

## خطر عود تشنج بعد از اولین حمله تشنجی بدون عامل مشخص در کودکان

دکتر نصرت اله سید شهابی\*

### Risk of recurrence of seizure following first unprovoked seizure in children

N. Seid Shahabi

#### Abstract

**Background:** Treatment of a single seizure is so complicated and has received much discussion and debate.

**Objective:** To determine the risk rate of recurrence of seizure after the first unprovoked generalized tonic clonic seizure, and ascertain the effectiveness of treatment.

**Methods:** In this prospective study in the neurological ward of Mofid children hospital in 1992, 50 children (from 9 months to 17 years of age) were followed up for one year. Children were randomly divided into two groups, phenobarbital was administered for one group and placebo to the other one.

**Findings:** In the year after the first unprovoked attack, second seizure occurred in 20 children (the recurrence rate was 40%), of which 14 (56%) belonged to placebo group and six (24%) were in phenobarbital group. The majority of attacks happened in the first 6 months of the year.

**Conclusion:** This study revealed that the use of antiepileptic drugs (phenobarbital) considerably reduces the risk of seizure recurrence.

**Keywords:** Seizure, Children

#### چکیده

**زمینه:** درمان اولین حمله تشنج امری پیچیده است و بحث و اختلاف نظر زیادی درباره آن وجود دارد.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین میزان عود تشنج بعد از اولین حمله تشنج ژنرالیزه تونیک و کلونیک و ارزیابی تأثیر درمان انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در یک مطالعه آینده‌نگر در بخش اعصاب بیمارستان کودکان مفید تهران، پنجاه کودک ۹ ماهه تا ۱۷ ساله به مدت یک سال پی‌گیری شدند. کودکان به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند؛ برای یک گروه فنوباریتال و برای گروه دیگر دارونما تجویز شد.

**یافته‌ها:** طی یک سال پس از اولین حمله تشنج بدون عامل مشخص، برای ۲۰ نفر حمله دوم اتفاق افتاد (میزان عود ۴۰٪) که ۱۴ نفر (۵۶٪) از گروه دارونما و ۶ نفر (۲۴٪) از گروه فنوباریتال بودند. بیشتر حمله‌ها طی شش ماه اول رخ داد.

**نتیجه‌گیری:** استفاده از داروهای ضد تشنج (فنوباریتال) میزان عود حمله را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد.

**کلیدواژه‌ها:** تشنج، کودکان

## □ مقدمه:

حدود ۹ درصد افراد حداقل یک بار در طول عمر خود دچار یک حمله تشنج می‌شوند، ولی اکثر آنها مبتلا به صرع نمی‌شوند. موضوع درمان اولین حمله تشنج بسیار پیچیده است و بحث و اختلاف نظر زیادی درباره درمان یا عدم درمان آن وجود دارد. در کشورهای اروپایی معمولاً اولین حمله تشنج را درمان نمی‌کنند و معتقدند در صورت وقوع حمله دوم یا بیشتر باید درمان انجام شود.

یکی از کارشناسان صرع، درمان هر نوع حمله تشنج را به چند دلیل ضروری می‌داند: نخست آن که اکثر کودکانی که یک حمله دارند در صورت عدم درمان، حمله دیگری خواهند داشت. دوم این که وقوع هر حمله مغز را در معرض آسیب قرار می‌دهد. سوم این که داروهای ضد صرع با حداقل عوارض جانبی باعث پیشگیری از حمله‌های بعدی می‌شوند. (۵)

تحقیقات جدید نشان داده است که حمله‌های مذکور حتی در صورت طولانی بودن، به ندرت موجب ضایعه مغزی می‌شوند. به علاوه مصرف درازمدت داروهای ضد صرع می‌تواند مشکلات فراوانی برای بیمار ایجاد کند. (۱۰، ۱۱) ملاحظات فوق باعث شد این مطالعه با این هدف انجام شود که آیا متعاقب اولین حمله گراند مال، آیا لازم است درمان ضد تشنج شروع شود یا این که باید منتظر حمله بعدی بود تا در صورت تکرار مداوای بیمار شروع شود.

