تثبيط النقل الكيميائي للغلوتامات - تثبيط الأنهيدراز الكربونية
البنزوديازيبينات Benzodiazepines	دواء مساعد لجميع أنواع النوب	تقوية فعل الـ GABA

3-7-1 تصنيف الأدوية المضادة للصرع

تصنف الأدوية المضادة للصرع وفقاً لتأثيرها على إنزيمات السيتوكروم الكبدية P450 إلى أدوية مُحَرِّضَة (EI-AEDs) enzyme inducing antiepileptic drugs وأدوية غير محرّضة لتلك الإنزيمات (NEI-AEDs) non-enzyme inducing antiepileptic drugs (14)، كما هو مبين في الجدول (2).

الجدول 2. تصنيف AEDs بحسب تأثيرها على إنزيمات السيتوكروم الكبدية P450 (14)

الأدوية غير المحرّضة لإنزيمات السيتوكروم الكبدية (NEI-AEDs)	الأدوية المحرّضة لإنزيمات السيتوكروم الكبدية (EI-AEDs)
الفالبروات* valproate	الفينيتوين phenytoin
اللاموتريجين lamotrigine	الكربامازيبين carbamazepine
الليفيتيراسيتام levetiracetam	الفينوباربيتال phenobarbital
الغابابنتين gabapentin	التوبيرامات topiramate
الكلوبازام clobazam، الكلونازيبام clonazepam	البريميديون primidone

* يعد الفالبروات مثبّطاً لتلك الإنزيمات

وتُصنّف AEDs أيضاً في بعض الأحيان إلى أدوية قديمة (تقليدية) وأدوية أكثر جِدّة. يتجلّى الفارق الرئيس بين الأدوية القديمة والأدوية الجديدة المضادة للصرع في ميل الأدوية القديمة لإحداث تأثيرات دوائية ذات أهمية سريرية. بشكل عام تُعدّ AEDs القديمة محرّضات واسعة الطيف لإنزيمات السيتوكروم الكبدية P450، في حين يعدّ الفالبروات (وهو من الأدوية القديمة أيضاً) من الأدوية المُثبّطة (15). معظم التأثيرات بين الأدوية القديمة هي تأثيرات متبادلة، أي أن كل دواء يؤثّر بالآخر، على عكس الأدوية الجديدة التي تُعدّ تأثيراتها محدودة -إن وجدت-

قدّرت إحدى الدراسات متوسط عدد الأدوية الموصوفة لكل مسنّ بـ 6.7 (المجال 0-15). وبما أن قرابة 30% من النوب المشخصة حديثاً تصيب المسنين، فإن إضافة AED قد يكون له تأثير كبير على بقية المعالجات التي يتلقاها المسنّ (15).

يؤدي استخدام EI-AEDs لدى الإناث إلى تغييرات ملحوظة في الهرمونات الجنسية وإلى إنقاص نجاعة موانع الحمل الفموية. ولدى فئة الأطفال والبالغين يسبب استخدام تلك الأدوية اضطرابات

صماوية تشمل خسارةً في العظم وشذوذات في الهرمونات الجنسية والدرقية (15). فهي تؤدي مثلاً إلى زيادة مستويات الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية sex hormone-binding globulin (SHBG)، وبالتالي إلى انخفاض الفاعلية الحيوية للإيستراديول والتستوستيرون (15). يرتبط الفالبروات بزيادة حدوث متلازمة المبيض متعدد الكيسات وفرط الأندروجينية مع اضطرابات حيضية لدى الإناث بسبب تأثيره المثبط واسع الطيف لإنزيمات ناقلة غلوكورونوزيل ثنائي فسفات اليوريدين UDP-glucuronosyltransferase (UGT) المشاركة في استقلاب الأندروجين والإستروجين (يحدث زيادة في التستوستيرون وانخفاض في الإيستراديول) (16). وبالمقابل بيّن Morrell وزملاؤه أن اللاموتريجين والغابانتين (من NEI-AEDs) لا يؤثّران على SHBG أو على الستيرويدات الكظرية أو الجنسية (17).

2- العظم Bone

2-1 مقدمة

يُعدّ الهيكل العظمي عضواً استثنائياً فهو يقوم بوظيفةٍ بنيويةٍ تشمل تأمين حركة الجسم والدعم الميكانيكي وحماية الأحشاء والأعضاء الحيوية كنقي العظام والدماغ، بالإضافة إلى دوره كمخزنٍ لعدة معادن أساسية وحفاظه بالتالي على الاستتباب المعدني (18،19).

2-2 أنماط العظم

تكون أغلب العظام في الجسم ذات بنية مجوّفة. تُسمّى القشرة الخارجية الكثيفة المحيطة بالحيز النقيّ بـ "العظم القشري cortical bone" والذي يشكل 75% من إجمالي كتلة العظم، وتتوزع بداخله ضمن حيز نقي العظم شبكة دقيقة من الصفائح والأعمدة شبيهة بقرص العسل تسمى بـ "العظم التريبيقي trabecular bone" الذي يشكل النسبة المتبقية وقدرها 25% (19،20). وتشكّل العظمونات osteons الوحدة الأساسية في بناء كلا نمطي العظم القشري والتريبيقي (20).

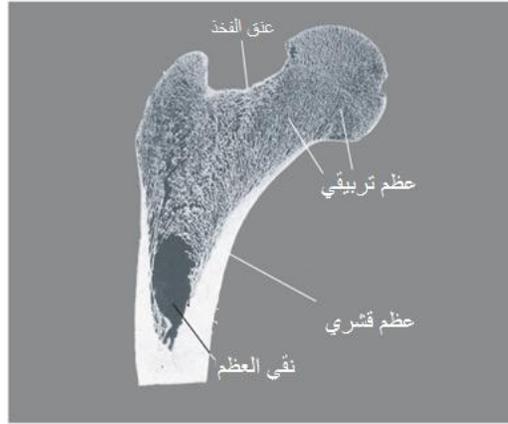
- **العظم القشري**: وهو يُعيّن شكل العظم ويؤمّن القوة والحماية ويُشكّل مرتكزاً للأوتار والعضلات (19). تسمى العظمونات، والتي تأخذ هنا شكلاً أسطوانياً، بالجملة الهارفيسية harversian system وتكون جُدرها مؤلّفة من صفحات متراكزة. ويوجد ما يُقدّر بـ

10×21⁶ عظمون قشري عند البالغ السويّ في مساحةٍ تقارب 3.5 م² تخضع لما يُعرف بإعادة صياغة هارفيسية (20).

تكون مسامية العظم القشري عادةً أقل من 5% ولكن هذا يعتمد على النسبة بين إعادة الصياغة الهارفيسية والعظومات القشرية غير النشطة، حيث أنّ زيادة إعادة الصياغة القشرية يزيد من المسامية وبالتالي يُنقص من كتلة العظم القشري. يعاني كبار السن بشكلٍ طبيعيٍّ من ترقق القشرة وزيادة المسامية القشرية (20).

- **العظم التريبيقي:** تقوم الشبكة التريبيقية بدورين مهمين هما تأمين سطحٍ عظميٍّ واسعٍ للتبادل المعدني، إضافةً إلى الحفاظ على قوة العظم وسلامته، وتتواجد بوفرة في العمود الفقري ونهايات العظام الطويلة، أي في المناطق المُعرّضة لرضح مستمر بسبب الحركة أو ارتكاز الوزن. صُمّمت هذه الشبكة بحيث تتمتع بقوةٍ عظميةٍ في أقلّ حجم/كتلة ممكنة (19).

تسمى العظُمونات هنا بالزرم packets وتكون هلالية الشكل ويُقدّر عددها بـ 14 × 10⁶ عند البالغ السويّ مع مساحة تريبيقية تعادل 7 م²، وهذا ما يُعطي العظم التريبيقي فعالية استقلابية أعلى من تلك العائدة للعظم القشري (20). تختلف نسبة توزع العظم القشري والتريبيقي بحسب نوع العظم وموقعه من الجسم، فبالنسبة للفقرة مثلاً تكون نسبة العظم القشري إلى التريبيقي 25 إلى 75، وفي رأس الفخذ تكون النسبة 50 إلى 50، كما يوضح الشكل (1).



الشكل 1. مقطع نصفى جبهى طولانى للجزء العلوي من عظم الفخذ (19)

3-2 تركيب العظم

العظم نسيج ضامّ connective، يتميز بكونه من الأنسجة القليلة في الجسم التي تخضع للتمعدن /المعدنة mineralization. وبتعبيرٍ كيميائيّ حيويّ يُعرّف على أنه مزيج من مكونات لاعضوية معدنية تشكّل 65% من وزن العظم، مرتبطة بمطرسٍ عضويّ organic matrix يشكّل 35% من وزن العظم (21).

يؤمن هذا التركيب المتميز القوة والمرونة اللازمتين ليتمكّن الهيكل العظمي من امتصاص الصدمات من دون أن ينكسر، فوجود المعدن لوحده سيجعل العظم هشاً سهل الكسر، وبالمقابل وجود البروتين بمفرده سيترك العظم ليناً سهل الانتواء (19).

1-3-2 المحتوى المعدني Inorganic Content

يتكوّن المحتوى المعدني بمعظمه من بلورات الهيدروكسي أباتيت (HA) hydroxy apatite $[10Ca:6(PO_4):(OH)_2]$ بالإضافة إلى كمية قليلة من الكربونات والمغنيزيوم والفسفات الحمضية (20)، وهو يُشكل مخزناً لـ 99% من كالسيوم الجسم و 85% من فسفور الجسم و 65% من صوديوم ومغنيزيوم الجسم (21).

يؤثر المحتوى المعدني على خصائص العظم الميكانيكية، إذ يغدو العظم هشاً في حال تجاوز محتواه المعدني قيمةً حديّةً معينة، ويفقد العظم القدرة على تحمّل الحمل لدى حدوث نقصانٍ شديد في المحتوى المعدني (22). كما يؤثّر حجم بلورات الـ HA والذي بازدياده عن مجاله المثالي سيفاقم هشاشة العظم وبنقصانه الشديد سيُنقص قدرة العظام على دعم بنية الجسم (22).

2-3-2 المطرس العضوي Organic Matrix

يتألف من بروتينات المطرس وخلايا العظم، وهو الذي يعطي العظم المرونة اللازمة. بروتينات المطرس: يشكل الكولاجين من النمط الأول المكوّن الرئيس للمطرس وتُقدّر نسبته بـ 90% من وزن المكون العضوي (21). ويكون دور البروتينات الأخرى غير الكولاجينية هو تقوية مطرس الكولاجين وتنظيم قدرته على ربط المعادن (19). ونورد في الجدول (3) بروتينات المطرس العظمي:

الجدول 3. بروتينات مطرس العظم (21)

بروتينات مشتقة من بانيات العظم
الكولاجين من النمط الأول type 1 collagen
البروتينات اللاصقة: الأوستيوبونتين osteopontin، الفيبرونيكتين fibronectin، الثرومبوسبوندين thrombospondin
البروتينات الرابطة للكالسيوم: الأوستيونيكيتين osteonectin، السيلوبروتين sialoprotein
البروتينات المشاركة بعملية التمعدن: الأوستيوكالسين osteocalcin
الإنزيمات: الكولاجيناز collagenase، الفوسفاتاز القلوية alkaline phosphatase
عوامل النمو: عامل النمو الشبيه بالأنسولين insulin-like growth factor، عامل النمو الاستحالي transforming growth factor، عامل النمو المشتق من الصفائح platelet-derived growth factor
السيتوكينات: البروستاغلاندينات prostaglandins، الإنترلوكين-1 interleukin-1، الإنترلوكين-6 interleukin-6، لجين RANK ligand
بروتينات المصل
الغلوبولين المكروي- β 2 β 2-microglobulin
الألبومين albumin

خلايا العظم: ولها عدة أنماط

- **الخلايا سليفة العظم Osteoprogenitor Cells**: تُعدّ من الخلايا المُشكّلة للعظم، وهي عبارة عن خلايا جذعية متوسطة mesenchymal stem cells تلاصق جميع السطوح العظمية. تخضع هذه الخلايا للانقسام وتنتج أنسالاً offsprings تتميز إلى بانيات العظم وذلك عند تنبيهها بشكل مناسب عن طريق عوامل النمو مثل البروتينات المخلفة العظمية (BMPs) bone morphogenic proteins (21).
- **بانيات العظم Osteoblasts**: وهي من الخلايا المُشكّلة للعظم. يُقدّر مدى عمر life span البانيات النشطة بثلاثة أشهر تخضع بعدها للاستماتة apoptosis، أو تنغمس

ضمن العظم غير المتمعدن وتسمى بعد معدنته بالخلايا العظمية، أو تصبح خلايا عظمية مبطنة للسطح surface-lining cells (23).

➤ **الخلايا العظمية Osteocytes:** من الخلايا المُشكّلة للعظم أيضاً، وتتواجد فيه بكثرة حيث يفوق عددها البانيات بنسبة 1:10، وبالرغم من كونها مغطّاة بالمطرس فإنها تتواصل مع بعضها ومع خلايا السطح عن طريق شبكةٍ معقّدةٍ من الأنفاق تمتد عبر المطرس تعرف بالفتيّات canaliculi. ونظراً لعددتها الكبير وانتشارها ضمن المطرس العظمي، ينسب للخلايا العظمية العديد من العمليات الحيوية (21-23).

يتمّ تنظيم عمليّتي توليد الخلايا المشكّلة للعظم وتثبيتها بتواسط سيتوكينات وعوامل نمو مثل BMPs، وعامل نمو الأرومة الليفية (FGF) fibroblast growth factor، وعامل النمو المشتق من الصفائح (PDGF) platelet-derived growth factor، وعامل النمو الشبيه بالأنسولين insulin-like growth factor، وعامل النمو الاستحالي (TGF-β) transforming growth factor-β (21).

➤ **ناقضات العظم Osteoclasts:** وهي خلايا متخصصة في إزالة المطرس المتمعدن، ولها خواص شكلية ووظيفية خاصة (23). تُشتقّ من سلف الخلايا المكوّنة للدم والتي تنشأ عنها أيضاً الوحيدات monocytes والبلاعم macrophages. تكون ناقضات العظم الناضجة متعددة النوى، وتتشكّل من اندماج طلائع وحيدات النوى ويبلغ مدى عمرها قرابة الأسبوعين. ترتبط ناقضات العظم بسطح العظم وتبدأ فعاليتها بارتباطها ببروتينات المطرس اللاصقة (21).

4-2 صياغة العظم وإعادة صياغته Bone Modeling and Remodeling

وهما عمليتان تدعمان تطوّر الهيكل العظمي وصيانته.

- **صياغة العظم Bone Modeling:** تسيطر عملية صياغة العظم في المراحل الأولى من الحياة بينما تكون أقل حدوثاً لدى البالغين مقارنةً بإعادة الصياغة، وتُعدّ مسؤولةً عن نمو الهيكل العظمي. تُغيّر العظام من عرضها ومحورها عن طريق إزالة العظم وإضافته إلى الأماكن المناسبة استجابةً لتأثيرات كيميائية حيوية بعمليةٍ غير معتمدة على البانيات والناقضات. يزداد عرض العظم بشكل طبيعي مع التقدم بالعمر بسبب المقاربة السمحاقية للعظم الجديد والارتشاف

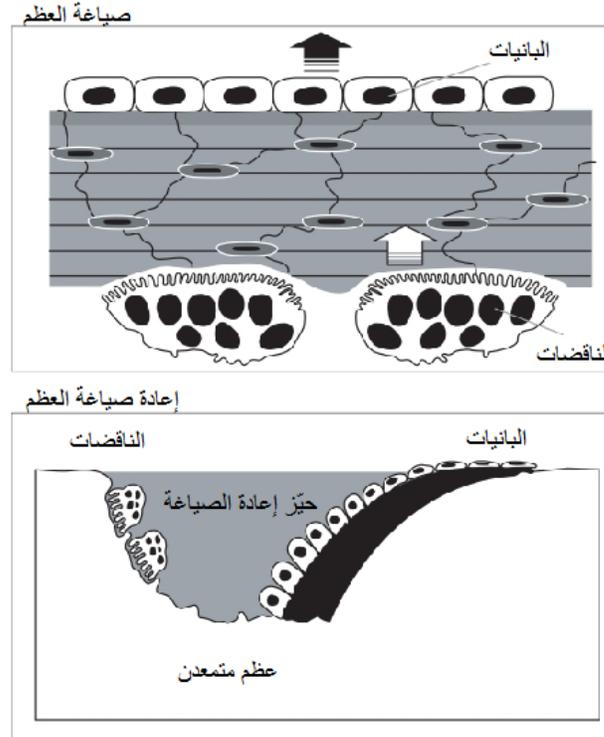
البطاني للعظم القديم (20). يتم الوصول إلى ذروة كتلة العظم peak bone mass باكراً بعد البلوغ، وهناك عدة عوامل تحدد هذه الذروة كتعدد أشكال مستقبل فيتامين D، والتغذية، والنشاط الفيزيائي، والحالة الهرمونية (21).

- إعادة صياغة العظم **Bone Remodeling**: هي عملية تجديد للعظم للحفاظ على قوته وعلى الاستتباب المعدني عن طريق الإزالة المستمرة للعظم القديم (عملية الارتشاف (resorption)، واستبداله بمطرس بروتيني جديد ومن ثمّ معدنة المطرس ليشكّل العظم الجديد (عملية التشكّل formation) وخاصةً في المناطق التي تتعرض إلى الإجهاد والأذيات المكروية.

تستمرّ عملية إعادة الصياغة طيلة الحياة، ويتم إعادة صياغة ما يقارب 10% من العظام عند البالغ سنوياً (20،21). تتطلب هذه العملية عالية التنسيق ارتباطاً وثيقاً بين عمليتي التشكّل والارتشاف لضمان عدم تغيّر كتلة العظم وجودته مع كل دورة إعادة للصياغة (18)، ولتكون قادرة على الاستجابة لإشارات عديدة ومختلفة داخلية وخارجية، وميكانيكية وهرمونية، وجهازية وموضعية (19).

يُظهر الشكل (2) الفرق بين عمليتي الصياغة وإعادة الصياغة، حيث يحدث تشكّل للعظم في مكان وإزالة له في موضع آخر من نفس العظم في عملية الصياغة مما يسمح بتغيير سريع في شكله وحجمه، بينما يكون عمل البانيات في عملية إعادة الصياغة مرتبطاً بعمل سابقٍ للناقضات بحيث يكون التغيير الصافي في شكل العظم وحجمه ضئيلاً (ما لم يكن هناك خلل في عملية إعادة الصياغة) (19).

يعتمد نمو الهيكل العظمي واستجابته للقوى الميكانيكية ودوره كمخزن للمعادن في الجسم على عدد من الهرمونات الجهازية أو الدورانية والتي تُنتج خارج الهيكل العظمي وتعمل بالتوافق مع عوامل موضعية منظمّة (19).



الشكل 2. عمليتا صياغة العظم وإعادة صياغته (19)

5-2 المنظمات الموضعية لإعادة صياغة العظم Local Regulators of Bone Remodeling

Remodeling

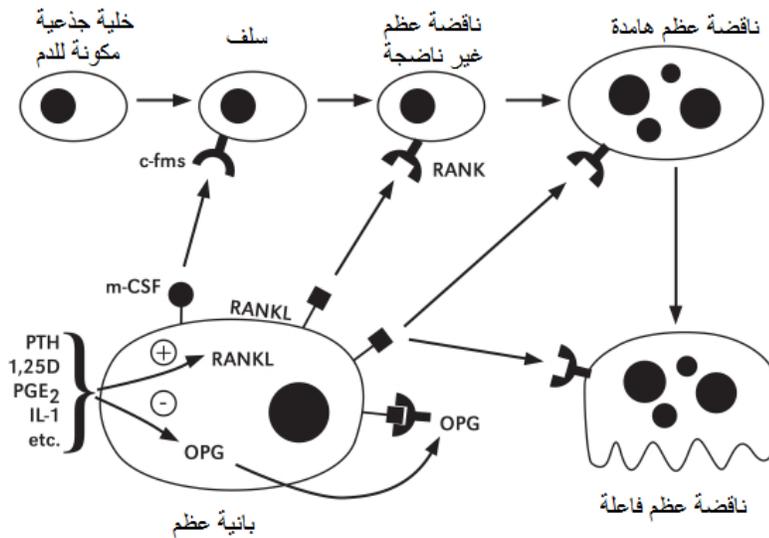
تُنظَّم السيتوكينات وعوامل النمو تكاثر الخلايا العظمية ونضجها واستقلابها، وتلعب دوراً رئيسياً كمرسال يترجم الإشارات الميكانيكية والاستقلابية إلى فعالية خلوية عظمية موضعية وتلاؤم هيكلية (21).

تُعدّ الإنترلوكينات IL-1, IL-3, IL-6, IL-11، وعامل النخر الورمي (TNF) tumor necrosis factor، والعامل المنبه لمستعمرات البلاعم (M-CSF) colony-stimulating factor، والعامل المنبه لمستعمرات البلاعم والمحيبات (GM-CSF) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor سيتوكينات وعوامل نمو مهمة لتمايز ناقضات العظم ونضجها. تعمل هذه العوامل على تنبيه الخلايا السلف للناقضات، وتشارك بالجهاز نظير الصماوي paracrine والذي تلعب فيه

البانيات والخلايا السدىية النقية marrow stromal cells دوراً هاماً. يُعدّ الجهاز نظير الصماوي ضرورياً لاستقلاب العظم وتتضمّن وسائطه المفعّل المستقبلي للعامل النووي للعامل النووي (RANK) receptor activator for nuclear factor kB، ولجين المفعّل المستقبلي osteoprotegerin (OPG) (21).

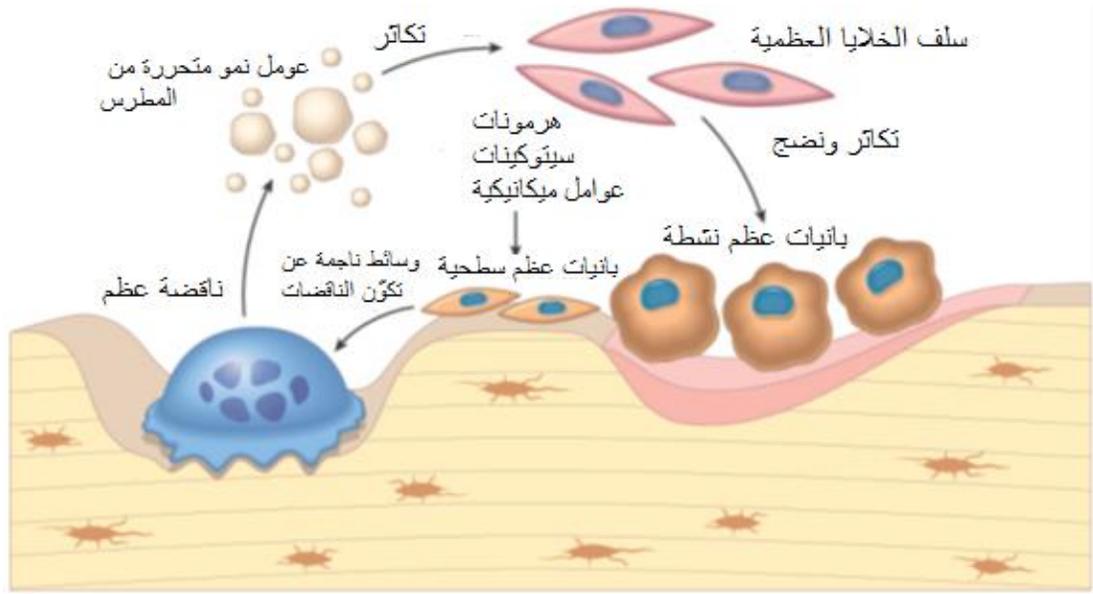
RANK هو عضو من عائلة مستقبلات TNF، يُعبّر عنه بشكل أساسي على خلايا سلالة البلاعم/الوحدات مثل سلانف ناقضات العظم، وفي حال ارتباط هذا المستقبل مع اللجين النوعي RANKL عبر تماس خلية-خلية تبدأ عملية تكوّن ناقضات العظم. يتمّ إنتاج RANKL من قبل بانيات العظم والخلايا السدىية النقية ويُعبّر عنه على غشائها، ودوره الأساسي هو تحريض تشكّل الناقضات وتمايزها وتنشيطها وبقاياها. يحصر OPG فعل RANKL عبر لعبه دور مستقبلٍ خادعٍ يرتبط مع RANKL ويمنع تأثيره مع RANK وبالتالي يثبط تشكّل الناقضات.

OPG هو عضو آخر من عائلة مستقبلات TNF، وهو عبارة عن بروتين ذوّاب تُنتجه عدد من الأنسجة تتضمّن العظام والخلايا النقية المكونة للدم hematopoietic marrow cells والخلايا المناعية (21). تضبط نسبة RANKL إلى OPG عملية تكوّن الناقضات (20). كما هو مبين في الشكل (3).



الشكل 3. تطور طلائع الناقضات إلى ناقضات عظم وظيفية (19)

يستغرق ارتشاف العظم المتواسط بالناقضات من أسبوعين إلى أربعة أسابيع. تُفرز الناقضات أيونات الهيدروجين عن طريق مضخة H^+ -ATPase proton pump وقنوات الكلور في أغشيتها الخلوية إلى الحيز المُرتشَف لإنفاص الباهاء حتى القيمة 4.5 مما يساعد على إزالة معادن العظم، وتفرز أيضاً العديد من الإنزيمات لهضم المطرس العضوي (20). عند انتهاء الارتشاف تبدأ عملية التشكل. إنّ الآلية التي تربط هاتين العمليتين غير معروفة تماماً وقد تكون متعلقة بالعوامل المشتقة من المطرس العظمي. حيث يقوم $TGF-\beta$ بإنفاص الارتشاف عن طريق تثبيط إنتاج RANKL من قبل البانيات كما يوضح الشكل (4)، وهناك تفسير يعتمد على مدروج الإجهاد strain gradient حيث تتفعل الناقضات بحال نقصانه وتتفعل البانيات بحال زيادته (20). يحتاج تشكل العظم إلى 4-6 أشهر، تقوم البانيات باصطناع مطرس عضوي كولاجيني وتنظيم تمعدنه عبر تحرير حويصلات صغيرة تُركّز الكالسيوم والفسفات إلى درجة كافية لتشكّل البلورات وتخربّ مثبّطات التمدن كالبيروفسفات والبروتيوغليكان إنزيمياً (20).



الشكل 4. ترابط عمليتي ارتشاف العظم وتشكله (21)

بعد إتمام عملية التشكل تخضع نسبة تقارب الـ 50-70% من البانيات للاستماتة بالتوازن مع تحوّل بعضها إلى خلايا عظمية أو مبطنة. تعمل الخلايا المبطنة على تنظيم حركة أيونات

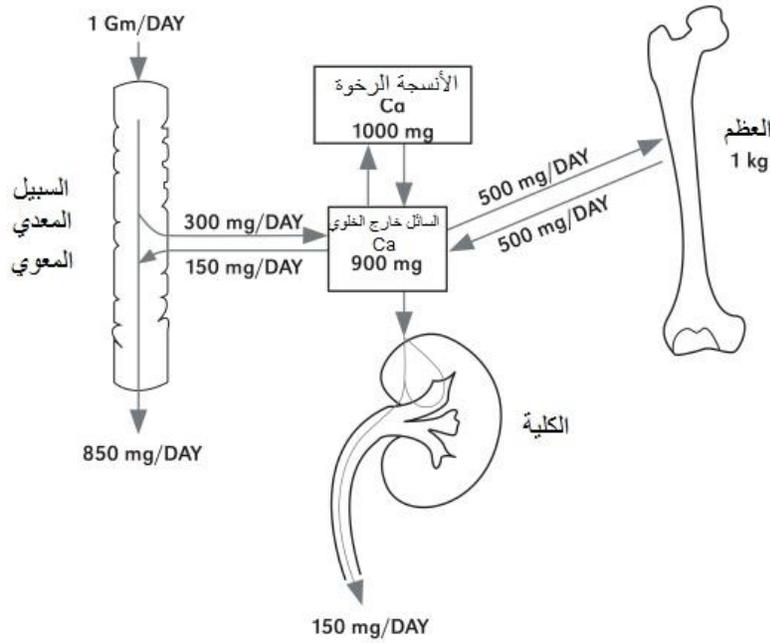
المعادن من العظم وإليه وتحفظ بقدرتها على إعادة التمايز إلى بانيات استجابةً لعوامل معينة (20).

6-2 المنظّمات الجهازية لإعادة صياغة العظم Systemic Regulators of Bone Remodeling

وهي عبارة عن منظومة معقدة من الهرمونات المنظمة التي تستجيب للتغيرات في تراكيز الكالسيوم والفسفور. تعمل هذه الهرمونات على مستوى الكلى والأمعاء، وليس على مستوى العظام فحسب (19).

إنّ الحفاظ على تراكيز ثابتة نسبياً من الكالسيوم خارج الخلوي مهم للحفاظ على الوظائف الطبيعية للخلايا وعلى المقدار الصحيح من الكالسيوم داخلها، حيث أنّ انخفاض كالسيوم البلازما يزيد من استثارية الأغشية البلازمية للأعصاب والعضلات. ولذا يعاني من لديهم انخفاض في كالسيوم البلازما من التكرز المسبب بنقص كالسيوم الدم hypocalcemic tetany والذي يتظاهر بتشنجات عضلية هيكلية. بينما يسبب ارتفاع تراكيز كالسيوم البلازما اضطرابات نظم قلبية وانخفاض الاستثارية العصبية العضلية (19،24).

يتم امتصاص كمية قليلة من الكالسيوم المتناول في الأمعاء، ويُعاد طرح جزء منه بعد امتصاصه إلى السبيل المعوي. ومع أن العظم يخضع لتشكّل وارتشاف مستمرين، إلا أنّ هاتين العمليتين متوازنتان لدى الشخص البالغ السليم بحيث تكون كمية الكالسيوم الداخلة إلى العظم تساوي الكمية التي تخرج منه. يتم تصفية كمية كبيرة من الكالسيوم عن طريق الكلية، ولكن يعاد امتصاص معظمها إلى الدوران، كما يبيّن الشكل (5) (19).



الشكل 5. تنظيم مستويات الكالسيوم في سوائل الجسم (19)

يتم ضبط ما سبق بواسطة الهرمونات الواردة في الجدول (4):

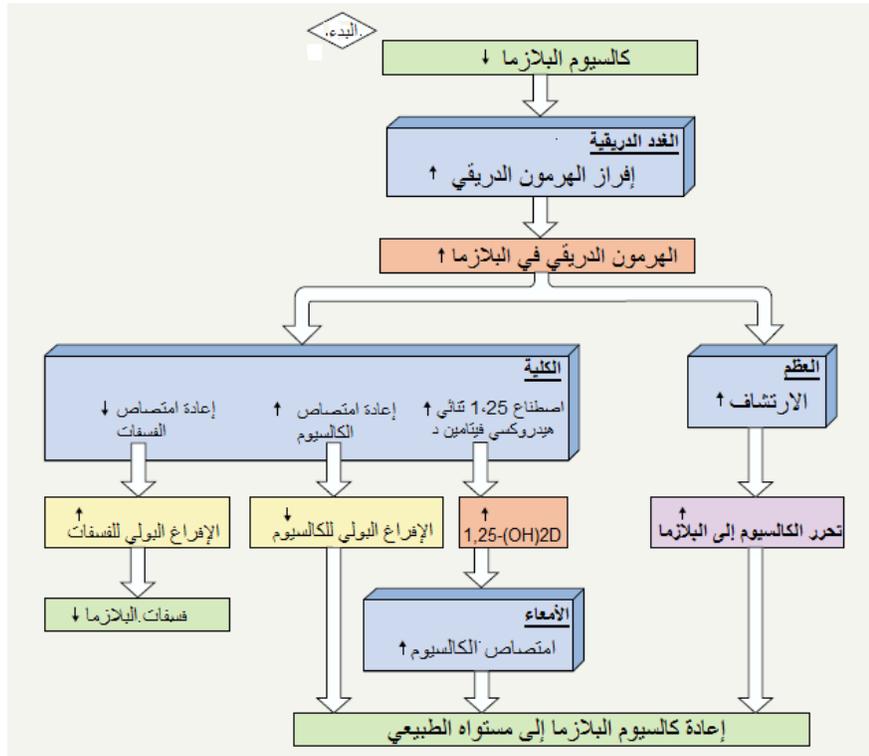
الجدول 4. الهرمونات الجهازية المنظمة للعظام (19)

الهرمونات المنظمة للكالسيوم
الهرمون الدرقي (PTH) Parathyroid Hormone
الكالسيتريول (الشكل الفاعل للفيتامين D) Calcitriol
الكالسيتونين Calcitonin
الهرمونات الجنسية
الإستروجين Estrogen
التستوستيرون Testosterone
هرمونات جهازية أخرى
هرمون النمو/عامل النمو الشبيه بالأنسولين Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor
هرمون الدرقية Thyroid Hormone
الكورتيزول Cortisol

1-6-2 الهرمون الدرقي (PTH) Parathyroid Hormone:

تخضع كل من المواقع الثلاثة؛ العظم والكلية والأمعاء إلى التأثير المباشر أو غير المباشر لـ PTH الذي تنتجه الغدة الدرقيّة فائقة الحساسية للتغيرات البسيطة في تراكيز الكالسيوم المصلية. يحرّض انخفاض التراكيز خارج الخلية للكالسيوم من إفراز PTH والعكس صحيح (19:23،24).

