

## میزان عود تشنج به دنبال اولین تشنج بدون عامل مستعد کننده حاد در کودکان

دکتر سرور اینالو<sup>1\*</sup>، دکتر محمد غفرانی<sup>2</sup>

### چکیده

**مقدمه:** هدف از این مطالعه تعیین میزان احتمال عود بعد از اولین تشنج بدون عامل مستعد کننده حاد در کودکان می باشد. **روش بررسی:** این مطالعه از نوع توصیفی - مقطعی و به روش آینده نگر بر روی 145 کودک مبتلا به اولین تشنج بدون عامل برانگیزنده حاد در طی مدت حداقل 12 ماه بعد از اولین تشنج از نظر عود تشنج مورد پی گیری قرار گرفتند. **نتایج:** 75 کودک (51/7 درصد) دچار عود تشنج شدند. ریسک تجمعی عود تشنج 16/5 درصد، 35 درصد، 47 درصد و 51/7 درصد به ترتیب در ماه اول، 6 ماه اول، سال اول و سال دوم بوده است. متوسط زمان برای تکرار تشنج 5/4 ماه بوده و 67 درصد موارد عود در 6 ماه اول، 92 درصد در سال اول و 100 درصد در پایان دو سال بوده است. براساس آنالیز چندمتغیری مهمترین عواملی که در تعیین پیش بینی عود تشنج دخیل بوده اند عبارتند از: وجود نوار مغز غیرطبیعی و سن بالاتر از 10 سال در زمان بروز اولین تشنج. در آنالیز یک متغیری عواملی از قبیل تاریخچه مشکلات نوزادی، اتیولوژی تشنج و عدم مصرف داروی ضد تشنج نیز به عنوان ریسک فاکتورهای عود تشنج مطرح می باشند. **نتیجه گیری:** این مطالعات نشان می دهد که احتمال عود تشنج در کودکان ما نسبتاً زیاد است و کودکانی که نوار مغز غیرطبیعی دارند و سن اولین حمله تشنجی آنها بالاتر از 10 سال بوده در معرض بیشترین خطر برای عود تشنج می باشند.

**واژه های کلیدی:** اولین تشنج، کودکان، عود و اپی لپسی

### مقدمه

تشنج یکی از شایعترین بیماری های اعصاب کودکان می باشد. 3-4 درصد کودکان در طول زندگی یک بار حمله تشنجی را تجربه خواهند کرد<sup>(1)</sup>. شایعترین نوع تشنج در کودکان تشنج با تب می باشد که معمولاً بدون عارضه بوده

و بحث مورد نظر ما نیست. براساس نظریه انجمن بین المللی صرع (International league Against Epilepsy (ILAE) واژه اولین تشنج بدون عامل برانگیزنده یا اصطلاحاً First Unprovoked Seizure (FUS) زمانی به کار برده می شود که اولین تشنج یا چند تشنج در 24 ساعت بعد از سن یک ماهگی و بدون عامل برانگیزنده (از قبیل تب، ضربه به سر وغیره) در یک فرد اتفاق بیفتد<sup>(2)</sup>. در طول 20 سال گذشته مطالعات زیادی در مورد احتمال عود بعد از اولین تشنج بدون عامل برانگیزنده انجام پذیرفته است. به طور کلی احتمال عود بعد از اولین تشنج بدون عامل برانگیزنده در کودکان و بزرگسالان بین 27 تا 71 درصد

\* نویسنده مسئول: استادیار بخش کودکان، فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان

شیراز - خیابان زند - فلکه نمازی - بیمارستان نمازی - دفتر بخش کودکان

تلفن: 0711 6265024 فاکس: 0711 6265024

E-mail: sinaloo@sums.ac.ir

- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شیراز

2- استاد بخش اعصاب کودکان، فوق تخصص اعصاب کودکان

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی تهران

تاریخ دریافت: 83/5/20 تاریخ پذیرش: 84/7/7

یکسال از طریق مراجعه به درمانگاه و یا تماس تلفنی با خانواده آنها مورد بررسی و پیگیری قرار گرفتند.

شرایط انتخاب بیماران: کودکان بین یک ماه تا 14 سال که برای اولین بار با تشنج بدون تب مراجعه کرده بودند (طبق مطالعات انجام شده در سایر منابع<sup>(12,9)</sup>). کودکانی که چندین حمله تشنجی را به فاصله کمتر از 24 ساعت تجربه کردند نیز در این مطالعه وارد شدند. همچنین کودکانی که اولین تشنج آنها به صورت استاتوس اپی لپتیکوس، بدون علت حاد بوده است وارد این مطالعه شدند کودکانی که سابقه قبلی تشنج نوزادی، تشنج با تب، تشنج به فاصله کوتاه بعد از ضربه به سر و سابقه قبلی سایر تشنجهای با علت مشخص را در گذشته خود داشتند و در ضمن مطالعه برای اولین بار با تشنج بدون عامل حاد مراجعه کردند وارد این مطالعه گردیدند.

