



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق - كلية الطب البشري

مشفى الأطفال الجامعي

استخدام الستيروئيدات لوحدها مقابل الستيروئيدات

مع المغنزيوم في علاج التشنج الطفلي

Steroids alone versus steroids with magnesium in infantile spasms treatment

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير" في طب الأطفال

برئاسة الأستاذ الدكتور

بإشراف الأستاذ الدكتور

سمير سرور

سمير بقلّة

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. نور الهدى ابراهيم بكوره

1438 م / 2016

وقل ربّي زكّاني علماً

أهدي هذه الورقة العلمية

لعائلتي و أخص أميالعطاء باختصار

زوجي وولدي

أصدقائي

المعلم القدير الدكتور سمير بقلّة

ولجميع الأساتذة في مشفى الأطفال الجامعي

مخطط الورقة العلمية:

- أولاً: القسم النظري:.....5
1. تعريف المرض.....5
2. السبببات.....7
3. معايير التشخيص.....9
4. التخطيط الوصفي.....12
5. العلاج.....13
6. الستيرونيدات في التشنج الطفلي.....15
7. المغنزيوم والاختلاجات.....18
8. الإنذار.....23

ثانياً: القسم العلمي:.....25

1. الهدف من الورقة العلمية.....25

2. نوع الدراسة المستخدمة وطريقتها.....25

3. مكان وزمان الدراسة.....26

4. مجموعة الدراسة.....26

5. فترة العلاج.....27

6. نتائج الدراسة.....28

7. مناقشه النتائج.....37

8. الخلاصة والتوصيات.....40

9. المراجع.....43

لمحة نظرية

يعتبر الصرع من أشيع الأمراض العصبية عند الأطفال.

تتعدد السبببات سواء كانت مكتسبة أو خلقية، ثانوية لإصابة سابقة للجملة العصبية أو

ناتجة عن أسباب جينية على المستوى الجزيئي.

تم اكتشاف العديد من الأدوية بآليات تأثير مختلفة ووضعت في ضبط الصرع منذ عدة

عقود، من بينها الستيروئيدات التي تعرف بتأثيراتها المضادة للالتهاب والمعدلة للمناعة،

وقد طبقت في علاج العديد من الأنماط والمتلازمات الصرعية بما فيها West ،

Lennox Gastaut, Landau Kleffner وغيرها الكثير.

التعريف:

وصف التشنج الطفلي لأول مرة من قبل العالم William James West عام 1841

عندما لاحظ هذا النمط من الاختلاجات عند ابنه⁽¹⁾.

ويعبر عن نمط غريب من الاختلاجات مرتبط بالعمر، ويشخص عند غالبية الأطفال

في السنة الأولى من العمر، حيث يذرو حدوثه غالباً بين 3-7 أشهر من العمر

ونادراً فوق عمر السنتين.

تتكون متلازمة West من ثلاثي يشمل :

نوب مميزة من الاختلاجات تدعى التشنج الطفلي مترافقة مع تبدلات تخطيطية بين النوبات

تدعى فوضوية التخطيطHypsarrythmiaإضافة إلى تراجع بالتطور الروحي الحركي أو توقف بالتطور.

تبلغ نسبة الحدوث 1-3 / 1000 ولاد قحية⁽²⁾، وتكثر نسبة حدوثه عند الذكور، وتوجد قصة عائلية بنسبة 3-6 بالمئة⁽³⁾.

تم تقسيم أشكال النوب في أحد الدراسات إلى ثلاثة أنماط نمط عاطف ونمط باسط والنمط المختلط.
نوب العطف:

تتظاهر بعطف مفاجئ متناظر بالأطراف وخاصة بقسمها الداني والجذع وعضلات البطن.
نوب البسط:

تتكون من بسط مفاجئ للعنق والجذع مع حركات تقريب أو تبعيد للأطراف.
النوب المختلطة:

عطف الجذع والعنق واليدين مع بسط الساقين و تشكل النوب الأشيع⁽⁴⁾.

سريريًا:

تشمل النوب عضلات العنق والجذع والأطراف وتكون متناظرة عادة ومتناسقة.
يحدث تغريب بالعينين أو حركات رأرأة بحوالي 55 بالمئة من الاختلاجات وتحدث الاختلاجات ضمن عناقيد وقد تصل لتواتر 13 بالدقيقة، هذا و تتراوح مدة الاختلاج وسطياً بين 4 حتى 10 ثواني، لكن العناقيد تدوم عدة دقائق وقد تستمر حوالي عشرين دقيقة.
تحصل النوب غالباً عند استيقاظ الطفل من النوم وتترافق عادة مع بكاء، وقد يلاحظ الأهل تغيراً في سلوك الطفل ينبئ ببدا النوبة.

يبدأ التشخيص غالباً عند ملاحظة الأهل للنوب التي قد تختلط مع مغص الرضيع أو تشخص بشكل خاطئ كقلس معدي مريئي.

سير المرض:

إن التشنج الطفلي غالباً مايتطور عبر عدة مراحل:

بالمرحلة الأولى تحدث النوب بشكل فرادي بتواتر قليل وشدة خفيفة لتليها المرحلة اللاحقة

وهي الأشد سوءاً بزيادة كبيرة بتواتر الاختلاجات وظهور العناقيد لتصل عدد النوب إلى مئات المرات يومياً وهنا أكثر مايتجلى تراجع وتوقف التطور الروحي الحركي.

في المرحلة الثالثة يحدث تناقص تدريجي بتواتر النوب وشدتها حتى زوالها وبدء ظهور أنماط جديدة من الاختلاجات المعنّدة.

السببيات:

لم يعرف عن الآلية الإمبراضية للمرض حتى اليوم سوى القليل، حيث تحتل الأسباب البنيوية و الاستقلابية أعلى نسبة 60% وتشكل الأسباب الوراثية حوالي 12% وباقي الحالات مازالت مجهولة السبب ، ويعمل الباحثون لكشف المزيد من الطفرات والمورثات التي تسبب الاختلاجات والإعاقة الذهنية والاستفادة من ذلك في تحديد خيارات العلاج.

• متلازمة التشنج الطفلي المرتبط بالصبغي X:

عندما تسببها طفرة على مورثة ARX تورث بشكل متنحي وتكون هنا الطفرة أقل شدة أما عندما تكون الطفرة على مورثة CDKL5 فعندها تورث بشكل سائد.

هذه المورثات لها دور في وظيفة ونمو الدماغ الطبيعي والخلل فيها يحدث المتلازمة المذكورة.

وارتبط حدوث التشنج الطفلي بالعديد من الاضطرابات سواء كشفت قبل التشخيص أو لاحقاً عند دراسة أسباب المرض.

وقد تم تصنيف التشنج الطفلي حسب السبب إلى:

أولاً: الشكل العرضي –الثانوي- Symptomatic (تصل نسبته إلى 70 بالمئة)⁽⁴⁾:

أي أن أسبابه معروفة ويترافق مع تأخر بالتطور منذ بدء التظاهر، ويقسم إلى :

أسباب ما قبل الولادة، ماحول الولادة ، وما بعد الولادة.

•تشكل الحالات ما قبل الولادة حوالي 50 بالمئة وتشمل :

1 تشوهات الجذلة العصبية المركزية وأشيعها عسر التصنع القشري.

2 -المتلازمات الجلدية العصبية وعلى رأسها التصلب الحدبي ويسمى مركب التصلب

الحدبي TSC وهو مرض موروثي سبب نمو أورام سليمة في الدماغ وباقي لأعضاء الجسم،

و يشكل سبباً هاماً للتشنج الطفلي وتحدث النوب عند حوالي 68% من مرضى التصلب

الحدبي بينما 7-25 بالمئة من مرضى التشنج الطفلي لديهم تصلب حدبي ،

ويرتبط حدوثه عند الأطفال بتطور اضطرابات التوحد في سنوات الحياة اللاحقة حيث

تصل نسبة التوحد عندهم إلى 70%.⁽⁵⁾

3 -التناذرات الوراثية وأشيعها متلازمة داون.

•الأسباب ماحول الولادة: تشمل اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة ونقص سكر الدم عند الوليد و

النزوف الدماغية .

• الأسباب مابعد الولادة: وتشمل الأذية الرضية وانتانات الجملة العصبية وأورام الدماغ وبعض

الاضطرابات الاستقلابية كنبيلة الفينيلكيتون.