يعمل PTH على رفع مستويات الكالسيوم المصلية في حال انخفاضها عن طريق ثلاث آليات مبيّنة في الشكل (6). حيث يؤثر PTH بشكل مباشر على ناقضات العظم محرّضاً عملية الارتشاف مما يزيد من تحرر الكالسيوم والفسفور إلى السائل خارج الخلوي. كما أنّ له تأثيراً مباشراً على زيادة إعادة الامتصاص الأنبوبي للكالسيوم في الكلية مما ينقص إخراج الكالسيوم، بالإضافة لإنقاصه إعادة الامتصاص الأنبوبي للفسفور وزيادة إطراره البولي، الأمر الذي يحول دون ارتفاع تركيزه في الدم رغم زيادة تحرره من العظام بفعل PTH. وأخيراً، يحرّض PTH اصطناع الكالسيتريول في الكلية والذي بدوره يزيد الامتصاص المعوي للكالسيوم، ولذلك يُعدّ تأثير PTH على السبيل المعوي تأثيراً غير مباشر (24).



الشكل 6. آلية عمل PTH في إعادة الكالسيوم إلى مستواه الطبيعي في حال انخفاضه (24)

2-6-2 الكالسيترول $1,25(OH)_2D$ Calcitriol

وهو الشكل الفاعل من فيتامين D.

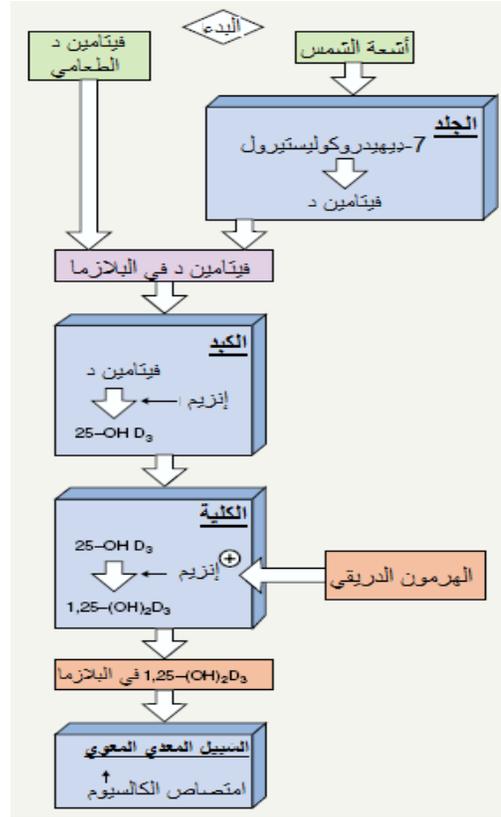
يمكن اعتبار الأسماك الدهنية مثل سمك السلمون والسردين أهم المصادر القوتية لفيتامين D، بالإضافة إلى زيت السمك ومح البيض وبعض النباتات. ولكن بشكل عام، لا يتواجد فيتامين D بشكل طبيعي في العديد من الأطعمة. بينما تتشكل النسبة الأكبر (80%) من الفيتامين D في الجسم ضمن البشرة (26:25).

يتم إنتاج فيتامين D عند التعرض لأشعة الشمس عبر تفاعل تحلل ضوئي غير إنزيمي متواسط بأشعة β فوق البنفسجية والذي يحول 7-دي هيدروكوليستيرون (7-D₃-dehydrocholesterol) إلى طليعة فيتامين D (previtamin D). ومن ثم تخضع طليعة الفيتامين إلى تحويل حراري غير إنزيمي في المصاوغ لتعطي الفيتامين D، وتتم العملية السابقة في البشرة أيضاً. ينتقل فيتامين D بعدها إلى الدوران العام ومن ثم إلى الكبد، وعندها يتحول إلى 25 هيدروكسي فيتامين D (25OHD) عن طريق إنزيمات السيتوكروم P450. يُعدّ 25OHD المستقلب الأكثر وفرة وثباتاً للفيتامين D في المصل، ويعود ذلك إلى إلفته العالية للارتباط مع البروتينات الرابطة لفيتامين D، وهذا ما يجعله المشعر الأفضل لمستوى فيتامين D في المصل بغض النظر عن مصدره. يتم تحويل 25OHD إلى الشكل الفاعل لفيتامين D ($1,25(OH)_2D$) في الكلية عبر تواسط الإنزيم CYP27B1-hydroxylase. يُحرّض هذا الإنزيم بشكل أساسي عن طريق PTH، ويُثبّط بعامل نمو الأرومة الليفية الذي تُنتجه ناقضات العظم (27:25).

هناك عدة عوامل تُنقص الاصطناع الجلدي لفيتامين D، من أهمها لون البشرة الغامق، واستخدام الواقيات الشمسية، والتقدم في العمر، وقلة وصول أشعة الشمس إلى الأرض بحسب الفصل من السنة أو الوقت من اليوم أو الموقع الجغرافي وخطوط العرض (27).

يتجلى الدور الرئيس للفيتامين D في تحريض امتصاص الكالسيوم من قبل الأمعاء (19:24)، كما هو موضح في الشكل (7). ويزداد الاهتمام بعوز فيتامين D في الوقت الراهن بسبب التناقص الملحوظ عالمياً في مستوياته، واكتشاف المزيد من الوظائف الحيوية التي يقوم بها هذا الفيتامين إضافة إلى دوره في الحفاظ على مستويات طبيعية للكالسيوم وضمان صحة العظام. حيث وجدت مستقبلات فيتامين D في معظم أعضاء الجسم مثل الدماغ، والقلب، وجزر β في

البنكرياس، والخلايا اللمفاوية البائية B lymphocytes والتائية T lymphocytes (27،25)



الشكل 7. استقلاب فيتامين D إلى شكله الفاعل (24)

3-6-2 الكالسيتونين Calcitonin:

تفرزه الغدة الدرقية ويزداد إفرازه في حال ارتفاع تراكيز كالسيوم البلازما. يُنقص الكالسيتونين من تراكيز الكالسيوم بشكل أساسي عن طريق تثبيط الناقضات وبالتالي إنقاص ارتشاف العظم، ويلعب دوراً ضئيلاً في تنظيم التغيرات اليومية للكالسيوم (أي ليس كالهormones السابقين اللذين يلعبان الدور الأكبر). غير أنّ للكالسيتونين دوراً مهماً في حماية العظام من الارتشاف الزائد في مراحل معينة كما في حالات الحمل والإرضاع والنمو (24).

4-6-2 الهرمونات الجنسية Sex Hormones:

يؤثر الإستروجين على ناقضات العظم وبانياته، حيث يثبط ارتشاف العظم ويحرّض تشكيله. كما يُعدّ التستوستيرون مهماً لنمو الهيكل العظمي بسبب تأثيره المباشر على العظام إضافةً إلى

تحريضه لنمو العضلات والتي تزيد من الحمل على العظم، الأمر الذي يزيد من تشكل العظم. كما يعدّ التستوستيرون طليعاً للإستروجين، حيث يتحول إلى إستروجين في الخلايا الدهنية بفعل إنزيم الأروماتاز (19).

5-6-2 هرمون النمو (GH):

تُنتج الغدة النخامية، ويعمل عن طريق تحريض إنتاج عامل النمو الشبيه بالأنسولين -Insulin-Like Growth Factor (IGF-1). يحرض نظام IGF-1/GF ارتشاف العظم وتشكله، ولكن التأثير المسيطر في المحصلة هو تشكل العظم وبالتالي زيادة كتلته (19).

6-6-2 هرمون الدرقية Thyroid Hormone:

والذي يقوم بزيادة إنتاج الطاقة في جميع خلايا الجسم بما فيها الخلايا العظمية، وهذا يؤدي إلى زيادة كل من ارتشاف العظم وتشكله. يسبب العوز في هرمون الدرقية ضعفاً في النمو لدى الأطفال، بينما تسبب زيادة كميته تخرّباً متزايداً في العظم وإضعافاً للهيكل العظمي (19).

7-6-2 الكورتيزول Cortisol:

ينتج من قبل الغدة الكظرية، وهو منظم مهمّ للاستقلاب وله تأثيرات معقدة على الهيكل العظمي، فوجود كميات قليلة منه ضروري للنمو الطبيعي بينما تسبّب الكميات الكبيرة تقييداً للنمو (19).

7-2 الفيزيولوجيا المرضية لإعادة صياغة العظم Pathophysiology of Bone Remodeling

تتطلب عملية إعادة صياغة العظم وجود توازن بين عمليتي تشكّل العظم وارتشافه، واختلال هذا التوازن يسبب نقصاً في قوة العظم وجودته. هناك عدة اضطرابات تعكس وجود شذوذ في استقلاب العظم وإعادة صياغته. نذكر بعضاً منها فيما يلي ونفرد لتخلخل العظام فصلاً خاصاً.

- الرخد Rickets وتلين العظام Osteomalacia

يتطور الرخد لدى الأطفال نتيجة خلل في تمعدن مطرس العظم، مما يسبب تشوهات هيكلية أبرزها فرط نمو الغضاريف في نهايات العظام وانحناء العظام الطويلة كعظام الساقين. ويقابله تلين العظام لدى البالغين. إنّ نقص تمعدن العظم لدى فئة البالغين (التي توقف لديها نمو العظم الطولي) يؤدي إلى كسور، خاصةً في العظام الحاملة للوزن كعظام الحوض والورك، وليس إلى تشوهات هيكلية. يعاني المرضى المصابون بالرخد وتلين العظام ضعفاً عضلياً شديداً وآلاماً

عظمية حتى في غياب الكسور (19،24،28). غالباً ما يكون السبب الكامن وراء هاتين الحالتين المرضيتين عوز فيتامين D نتيجة قلة الوارد من الفيتامين أو اضطراب إنتاجه أو استقلابه. ويؤدي عوز فيتامين D إلى تثبيط مباشر لسلف البانينات (لأنه يتسبب بانخفاض الكالسيوم وبالتالي ارتفاع PTH، ومن ثم تأثر $PTH/1,25(OH)_2D$ مع المستقبلات الموجودة على غشاء البانينات) وزيادة في RANKL ونقص في OPG، والذي بدوره يزيد من ارتشاف العظم وتقلبه (18).

وقد تكون الاضطرابات المؤدية إلى خسارة كبيرة في الفسفور سبباً لتطور هذا المرض كما في حال وجود اضطراب خلقي في الكلية، أو السرطانات المؤثرة على نقل الفسفور في الكلية، أو تناول المزمّن لأدوية حاوية على أملاح الألومنيوم كمضادات الحموضة (19،28).

- داء باجيت Paget's Disease

هو مرض بؤري، سببه حدوث زيادة في ارتشاف العظم من قبل الناقضات مفرطة النشاط، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في فعالية البانينات وتشكل لعظم جديد كمحاولة للمعاوضة. غير أنّ بنية العظم الناتج تكون غير منتظمة ولها صفات العظم المحبوك. يترافق نمو العظم مع زيادة في تشكل الأوعية الدموية والأنسجة الضامة في نقي العظم، مما يجعل العظام عرضةً للتشوه والكسور. قد يترافق المرض مع آلام عظمية وكسور وفصال عظمي في المفصل المجاور للعظم المصاب واختلاطات عصبية نتيجة الضغط الحاصل على النسيج العصبي، وقد لا يرافقه أية أعراض على الإطلاق وذلك بحسب المنطقة المصابة (18،19).

- الحثل العظمي الكلوي المنشأ Renal Osteodystrophy

وهو مجموعة من أمراض العظم الاستقلابية التي ترافق الفشل الكلوي المزمن. يتظاهر المرض بزيادة استقلاب العظم بسبب ارتفاع PTH وتأخر تمعدن العظم الناجم عن نقص إنتاج $1,25$ -dihydroxyvitamin D في الكلية (18،19).

- تكون العظم الناقص Osteogenesis Imperfecta

مجموعة من الاضطرابات الموروثة تؤدي إلى تشكل عظام سهلة الانكسار، تُعزى إلى أنماط مختلفة من الطفرات والشذوذات الجينية التي تتداخل مع اصطناع الكولاجين من النمط الأول (19).

- تصخّر العظم Osteopetrosis

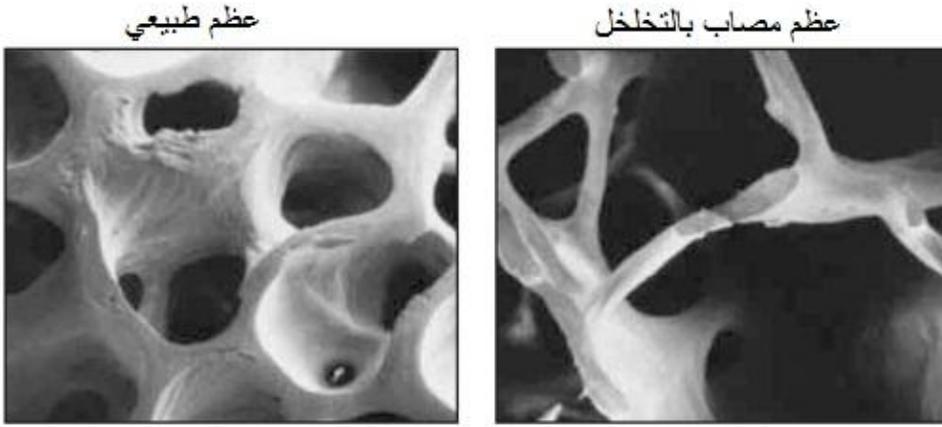
ينتج بسبب شذوذات جينية نادرة تنقص من قدرة الناقضات على ارتشاف العظم مما يؤدي إلى تداخل مع التطور الطبيعي للهيكل العظمي وتراكم مفرط للعظم. وعلى الرغم من كون العظم الناتج عالي الكثافة، إلا أنه لا يستطيع الاستجابة بشكل كافٍ للقوى الميكانيكية والأذيات المكروية فيصبح أضعف وأكثر عرضة للكسور (19،18).

- تخلخل العظام Osteoporosis: سفرد له فصلاً خاصاً.

3- تخلخل العظام Osteoporosis

1-3 التعريف والوبائيات

يتظاهر تخلخل العظام بانخفاض في كتلة العظم تصيب كل من معادن العظم ومطرسه وتردّ في المعمارية المجهرية للنسيج العظمي مما يؤدي إلى نقصان قوة العظم وزيادة هشاشته وقابليته للكسر (18،29،30). ويبين الشكل (8) صورة لعظم إسفنجي مقابل عظم مصاب بالتخلخل.



الشكل 8. صورة مجهرية لعظم إسفنجي طبيعي مقابل عظم مصاب بالتخلخل (30)

يعدّ تخلخل العظام مرضاً صامتاً إلى حين ظهور اختلاطه المتمثل بالكسور والتي قد تحدث نتيجة التعرض لرضوح بسيطة، أو حتى دون التعرض لأي رضح في بعض الحالات. تسبب تلك الكسور شائعة الحدوث ازدياداً كبيراً في الأعباء الطبية والشخصية والاقتصادية على المصابين والمنظومات الصحية. يمكن في كثير من الأحيان تجنب الإصابة بتخلخل العظام وذلك عن طريق تشخيصه وعلاجه قبل أن يتسبب بإحداث الكسور، إلا أن درجة الوعي

الصحي حول طرق تجنب هذا المرض وتشخيصه وعلاجه لم تصل إلى المستوى المطلوب حتى تاريخه (30).

يُعرف تخلخل العظام بكونه أشيع الأمراض العظمية حدوثاً مما يجعل منه مشكلة صحية عالمية جسيمة (19). حيث يصيب أعداداً هائلة من الأشخاص من كلا الجنسين، ومن المتوقع أن يزيد انتشار هذا المرض مع الازدياد الحاصل في معدلات الأعمار التنبؤية (30). وبحسب الإحصائيات فإن 10 ملايين شخصاً في الولايات المتحدة الأمريكية بأعمار <50 عاماً مصابون بتخلخل العظام، و33-34 مليون آخرين لديهم قلة عظم، وأن انتشار تخلخل العظام لدى النساء بعمر <65 عاماً يقارب نسبة 26% (18). ويقدر أن الكسور الحاصلة بسبب تخلخل العظام قد تصيب امرأة من كل امرأتين ورجلاً من كل 5 رجال في مرحلة ما من حياتهم (19). وقد وثقت الدراسات انتشاراً أكبر لتخلخل العظام ومضاعفاته في البلدان النامية بما فيها دول الشرق الأوسط (31)، قد يكون مرد ذلك الانتشار الأكبر لعوامل الاختطار المؤهبة لتخلخل العظام في هذه المنطقة.

من أشيع مواقع حدوث الكسور العظام عالية المحتوى من العظم التريبيقي كالفقرات والورك والمعصم (الرسغ)، حيث يُعدّ تغير البنية المعمارية الدقيقة للعظم التريبيقي من أهم العوامل المعيّنة لقوة العظم، إضافة إلى تركيب العظم من المعادن والمطرس ومسامية العظم القشري. قد يتبع الإصابة بالكسور آلام مزمنة وعجز وظيفي والوفاة في بعض الأحيان. تقدر نسبة الوفيات بعد عام من الإصابة بكسر في الورك بـ 8-36%، إضافة إلى ازدياد اختطار الإصابة بكسور لاحقة بما يعادل 2.5 ضعفاً (28،30). يتطلب 20% من المرضى الذين تعرضوا لكسر الورك إلى رعاية صحية طويلة الأمد، ولا تتجاوز نسبة الذين يتمثلون إلى الشفاء الكامل 40% (28،19). وعلى الرغم من كون معظم كسور الفقرات لا عرضية إلا أنها قد تترافق في بعض الأحيان بألم وعجز وظيفي وتشوهات ووفيات (30). في حال الإصابة بكسر في الفقرات يزداد احتمال تكرار الإصابة بكسور فقرية لاحقة إلى 5 مرات، وبكسور في مواقع أخرى إلى 2-3 مرات. قد يؤدي الألم وتقيد النشاط الفيزيائي المصاحب لبعض حالات الكسور إلى تدهور في الصحة النفسية وظهور أمراض أخرى كالاكتئاب (30). ولهذه الأسباب مجتمعة، يُصنّف تخلخل العظام كواحد من أهم الأمراض التي تجعل المرضى طريحي الفراش وتسبب مضاعفات خطيرة قد تكون مهددة للحياة لدى المسنين (28).

2-3 الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology

تتحدد كتلة العظم لدى البالغين في عمر معين بمشاركة عاملين مؤثرين؛ ذروة كتلة العظم التي وصل إليها الفرد في مرحلة المراهقة والشباب (18-25 عاماً)، إضافةً إلى درجة الخسارة اللاحقة التي تصيب العظم (30). تسهم عدة عوامل في تحديد ذروة كتلة العظم ومن أهمها العوامل الجينية، إضافة إلى تأثير الوارد الغذائي والنشاط الفيزيائي والحالة الصحية بشكل عام كما ذكرنا سابقاً. يحدث تخلخل العظام عندما يختل توازن إعادة صياغة العظم لصالح زيادة ارتشاف العظم (30).

3-3 تصنيف تخلخل العظام

يمكن تقسيم التخلخل إلى نمطين أساسيين بحسب العامل المسبب، وهما تخلخل العظام الأولي وتخلخل العظام الثانوي.

تخلخل العظام الأولي Primary Osteoporosis

وله عدة أنواع تشمل:

تخلخل العظام مجهول السبب idiopathic primary osteoporosis: يصيب الأعمار الفتية ولكنه نادر الحدوث، حيث يكون تخلخل العظام الثانوي هو الأشيع لدى هذه الفئة العمرية. وفي حال الإصابة به تكون نسبة حدوثه لدى الذكور مكافئة لنسبة حدوثه لدى الإناث (19).

- تخلخل العظام التالي للإياس postmenopausal osteoporosis: سببه الرئيس انخفاض مستويات الإستروجين التالي للإياس لدى النساء نتيجة الانخفاض الشديد في إنتاجه من قبل المبيضين. ويرافق مرحلة الإياس تناقصاً في عملية تشكل العظم والتي تفشل في مواكبة ارتشاف العظم المتزايد أي يحدث اختلال للتوازن بين هاتين العمليتين لصالح زيادة الارتشاف (18،19،21). تتسارع خلال هذه المرحلة خسارة كتلة العظم على مدى 4-8 سنوات تلي الإياس، ونتيجة لذلك تخسر الإناث ما يعادل 5-10% من كتلة العظم القشري و 20-30% من كتلة العظم التريبيقي (19،21).

- تخلخل العظام المتعلق بالعمر age-related osteoporosis ويطلق عليه أيضاً تخلخل العظام الشيخوخي senile osteoporosis: ويعد مع النمط السابق الشكلين الأكثر شيوعاً

للمرض. يصيب هذا النوع الرجال والنساء بشكلٍ متكافئٍ، وهو عبارة عن خسارة بطيئة في كتلة العظم تبدأ من عمر الخمسين تقريباً وتستمر مدى الحياة. تُسبب خسارة ما يعادل 20-25% من العظم القشري والتربيقي.

يعزى تخرب العظم في هذه المرحلة العمرية إلى عدة أسباب منها التراجع الوظيفي في عملية تشكل العظم بسبب التقدم بالعمر، وانخفاض النشاط الفيزيائي ومدخول كلٍّ من الكالسيوم وفيتامين D، وخسارة التأثير الإيجابي للستيرويدات الجنسية على العظام بسبب انخفاض إنتاجها من جهة وزيادة مستويات الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية من جهة أخرى (19). بصورة عامة ينتشر تخلخل العظام الأولي بشكلٍ أشيع لدى النساء باثنتين إلى ثلاثة أضعاف مقارنةً بالرجال، ويعزى ذلك إلى معاناة النساء من فقدان العظم على مرحلتين (الإياس + التقدم بالعمر)، بينما يمر الرجال بمرحلة خسارة العظم البطيئة فقط (19).

تخلخل العظام الثانوي Secondary Osteoporosis

يسمى التخلخل ثانوياً عندما يكون هناك سبب آخر أدى إلى تطوره، ويعاني مرضاه من فقد للعظم بصورة أكبر من أقرانهم المماثلين لهم عمراً وجنساً وعرفاً (19). هناك العديد من الأمراض والأدوية التي يُنسب إليها المساهمة في تطور تخلخل العظام. ونذكر فيما يلي الأسباب التي قد تؤدي إلى الإصابة بتخلخل العظام (19:21):

- الاضطرابات الجينية: كما في حال فرط كالسيوم البول مجهول السبب idiopathic hypercalciuria حيث قد يُعاني المرضى من عيب خلقي في قدرة الكلية على حفظ الكالسيوم. كما قد يترافق داء التليف الكيسي cystic fibrosis مع عدة عوامل تسيء إلى صحة العظام مثل سوء امتصاص الكالسيوم وفيتامين D ونقص إنتاج الستيرويدات الجنسية وتأخر البلوغ وزيادة السيتوكينات الالتهابية.

- قصور الغدد التناسلية Hypogonadal States: كالتالي يعاني منها مرضى متلازمة تيرنر Turner's syndrome والقهم العصابي anorexia nervosa وانقطاع الحيض الرياضي athletic amenorrhea وأي مرض مزمن يتداخل مع بدء البلوغ.

- الاضطرابات الصماوية Endocrine Disorders: وكأمثلة عليها نذكر فرط الدرقية وقصورها ومتلازمة كوشنغ والسكري من النمط 1 وفرط الدريقات.

- الأمراض المعدية المعوية التي تنقص من الامتصاص المعوي للكالسيوم والفسفور: مثل الداء البطني celiac disease واستئصال المعدة وداء كرون والتهاب القولون التقرحي، والأمراض الكبدية.

- اضطرابات المناعة الذاتية كالأضرار الروماتيزمية (مثل الذئبة والتهاب المفاصل الروماتويدي).

- الاضطرابات العصبية المؤثرة على الحركة والتوازن والمسببة للضعف العضلي والاعتلال العصبي كما في حال الشلل الدماغي cerebral palsy والتصلب المتعدد multiple sclerosis والصرع epilepsy.

- الاضطرابات النفسية مثل الاكتئاب والذي قد يسبب في حالاته الشديدة زيادةً في إنتاج الكورتيزول.

- تخلخل العظام الثانوي المحدث بالأدوية: ويُعدّ مشكلة صحية كبيرة، تتجلى بعدم إدراك معظم مقدّمي الرعاية الصحية بحقيقة أنّ العديد من الأدوية شائعة الاستخدام قد تؤدي إلى كسور وخسارة مهمة في العظم. يوضح الجدول (5) أهم الأدوية التي يُنسب لها إحداث تأثير ضائر في العظم. علاوةً على ذلك، هناك العديد من المرضى يعالجون باثنين أو أكثر من الأدوية التالي ذكرها، الأمر الذي يفاقم من التأثير الضائر لتلك الأدوية على العظام. بناءً على ما سبق، فإنّ وعي مقدّمي الرعاية الصحية بمثل هذه التأثيرات الضائرة من شأنه أن يزيد الوعي حول ضرورة مراقبة صحة العظام واتخاذ الإجراءات المناسبة لتجنب تخلخل العظام المحدث بالأدوية ومعالجته (29).

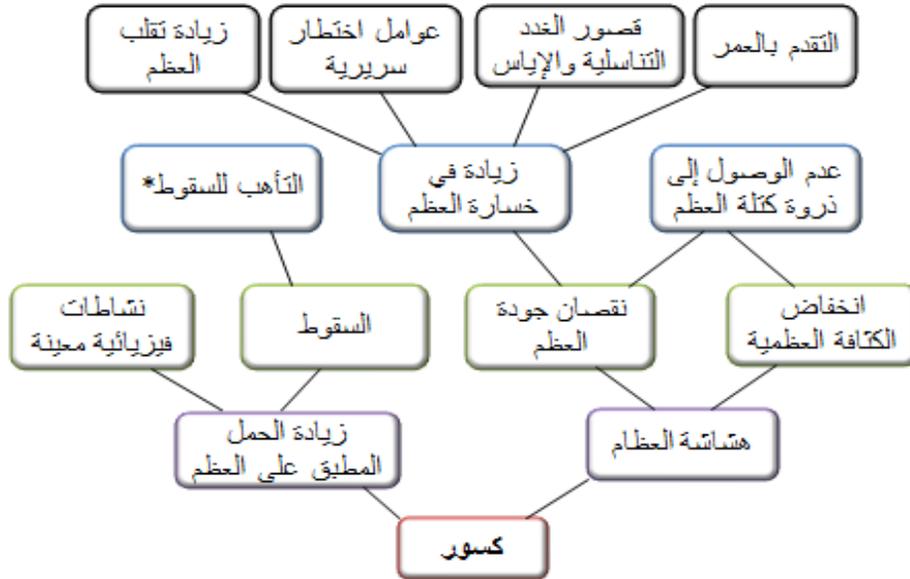
3-4 عوامل الاختطار المؤهبة للإصابة بتخلخل العظام

هناك عدة عوامل تزيد من اختطار إصابة الفرد بتخلخل العظام، ويمكن تقسيمها إلى عوامل غير قابلة للتعديل وتشمل الجنس الأنثوي والتقدم بالعمر والعرق الأبيض أو الآسيوي ووجود قصة عائلية للتخلخل والإصابة بكسور سابقة، وعوامل أخرى قابلة للتعديل وهي أعواز الإستروجين والكالسيوم وفيتامين D وانخفاض منسب كتلة الجسم body mass index (BMI) والكحولية والتدخين ونمط الحياة الخامل والإصابة بالأمراض أو تناول للأدوية التي سبق لنا ذكرها (28،32).

الجدول 5. الأدوية المرتبطة بإحداث تآكل عظام ثانوي (29:19)

القشرانيات السكرية glucocorticoids
مثبطات مضخة البروتون proton pump inhibitors
مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية selective serotonin reuptake inhibitors
الأدوية المضادة للصرع (AEDs) anti-epileptic drugs
مثبطات الأروماتاز aromatase inhibitors
الهيبارين heparin
المعالجة الكيميائية chemotherapy agents (مثل الميثوتريكسات)
الثيروكسين thyroxine

وفيما يلي مخطط توضيحي (الشكل 9) يبين العوامل التي يؤدي وجودها إلى زيادة اختطار الكسور.



الشكل 9. العوامل المفارقة لاختطار الكسور (30)

* يقصد بالتأهب للسقوط وجود منعكسات بطيئة ورؤية ضعيفة وفقدان للقوة العضلية وتناول الأدوية التي تؤثر على التوازن

5-3 تشخيص تخلخل العظام

ينبغي أن يشمل التقييم السريري لحالة العظام جميع مناحي قوة العظم من حيث التركيب والخصائص المادية إلى البنية المجهرية والهندسية، ولكن تقييم معادن العظم هي الطريقة الأسهل وتشكّل حجر الأساس في التدبير العام للتخلخل (28). يُعدّ قياس الكثافة المعدنية للعظام (BMD) bone mineral density غير الباضع لمنطقة عنق الفخذ باستخدام الأشعة السينية مضاعفة الطاقة (DXA) dual energy X-ray absorptiometry المعيار المرجعي للتشخيص، ويمكن أيضاً الاستفادة من قياس كثافة العمود الفقري وكامل الورك للتوصّل إلى التشخيص في الممارسة السريرية (28). يُعبّر الـ BMD عن كمية المعادن في منطقة محددة من العظام مقسومةً على مساحة المنطقة المقاسة (غ/سم²) (28). يتمّ التعبير عن قيم الكثافة العظمية للأفراد بالعلاقة مع جمهرة سكانية مرجعية باستعمال وحدات الانحراف المعياري (SD) standard deviation، ومن شأن ذلك أن يُنقص من الصعوبات المرافقة للاختلافات في التعبير بين الأجهزة، ويُشار إلى ذلك عن طريق:

T score وهو عدد الانحرافات المعيارية SD ما بين قيمة BMD للمريض وقيمة BMD لمجموعة من الأفراد الأسوياء اليافعين.

Z score وهو عدد الانحرافات المعيارية SD ما بين قيمة BMD للمريض وقيمة BMD لمجموعة من الأفراد الأسوياء من ذات العرق والعمر والجنس.

يرتبط الميل لحدوث كسور بشكل عكسي مع BMD، حيث يترافق كل انخفاض في BMD مقداره درجة في الانحراف المعياري مع زيادة في اختطار حدوث الكسور بمقدار ضعف إلى ثلاثة أضعاف (28،32).

وبناءً عليه، تُعرّف منظمة الصحة العالمية (WHO) صحة العظام وفق المعايير المبينة في الجدول (6).

يمكن استخدام معايير WHO الأنفة الذكر لتقييم BMD لدى النساء ما بعد الإياس والرجال بعمر <50 عاماً، أما في حال الفئات الأصغر سناً (النساء ما قبل الإياس والرجال بعمر >50 عاماً) فيُعتمد تصنيف الجمعية الدولية لقياس الكثافة السريري The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) والذي يصنّف الأفراد بناءً على قيم

الـ Z-score إلى فئتين: فئة منخفضة الكثافة العظمية ($Z\text{-scores} \leq -2.0$)، وفئة طبيعية الكثافة العظمية ($Z\text{-scores} > -2.0$)⁽³³⁾.

الجدول 6. معايير صحة العظام بحسب WHO⁽³²⁾

كثافة طبيعية	$1- \leq T \text{ score}$
قلة العظم osteopenia	$2.5- < T \text{ score} < 1-$
تخلخل العظام osteoporosis	$2.5- \geq T \text{ score}$
تخلخل العظام الشديد severe osteoporosis	$2.5- \geq T \text{ score}$ مع وجود كسر هشاشي* أو أكثر

* الكسر الهشاشي هو الكسر الحاصل بسبب رضح بسيط يتمثل بسقوط من وضعية الوقوف أو أقل و يقصد به الرضح الذي لا يتسبب بكسر عند الشخص السليم

1-5-3 دواعي قياس BMD لتشخيص تخلخل العظام:

يوصى بإجراء قياس BMD لدى كل من:

- النساء بعمر ≤ 65 عاماً والرجال بعمر ≤ 70 عاماً، بغض النظر عن وجود عوامل اختطار تؤهب لتخلخل العظام.

- النساء بعمر ≥ 65 عاماً والرجال بعمر ≥ 70 عاماً في حال وجود عوامل خطورة تستدعي ذلك كحدوث إياس مبكر لدى النساء (≥ 45 عاماً) أو تناول المفرط للكحول أو التدخين أو الاستخدام المزمن للأدوية أو الإصابة بالأمراض المرتبطة بزيادة اختطار تخلخل العظام⁽³⁰⁾.

لا يعتمد قرار التداخل العلاجي على نتيجة قياس BMD لوحدها، بل يجب تقييم حالة كل مريض بشكل فردي، فلعمر المريض ولعوامل الاختطار المؤهبة لحدوث الكسور دور هام في اتخاذ قرار المعالجة⁽³²⁾. على سبيل المثال تُعدّ كل امرأة في عمر تالٍ للإياس ومصابة بكسر في الورك أو بكسور فقرية مرشحة للتداخل العلاجي من غير الحاجة إلى إجراء قياس BMD⁽²⁸⁾.

يمكن الاستعانة بقياس الواسمات العظمية bone markers لتقييم اختطار الكسور الهشاشية في حال كان قياس BMD وعوامل الاختطار السريرية غير كافية لاتخاذ قرار المعالجة. كما

أنها تعطي فكرة عن معدل تقلب العظام ونجاعة المعالجة (31). وكأمثلة عن الواسمات العظمية التي تعبر عن عملية الارتشاف نذكر collagen type 1 cross-linked N telopeptide (NTX) و C telopeptide (CTX)، في حين يُعتمد الأوستيوكالسين والنظير العظمي للفسفاتاز القلوية كواسمات تعبر عن عملية تشكل العظام (31). إضافة إلى ضرورة التحري عن وجود الأسباب الثانوية المرتبطة بإحداث تخريل العظام وذلك بإجراء عدة مقاييس منها تحديد مستوى كالسيوم المصل مصححاً بالنسبة للألبومين والفسفور والفسفاتاز القلوية و 25 هيدروكسي فيتامين D (25-OHD) و PTH وبعض المقاييس الخاصة بتقييم الوظيفة الكلوية والكبدية والدرقية والتناسلية (31).