کودکانی که از مطالعه حذف شدند شامل: افرادی با تشنج های تبییک افسانس، تشنج میوکلونیک، انفانتیل اسپاسم یا کسانی که تشنج ژنرالیزه تونیک، کلونیک برای اولین بار داشتند ولی سابقه قبلی تشنج های افسانس میوکلونیک و یا پارشیال داشته اند.

تشنجی را به عنوان تشنج بدون عامل برانگیزنده در نظر گرفتیم که علت اخیری (مثل تب، ضربه به سر، هیپوگلیسمی و سایر اختلالات متابولیکی نداشتند ولی ممکن بود علت قبلی و مخفی را بتوان برای آن یافت، مثلاً سابقه مشکلات زایمانی، انسفالوپاتی استاتیک، سکتة مغزی قبلی یا ضربه به سر که منجر به بستری شدن و کاهش سطح هوشیاری و یا خونریزی مغزی شده باشد.

به تشنج این گروه از بیماران Remote Symptomatic می گویند و در مورد سایر بیمارانی که علتی یافت نمی شود و اثر کریپتوژنیک یا ایدیوپاتیک به کار می رود<sup>(13)\*</sup>. نوع تشنج براساس طبقه بندی بین المللی تشنج تقسیم می شود و شامل تشنج ژنرالیزه، پارشیال، و پارشیال با ژنرالیزه ثانویه می گردد.

فرم پرسشنامه تحقیق شامل: سن بیمار، جنس، تاریخ مراجعه، \* آنجن بین المللی صرع بر اساس اتیلوژی صرع را به سه گروه ایدیوپاتیک، کریپتوژنیک و Remote Symptomatic تقسیم می کند و در اغلب مطالعات اپلپتیک و کریپتوژنیک را در یک گروه قرار میدهند چون تفکیک این دو گروه در اولین تشنج معمولاً ممکن نیست.

گزارش شده است<sup>(۳،۴،۵)</sup>. علت این طیف وسیع تفاوت در نوع مطالعه، مدت پیگیری و نحوه ی انتخاب بیماران می باشد. اگرچه در میزان عود تفاوت های زیادی وجود دارد ولی سیر زمانی عود تقریباً در همه مطالعات مشابه بوده و اغلب موارد عود در ماه های اول اتفاق می افتد. حدود 50 درصد موارد عود در 6 ماه اول و 80 درصد در 2 سال اول بروز می نماید، عود دیررس نادر است ولی تا 10 سال بعد از اولین تشنج نیز گزارش شده است<sup>(6,7,8,9)</sup>. از آنجا که تشنج یک پدیده اضطراب آور و ترسناک برای خانواده می باشد پیگیری از عود تشنج بسیار مهم است، از طرفی مصرف داروهای ضد تشنج بدون عارضه نبوده و در حدود 30 درصد احتمال عوارض دارویی به خصوص، تأثیر داروها روی رفتار و توانایی های شناختی کودک وجود دارد<sup>(10,11)</sup>. نکته مهم دیگر هزینه درمان این بیماران می باشد. بنابراین تحقیقات زیادی در این زمینه صورت گرفته و خواهد گرفت تا عوامل مستعد کننده عود شناسایی و نیاز به استفاده از داروی ضد تشنج مشخص شود. هدف از این مطالعه بررسی احتمال عود حمله تشنجی در بیمارانی که برای اولین بار مبتلا به تشنج بدون عامل مستعد کننده حاد شده اند می باشد، عواملی که خطر عود را در این کودکان افزایش می دهند نیز مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

در این مورد مطالعات کمی در ایران صورت گرفته و مطالعه ی چاپ شده ای وجود ندارد.

## روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی آینده نگر و مقطعی است و کلیه کودکانی که برای اولین بار با تشنج بدون تب و بدون عامل مستعد کننده حاد (Unprovoked)، از مهرماه 1379 تا مهرماه 1381 به بیمارستان کودکان مفید تهران مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شده اند. از 200 کودک مورد بررسی 20 کودک پس از بررسی های بیشتر عامل مستعد کننده ای برای تشنج آنها یافت شد در 35 مورد نیز پیگیری در درمانگاه نداشتند و آدرس و شماره تلفن آنها به گونه ای بود که امکان دسترسی و تکمیل اطلاعات میسر نشد بنابراین 55 بیمار از مطالعه حذف و اطلاعات در مورد 145 بیمار جمع آوری گردید. این بیماران حداقل

74 (51 درصد) دختر بوده است. سن بیماران در زمان اولین حمله تشنجی 2 ماه تا 13 سال با متوسط  $4/29 \pm 6/02$  سال و میانه 6 سال بوده. (جدول 1) متوسط مدت پی گیری بیماران  $20/12 \pm 7/4$  ماه با میانه 19 ماه و دامنه 12 تا 36 ماه بوده است. 100 درصد بیماران حداقل 12 ماه و 33 درصد بیماران حداقل تا 24 ماه مورد پیگیری قرار گرفته اند متوسط مدت پیگیری در گروه بدون عود  $21/13 \pm 7/9$  ماه و در گروهی که عود داشته اند  $19/2 \pm 6/8$  ماه بوده که تفاوت معنی دار نیست.