ثانياً: الشكل الخفي Cryptogenic (10-40) بالمئة:

ويعرف بأن له سبب مستبطن غير معروف حالياً.

ويتميز بأن الطفل ذو تطور طبيعي عند بدء النوب والفحص العصبي سوي وتصوير الدماغ سوي

ولا يوجد اضطراب استقلابي حالياً.

وجد أن ثلثي الأطفال المصابين سيكشف لديهم مرض عصبي مستبطن.

ثالثاً: الشكل مجهول السبب (أساسي) Idiopathic:

يعبر عن خلل في الجملة العصبية مجرد مع تراجع كامل بدون عقابيل ، ويكون تصوير الدماغ

والنقيص الكامل سوي مع تطور عصبي سوي.

معايير التشخيص:

التشخيص سريري وتجرى الاستقصاءات لدراسة السبب وتشمل:

تخطيط دماغ أثناء النوم والصحو:

يفضل إجراء تخطيط على مدى 24 ساعة وداخل المشفى مع تسجيل فيديو لكشف كل

من فوضوية التخطيط والنوب.

يتألف النظم الفوضوي الوصفي من موجات بطيئة وذرى عالية الفولتاج عشوائية في كل

المناطق القشرية ويقترح هذا المظهر الفوضوي خلافاً هاماً بوظيفته القشر كما يظهر في الشكل (1).

إن النظم الفوضوي يشاهد في المراحل الباكرة من المرض وقد يسبق بدء النوب، ويكون أكثر

وضوحاً في مراحل النوم العميق بينما يخف أو يغيب في مرحلة حركات العين السريعة.

هذا و إن ثلث مرضى التشنج الطفلي ليس لديهم النظم الفوضوي الوصفي.

تظهر النوب على التخطيط بأحد الأشكال التالية:

موجة بطيئة إيجابية متوسطة إلى عالية الفولتاج, أو كفعالية تشبه المغزل متوسطة

الشدة أو تسطح معمم (6).

تصوير الدماغ الشعاعي :

يوصى بإجراء تصوير لكل مرضى التشنج الطفلي ضمن دراسة السبب ويفضل الرنين

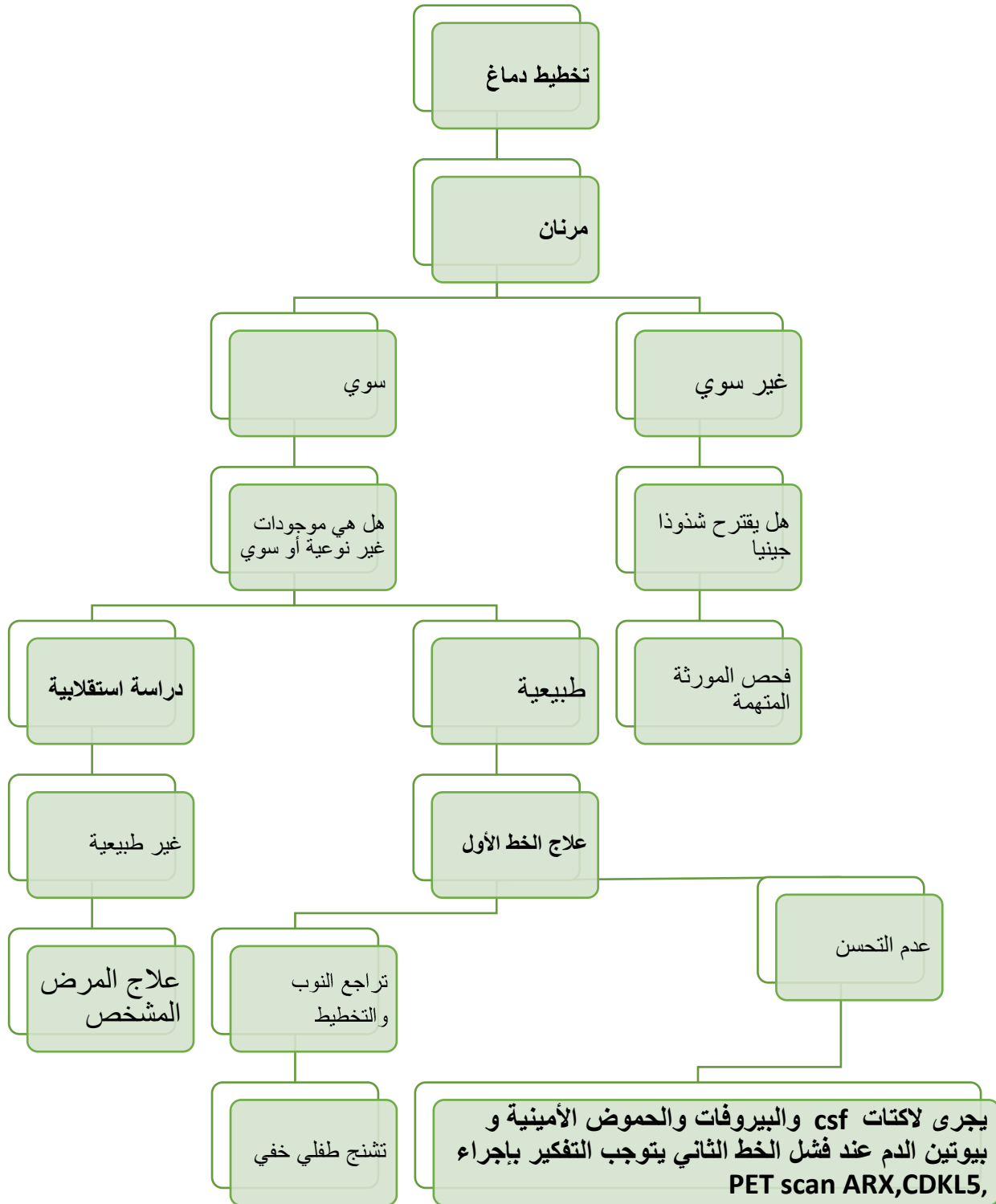
المغناطيسي الذي يظهر التشوهات الدماغية و الضمور الدماغى وآفات موضعية قد لا

تظهر على الطبقي المحوري.

تقييم مخبري:

- تعداد كريات بيض وصيغة .
- كلس ومغنزيوم وشوارد دم لنفي وجود اضطراب فيها.
- وظائف الكلية و الكبد لمراقبة التأثيرات الجانبية للأدوية لاحقاً.
- تقييم استقلابي :يضم رحلان الحموض العضوية والأمنية,دراسة البيرووكسين ودراسة السائل الدماغى الشوكي لتحديد مستوى اللاكتات والسكر والغلايسين ومستقلباتالفولات .
- دراسة المورثات المتهمة(ARX,STK9(or CDKL5).

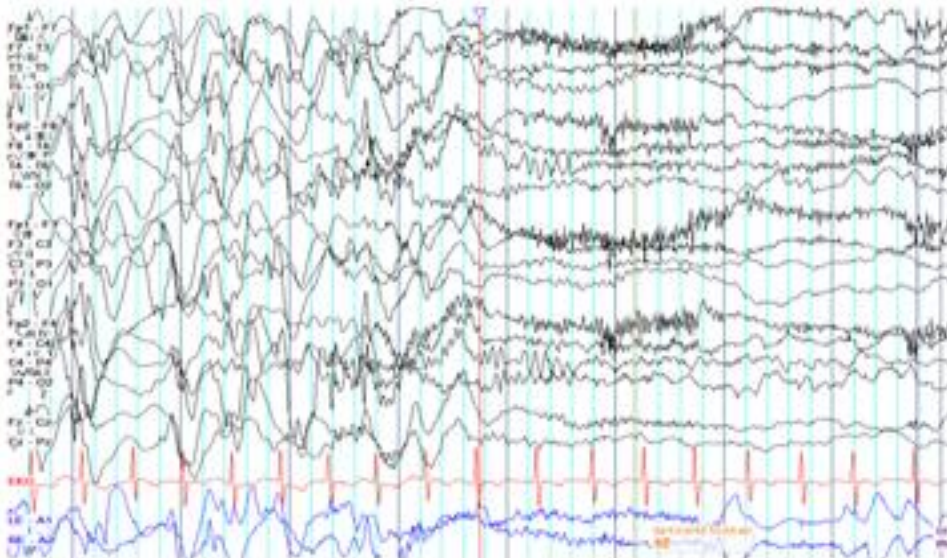
ويظهر المخطط رقم (1) مقارنة عملية لمسببات التشنج الطفلي أخذ عن مراجعة إيرانية(4):



Normal EEG Awake



Infantile Spasms



الشكل (1) يوضح تخطيط دماغ طبيعي وآخر وصفي للنظم الفوضوي

العلاج:

رغم أن اكتشاف المرض تم قبل حوالي 150 سنة فإن لا يزال هناك تحدد في فهم آلية حدوث المرض وتبقى البروتوكولات العلاجية تجريبية بمعظمها وبعض هذه العلاجات ليست مرخصة للاستخدام في كل الدول.