6-3 معالجة تخريل العظام

هناك نوعان من التداخلات العلاجية التي يمكن اتباعها أثناء تدبير تخريل العظام تشمل التداخلات الدوائية وغير الدوائية، ويعتمد الخيار في المعالجة على عدة عوامل تتضمن عمر المريض ووجود الكسور أو غيابها وقيمة الـ BMD المقاسة (31).

1-6-3 المعالجات غير الدوائية Non-Pharmacological Treatments

تضم التداخلات غير الدوائية تعديلات على مستوى التغذية ونمط الحياة كضمان كفاية المدخول من الكالسيوم وفيتامين D إضافة إلى المثابرة على إجراء التمارين المقوية للعضلات وللقدرة على التوازن وتجنب السقوط خاصة لدى المسنين (31).

2-6-3 المعالجات الدوائية Pharmacological Treatments

وتقسم المعالجات الدوائية إلى أدوية مضادة للارتشاف anti-resorptive drugs وأدوية مشكلة للعظم bone-forming drugs .

الأدوية المضادة للارتشاف:

- البيسفسونات bisphosphonates: وهي مضاهئات للبيروفسفات. ينتج عن التغييرات في سلسلها الجانبية المختلفة عدة مركبات كيميائية (أليندرونات، إيترونات، ريزندرونات...). تقوم البيسفسونات بإحداث تثبيط شديد لارتشاف العظم عن طريق ارتباطها بالهيدروكسي

آباتيت وتنشيط تفعيل ناقضات العظم، مؤديةً إلى زيادة في الـ BMD وخفضٍ لاختطار الكسور. تتفاوت هذه الأدوية في فاعليتها ومأمونيتها وطرق إعطائها مما يعطي خيارات علاجية واسعة (31:26).

- المعالجة الهرمونية المعاوضة (HRT) hormone replacement therapy): تنقص من حدوث الكسور الفقرية وغير الفقرية، ولكنها ترتبط بازدياد اختطار أمراض القلب الإكليلية والخثار الوريدي العميق وسرطان الثدي، لذا تُستخدم HRT حالياً فقط لدى النساء اللاتي يعانين من أعراض شديدة تالية للإياس ولمدة وجيزة (31).

- المحوِّرات الانتقائية لمستقبلات الإستروجين selective estrogen receptor modulators (SERMs): تحاكي تأثير الإستروجين في بعض الأنسجة وتعاكس تأثيره في بعضها الآخر، مما يجعل لها خصائص حامية لصحة العظام من غير أن يرافق ذلك التأثيرات الضائرة لزمرة الأدوية السابقة (31). الـ raloxifene هو الدواء المستخدم من هذه الزمرة.

- الكالسيونين calcitonin: ويعطى عن طريق الحقن أو داخل الأنف.

الأدوية المشككة للعظم:

- الهرمون الدريقي PTH (teriparatide): وهو عبارة عن المركب المأشوب للشداف 1-34 من هرمون PTH البشري. يقوم بتنشيط إعادة صياغة العظام عن طريق زيادة تشكك العظام متبوعاً بزيادة طفيفة في ارتشافه، منقصةً بذلك من حدوث الكسور الفقرية وغير الفقرية (31:26). يعدّ المرضى المصابون بكسور هشاشية سابقة وانخفاض شديد في الـ BMD، إضافةً إلى عدم حصولهم على نتائج مرضية أثناء معالجتهم بالأدوية المضادة للارتشاف هم المرشحون الأفضل للعلاج بالـ PTH (26).

- سترونشيوم رانيولات strontium ranelate: ينقص ارتشاف العظم ويزيد من تشككه، وله تأثير مثبت لبلورات الهيدروكسي آباتيت (31).

4- الصرع وصحة العظام Epilepsy and Bone Health

1-4 مقدمة

يُعدّ مرضى الصرع أكثر عرضة للكسور بضعفين إلى ستة أضعافٍ مقارنةً بأقرانهم الأصحاء المماثلين لهم عمراً وجنساً (34:15)، وتُعدّ نوب الصرع المسبب المباشر للكسور في نسبة تقارب الـ

40% من الحالات والتي تحدث في غالبيتها في منطقتي العمود الفقري وعنق الفخذ (35). تؤدي بعض أنماط النوب وخاصة المقوية الرمعية المعجمة منها إلى تطبيق إجهاد strain على العظام، إضافةً إلى تأثير السقوط والحوادث التي قد تقع أثناء النوب خاصةً أثناء قيادة المرضى للمركبات أو عند تواجدهم في أماكن مرتفعة أو خطيرة، نظراً لضعف ارتكاسات الحماية لديهم أثناء النوبة مهما كان نوعها. تشمل الأسباب الأخرى لزيادة معدلات الكسور لدى مرضى الصرع زيادة احتمالية وجود أمراض عصبية مرافقة كالشلل الدماغى، والتأثيرات العصبية غير المرغوبة لـ AEDs كالرّنج والنّعاس والدّوار والرّعاش وضعف التنسيق (36،34). كما تعدّ الاضطرابات النفسية أحد اختلاطات مرض الصرع وخاصةً المستعصي منه على العلاج (37)، وهذا ما قد يفسّر إهمال المريض لغذائه وابتعاده عن النشاط الرياضي وتجنّبه التعرض للشمس مما يسهم في ترديّ صحة العظم. كما ربطت العديد من الدراسات بين الـ AEDs وأدواء العظم الاستقلابية؛ إذ يعاني مرضى الصرع المعالجون بـ AEDs من اختطارٍ متزايدٍ لحدوث قلة العظم osteopenia، وتخلخل العظم osteoporosis، ونقص جودة العظم، وزيادة احتمال حصول الكسور عند السقوط (36،29). ويبدو أن خسارة العظم والكسور المترتبة على ذلك هو أحد تظاهرات الشذوذات الكيميائية الحيوية المرتبطة ببعض AEDs والتي تشمل نقص كالسيوم وفسفور الدم ومستقلبات فيتامين D الفعالة حيويّاً وفرط الدريقات، إضافةً إلى زيادة تقلب العظم والذي تُعبّر عنه واسمات تشكل العظم وارتشافه (38).

غير أن التأثيرات الضائرة لـ AEDs على العظام ليست معروفةً بشكل كافٍ من قِبَل مقدّمي الرعاية الصحية وعلى الأخص الأطباء المعالجين لمرضى الصرع حتى في المنظومات الصحيّة العالميّة المتقدّمة (39).

2-4 تأثير الأدوية المضادة للصرع على صحة العظام

إنّ معرفة أكثر الـ AEDs ميلاً لإحداث تأثيرات سلبية على العظام أمر غاية في الأهمية، لا سيّما أن طبيعة الصرع المزمنة تتطلب تدبيراً علاجياً طويلاً الأمد قد يستمر مدى الحياة. وهنا تبرز ضرورة اختيار الـ AED المناسب لعلاج مرضى الصرع خاصة الذين يملكون عوامل اختطار أخرى لتخلخل العظام والكسور، مما يسمح باستخدام أدوية بديلة أكثر ملاءمةً في حال لزم الأمر واتّخاذ التدابير الوقائية عند الحاجة (35،29). بشكل عام، تتراوح قيم الاختطار النسبي relative

risk (RR) لحدوث قلة العظم لدى مرضى الصرع المعالجين بـ AEDs بين 1.3-3.8، ولحدوث تخلخل العظام بين 1.7-3.8، ولحدوث الكسور بين 1.3-6.1⁽¹³⁾.

1-2-4 تأثير الأدوية القديمة (التقليدية) المضادة للصرع على العظام Older (Traditional) AEDs Effects on Bone Health

تعدّ EI-AEDs أشهر الأدوية المضادة للصرع ارتباطاً بالتأثيرات السلبية على استقلاب العظام وإنقاص الكثافة العظمية^(38،14)، وتتضمن الفينيتوين والفينوباربيتال والكرامازيبين. بيّنت دراسة استباقية أن اختطار الكسور يتضاعف لدى النساء بأعمار ≤ 65 عاماً اللواتي يتناولن EI-AEDs⁽⁴⁰⁾. ومن الجدير بالذكر أنّ تلك التأثيرات الضائرة لا تقتصر على المسنين بل تشمل أيضاً الفئات الشابة. وهذا ما أثبتته دراسة Pack وزملائه التي برهنت على حدوث فقدان في عظم عنق الفخذ بما يعادل 2.6% بعد مرور سنة على تناول الفينيتوين لدى نساء في مرحلة ما قبل الإياس⁽⁴¹⁾.

كما بيّنت دراسة Feldkamp وزملائه ترافق استخدام كلٍّ من الفينوباربيتال والفينيتوين والكرامازيبين، ولكن ليس الفالبروات، مع تناقص المستويات المصلية للكالسيوم والفسفات وفيتامين D وزيادة الفسفاتاز القلوية. إضافةً إلى ارتباط مدة تناول الفينيتوين والكرامازيبين عكساً مع BMD منطقتي الفقرات القطنية وعنق الفخذ⁽⁴²⁾. وفي دراسة لـ Välimäki وزملائه ارتبطت المعالجة بالفينيتوين بارتفاع مستوى مؤشرات تشكل العظم وارتشافه⁽⁴³⁾.

تعزّز خصائص الـ AEDs المحرّضة للإنزيمات الكبدية من استقلاب فيتامين D إلى مستقبلاته غير الفعالة مما يؤدي إلى تناقص في امتصاص الكالسيوم ونقص كالسيوم الدم وحدوث فرط ثانويّ في جارات الدرق؛ الأمر الذي يزيد من ارتشاف العظم ويسرّع في خسارته، أي أنها تسبب اضطراباً في محور فيتامين D-PTH المسؤول عن استتباب كالسيوم الدم^(13،15). ولكن وُجد أنّ انخفاض BMD قد يحدث في حال تناول تلك الأدوية رغم وجود استقلاب طبيعي لفيتامين D، بالإضافة إلى أن بعض الدراسات توصلت إلى وجود اختلافات جوهرية بين الكرامازيبين والفينيتوين في تأثيراتهما على العظام بالرغم من تساوي قدرتهما على تحريض إنزيمات السيتوكروم. يضاف إلى ذلك امتلاك بعض الأدوية غير المحرّضة للإنزيمات كالفالبروات لتأثيرات سلبية على العظام. يرجّح كل ما سبق احتمال وجود آليات أخرى تساهم بالتأثير على تقلب العظم^(13،15). من تلك الآليات المقترحة وجود تأثير مباشر لـ EI-AEDs على الخلايا

العظمية (43)، فقد لاحظت دراسات أجريت على الحيوانات امتلاك الفيتامين تأثيراً مباشراً على تكاثر البانيات وإنقاصه للأوستيوكالسين، الأمر الذي يضعف تمعدن العظام (29). وأيضاً فسّرت بعض الدراسات انخفاض كالسيوم الدم الحاصل باختلال الاستجابة لـ PTH (38).

2-2-4 تأثير الأدوية الحديثة المضادة للصرع على العظام Newer AEDs Effects on Bone Health

اقتصرت الدراسات التي تقصّت تأثيرات AEDs الحديثة على العظام على عددٍ قليل من البحوث والتي جاءت نتائجها متناقضة، مما يستدعي إجراء المزيد من التقصيّات (29،38). توصلت دراسة Stephen وزملائه إلى عدم وجود تأثير للاموتريجين أو التوبيرامات أو الفيغابترين أو الغابانتين على BMD أو على الاستقلاب المعدني للعظم (44). ولكن وحيث أنّ عدد المرضى الذين يتلقون تلك الأدوية الحديثة في الدراسة السابقة قليل جداً (≥ 2) وأغلبهم يتداونون بمعالجة متعددة من AEDs، كان استخلاص النتيجة أمراً مربكاً (38). في المقابل أظهرت عدة دراسات ارتباط بعض الأدوية الحديثة كالتوبيرامات واللاموتريجين والغابانتين بازدياد حدوث الكسور لدى مرضى الصرع (29).

في دراسة استباقية أجريت على دواء الليفيتيراسيتام تبين عدم تأثيره على BMD أو على المؤشرات الكيميائية الحيوية لتقلب العظم بعد مرور عام على تناوله، مقترحةً عدم إحداثه تأثيرات ضائرة على العظام مقارنةً بتلك التي تحدثها AEDs القديمة (45).

أوصت الدلائل الإرشادية الحديثة بتجنب استخدام EI-AEDs لدى مرضى الصرع بأعمار <60 والمشخصين حديثاً بالصرع إلا بعد فشل اثنين من الأدوية الأخرى المضادة للصرع في ضبط النوب أو ظهور تأثيرات ضائرة غير محتملة، وهذا يضيف أهمية لضرورة حسم الجدل حول مأمونية NEI-AEDs كأدوية بديلة (14).

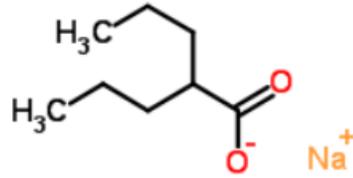
من هنا جاء اختيارنا لهذين الدواءين؛ VPA من الأدوية القديمة التي لا زالت نتائج الدراسات حوله متناقضة و LTG من الأدوية الجديدة للتحقق من أمانه واللذين ينتميان إلى زمرة ال- NEI-AEDs وشائعي الوصف لمرضى الصرع في عيادات العصبية في سورية وذلك بهدف دراسة

تأثيرهما على صحة العظام، كمحاولة للمساهمة في حسم هذا التناقض في نتائج الدراسات الذي سبق ذكره.

وسنفرّد للفالبروات واللاموتريجين فصلين نتناول فيهما هذين الدواءين بعمقٍ أكثر.

3-4 الفالبروات (VPA)

1-3-4 لمحة عن الفالبروات (8)



الشكل 10. الصيغة الكيميائية للفالبروات

- الاستطبابات الرئيسية: يعدّ خط علاج أول ومساعد في حال النوب المعمنة مجهولة السبب، كما يستخدم أيضاً لمعالجة النوب الجزئية.

- المستحضرات:

غُليّفات Enteric-coated tablets: 200، 500 ملغ

أقراص قابلة للمضغ: 100 ملغ

كبسولات: 150، 300، 500 ملغ

شراب: 200 ملغ/5مل، 250 ملغ/5مل

أقراص مديدة التحرر: 200، 300، 500 ملغ

محلول للحقن الوريدي: 100 ملغ/مل

- التجريب:

الجرعة البدئية: 400-500 ملغ/يوم (بالغين); 15 ملغ/كغ/يوم (أطفال)

جرعة الصيانة: 500-2500 ملغ/يوم (بالغين); 20-40 ملغ/كغ/يوم (أطفال)

قد يكون هناك حاجة لزيادة الجرعة خاصة في حال مشاركة VPA مع الأدوية المحرضة للإنزيمات (EIs) enzyme-inducing drugs.

- تواتر التجريع: يعطى 2-3 مرات/يوم. تستخدم بعض المستحضرات مديدة التحرر مرة واحدة/يوم خاصة لدى الأشخاص الذين يتوقع أن يكون العمر النصفى لديهم في حده الأعلى.
- التأثيرات الدوائية الهامة: تنقص Eis وبعض المضادات الحيوية مثل الإيميبينيم imipenem من المستويات المصلية لـ VPA. في المقابل، تحدث زيادة في مستويات VPA بتأثير الفيلبامات felbamate والإيزونيازيد isoniazid وغيرها. يثبط VPA استقلال عدة أدوية وأهمها الفينوباربيتال وLTG، ويمكنه إزاحة الفينيتوين من مواقع ارتباطه على بروتينات البلازما وتثبيط استقلابه أيضاً.
- مراقبة المستويات المصلية: تعدّل الجرعة عادةً بحسب الاستجابة السريرية. وتفيد مراقبة المستويات المصلية في بعض الحالات.
- المجال المرجعي: 50-100 ملغ/ل
- التأثيرات الضائرة الشائعة: رعاش، تهديئة، وهن، اعتلال دماغي، أعراض خارج هرمية، غثيان، إقياء، زيادة وزن، متلازمة المبيض متعدد الكيسات، خسارة شعر، اضطرابات في التخثر والصفائح، سمية كبدية، التهاب بنكرياس، تأثيرات ماسخة.
- الإيجابيات/المزايا الأساسية: يتمتع VPA بنجاعة واسعة الطيف لمعالجة عدة أنواع من النوب.
- السلبيات/العيوب الأساسية: أهمها تسبّب VPA بإحداث تأثيرات ماسخة، وزيادة في الوزن، وسمية كبدية (خاصة لدى الأطفال).
- التوافر البيولوجي الفموي: <90%
- زمن الوصول لمستوى الذروة: 1-10 ساعات بحسب المستحضر المستخدم.
- الإطراح: عن طريق الأكسدة والاقتران الغلوكوروني.
- حجم التوزيع: تقريباً 0.2 ل/كغ
- العمر النصفى للإطراح: 8-16 ساعة عند البالغين و6-15 ساعة عند الأطفال (تشير القيم الصغرى إلى العمر النصفى للإطراح في حال المشاركة مع IEs). تكون الأعمار النصفية أطول لدى الولدان.
- التصفية المصلية: 6-20 مل/سا/كغ لدى البالغين و10-30 مل/سا/كغ لدى الأطفال (تشير القيم المرتفعة إلى التصفية المصلية في حال المشاركة مع IEs).
- الارتباط بالبروتين: 70-95% وتنقص بازدياد التراكيز المصلية.

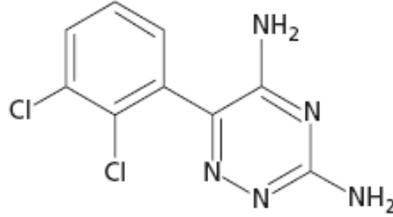
- المستقلبات الفاعلة: لا يوجد.

2-3-4 تأثير الفالبروات على صحة العظام

اتّسمت نتائج الدراسات التي تقصّت التأثيرات المفترضة لـ VPA على العظام بالتناقض كما ذكرنا، فقد بيّنت دراسة مقطعيّة قام بها Triantafyllou وزملاؤه عدم وجود أيّ تأثير ضارّ للمعالجة الأحادية بـ VPA على استقلاب العظم (46)، وفي السياق ذاته أكّدت نتائج دراسة استباقية قام بها Kim وزملاؤه عدم تغيّر قيم الـ BMD لدى مرضى صرع يتداوون بـ VPA أو LTG مدّة 6 أشهر، بعكس التأثير الحاصل لدى المرضى المعالجين بالكربامازيبين (47). وعلى النقيض من ذلك، فقد أكّد Boluk وزملاؤه أنّ نسبةً تبلغ 16% من مرضى الصرع المعالجين بـ VPA كمعالجة أحادية تعاني من تخلخل العظم ونسبة تصل إلى 52% تعاني من قلة العظم (48). وكانت قياسات الـ BMD لدى مرضى الصرع في منطقتي الفقرات القطنية و عنق الفخذ أقل وبفارقٍ يعتدّ به إحصائياً مقارنةً مع قيم الأصحاء، كما انخفضت قيم قياس الكثافة لمجموعة مرضى الدراسة بعد 6 أشهر من التداوي بـ VPA (48). كذلك توصل Sato وزملاؤه في دراسة أجروها على 40 بالغاً يتداوون بـ VPA كمعالجة أحادية إلى أنّ VPA يسبب زيادة ارتشاف العظم، حيث أدّى إلى ارتفاع تراكيز الكالسيوم وانخفاض في مستقلبات فيتامين D وقيم الـ BMD (49). لم تتوصّل الدراسات التي وجدت للـ VPA تأثيراً سلبياً على استقلاب العظم إلى معرفة الآلية الدقيقة التي قد تكمن وراء هذا التأثير، حيث أنه من غير الممكن نسب تلك التأثيرات إلى محور فيتامين D-PTH كون الـ VPA غير محرض للإنزيمات الكبدية (29).

4-4 اللاموتريجين (LTG) Lamotrigine

1-4-4 لمحة عن اللاموتريجين (8)



الشكل 11. الصيغة الكيميائية للاموتريجين

- الاستطبابات الرئيسية: يستخدم كمعالجة أحادية أو مساعدة في حالة النوب الجزئية (مع أو بدون تعمم ثانوي) والنوب المقوية الرمعية المعممة. يفيد أيضاً في متلازمات الصرع المعممة مثل متلازمة Lennox–Gastaut syndrome غالباً كمعالجة مساعدة.

- المستحضرات:

أقراص: 25، 50، 100، 150، 200 ملغ

أقراص قابلة للتبعثر: 2، 5، 25، 100 ملغ

أقراص مديدة التحرر

- التجريع: يتم زيادة الجرعة تدريجياً حتى الوصول إلى جرعة الصيانة المطلوبة والتي تختلف عادةً بحسب طريقة المعالجة باللاموتريجين كما يلي:

معالجة أحادية: 100-200 ملغ/يوم (لأعمار < 12 سنة)

معالجة مشاركة بدون VPA أو EIs: 200-400 ملغ/يوم (للأطفال بعمر 2-12 عاماً 2.5-7.5 ملغ/كغ/يوم)

معالجة مشاركة مع VPA وبدون EI: 100-200 ملغ/يوم (للأطفال بعمر 2-12 عاماً 1-3 ملغ/كغ/يوم)

معالجة مشاركة مع EI بدون VPA: 300-500 ملغ/يوم (للأطفال بعمر 2-12 عاماً 5-15 ملغ/كغ/يوم)

- تواتر التجريع: يعطى 1-2 مرة/يوم بحسب المستحضر المستخدم وعمر النصف المتوقع لدى المريض.

- التأثيرات الدوائية الهامة: تتناقص مستويات اللاموتريجين المصلية في حال مشاركته مع EI- AEDs والريفامبيسين وموانع الحمل الستيرويدية المشتركة والمستحضرات الهرمونية الأخرى الحاوية إستروجين. وتؤدي مشاركة LTG مع VPA إلى زيادة مستويات LTG. يمكن لـ LTG أن ينقص مستويات الليفونورجستريل.

- مراقبة المستويات المصلية: تعدّل الجرعة عادةً بحسب الاستجابة السريرية. تفيد مراقبة المستويات المصلية في الحالات المرتبطة بتغير الحرائك الدوائية للاموتريجين كما في الحمل ووجود التأثيرات الدوائية.

- المجال المرجعي: 2.5-15 ملغ/ل

- التأثيرات الضائرة الشائعة: دوار- ازدواج رؤية- رنج- عدم وضوح رؤية- نيمومة - أرق- صداع- غثيان- وهن- طفح جلدي (يتضمن التفاعلات الجلدية الخطيرة)- استجابات فرط تحسس أخرى.

- الإيجابيات/المزايا الأساسية: يتمتع اللاموتريجين بنجاعة واسعة الطيف لمعالجة عدة أنواع من النوب. يعد جيد التحمل خاصة في حال تناوله كمعالجة أحادية.

- السلبيات/العيوب الأساسية: يجب أن تتم زيادة جرعة اللاموتريجين ببطء. تُعدّ حرائكه الدوائية شديدة التغير بحسب العوامل الفيزيولوجية كالحمل والتأثيرات الدوائية.

- التوافر البيولوجي الفموي: <95%

- زمن الوصول لمستوى الذروة: 1-3 ساعة.

- الإطراح: بشكل أساسي عن طريق الاقتران مع حمض الغلوكورونيك.

- حجم التوزيع: 1.2 ل/كغ

- العمر النصفى للإطراح والتصفية المصلية: يختلف العمر النصفى للإطراح والتصفية المصلية بحسب طريقة إعطاء اللاموتريجين كما يلي:

يساوي العمر النصفى للإطراح 25 ساعة في حال أعطي اللاموتريجين كمعالجة أحادية، أو

مشاركة بدون VPA أو EIs، أو مشاركة مع VPA وEIs، وتساوي التصفية الكلوية 0.5

مل/د/كغ

يساوي العمر النصفى للإطراح 60 ساعة في حال المشاركة مع VPA بدون EIs، وتساوي التصفية الكلوية 0.3 مل/د/كغ
يساوي العمر النصفى للإطراح 13 ساعة في حال المشاركة مع EIs بدون VPA، وتساوي التصفية الكلوية 1.15 مل/د/كغ
تُعدّ القيم السابقة قيماً متوسطة تختلف بين الأفراد، وقد يكون العمر النصفى للإطراح أقل والتصفية الكلوية أعلى لدى الأطفال.
- الارتباط بالبروتين: 55%
- المستقلبات الفاعلة: لا يوجد.

2-4-4 تأثير اللاموتريجين على صحة العظام

تحرّرت قلة من الدراسات تأثير LTG على العظام، وكانت في معظمها تقتصر إلى القدرة على إعطاء نتيجة تنسب التأثير الحاصل إلى الدواء نفسه لعدة أسباب منها تضمينها لمرضى يتناولون علاجاً متعددًا و/أو لديهم عوامل اختطار أخرى تسهم في تردي صحة العظم. فعلى سبيل المثال، أظهرت دراسة قام بها Guo وزملاؤه ارتباط العلاج طويل الأمد (< سنتين) بـ VPA و/أو LTG -وخاصةً في حال الجمع بينهما- مع قصرٍ في القامة، وانخفاض في BMD، ونقصان في تشكّل العظم لدى أطفال مصابين بالصرع⁽⁵⁰⁾. إلا أنّ الباحثين عزوا تلك الشذوذات إلى نقصانٍ في النشاط البدني لدى هؤلاء الأطفال أكثر من كونها ناجمة عن تأثيرٍ مباشرٍ للعلاج الدوائي⁽⁵⁰⁾. من جهة أخرى نفت عدة دراسات امتلاك اللاموتريجين لأي تأثير ضار على الكثافة العظمية أو استقلاب العظم^(51،41).

5-4 الدلائل الإرشادية للوقاية من خسارة العظم المحدثّة بالأدوية المضادة للصرع

لا تزال الاستراتيجيات المثبتة بالبرهان التي تتناول الوقاية من خسارة العظم المحدثّة بـ AEDs وعلاجها وإجراء المسوحات والمراقبة محدودة، وقد لخصتها مراجعتان حديثتان لـ Panday وزملائه⁽²⁹⁾ وBeerhorst وزملائه⁽¹³⁾.

1-5-4 الفحص الجموعي/المسح Screening

تضمّنت إجراء تقييم روتيني لـ 25-OHD قبل بدء العلاج المضاد للصرع وإعادته كل 6-12 شهراً. إضافةً إلى تعيين القيم القاعدية المصلية لكلّ من الكالسيوم والفسفاتاز القلوية وقياس القيم القاعدية للكثافة العظمية لدى مرضى الصرع عند بدء المعالجة (13،29).

2-5-4 الوقاية

تتزايد ضرورة الالتزام بالتوصيات الوقائية لتجنّب تخلخل العظام لدى مرضى الصرع المزمن (13). بشكل عام، يحتاج مرضى الصرع في حال استخدام NEI-AEDs إلى 1000-1200 وحدة دولية/يوم من فيتامين D، في حين تزداد الحاجة لتصبح 2000-4000 وحدة دولية/يوم في حال تناول EI-AEDs (29). وذلك إضافة لضرورة الحصول على الجرعة الكافية من الكالسيوم العنصري وقدرها 1000-1500 ملغ/يوم. يتوافق ذلك مع توصيات الوكالة التنظيمية للأدوية ومنتجات الرعاية الصحية البريطانية the UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (52).

ويجدر بالذكر أنّ للكالسيوم وفيتامين D تأثيراً إيجابياً على ضبط النوب، فانخفاض كالسيوم الدم من مؤهبات النوب المعروفة، كما اقترحت عدة دراسات امتلاك فيتامين D تأثيراً مضاداً للاختلاج (53-55)، وهذا يضيف أهمية إضافية للحفاظ على مستويات طبيعية من الكالسيوم وفيتامين D لدى مرضى الصرع.

وقد أوصت الدلائل الإرشادية أن يتم تشجيع مرضى الصرع -في حال كان ذلك آمناً- للحفاظ على نشاط بدني طبيعي وممارسة تمارين تحمل الوزن لتقوية العضلات والعظام، إضافةً إلى تجنّب معاقرة الكحول والتدخين (13،29).

لا تقتصر التداخلات الموصى بها على الاكتفاء بإعطاء مكمّلات فيتامين D والكالسيوم لدى المرضى ذوي الاخطار المرتفع، بل توصي أيضاً بتبني تداخلات أخرى في حالة المرضى المقيمين في المستشفيات أو المعالجين بعدة أدوية مضادة للصرع (13).

لا يزال هناك حاجة لإجراء دراسات معشاة لتأييد الاستخدام الوقائي لـ bisphosphonates لدى المرضى المعالجين بـ AEDs وخاصة لدى الفئة الشابة والنساء بعمر الإنجاب (29).

3-5-4 العلاج

قامت عدة دراسات باختبار العلاجات المستخدمة عادةً لعلاج تخلخل العظام والتحقق من نجاعتها لدى مرضى الصرع، وقد لخصتها دراسة Beerhorst وزملائه (13). يمكن الوصول إلى جرعة 120000 وحدة دولية/يوم من فيتامين D لمدة شهر لأغراض علاجية. وتمت أيضاً دراسة الكالسيتريول (مضاهئ تخليقي لفيتامين D synthetic analogue) بجرع تتراوح 0.25-0.75 µg/يوم، ولكن تراكمت المعالجة مع بعض الاختلالات كنقص كالسيوم الدم. وبالنسبة للبيسفوسفونات والتي تعدّ من علاجات تخلخل العظام مثبتة التأثير وخاصة لدى النساء ما بعد الإياس، فإنه لم يتم حتى الآن التوصل إلى دلائل إرشادية عالمية حول طريقة المعالجة بها ومدتها ومراقبتها لدى مرضى الصرع. تعدّ فئة مرضى الصرع بصورة عامة أكثر شباباً من الفئة العمرية التي تمت عليها أغلب دراسات البيسفوسفونات التي لا زالت تقتصر إلى المعلومات الدقيقة حول تأثير هذه الأدوية على نمو العظم وتقلبه والتأثيرات الضائرة للاستخدام طويل الأمد. أما بالنسبة لتأثيرها المحتمل المشوه للأجنة فإنه يحتم استخدامها بحذر لدى النساء ما قبل سن الإياس. هناك جدل قائم حول استخدام المعالجة الهرمونية المعاوضة (HRT) لدى مرضى الصرع لعدم مواءمتها لجميع المرضى على اعتبار أنها خاصة بالنساء وأنّ الأستروجين بحدّ ذاته قد يكون عاملاً مؤهباً لزيادة تواتر حدوث النوب، بالإضافة إلى ارتباطها بزيادة اختطار حدوث الأمراض القلبية الوعائية وسرطانات بطانة الرحم والثدي والمبيض (13).

الدراسة العمليّة

5- أهداف البحث Aims of Study

- تحريّ فرضيّة وجود تأثيرات عظميّة ضائرّة لبعض الأدوية المضادة للصرع (AEDs) وتقييم انتشار هذه التأثيرات لدى مرضى صرع سوريين، وذلك اعتماداً على مقايسة الكثافة المعدنية للعظام (BMD) وقياس المتثابتات المصلية ذات الصلة بصحة العظام وفي طليعتها فيتامين D، وذلك بالمقارنة مع مجموعة شاهدة من الأصحاء الموافقين للمرضى عمراً وجنساً.
- تقصّي وجود علاقة بين مدة تناول الـ AED المستعمل مع المتثابتات العظمية والمصلية المقاسة لدى مرضى الصرع.
- تحري واقع الممارسات السريرية الحالية في تدبير الاضطرابات العظمية لدى مرضى الصرع وقائياً وعلاجياً ومدى انسجامها مع التوصيات الحديثة الصادرة عن جهات عالميّة مختصة.
- استقصاء تأثير بعض عوامل الاختطار على الكثافة المعدنية للعظام لدى مرضى الصرع بالمقارنة مع أصحاء، وهي:
 - الجنس الأنثوي
 - انخفاض منسب كتلة الجسم (BMI)
 - عوز فيتامين D
 - التقدم بالعمر
 - وجود قصة عائلية للإصابة بتخلخل العظام
 - عوامل اختطار متعلقة بنمط الحياة:
 - التدخين
 - الوارد المنخفض من الكالسيوم
 - الإفراط في تناول الكافيين
 - نمط الحياة الخاملة

6- المواد والطرائق

1-6 تصميم الدراسة

حظيت هذه الدراسة المقطعية cross sectional study بموافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كلية الصيدلة- جامعة دمشق، وأجريت في مستشفى الأسد الجامعي في الفترة الممتدة بين شهري أيلول 2012 وآذار 2014.

2-6 مجموعة مرضى الصرع

بعد تحري واقع الممارسات السريرية ومعاينتها عن قرب وقع الاختيار على دوائين مضادين للصرع لدراسة تأثيرهما على صحة العظم هما الفالبروات (VPA) واللاموتريجين (LTG). يعود سبب اختيار هذين الدوائين إلى شيوع استخدامهما نسبياً في عيادات العصبية في سورية كونهما من الأدوية الهامة التي تُصنّف كخط علاجي أول للعديد من أنماط نوب الصرع، إضافةً إلى أن نتائج الدراسات لم تحسم الجدل بعد حول تأثيرات هذه الأدوية على صحة العظام. تضمّ هذه المجموعة مرضى صرع (بغضّ النظر عن نمط النوب) غير ملازمين للفراش ambulatory، بالغين (≤ 18 عاماً)، ومن كلا الجنسين، ومعالجين بـ VPA أو LTG كعلاج مفرد monotherapy لمدة ≤ سنة، بشرط عدم تلقّيهم أيّ دواء آخر مضاد للصرع لمدة تتجاوز الخمسة أشهر تسبق بدء تناول الدواء المدروس وذلك لنفي تداخل تأثيرات مضادات الصرع الأخرى على العظم وللتمكن من تحليل القراءات المُقاسة ونسبها إلى الدواء المدروس قدر الإمكان.