جدول 1- توزیع پراکندگی سنی بیماران در دو گروه با عود و بدون عود

سن	عود		بدون عود		کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
سال < 1	7	9/3	24	34/2	31
1 تا 3 سال	11	14/7	9	12/8	20
3 < 10	32	42/7	26	37/1	58
10 سال >	25	33/3	11	15/7	36

از 145 بیمار مورد مطالعه 116 مورد (80 درصد) تشنج ژنرالیزه تونیک کلونیک 24 مورد (16/6 درصد) تشنج پارشیال با ژنرالیزه ثانویه و 5 مورد (3/4 درصد) تشنج پارشیال بدون ژنرالیزه ثانویه داشته اند. دومورد از حملات ژنرالیزه به صورت استاتوس اپی لپتیکوس بوده است. از کل بیماران مورد مطالعه 75 بیمار (51/7 درصد) عود داشته اند و در طول 12 ماه اول 69 مورد (47 درصد) عود داشته اند. زمان اولین عود بین چند روز تا 24 ماه بود. و متوسط زمان بروز اولین عود  $5/1 \pm 5/4$  ماه با میانه 4 ماه بوده است. 33 بیمار (22 درصد) دو عود و 9 مورد (6/2 درصد) سه عود یا بیشتر داشته اند که 3 مورد (2 درصد) از

بیماران دچار حملات مکرر و تقریباً مقاوم تشنج شده اند.

از 75 مورد عود 18 مورد (24 درصد) در ماه اول 33 مورد (44 درصد) در 1 تا 6 ماه پس از نخستین تشنج و 18 مورد (24 درصد) از فاصله 6 تا 12 ماه و 6 بیمار (8 درصد) در 12 تا 24 ماه متعاقب تشنج نخست بوده است (نمودار 1) و بعد از 24 ماه هیچ مورد عودی گزارش نشده است. در این مطالعه 92 درصد موارد عود در سال اول اتفاق افتاده است. براساس منحنی کاپلان

آدرس و شماره تلفن تماس، شماره پرونده، نوع تشنج، تعداد حملات تشنج در 24 ساعت، زمان وقوع تشنج (خواب یا بیداری) مدت تشنج، وجود فاز postictal یا فلج تاد (Todd) بعد از تشنج. معاینه عصبی، سابقه قبلی تشنج با تب یا تشنج با علت، نتایج نوار مغز، سی تی اسکن یا MRI، سابقه نوزادی، وضعیت تکامل کودک، سابقه بیماری زمینه ای قبلی، سابقه فامیلی تشنج با تب و بدون تب، مصرف داروی ضد تشنج، مدت پی گیری، تاریخچه عود اول، دوم، سوم یا بیشتر.

مطالعاتی که بر روی بیماران انجام شده عبارتند از: آزمایشات بیوشیمی معمولی (قندخون ناشتا، کلسیم، منیزیم، سدیم، پتاسیم) از نظر رد علل متابولیک، نوار مغز و سی تی اسکن یا MRI بوده است. قسمتی از این اطلاعات با گرفتن شرح حال از خانواده یا کودک جمع آوری و بقیه از اطلاعات مندرج در پرونده جمع آوری گردید. در مورد پی گیری بیمارانی که مراجعه به درمانگاه داشتند اطلاعات آنها در پرونده ثبت گردید و کسانی که مراجعه نکرده بودند از طریق تماس تلفنی با خانواده آنها اطلاعات تا مهرماه 1382 جمع آوری گردید.

عود به زمانی اطلاق می گردد که بیمار دچار تشنج مجدد به فاصله بیش از 24 ساعت پس از اولین تشنج گردد. بیمارانی که مدت مصرف داروی ضد تشنج در آنها کمتر از یک ماه بوده است نیز به عنوان عدم مصرف داروی ضد تشنج تلقی گردید.

آنالیز: با توجه به اینکه فاکتور زمان می تواند میزان عود را تحت تاثیر قرار دهد و همه بیماران حداقل 12 ماه پیگیری شدند در طول 12 ماه میزان عود محاسبه گردید. از کاپلان مایر سورویوال آنالیز (Kaplan- Meier Survival analysis) برای محاسبه میزان عود استفاده شد. و برای آنالیز یک متغیری و چند متغیری داده ها از مدل Cox's proportional Hazard استفاده گردید و  $P < 0.05$  معنی دار تلقی گردید و تأثیر هر یک از متغیرها بر روی عود نیز به صورت جداگانه مورد بررسی قرار گرفت و از تست پیرسون - مجذور کای برای مقایسه استفاده گردید.