هذا ومن الصعب تحديد العلاج الأفضل للتشنج الطفلي نظراً لقلة الدراسات المعشاة التجريبية التي تدرس الدواء وفترة استخدامه واختلاف الجرعات المستخدمة.

لكن يبقى هدف العلاج ضبط الاختلاجات وتحسين النتائج فيما يتعلق بالناحية الذهنية وإن كان التأثير على الآلية الإمراضية غير واضح بعد.

وجدت مراجعات (Cochrane collaboration) في إصدار 2013 أن الدليل الأقوى

لعلاج التشنج الطفلي كان للعلاج الهرموني والذي يؤدي إلى تراجع نوب التشنج بشكل أسرع وعند الرضع وجد أنه أفضل من الفياجابترين VIGABATRIN⁽⁷⁾.

وفي دراسة وحيدة من التجارب المعشاة التجريبية أثبتت أن العلاج الهرموني قد يحسن الإنذار

العصبي والتطور على المدى الطويل عند الرضع وصغار الأطفال الذين شُخص لهم تشنج طفلي خفي .

هذا ورغم أن معظم التشنجات تتراجع مع الوقت، إلا أن الإنذار السيئ على المدى الطويل

وخاصة عند مقارنة العلاج مقابل استخدام الغفل (placebo) يدعم تطبيق العلاج حتى

لو كان له تأثيرات جانبية قد تكون هامة.

يترافق توقف الفعالية الاختلاجية عادة بتراجع المظاهر على التخطيط الدماغى وعند معظم

الرضعلا يعود التخطيط طبيعياً بسبب الترافق مع أنماط اختلاجية أخرى.

هناك اختلاف واسع حول استمرار العلاج عند توقف الاختلاجات سريرياً مع استمرارها تخطيطياً،

ويرجح السريريون غالباً إكمال العلاج. كما أن فترة العلاج القصيرة بين أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع

وتحديد الاستجابة على أساسها تبقى مثار جدل واسع وبحاجة إلى إثبات حيث يعتمد عليها حالياً

في تحديد استطباب الانتقال إلى علاج بديل.

العلاج الهرمونى:

يعد الخط الأول في العلاج الدوائى للتنشج الطفلى .

● ACTH :

يستخدم المستحضر الطبيعى ACTH gel عند معظم المرضى , وهو يجمع العديد من الببتيدات

ومشتقاتها ويقاس بالوحدات الدولية.

أما المركب الصناعى(السيناكتين)فوحده الميلى غرام و تعادل جرعة 0,025 مغ منه 1 وحدة

دولية من المركب الطبيعى.

لا توجد معطيات حتى الآن عن فعالية أفضل لأحد المركبين في العلاج.

وقد اقترح العالم SOREL منذ عام 1958 استخدام ACTH كبتيد ذو تأثير بيولوجى مباشر

على الدماغ, ينقص استثارة العصبونات و يثبط الفعالية الاختلاجية ويحسن موجودات تخطيط

الدماغ, لكن آلية تأثيره الدقيقة لم تكشف بعد.

تم إثبات هذا الدور لاحقاً بعدة دراسات وأدلة حيث تراوح معدل الفعالية بين 40-80 بالمئة وهو الدواء الأكثر استخداماً حالياً⁽⁸⁾.

تشمل التأثيرات الجانبية لمركب ACTH الهياج وزيادة الشهية والوزن وسحنة كوشينغ وفرط التوتر الشرياني والأهبة للانتانات⁽⁸⁾.

● الستيروئيدات :

من الواضح حالياً أن الستيروئيدات تتشارك مع ال ACTH بتأثير هرموني معدل للاضطرابات المناعية والالتهابية عند مرضى التشنج الطفلي (kossoff 2009)⁽⁹⁾ لكنها تعد أقل منه تكلف وأسهل تطبيقاً ولذلك فإن الجرعات العالية الفموية من الريدلون مفضلة على ال ACTH ذو الاستخدام العضلي اليومي أو كل ثاني يوم.

تشمل الستيروئيدات المستخدمة كلا من الريدلون و الديكساميثازون و الهيدروكورتيزون وقد أعطت فعالية جيدة في العلاج ولكن يبقى النكس وارداً بنسبة (20-35 %). و لاحظت معظم الدراسات أن العلاج بالريدلون و الديكساميثازون و الميثيلريدلون قد يساعد في ضبط النوب عند بعض المرضى.

البريدنيزولون prednisolone:

يعد المستقلب الفعال لل prednisone وهو ستيرويد سكري مع تأثير قشري معدني منخفض نسبياً، له تأثيرات مضادة للالتهاب و هرمونية واستقلابية تعادل تأثيرات الهيدروكورتيزون.

يمتص بشكل كامل من السبيل الهضمي ويصل لتركيزه الأعظمي بعد 1-2 ساعة من

تناوله ويقدر عمر نصفه حوالي 3 ساعات ويتميز بنصف عمر بيولوجي طويل يسمح

باستخدامه كل ثاني يوم للتقليل من حدوث نوب قصور الكظر، وهو ذو إطراح كلوي.

يستخدم البريدنيزولون كخط أول في العلاج الهرموني في المملكة المتحدة.

وقد أجريت عدة دراسات تتلخص نتائجها بالآتي:

1) الجرعات العالية من الموجه القشري كانت أكثر فعالية من البريدلون في دراسة معشاه ثنائية التعمية لمدة أسبوعين من حيث توقف النوب وتراجع فوضوية التخطيط. (10)

2) الجرعات المنخفضة من الموجه القشري تساوت بالفعالية مع البريدلون في دراسة معشاه تبادليه ثنائية التعمية شملت 24 مريضاً (11).

3) لم يظهر استخدام السيناكتين الصناعي فعالية أعلى من البريدلون المستخدم بجرعات عالية سواء في ضبط النوب أو تحسين التخطيط بل أن بعض المرضى حدث لديهم هجوع سريري وتخطيطي عند استخدام البريدلون مقارنة بالموجه القشري. (13)

آلية التأثير:

1- تفترض نظرية الهرمون الموجه القشري CRH أو نظرية الشدة أن

جميع أسباب التشنج الطفلي تتشارك بميزة هامة كونها تشكل عامل شدة على الدماغ غير الناضج

مسببة زيادة تحرر الوسائط ومنها الهرمون الموجه القشري CRH في البؤر الدماغية المؤهبة

للاختلاج ولذلك فإن ال ACTH والستيرويدات القموية تؤثر عبر إنقاصها تصنيع وتحرر

ال CRH الداخلي.

كما وجد أن مرضى التشنج الطفلي لديهم مستويات منخفضة من ACTH في السائل الدماغي الشوكي .

وقد وضع الهرمون المحرر للحاثة الدرقية علاجاً حديثاً للتشنج الطفلي ووضع في زمرة

الستيروئيدات الفعالة عصبياً Neuroactive steroids لكنه لا يزال في مراحل الدراسة

قبل السريرية (14).

2- نعرف الستيروئيدات العصبية المثبطة كجزيئات تولد في الدبق العصبي من الهرمونات

الستيروئيدية الجواله أو الكوليسترول وتحافظ هذه الستيروئيدات على ضبط الاختلاجات بتعزيزها

للتأثير المثبط المتواسط بمستقبلات GABA, وهذا يدعم دور تعويض الستيروئيدات العصبية

neurosteroid replacement epilepsy therapy في علاج الاختلاجات عند مرضى

الصرع بمافهم أطفال التشنج الطفلي، وتشاغل هذه الببتيدات العصبية ومستقبلاتها هدفاً محفزاً

لتطوير مضادات اختلاج جديدة (15).