## □ مواد و روش‌ها:

طی یک مطالعه آینده‌نگر، ۱۰۰ کودک ۹ ماهه تا ۱۷ ساله که با حمله تشنج ژنرالیزه تونیک‌کلونیک بدون عامل مشخص در نیمه دوم سال ۷۱ به مرکز

آموزشی - درمانی کودکان مفید تهران مراجعه کرده بودند، به مدت یک سال مورد بررسی قرار گرفتند. کودکان زیر از مطالعه خارج شدند: کسانی که سابقه حمله تشنج داشتند یا تشنج آنها از ابتدا به صورت کانونی آغاز شده بود؛ افرادی که حمله‌های تشنج ژنرالیزه مثل صرع کوچک و میوکلونیک و تشنج‌هایی بر اثر عوامل تحریکی مثل تب، آنسفالوپاتی حاد، بیماری‌های عفونی سیستم عصبی مرکزی، ضربه مغزی، بیماری‌های پیشرونده عصبی داشتند و همچنین آنهایی که اختلال‌های عصبی قبلی داشتند. بعد از گرفتن شرح حال بیماران و سنوآل از نحوه وقوع حمله، تاریخچه فامیلی صرع و انجام معاینه‌های فیزیکی و عصبی برای تمام آنها، آزمایش‌های لازم (شمارش گلبولی، سدیماتاسیون، قند خون ناشتا، کلسیم، فسفر، آلکالین، فسفاتاز، اوره و کراتینین)، نوار مغزی و سی‌تی‌اسکن انجام شد.

کودکان به طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. برای یک گروه داروی ضد تشنج فنوباریتال به مقدار ۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و برای گروه دیگر دارونما که از نظر رنگ، شکل و اندازه شبیه فنوباریتال بود تجویز شد. حداقل یک ماه پس از مصرف دارو سطح سرمی آن اندازه‌گیری شد. افراد مورد بررسی هر دو ماه یک بار به درمانگاه مراجعه می‌کردند و تعداد بسیار کمی که نمی‌توانستند در موعد معین مراجعه نمایند، از طریق تلفن یا نامه پی‌گیری می‌شدند. به بیماران یا والدین آنها توصیه شده بود که به محض وقوع حمله مجدد، به درمانگاه مراجعه کنند یا تلفنی اطلاع دهند.

### □ یافته‌ها :

از ۱۰۰ کودک مورد مطالعه، فقط ۵۰ نفر همکاری کامل داشتند و به مدت یک سال پی‌گیری شدند. ۶۴ درصد نمونه‌ها پسر و ۳۶ درصد دختر بودند و نسبت پسر به دختر ۱/۸ به ۱ بود.

۶ نفر از کل مراجعین با هم نسبت فامیلی داشتند. سابقه صرع تنها در ۵ نفر وجود داشت. سه نفر کمتر از ۲ سال، هفت نفر ۲ تا ۴ سال، شش نفر ۴ تا ۶ سال، ده نفر ۶ تا ۸ سال، شش نفر ۸ تا ۱۰ سال، شانزده نفر ۱۰ تا ۱۴ سال و دو نفر ۱۴ تا ۱۸ سال داشتند.

نوار مغزی در ۳۰ نفر (۶۰ درصد) طبیعی و در ۲۰ نفر (۴۰ درصد) غیرطبیعی بود. از ۲۰ نفری که حمله تشنج در آنها تکرار شد، ۱۲ نفر پسر و ۸ نفر دختر بودند. میزان عود حمله در گروه سنی ۲ تا ۴ سال و ۱۰ تا ۱۴ سال بیشتر بود.

از ۲۵ نفر که متعلق به گروه دارونما بودند ۱۴ نفر (۵۶ درصد) دچار حمله مجدد شدند که ۳ نفر زیر ۵ سال و ۱۱ نفر ۷ تا ۱۳ سال داشتند. از ۲۵ نفری که داروی ضد تشنج مصرف کرده بودند، ۶ نفر (۲۴ درصد) دچار حمله مجدد شدند که از این تعداد ۳ نفر زیر ۳ سال، ۲ نفر ۶ ساله و ۱ نفر ۱۲ ساله بود. بدین ترتیب عود حمله‌های تشنجی در افرادی که دارونما دریافت کرده بودند بیش از دو برابر افرادی بود که داروی ضد تشنج دریافت می‌کردند ( $P < 0/05$ ) (جدول شماره ۱).