## نتایج

145 کودک مورد مطالعه شامل 71 (49 درصد) پسر و

می آیند. (جداول 2 و 3)

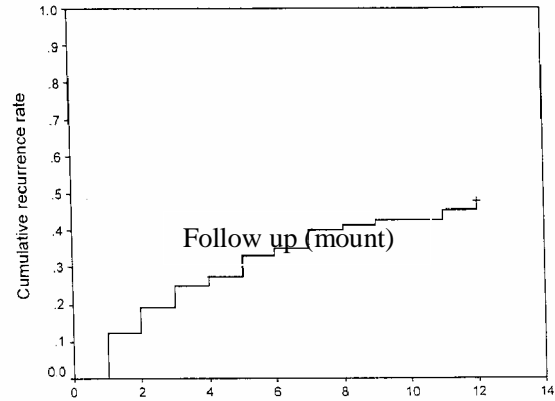
عواملی از قبیل: جنس بیمار، نوع تشنج، مدت تشنج، تعداد تشنج در 24 ساعت، سابقه قبلی تب و تشنج و تشنج provoked، سابقه فامیلی تشنج با و بدون تب، وجود فاز postictal و سی تی اسکن غیرطبیعی اگر چه بی تأثیر در تعیین پیش آگهی بیمار نیستند ولی تأثیر قابل ملاحظه ای ندارند.

جدول 2: رابطه بین عوامل خطر تعریف شده و خطر عود بعد از اولین تشنج بدون عامل برانگیزنده (Multivariable analysis using Cox)

P value	95 % CI lower upper	نسبت عود Rate ratio	ریسک فاکتورها
			سن در زمان اولین حمله تشنجی
0/173	0/723-6/103	2/101	کمتر از 3 سال
0/140	0/788-5/409	2/064	3 تا 10 سال
0/029 *	1/111-7/326	2/853	بیشتر از 10 سال
--	--	1/00 <sup>+</sup>	جنس پسر (71)
0/25	0/794-2/427	1/388	دختر (74)
--	--	1/00 <sup>+</sup>	زمان وقوع تشنج خواب
0/597	0/655-2/088	1/170	بیداری
0/069	0/998-1/063	1/030	مدت زمان تشنج
		1 <sup>+</sup>	تعداد تشنج در 24 ساعت
0/322	0/363-1/395	0/712	کمتر از یک حمله
		1 <sup>+</sup>	بیش از یک حمله
0/291	0/317-1/411	0/669	نوع تشنج ژنرالیزه
0/953	0/296-3/639	1/038	پارشیال با ژنرالیزه ثانویه
0/691	0/500-1/584	0/890	پارشیال
0/882	0/339-3/528	1/093	وجود فاز postictal
			اتیولوژی
			Remote symptomatic
		1 <sup>+</sup>	یافته های نوار مغز طبیعی
0/026*	1/07-2/9	1/79	غیر طبیعی
0/5	0/599-2/857	1/309	سابقه تب و تشنج
0/692	0/152-3/486	0/729	سابقه تشنج provoked
0/961	0/201-4/6	0/961	تأخیر تکاملی
0/127	0/857-3/476	1/726	مشکلات نوزادی
0/632	0/289-2/123	0/784	سابقه فامیلی تب و تشنج
0/683	0/639-1/981	1/125	سابقه فامیلی تشنج بدون تب
0/227	0/42-1/229	0/718	مصرف داروی ضد تشنج

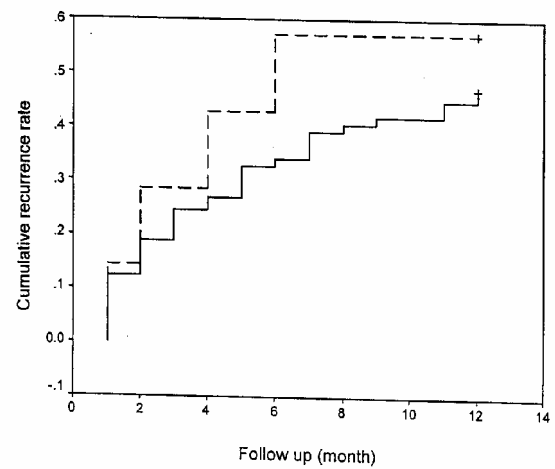
\* Statistically significant + Reference category

مایر ریسک تجمعی عود در طی 12 ماه پیگیری در ماه اول 16/5 درصد در 6 ماه اول 35 درصد و در سال اول 47 درصد بوده است. (منحنی 1)



منحنی 1: احتمال عود تشنج پس از اولین تشنج بدون عامل برانگیزنده در طی 12 ماه (منحنی کاپلان مایر)

Remote symptomatic seizure  
Idiopathic seizure



منحنی 2: احتمال عود تشنج در 126 بیمار با تشنج ایدیوپاتیک و 19 بیمار با تشنج سیمپوماتیک مخفی در طی 2 ماه پس از اولین تشنج

به طور کلی در مطالعه انجام شده عواملی که در پیش بینی عود نقش قابل ملاحظه ای داشته اند (براساس آنالیز چند متغیری مدل Proportionate hazard) شامل نوارمغز غیرطبیعی و سن شروع تشنج بالای 10 سال بوده است. وجود سابقه مشکلات نوزادی، اتیولوژی تشنج و عدم مصرف داروی ضد تشنج، نیز در آنالیز یک متغیری از ریسک فاکتورهای قابل ملاحظه عود به شمار