ونظراً لكون التقدّم في العمر عامل اختطار مستقلّ ومثبت لتطور تخلخل العظام، فقد اقتصرنا دراستنا على نساء في مرحلة ما قبل سن الإياس ورجال بأعمار > 50 عاماً. كما تمّ استبعاد الأفراد الذين لديهم عوامل اختطار مستقلةً مثبتة أخرى لتخلخل العظام كاضطرابات الغدة الدرقية، أو أسوء الامتصاص، أو خلل في الوظيفة الحركية، أو استئصال المبيضين، أو تناول أدوية تؤثر على العظام مثل القشرانيات السكرية أو الوارفارين أو الهيبارين.

تم جمع المرضى من عيادات عصبية خاصة نظراً لعدم التوثيق الكافي لحالات المرضى في مستشفى الأسد الجامعي وتعدد الأطباء المعالجين لكل مريض وبالتالي تغيير الخطة العلاجية عدة مرات؛ الأمر الذي سبّب خضوع المريض للعديد من الأدوية وندرة المرضى المعالجين بعلاج مفرد.

3-6 مجموعة الأصحاء (المجموعة الشاهدة)

ضمّت جمهرةً من الأصحاء ظاهرياً، مماثلين لمرضى الدراسة من حيث العمر والجنس، وقاطنين للمناطق الجغرافية ذاتها، ومقاربين للمرضى من حيث الحالة الاجتماعية والاقتصادية. شملت العينة بعضاً من العاملين في مستشفى الأسد الجامعي ومعارف المرضى وطلاب كلية الصيدلة.

أُجريت مقابلات مباشرة مع جميع المشاركين في الدراسة، وتمّ الحصول على الموافقات المستنيرة informed consents بعد تقديمنا شروحاتٍ كافية عن طبيعة الدراسة والمقاييس التي سيخضع لها المشاركون.

تم اعتماد استبيان مصمّم (ورد في الملحق صفحة 127) بهدف جمع البيانات الديموغرافية والمعلومات ذات الصلة بجمهرة الدراسة والتي اشتملت على البنود التالية: العمر، والوزن، ومنسب كتلة الجسم (BMI) (كغ/م²)، والتدخين، ونوعية الوارد الغذائي والنشاط الفيزيائي، واللباس، وتاريخ الكسور، والتاريخ الدوائي.

4-6 قياس الكثافة المعدنية للعظم BMD

تمّ إجراء قياسات الكثافة العظمية BMD لجميع المشاركين في مناطق ثلاث هي الفقرات القطنية (L1-L4)، وعنق الفخذ، وكامل الورك اعتماداً على قياس امتصاص الأشعة السينية مضاعفة الطاقة dual energy X-ray absorptiometry (DXA) وذلك باستعمال جهاز Discovery Wi (S/N 80058). جرى التعبير عن نتائج BMD بكمية المعدن المقاسة (غ) مقسومةً على المساحة الخاضعة للفحص (سم²).

ونظراً للخصائص العمرية لمجموعتي المرضى والأصحاء في دراستنا (نساء في مرحلة ما قبل سن الإياس ورجال بعمر >50 عاماً)، فقد قيّمنا نتائج BMD بناءً على التصنيف المعتمد من قبل الجمعية الدولية للقياس السريري للكثافة The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) والذي يصنّف الأفراد بناءً على قيم الـ Z-score إلى فئتين: فئة لديها انخفاض في الكثافة العظمية (Z-scores ≤ -2.0)، وفئة ذات كثافة عظمية طبيعية تقع ضمن الحدود المتوقعة (Z-scores > -2.0) (33). ولم يتم ذكر قيم T-scores

حيث لا يفضل التعبير عنها في هذه الفئات العمرية بحسب توصيات ISCD، لأن الأفراد بعمر أقل من 25-30 عاماً قد لا يكونون قد وصلوا إلى كتلة العظم الأعظمية (33).

5-6 المقاييس الكيميائية الحيوية

أُجريت المقاييس الكيميائية الحيوية التالية على عينات مصلية لجميع أفراد الدراسة (مجموعتي الشاهد والمرضى) في مخابر مستشفى الأسد الجامعي، وذلك بهدف المساعدة في تفسير نتائج المقاييس الشعاعية واستبعاد المرضى المصابين بتلين العظام، حيث تم سحب 5 مل من الدم الوريدي بعد صيام ليلة كاملة إلى أنبوب جاف، ومن ثم تنقيت عينات الدم بمتفلة من نوع (Jouan B 3.11) وتوزيع المصل إلى أنابيب أيبندورف وحفظها في الدرجة -80° م. جمّدت المصل مرة واحدة فقط وفكّ التجميد قبل إجراء المقاييس مباشرةً.

• مقاييس 25-هيدروكسي فيتامين D (25-OHD)

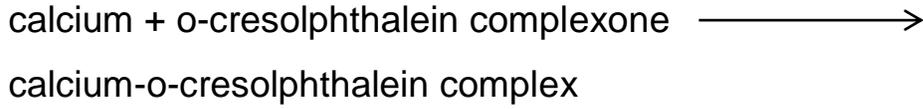
تم تحديد التراكيز المصلية لـ 25-OHD الكلي باستعمال عتيدة من شركة Roche تعتمد مقاييس مناعية بالمعان الكيميائي الكهربائي electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)، وذلك باستعمال جهاز 2010 Elecsys. ثبات العينة: العينة ثابتة لمدة أربعة أسابيع في الدرجة -20° م وتجمّد لمرة واحدة فقط. اعتمد على المعايير الحديثة في تقييم حالة فيتامين D والتي تعتبر قيم $25\text{-OHD} \geq 20$ نغ/مل دالةً على وجود عوز فيتامين D (vitamin D deficiency)، والقيم 21-29 نغ/مل معبرة عن النقص في فيتامين D (vitamin D insufficiency) (27).

• مقاييس الهرمون الدرقي (PTH)

تم استخدام عتيدة من شركة Roche تعتمد مقاييس مناعية بالمعان الكيميائي الكهربائي (ECLIA)، وذلك باستعمال جهاز 2010 Elecsys. ثبات العينة: يجب تنقيت العينة مباشرة في حال أردنا مقاييس PTH في المصل، وهي ثابتة لمدة ستة أشهر في الدرجة -20° م وتجمّد لمرة واحدة فقط. وتتراوح القيم الطبيعية لـ PTH في المصل 15-65 بيكوغرام/مل.

• مقايضة الكالسيوم Ca

وذلك باستخدام جهاز 912 Hitachi وعتيدة من شركة Roche. مبدأ المعايرة لوني، ويتم التفاعل بوجود محلول قلوي وفق المعادلة المذكورة وتكون شدة لون المعقد الأرجواني المتشكل متناسبة مع تركيز الكالسيوم وتقاس باستخدام مقياس ضوئي.



ثبات العينة: العينة ثابتة لمدة ثمانية أشهر في الدرجة (-15) - (-25) °م.

تم حساب قيم الكالسيوم بشكل مصحح بالنسبة للألبومين اعتماداً على المعادلة:

$$\text{الكالسيوم المصحح} = \text{كالسيوم المصل} + 0.8 \times (4 - \text{ألبومين المصل})$$

وحددت القيم الطبيعية بـ 10-8.6 ملغ/دل.

• مقايضة الألبومين ALB

تم استخدام عتيدة من شركة Roche وجهاز 912 Hitachi.

مبدأ المقايضة لونية، تتم بوجود $\text{PH} = 4.1$ وفق المعادلة المذكورة، وتتناسب شدة لون المعقد الأخضر المزرق الناتج مع تركيز الألبومين في العينة، وتقاس باستخدام مقياس ضوئي.



ثبات العينة: العينة ثابتة لمدة أربعة أشهر في الدرجة (-15) - (-25) °م.

• مقايضة الفسفور P

أجريت المقايضة باستخدام عتيدة من شركة Roche وجهاز 912 Hitachi.

مبدأ المقايضة لونية، وتعتمد على تشكل معقد فسفومولبيدات الأمونيوم $(\text{NH}_4)_3[\text{PO}_4(\text{MoO}_3)_{12}]$ بنتيجة تفاعل الفسفات اللاعضوية مع مولبيدات الأمونيوم بوجود

حمض الكبريت. وتقاس شدة لون المعقد ضوئياً في طول موجي 340 nm.

ثبات العينة: العينة ثابتة لمدة سنة في الدرجة (-15) - (-25) °م.

وتعتبر قيم الفسفور طبيعية في المجال 4.5-2.7 ملغ/دل.

• مقايضة الفسفاتاز القلوية ALP

تم استخدام عتيدة من شركة Roche وجهاز 912 Hitachi. مبدأ المقايضة لونية وفق طريقة معيارية، حيث يتحلّمه فسفات النتروفينيل بواسطة الفسفاتاز القلوية وبوجود أيونات المغنزيوم والزنك وفق المعادلة المذكورة، وتكون كمية p-nitrophenol المتحررة متناسبة مع فعالية الفسفاتاز القلوية، ويمكن قياس ذلك ضوئياً.

$$\text{p-nitrophenyl phosphate} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{phosphate} + \text{p-nitrophenol}$$

ثبات العينة: العينة ثابتة لمدة شهرين في الدرجة (-15) - (-25)° م.
وتحدد القيم الطبيعية للفسفاتاز القلوية حتى 270 وحدة/ل لدى الرجال، وحتى 240 وحدة/ل لدى النساء.

كما تمّ حساب الإفراغ الجزئي للكالسيوم calcium fractional excretion في حال ارتفاع قيم PTH بهدف نفي فرط الدريقات الأولي عن طريق المعادلة التالية: (كالسيوم البول × كرياتينين المصل) ÷ (كالسيوم المصل × كرياتينين البول). كذلك أجريت مقايضة إنزيم ناقلة الغاما-غلوتاميل (GGT) gamma-glutamyl transferase في حالات ارتفاع ALP لنفي وجود اضطرابات كبدية قد تكون السبب في ارتفاع قيم ALP.

6-6 الاختبارات الإحصائية المطبقة

حلّلت البيانات باستخدام البرنامج الإحصائي PASW Statistics الإصدار 18، واستخدمت الاختبارات التالية independent t-test، ومعامل الارتباط بيرسون Pearson correlation coefficient لتحليل البيانات المستمرة، واستعمل اختبار فيشر fisher test لتحليل البيانات الفئوية. تمّ اعتبار الفارق ذا دلالة إحصائية إذا كانت قيمة مستوى الدلالة $p > 0.05$.

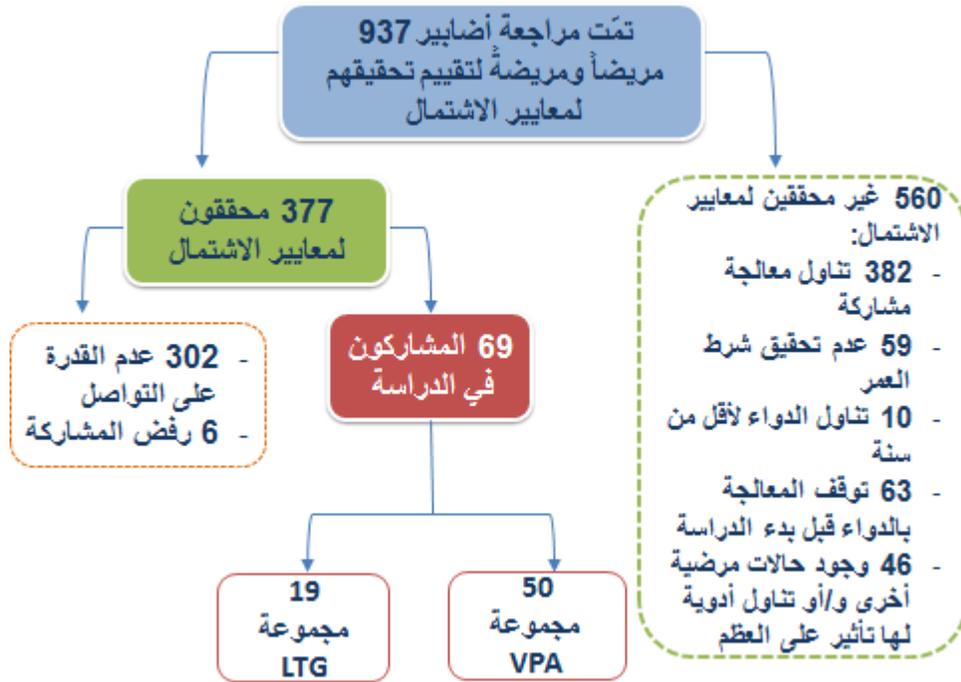
7- النتائج Results

1-7 خصائص أفراد جمهورتي الدراسة

يوضح الجدول (7) الخصائص الديموغرافية لمجموعتي مرضى الصرع (كامل المرضى ومجموعتي المرضى الفرعيتين) والأصحاء من حيث الجنس والعمر ومنسب كتلة الجسم ونمط الحياة.

1-1-7 مجموعة مرضى الصرع

تبين بنتيجة مراجعتنا لملفات 937 مريضاً ومريضة مؤكّدي التشخيص بالصرع ويتداونون بـ VPA أو LTG أنّ نسبة المرضى المحققين لمعايير الاشتمال في الدراسة تقارب الـ 40.2%، في حين كانت نسبة 41% (n= 382) من مجمل المرضى المُقيّمين تتلقّى معالجة متعددة من AEDs. لم تتمكّن من التواصل مع 302 مريضاً ومريضة أي 80% من المستوفين لمعايير الاشتمال رغم محاولتنا الدؤوبة (وقد يعود ذلك إلى الظروف الاستثنائية التي تمرّ بها سورية في السنوات المنصرمة)، ورفض ستة من المرضى المشاركة في الدراسة. وبالمحصلة، بلغ عدد المرضى المحققين لمعايير الاشتمال والذين وافقوا على المشاركة في دراستنا الحالية 69 مريضاً ومريضة، كان منهم يتناولون VPA و19 يتناولون LTG كعلاج مفرد، وقد تراوحت أعمارهم بين 18-49 عاماً وكان متوسط الأعمار ($\pm SD$) 7.66 ± 26.37 عاماً. بلغ عدد المرضى الذكور n=20 مريضاً (29%)، في حين كان عدد الإناث n=49 مريضة (71%) ولم تكن أي منهنّ حاملاً أو تتناول موانع حمل فموية. ويبين الشكل (12) مخططاً تفصيلياً لمجريات انتقاء جمهرة مرضى الدراسة.



الشكل 12. مخطط انسيابي لمجريات انتقاء جمهرة مرضى الدراسة

2-1-7 مجموعة الأصحاء

ضمّت هذه المجموعة 50 فرداً من الأسوياء ظاهرياً الذين حققوا معايير الاشتمال، حيث تراوحت أعمارهم بين 19-43 عاماً، وكان متوسط أعمارهم $(SD \pm) 5.12 \pm 27.26$ ، وبلغ عدد الذكور $n=18$ بنسبة 36% من حجم عينة الأصحاء، في حين بلغ عدد الإناث $n=32$ وبنسبة بلغت 64%.

لم يكن هناك أيّ فارقٍ يعند به إحصائياً بين مجموعة مرضى الصرع ($n=69$) ومجموعة الأصحاء ($n=50$) بالنسبة لكلّ من متغيرات الجنس أو العمر أو الـ BMI، وكذلك الأمر لدى مقارنة مجموعة مرضى الصرع المعالجين بـ VPA على حدة مع الأصحاء، ومجموعة مرضى الصرع المعالجين بـ LTG على حدة مع الأصحاء.

يوصّف الجدول (8) مجموعتي مرضى الصرع الفرعيتين (مجموعتي VPA و LTG) من حيث الجنس والعمر و BMI ونمط النوب لدى المرضى ومدة تناول الدواء وجرعته، وقد بيّن

التحليل الإحصائي عدم وجود أية فوارق ذات دلالة إحصائية بالنسبة للمتغيرات الديموغرافية المذكورة بين المجموعتين.

كانت النوب المقوية الرمعية النمط الأكثر شيوعاً لدى كلتا مجموعتي المرضى إذ بلغت نسبتها لدى المرضى الذين يتناولون VPA 56% ووصلت هذه النسبة إلى 68.5% لدى المرضى المعالجين بـ LTG. فيما كانت نسبة 2% و42% من المرضى الذين يتناولون VPA و15.8% و15.7% من المعالجين بـ LTG تعاني من نوب جزئية مركبة ونوب عضلية رمعية على الترتيب.

بلغ متوسط العمر الذي بدأ عنده المرضى بتناول الدواء المضاد للصرع 17 عاماً (المجال 3-44 عاماً) لمجموعة VPA، و22.3 عاماً (المجال 10-43 عاماً) لمجموعة LTG. وكانت المحصلات العلاجية محققة لدى 41 مريضاً (82%) من المعالجين بـ VPA و 14 مريضاً (73.6%) من المعالجين بـ LTG بدلالة التوصل إلى الخلو من النوب، علماً أن جميع المرضى كانوا ملتزمين بعلاجهم خلال فترة مشاركتهم في الدراسة.

ويُتضح -كما هو متوقع- أن متوسط مدة المعالجة كانت الأطول في مرضى VPA وكذلك الأمر بالنسبة لمتوسط الجرعة المستخدمة من الدواء المضاد للصرع.

الجدول 7. توصيف خصائص أفراد الدراسة

قيم p			مجموعة الأصحاء (n=50)	مجموعة مرضى الصرع			المعلم المدروس
p3	p2	p1		المعالجين بـ (n=19) LTG	المعالجين بـ (n=50) VPA	كامل المرضى (n=69)	
0.14	1	0.43	(36) 18	(15.8) 3	(34) 17	(29) 20	الجنس n (%)
			(64) 32	(84.2) 16	(66) 33	(71) 49	ذكور إناث
0.98	0.32	0.45	5.12 ± 27.26	8.8 ± 27.3	7.2 ± 26	7.66 ± 26.37	العمر (سنوات)
			(43 - 19)	(49 - 19)	(47 - 18)	(49 - 18)	الوسطي ± SD (المجال)
0.88	0.11	0.24	3.94 ± 24.22	4.5 ± 24	4.8 ± 25.6	4.75 ± 25.18	BMI (كغ/م ²)
			(35.9 - 17.3)	(33.6 - 17.8)	(36.3 - 17.4)	(36.3 - 17.4)	الوسطي ± SD (المجال)
نمط الحياة n (%)							
-	-	-	-	(5)1	(20)10	(16) 11	التدخين
-	-	-	-	0	(2)1	(1.44) 1	تناول الكحول
-	-	-	-	(5)1	(15)8	(13) 9	تناول الكافيين (<300 ملغ/يوم)
-	-	-	-	(26)5	(32)16	(30.43) 21	وارد منخفض من الكالسيوم (>1000 ملغ/يوم)
-	-	-	-	(16)3	(10)5	(11.59) 8	تناول متممات Ca/فيتامين D
-	-	-	-	(16)3	(24)12	(21.73) 15	نمط حياة خامل

p1 نتائج مقارنة مجموعة كامل المرضى مع مجموعة الأصحاء

p2 نتائج مقارنة مجموعة المرضى المعالجين بـ VPA مع مجموعة الأصحاء

p3 نتائج مقارنة مجموعة المرضى المعالجين بـ LTG مع مجموعة الأصحاء

الجدول 8. توصيف خصائص أفراد مجموعتي مرضى الصرع الفرعيتين (الغالبروات واللاموتريجين)

قيم p	مجموعة اللاموتريجين (n=19)	مجموعة الغالبروات (n=50)	المُعَلِّم المدروس
			الجنس n (%)
0.233	3 (15.8) 16 (84.2)	17 (34) 33 (66)	ذكور إناث
0.535	8.8 ± 27.3 (49 - 19)	7.2 ± 26 (47 - 18)	العمر (سنوات) الوسطي ± SD (المجال)
0.227	4.5 ± 24 (33.6 - 17.8)	4.8 ± 25.6 (36.3 - 17.4)	منسب كتلة الجسم (كغ/م ²) الوسطي ± SD (المجال)
			نمط النوب n (%)
-	3 (15.8)	1 (2)	نوب جزئية مركبة
-	3 (15.7)	21 (42)	نوب عضلية رمعية
-	13 (68.5)	28 (56)	نوب مقوية رمعية
0.005	2.85 ± 4.63 (10 - 1)	5.3 ± 8.4 (25 - 1.5)	مدة تناول الدواء (سنوات) الوسطي ± SD (المجال)
0.001>	82.2 ± 276.3 (400 - 150)	328.3 ± 858 (1500 - 400)	جرعة الدواء (ملغ/يوم) الوسطي ± SD (المجال)

2-7 نتائج قياسات الكثافة المعدنية للعظام

بيّنت نتائج هذه الدراسة أنّ متوسط قيم BMD و Z-score لدى مرضى الصرع أقلّ من مقابلاتها لدى الأصحاء، وبفارقٍ يعتدّ به إحصائياً بالنسبة لـ BMD في مناطق القياس الثلاث: الفقرات القطنية (P = 0.034)، وعنق الفخذ (P = 0.02)، وكامل الورك (P = 0.032)،

وبنزعة trend لوجود فرق إحصائي بالنسبة لـ Z-score في المناطق الثلاث كما يبيّن الجدول (9).

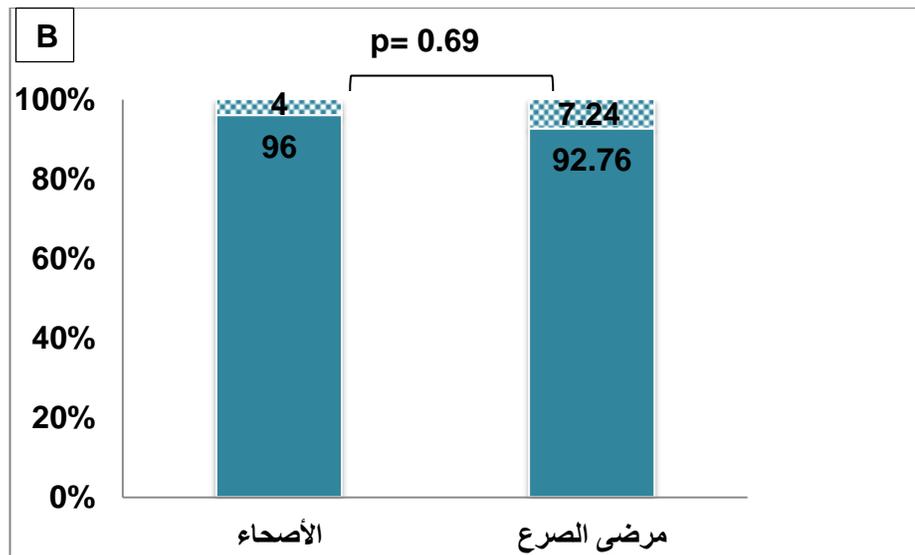
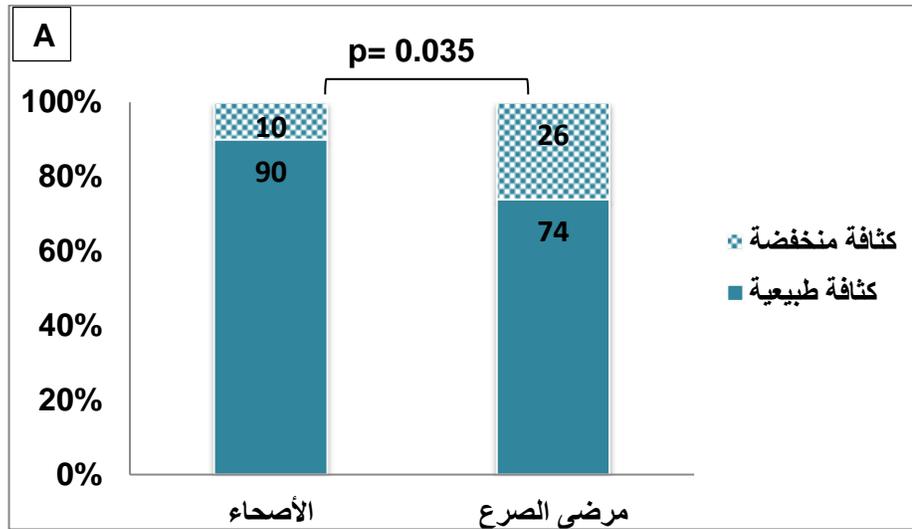
نظراً لأن نتائج قياسات BMD كامل الورك جاءت غالباً مطابقة لنتائج منطقة عنق الفخذ، فقد اكتفينا بذكر نتائج عنق الفخذ وأوردنا نتائج كامل الورك فقط في حال اختلافها عن عنق الفخذ.

الجدول 9 . قياسات الكثافة العظمية لأفراد الدراسة

قيم p	مجموعة الأصحاء (n=50)	مجموعة مرضى الصرع (n=69)	المتغيرات الوسطى ± SD (المجال)
0.034	0.1 ± 0.96 (1.25 - 0.78)	0.1 ± 0.92 (1.2 - 0.72)	BMD الفقرات القطنية (غ/سم ²)
0.098	1.04 ± 0.77- (2 - 2.8-)	1.04 ± 1.09- (1.6 - 3.1-)	Z-score الفقرات القطنية
0.02	0.13 ± 0.83 (1.09 - 0.59)	0.12 ± 0.78 (1.19 - 0.44)	BMD عنق الفخذ (غ/سم ²)
0.06	1.02 ± 0.31- (1.8 - 2.3-)	1 ± 0.66- (2 - 3.6-)	Z-score عنق الفخذ
0.032	0.14 ± 0.93 (1.25 - 0.7)	0.14 ± 0.88 (1.36 - 0.5)	BMD كامل الورك (غ/سم ²)
0.078	0.98 ± 0.31- (2.5 - 2-)	0.98 ± 0.64- (2.2 - 3.6-)	Z-score كامل الورك

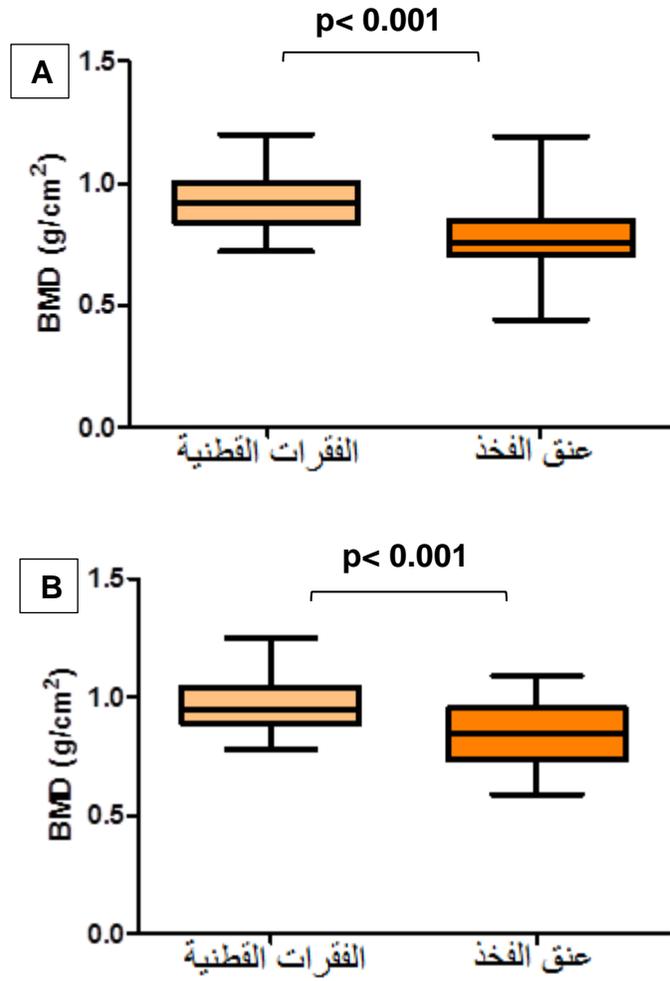
1-2-7 نسب انتشار انخفاض الكثافة العظمية في عينة البحث

كانت نسب مرضى الصرع الذين يعانون من انخفاض في الكثافة المعدنية للعظام بناءً على معايير ISCD ($Z\text{-score} \leq -2$) تساوي 26%، و7.24%، مقابل نسبة لا تتجاوز 10%، و4% من الأصحاء في منطقتي الفقرات القطنية وعنق الفخذ على الترتيب. كانت نسبة انتشار انخفاض الـ BMD بين المرضى أعلى وبفارقٍ يعتدّ به إحصائياً بالمقارنة مع الأصحاء في منطقة الفقرات القطنية ($P = 0.035$) حصراً، كما يوضّح الشكل (13).



الشكل 13. مقارنة انتشار انخفاض الكثافة العظمية ($Z\text{-score} \leq -2$) في منطقة الفقرات القطنية (A) و عنق الفخذ (B) بين الأصحاء وكامل مرضى الصرع

وكان متوسط قيم BMD في منطقة عنق الفخذ أقل وبفارقٍ يعتدّ به إحصائيًا بالمقارنة مع منطقة الفقرات القطنية في كلٍّ من مجموعتي الأصحاء (الشكل A-14) والمرضى (الشكل B-14) كل على حدة ($P < 0.001$ لكليهما).



الشكل 14. مقارنة قيم الـ BMD بين منطقتي الفقرات القطنية وعنق الفخذ في مجموعة الأصحاء (A) ومجموعة مرضى الصرع (B)

ولمحاولة معرفة أي من الدواءين (VPA أم LTG) كان المسبب لهذا الانخفاض في قيم BMD لدى مرضى الصرع قمنا بتقسيم مجموعة مرضى الصرع بحسب الدواء المستخدم ومقارنة كل مجموعة على حدة مع الأصحاء.

2-2-7 قياسات الكثافة العظمية لمرضى الصرع المعالجين باللاموتريجين بالمقارنة مع الأصحاء

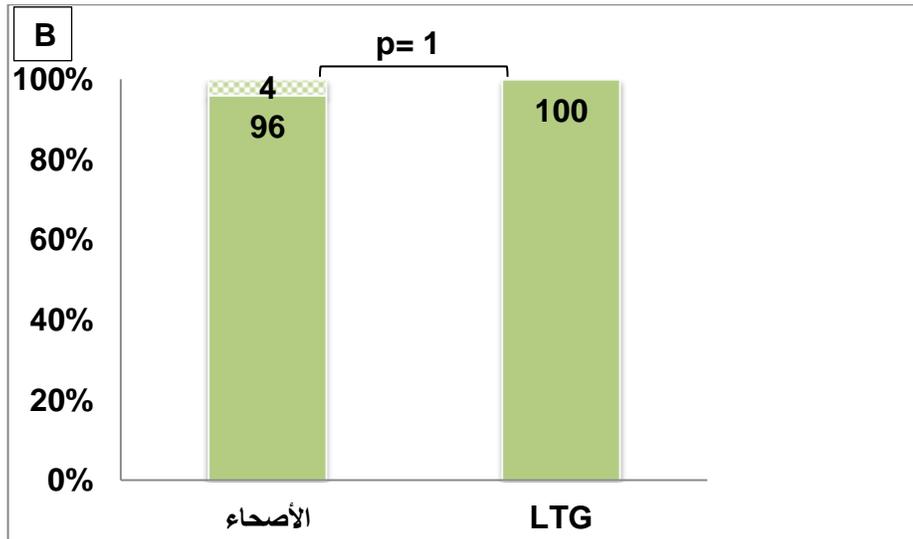
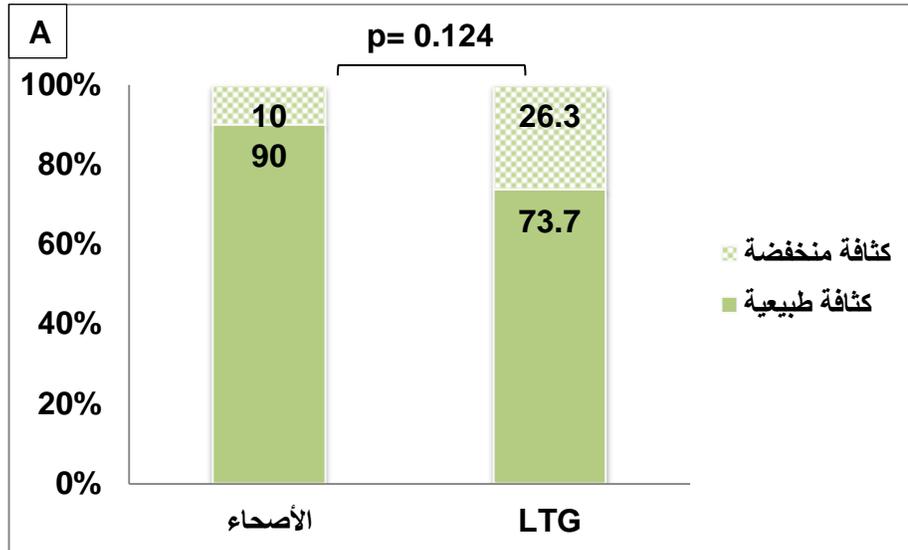
تشير نتائج هذا البحث إلى عدم وجود فوارق إحصائية لدى مقارنة متوسطات قيم BMD و-Z score بين المرضى المعالجين بـ LTG والأصحاء في أي من مواقع القياس الثلاث. لكن تجدر الإشارة إلى وجود نزعة لانخفاض قيم BMD في منطقتي عنق الفخذ ($p= 0.09$) وكامل الورك ($p= 0.088$) وذلك لدى المرضى المتداويين بـ LTG، كما هو موضح في الجدول (10).