التأثيرات الجانبية للستيروئيدات (13):

هيوجية واضحة سحنة كوشينغ , اضطراب شوارد الدم -الذي يعتمد على الجرعة- تخلخل

العظام,الانتانات في سياق التثبط المناعي المحدث , ارتفاع سكر الدم وفرط التوتر الشرياني

وهذا يوجب مراقبته بشكل مكثف أثناء العلاج.

المغنزيوم والاختلاجات:

المغنزيوم معدن أساسي في الجسم وله دور في عمل ما يفوق 300 جملة أنزيمية ضرورية للعديد من الوظائف الخلوية التي تتضمن الفسفرة وحل السكر والنقل العصبي⁽¹⁶⁾ من خلال تداخله في تحرر الكاتيكلولامينات على مستوى المشابك العصبية، كما يتداخل مع تحررها من لب الكظر ولذلك استخدم كعامل داخلي غدي يؤثر في مكون الكاتيكلولامين من الاستجابة الفيزيولوجية للشدة.

يخزن معظم المغنزيوم في العظام الهيكلية وما تبقى في العضلات والنسج الرخوة.

ولأن أقل من 2% تتواجد خارج الخلايا فلذلك مستوياته في المصل لا تعكس حالة مخازن الجسم الكلية للمغنزيوم.

تقدر الحاجة اليومية المسموح بها (RDA (Recommended dietary allowance

حسب العمر:

من الولادة حتى 6 أشهر : 30 مغ

7-12 شهر: 75 مغ

1-3 سنوات : 80 مغ

4-8 سنوات : 130 مغ

9-13 سنة : 240 مغ

يقدر مستوى المغنزيوم في المصل 1,8-2,5 مكافئ / ليتر ، وثلاثة مرتبطين بالبروتين.

يعتبر المغنزيوم الفموي جيد التحمل لكن قد يحدث أعراض هضمية كالغثيان والإقياء

والإسهال.

تتفاوت أملاح المغنزيوم في محتواها من المغنزيوم العنصري:

اسم الملح	محتواه من المغنزيوم العنصري
غليسيروفوسفاتالمغنزيوم MgC3H9O6P	196,38 غ/مول
سلفات MgSo4	10%
كلورايد MgCL2	12%
أكسيد MgO	60%

هناك دراسات قليلة عن الجرعة الفعالة للأطفال والتي تحقق استجابة جيدة مقابل تحمل مقبول،

وبشكل عام تستخدم الجرعة 20-40 مغ/كغ لعلاج الاختلاجات.

إن التأثيرات الجانبية لسلفات المغنزيوم عديدة لكن بالاستخدام الحذر لها فإنها غير شائعة

أثناء التطبيق وعلى رأسها هبوط الضغط، أما التأثيرات الجانبية لغليسيروفوسفاتالمغنزيوم

قليلة جداً عند تناولها بجرعات نظامية.

لوحظ فائدة تطبيق المغنزيوم في العديد من الاضطرابات ومنها:

التسرع القلبية: إن نقص المغنزيوم بشكل خاص قد يسبب تأثيرات قاتلة كاللانظميات

القلبية والموت المفاجئ.

السكري و حالات الربو الشديدة .

حالات ارتفاع الضغط قبل الإرجاج: حيث يلعب المغنزيوم دوراً في تنظيم الضغط

الشرياني إضافة إلى دوره في زيادة الجريان الدموي الدماغي ومنعه للتموجات الكبيرة

في الضغط الشرياني الدماغي، والتوصيات الحديثة تؤكد على الحماية الغنية بالخضار

والفواكه وبخاصة الحاوية على البوتاسيوم والمغنزيوم لخفض الضغط وضبطه .

تخلخل العظام: يحسن المغنزيوم الكثافة العظمية ويوقف تشوه الفقرات .

التأثيرات العصبية :

تعد الاضطرابات العصبية أشيع العلامات السريرية لنقص المغنزيوم وتتجلى بالهياج والذهان و

النفضات والتكزز مع تبدل في الحالة الذهنية.

و يعد المغنزيوم معدلاً محتملاً لفعالية الاختلاجات لقدرته على معاكسة تدفق الكالسيوم عن طريق

عمله لمعاكس غير تنافسي لمستقبلات NMDA (N-methyl-D-aspartic acid).

مما يثبط فعاليته في الدماغ فيعمل كمضاد اختلاج ذو تأثيرات عصبية واقية و ذلك لأن التغيرات

في مستقبلات الغلوتامات خاصة مستقبل NMDA سواء بالتركيز أو بقوة الارتباط به تؤدي إلى

تفعيل زائد للسبيل المؤدي لارتفاع تركيز الغلوتامات في الخلايا وهذا يولد الصرع.

كما أثبت العالم Hallak et al في دراسة أن سلفات المغنزيوم يعبر إلى السائل الدماغي الشوكي

ويعمل كمضاد اختلاج مركزي.

هذه الدراسات وغيرها أدت لاحقاً لاستخدام سلفات المغنزيوم أثناء الحمل لتخفيض خطورة تطور

الشلل الدماغي والنزف الدماغي عند الخدج الذين تتراوح أعمارهم بين (24-32) أسبوع حملي

عند حدوث انبثاق باكر في الأغشية أو مخاض مبكر. (17)

عوز المغنزيوم والاختلاجات:

تزايد الاهتمام مؤخراً بدور نمط الحياة والغذاء بحدوث المرض وخاصة أن مضادات الاختلاج الحالية

لم تحسن إنذار الصرع وهذا دفع الباحثون لدراسة عوامل محتملة تؤثر على الاختلاج وتعديلها بما يسمح بإنقاص الاختلاجات وإيقافها، والمغنزيوم- هو أحد هذه العوامل -حيث أظهرت العديد من المنشورات أن تغير الحمية الغذائية خلال السنوات الأخيرة سبب نقصاً في محتواها من المغنزيوم. و أظهرت الدراسات عند مرضى الصرع أن لديهم مستويات أقل منالمغنزيوم مقارنة بالناس الطبيعيين وخاصة عند هؤلاء الذين لديهم حالة صرعية أو صرع شديد مقارنة بالأنماط الأخف شدة(18).

كما ترافق وجود مستويات منخفضة من المغنزيوم في السائل الدماغي الشوكي بزيادة تواتر الاختلاجات مع ضبط سيئ ومدة أطول للاختلاج.

استخدام ACTH مع سلفات المغنزيوم (Zou 2010) (19):

أجريت هذه الدراسة الوحيدة على 38 مريضاً قسموا إلى مجموعتين وكانت النتيجة توقف النوب بشكل كامل عند مرضى تم علاجهم بسلفات المغنزيوم مع ACTH مقارنة مع عدد أقل ممن تلقوا الموجه القشري لوحده وعند مقارنة التطور الروحي الحركي كذلك وجد تحسن واضح عن السوية القاعدية عند استخدام العلاج المشترك.

علاجات أخرى:

فيغابترين Vigabatrin (20)

يعتبر الخط الأول عند أطفال التصلب الحدبي .

تم مقارنته مع العلاج الهرموني في دراستين مفتوحتين واثنيتين راجعتين وتبين أنه الدواء المفضل في علاج التشنج الطفلي الثانوي للتصلب الحدبي مقارنة بباقي الأسباب, لكن التأثيرات الجانبية الهامة يجب وضعها بعين الاعتبار عند قرار التطبيق والتي تشمل سوء وظيفة الشبكة اللاعكوس و تحدد الساحة البصرية وقد تصل لفقد البصر وهي أكثر ماتظهر عند استخدام هفتره أكثر من ستة أشهر.

حمض الفالبروات (الديباكين) Valproic acid:

ذكرت فائدته عند 40 إلى 70 بالمئة من المرضى غير المستجيبين على الـ ACTH.

التوبيرامات Topiramate:

تم إضافتها عند مرضى التشنج الطفلي المعند وأعطت نتائج جيدة من حيث توقف النوب وتحسن تخطيط الدماغ , ويعتبر جيد التحمل ويمكن إعطاؤه لفترات طويلة.

الغلوبولين المناعي IVIG:

الزوناميد Zonasamide: من أدوية الخط الثاني في العلاج.