جدول 3- مقایسه تأثیر تک تک متغیرها در گروه بدون عود و گروه با عود

متغیر	گروه اول (بدون عود)		گروه دوم با عود		کل		
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
جنس	دختر	34	48	40	74	51/03	
	پسر	52	52	35	47	71	48/9
نوع تشنج	ژنرالیزه	55	78	61	81	116	80
	ژنرالیزه+پارشیال	13	18/5	11	14/6	24	16/5
	پارشیال	2	2/8	3	4	5	3
زمان وقوع تشنج	خواب	27	38/5	33	44	60	41/3
	بیداری	43	61/5	42	56	85	58/6
تعداد حملات	یک حمله در 24 ساعت	45	64/3	60	80	105	72/4
	بیش از یک حمله	25	35/7	15	20	40	27/5
فاز Postictal		21	30	23	30	44	30/3
علت زمینه ای		5	7	14	18	19	13/1
یافته های نوار مغز	طبیعی	44	62/8	31	41	75	51/7
	غیرطبیعی صرعی	21	30	31	41	52	35/8
	غیرطبیعی غیرصرعی	4	5/7	7	9/3	11	7/5
	انجام نشده	1	1/5	6	8	7	4/8
سی تی اسکن	طبیعی	51	72/8	63	84	114	78/6
	غیرطبیعی	5	7/1	7	9/3	12	8/2
	انجام نشده	14	20	5	6/6	19	13/1
سابقه تب و تشنج مثبت		5	7/1	11	14/6	16	11
تاخیر تکاملی		1	1/4	5	6/6	6	¼
سابقه نوزادی		6	8/5	16	21/3	22	15/1
سابقه فامیلی تب و تشنج		9	12/8	5	6/6	14	9/6
سابقه فامیلی تشنج بدون تب		19	27/1	28	37/3	47	32/4
سابقه مصرف داروی ضد تشنج		47	67/1	38	50/6	85	58/6
سابقه قبلی تشنج provoked		2	2/8	3	4	5	3/4

## اتیولوژی تشنج

19 بیمار (13/1 درصد) در گروه Remote Symptomatic و 126 مورد (86/8 درصد) در گروه ایدئوپاتیک یا کریپتوژنیک قرار داشتند ریسک عود در گروه Remote Symptomatic 73/7 درصد و در گروه ایدئوپاتیک یا کریپتوژنیک 48/4 درصد بوده که اختلاف دو گروه از نظر میزان عود قابل ملاحظه می باشد (P=0/04) (منحنی 2).

## یافته های نوار مغز

در 7 مورد نوار مغز انجام نشده بود و از 138 مورد انجام شده در 76 مورد (55/07 درصد) نوار مغز طبیعی گزارش شده بود، 51 مورد (36/9 درصد) در نوار مغز امواج غیرطبیعی صرعی مشاهده

شده بود و در 11 مورد (7/9 درصد) نوارمغز غیرطبیعی ولی بدون امواج اختصاصی صرعی گزارش شده بود. در گروه بدون عود در 69 مورد نوار مغز انجام گرفته و به ترتیب 44 مورد (62/8 درصد) طبیعی 21 مورد (30 درصد) غیرطبیعی صرعی و 4 مورد (5/7 درصد) غیرطبیعی غیرصرعی و یک مورد انجام شده بوده و در گروهی که عود داشته اند 69 مورد انجام شده بود و 31 مورد (41 درصد) طبیعی 31 مورد (41 درصد) غیرطبیعی صرعی و 7 مورد (9/3 درصد) غیرطبیعی غیر صرعی بوده است. 6 مورد (8درصد) نوار مغز انجام نشده بود. از نظر خطر عود در گروهی که نوار مغز طبیعی داشته اند خطر عود 41/3 درصد و در گروه با امواج غیرطبیعی غیر صرعی خطر عود

احتمال عود در مطالعه Shinnar و Bouloche که به ترتیب 37 درصد و 22/6 درصد در طی دوسال بوده است (12,14,15).

در مطالعه انجام شده ریسک تجمعی عود در ماه اول 16/5 درصد در 6 ماه اول 35 درصد، در سال اول 47 درصد و در سال دوم 51/7 درصد بوده است. که تقریباً مشابه مطالعه Stroink (40 درصد در 6 ماه اول 46 درصد در سال اول و 54 درصد در سال دوم) می باشد (13). متوسط زمان اولین عود در مطالعه ما  $5/1 \pm 5/4$  ماه بوده که مشابه سایر مطالعات می باشد (9,13) و بیشترین زمان عود در سال اول بوده است. (92 درصد موارد عود).

در مطالعه ما برخلاف اغلب مطالعات تعداد دخترها کمی بیشتر از پسرها بوده است (49 درصد پسر و 51 درصد دختر) و ریسک عود نیز در دخترها بیشتر از پسرها بوده است (54/1 درصد در مقابل 49/3 درصد) در اغلب مطالعات شیوع FUS در پسرها کمی بیشتر از دخترها و شانس عود نیز در پسرها کمی بیشتر از دخترها می باشد (9,16).

از نظر سن متوسط و پراکندگی سنی بیماران، مطالعه ما مشابه سایر مطالعات می باشد و اکثریت بیماران در گروه سنی 3 تا 10 سال قرار داشته اند (12,16).