الجدول 10 . قياسات الكثافة العظمية لمجموعتي مرضى الصرع المعالجين بـ LTG والأصحاء

قيم p	مجموعة الأصحاء (n=50)	مجموعة مرضى الصرع المعالجين بـ LTG (n=19)	المتغيرات الوسطى \pm SD (المجال)
0.266	0.1 \pm 0.96 (1.25 - 0.78)	0.14 \pm 0.92 (1.2 - 0.72)	BMD الفقرات القطنية (غ/سم ²)
0.414	1.04 \pm 0.77- (2 - 2.8-)	1.35 \pm 1- (1.6 - 3.1-)	Z-score الفقرات القطنية
0.09	0.13 \pm 0.83 (1.09 - 0.59)	0.12 \pm 0.77 (1.19 - 0.68)	BMD عنق الفخذ (غ/سم ²)
0.472	1.02 \pm 0.31- (1.8 - 2.3-)	1 \pm 0.51- (2 - 1.9-)	Z-score عنق الفخذ
0.088	0.14 \pm 0.93 (1.25 - 0.7)	0.13 \pm 0.87 (1.36 - 0.73)	BMD كامل الورك (غ/سم ²)
0.229	0.98 \pm 0.31- (2.5 - 2-)	0.91 \pm 0.63- (2.2 - 1.9-)	Z-score كامل الورك

اقتصرت وجود انخفاض في الكثافة العظمية بحسب معايير ISCD على خمسة (26.3%) من مرضى مجموعة LTG وذلك في منطقة الفقرات القطنية، في حين لم تُسجَل أية حالة لانخفاض الكثافة في منطقتي عنق الفخذ أو كامل الورك. ولم يكن هناك فوارق إحصائية بين مجموعتي

LTG والأصحاء فيما يخص انتشار انخفاض الكثافة العظمية في أي من منطقتي القياس (الشكل 15).



الشكل 15. مقارنة انتشار انخفاض الكثافة العظمية ($Z\text{-score} \leq -2$) في منطقة الفقرات القطنية (A) وعنق الفخذ (B) بين الأصحاء والمعالجين بـ LTG

3-2-7 قياسات الكثافة العظمية لمرضى الصرع المعالجين بالفالبروات بالمقارنة مع الأصحاء

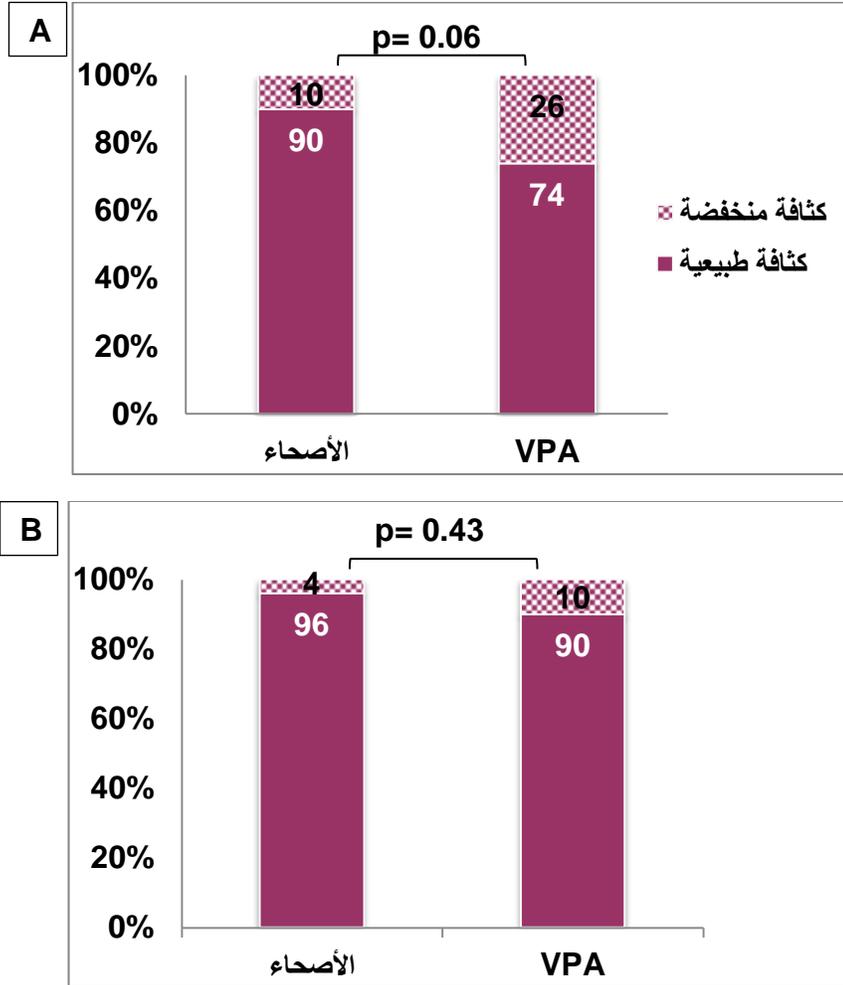
تشير النتائج إلى أن متوسط قيم BMD المقاسة في مناطق القياس الثلاث (الفقرات القطنية و عنق الفخذ وكامل الورك) كان أخفض لدى مرضى الصرع المعالجين بـ VPA مقارنة بتلك المقاسة لدى الأصحاء مع وجود فارق ذي دلالة إحصائية في منطقتي الفقرات القطنية و عنق الفخذ كما يبين الجدول (11). وبالتوافق مع هذه النتيجة، فإن قيم Z-score في منطقة عنق الفخذ لدى المعالجين بـ VPA أقل بفارق إحصائي مقارنة بالأصحاء، إضافةً إلى وجود نزعة لانخفاض قيم Z-score للفقرات القطنية أيضاً.

وقد بلغ الانخفاض في متوسط قيم BMD لدى مرضى الصرع المعالجين بـ VPA نسبةً إلى متوسط القيم للأصحاء 4% في منطقة الفقرات القطنية و6% في منطقة عنق الفخذ و5.3% في منطقة كامل الورك.

الجدول 11 . قياسات الكثافة العظمية لمجموعتي مرضى الصرع المعالجين بـ VPA والأصحاء

قيم p	مجموعة الأصحاء (n=50)	مجموعة مرضى الصرع المعالجين بـ VPA (n=50)	المتغيرات الوسطى \pm SD (المجال)
0.032	0.1 \pm 0.96 (1.25 - 0.78)	0.09 \pm 0.92 (1.13 - 0.72)	BMD الفقرات القطنية (غ/سم ²)
0.077	1.04 \pm 0.77- (2 - 2.8-)	0.9 \pm 1.1- (0.9 - 2.9-)	Z-score الفقرات القطنية
0.038	0.13 \pm 0.83 (1.09 - 0.59)	0.1 \pm 0.78 (1 - 0.44)	BMD عنق الفخذ (غ/سم ²)
0.042	1.02 \pm 0.31- (1.8 - 2.3-)	1 \pm 0.72- (1.2 - 3.6-)	Z-score عنق الفخذ
0.064	0.14 \pm 0.93 (1.25 - 0.7)	0.14 \pm 0.88 (1.22 - 0.5)	BMD كامل الورك (غ/سم ²)
0.1	0.98 \pm 0.31- (2.5 - 2-)	1 \pm 0.64- (2 - 3.6-)	Z-score كامل الورك

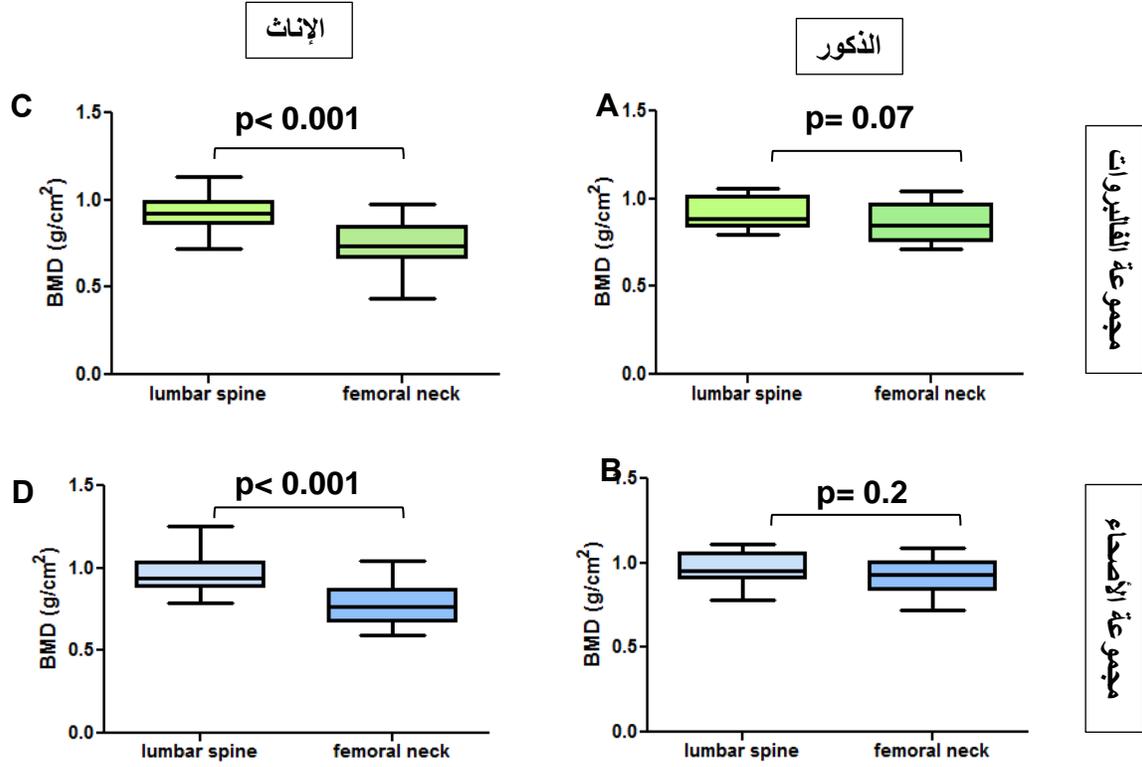
بيّنت نتائج التحليل الإحصائي وجود نزعة ($p = 0.066$) لزيادة انتشار انخفاض الكثافة في منطقة الفقرات القطنية لدى مرضى الصرع المعالجين بـ VPA (26%) مقارنة بالأصحاء (10%). وكذلك الأمر في منطقة عنق الفخذ حيث بلغت نسبة انتشار انخفاض الكثافة لدى مجموعة VPA 10% مقابل 4% لدى الأصحاء ولكن دون وجود فارق ذي دلالة إحصائية، كما هو موضح في الشكل (16).



الشكل 16. مقارنة انتشار انخفاض الكثافة العظمية ($Z\text{-score} \leq -2$) في منطقة الفقرات القطنية (A) وعنق الفخذ (B) بين الأصحاء والمعالجين بـ VPA

وجاءت قيم BMD لعنق الفخذ في مجموعة المعالجين بـ VPA أقل وبفارق يعتدّ به إحصائياً مقارنة بقياسات منطقة الفقرات القطنية ($p < 0.001$).

وظهر انخفاض لقيم BMD عنق الفخذ مقارنة بتلك المقاسة في الفقرات القطنية عند إجراء المقارنة لكل من الذكور والإناث على حدة وذلك في مجموعتي المعالجين بـ VPA والأصحاء. مع الإشارة إلى اقتصار الفروقات ذات الدلالة الإحصائية على الإناث في كلتا المجموعتين (p < 0.001)، كما هو موضّح في الشكل (17).



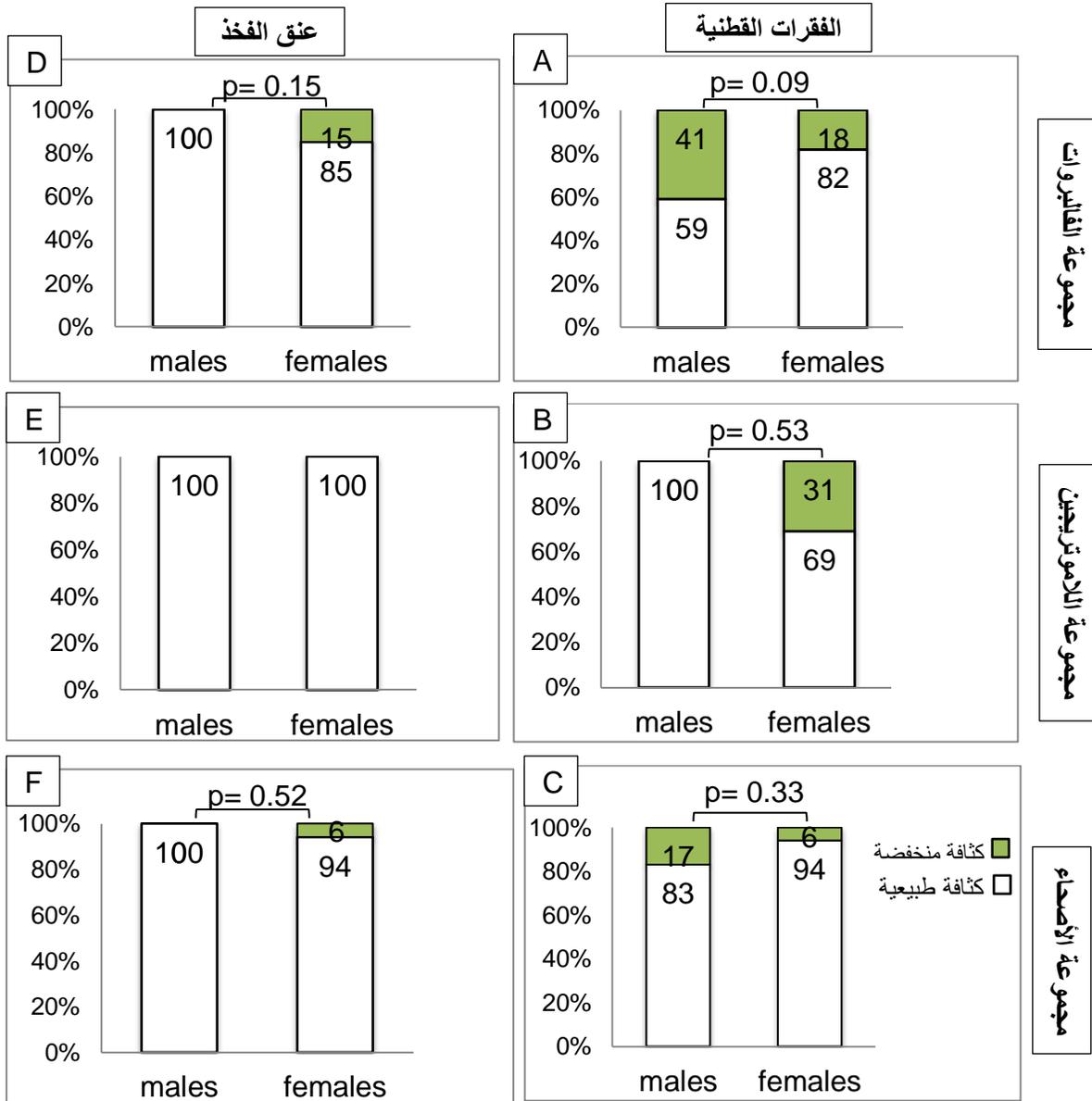
الشكل 17. مقارنة متوسطات BMD في منطقتي الفقرات القطنية وعنق الفخذ لدى الذكور (على اليمين) والإناث (على اليسار) في مجموعتي VPA (A و C) والأصحاء (B و D)

يلخّص الجدول (12) نسب انتشار انخفاض الكثافة العظمية التي تمّ ذكرها في عينة البحث وفقاً لمجموعة الدراسة وموقع القياس والجنس.

الجدول 12. انتشار انخفاض الكثافة العظمية في مجموعتي مرضى الصرع الفرعيتين ومجموعة الأصحاء

مجموعة المرضى المعالجين باللاموتريجين العدد (%)			مجموعة المرضى المعالجين بالفالبروات العدد (%)			مجموعة الأصحاء العدد (%)			
المجموع	كثافة منخفضة	كثافة طبيعية	المجموع	كثافة منخفضة	كثافة طبيعية	المجموع	كثافة منخفضة	كثافة طبيعية	
19	5 (26.3)	14 (73.7)	50	13 (26)	37 (74)	50	5 (10)	45 (90)	جميع المرضى الفقرات القطنية
19	0	19 (100)	50	5 (10)	45 (90)	50	2 (4)	48 (96)	عنق الفخذ
19	0	19 (100)	50	6 (12)	44 (88)	50	2 (4)	48 (96)	كامل الورك
وفقاً للجنس									
إناث									
16	5 (31)	11 (69)	33	6 (18)	27 (82)	32	2 (6)	30 (94)	الفقرات القطنية
	0	16 (100)		5 (15)	28 (85)		2 (6)	30 (94)	عنق الفخذ
	0	16 (100)		5 (15)	28 (85)		2 (6)	30 (94)	كامل الورك
ذكور									
3	0	3 (100)	17	7 (41)	10 (59)	18	3 (17)	15 (83)	الفقرات القطنية
	0	3 (100)		0	17 (100)		0	18 (100)	عنق الفخذ
	0	3 (100)		1 (6)	16 (94)		0	18 (100)	كامل الورك

لم يتم تسجيل أية فوارق إحصائية بالنسبة لانتشار انخفاض الكثافة العظمية بين الذكور والإناث في المجموعات الفرعية وذلك في أي من مناطق القياس، كما يوضح الشكل (18).



الشكل 18. مقارنة انتشار انخفاض الكثافة العظمية بين الذكور والإناث في منطقتي الفقرات القطنية (على اليمين) وعق الفخذ (على اليسار) وذلك في مجموعة VPA (A و D) ومجموعة LTG (B و E) ومجموعة الأصحاء (C و F)

3-7 نتائج المقاييس المخبرية

1-3-7 فيتامين D

كان لافتاً أنّ 92% من الأصحاء و98.5% من كامل مرضى الصرع يعانون من عوز فيتامين D ($25\text{-OHD} \geq 20$ نغ/مل)، وأنّ نسبة تصل إلى 64% من الأصحاء و72.5% من المرضى تعاني عوزاً شديداً لفيتامين D ($25\text{-OHD} \geq 10$ نغ/مل). حيث بلغ متوسط

التراكيز المصلية لـ 25-OHD في مجموعة مرضى الصرع 5.46 ± 8.27 نغ/مل، مقابل 6.12 ± 9.97 نغ/مل في مجموعة الأصحاء (الجدول 13). ووصلت نسب عوز فيتامين D في مجموعتي المعالجة VPA و LTG إلى 98% و 100% على الترتيب، ونسبة العوز الشديد إلى 74% و 68% على الترتيب. ولم تكن تراكيز فيتامين D طبيعيّة (25-OHD < 30 نغ/مل) لدى أيّ من المشاركين في الدراسة بغض النظر عن المجموعة المدروسة (الشكل 19).

ولدى إجراء مقارنة لمستويات فيتامين D بين مجموعتي مرضى الصرع ككل ($n = 69$) والأصحاء، تبين عدم وجود فرق ذي دلالة إحصائية بين المجموعتين ($p = 0.114$)، كذلك لم تكن هناك فوارق ذات دلالة إحصائية لدى مقارنة قيم 25-OHD بين مجموعتي VPA والأصحاء أو LTG والأصحاء.

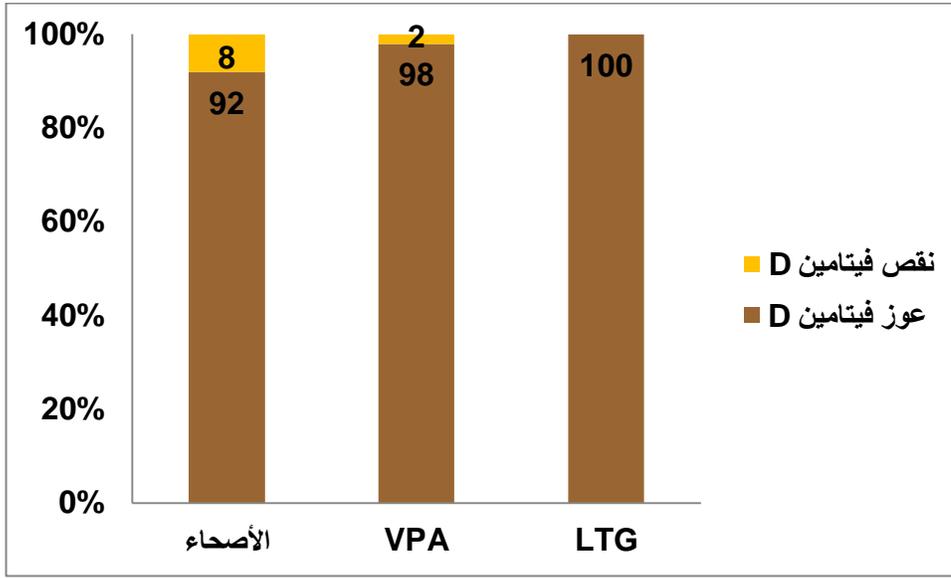
الجدول 13. قياسات المعالم المخبرية لأفراد الدراسة

قيم p			مجموعة الأصحاء (n=50)	مجموعة مرضى الصرع			المتغيرات الوسطى \pm SD (المجال)
p3	p2	p1		المعالجون بـ LTG (n=19)	المعالجون بـ VPA (n=50)	كامل المرضى (n=69)	
0.396	0.127	0.114	6.12 ± 9.97 (28.59 - 3)	4.1 ± 8.67 (17 - 3)	5.9 ± 8.11 (29.3 - 3)	5.46 ± 8.27 (29.35 - 3)	25-OHD (نغ/مل)
0.204	0.773	0.49	23.13 ± 55.09 (130 - 14.38)	36.1 ± 64.5 (189.5 - 28.6)	31.6 ± 56.7 (148.9 - 10.9)	32.88 ± 58.85 (189.5 - 10.9)	PTH (بيكوغرام/مل)
0.012	0.001	0.001 >	0.34 ± 9.22 (10.12 - 8.46)	0.25 ± 9 (9.64 - 8.56)	0.44 ± 8.95 (9.7 - 7.7)	0.39 ± 8.96 (9.74 - 7.76)	الكالسيوم المصحح بالألبومين (ملغ/دل)
0.554	0.892	0.742	0.45 ± 3.63 (4.8 - 2.5)	0.48 ± 3.71 (4.5 - 2.5)	0.53 ± 3.65 (5.8 - 2.5)	0.52 ± 3.66 (5.8 - 2.5)	الفسفور (ملغ/دل)
0.115	0.978	0.442	41.23 ± 164.1 (313 - 91)	87.8 ± 195 (476.6 - 85.3)	68.4 ± 163.8 (515.6 - 82.9)	74.91 ± 172.4 (515.6 - 82.9)	الفسفاتاز القلوية (وحدة/ل)

p1 نتائج مقارنة مجموعة كامل المرضى مع مجموعة الأصحاء

p2 نتائج مقارنة مجموعة المرضى المعالجين بـ VPA مع مجموعة الأصحاء

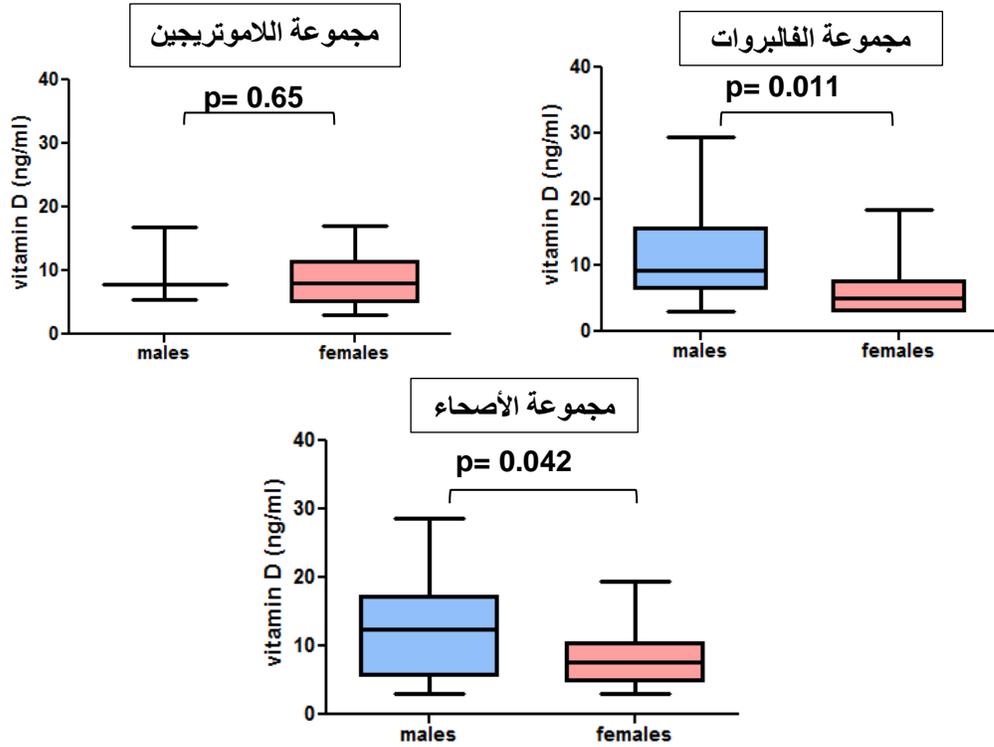
p3 نتائج مقارنة مجموعة المرضى المعالجين بـ LTG مع مجموعة الأصحاء



الشكل 19. النسب المئوية المنتوية لانتشار عوز فيتامين D ونقصه لدى مجموعات الدراسة

بيّنت مقارنة فيتامين D بين الجنسين في كل مجموعة على حدة امتلاك الإناث لمستويات أقل من فيتامين D (4.41 ± 6.35 ، و 3.86 ± 8.41 ، و 4.46 ± 8.44 نغ/مل) مقارنة مع الذكور (7 ± 11.54 ، و 6 ± 10 ، و 7.71 ± 12.69 نغ/مل) وذلك في مجموعة VPA ومجموعة LTG ومجموعة الأصحاء على الترتيب، مع وجود فارق إحصائي بين الجنسين في كلٍّ من مجموعة VPA ($p= 0.011$) ومجموعة الأصحاء ($p= 0.042$).

كان لافتاً أنّ جميع الإناث المشاركات في هذه الدراسة كنّ معوزات بفيتامين D (25-OHD ≥ 20 نغ/مل)، وذلك بغض النظر عن نمط لباسهنّ ومدى محافظته ومنعه لوصول أشعة الشمس المباشرة إلى مساحاتٍ واسعةٍ من الجلد، مع الإشارة إلى أنّ نسبة ارتداء الحجاب كانت مرتفعةً لدى جميع الإناث في الدراسة حيث وصلت إلى 82% في مجموعة الشاهد مقابل 95.7% في مجموعة مرضى الصرع. كما لم نجد فارقاً يعتد به إحصائياً بالنسبة لمستويات فيتامين D بين الإناث المحجبات وغير المحجبات سواء في مجموعة الأصحاء ($p= 0.08$) أم مجموعة مرضى الصرع ($p= 0.1$).

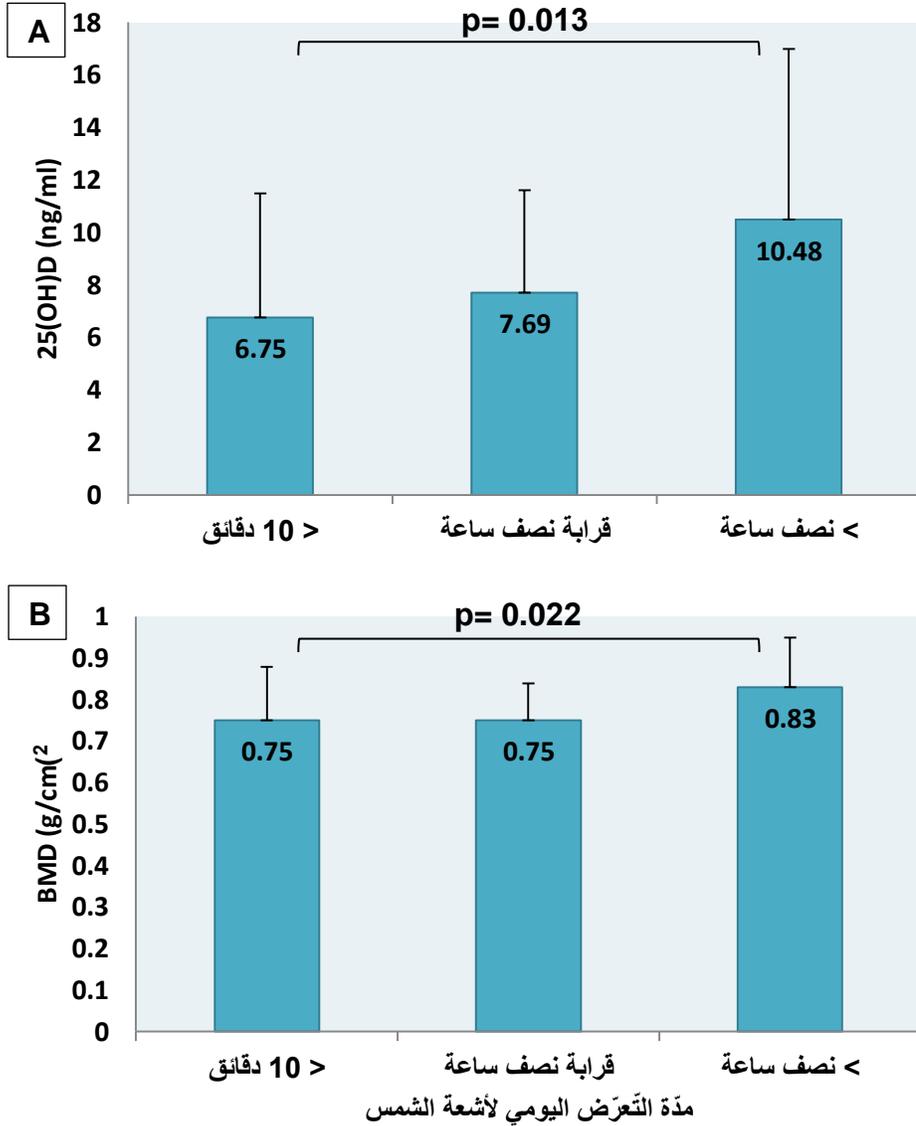


الشكل 20. مقارنة مستويات فيتامين D بين الذكور والإناث في مجموعة VPA ومجموعة LTG ومجموعة الأصباء

قمنا بتصنيف مرضى الصرع ككل حسب مدة تعرضهم اليومية لأشعة الشمس إلى ثلاث مجموعات: (1) مجموعة تقل مدة تعرضها عن 10 دقائق في اليوم، (2) مجموعة تقارب مدة تعرضها النصف ساعة يومياً، (3) مجموعة هي الأكثر تعرضاً للشمس حيث تفوق مدة تعرضها النصف ساعة يومياً. ولدى مقارنة قيم الـ BMD والتراكيز المصلية لفيتامين D بين المجموعات الثلاث، تبين أن متوسط قيم الـ BMD في منطقة عنق الفخذ وكذلك مستويات فيتامين D لدى مرضى المجموعة الأقل تعرضاً للشمس (>10 دقائق) كانت أقل وبفارقٍ يعتدّ به إحصائياً بالمقارنة مع المجموعة الثالثة التي كان تعرض مرضاها للشمس أعظماً (<30 دقيقة)، الأمر الذي يبيّنه الشكل (21).

لم يكن هناك فرق إحصائي بين المجموعتين الأولى والثالثة بالنسبة لمتوسطات الأعمار، في حين كانت نسبة الإناث أعلى في المجموعة الأولى (86.2%) بالمقارنة مع المجموعة الثالثة (45.8%)، وهذا قد يفسّر زمن التعرض الأقصر للشمس لدى مرضى المجموعة الأولى.

كذلك كانت مستويات فيتامين D في مجموع المرضى الذين كان تعرضهم اليومي للشمس يقارب النصف ساعة أو أكثر (المجموعتين 2+3 معاً) أعلى وبفارقٍ يعتدّ به إحصائياً بالمقارنة مع مجموعة المرضى الأقل تعرضاً للشمس (المجموعة 1) ($p= 0.049$). ولدى اقتصارنا في المقارنة على الإناث بين المجموعات الثلاث لم نلاحظ أية فوارق يعتدّ بها إحصائياً من حيث قيم فيتامين D.



الشكل 21. مقارنة قيم التراكيز المصلية لفيتامين D (A) ومتوسط BMD في منطقة عنق الفخذ (B) بين المجموعات الفرعية الثلاث لجمهرة مرضى الصرع مصنفين حسب مدة تعرضهم لأشعة الشمس يومياً

نظراً لتأثير الفصل على شدة أشعة الشمس ومدى تعرض الشخص لها، قمنا بمقارنة قيم فيتامين D لمجموع مرضى الصرع بحسب الفصل الذي تم فيه جمع العينة، فكان متوسط قيم فيتامين D لدى المرضى الذين تمت معايرة فيتامين D لديهم في فصل الشتاء (5.28 ± 7.69) أقل منها في فصل الصيف (5.67 ± 8.89)، إلا أن الفرق بين المتوسطين لم يكن ذا دلالة إحصائية ($p= 0.36$).