فيتامين B6 (Pyridoxine) :

يستخدم كخط أول للعلاج في اليابان, ويوصى باستخدامه عند وجود اختلاجات معنفة غير معروفة السبب .

الحمية المولدة للكبتون⁽²¹⁾:

وهي حمية متخصصة تعتمد بمعظمها على الدسم مع كمية قليلة من السكريات والبروتين. حتى اليوم لا توجد دراسات تدعم استخدامها كخط أول في العلاج لكن من الممكن تطبيقها في الحالات المعقدة على باقي الأدوية ومما يحدد استخدامها أنها تحتاج فترة طويلة لتحقيق استجابة (عدة أسابيع إلى أشهر) .

وفي الحالات المعقدة على العلاج الدوائي التقليدي يجرى للمرضى PETscan وبناء عليه قد يخضع الطفل للجراحة التي تشمل استئصال لبؤرة قشرية أو نصف كرة مخية.⁽²²⁾

خيارات حديثة قيد الدراسة:

إن تطور البيولوجيا الجزيئية والدراسات العديدة حول مورثات الأمراض وتطور تقنيات التصوير الشعاعي أمكن التعرف على تداخلات دوائية فعالة منها :

Flunarizine: قد يكون له تأثيرات واقية عصبية⁽²³⁾.

Pulse rapamycin: تم دراسته على فئران لديهم مركب تصلب حدي وهو يثبط

فعالية مستقبلات mTOR، ويعد خياراً واعداً للتشنج الطفلي المعند على ACTH.

العامل الشبيه بالأنسولين - 1 (IGF-1): يزيد تطور المشابك العصبية ويعمل كعلاج مشترك

مع الستيروئيدات والفيغابترين.

الإنذار:

يعد إنذار التشنج الطفلي سيئاً بشكل عام ويتراوح معدل الوفيات بين 3 حتى 33 بالمئة (11).

هذا وتشمل العقابيل اختلاجات معنّدة و تأخر في التطور الروحي والحركي بنسبة بين

80-90 بالمئة و يتراوح بين درجة من الخلل المعرفي إلى صعوبات تعليمية شديدة

واضطرابات الطيف التوحدي مما يشكل تحدياً للأهل والكادر الصحي.

أكثر مايرتبط الإنذار بالعامل المسبب حيث يعتبر إنذار النمط الخفي أفضل من النمط

العرضي وخاصة عند البدء بالعلاج بشكل مبكر.

كما لوحظ أن أطفال متلازمة داون لديهم إنذار سليم بالنسبة لضبط الاختلاجات مقارنة

بالنمط العرضي عند الأطفال.

العوامل الإنذارية المفضلة:

1. النمط الخفي.
2. عمر البدء يساوي أو أكثر من 4 أشهر.
3. غياب النوب اللانموزجية والاختلاجات الجزئية.
4. عدم وجود تبدلات تخطيطية غيرمتناظرة.
5. قصر المدة بين التشخيص والعلاج
6. الاستجابة المبكرة للعلاج.

وإن الدليل يشير الى انه كلما طال الوقت بين التشخيص وبدء العلاج كلما انعكس سلباً على التطور وقد يتطور لديهم أشكال أخرى من الصرع مستقبلاً وعلى رأسها متلازمة Lennox –Gastuat Syndrome بنسبة 27-50 بالمئة وهي متلازمة صرعية شديدة تتضمن أنماطاً من الاختلاجات مع أنماط تخطيطية نوعية.

القسم العملي

فكرة الدراسة:

أثبت الدليل العلمي أن التأثيرات المخربة للتشنج الطفلي ومعدل الاستجابة الضعيف على الدواء الغفل تفوق بخطورتها التأثيرات الجانبية الشديدة لمختلف الطرق العلاجية مقارنة بعدم استخدامها.

و في ظل غياب توافر الأدوية ذات الدليل الأقوى على فعاليتها ACTH and وهي VIGABATRIN ستبحث الرسالة في علاجين مختلفين متوافرين في بلادنا في تدبير التشنج الطفلي .

الهدف من الورقة العلمية:

تقييم فائدة مشاركة الستيروئيدات مع المغنزيوم في علاج التشنج الطفلي مقارنة باستخدامها لوحدها والمقارنة بين الطريقتين العلاجتين في توقف النوب و تحسن التبدلات التخطيطية.

نوع الدراسة:

دراسة مستقبلية تجريبية على سلسلة حالات.

مكان وزمان الدراسة:

أجريت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق خلال الفترة الزمنية من 2015\1\11 حتى 2016\6\11 .

مجموعة الدراسة:

شملت الاطفال المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بالفترة ما بين 2015/1/11

— 2016/6/11 أو المراجعين للعيادة العصبية بتشخيص تشنج طفلي.

بلغ عدد أطفال الدراسة (22) طفلاً.

معايير الإدخال: أي طفل شخص له تشنج طفلي ضمن الفترة الزمنية المذكور سواء وضع

على

علاجات سابقة أو لا.

معايير الاستبعاد : تم استبعاد الأطفال المعالجين سابقاً بالستيروئيدات بجرعات منخفضة،

والأطفال الذين لديهم مرض حاد شديد عند المراجعة.

تم إدخال حالة تمكن الأهل من تأمين مركب ال ACTH بشكل مماثل لدراسة المقارنة ووضعت

ضمن مجموعة المشاركة.

طريقة الدراسة:

بتبدأ الدراسة عند استيفاء المريض لمعيار القبول سواء شوه في الشعبة العامة بمشفى الأطفال

أو في العيادة العصبية حيث يتم أخذ قصة مرضية مفصلة وإجراء فحص سريري مفصل بدئي

وتسجيل الوزن والعلامات الحيوية لكل طفل مع توثيق معلومات عن تطوره , وتم إجراء

تقييم

دموي قبل البدء بالعلاج شمل الخضاب و سكر الدم ومعايرة لشوارد والكلس والمغنزيوم في

حال

توفر كيتات بالمشفى -وحسب الحالة تقييم استقلابي شمل TMS ورحلان الحموض الأمينية.
ويتم ملئ استمارة خاصة للطفل (مرفقة لاحقاً) ثموضع على أحد البروتوكولات العلاجية
ومتابعة استجابته للعلاج ومراقبة التطور لاحقاً بعد أشهر في حال أمكن التواصل مع الأهل
وتعاونهم.

تم اختيار البروتوكول العلاجي عشوائياً من مجموعتين:

المجموعة A: تم تطبيق الستيروئيدات (بريدنيزولون) بجرعة فموية قدرها 4 مغ/كغ اليوم

مشاركة مع المغنزيوم(تم استخدام شراب مغنزيوم B6 الذي يحوي أملاح غليسيروفوسفات
المغنزيوم) بجرعة 30 مغ/كغ.

المجموعة B: عولجت بالستيروئيدات لوحدها بجرعة 4 مغ /كغ/ اليوم لمدة أسبوعينمع
تخفيض خلال الأسبوعين التاليين.

بعد أخذ موافقة الأهل و شرح موجز عن فاعلية الدواء.

فترة العلاج :أربعة أسابيع .

ثم تم تقييم الاستجابة كما يلي :

تغير تواتر الاختلاجات:

تم متابعة المرضى بعد أسبوعين وبعد 4 أسابيع لتقييم تواتر الاختلاجات وتحسنها على

العلاج واعتمدنا على التعريف الآتي⁽¹⁹⁾:

تحسن تام = توقف الاختلاجات.

تحسن جزئي = انخفاض تواترها بنسبة أكثر من 50 بالمئة.

عدم تحسن = انخفاض تواترها بنسبة أقل من 50 بالمئة.

تخطيط الدماغ:

تم إعادة التخطيط عند المرضى بعد 4 أسابيع و كانت الاستجابة كالتالي:

تراجع تام (تخطيط سوي)

تحسن جزئي (موجات و ذرى متعددة البؤر)

عدم تحسن

تم تقييم تحمل العلاج من خلال اسئلة للأهل عن تبدلات بالجلد أو أعراض جديدة في كل

زيارة.

التحليل الإحصائي للمعطيات:

لم يتم حساب حجم العينة بالطرق الإحصائية.

وتم جمع البيانات وإظهار النتائج في الدراسة من خلال الجداول والمخططات.

ومقارنة النتائج مع دراسة الصين (19) .