حداقل مقدار سرمی فنوباریتال ۶/۸ میکروگرم و حداکثر آن ۳۸ میکروگرم در میلی‌لیتر بود و در بیشتر بیماران بین ۲۰/۵ تا ۲۲/۹ میکروگرم در میلی‌لیتر متغیر بود.

بیشتر موارد عود حمله طی شش ماه اول پس از

### جدول ۱ :

مقایسه عود حمله تشنجی در دو گروه مورد مطالعه

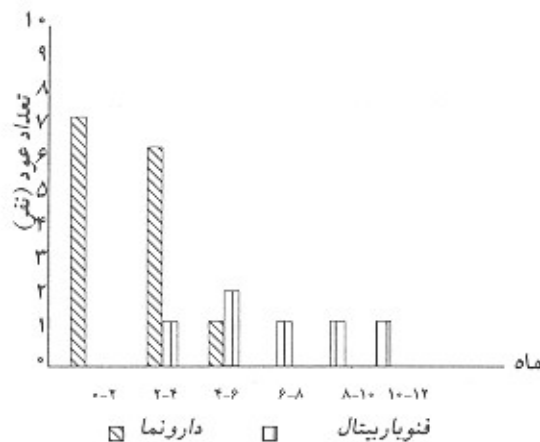
گروه‌ها	حمله‌های بعدی	داشت	نداشت	جمع
فنوباریتال	۶	۱۹	۲۵	
دارونما	۱۴	۱۱	۲۵	
جمع	۲۰	۳۰	۵۰	

نخستین حمله رخ داد. ۱۴ نفر از گروه دارونما و ۳ نفر از گروه فنوباریتال (در کل ۱۷ نفر) در عرض شش ماه اول دچار حمله بعدی شدند و ۳ نفر از گروه فنوباریتال طی شش ماه دوم دچار تشنج مجدد شدند ( $P < 0/05$ ) (نمودار شماره ۱).

عوارض جانبی دارو به صورت اختلال‌های خواب، بیش‌فعالی و اختلال‌های شناختی در ۵ نفر به طور آشکار ظاهر شد. برای یکی از بیماران مقدار دارو کم شد و بقیه تا آخر دوره پی‌گیری، دارو را تحمل کردند. در هیچ کدام از مصرف‌کنندگان، عوارض پوستی مشاهده نشد.

### نمودار ۱ :

مقایسه گروه‌های مورد مطالعه از نظر زمان عود حمله



## بحث و نتیجه‌گیری :

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که استفاده از داروهای ضد تشنج میزان عود حمله‌ها را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد که با سایر مطالعه‌ها مشابهت دارد. (۱۰)

الکتروآنسفالوگرافی ۹ نفر از ۲۰ بیماری که عود حمله تشنج داشتند، غیرطبیعی بود. در بسیاری از بررسی‌ها به اهمیت غیرطبیعی بودن نوار مغزی در پیشگویی احتمال عود حمله‌ها تأکید شده است. به عقیده برخی از صاحب نظران در اولین حمله تشنج ایدیوپاتیک نوار مغزی یکی از مهم‌ترین روش‌ها برای پیشگویی عود حمله تشنج به شمار می‌آید. (۸ و ۷)

نکته‌ای که در این بررسی اهمیت زیادی داشت زمان وقوع حمله‌های بعدی بود که بیشتر آنها طی شش ماه اول اتفاق افتاد. در واقع از ۲۰ نفر که حمله تشنج مجدد داشتند. ۱۷ نفر (۸۵ درصد) طی شش ماه اول و ۳ نفر (۱۵ درصد) طی شش ماه بعدی دچار حمله ثانوی شدند. بدین ترتیب عود حمله‌ها در گروه دارونما بیش از دو برابر آنهايي بود که فنوباریتال مصرف کرده بودند. در یک گروه ۱۱۹ نفری که به دنبال اولین حمله تشنجی تونیک‌کلونیک ژنرالیزه بدون عامل مشخص در گروه سنی ۲ تا ۱۶ سال به مدت ۸ سال پی‌گیری شده بودند، بیشترین تعداد حمله‌ها در شش ماه اول بوده است. (۲) نکته دیگری که در این مطالعه شاخص بود تأثیر داروی ضد تشنج در کاهش تکرار حمله‌ها بود. در دو مطالعه‌ای که به روش مقایسه‌ای انجام شد، میزان عود حمله‌ها در افرادی که دارو مصرف کرده بودند کمتر از گروهی بود که دارو به آنها داده نشده بود. (۳ و ۶)