2-3-7 بقية المقاييس المخبرية

لدى مقارنة التراكيز المصلية لكل من ال-PTH، والفسفور، والفسفاتاز القلوية، لم نلاحظ أية فوارقٍ يعتد بها إحصائياً بين مرضى الصرع أو أي من مجموعتي العلاج بالمقارنة مع الأصحاء، في حين كانت تراكيز الكالسيوم المصحح بالألبومين أخفض لدى مرضى الصرع مقارنةً بالأصحاء وبفارقٍ يعتد به إحصائياً، كما يبيّن الجدول (13).

يوضّح الجدول (14) نسبة حالات نقص كالسيوم الدم (معرّفاً بتراكيز مصلية ل- $Ca > 8.6$ ملغ/دل)، ونسبة نقص فسفات الدم ($P > 2.7$ ملغ/دل)، ونسبة فرط الدريقيات الثانوي (PTH < 65 بيكوغرام/مل) وذلك لدى مجموعة الأصحاء ومجموعة مرضى الصرع ككل ومجموعة VPA ومجموعة LTG. اقتصر وجود فارق إحصائي في انتشار الحالات السابقة على نقص كالسيوم الدم والذي كان أكثر انتشاراً في مجموعة VPA مقارنة مع الأصحاء ($p= 0.003$).

الجدول 14. نسب انتشار الحالات المرضية المدروسة لدى مجموعات الدراسة

الحالات المدروسة %	مجموعة مرضى الصرع (n=69)	مجموعة VPA (n=50)	مجموعة LTG (n=19)	مجموعة الأصحاء (n=50)
نقص كالسيوم الدم hypocalcemia	17.4	22	5	2
نقص فسفات الدم hypophosphatemia	2.3	2	5	4
فرط الدريقيات الثانوي Secondary hyperparathyroidism	27.5	26	31.6	22

لم نسجّل أيّة حالة لفرط الدريقات الأولي لدى المشاركين مرتفعي قيم PTH اعتماداً على نتائج مقايسة الإفراغ الجزئي للكالسيوم، كما تبين عدم وجود اضطرابات كبدية لدى الأصحاء والمرضى حيث كانت قيم الـ GGT طبيعياً لدى جميع أفراد الدراسة.

تجدر الإشارة إلى أننا لم نلاحظ أيّة حالة لتلين العظم osteomalacia بين أفراد الدراسة، وذلك اعتماداً على التعريف الكيميائي الحيوي لتلين العظم والمتمثل بانخفاض تركيز الكالسيوم المصحح بالألبومين مقترناً بارتفاع الفسفاتاز القلوية ووجود فرط دريقات ثانوي مثبت (56).

4-7 علاقات الارتباط البيئية للمتغيرات المدروسة

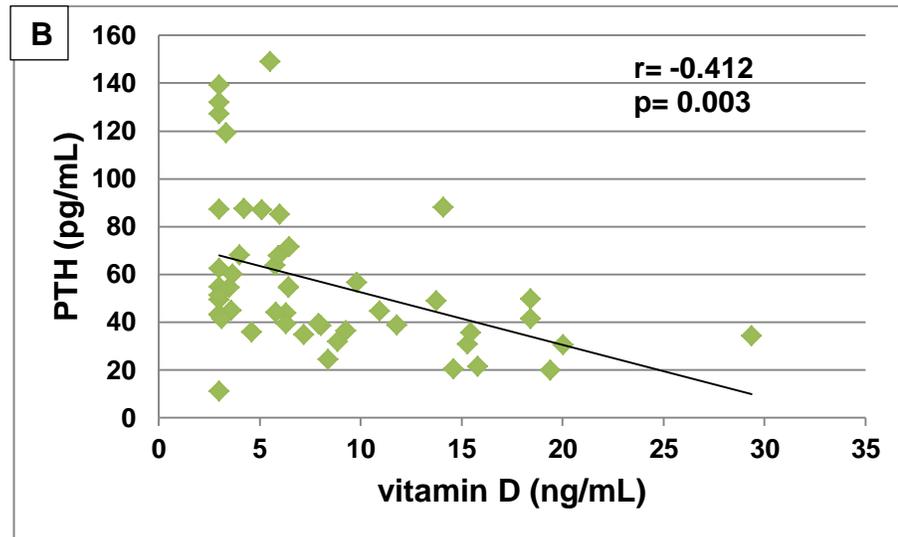
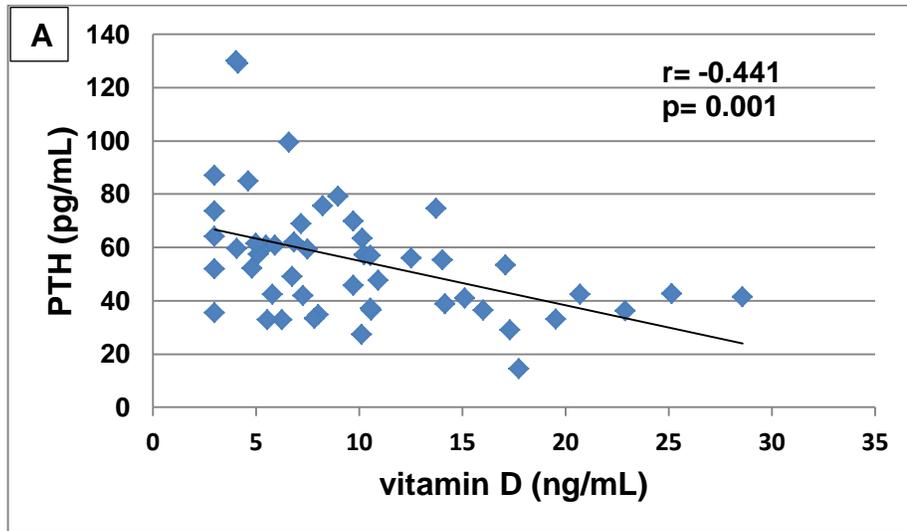
أظهرت نتائج التحليل الإحصائي وجود علاقات ارتباط إيجابية بين BMI وجميع قيم BMD و Z-score في مناطق القياس الثلاث (الفقرات القطنية، وعنق الفخذ، وكامل الورك) وذلك في مجموعتي الأصحاء ومرضى الصرع المعالجين بـ VPA، واقتصرت تلك العلاقة على منطقة كامل الورك في مجموعة المرضى المعالجين بـ LTG. يبيّن الجدول (15) قيم معامل الارتباط بيرسون بين المعالم الشعاعية والمصلية الحيوية المدروسة كافةً في كلٍّ من مجموعات الدراسة. ارتبط PTH بعلاقة عكسية مع قياسات الكثافة العظمية في منطقتي عنق الفخذ وكامل الورك في مجموعة الأصحاء وفي منطقة عنق الفخذ في مجموعة VPA، وبالعلاقة عكسية أيضاً مع فيتامين D في هاتين المجموعتين (الشكل 22).

الجدول 15. قيم معامل الارتباط بيرسون بين كافة المعالم المدروسة لكل من مجموعة الأصحاء ومجموعتي مرضى الصرع

مجموعة الأصحاء												
Z-score TH	BMD TH	Z-score FN	BMD FN	Z-score LS	BMD LS	ALP	P	Corrected Ca	PTH	Vitamin D	BMI	المتنبتات
* 0.544	* 0.491	§ 0.422	§ 0.392	§ 0.356	§ 0.399	^ 0.1	^ 0.16	^ 0.324	^ 0.083-	^ 0.11-		BMI
^ 0.22	^ 0.254	^ 0.136	^ 0.187	^ 0.091-	^ 0.043-	^ 0.123	^ 0.13-	^ 0.048-	§ 0.441-			Vitamin D
§ 0.282-	§ 0.303-	^ 0.261-	§ 0.287-	^ 0.041-	^ 0.067-	^ 0.048-	^ 0.13-	^ 0.263-				PTH
§ 0.299	^ 0.201	^ 0.215	^ 0.132	^ 0.159	^ 0.123	^ 0.201	^ 0.26					Corrected Ca
^ 0.083	^ 0.115	^ 0.107	^ 0.111	^ 0.003	^ 0.043-	^ 0.051						P
^ 0.159	^ 0.144	^ 0.188	^ 0.212	^ 0.082-	^ 0.062-							ALP
مجموعة مرضى الصرع المعالجون بـ VPA												
Z-score TH	BMD TH	Z-score FN	BMD FN	Z-score LS	BMD LS	ALP	P	Corrected Ca	PTH	Vitamin D	BMI	المتنبتات
§ 0.456	§ 0.404	§ 0.359	§ 0.307	§ 0.311	§ 0.308	^ 0.048-	^ 0.115-	^ 0.184	^ 0.05-	^ 0.044-		BMI
^ 0.13-	^ 0.005-	^ 0.122-	^ 0.016	^ 0.181-	^ 0.066-	^ 0.085	^ 0.027-	§ 0.321	§ 0.41-			Vitamin D
^ 0.159-	^ 0.238-	^ 0.196-	^ 0.282-	^ 0.037-	^ 0.121-	^ 0.014	^ 0.08-	§ 0.398-				PTH
^ 0.087	^ 0.159	^ 0.096-	^ 0.001	^ 0.023	^ 0.098	^ 0.005-	^ 0.084					Corrected Ca
^ 0.158	^ 0.162	^ 0.267	^ 0.265	^ 0.163	^ 0.167	^ 0.059						P
^ 0.223-	^ 0.164-	^ 0.152-	^ 0.071-	^ 0.228-	^ 0.234-							ALP
مجموعة مرضى الصرع المعالجون بـ LTG												
Z-score TH	BMD TH	Z-score FN	BMD FN	Z-score LS	BMD LS	ALP	P	Corrected Ca	PTH	Vitamin D	BMI	المتنبتات
§ 0.585	§ 0.5	^ 0.282	^ 0.396	^ 0.386	^ 0.378	^ 0.009	§ 0.475-	^ 0.134-	^ 0.33-	^ 0.15		BMI
^ 0.197	^ 0.142	^ 0.284	^ 0.313	^ 0.001>	^ 0.007-	^ 0.178-	§ 0.487	^ 0.266	^ 0.17-			Vitamin D
^ 0.1-	^ 0.068-	^ 0.094-	^ 0.017-	^ 0.164-	^ 0.145-	§ 0.592	^ 0.073-	^ 0.105-				PTH
^ 0.332-	^ 0.371-	^ 0.175-	^ 0.348-	^ 0.339-	^ 0.37-	^ 0.001	^ 0.248					Corrected Ca
^ 0.052-	^ 0.007-	^ 0.149	^ 0.108	^ 0.237-	^ 0.234-	^ 0.308-						P
^ 0.183-	^ 0.181-	^ 0.164-	^ 0.101-	^ 0.181-	^ 0.192-							ALP

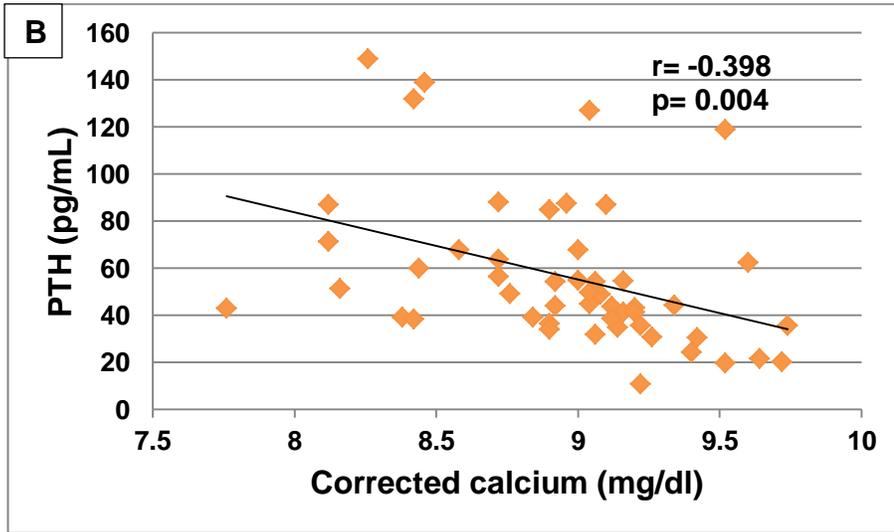
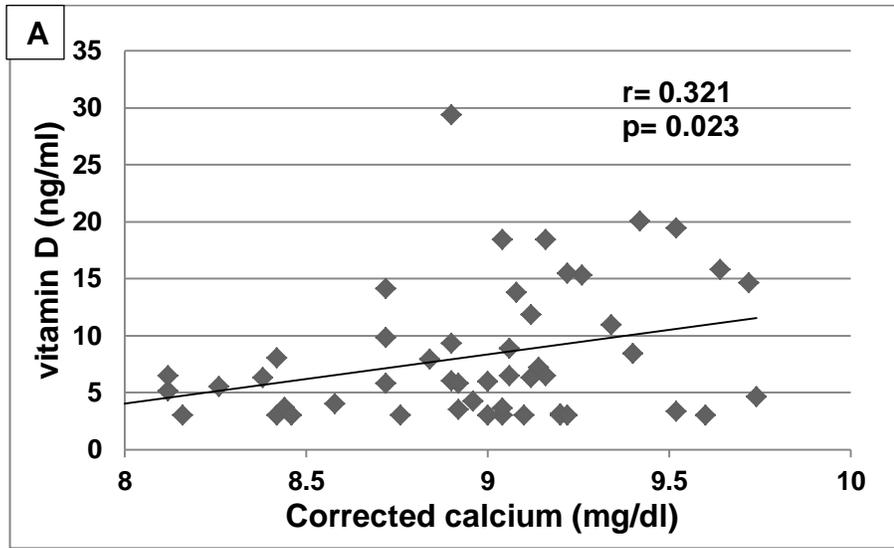
0.001 > p * , 0.05 > p § , 0.05 < p ^

الاختصارات: ALP = الفسفوراز القلوية، BMD FN = الكثافة المعدنية لعنق الفخذ، BMD LS = الكثافة المعدنية للفقرات القطنية، BMD TH = الكثافة المعدنية لكامل الورك، BMI = منسب كتلة الجسم، Corrected Ca = الكالسيوم المصحح بالألبومين، P = الفسفور، PTH = الهرمون الدريقي، Z-score FN = Z-score = عنق الفخذ، Z-score LS = Z-score = الفقرات القطنية، Z-score TH = Z-score = كامل الورك.



الشكل 22. علاقة الارتباط بين PTH وفيتامين D في مجموعة الأصحاء (A) ومجموعة VPA (B)

كما تُبَيَّن وجود علاقة ارتباط إيجابية بين الكالسيوم وفيتامين D، وعلاقة ارتباط عكسية بين الكالسيوم وPTH في مجموعة VPA فحسب (الشكل 23).



الشكل 23. علاقة الارتباط بين الكالسيوم وفيتامين D (A) وبين الكالسيوم وPTH (B) في مجموعة المرضى المعالجين بـ VPA

5-7 تأثير عوامل الاختطار المختلفة على الكثافة المعدنية للعظام لدى مرضى الصرع

المعالجين بـ VPA

نظراً لعدم وجود ما يشير إلى تأثيرات ضائرة لـ LTG على العظام مقارنة مع الأصحاء في

دراستنا هذه، سنقتصر في دراسة عوامل الاختطار على مجموعة مرضى VPA.

1-5-7 تأثير مدة تناول الفالبروات

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي باستخدام معامل الارتباط بيرسون عدم وجود أية علاقة معتدّ بها إحصائياً بين مدة تناول VPA وأيّ من المتغيرات المخبرية أو الشعاعية، كما يبين الجدول (16).

الجدول 16. علاقات ارتباط مدة تناول VPA مع المتغيرات المخبرية والشعاعية في مجموعة المرضى المعالجين بـ VPA

قيم p	قيم معامل الارتباط بيرسون (r)	المتغيرات المدروسة
0.457	0.1-	25-OHD
0.09	0.242	PTH
0.2	0.184	الكالسيوم المصحح
0.177	0.194-	الفسفور
0.524	0.092-	الفسفاتاز القلوية
0.951	0.009-	BMD الفقرات القطنية
0.72	0.052-	Z-score الفقرات القطنية
0.995	0.001	BMD عنق الفخذ
0.986	0.003	Z-score عنق الفخذ
0.59	0.078	BMD كامل الورك
0.62	0.072	Z-score كامل الورك

2-5-7 تأثير الجنس

لدى مقارنة الخصائص الديموغرافية ونتائج المقاييس الشعاعية والكيميائية الحيوية بين الذكور والإناث في مجموعة VPA، تبين أن قيم فيتامين D لدى الإناث - كما ذكرنا سابقاً - أقل وبفارق يعتد به إحصائياً بالمقارنة مع الذكور (الشكل 20)، وكذلك الأمر بالنسبة لقيم BMD في منطقتي عنق الفخذ (إناث 0.11 ± 0.744 ، ذكور 0.1 ± 0.859 ، $p = 0.002$) وكامل الورك (إناث 0.13 ± 0.848 ، ذكور 0.14 ± 0.953 ، $p = 0.013$).

كما كانت قيم PTH لدى الإناث (34.4 ± 66.5) أعلى مقارنة مع الذكور (37.69 ± 10.9) بفارق ذي دلالة إحصائية ($p > 0.001$).

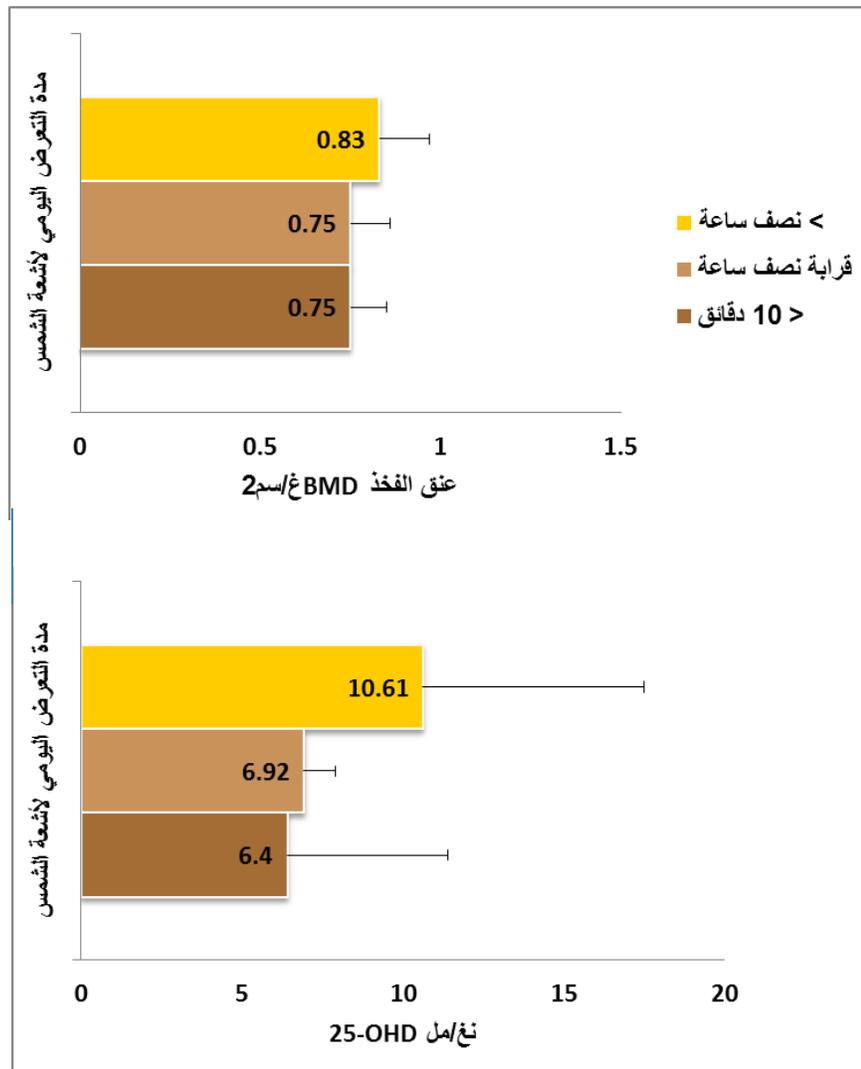
3-5-7 BMI تأثير

يبين الجدول (15) علاقات الارتباط الإيجابية بين BMI وجميع قيم BMD و Z-score في مناطق القياس الثلاث (الفقرات القطنية، وعنق الفخذ، وكامل الورك).

4-5-7 تأثير مستويات فيتامين D

لم يكن لفيتامين D أية علاقة ارتباط مع قياسات الكثافة العظمية في أي من مناطق القياس، كما هو واضح في الجدول (15). ولدراسة تأثير التعرض لأشعة الشمس قمنا بتصنيف المرضى المعالجين بـ VPA حسب مدة تعرضهم اليومية لأشعة الشمس إلى ثلاث مجموعات (بنفس الطريقة التي قارنا فيها كامل مرضى الصرع): (1) مجموعة مدة تعرضها تقل عن 10 دقائق في اليوم، (2) مجموعة تقارب مدة تعرضها النصف ساعة يومياً، (3) مجموعة تفوق مدة تعرضها النصف ساعة يومياً. وبمقارنة قيم الـ BMD والتراكيز المصلية لفيتامين D بين المجموعات الثلاث، تبين أن متوسط قيم الـ BMD في منطقة عنق الفخذ ($p = 0.063$) وكامل الورك ($p = 0.089$) وكذلك مستويات فيتامين D ($p = 0.037$) لدى مرضى المجموعة الأقل تعرضاً للشمس (> 10 دقائق) كانت أقل بالمقارنة مع المجموعة الثالثة التي كان تعرض مرضاها للشمس أعظمياً (< 30 دقيقة)، الأمر الذي يبيّنه الشكل (24). وترافق ذلك أيضاً مع ارتفاع مستويات PTH ($p = 0.007$) وانخفاض مستويات الكالسيوم ($p = 0.048$) لدى المجموعة الأولى.

لم يكن هناك فرقٌ إحصائيٌّ بين المجموعتين الأولى والثالثة بالنسبة لمتوسط الأعمار، في حين كانت نسبة الإناث أكبر في المجموعة الأولى (58%) بالمقارنة مع المجموعة الثالثة (42.1%)، وهذا قد يفسّر زمن التعرض الأقصر للشمس لدى مرضى المجموعة الأولى. وظهر انخفاض في متوسط قيم BMD عنق الفخذ ($p= 0.051$) لدى المجموعة الثانية التي قاربت مدة تعرضها لأشعة الشمس النصف ساعة يومياً بالمقارنة مع المجموعة الثالثة التي فاق تعرضها اليومي النصف ساعة.



الشكل 24. مقارنة قيم التراكيز المصلية لفيتامين D ومتوسط BMD في منطقة عنق الفخذ بين المجموعات الفرعية الثلاث لجمهرة مرضى الصرع المعالجين بـ VPA مصنّفين حسب مدة تعرضهم لأشعة الشمس يومياً

5-5-7 تأثير العمر

لدى حساب قيم معامل الارتباط بيرسون لم نجد أية علاقة ارتباط بين العمر والكثافة المعدنية للعظام في مجموعة VPA، بينما كان هناك علاقة ارتباط عكسية بين العمر و BMD عنق الفخذ ($r = -0.287, p = 0.043$) و BMD كامل الورك ($r = -0.306, p = 0.031$) في مجموعة الأصحاء. وقد ارتبط العمر بعلاقة عكسية بقيم فيتامين D في مجموعة VPA ($r = -0.283, p = 0.046$)، وكذلك الأمر في مجموعة كامل مرضى الصرع ($p = 0.057$)، وفي مجموعة الأصحاء ($r = -0.175, p = 0.027$)، ($r = -0.312, p = 0.027$)،

6-5-7 تأثير عوامل الاختطار الأخرى على الكثافة المعدنية للعظام لدى المرضى المعالجين بـ VPA

يلخص الجدول (17) نسب انتشار انخفاض الكثافة العظمية في مجموعة VPA وفقاً لبعض عوامل الاختطار المختلفة التي قد تؤثر على الكثافة المعدنية للعظام.

أظهر التحليل الإحصائي باستخدام اختبار فيشر عدم وجود أي فارق ذي دلالة إحصائية بين الأفراد طبيعيين الكثافة ومنخفضي الكثافة في مجموعة VPA بالنسبة للعوامل المدروسة في الجدول (17) ألا وهي التدخين وتناول الكافيين وعمر البدء بتناول VPA ونمط الحياة والوارد من الكالسيوم ووجود قصة عائلية لتخلخل العظام. ولدى مقارنة الأفراد طبيعيين الكثافة مع منخفضي الكثافة في مجموعة VPA من حيث الخصائص الديموغرافية والمقاييس الكيميائية الحيوية تبين عدم وجود أي فارق إحصائي بين هاتين المجموعتين، باستثناء ارتفاع قيم PTH لدى منخفضي الكثافة (41.23 ± 103.1) في منطقة عنق الفخذ مقارنة مع طبيعيين الكثافة (26.3 ± 51.55) ($p < 0.001$).

الجدول 17. انتشار انخفاض الكثافة العظمية في مجموعة المرضى المعالجين بـ VPA وفقاً لبعض عوامل الاختطار

مجموعة المرضى المعالجين بالفالبروات n (%)			
المجموع	كثافة عظمية منخفضة	كثافة عظمية طبيعية	
			التدخين
10	(10) 1	(90) 9	مدخنون
10	0	(100) 10	LS
			FN
40	(30) 12	(70) 28	غير مدخنين
40	(12.5) 5	(87.5) 35	LS
			FN
			تناول الكافيين
			> 300 ملغ/يوم
42	(26.2) 11	(73.8) 31	LS
42	(7.2) 3	(92.8) 39	FN
			< 300 ملغ/يوم
8	(25) 2	(75) 6	LS
8	(25) 2	(75) 6	FN
			عمر البدء بتناول الدواء
			قبل عمر 20 عاماً
39	(25.7) 10	(74.3) 29	LS
39	(10.3) 4	(89.7) 35	FN
			بعد عمر 20 عاماً
11	(27.3) 3	(72.7) 8	LS
11	(9.1) 1	(90.9) 10	FN
			نمط الحياة
			حياة خاملة
12	(33.4) 4	(66.6) 8	LS
12	(25) 3	(75) 9	FN
			حياة متوسطة النشاط
			إلى نشيطة
38	(23.7) 9	(76.3) 29	LS
38	(5.3) 2	(94.7) 36	FN

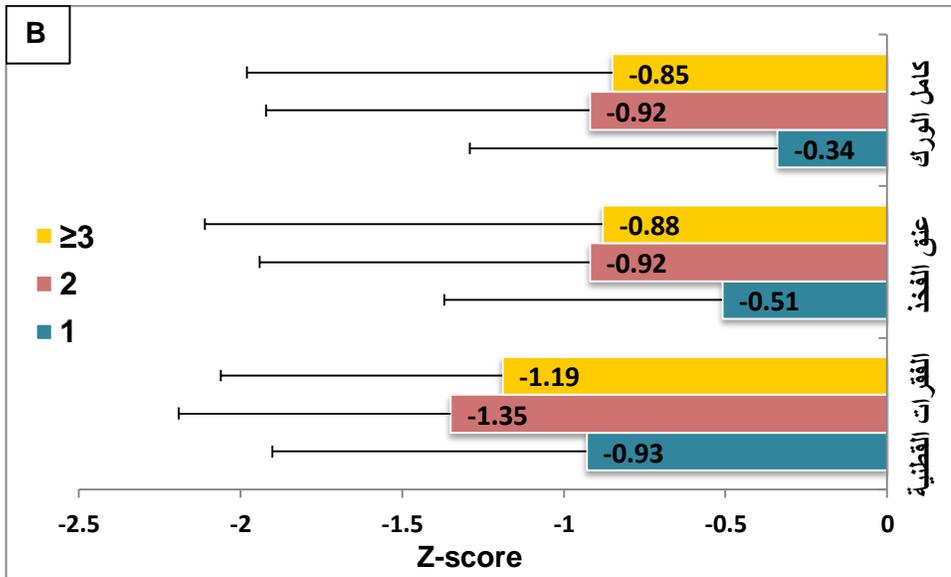
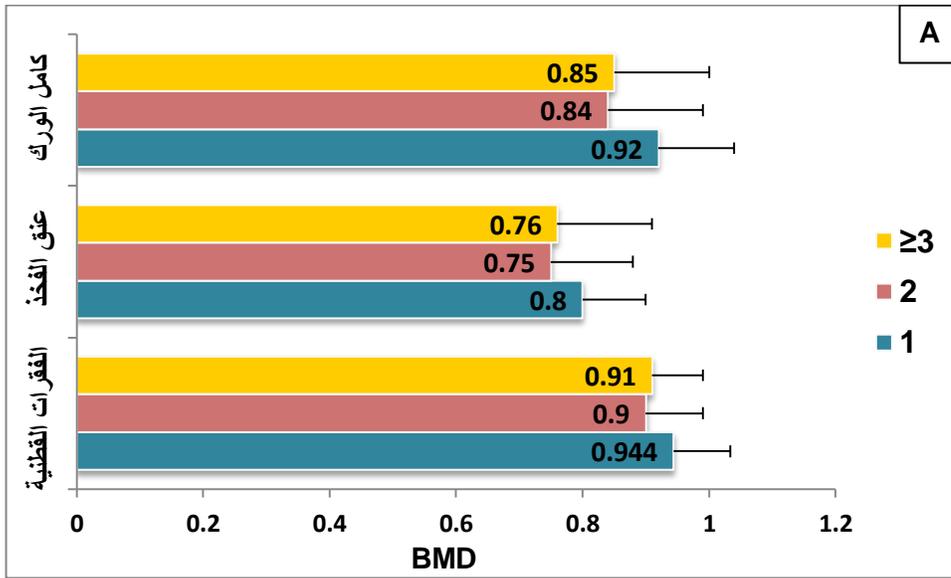
			الوارد من الكالسيوم < 1000 ملغ/يوم LS
34	8 (23.5)	26 (76.5)	
34	4 (11.8)	30 (88.2)	FN
			> 1000 ملغ/يوم LS
16	4 (25)	12 (75)	
16	4 (25)	12 (75)	FN
			قصة عائلية لتخلخل يوجد LS
6	3 (50)	3 (50)	
6	0	6 (100)	FN
			لا يوجد LS
44	10 (22.7)	34 (77.3)	
44	5 (11.4)	39 (88.6)	FN

LS: Lumbar Spine (ال فقرات القطنية)، FN: Femoral Neck (عنق الفخذ)

7-5-7 تأثير تضافر عوامل الاخطار على قيم BMD و Z-score في مجموعة المرضى

المعالجين بـ VPA

اشتملت عوامل الاخطار المدروسة كلاً من: عوز فيتامين D، التدخين، BMI ≥ 19 ، نمط الحياة الخاملة، وجود قصة عائلية لتخلخل العظام، و ارد منخفض من الكالسيوم > 1000 ملغ/يوم، استهلاك < 300 ملغ كافيين/يوم. تم تصنيف المرضى بحسب عدد عوامل الاخطار إلى ثلاث فئات؛ الفئة الأولى (1)، عامل اخطار وحيد؛ الفئة الثانية (2)، عاملي اخطار؛ الفئة الثالثة (3)، ثلاثة عوامل اخطار أو أكثر. يبين الشكل (25) انخفاض قيم BMD و Z-score لدى المجموعة (2) مقارنة بالمجموعة (1) وذلك في مناطق القياس الثلاث، كذلك الأمر لدى مقارنة المجموعة (3) مع المجموعة (1)، إلا أن هذا التناقص لم يرافقه أي فرق معتد به إحصائياً.



الشكل 25. تأثير تضافر عوامل الاختطار على متوسط قيم (A) BMD و (B) Z-score في مناطق القياس الثلاث لدى المرضى المعالجين بـ VPA

6-7 الكسور لدى مرضى الصرع في الدراسة

عانى سبعة مرضى (14%) من مجموعة المعالجين بـ VPA من كسورٍ مجموعها 10 كسور؛ سبعة منها نتيجة أسباب غير متعلقة بالنوب والثلاثة الباقية بسبب نوب صرعية. وفي مجموعة LTG عانت مريضة (5.26%) من كسر غير متعلق بالنوب خلال تناولها لـ LTG،

إضافة إلى مريض (5.26%) أصيب بثلاثة كسور متعلقة بالنوب قبل أن يبدأ بتناول علاجه المضاد للصرع. وكانت جميع الكسور غير المتعلقة بالنوب قد أحدثت بسبب رضوح متوسطة إلى شديدة (أي سقوط من ارتفاع أعلى من وضعية الوقوف وحوادث مرورية)، ويلخص الجدول (18) تفاصيل هذه الكسور من حيث العمر الذي حدث فيه الكسر وموقع الكسر والمسبب.

الجدول 18. الكسور التي تعرّض لها مرضى الصرع

عدد الكسور لدى المريض	العمر الذي حدث فيه الكسر	موقع الكسر	سبب حدوث الكسر
مجموعة VPA			
2	19	القدم	سقوط
1	20	القدم	سقوط
1	18	القدم	سقوط
1	17	القدم	حادث مروري
2	21	الفقرات	نوبة شديدة بعد الولادة
1	30	الكتف	سقوط
1	7	الساعد	سقوط
1	25	القدم	نوبة
مجموعة LTG			
1	25	القدم	سقوط
2	30	الفقرات	نوبة
1	36	الفقرات	نوبة

7-7 واقع الممارسات السريرية للوقاية من الاضطرابات العظمية لدى مرضى الصرع في الدراسة

كان ثمانية من مرضى الصرع فقط (11.59%) يتناولون متمات الكالسيوم و/أو فيتامين D لكن بصورة غير منتظمة؛ خمسة منهم من مجموعة VPA وثلاثة من مجموعة LTG، بينما لم يتناول تلك المتمات أي من الأصحاء. وفُدرت نسبة مرضى الصرع الذين يفتقر قوتهم إلى تلبية الحاجة اليومية للكالسيوم (1000 ملغ/يوم) بحوالي الثلث. لم يخضع أي من المشاركين في الدراسة إلى قياس للكثافة المعدنية للعظم سابقاً.