از نظر انواع تشنج در مطالعه ما بیشترین نوع تشنج حملات ژنرالیزه (80 درصد) سپس پارشیال با و بدون ژنرالیزه ثانویه (20%) بوده است. در مطالعه Shinnar 64 درصد ژنرالیزه و 36 درصد پارشیال با و بدون ژنرالیزه ثانویه بوده است (9). شاید علت این اختلاف این است که بیماران مبتلا به تشنج پارشیال اغلب مراجعه سرپایی دارند و در بیمارستان بستری نمی شوند مطالعه ما بر روی بیماران بستری بوده است.

از نظر اتیولوژی در مطالعه ما 19 بیمار جزء گروه Remote Symptomatic (13/1 درصد) و 126 بیمار (86/8 درصد) در گروه ایدئوپاتیک یا کریپتوژنیک قرار می گیرند در مطالعه Shinnar (16 درصد) در گروه Remote Symptomatic و (84 درصد) در گروه ایدئوپاتیک یا کریپتوژنیک بوده اند. مطالعات نشان می دهد که احتمال عود در موارد سمپتوماتیک 1/8 برابر موارد کریپتوژنیک می باشد (12,16,17).

59/6 درصد و گروهی که امواج غیرطبیعی و صرعی داشته اند ریسک عود 63/6 درصد بوده است. بنابراین وجود امواج غیرطبیعی بخصوص صرعی در نوار مغز در پیش بینی عود تشنج اهمیت قابل توجهی دارد ( $P=0/008$ ). و براساس آنالیز چند متغیری مدل Cox hazard ریسک عود در مواردی که امواج غیرطبیعی در نوار مغز وجود داشته باشد (1/4 95% contidance interval برابر می باشد).

#### سابقه مشکلات نوزادی

22 بیمار (15/1 درصد) سابقه مشکلاتی در دوره نوزادی و یا بدو تولد داشته اند که منجر به بستری شدن بیمار شده است در گروه بدون عود، 6 مورد (8/5 درصد) و در گروهی که عود داشته 16 مورد (21/3 درصد) بوده است ریسک عود در مواردی که سابقه مثبت نوزادی وجود داشته 72/7 درصد و در مواردی که سابقه مشکلات نوزادی وجود نداشته 48 درصد بوده است. که این اختلاف از نظر آماری قابل ملاحظه می باشد ( $p=0/032$ ).

#### مصرف داروی ضد تشنج

85 بیمار (58/6 درصد) بیش از یکماه از داروهای ضد تشنج (عمدتاً فنوباریتال) استفاده نموده اند در گروه بدون عود 47 مورد (67/1 درصد) و در گروهی که عود داشته اند 38 مورد (50/6 درصد) ریسک عود در مواردی که دارو مصرف نموده اند 44/7 و مواردی که داروی ضد تشنج مصرف نموده اند 61/7 درصد بوده است که تفاوت این دو گروه از نظر ریسک عود معنی دار می باشد ( $p=0/044$ ).

#### بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر که به صورت آینده نگر بر روی 145 کودک بین 2 ماه تا 13 سال با اولین تشنج بدون عامل برانگیزنده حاد انجام داده ایم، ریسک عود تشنج بطور کلی 51/7 درصد در طی 2 سال بوده است که مشابه مطالعه Comfield (51/8 درصد) و Hans Stroink (54 درصد) می باشد (6,13) ولی بیشتر از

ریسک فاکتورهای تعیین کننده احتمال عود وجود یافته های غیرطبیعی در نوار مغز بیماران می باشد.

سی تی اسکن در 9/5 درصد از بیماران مورد مطالعه ما غیرطبیعی بوده در مطالعه Stroink نیز 10/7 درصد سی تی اسکن غیرطبیعی گزارش شده و بیشترین یافته غیرطبیعی سی تی اسکن در هر دو مطالعه آتروفی خفیف مغز بوده است. و مانند سایر مطالعات تأثیری قابل ملاحظه ای در پیش بینی احتمال عود نداشته است (16).

در مطالعه ما یکی دیگر از عوامل تعیین کننده احتمال عود تشنج سن بروز اولین تشنج بوده است بیشترین احتمال عود در گروه سنی بالاتر از 10 سال با 67 درصد و کمترین میزان عود در گروه سنی زیر یکسال 22 درصد بوده است. در مورد نقش سن کودک هنگام بروز تشنج نخستین از نظر پیش آگهی عود تشنج اختلاف نظر وجود دارد در اکثر مطالعات سن نقش چندانی در تعیین پیش آگهی عود ندارد (18,16) از طرفی می دانیم که اغلب اپی لپسیهای ایدیوپاتیک در سنین بالاتر از 10 سال اتفاق می افتد بنابراین بایستی شانس تبدیل شدن یک FUS به اپی لپسی در این گروه سنی بیشتر باشد. در مطالعه Shinnar کمترین ریسک عود در گروه Remote Symptomatic گروه سنی 3 تا 10 سال و بیشترین ریسک عود در گروه سنی کمتر از 3 سال بوده است و در گروه کریپتوژنیک سن زیر 3 سال کمترین میزان عود را داشته و هرچه سن بالاتر رفته شانس عود بیشتر شده است (12). بیماران مورد مطالعه ما نیز اغلب در گروه کریپتوژنیک قرار می گرفتند.