النتائج:

تتألف العينة من 22 مريضاً توزعت على 7 مرضى في المجموعة A و مريضاً واحداً

تم تطبيق المغنيزيوم مشاركة مع ال ACTH و 14 مريضاً في المجموعة B.

فقد الاتصال بأربعة مرضى (قبل انتهاء فترة العلاج 4 أسابيع) ولم يكمل الدراسة

لمراقبة التطور 10 من 18 مريضاً المتبقين -منهم حالة وفاة وحيدة-

بذات رئة استنشاقية .

توزعت الحالات بين 12 إناث و 10 ذكور

تراوحت الأعمار بين 2 شهر وحتى 24 شهر وكان العمر الوسطي للأطفال عند التشخيص في

مجموعة المشاركة 6,4 شهر بينما في مجموعة العلاج الأحادي 6,7 شهر .

وتم تلخيص معطيات المرضى الديموغرافية بالجدول الوارد لاحقاً.

عند تقييم المرضى وجد هناك تأخر بالتطور عند 18 من 22 مريضاً حسب استجواب الأهل والفحص السريري.

• التقييم الدموي لم يظهر عند المرضى اضطراباً واضحاً والدراسة الاستقلابية المبدئية التي أجريت عند بعضهم كانت كذلك سوية.

• تفاوت عدد الأدوية المستخدمة من قبل المرضى بين مريض حديث التشخيص إلى مريض معند مع استخدام العديد منها وفق مايلي:

الفالبروات (10) مرضى ومنه نجد أنه العلاج الأشيع الموصوف للمرضى , الفنتوين (4), فينوباربيتال (6), وغيرها كالكلونازيبام (2) واللاموترجين (2) والتوبيرامات(1).

• تم إجراء دراسية شعاعية للدماغ أظهرت عند 6 مرضى منهم دماغ سوي وعند 5 منهم أذية نقص أكسجة وعند 5 منهم تشوه بالجملة العصبية (دماغ أملس -عسر تصنع

قشري جداري أيسر - 2 تشوه وعائي -غياب جسم ثقي) وعند 5 ضمور دماغي

وعند مريض التصلب الحدبي ظهرت العقيدات الجبهية اليسرى.

وجدنا أن الشكل العرضي (15 حالة) أشيع عند المرضى في المجموعتين من الشكل الخفي

(7 حالات) وكان على رأس المسببات:

اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة والتشوهات الدماغية و التهاب السحايا و التصلب الحدبي.

وفيما يلي : الجدول (1) يلخص المعطيات من بيانات مرضى المجموعتين:

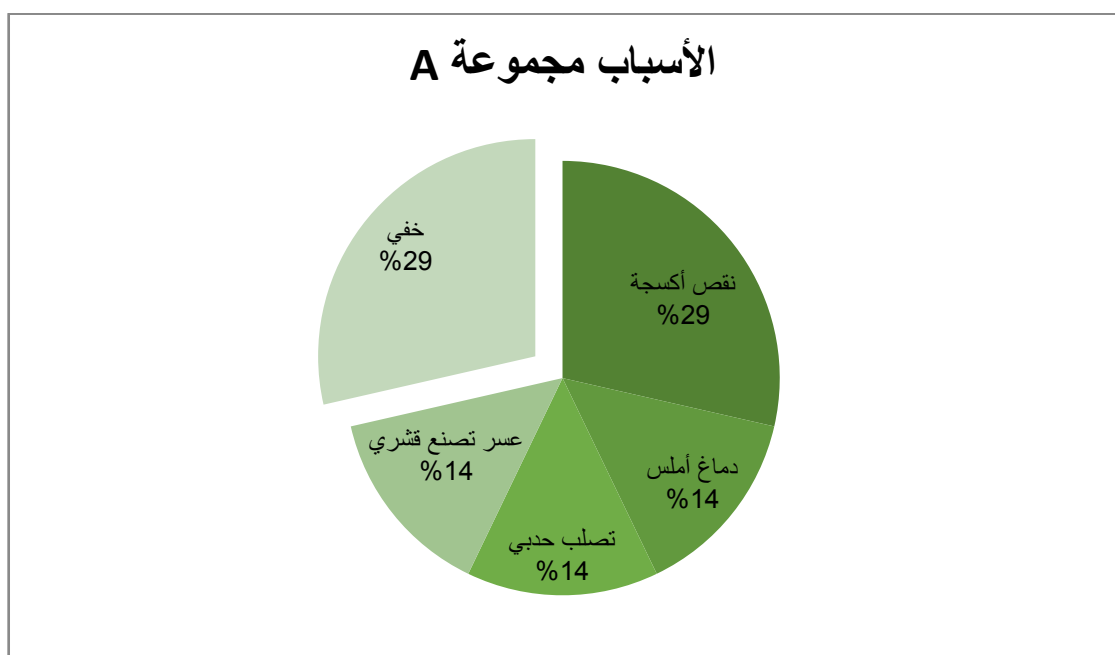
المتغير	مجموعة المشاركة	العلاج الأحادي
العدد الكلي	8 مع مريض طبق ACTH	14
فقد الاتصال منهم	1	3
الجنس : ذكور	4	6
إناث	4	8
وسطى العمر عند التشخيص	6.4 شهر	6.7 شهر
وجود علاجات سابقة أكثر من 3	1	3

4 10	3 5	التصنيف : خفي ثانوي
مجموعة العلاج الأحادي	مجموعة المشاركة	السبب
6	2	نقص أكسجة
	1	تصلب حدي
1	2(دماغ أملس/عسر تصنع قشري)	تشوه دماغي
1		التهاب سحايا
1		آفة استقلابية
1		حتل مادة بيضاء

الجدول (2) يوضح موجودات تخطيط الدماغ عند التشخيص :

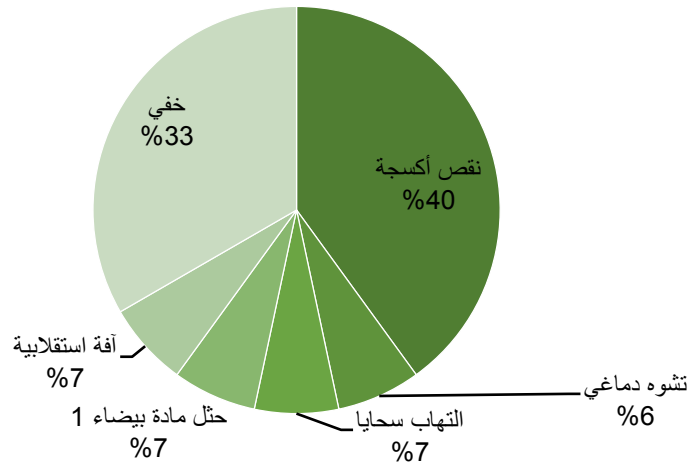
مجموعة B	مجموعة A	شكل التخطيط عند التشخيص
11	7	نظم فوضوي وصفي

1	1	غير وصفي انفرافاتقوية
1		نظم فوضوي موضع
1		بطء نظم



المخطط (2) يوضح توزيع الأسباب في مجموعة المشاركة

الأسباب في المجموعة B



الجدول (3) يظهر الاستجابة السريرية بتغير تواتر الاختلاجات

المخطط (3) يوضح توزيع الأسباب في مجموعة العلاج الأحادي

تم تطبيق العلاج على المرضى في كلا المجموعتين وتمت متابعتهم خلال 4 أسابيع و لم تذكر تأثيرات جانبية هامة تستوجب إيقاف العلاج في أي من المجموعتين . وكانت الاستجابة وفق مايلي:

لوحظ حدوث تحسن تام عند مريض واحد من مجموعة المشاركة A بينما حدث تحسن

جزئي عند مريضين واستجاب المريض الذي تلقى المغنيزيوم مع ACTH بشكل

تام وبالمقابل في مجموعة العلاج الأحادي حدث تحسن تام عند مريضين وتحسن جزئي

عند أربعة من العينة.