8- المناقشة وتفسير النتائج Discussion

لم تكن نتائج الدراسات التي تقصّت التأثيرات المفترضة لـ NEI-AEDs على العظام حاسمة، الأمر الذي انعكس سلباً على القرارات العلاجية المتخذة من قبل الأطباء الاختصاصيين وصعوبة تقييم مدى صوابيتها. ولعلّ من أهمّ مواطن الضعف في الدراسات السابقة تضمينها لمرضى يتناولون علاجاً متعددًا و/أو لديهم عوامل اختطار أخرى تساهم في تردي صحة العظم (كما في إجراء دراسة على مرضى صرع مقيمين في المستشفى أو على نساء في مرحلة ما بعد سن الإياس). وانطلاقاً من هذه الإشكالية، انبثقت ضرورة إجراء دراسات سريرية صارمة من حيث معايير الاشتمال لحسم هذا التناقض والعمل بمقتضى نتائجها على أمثلة optimization تدبير الصرع لتحقيق ضبط أفضلٍ للنوب والمحافظة في الآن ذاته على مصونية العظام في هذه الفئة من المرضى التي تصنّف على أنّها عالية الاختطار لوقوع الكسور.

تمتاز دراستنا بكونها مضبوطة بمجموعة شاهدة من الأصحاء الموافقين عمراً وجنساً لمرضى الصرع المنخرطين في الدراسة، واستبعادها للمرضى المعالجين بمعالجة متعددة وأولئك الذين تضافرت لديهم عوامل اختطار أخرى، وذلك في محاولةٍ منّا للوصول إلى دليلٍ لإثبات أو نفي وجود علاقة بين AEDs المستعمل وصحة العظم بصورة موضوعية.

تكمُن صعوبة جمع أفراد هذه الدراسة من مرضى الصرع في استبعادنا للمرضى الذين تناولوا دواء آخر مضاد للصرع قبل الدواء المدروس أو بالمشاركة معه لمدة تزيد عن خمسة أشهر منذ بدء العلاج الدوائي مهما طالّت مدة الإصابة بالصرع، حيث كانت نسبة كبيرة (41%) من المرضى المقيّمين يتلقون معالجة مشاركة مع VPA أو LTG، إضافة إلى فرضنا لمعايير اشتغال صارمة من حيث عمر المرضى وعدم إصابتهم بأمراض معينة أو تناولهم لأدوية محددة قد تؤثر على الكثافة المعدنية للعظام محاولةً منا لتلافي محددات معظم الدراسات السابقة التي لم تستطع نسب نتائجها إلى دواء معين.

كانت بعض النتائج التي توصلنا إليها متوقعة من حيث متوسط مدة المعالجة الأقصر باللاموتريجين وعدد المرضى الأقل مقارنة بمجموعة الفالبروات. فكما لاحظنا بحسب الممارسات السريرية أن اللجوء إلى المعالجة بـ LTG كعلاج مفرد أو مشارك يتم غالباً عند فشل ضبط النوب أو ظهور تأثيرات ضائرة بعد استخدام الأدوية التقليدية ومنها VPA أو لتلافي التأثير الماسخ لـ VPA لدى بعض المرضى، ويعود ذلك إلى اعتبارات تتعلق بتكلفة المعالجة وغلاء ثمن LTG والخبرة الأكبر التي يملكها الأطباء المعالجون مع الأدوية التقليدية الأقدم. أما بالنسبة لمتوسط جرعة LTG فمن المنطقي أن تكون أقل مقارنةً مع متوسط جرعة VPA نتيجة لاختلاف الجرعات العلاجية بين الدواءين.

اتفقت العديد من الدراسات في نتائجها حول زيادة انتشار قلة العظم وتخلخل العظام لدى مرضى الصرع المعالجين بالـ AEDs المحرّضة لإنزيمات السيوكروم الكبدية (P450 EI-) مثل الفينيتوين phenytoin، والفينوباربيتال phenobarbital، والكرامازيبين carbamazepine. إذ تعزّز هذه الزمرة الدوائية من الاستقلاب الكبدي لفيتامين D إلى مستقلبات غير فعّالة مما يؤدي إلى تناقص في امتصاص الكالسيوم وحدوث فرط ثانوي في جارات الدرق؛ الأمر الذي يزيد من ارتشاف العظم ويسرّع في خسارته⁽⁵⁷⁾. غير أنّ النتائج لا تزال متناقضة ولم تحسم تأثير الأدوية غير المحرّضة للسيوكروم (NEI-AEDs) مثل VPA و LTG على صحة العظام⁽⁵⁷⁾، وقد يعود ذلك إلى اختلافات جوهرية في تصميم الدراسات ومعايير الاشتغال وحجوم عينات المرضى في هذه الدراسات.

تبرهن نتائج بحثنا الحالي انخفاض قيم الـ BMD في مناطق القياس الثلاث (الفقرات القطنية و عنق الفخذ وكامل الورك) لدى كامل جمهرة مرضى الصرع المدروسة وبفارقٍ ذي دلالة إحصائية مقارنة بأفرادٍ أصحاء مماثلين لمرضى الدراسة من حيث الخصائص الديموغرافية والعامية (الجدول 9). مع انتشار أكبر لانخفاض الكثافة العظمية ($Z\text{-score} \geq 2$ بحسب معايير ISCD) لدى مجموعة مرضى الصرع.

ولنتمكن من معرفة التأثير الفردي لكل من الدواءين المدروسين (VPA و LTG) على صحة العظام وأي منهما كان المسبب لهذا الانخفاض في قيم BMD لدى مرضى الصرع قمنا بمقارنة كل مجموعة على حدة مع مجموعة الأصحاء والتي كانت موافقة عمراً وجنساً لكل من هاتين المجموعتين الفرعيتين أيضاً.

1-8 مجموعة مرضى الصرع المعالجة باللاموتريجين

أشارت نتائج بحثنا إلى عدم وجود فوارق إحصائية لدى مقارنة متوسطات قيم BMD و-Z score بين المرضى المعالجين بـ LTG والأصحاء في أي من مواقع القياس الثلاث. إضافة إلى غياب الفوارق الإحصائية بالنسبة للمتغيرات الكيميائية الحيوية المقاسة بما فيها 25-OHD، فيما عدا انخفاض مستويات الكالسيوم المصحح بالألبومين لدى مجموعة LTG مقارنة مع الأصحاء.

تحرّرت قلّة من الدراسات تأثير LTG على صحة العظام وتوافقت في معظمها مع نتائج بحثنا. برهنت دراسة Pack وزملائه (58) عدم امتلاك LTG تأثيراً سلبياً على BMD أو مؤشرات تقلب العظم، حيث قامت بدراسة نساء مصابات بالصرع في مرحلة ما قبل سن الإياس وصنّفتهنّ بحسب تناولهنّ لمعالجة أحادية بأحد الأدوية المضادة للصرع وهي الكاربامازيبين (n= 37) والفنيتوين (n= 19) و VPA (n= 18) و LTG (n= 19) لمدة تتجاوز 6 أشهر -وذلك بغض النظر عن الـ AEDs المتناولة سابقاً- وقارن الباحثون هذه المجموعات مع بعضها البعض. لم تختلف قيم Z-score أو المؤشرات الكيميائية الحيوية، بما فيها 25-OHD و PTH ومؤشرات تشكل العظم وارتشافه، لمجموعة LTG عن مجموعات الـ AEDs الأخرى، واقتصر الاختلاف على زيادة في خسارة العظم في مجموعة الفنيتوين، وتعزّزت هذه النتائج عندما أعاد الباحثون الاختبارات بعد مرور عام على تناول الـ AEDs المذكورة (41).

من الجدير بالذكر أنّ متوسط مدة تناول LTG كان قصيراً (1.75 عاماً) وكان الأقصر مقارنة مع مدة تناول بقية الـ AEDs المدروسة، ولكن وبحسب الباحثين فإن هذه المدة كافية لإحداث التأثير -لو كان موجوداً- على تقلب العظم. ولم تقارن هذه الدراسة مجموعات المرضى مع مجموعة شاهدة بل اكتفت بمقارنة مجموعات مرضى الصرع المختلفة من حيث الـ AED المستخدم مع بعضها.

وجدت دراسة أخرى قام بها Kim وزملاؤه (47) عدم تأثير فيتامين D أو الكالسيوم أو Z-score في منطقة العقب calcaneus بتناول LTG مدة ستة أشهر لدى ثمانية مرضى صرع ينتمون إلى نفس الفئة العمرية لأفراد دراستنا (18-50 عاماً)، ولكن في المقابل حدث ارتفاع في مستويات الأوستيوكالسين (مؤشر لتشكل العظم) وPTH مما دعا الباحثين إلى اقتراح وجود تأثير لـ LTG على استتباب العظم، يرافقه قدرة LTG على القيام بعملية معاوضة عن طريق زيادة تشكل العظم.

وأوضح Sheth وزميله (51) في مسح مقطعي أجريه على 13 طفلاً مشخّصاً بالصرع ويتناولون LTG كعلاج مفرد أن جميع قيم Z-score لكامل الجسم لدى الأطفال المرضى تقع ضمن المجال الطبيعي وتمائل القيم المقابلة لأقرانهم الأصحاء.

وعلى النقيض من ذلك، أظهرت دراسة قام بها Guo وزملاؤه (50) ارتباط العلاج طويل الأمد (<سنتين) بـ VPA و/أو LTG -وخاصةً في حال الجمع بينهما- مع قصر في القامة، وانخفاض في BMD، ونقصان في تشكّل العظم لدى أطفال مصابين بالصرع. إلا أن الباحثين في هذه الدراسة لم يتمكنوا من نسب تلك التأثيرات إلى هذين الدواءين أو أحدهما لكون العديد من المرضى يعانون من اضطرابات ملحوظة في النشاط الفيزيائي مما قد يكون له أثرٌ سلبيٌّ على استقلاب العظم لديهم وبصورةٍ أكبر من التأثير المباشر للعلاج الدوائي.

أشارت نتائجنا إلى انخفاض متوسط قيم الكالسيوم المصحح بالألومين مقارنةً مع الأصحاء، وهو أمرٌ يخالف نتائج معظم الدراسات التي لم تجد لـ LTG تأثيراً على أي من المتغيرات الكيميائية الحيوية. وقد يكون السبب الكامن وراء ذلك انخفاض الوارد الغذائي من الكالسيوم لدى مرضى الصرع حيث بلغت نسبة المرضى الذين قدرنا الوارد الغذائي من الكالسيوم لديهم بأقل من 1000 ملغ/يوم 26% (19/5). يمكن أن يكون مردّد ذلك قلة اهتمام المريض بغذائه نتيجة للاضطرابات النفسية التي قد يعاني منها معظم مرضى الصرع.

رافق انخفاض الكالسيوم انتشاراً كبيراً لعوز فيتامين D، حيث وجدنا أن قيم 25-OHD لدى 100% من مرضى الصرع المعالجين بـ LTG دون 20 نغ/مل، وبلغت نسبة المرضى الذين يعانون من عوز شديد في فيتامين D ($25\text{-OHD} \geq 10$ نغ/مل) 68%. ولكن وبسبب غياب الفارق الإحصائي بين مجموعتي LTG والأصحاء في دراستنا من حيث التراكيز المصلية لفيتامين D وعدم وجود علاقة ارتباط معتدّ بها إحصائياً بين الكالسيوم وفيتامين D؛ لا يمكننا تفسير انخفاض الكالسيوم المشاهد بكونه مرتبطاً بانخفاض فيتامين D. اقترحت بعض الدراسات تسبّب الـ AEDs بإحداث خللٍ في الاستجابة لـ PTH^(47,13)، حيث يقوم الـ PTH في الأحوال الطبيعية بتحريض ارتشاف العظم مؤدياً إلى ارتفاع في قيم كالسيوم المصل. بكلّ الأحوال، لا تؤيد نتائجنا هذا التفسير حيث لا توجد علاقة عكسية معتدّ بها إحصائياً بين PTH وكالسيوم المصل.

يمكننا القول أن LTG يملك خصائص آمنة نسبياً بالنسبة للعظام، إلا أن نقصان مستويات الكالسيوم ووجود نزعة لانخفاض قيم BMD في عنق الفخذ وكامل الورك لدى المرضى المعالجين به مقارنة بالأصحاء يجعلنا نوصي بتقييم عوامل الاخطار وأخذها بعين الاعتبار عند وصف LTG لمرضى الصرع ذوي الاخطار المرتفع لانخفاض الكثافة العظمية وحدوث الكسور، وبإجراء دراسات استباقية لجمهرة أكبر وأشمل من مرضى الصرع لتحري أكثر دقة لتأثير LTG على صحة العظام.

2-8 مجموعة مرضى الصرع المعالجة بالفالبروات

جاءت نتائج بحثنا هذا لترجّح كفة الدراسات التي تنسب لـ VPA تأثيراً سلبياً على الكثافة المعدنية للعظام، حيث كان متوسط قيم BMD المقاسة في مناطق القياس الثلاث (الفقرات القطنية وعنق الفخذ وكامل الورك) أخفض لدى مرضى الصرع المعالجين بـ VPA مقارنة بتلك المقاسة لدى الأصحاء مع وجود فارق ذي دلالة إحصائية في منطقتي الفقرات القطنية وعنق الفخذ كما بيّنا في الجدول (11). وبالتوافق مع هذه النتيجة، كانت قيم Z-score في منطقة عنق الفخذ لدى المعالجين بـ VPA أقل وبفارق إحصائي مقارنة بالأصحاء، إضافة إلى وجود نزعة لانخفاض Z-score للفقرات القطنية أيضاً. وقد بلغت نسبة انخفاض متوسط قيم

BMD لدى مجموعة VPA عنه لدى الأصحاء نسبة 4% في منطقة الفقرات القطنية و6% في منطقة عنق الفخذ و5.3% في منطقة كامل الورك. ولدى تطبيقنا لمعايير ISCD في تقييم Z-score تبين وجود نزعة لزيادة انتشار انخفاض الكثافة لدى مرضى الصرع المعالجين بـ VPA مقارنة بالأصحاء في منطقة الفقرات القطنية.

لم نلاحظ أية فوارقٍ يعتدّ بها إحصائياً لدى مقارنة التراكيز المصلية لكلّ من الـ PTH، والفسفور، والفسفاتاز القلوية بين مجموعتي VPA والأصحاء، في حين كانت تراكيز الكالسيوم المصحح بالألبومين أخفض لدى المرضى مقارنةً بالأصحاء وبفارقٍ يعتدّ به إحصائياً، إضافةً إلى انتشار أكبر لحالات نقص كالسيوم الدم.

لا يزال هناك الكثير من التناقض بين نتائج الدراسات فيما يخصّ تأثير VPA على صحة العظام، وبالتالي لم يتمّ التوصل بعد إلى نتيجة تنفي أو تثبت امتلاك VPA لخصائص تسهم في ترديّ صحة العظام لدى مرضى الصرع.

توصّل Sato وزملاؤه (49) في مسح مقطعي أجروه على 40 مريضاً ومريضةً بالغين مصابين بالصرع ويتناولون علاجاً مفرداً طويل الأمد (ك سنة) من VPA إلى أن VPA يزيد من ارتشاف العظم مؤدياً إلى إنقاص BMD. حيث بلغت نسبة انخفاض BMD في العظم السعي الثاني second metacarpal لدى المرضى عنه لدى الأصحاء 14%، وشخصّ تخلخل العظام لدى 23% من المرضى وقلة العظام لدى 37% بحسب معايير WHO. وبشكلٍ مخالفٍ لنتائجنا، فقد وجدت دراسة Sato وزملاؤه ارتفاعاً في قيم الكالسيوم ومؤشرات تقلب العظم وانخفاضاً في $1,25(\text{OH})_2\text{vitamin D}$ لدى المرضى المعالجين بـ VPA بالمقارنة مع الأصحاء. وفسر الباحثون ارتفاع قيم الكالسيوم بزيادة ارتشاف العظم المسبب بـ VPA، مما أدى إلى انخفاض PTH وبالتالي انخفاض تشكّل مستقبل فيتامين D ($1,25(\text{OH})_2\text{ vitamin D}$) في الكلية المتواسط بـ PTH. وفي السياق ذاته أكّدت نتائج دراسة طولانية قام بها Boluk وزملاؤه (48) انخفاض قيم BMD في المنطقة القطنية والفخذية لدى 50 مريضاً ومريضةً يتناولون VPA كعلاج وحيد لمدة عام أو أكثر، وأن نسبة تصل إلى 70% قد شخصّ لديهم قلة عظم أو تخلخل عظم، بالإضافة إلى الخسارة العظمية المستمرة المرافقة لتناول VPA، حيث بيّنت الدراسة حصول انخفاض معتد به إحصائياً لقيم BMD بعد مرور ستة أشهر فقط على القياس الأول للكثافة لدى المرضى. وهذا ما أكده أيضاً Verrotti

وزملاؤه⁽⁵⁹⁾، حيث وجدوا تغييراً ملحوظاً في مؤشرات تشكل العظم وارتشافه بعد مرور عام على تناول VPA كعلاج وحيد لدى 20 مريضاً حديثي الإصابة بالصرع، دون أن يرافق ذلك تغير في قيم الكالسيوم أو مستقبلات فيتامين D. وعلى النقيض من ذلك، نفت دراسة مقطعية قام بها Triantafyllou وزملاؤه⁽⁴⁶⁾ وجود أي تأثير ضارٍّ للمعالجة الأحادية بـ VPA على استقلاب العظم، حيث قاموا بقياس BMD الفقرات القطنية لدى 41 مصاباً ومصابةً بالصرع يتناولون VPA كعلاج مفرد لمدة \leq سنتين. وتبين نتيجة دراستهم وجود قلة للعظم لدى 24% من المرضى، دون وجود أية حالة لتخلخل العظام. وبالتوافق مع الدراسة السابقة وجد Kim وزملاؤه⁽⁴⁷⁾ عدم تغيير قيم الـ Z-score أو -25 OHD أو الكالسيوم أو الفسفاتاز القلوية لدى 15 مصاباً ومصابةً بالصرع يتداونون بـ VPA مدة ستة أشهر، بعكس التأثير الحاصل لدى المرضى المعالجين بالكربامازيبين. ويضاف إلى الدراسات السابقة التي لم تثبت أي تأثير سلبي يذكر لـ VPA على العظام دراسة Zare وزملائه⁽⁶⁰⁾ وPack وزملائه⁽⁴¹⁾.

3-8 الآلية المقترحة لتأثير VPA على صحة العظام

لا يمكن أن يُعزى انخفاض الكثافة العظمية لدى مجموعة مرضانا المعالجين بـ VPA إلى تأثير فيتامين D على BMD إذ لم تُفرض دراستنا هذه إلى إثبات وجود فارق في مستويات فيتامين D أو في انتشار عوز فيتامين D بين مرضى الصرع والأصحاء، إضافة إلى عدم وجود علاقة ارتباط بين BMD وفيتامين D سواء في مجموعة الأصحاء أم مجموعة المرضى، كما غابت علاقة الارتباط بين BMD وفيتامين D أيضاً في العديد من الدراسات السابقة^(61،62)، التي رجّحت وجود آليات أخرى غير معتمدة على فيتامين D تُفسّر تأثير أدوية الصرع على العظم، منها التأثير المباشر لـ AEDs على امتصاص الكالسيوم أو على الخلايا العظمية (بانيات العظم أو ناقضاته)، والتداخل مع استقلاب فيتامين K، وعوز الكالسيونين، وفرط الدريقات، ومقاومة الـ PTH، وقصور الغدد التناسلية^(57،61).

وقد وجد Elwakkad وزملاؤه في دراسة تجريبية على الجرذان أن VPA يفعل ناقضات العظم بشكل غير مباشر عن طريق تحريض تشكل RANKL في البانيات وتنشيط OPG بواسطة زيادة إنتاج PTH⁽⁶³⁾. وأشارت دراسة تجريبية أخرى إمكانية وجود عناصر وراثية

تتحكم بقابلية تأثر العظام بالتأثيرات الضائرة للعلاج المزمن بـ VPA، مقترحةً تدخل عوامل وراثية غير محددة بعد في آلية تأثير AEDs على العظام (64).

أثبتت بعض الدراسات وجود علاقة ارتباط عكسية بين مدة تناول الـ AED وقيم BMDs (62،61،48)، بينما لم تجد دراسات أخرى مثل هذه العلاقة، وقد يكون السبب وراء هذا التناقض اختلاف تصميم الدراسات والمدة المدروسة. في دراستنا، لم تُبدِ مدة تناول VPA أية علاقة ارتباط مع أيٍّ من المعالم المخبرية أو المتعلقة بالكثافة. وهذه النتائج تتسجم مع ما توصلت إليه دراسة Triantafyllou وزملائه (46)، ودراسة Kim وزملائه (47). ولذا لا يمكننا أن نعزو انخفاض الكثافة العظمية لدى مرضى الصرع إلى تعرضهم لـ VPA فحسب، إذ يمكن لنمط حياة مريض الصرع (بسبب الصرع بحد ذاته والاضطرابات النفسية التي قد ترافقه) أن تؤثر سلباً على صحة العظام بغض النظر عن تناول AEDs. نجد لدى العديد من مرضى الصرع عوامل من شأنها أن تنقص الكثافة العظمية كالنظام الغذائي غير الصحي وقلة التعرض لأشعة الشمس والحياة الخاملة وقلة النشاط الفيزيائي بسبب التقيد الذي يفرضه المجتمع على مريض الصرع والخوف من حدوث النوب أثناء ممارسة المريض لحياته الطبيعية. وهذا ما توحى به نتائجنا؛ إذ تبين أن متوسط قيم فيتامين D والـ BMD في منطقة عنق الفخذ لدى كامل مرضى الصرع (n= 69) الأقل تعرضاً للشمس (وبالتالي الأقل نشاطاً فيزيائياً) كانت أقل وبفارقٍ يعتدّ به إحصائياً بالمقارنة مع المجموعة التي كان تعرّض مرضاها للشمس أعظمياً (<30 دقيقة) (الشكل 21). والأمر ذاته جليٌّ في مجموعة مرضى VPA، إذ ظهر انخفاض معتدّ به إحصائياً في قيم فيتامين D ونزعة لانخفاض قيم BMD في منطقتي عنق الفخذ وكامل الورك لدى المجموعة الأقل تعرضاً للشمس بالمقارنة مع الأكثر تعرضاً لها (الشكل 24). كما كان متوسط قيم BMD عنق الفخذ لدى المجموعة التي قاربت مدة تعرضها لأشعة الشمس النصف ساعة يومياً أخفض بالمقارنة مع المجموعة الثالثة التي فاق تعرضها اليومي لأشعة الشمس النصف ساعة.

إضافةً إلى تأثيره سلباً على نمط حياة معظم المرضى، فقد ثبتت تداخل مرض الصرع بآلية تحكّم الجهاز العصبي المركزي باستقلاب العظم، والتي يُعتقد أنّها متواسطة بهرمون الليبتين leptin، إذ ينشّط الليبتين المستقبلات الأدرينية على سطح بانايات العظم، منقصاً عدد البانايات ما ينعكس سلباً على تشكّل العظم (57). وقد أثبتت دراسة أجريت على الجرذان أنّ النوب سببت

زيادة في المستويات المصلية لهرمون الليبتين (65). ولكي نستطيع التمييز بين تأثير مرض الصرع بحد ذاته والتأثيرات الضائرة للأدوية المستعملة في معالجته على العظام يلزمنا إجراء دراسات استباقية معشاة تقارن بين ذراعين؛ مرضى صرع معالجين ومرضى صرع غير معالجين، إلا أن ذلك مستحيل عملياً وغير مقبول أخلاقياً.

يمكن لفرط الدريقات الثانوي أن يُفسر -ولو جزئياً- الانخفاض الملحوظ في دراستنا لقيم ال-BMD في منطقة عنق الفخذ بالمقارنة مع تلك المقاسة في الفقرات القطنية في مجموعة الأصحاء ومرضى الصرع (وكذلك عند مقارنة منطقتي القياس هاتين لدى الإناث والذكور على حدة في مجموعة الأصحاء ومجموعة VPA)، حيث ثبت أن خسارة العظم المُحدثة بارتفاع PTH المرافق لفرط الدريقات تحدث بشكل تفضيلي في العظم القشري cortical bone (56) الذي يشكّل نسبةً تصل إلى 50% من عنق الفخذ مقابل نسبة أخفض تقارب الـ 25% في الفقرات. وهذا ما تدعمه نتائجنا نظراً لوجود علاقة سلبية معتدّ بها إحصائياً بين PTH وBMD في منطقة عنق الفخذ (لا علاقة مماثلة مع BMD الفقرات القطنية) وذلك في مجموعتي الأصحاء ومرضى الصرع المعالجين بـ VPA، وارتفاع قيم PTH لدى أفراد مجموعة VPA منخفضي الكثافة مقارنةً مع طبيعيي الكثافة في منطقة عنق الفخذ، ويتوافق ذلك مع دراسة سابقة لـ Farhat وزملائه (62).

كذلك يمكننا تفسير الانخفاض المعتدّ به إحصائياً الذي ظهر لدى مقارنة المتوسطات الحسابية لقياسات BMD لدى الإناث في منطقتي عنق الفخذ وكامل الورك مع الذكور في مجموعة VPA بالارتفاع المرافق ذي الدلالة الإحصائية في قيم PTH لدى الإناث. وقد يكون الانخفاض الملحوظ في قيم فيتامين D لدى الإناث مقارنة مع الذكور هو السبب في هذا الارتفاع الحاصل لقيم PTH. إضافةً إلى أن الجنس الأنثوي بحد ذاته يعتبر عامل اختطار لانخفاض الكثافة العظمية مما يساعد في تفسير النتيجة السابقة.

وفي انسجامٍ مع الأدبيات التي برهنت على كون المنسب المنخفض لكتلة الجسم $BMI \leq 19$ كغ/م² عامل اختطار مستقلّ لتردّي الكثافة المعدنية للعظم، تبيّن دراستنا الحالية وجود علاقات ارتباط إيجابية بين BMI وجميع قيم BMD و Z-score وذلك في مناطق القياس الثلاث (الفقرات القطنية وعنق الفخذ وكامل الورك) في مجموعتي الأصحاء وVPA، وفي منطقة

كامل الورك في مجموعة LTG، مما يشير إلى اتفاق نتائج بحثنا مع دراسات سابقة ذات صلة (46).

4-8 مستويات فيتامين D لدى المجموعات المدروسة

يعدّ الفصل (نظراً لتأثيره على درجة السطوع الشمسي) والحالة الاجتماعية الاقتصادية socioeconomic status والحياة الحضرية عوامل اختطار مستقلة لعوز فيتامين D (66)، ولذلك تمّ جمع عينات المرضى والأصحاء في أوقاتٍ متقاربة من السنة، كما تمّ انتقاؤهم من بيئات معيشية متماثلة.

لم تُبدِ مجموعتا مرضى الصرع والأصحاء فوارق ذات دلالة إحصائية في قيم التراكيز المصلية لفيتامين D. ونظراً لكون كلا الدوائين المدروسين من الأدوية غير المحرّضة للسيتوكروم فإنّ من المتوقع ألا يزيدا من استقلاب فيتامين D إلى مستقلبته غير الفعالة وبالتالي ألا يؤديا إلى خفض مستوياته المصلية. إلا أنّ نسبة انتشار عوز فيتامين D ($20 > 25\text{-OHD}$ نغ/مل) كانت أكبر نسبياً لدى المرضى (98.5%) مقارنةً مع الأصحاء (92%) لكن دون وجود فارق إحصائي. وهذا مشابه لما توصلت إليه دراسة لبنانية لـ El-Hajj Fuleihan وزملائها (61) حيث بلغت نسبة مرضى الصرع الذين يعانون من عوز فيتامين D 74%، وكان لدى نسبة مرتفعة من المرضى (86%) مستويات منخفضة من 25-OHD ($30 >$ نغ/مل) تقابلها نسبة عالية أيضاً من الأصحاء بلغت 71%، مع وجود فارق إحصائي بالنسبة لانتشار عوز فيتامين D بين المجموعتين. كما توصلت دراسة لبنانية لـ Farhat وزملائه (62) إلى أن أكثر من ثلثي مرضى الصرع (77%) يعانون من انخفاض في مستويات فيتامين D، وأن 34% لديهم عوز شديد في فيتامين D ($10 \geq 25\text{-OHD}$ نغ/مل).

تتفق نتائجنا هذه التي تشير إلى انتشارٍ وبائيٍّ لعوز فيتامين D لا يقتصر على مرضى الصرع بل يشمل الأصحاء أيضاً مع نسبة الانتشار العالية التي تصل إلى 90.1% والتي توصلت إليها دراسة حديثة قامت بها Sayed-Hassan وزملاؤها والتي أُجريت على 372 فرداً من الأصحاء السوريين وفق معايير اشتمال واستبعاد مشابهة لمعاييرنا وباستخدام طريقة مقايسة الـ 25-OHD ذاتها (67).

تقدّم دراستنا إضافةً مهمّةً إلى الدراسات التي برهنت على تعاضم مشكلة انخفاض مستويات فيتامين D عالمياً كمشكلة صحية مثيرة للقلق لدى مختلف الفئات العمرية والمناطق الجغرافية بما فيها بلدان الشرق الأوسط (58،60).

على الرغم من أنّ الموقع الجغرافي لسورية (خطّ العرض 35 شمالاً) قد منحها ما يصل إلى 300 يوماً مشمساً على مدار العام، فإن أهم الأسباب المقترحة لهذه الظاهرة المرصّية (عوز فيتامين D) هو قلة التعرّض لأشعة الشمس (كما يبيّن الشكلان 21 و24) وبالتالي انخفاض التخلّق/التشكّل الضوئي للفيتامين D في البشرة، والذي يعدّ المصدر الرئيسي لفيتامين D، بينما تأتي المصادر القوتية في المرتبة التالية (67،27). وهذا قد يفسرّ الزيادة البسيطة في انتشار عوز فيتامين D لدى مرضى الصرع مقارنةً بالأصحاء حيث تفرض طبيعة المرض التزام المنزل والأماكن المغلقة وعدم ممارسة نشاطات الحياة الطبيعية وبالتالي قلة التعرّض لأشعة الشمس عند الغالبية من مرضى الصرع. ويمكن أن يُعزى التعرّض المحدود لأشعة الشمس بشكل عام إلى المنظومة القيمية وطبيعة الحياة الاجتماعية المُحافظة في بلدان الشرق الأوسط والتي تتعكس على نمط اللباس وخاصة لدى الإناث (حتى غير المحجبات منهنّ)، الأمر الذي يقلّص مساحة البشرة المعرضة لأشعة الشمس، وهذا قد يفسرّ الانخفاض المعتدّ به لقيم فيتامين D لدى الإناث في كلّ من مجموعتي الأصحاء والمرضى في دراستنا مقارنةً مع الذكور. يضاف إلى ذلك، التعاضم الملاحظ في الآونة الأخيرة في استعمال الواقيات الشمسية sunscreens من قبل نسبة متزايدة من الإناث وتجنب التعرّض المباشر لأشعة الشمس بهدف حماية الجلد والمحافظة على لون بشرة فاتح كمعيار جماليّ تفرضه التّقاليد والبيئة الاجتماعية. كما لا يعدّ الطعام في سورية ومنطقة الشرق الأوسط بشكلٍ عام مصدراً يعتدّ به لفيتامين D نظراً لفقر القوت اليومي لمعظم سكان المنطقة بالأطعمة الغنيّة بفيتامين D، مثل السردين والسالمون وزيت السمك، وشبه انعدام الأغذية المدعّمة fortified بفيتامين D (مثل الحليب ومشتقاته والعصائر) في الأسواق التجاريّة.

من المعلوم أنّ التقدّم في العمر يسبب تناقصاً ملحوظاً في قدرة البشرة على إنتاج فيتامين D (66). وتشير نتائجنا إلى وجود علاقة سلبية بين العمر وتراكيز فيتامين D في مجموعة الأصحاء ($r = -0.312$ ، $P = 0.027$)، وكذلك في مجموعة مرضى الصرع ككل ($P = 0.057$ ، $r = -0.175$)، ومجموعة VPA ($r = -0.283$ ، $p = 0.046$).

يمكن تفسير انخفاض مستويات الكالسيوم لدى مرضى الصرع المعالجين بـ VPA باختلال الاستجابة لـ PTH⁽¹³⁾، حيث يقوم الـ PTH في الأحوال الطبيعية بتحريض ارتشاف العظم مؤدياً إلى ارتفاع في قيم كالسيوم المصل. وهذا ما يؤكد وجود علاقة ارتباط عكسية بين PTH والكالسيوم في مجموعة المرضى. وقد اقترحت بعض الدراسات أن VPA يمكن أن يحدث ما يسمى بـ "متلازمة فانكوني القابلة للعكس reversible Fanconi syndrome" والتي تتظاهر بخلل في الوظيفة الأنبوبية الكلوية وزيادة الإطراح البولي للكالسيوم والفسفور (70،69). ولكن معظم تلك الدراسات هي من نوع "تقرير حول حالة case report"، ولا تتسم بالتالي بموثوقية عالية. من جهة أخرى، عزت بعض الدراسات انخفاض كالسيوم المصل لدى مرضى الصرع إلى تأثير الـ AED المباشر على العظام من خلال التدخل في قبط الكالسيوم و/أو تثبيط امتصاص الكالسيوم من قبل الأمعاء (13).