در مطالعه ما نیز وجود اتیولوژی زمینه ای قبلی برای تشنج اول (Remote Symptomatic) شانس عود را بیشتر می نماید به گونه ای که شانس عود در گروه کریپتوژنیک 48/4 درصد و در گروه سمپتوماتیک 73/7 درصد بوده (p=0/04) در مطالعه Shinnar به ترتیب 37 و 68 درصد بوده (12) و در مطالعه Stroink 50 و 74 درصد بوده (16).

بعضی مطالعات نشان می دهد که مصرف داروی ضد تشنج شانس عود را کم می کند (21,5) ولی در پیش آگهی نهایی بیماران تشنجی تأثیر چندانی ندارد (19,20,21). در مطالعات انجام شده

در مطالعه ما مهمترین عوامل مؤثر در احتمال بروز عود، نوار مغز غیرطبیعی و سن شروع اولین حمله (سن بالای 10 سال) بوده است. (براساس مدل COX) و عواملی از قبیل سابقه مشکلات نوزادی، اتیولوژی تشنج و عدم مصرف دارو نیز به صورت یک متغیر واحد در عود تشنج اهمیت ردیف دوم را داشته است.

در بیشتر مطالعات انجام شده نیز مهمترین عوامل تعیین کننده پیش بینی عود، یافته های غیرطبیعی نوار مغز و اتیولوژی تشنج بوده است (18,7,6,4). در مورد سایر عوامل خطر بین مطالعات مختلف اختلاف نظر وجود دارد. مثلاً در مطالعه Shinnar مهمترین عوامل خطر عود اتیولوژی تشنج (Remote Symptomatic seizure)، نوارمغز غیرطبیعی، حمله تشنجی در ضمن خواب، سابقه قبلی تب و تشنج و وجود فلج تاد به دنبال تشنج بوده است (12).

در مطالعه Hauser که بر روی کودکان و بزرگسالان انجام شده، نوارمغز غیرطبیعی، سابقه فامیلی تشنج در افراد درجه یک خانواده به عنوان مهمترین مطرح شده است (7).

در مطالعه Stroink که بر روی کودکان انجام شده مهمترین فاکتور عود، وجود امواج صرعی در نوار مغز بوده است (13). در مطالعه ما نوار مغز در 95 درصد بیماران انجام شده بود و در 44/3 درصد موارد غیرطبیعی بود در مطالعات دیگر میزان غیرطبیعی بودن نوارمغز در بیماران FUS بین 30 تا 63 درصد گزارش شده است (9,6,19). در مطالعه ما خطر عود در مواردی که نوار مغز غیرطبیعی صرعی باشد 63/6 درصد، غیرطبیعی غیرصرعی 59/6 درصد و در موارد طبیعی خطر عود 41/3 درصد بوده است. این اعداد در مطالعه Stroink به ترتیب 71 درصد، 42 درصد و 40 درصد بوده است (16). در مطالعه Shinnar شانس عود در مواردی که نوار مغز غیرطبیعی بوده (چه صرعی و چه غیرصرعی) 52 درصد و در مواردی که نوارمغز طبیعی بوده 32 درصد بوده است. در مطالعه ما نیز اگر موارد صرعی و غیرصرعی نوار مغز را به طور کلی غیرطبیعی فرض کنیم خطر عود در مواردی که نوار مغز طبیعی است 41/3 درصد و در مواردی که نوار مغز غیرطبیعی باشد 60/3 درصد می باشد که این نتایج مشابه نتایج سایر مطالعات است و یکی از مهمترین

در مقابل 37/5 درصد) البته این اختلاف معنی دار بوده است و نشان می دهد که افزایش تعداد حملات تشنجی در یک روز شانس عود را تغییر نمی دهد.

**نتیجه گیری:** پیش آگهی نهایی بیماران مورد مطالعه، مانند سایر مطالعاتی که بر روی کودکان مبتلا به FUS انجام شده مطلوب و مساعد می باشد و فقط 3 بیمار (2 درصد) از 145 بیمار مورد مطالعه دچار حملات تشنجی مقاوم به درمان شدند در پایان ذکر دو نکته ضروری است نخست آنکه اغلب بیماران ما ساختار عصبی طبیعی داشته و در گروه ایدئوپاتیک یا کریپتوژنیک قرار می گرفتند و نکته دوم اینکه اکثریت بیماران این تحقیق تحت درمان با داروهای ضد تشنج قرار گرفته بودند. مهمترین ریسک فاکتور عود در مطالعه حاضر نوارمغز غیرطبیعی و سن بالای 10 سال بوده است. بنابراین توصیه می شود که در هر بیماری با تشنج بدون عامل برانگیزنده حتماً نوار مغز گرفته شود در صورتی که نوارمغز طبیعی، ساختار مغز و معاینه عصبی نیز طبیعی باشد می توان از اولین تشنج چشم پوشی کرد و درمان شروع نمود.