النتيجة	مجموعة المشاركة	مجموعة العلاج الأحادي
تحسن تام	1 + 1 مريض ACTH+Mg	2
تحسن جزئي	2	4
عدم تحسن	3	5

تم تحليل البيانات باستخدام البرنامج المختص وهو الحزمة الإحصائية للعلوم

(SPSS V.22) بحيث استخدمنا اختبار (Chi-Square Test) و

كانت النتيجة على الشكل التالي:

إيجاد العلاقة بالنسبة للتحسن أو عدم التحسن

مجموعة العلاج الأحادي B	مجموعة المشاركة A	
6	4	تحسن
5	3	عدم تحسن
P-Value=0.012		

من القيمة الإحصائية الناتجة يتبين من خلال الحكم الإحصائي-أنّ هنالك تأثير

متبادل بين المجموعتين في العيّنة وبين نتيجتهم في المعالجة، أي المجموعة الثانية

أبدت فرق بالنتيجة أكثر من المجموعة الأولى.

إيجاد العلاقة بالنسبة للتحسن التام أو التحسن الجزئي

مجموعة العلاج الأحادي B	مجموعة المشاركة A	
2	2	تحسن تام
4	2	تحسن جزئي
P-Value=0.278		

تبين القيمة الإحصائية الناتجة بعد إجراء الاختبار السابق أنه لا فرق كبير بالنسبة للتحسن

التام والجزئي بالنسبة لمجموعتي العلاج (A) و(B).

علماً أن النتائج (القيم الإحصائية) تقارن بالقيمة المعنوية (0.05) فعندما تكون القيمة

الإحصائية أكبر من /0.05/ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة)،

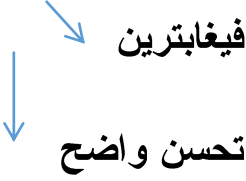
أما في حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائية واضحة ومعنوية.

الجدول (4) يظهر تحسن التخطيط عند مرضى المجموعتين :

النتيجة	مجموعة المشاركة	مجموعة البريدلون
تحسن تام	2	0
تحسن جزئي	1	5
لم يجرى	4	6

من المرضى الذين أمكن متابعتهم لاحقاً لمعرفة تحسن المهارات وتوقف النوب - فقط ثمانية

مرضى - وبالاغتماد على تفاصيل من الأهل والفحص السريري للطفل وجدنا مايلي:

المتابعة	مجموعة المشاركة (3)	المجموعة B (5)
تحسن التطور وتوقف النوب	2	2
عدم تحسن	1 	3

الجدول (5) يظهر تحسن تطور المرضى بالمتابعة

!

لمناقشة:

يعتبر التشنج الطفلي مرضاً معنّداً على أدوية الاختلاج التقليدية مما جعله مرضاً يستدعي

اهتمام الباحثين والسريريين لتكثيف الدراسات حوله لكشف نظريات جديدة في العلاج.

جاءت فكرة الدراسة من مراجعات الـ Cochrane لعام 2013 وتم تعديل الدراسة بما يتناسب

مع ظروف المرضى الاقتصادية والاجتماعية.

وتم استخدام العلاج الهرموني متمثلاً بالبريدنيزولون بجرعة عالية لوحده أو مشاركة مع

المغنزيوم وتم مقارنة النتائج بين المجموعتين.

بينت دراستنا أن غالبية المرضى كانت للإناث بينما في دراسة المقارنة Zou كانت

الغالبية للذكور 23 مريضاً و 15 أنثى⁽¹⁹⁾.

وكان العمر الوسطي للأطفال في دراسة الصين بين 4 حتى 13 شهر مما يتضمن

العمر الوسطي لمرضى دراستنا.

وفي الدراسة السببية تصدر الشكل العرضي الأسباب بعدد 15 من 22 مريضاً وأشيع

مسبب له أذية نقص الأكسجة (8 من 15) وتلاه الشكل الخفي بعدد 7 من 22 مريض،

وهذا يشابه ماورد في دراسة الصين حيث حاز الشكل العرضي النسبة الأكبر

(33 من 38 حالة)⁽¹⁹⁾.

وأظهرت الدراسة أن استخدام البريدلون بالجرعات العالية مع المغنزيوم أحدث تحسناً تاماً

في تواتر الاختلاجات عند مرضى التشنج الطفلي بنسبة قليلة بينما كان العلاج الأحادي

قادراً على تحقيق نسبة أفضل من التحسن سواء الجزئي أو التام.

بينما بينت الدراسة التي أجريت في الصين ZOU 2010 أن النوب توقفت عند 8

من 19 (42%) ممن تم علاجهم بخطة ACTH لوحده مقابل 12 من 19 (63%)

من مجموعة سلفات المغنزيوم مع ACTH, وهذا يطرح سؤالاً:

هل الاختلاف في الاستجابة يفسر بحجم العينة القليل الذي لم يعط نتائج هامة إحصائياً, أم أن

الفرق في مشاركة المغنزيوم مع الموجه القشري مقارنة مع مجموعتنا عند مشاركة

البريدنيزولون

معه وخاصة أن المريض الذي قمنا بتطبيق الخطة (موجه قشري مع المغنزيوم) أبدى

تحسناً ملحوظاً من حيث توقف النوب و لاحقاً في التحسن السريري في التطور والمهارات ,

إلا أن حالة واحدة غير كافية لدعم هذه الفرضية .

لوحظ أن المريض من المجموعة الذي طبق العلاج المشارك تحسنت لديه النوب جزئياً بينما

عاد التخطيط إلى السوي وبالمقابل فإن المرضى الذين توقفت عندهم النوب سريراً في مجموعة

العلاج الأحادي لم تتراجع التبدلات التخطيطية إلى السواء بل تراجع النظم الفوضوي إلى

نظم غير وصفي وانفراغاتقوية ,وهنا تبرز الحاجة إلى دراسات حول مدة العلاج و

معايير إيقافه.

لوحظ النظم الفوضوي الوصفي عند 18 مريضاً (81 %) من مجموعة الدراسة بينما وجد

عند (91%) من مجموعة دراسة الصين .

كذلك قارنت دراسة الصين التبدلات التخطيطية ووجدت أن 5 من 19 مريض عولجوا بخطة

ACTH لوحده حدث لديهم عودة التخطيط للسواء مقارنة ب 9 من 19 تلقوا سلفات المغنزيوم

مع ACTH .

لوحظ أن من بين 18 مريضاً أتموا فترة العلاج راجع منهم بعد 4 أشهر 8 مرضى فقط
ولاحظنا تحسن واضح بالتطور عند 4 منهم وعدم تحسن الأربعة الآخرين عن الفحص البدني
دون استخدام سلم خاص للتقييم الذي اعتمدته دراسة الصين Gesell test .
و أظهرت دراسة Zou تحسناً في التطور الروحي الحركي بشكل هام من الناحية الإحصائية،
وهذا مارجح دور المغنزيوم الحامي للجملة العصبية⁽¹⁹⁾.

لاحظنا أن مريض التصلب الحدبي لم يستجب على (بريدلونومغنزيوم) بالمقابل توقفت النوب
عند استخدام العلاج النوعي (فيغابترين) وهذا يتطابق مع التوصيات العالمية⁽⁷⁾ .
ذكرنا وجود حالة وفاة وحيدة بذات رئة استنشاقية في حين لم يكن هناك وفيات في دراسة
المقارنة⁽¹⁹⁾ ZOU.

محددات الدراسة:

1. حجم العينة القليل .
2. فترة المتابعة للتطور الروحي الحركي طويلة وهذا ربما شكل عقبة للأهل
بظل الظروف الحالية ولم يسمح بمراقبة التحسن لدى الأطفال.
3. عدم توافر مركب الموجه القشري وغلاء ثمنه للمقارنة مع الدراسة الأصل .
4. عدم كفاية حجم العينة لدراسة التأثيرات الجانبية وتحمل مركب المغنزيوم بالجرعة
التي اعتمدت في الدراسة وإن كان لم يذكر اختلاط أثناء التطبيق.

الخلاصة والتوصيات:

أظهرت الدراسة أنه لا يوجد فائدة في الاستجابة عند مرضى التشنج الطفلي عند مشاركة المغنزيوم مع البريدلون بجرعة عالية مقارنة باستخدامه كعلاج أحادي , لكن الصعوبات التي واجهتنا في إجراء الدراسة وعدم كفاية الورقة العلمية لإصدار خطط جديدة فإننا نركز من خلالها على أهمية توفير العلاج الهرموني بأشكاله حيث أثبت العلاج أنه أسرع وأكثر فعالية في ضبط نوب التشنج الطفلي من الفيغابترين -الذي لازال يحتل الخط الأول في حالات التصلب الحدي- لكن يبقى البحث جارياً حول دوره في تحسين التطور عند المرضى الذين ليس لديهم مرض عصبي مستبطن كمسبب للتشنج الطفلي وهذا يستدعي إجراء دراسات واسعة عن دراسة المقارنة ودراسة العقابيل طويلة المدى من حيث التطور والاختلاجات .