5-8 الكسور لدى مرضى الصرع في الدراسة

تُعدّ زيادة التأهب لحدوث كسور الفقرات والفخذ أهم المضاعفات السريرية لانخفاض الكثافة العظمية. وقد بيّنت نتائجنا أن نسبة الكسور غير المتعلقة بالنوب قد فاقت المسببة بالنوب وهذا يوافق ما جاء في دراسة Shiek Ahmad وزملائه (71). وحيث أنّ معظم الكسور الفقرية تكون غير عرضية، فقد يكون هناك بعض حالات للكسور لم يتم كشفها في دراستنا، إذ يتطلب نفي مثل هذا الاحتمال استخدام تقنيات التصوير الشعاعي، وهو أمرٌ خارجٌ عن نطاق هذه الدراسة.

6-8 الالتزام بالدلائل الإرشادية للوقاية من خسارة العظم المحدثة بالأدوية المضادة للصرع

وعلاجها

بيّنت دراستنا أنّ نسبة لا تتجاوز الـ 12% فقط من مرضى الصرع تتناول متمات من الكالسيوم و/أو فيتامين D وبجرعات دون الموصى بها عالمياً، وأنّ قوت ما يقارب ثلث مرضى الصرع لا يلبي الاحتياجات اليومية من الكالسيوم، إضافةً إلى عدم خضوع أي من المرضى إلى قياس سابق لـ BMD قبل إجراء هذه الدراسة. غير أنّ هذا الأمر لا يقتصر على الممارسة السريرية في عيادات العصبية في القطر بل يتعداه إلى منظوماتٍ صحية عالمية

متقدّمة، فقد بيّنت إحدى الدراسات الأمريكية أن أقل من ثلث أخصائيي الأعصاب فقط يقومون بتقييم هذه التأثيرات لدى مرضاهم روتينياً، وأن أقل من 10% منهم يصفون الكالسيوم وفيتامين D وقائياً⁽³⁹⁾. كما لخص مسح survey حديث أجري في بريطانيا أن معظم أخصائيي الأعصاب لا ينظرون إلى القضايا المتعلقة بصحة العظام بعين الاعتبار لدى معالجة مرضاهم الذين يخضعون لعلاج طويل الأمد بالأدوية AEDs⁽⁷²⁾. ويضاف إلى ذلك عدم وعي المرضى بتلك التأثيرات، حيث أثبتت دراسة قام بها Elliott و Jacobson أهمية تثقيف المريض وتوعيته للحصول على مطاوعة جيدة لتحقيق أفضل محصلات علاجية ممكنة⁽⁷³⁾. كما يبرز غياب أي دور للصيدلة السريريين في منظومة الرعاية الصحية في سورية كعامل يسهم في زيادة الفجوة بين المحصّلات العلاجية المستهدفة وتلك المحققة على أرض الواقع.

9- الاستنتاجات Conclusions

- يمكن النظر إلى هذه الدراسة، وفي حدود معرفتنا، بوصفها الأولى من نوعها في القطر من حيث تسليطها الضوء على صحة العظام لدى مرضى الصرع الذين يتلقون معالجة دوائية بأدوية ينظر إليها بعض الأطباء على أنها آمنة من حيث تأثيراتها على العظام، وتعدّ خطوة باتجاه شخصنة علاج مرضى الصرع بالأدوية المضادة للصرع.
- تقدّم دراستنا البيّنة على وجود تأثيرات ضارّة لدواء الفالبروات على صحة العظام لدى جمهرة فنيّة من مرضى الصرع السوريين الذين يتداوون بمعالجة مفردة من الفالبروات.
- يمكننا الاستنتاج بأن العلاج المفرد باللاموتريجين آمن نسبياً من حيث صحة العظام لدى مرضى الصرع.
- تتسجم نتائجنا مع أحدث الدراسات التي أطلقت صفّارات الإنذار تحذيراً من وجود انتشار وبائيّ لعوز فيتامين D في المجتمع السوري.
- بيّنت نتائج هذه الدراسة أن سبل الوقاية من خسارة العظم لدى مرضى الصرع وتدبيرها لا تزال دون المستوى المطلوب ولا تتسجم مع توصيات الدلائل الإرشادية العالمية.

10- المقترحات والتوصيات Suggestions and Recommendations

- النظر إلى مرضى الصرع بوصفهم مجموعة عالية الاخطار لحدوث تخلخل العظام والكسور، وأخذ ذلك بعين الاعتبار أثناء معالجتهم بالأدوية المضادة للصرع سواء مثبتة أو غير معروفة التأثير على العظام.
- الالتزام بالدلائل الإرشادية العالمية والتي تتضمن على:
 - المحافظة على نشاط بدني طبيعي والالتزام بقوتٍ يؤمن مداخل ملائمة من الكالسيوم وفيتامين D، وتجنّب معاقرة الكحول والتدخين.
 - تناول متمات من فيتامين D والكالسيوم، والدراسات جارية للاتفاق على الجرعة الأمثل والتوقيت الأنسب لبدء تناولها.
 - تبني تداخلات أخرى في حالة المرضى ذوي الاخطار المرتفع كالمقيمين في المستشفيات أو المعالجين بعدة أدوية مضادة للصرع.
- تخصيص وقتٍ كافٍ أثناء زيارة المريض تتم فيه توعيته بأهمية المشكلة وما يترتب عليها من إمرضية عالية.
- تعظيم دور الصيادلة السريريين في منظومة الرعاية الصحيّة في سورية، لسد الثغرة في التوعية الدوائية القائمة بين الطبيب والمريض.
- ضرورة زيادة الوعي المجتمعي لأهميّة التعرض لأشعة الشمس وتناول الأطعمة الغنية بفيتامين D، وزيادة وعي الفئات الشابة لأهمية بناء عظام قوية في فترات النمو والوصول إلى كتلة عظم مثلى.
- تبني استراتيجيات وقائية وعلاجية لتدارك الخطر الداهم الذي يمثله عوز فيتامين D على صحّة العظام وعلى الأخص في مرضى الصرع بوصفهم جمهرة عالية الاخطار.
- القيام بالمزيد من الدراسات حول تأثير الأدوية الأخرى المضادة للصرع على صحة العظام للفت نظر الأطباء والقائمين على العلاج إلى هذه المشكلة الصحية المهمة، واستخدام مؤشرات تقلب العظم إضافة إلى المقاييس التي أجريت في دراستنا لتقييم أدق. إضافة إلى الاستعانة بتقنيات التصوير الشعاعي للكشف عن الكسور اللاعرضية التي من شأنها التأثير مستقبلاً على نمط حياة المرضى.

11- الملخص

يعدّ الصرع أحد أشيع الاضطرابات الدماغية المزمنة التي تتطلب تدبيراً علاجياً طويل الأمد. ربطت العديد من الدراسات بين الأدوية المضادة للصرع المحرّضة لإنزيمات السيوكروم الكبدية (EI-AEDs) وأدواء العظم الاستقلابية، في حين اتّسمت الأبحاث التي استقصت تأثير الأدوية غير المحرّضة لتلك الإنزيمات (NEI-AEDs) على صحة العظام بالتناقض. هدفت هذه الدراسة إلى تحري التأثيرات العظميّة الضّائرة المفترضة لدواءين (الفالبروات VPA واللاموتريجين LTG) من زمرة الـ NEI-AEDs وتقييم انتشارها لدى مرضى صرع سوريين.

قمنا بإجراء دراسة مقطعية على جمهرة مؤلفة من 69 مريضاً ومريضة صرع بالغين غير ملازمين للفراش يتداونون بمعالجة مفردة طويلة الأمد (\leq سنة) من الفالبروات ($n=50$) أو اللاموتريجين ($n=19$)، ومقارنتهم بمجموعة شاهدة قوامها 50 فرداً من الأصحاء الموافقين عمراً وجنساً. خضع جميع المشاركين في الدراسة إلى قياس للكثافة المعدنية للعظام (BMD) إضافةً إلى مقاييسات لمنتابغات مصلية ذات صلة.

بلغ متوسط أعمار المرضى 26.37 ± 7.66 عاماً، وبلغت نسبة الإناث 71%. كانت قيم BMD (غ/سم²) في الفقرات القطنية، وعنق الفخذ، وكامل الورك، وكذلك تراكيز الكالسيوم المصحح بالألبومين أخفض وبفارق معتدٍ به إحصائياً لدى مرضى الصرع بالمقارنة مع الأصحاء، في حين لم يكن انخفاض قيم Z-score لدى مرضى الصرع مدعماً بفارق معتدٍ به إحصائياً. إضافةً إلى أن متوسط قيم BMD في منطقتي الفقرات القطنية وعنق الفخذ كان أخفض لدى مجموعة الـ VPA مقارنةً بتلك المقاسة لدى الأصحاء، بينما لم يكن هناك فوارق إحصائية بين مجموعة الـ LTG والأصحاء في أيّ من مواقع القياس. بلغ انتشار عوز فيتامين D نسبةً وصلت إلى 98.5% من مرضى الصرع و92% من الأفراد الأصحاء.

يتناول 12% فقط من مرضى الصرع متمات من الكالسيوم و/أو فيتامين D وبجرعات دون الموصى بها عالمياً، ولا يلبي قوت ما يقارب ثلث مرضى الصرع الاحتياجات اليومية من الكالسيوم، إضافةً إلى عدم خضوع أي من المرضى إلى قياس سابق لـ BMD قبل إجراء هذه الدراسة.

تقدّم دراستنا البينة على وجود تأثيرات ضائرة للفالبروات على صحة العظام، في حين لا تدعم نتائجنا أية تأثيرات ضائرة ملموسة للاموتريجين. تبرهن هذه الدراسة على انتشار وبائي لعوز فيتامين D لدى المرضى والأصحاء على حدّ سواء. تستدعي هذه النتائج اتخاذ إجراءات وقائية وعلاجية لدى مرضى الصرع المعالجين بـ NEI-AEDs بوصفهم فئة عالية الخطار وتصحيح عوز فيتامين D على مستوى مجمل السكان في سورية.

العنوان المختصر: تأثير بعض أدوية الصرع على صحة العظام.
الكلمات المفتاحية: الفالبروات، اللاموتريجين، الصرع، الكثافة المعدنية للعظام، فيتامين D.

Abstract -12

Epilepsy is one of the most common chronic brain disorders that demands long term drug management. A myriad of studies has linked hepatic enzyme inducing antiepileptic drugs (EI-AEDs) to metabolic bone diseases. Nevertheless, the studies that investigated the effect(s) of non-enzyme inducing antiepileptic drugs (NEI-AEDs) on bone health were controversial.

This study aimed at examining the postulated adverse effects of NEI-AEDs (valproate VPA and lamotrigine LTG) on bone and assessing their prevalence in Syrian epileptic patients.

We conducted a cross-sectional study in a cohort (n= 69) of young adult ambulatory epileptics on chronic (≥ 1 year) VPA (n= 50) or LTG (n= 19) monotherapy, in comparison with 50 age- and sex-matched healthy subjects. All participants underwent measurements of bone mineral density (BMD) and relevant biochemical indices.

Average age of patients was 26.37 ± 7.66 (\pm SD) years and females constituted 71%. BMD values (g/cm^2) at lumbar spine, femoral neck, and total hip as well as albumin-corrected calcium concentrations were lower in epileptics compared to healthy subjects, whereas the lower mean Z-scores in epileptics vs. controls were not statistically significant. Mean BMDs at lumbar spine and femoral neck were lower in VPA group compared to controls, while no significant differences were found between LTG and control groups. Vitamin D deficiency was prevalent in up to 98.5% of epileptics and 92% of control subjects. Only 12% of epileptics were taking calcium and/or vitamin D supplements in dosages lower than the recommended ones, and the diets of about one-third of epileptics did not meet the daily requirements of calcium. No one of participants has had a BMD measurement before this study. Our study provides evidence of adverse effects of VPA on bone, while does not support any of these effects of LTG. The results prove epidemic prevalence of vitamin D deficiency in epileptics as well as healthy subjects. These results call for implementation of preventive and therapeutic measures in epileptics on NEI-AEDs as a high-risk population and correcting vitamin D deficiency in the Syrian general population.

Running title: Effect of some anti-epileptic drugs on bone health.

Keywords: Valproate, Lamotrigine, Epilepsy, Bone mineral density, Vitamin D.

References المراجع -13

- 1- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*.2005;46(4):470-2.
- 2- World Health Organization. Fact sheet N°999. May 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
- 3- Benamer HT, Grosset DG. A systematic review of the epidemiology of epilepsy in Arab countries. *Epilepsia*. 2009;50(10):2301-4.
- 4- Dua T, de Boer HM, Prilipko LL, Saxena S. Epilepsy Care in the World: results of an ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy survey. *Epilepsia*. 2006;47(7):1225-31.
- 5- McPhee SJ, Hammer GD. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. 2010(6th Ed.). The McGraw-Hill Companies.
- 6- Abercrombie DD, Aboelela SW, Brady CL, Burkhalter N, Chaplen RA, Craig L, et al. *Professional guide to pathophysiology*. 2011(3rd Ed.): 302-6. Lippincott Williams & Wilkins.
- 7- Madara B, Pomarico-Denino V. *Quick Look Nursing: Pathophysiology*. 2008(2nd Ed.):123-6. United States of America. Jones & Bartlett.
- 8- Shorvon S, Perucca E, Engel J. *The Treatment of Epilepsy*. 2009(3rd Ed.). UK. Blackwell Publishing.

- 9- Silbernagl S, Lang F. *Color Atlas of Pathophysiology*. 2000. New York. Thieme.
- 10- Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg*. 2000 Dec;100(4):201-13.
- 11- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48:2336-44.
- 12- Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006; 59: 35-41.
- 13- Beerhorst K, van der Kruijs SJ, Verschuure P, Tan IY, Aldenkamp AP. Bone disease during chronic antiepileptic drug therapy: general versus specific risk factors. *J Neurol Sci*. 2013;331:19-25.
- 14- Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, Grieve AP, Gulliford MC. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: cohort study using the general practice research database. *Seizure*. 2013 Jan;22(1):37-42.
- 15- Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004;63(10):S3–8.
- 16- Isojaärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in

- women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383-8.
- 17- Morrell MJ. Sexual dysfunction in epilepsy. *Epilepsia* 1991;32(suppl6):S38–45.
- 18- Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:121-45.
- 19- Office of the Surgeon General (US). Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2004.
- 20- Clarke B. Normal Bone Anatomy and Physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008;(3): S131-S139.
- 21- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 2005(7th Ed.);Chapter 26:1273-85. China. Elsevier.
- 22- Faibish D, Ott SM, Boskey AL. Mineral changes in osteoporosis: a review. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;443:28-38.
- 23- Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. *J Biol Chem.* 2010;285(33):25103-8.
- 24- Vander AJ, Sherman J, Luciano DS. *Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*. 2001(8th Ed.). Singapore. McGraw-Hill Education.
- 25- Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):471-8.

- 26- Bernabei R, Martone AM, Ortolani E, Landi F, Marzetti E. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014 Sep;11(3):201-7.
- 27- Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66:S182-94.
- 28- World Health Organization (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva.
- 29- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014 Oct;6(5):185-202.
- 30- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
- 31- Maalouf G, Gannagé-Yared MH, Ezzedine J, Larijani B, Badawi S, Rached A, et al. Middle East and North Africa consensus on osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007 Apr-Jun;7(2):131-43.
- 32- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-36.
- 33- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, et al. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom.* 16, 455-466, 2013.

- 34- Fife TD, Sirven J. Antiepileptic drugs and their impact on balance. *Aging health* 2005;1:147-55.
- 35- Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY, Tomson T. Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:768-72.
- 36- Petty SJ., O'Brien TJ., Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007;18:129-42.
- 37- Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr Opin Neurol* 2008;21:190-4.
- 38- Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav* 2004;5(suppl 2):S24–29.
- 39- Valmadrid C, Voorhees C, Litt B, Schneyer CR. Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol* 2001;58:1369–74.
- 40- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fracture Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
- 41- Pack AM, Morrell MJ, Randall A, McMahon DJ, Shane E. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008;29:1586–93.
- 42- Feldkamp J, Becker A, Witte OW, Scharff D, Scherbaum WA. Longterm anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density-evidence of direct effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2000;108:37–43.

- 43- Välimäki MJ¹, 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 anti-epileptic drugs. *J Bone Miner Res* 1994;9:631–7.
- 44- Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, Shapiro D, Dominiczak MH, Sills GJ, et al. Bone density and epileptic drugs: a case-controlled study. *Seizure* 1999;8:339–42.
- 45- Koo DL, Joo EY, Kim D, Hong SB. Effects of levetiracetam as a monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2013 Mar;104(1-2):134-9.
- 46- Triantafyllou N, Lambrinouadaki I, Armeni E, Evangelopoulos EM, Boufidou F, Antoniou A, et al. Effect of long-term valproate monotherapy on bone mineral density in adults with epilepsy. *J Neurol Sci* 2010;290:131-4.
- 47- Kim SH, Lee JW, Choi KG, Chung HW, Lee HW. A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Behav* 2007;10:291-5.
- 48- Boluk A, Guzelipek M, Savli H, Temel I, Ozişik HI, Kaygusuz A. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. *Pharmacol Res* 2004;50:93-7.
- 49- Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001;57:445-9.

- 50- Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1141-7.
- 51- Sheth RD, Hermann BP. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol* 2007;37:250-4.
- 52- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Commission on Human Medicines. Antiepileptics: adverse effects on bone. *Drug Safety Update*. 2009; 2(9):2.
- 53- Christiansen C, Rodbro P, Sjö O. "Anticonvulsant action" of vitamin D in epileptic patients? A controlled pilot study. *Br Med J* 1974;2:258-9.
- 54- Kalueff AV, Minasyan A, Tuohimaa P. Anticonvulsant effects of 1,25-dihydroxyvitamin D in chemically induced seizures in mice. *Brain Res Bull* 2005;67:156-60.
- 55- Holló A1, Clemens Z, Kamondi A, Lakatos P, Szűcs A. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav* 2012;24:131-3.
- 56- Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone* 2004;35:312-9.
- 57- Pack AM. Treatment of epilepsy to optimize bone health. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:346-54.

- 58- Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Doñe S, et al. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005;57:252-7.
- 59- Verrotti A, Agostinelli S, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. A 12-month longitudinal study of calcium metabolism and bone turnover during valproate monotherapy. *Eur J Neurol* 2010;17:232-7.
- 60- Zare M, Ghazvini M, Dashti M, Najafi M, Alavi-Naeini A. Bone turnover markers in epileptic patients under chronic valproate therapy. *J Res Med Sci*. Apr 2013;18(4):338-40.
- 61- El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Mikati MA. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone* 2008;43:149-55.
- 62- Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1348-53.
- 63- Elwakkad AS, El Elshamy KA, Sibaii H. Fish liver oil and propolis as protective natural products against the effect of the anti-epileptic drug valproate on immunological markers of bone formation in rats. *Epilepsy Res* 2008;80:47–56.
- 64- Senn SM, Kantor S, Poulton IJ, Morris MJ, Sims NA, O'Brien TJ, et al. Adverse effects of valproate on bone: defining a model to investigate the pathophysiology. *Epilepsia* 2010;51:984-93.

- 65- Bhatt R, Bhatt S, Hameed M, Rameshwar P, Siegel A. Amygdaloid kindled seizures can induce functional and pathological changes in thymus of rat: role of the sympathetic nervous system. *Neurobiol Dis* 2006;21:127-37.
- 66- Bassil D, Rahme M, Hoteit M, Fuleihan Gel-H. Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: Prevalence, risk factors and impact on outcomes. *Dermatoendocrinol* 2013;5:274-98.
- 67- Sayed-Hassan R, Abazid N, Alourfi Z. Relationship between 25-hydroxyvitamin D concentrations, serum calcium, and parathyroid hormone in apparently healthy Syrian people. *Arch Osteoporos* 2014;9:176.
- 68- Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111:23-45.
- 69- Patel SM, Graff-Radford J, Wieland ML. Valproate-induced Fanconi syndrome in a 27-year-old woman. *J Gen Intern Med* 2011;26:1072-4.
- 70- Knorr M, Schaper J, Harjes M, Mayatepek E, Rosenbaum T. Fanconi syndrome caused by antiepileptic therapy with valproic Acid. *Epilepsia* 2004;4:868-71.
- 71- Shiek Ahmad B, Hill KD, O'Brien TJ, Gorelik A, Habib N, Wark JD. Falls and fractures in patients chronically treated with antiepileptic drugs. *Neurology* 2012;79:145-51.
- 72- Fong CY, Mallick AA, Burren CP, Patel JS. Evaluation and management of bone health in children with epilepsy on long-

term antiepileptic drugs: United Kingdom survey of paediatric neurologists. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:417-23.

73- Elliott JO, Jacobson MP. Bone loss in epilepsy: barriers to prevention, diagnosis, and treatment. *Epilepsy Behav* 2006;8:169-75.

14- الملحقات Appendices

1- استبيان البحث.

2- قبول البحث للمشاركة في اللقاء السنوي السادس والستون للأكاديمية الأميركية لطب الأعصاب the 66th American Academy of Neurology Annual Meeting (26 آذار- 3 أيار 2014) في فيلادلفيا، الولايات المتحدة الأمريكية.

3- قبول البحث للمشاركة في المؤتمر العالمي للاضطرابات الصماوية the 10th International Congress of Endocrine Disorders (22-24 تشرين الأول 2014) في طهران، إيران.

4- قبول البحث للنشر في المجلة العربية للعلوم الصيدلانية the Arab Journal of Pharmaceutical Sciences

5- المقالة باللغة الإنكليزية والتي نشرت في مجلة Clinical Neurology and Neurosurgery بتاريخ

انتشار التأثيرات الضائرة للأدوية المضادة للصرع على الكثافة المعدنية للعظام عند مرضى الصرع

مشاركة: د. ياسر صالح

إشراف: أ. د. لمى يوسف

الصيدلانية: علا البغدادي

معلومات عامة

الاسم الأول:	الكنية:	الرقم المتسلسل:
رقم الإضبارة:	الجنس: <input type="checkbox"/> ذكر <input type="checkbox"/> أنثى	العمر: / /
الوضع الاجتماعي: <input type="checkbox"/> أعزب <input type="checkbox"/> متزوج	المهنة:	العنوان:
المقابلة الأولى / / ، سبب المراجعة:		
المقابلة الثانية / / ، سبب المراجعة:		
المقابلة الثالثة / / ، سبب المراجعة:		
رقم هاتف (منزل):	رقم الخليوي:	في حال عدم إمكانية التواصل مع المريض الاتصال بالسيدة/ة: رقم الهاتف:
رقم هاتف (عمل):		
الطول (سم):	الوزن (كغ):	منسب كتلة الجسم (BMI):
التحصيل العلمي: <input type="checkbox"/> بدون تعليم <input type="checkbox"/> ابتدائي <input type="checkbox"/> إعدادي <input type="checkbox"/> ثانوي <input type="checkbox"/> معهد أو جامعة		
الوضع المادي: <input type="checkbox"/> سيء <input type="checkbox"/> متوسط <input type="checkbox"/> جيد <input type="checkbox"/> ممتاز		
المريض <input type="checkbox"/> داخلي <input type="checkbox"/> خارجي	الطبيب المعالج:	رقم هاتف الطبيب:

معلومات خاصة بمرض الصرع

تاريخ تشخيص الصرع وتاريخ بدء المعالجة:

.....

نوع النوب:

.....

نوع متلازمة الصرع:

.....

الأدوية المستخدمة حالياً:

.....

الأدوية المستخدمة سابقاً:

.....

مرضى من العائلة أو المعارف:

.....

.....

عادات شخصية

المهنة الحالية ومكانها: <input type="checkbox"/> المهنة السابقة وأماكنها: <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> نشاط رياضي معين: <input type="checkbox"/> سباحة <input type="checkbox"/> مشي <input type="checkbox"/> أنشطة أخرى: <input type="checkbox"/> تواتر ممارسة النشاط الرياضي: نمط الحياة بشكل عام: <input type="checkbox"/> خامل <input type="checkbox"/> متوسط <input type="checkbox"/> نشيط	الفعالية الفيزيائية
<input type="checkbox"/> أقل من 10 دقائق <input type="checkbox"/> حوالي نصف ساعة <input type="checkbox"/> أكثر من ذلك	<input type="checkbox"/> منزل مشمس: <input type="checkbox"/> لا <input type="checkbox"/> نعم <input type="checkbox"/> طابق <input type="checkbox"/> عربي <input type="checkbox"/> قبو	التعرض للشمس يومياً
<input type="checkbox"/> نعم بانتظام <input type="checkbox"/> نعم بين الحين والآخر	<input type="checkbox"/> لا <input type="checkbox"/> نادراً قوة الواقي الشمسي المستخدم عادةً:	استخدام واقي شمسي
<input type="checkbox"/> أبيض <input type="checkbox"/> حنطي متوسط <input type="checkbox"/> أسمر	<input type="checkbox"/> غير مدخن <input type="checkbox"/> مدخن سابق <input type="checkbox"/> متى أقلع عن التدخين:	لون البشرة
<input type="checkbox"/> مدخن حالي <input type="checkbox"/> منذ: <input type="checkbox"/> عدد السجائر يومياً:		التدخين

<p><input type="checkbox"/> مدخن سلبي</p> <p><input type="checkbox"/> أرجيلة</p> <p><input type="checkbox"/> معدل تدخين الأرجيلة:</p>	
<p><input type="checkbox"/> لا يشرب</p> <p><input type="checkbox"/> يشرب</p> <p><input type="checkbox"/> معدل الشرب:</p>	الكحول
<p>القهوة: <input type="checkbox"/> لا يشرب <input type="checkbox"/> يشرب <input type="checkbox"/> معدل الشرب:</p> <p>الشاي: <input type="checkbox"/> لا يشرب <input type="checkbox"/> يشرب <input type="checkbox"/> معدل الشرب:</p> <p>المشروبات الغازية: <input type="checkbox"/> لا يشرب <input type="checkbox"/> يشرب <input type="checkbox"/> معدل الشرب:</p>	استهلاك الكافيين
<p><input type="checkbox"/> سيارة خاصة</p> <p><input type="checkbox"/> وسائل النقل العامة</p> <p><input type="checkbox"/> يعتمد على المشي</p>	التنقل
<p><input type="checkbox"/> كوب حليب <input type="checkbox"/> أقل <input type="checkbox"/> أكثر العدد:</p> <p><input type="checkbox"/> كوب لبن <input type="checkbox"/> أقل <input type="checkbox"/> أكثر العدد:</p> <p><input type="checkbox"/> ملعقتان كبيرتان لبن مصفى <input type="checkbox"/> أقل <input type="checkbox"/> أكثر العدد:</p> <p><input type="checkbox"/> شريحتان من الجبنة <input type="checkbox"/> بيضاء <input type="checkbox"/> صفراء <input type="checkbox"/> أقل <input type="checkbox"/> أكثر العدد:</p> <p><input type="checkbox"/> بيضة <input type="checkbox"/> أقل <input type="checkbox"/> أكثر العدد:</p> <p><input type="checkbox"/> علبة سردين أو سلمون <input type="checkbox"/> أقل <input type="checkbox"/> أكثر العدد:</p> <p>المجموع (ملغ):</p>	الوارد اليومي من الكالسيوم
<p><input type="checkbox"/> كوب حليب <input type="checkbox"/> أقل <input type="checkbox"/> أكثر العدد:</p> <p><input type="checkbox"/> بيضة <input type="checkbox"/> أقل <input type="checkbox"/> أكثر العدد:</p> <p><input type="checkbox"/> علبة سردين أو تونا <input type="checkbox"/> أقل <input type="checkbox"/> أكثر العدد:</p> <p><input type="checkbox"/> حب زيت سمك <input type="checkbox"/> العدد: <input type="checkbox"/> لا يأخذ:</p> <p>المجموع (وحدة دولية):</p>	الوارد اليومي من فيتامين D

للنساء

الدورة الشهرية: <input type="checkbox"/> عمر بدء الدورة <input type="checkbox"/> منتظمة <input type="checkbox"/> غير منتظمة <input type="checkbox"/> منذ:	
HRT <input type="checkbox"/> منذ: <input type="checkbox"/> ضهي مبكر منذ <input type="checkbox"/> استئصال مبيض منذ: <input type="checkbox"/>	
بدء عمر الإياس منذ: <input type="checkbox"/>	
حمل أثناء الدراسة: <input type="checkbox"/> نعم <input type="checkbox"/> لا <input type="checkbox"/>	عدد الأولاد: <input type="checkbox"/>
عدد مرات الإرضاع: <input type="checkbox"/>	العمر عند الإنجاب الأول: <input type="checkbox"/>
المدة: <input type="checkbox"/>	استخدام موانع حمل: <input type="checkbox"/> لا <input type="checkbox"/> نعم <input type="checkbox"/>
طبيعة اللباس: <input type="checkbox"/> حجاب رأس فقط <input type="checkbox"/> مندبل للوجه <input type="checkbox"/> غربي كم طويل <input type="checkbox"/> غربي كم قصير <input type="checkbox"/>	طرق أخرى: <input type="checkbox"/> فموية: <input type="checkbox"/>

تقييم لعوامل الاختطار

تاريخ عائلي لكسور ورك أو كسور بعد عمر الـ50: <input type="checkbox"/> لا <input type="checkbox"/> نعم <input type="checkbox"/> درجة القرابة: <input type="checkbox"/>	
تاريخ عائلي لتخلخل عظام: <input type="checkbox"/> لا <input type="checkbox"/> نعم <input type="checkbox"/> درجة القرابة: <input type="checkbox"/>	
أمراض أو عمليات جراحية تطلبت جلوس لفترات طويلة (تبديل مفصل- كسور ورك- عملية جراحية): <input type="checkbox"/> لا <input type="checkbox"/> نعم <input type="checkbox"/>	
الحالة: <input type="checkbox"/>	المدة: <input type="checkbox"/>
إجراء قياس سابق لكثافة العظام المعدنية: <input type="checkbox"/> لا <input type="checkbox"/> نعم <input type="checkbox"/> منذ:	
T-score	
Z-score	

تشخيص سابق لتخلخل عظام: <input type="checkbox"/> لا <input type="checkbox"/> نعم <input type="checkbox"/> منذ:	
الأدوية المستخدمة للوقاية الثانوية:	
كسور سابقة: <input type="checkbox"/> لا <input type="checkbox"/> نعم <input type="checkbox"/> عددها: <input type="text"/> بعمر: <input type="text"/>	مكان الكسر: <input type="text"/> سببها (النوبة أم أسباب أخرى): <input type="text"/>
هل يعاني المريض من: <input type="checkbox"/> آلام عظمية <input type="checkbox"/> وهن عضلي <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> خسارة وزن مفاجئ <input type="checkbox"/> تسرع قلب وخفقان <input type="checkbox"/> زيادة شهية <input type="checkbox"/> عصبية وهياج <input type="checkbox"/> تعرق <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> وعدم تحمل للحرارة <input type="checkbox"/> تضخم درق <input type="checkbox"/>	
هل يعاني المريض من: <input type="checkbox"/> IBD <input type="checkbox"/> الداء الزلاقي <input type="checkbox"/> روماتيزم <input type="checkbox"/> فرط درق <input type="checkbox"/> متلازمة كوشينغ <input type="checkbox"/>	
زرع أعضاء <input type="checkbox"/>	
استئصال معدة أو تحويل طريق المعدة <input type="checkbox"/> سرطان <input type="checkbox"/>	
MS <input type="checkbox"/> صدفية <input type="checkbox"/> سكري نمط 1 <input type="checkbox"/> ربو <input type="checkbox"/>	
عوامل مؤهبة للسقوط:	
أعراض عصبية مرافقة للصرع <input type="checkbox"/> AED لـ SE (دوار - ضعف تنسيق): <input type="checkbox"/>	
تناول أدوية مهدئة أو منومة <input type="checkbox"/> ضعف رؤية <input type="checkbox"/> ارتداء نظارات <input type="checkbox"/>	
أدوية متناولة مؤثرة سلباً على بنية العظم:	
<input type="checkbox"/> CS السبب: الجرعة:	<input type="checkbox"/> هرمون الدرغ
<input type="checkbox"/> المدة:	<input type="checkbox"/> وارفارين
<input type="checkbox"/> هيبارين	<input type="checkbox"/> PPI
<input type="checkbox"/> مدرات عروية	

<input type="checkbox"/> لينيوم	<input type="checkbox"/> SSRI
<input type="checkbox"/> كوليسترامين	<input type="checkbox"/> أورليستات
<input type="checkbox"/> ريفامبيسين	<input type="checkbox"/> كابلات مناعة أو مضادات سرطان
أدوية متناولة مؤثرة إيجاباً على بنية العظم:	
<input type="checkbox"/> كالسيوم الاسم والمدة:	<input type="checkbox"/> فيتامين D الاسم والمدة:
<input type="checkbox"/> HRT	<input type="checkbox"/> OC
<input type="checkbox"/> ستاتينات	
أدوية أخرى:	

نتيجة اختبار الكثافة العظمية بتاريخ:

Result	Age Matched Z- Score	Young Adult T - Score	BMD (g\cm ²)	Region(total)
				Lumbar Spine
				Femoral Neck

المقاييس المخبرية

ALb	ALP	P	Ca	PTH	25(OH)D	الفحص المخبري
-----	-----	---	----	-----	---------	---------------

						عند بدء الدراسة
						بعد 3 أشهر