توسط Shinnar ریسک عود در موارد مصرف یا عدم مصرف داروی ضد تشنج تفاوت قابل توجهی ندارد<sup>(9,12)</sup>. ولی در مطالعه ما ریسک عود در بیمارانی که داروی ضد تشنج بیش از یک ماه مصرف کرده بودند 44/7 درصد و در مواردی که دارو مصرف نشده یا کمتر از یک ماه مصرف شده بود 61/7 درصد بود ( $p = /044$ ) بنابراین به نظر می رسد که مصرف داروی ضد تشنج شانس عود را کم خواهد کرد.

در مطالعه ما عواملی از قبیل سابقه فامیلی تشنج بدون تب، سابقه قبلی تشنج Provoked در کودک، تأخیر تکاملی، سابقه قبلی تب و تشنج در کودک و بروز تشنج در خواب، اگرچه با اختلاف زیاد شانس عود را زیاد می کردند ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبوده است. کمترین عواملی که در عود نقش داشتند، وجود فاز Postictal بعد از تشنج، جنس بیمار، مدت اولین حمله تشنجی بوده است از نظر تعداد حملات تشنجی در 24 ساعت شانس عود در مواردی که یک حمله وجود داشته بیشتر از زمانی است که چند حمله در یک روز اتفاق افتاده باشد (57/1 درصد

## References

1. John H. Menkes and Raman Snaker. Text book of Child Neurology 6th ed. 2000: 919-1007.
2. Commission on Epidemiology and prognosis. *International league Against Epilepsy Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy*. Epilepsia 34 : (1993) 592-596.
3. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT: *Risk of recurrence after on initial unprovoked seizure*. Epilepsia 27: (1986) 43-50.
4. Berg AT, Shinnar S: *The risk of recurrence following a first unprovoked seizure: A quantitative review*. Neurology 41: (1991) 965-972.
5. Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Tibbles JAR, Fung T, Garner B: *A randomized study of carbamazepin versus no medication following a first unprovoked seizure in childhood*. Neurology 39: (1989) 851-852.
6. Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Tibbles JAR, Fung T, Garner B: *Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood*. Neurology 35 : (1985) 1675-1666.
7. Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, MC Roberts SM: *Seizure recurrence after a first unprovoked seizure*. N Eng J Med 307: (1982) 522-528.
8. Hopkins A, Garman A, Clarke C: *The first seizure in adult life : value of clinical features electroencephalography and computerized tomographic scanning in prediction of seizure recurrence*. Lancet 1: (1988) 721-726.
9. Shinnar, S, Berg AT, Moshe SL, Petix M,



- Maytol J, Kang H, Goldenohn E, Hanser A: *The risk of recurrence following a first unprovoked seizure in childhood. A prospective study*. Pediatrics 88: 1990; 1076-1085.
10. Committee on Drugs, American Academy of pediatrics. *Behavioral & congenive effects of anticonvulsant therapy*. Pediatrics, 96 (1995) 538-540.
11. Dodson WE, Delorenzo RJ, Pedley TA, Santos CS: *The treatment of convulsive status epilepticus: Recommendations of the Epilepsy foundation of American's working group on status epileptics*. JAMA, 270 (1993) 854-859.
12. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O' Dell C, Alemany M, Newstein D, Kong H, Goldensohn ES, Hauser A: *The risk of seizure recurrence following a first unprovoked a febrile seizure in childhood. An extended follow up*. Ped 98 (1996) 216-225.
13. Commission on classification and terminology of International league Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. Epilepsia 30 : (1989) 389-399.
14. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstain D, Moshe SL, Hauser WA. *Predictor of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure*, Ann Neurol 48; 2000; 1 40-147.
15. Bouloche- J; Le loup- P Mallet- E; Tran- P. *Risk of recurrence single, unprovoked, generalize tonic-clonic seizure*. Dev Med. Child Neurology 31; 1989; (5): 626-32.
16. Straink H, Brouwer of , Arts WE, Geerts AT, Peters AC, Van Donselaar CA: *The first unprovoked seizure in childhood. A hospital-based study of accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long-term outcome after recurrence : Dutch study of epilepsy in childhood*, J Neurol psychiatry 64 (1998) 595-600.
17. Hirtz DG, Ashwal, Berg A, Bettis D, Camfield P, Crumrine P, Elterman R, Schneider S, Shirnar S: *Practice parameter : Evaluating a first non febrile seizure in childhood : report of Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, the child Neurology Society and the American Epilepsy Society*. Neurology 55: (2000) 616-623.
18. O' Dell C, Shinnar S: *Initiation and discontinuation of antiepileptics drugs*. Neurologic clinics 19 (2001) 289-311.
19. Shinnar S, Kang H, Berg AT, Goldensohn ES, Hauser WA, Moshe SL: *EEG abnormality in children with a first unprovoked seizure*. Epilepsia 35 (1994) 471-476.
20. Musicco M, Beghi E, Solari A, Vianni F: *For the first seizure Trial Group (first Group) : Treatment of first tonic- clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy*, Neurology 4 (1997) 991-998.
21. Shinnar S, Berg AT: *Does antiepileptic drug therapy prevent the development of " Chronic" epilepsy*. Epilepsia 37 (1996) 701-708.