در مطالعه اول تعداد نمونه‌ها کافی نبود و بیماران انتخاب شده همگی حمله تشنج ژنرالیزه تونیک -

کلونیک نداشتند. در مطالعه دوم که نوع تشنج تونیک - کلونیک ژنرالیزه بوده نتایج مشابه مطالعه حاضر بوده است، ولی در بررسی فوق اولاً دارونما به کار برده نشده و انتخاب شدگان همگی در گروه سنی کودک نبوده‌اند.

برخی محققین معتقدند که با اولین حمله تشنج بدون عامل مشخص، نبایستی درمان متداول برای کودک شروع شود حتی اگر عامل خطر هم داشته باشند. البته موارد استثنا نیز وجود دارد مانند کودکانی که بیماری مادرزادی قلبی یا هموفیلی دارند و حمله تشنج در این کودکان ممکن است خطرناک باشد. گاهی ترس و وحشت والدین از وقوع حمله مجدد پزشک را وادار می‌سازد که درمان را شروع کند. (۸)

به نظر می‌رسد خطر عود حمله‌ها در افرادی که تشنج سیمپتوماتیک یا ایدیوپاتیک با نوار مغزی غیرطبیعی داشته باشند، بیشتر و در افرادی که تشنج ایدیوپاتیک با نوار مغزی طبیعی دارند، کمتر است و بسیاری از پژوهش‌گران براین باورند که این افراد نیازی به درمان ندارند. (۷ و ۸) از طرف دیگر عوارض جانبی فنوباریتال در کمتر از ۴۰ درصد موارد اتفاق می‌افتد و عوارض خیلی شدید یا مهلک این دارو خیلی نادر است؛ در حالی که وقوع حمله تشنج مجدد بعد از اولین حمله خیلی بیشتر است. (۹ و ۱)

به توجه به این که تعداد عود حمله‌های تشنجی بعد از شروع داروی ضد صرع کاهش پیدا کرد، به نظر می‌رسد که شروع درمان بعد از اولین حمله تشنجی ژنرالیزه روش درستی است. از آن جا که تعداد نمونه‌ها در این بررسی کم بود، پیشنهاد می‌شود مطالعه در سطح گسترده‌تری انجام شود.

## مراجع:

1. غفرانی محمد، سید شهابی نصرت‌اله. آیا اولین حمله تشنجی ژنرالیزه باید درمان شود. تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بهار ۱۳۷۴
2. Bouloche J, Leleap P, Mallet C, Tron P. Risk of recurrence after a single unprovoked generalized tonic-clonic seizure. *Dev Med child Neurol* 1989; 31: 626-32
3. Camfield P, camfield C, Dooly J, Smith E, Carner B. A randomized study of carbamazepin versus no medication after a first unprovoked seizure in children. *Neurology* 1989; 39: 851-2
4. Committee on drugs, American Academy of Pediatrics. Behavioral cognitive effects of anticonvulsant therapy. *Pediatrics* 1985; 76: 64-7
5. Livingston S. *Comprehensive management of epilepsy in infancy, children, and adolescence.* USA, Thomas, 1972, 334-5
6. Musicco M, Behgi E. Randonomized clinical trial the efficacy of antiepileptic-drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked generalized tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993 March; 43: 478-3
7. Shinnar S, Berg At, Moshe SL et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in children: a prospective study. *Pediatrics* 1990; 85: 1076-85
8. Shlomo shinnar, karen Ballaban GIL. An approach to the child with a first unprovoked seizure. *Ped Ann* 1991; 20: 29-33
9. Sholmo shinnar, Berg Ann T, Solomonl Elis S, Goldensohn W, Hauser Allen. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood; an extended follow-up. *Pediatrics* 1996 aug; 98(2): 216-25
10. Vining EPG, Mellits ED, dorsen MM, cataldo MF, Quaksey SA, spielberg sp, freeman JM. Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drugs in children : a double - blind comparison between phenobarital and valproic acid. *Pediatrics* 1987; 80: 165-74