وقد ورد في الأدب الطبي أن ال ACTH متهم بإحداث ضمور دماغي عند استخدامه في علاج التشنج الطفلي لذلك اقترحت دراسة الصين استخدام المغنزيوم معه كعنصر حامي للدماغ وهذه تتطلب دراسات مستقبلاً حول هذا الدور للمغنزيوم .

ويجب الإشارة إلى أنه يبقى قرار العلاج فرادياً لكل حالة ولكل بلد بروتوكولات خاصة به وهنا يجب توحيد الخطط والبحث فيها وحول معايير علاج النوب أو التخطيط .

من الواضح الحاجة لدراسات متعددة المراكز للحصول على عينات وافية من المرضى وبخبرات عديدة وبطرق إحصائية دقيقة مع متابعة تفصيلية للمتغيرات وبنسبة مطاوعة أفضل من الأهل.

ضرورة إجراء توعية وتنقيف حول المرض وعقابيله وضرورة المتابعة الدورية وعدم التأخر في مراجعة

الأخصائي .

كلمة شكر

لأستاذ المشرف على البحث الدكتور سمير بقلّة .

والشكر للأستاذة أعضاء لجنة التحكيم الذين راجعوا البحث وأضافوا العديد من النقاط

والملاحظات من خبرتهم : د بشار اسكندر و د بشير خليل .

الزملاء الأطباء فرعي العصبية وأخص د أحمد الأحمد.

مستشفى الأطفال الجامعي استمارة طفل لديه تشنج طفلي

الاسم..... العمر
الجنس السكن رقم الإضبارة.....
الهاتف..... تاريخ المراجعة
ناريخ بدء العلاج..... العلاجات السابقة.....
مجموعة التشخيص خطة العلاج: (تكتب من قبل الباحث A/B)

ظروف الحمل : ظروف الولادة وما حولها :

التطور الروحي الحركي :

مفصل (مناسب متأخر التطور يناسب عمر)

قصة عائلية للصرع :

لفحص السريري: الوزن..... الطول..... محيط الجمجمة....

علامات عصبية شاذة :

التشخيص النهائي: تشنج طفلي خفي تشنج طفلي ثانوي ل.....

الفجوص المتممة : المخبريات : الخضاب شوارد كلس..... مغنزيوم الدم سكر

تخطيط الدماغ: عند القبول وقبل بدء العلاج

الطبقي المحوري : التاريخ النتيجة

المرنان : التاريخ النتيجة

المتابعة : تكرار الاختلاج :

تحسن تام

تحسن جزئي

عدم تحسن

نتيجة تخطيط الدماغ بعد أربعة أسابيع:

التطور الروحي الحركي بالمتابعة بعد 4 أشهر :

References:

1. West, William J. "On a peculiar form of infantile convulsions." *The Lancet* 35, no. 911 (1841): 724-725.
2. Pellock, John M., Richard Hrachovy, Shlomo Shinnar, Tallie Z. Baram, David Bettis, Dennis J. Dlugos, William D. Gaillard et al. "Infantile spasms: a US consensus report." *Epilepsia* 51, no. 10 (2010): 2175-2189.
3. Hrachovy, Richard A., and James D. Frost Jr. "Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome)." *Journal of clinical neurophysiology* 20, no. 6 (2003): 408-425.
4. TAGHDIRI, Mohammad Mahdi, and Hamid Nemati. "Infantile spasm: a review article." *Iranian journal of child neurology* 8, no. 3 (2014): 1.
5. Saemundsen, Evald, Petur Ludvigsson, and Vilhjalmur Rafnsson. "Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: A population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life." *Epilepsia* 49, no. 11 (2008): 1865-1870.

6. Fusco et al, Ictal electroencephalographic findings of spasms in west syndrome. *Epilepsia* 34,no.4 (1993):671-678.
7. Hancock, Eleanor C., John P. Osborne, and Stuart W. Edwards. "Treatment of infantile spasms." *The Cochrane Library* (2013).
8. Mackay, M. T., S. K. Weiss, T. Adams-Webber, S. Ashwal, D. Stephens, K. Ballaban-Gill, T. Z. Baram et al. "Practice Parameter: Medical Treatment of Infantile Spasms Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society." *Neurology* 62, no. 10 (2004): 1668-1681.
9. Kossoff, Eric H., Adam L. Hartman, James E. Rubenstein, and Eileen PG Vining. "High-dose oral prednisolone for infantile spasms: an effective and less expensive alternative to ACTH." *Epilepsy & Behavior* 14, no. 4 (2009): 674-676.
- 10 . Hrachovy, Richard A., James D. Frost, Peter Kellaway, and Thomas E. Zion. "Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms." *The Journal of pediatrics* 103, no. 4 (1983): 641-645
11. Glaze, Daniel G., Richard A. Hrachovy, James D. Frost, Peter Kellaway, and Thomas E. Zion. "Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone." *The Journal of pediatrics* 112, no. 3 (1988): 389-396.

12. Hussain, Shaun A., ShlomoShinnar, Grace Kwong, Jason T. Lerner, Joyce H. Matsumoto, Joyce Y. Wu, W. Donald Shields, and Raman Sankar. "Treatment of infantile spasms with very high dose prednisolone before high dose adrenocorticotrophic hormone." *Epilepsia* 55, no. 1 (2014): 103-107.

13. Tiwari, Lokesh, and Manish Kumar. "Oral Prednisolone Versus Intramuscular Corticotropin in West Syndrome." *Pediatric neurology* (2016).

14. Takeuchi, Yoshihiro, Tomoyuki Takano, Junko Abe, Shoichi Takikita, and Masaki Ohno. "Thyrotropin-releasing hormone: role in the treatment of West syndrome and related epileptic encephalopathies." *Brain and Development* 23, no. 7 (2001): 662-667.

15. Clynen, Elke, Ann Swijsen, Marjolein Raijmakers, Govert Hoogland, and Jean-Michel Rigo. "Neuropeptides as targets for the development of anticonvulsant drugs." *Molecular neurobiology* 50, no. 2 (2014): 626-646.

16. Fawcett et al, "Magnesium: physiology and pharmacology." *British journal of anaesthesia* 83, no. 2 (1999): 302-320.

- 17 .Crowther, Caroline A., Janet E. Hiller, Lex W. Doyle, and Ross R. Haslam. "Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial." *Jama* 290, no. 20 (2003): 2669-2676.
18. Sinert et al, Serum ionized magnesium and calcium levels in adult patients with seizures. *Scand J clin Lab invest* (2007); 67(3).
19. Zou, Li-Ping, Xu Wang, Chang-Hong Dong, Chun-Hong Chen, Wei Zhao, and Ruo-Yan Zhao. "Three-week combination treatment with ACTH+ magnesium sulfate versus ACTH monotherapy for infantile spasms: a 24-week, randomized, open-label, follow-up study in China." *Clinical therapeutics* 32, no. 4 (2010): 692-700.
- 20 .Lux, et al . "The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial." *The Lancet* 364, no. 9447 (2004): 1773-1778.
21. Pires ME, et al. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first line treatment: An open prospective study , *Epilepsy Res* 2013;105(1-2):189-94.

- 22 .Kayyali, Husam R., Ahmed Abdelmoity, and SalehBaeesa. "The role of epilepsy surgery in the treatment of childhood epileptic encephalopathy." *Epilepsy research and treatment* 2013 (2013).
23. BiltonJY,et al . A randomized controlled study of flunarizine as add on thaerapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasm.Epilepsia 2012;53(9): 1570-6.
24. Lux, Andrew L. "Latest American and European updates on infantile spasms." *Current neurology and neuroscience reports* 13, no. 3 (2013): 1-8.
25. Wanigasinghe, Jithangi, CarukshiArambepola, Shalini Sri Ranganathan, SamanmalieSumanasena, and GanganiAttanapola. "Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin on immediate and continued spasm control in West syndrome." *Pediatric neurology* 53, no. 3 (2015): 193-199.